

令和 元年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16145

研究課題名(和文)大規模ゲノム情報解析を加速する並列計算システム

研究課題名(英文)A system for accelerating large-scale genome analysis

研究代表者

笠原 雅弘 (Kasahara, Masahiro)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：60376605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：従来から長らく研究されてきた数値計算によるシミュレーション等の並列計算研究では演算器の利用効率が高いことが求められてきた。しかし、自然科学では発見は一度きりであり、ゲノム分野における並列計算では演算の実行よりもプログラムの作成にボトルネックが存在していることが多い。そこで、ゲノム解析に適した「composable なコンテナシステム」、「学習量が少なく済み、記述量も少ないワークフロー記述システム」、「商用クラウドやHPCクラスターを便利に使うためのシステム」など、各種のシステムソフトウェアを開発しフリーソフトとして公開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム研究など、数多くのグループ・企業が提供しているソフトウェアを組み合わせることで大規模データを解析する発見科学の計算を「(速くではなく)早く」実行するシステムにより各種の研究や開発が大きく加速される。ゲノム研究だけではなく、自然言語処理や深層学習を含む機械学習分野でも類似の問題を抱えており、これらの分野でも研究・開発が加速される。

研究成果の概要(英文)：Traditional researches in parallel computing were often geared toward more efficient use of CPU or other units. On the other hand, we usually have to compute only once for findings in natural sciences. Therefore, the main bottleneck in parallel computing in genome analysis is the time for programming, not the time for computation. To this end, we developed (1) composable container system, (2) workflow description system that requires a minimal amount of learning and description of workflows, (3) a system for easily using commercial cloud computing or HPC clusters. Those tools are released under open-source licences.

研究分野：ゲノム科学

キーワード：ワークフロー 再現性 コンテナ仮想化 並列計算 パイプライン ゲノム科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HiSeq X Ten や PacBio RS II, Oxford Nanopore MinION など超並列 DNA シークエンサーは医学を中心に生物学と関連する幅広い分野で利用されるようになった。ゲノムの新規解読、一塩基・構造多型の発見、遺伝子発現解析、エピゲノム解析、メタゲノム解析など、あらゆる解析が DNA シークエンサーによる観測を通して行われている。DNA シークエンサーが同一試薬コストで解読できる塩基数は (申請当時までの) この9年間で1万倍近くになっており、最大出力の HiSeq X Ten は一年間に Blu-ray ディスク 1万8千枚分もの塩基配列を出力することができた。

急速なゲノム関連データの増加に対応して、ゲノム解析拠点では競って計算資源を拡張している。例えば、英国の Sanger Institute では 2021 年までに少なくとも 55,000CPU コアと 80PB の記憶装置を整備する予定であり、中国 BGI では約 28,000CPU コアと約 30PB の記憶装置を現有 (当時) している。日本でも国立遺伝学研究所の約 11,000CPU コアと約 7PB、東京大学医科学研究所の約 11,400CPU コアと約 34PB を現有 (当時) するなど、大型計算機が着々と整備されてきている。これらの計算機資源を利用して各国でより大規模なゲノム解析を行う技術開発を進めている。

しかし、ゲノム分野において日常的に行われている計算は、以前より情報科学や工学の分野で行われてきた数値計算によるシミュレーションをメインに行う大規模並列計算と本質的に大きく異なる性質を多く持っている。このため、ゲノム分野において行われている並列計算や求められている計算を実行するうえで、数多くの非効率が発生し、スーパーコンピュータの演算性能ではないところにゲノム解析のボトルネックが数多く発生しており、導入した高額なスーパーコンピュータのポテンシャルを活かしきれていない。

2. 研究の目的

大規模並列計算を必要とするゲノム分野の研究において発生している様々な問題を理解し、それらを解決するためのシステムソフトウェア (ミドルウェア) を開発する。従来から最も数多く行われてきた並列計算の研究分野では、アルゴリズムやハードウェアを工夫することにより多くの演算器をなるべく高い演算効率で利用することに多くの努力が注がれてきた。これは、研究のターゲットの多くが大規模数値シミュレーションであり、演算器を増やして演算効率を上げることがサイエンスの目的とある程度合致していたためである。一方、自然科学の発見は一度きりであるという性質上、ゲノム分野においては解析プログラムの多くは1回しか実行しない書き捨てるプログラムである。データを増やしたときやプログラムにバグがあった場合に再実行することはあるものの、カスタマイズを何ら施さない同一のプログラムを2回以上走らせることは、どちらかという稀である。このような状況では演算効率よりプログラミングの効率を高めるべきである。なぜなら、数値計算によるシミュレーションではパラメータや入力を変え何度も実行するため演算時間が主要であるが、ゲノム解析においては「バグの無いプログラムをとにかく動かして最初の結果を得るまで」が主要な時間消費であり、サイエンスを進める速度に最も効いてくる。

そこで、本研究では自然科学の分野、特にゲノム解析にターゲットを定めて並列計算における数々のボトルネックを解消することを指向し、「速い並列計算より早い並列計算」を実現するための手法を考え実装する。

3. 研究の方法

紙面スペースの制約のため、主な項目に絞って以下に方法の概略を述べる。

ゲノム情報解析においては様々な研究グループが開発したソフトウェアを組み合わせるパイプラインを作成することが非常に多い。例えば疾患関連遺伝子の探索であれば、マッピングやリアラインメント、多型発見、フェージング、連鎖解析、パスウェイ解析など多くのソフトウェアを組み合わせる。しかし、大規模で実用的な解析パイプラインを開発するためには研究者が数ヶ月～1年以上を要することが多い。

その理由の一つは、研究用のソフトウェアはプロのソフトウェアエンジニアではなく大学院生やポスドクが主に開発しているため、開発者と異なる計算機環境では動かない、もしくは動かすことが困難であることにある。そこで、環境の違いを吸収しソフトウェアのインストールを半自動化するシステムソフトウェアを開発する必要がある。環境の違いを自動で吸収する仮想化処理には一定のオーバーヘッドが掛かるため、並列計算の応用分野ではあまり用いられてこなかった。ゲノム分野では Docker 等の仮想化を用いる方法等が提案されているが、設定には管理者権限を必要とし前述の大規模ゲノム解析拠点では何れも動作しない(注:当時。現在では Docker または Singularity が動作する拠点が多くなっている)。また、仮に一部の拠点において利用が可能であっても、全ての拠点で利用可能でなければ両方を用いる利用者の手間は倍加してしまう。そこで、root 権限を用いずに古い OS でも動作することが可能な rootless コンテナエンジンを開発する。

二つ目の理由は、複数のソフトウェアを組み合わせるパイプライン処理を記述するためにあまりにも多くの時間が掛かることである。パイプライン並列処理を記述するソフトウェアには、ゲノム処理向けの Ruffus (Goodstadt, 2010), Snakemake (Koster, 2012), Bpipe (Sadedin et al, 2012)、汎用の Swift (Zhao et al, 2007) や GUI ベースの Galaxy (Giardine et al, 2007) などが挙げられるが、入出力のファイル名を明示的に生成する必要があるなど比較的長い記述が必要であり、特定のプログラミング言語を要求するなど学習コストも高い。そこで、短期間に習得でき、簡潔にパイプラインを記述できるシステムソフトウェアを開発する必要がある。また、多くのパイプライン記述言語では特定の言語やドメイン特化言語を習得することをユーザーに求めており敷居が高い。そこで、ユーザーの好きなプログラミング言語を用いてパイプライン処理を記述することのできるワークフロー記述システムを開発する。

他にも、ゲノム情報処理における大規模パイプライン計算では様々な実行時エラーが発生し、計算が止まることが問題となっている。100台の計算機を用いる場合には故障頻度も100倍となるため、計算中に計算機が壊れる可能性は非常に高いが、壊れた時点から計算を再開するために研究者の介入が必要となり、研究者の時間を大きく奪っている。そこで、計算機の故障を検知し、必要な再計算を自動で行うシステムソフトウェアを開発する必要がある。また、並列ファイルシステムは過負荷で一時的にアクセス不能になるが、ほとんど全ての解析ソフトウェアはこのようなエラーを許容しないため、システムソフトウェアが一括してファイルアクセスのリトライを行うことで計算の中断頻度を大きく減らすこともできる。

4. 研究成果

全ての計算機クラスター上で簡単に解析ソフトウェアをインストールすることができ、かつ再現性のあるワークフローを実現するために HPC クラスター上で動作させるコンテナシステムについて開発を行った。当初は Docker の利用を想定していたがアカデミア向けのスーパーコンピュータではセキュリティ上の懸念やメンテナンスのコストが高いこ

ともあり、ゲノム解析向けのスーパーコンピューターでは Docker は必ずしも利用が出来ないことが多い。また、Docker や Singularity はゲノム解析向けのワークフロー実行に対しては composability が極めて低く使い勝手が悪かった。これらの問題を解決する新しいタイプのコンテナシステム LPMX の設計・実装を行った。新システムでは、コンテナ内のプロセスからホスト上の実行バイナリや他コンテナ上の実行バイナリをシームレスに実行できる仕組みを導入し、ゲノム解析パイプラインを開発する際に重要となる composability の高さを実現した。これによりユーザーのゲノム解析パイプライン開発に必要な時間を大きく短縮した。

商用クラウドの Amazon EC2 を中小の研究室でゲノム解析に利用する際にはブラウザからの操作を用いるのが推奨される方法であったが、仮想マシンや VPC、スナップショットや DNS 情報を管理するコマンドラインツール `taw` を作成し、中小規模の研究室での主な利用シナリオにおいて、ユーザーが短期間に学習でき、短時間で必要な計算機資源の構築をクラウド上で行えるシステムを作った。

以前より開発をしていた Tiny Cloud Engine の経験をベースに、ゲノム研究の現場において実用的なワークフローの並列実行エンジンを開発・設計・実装を進めた。特に、生物学研究でよく使われているいくつかのスーパーコンピューターセンターにおける使用を調査し、様々なネットワーク構成・セキュリティ構成においても動作することができるようにモジュール設計を改良した。大規模ゲノム化移籍で頻出するタイプの、通信が必要となるデータ分割式の並列計算を非並列アルゴリズム実装をベースにして簡便に記述する手法をいくつかのアプリケーションにおいて検討し、精度と性能の評価を行った。アプリケーションのファイルアクセスを自動で追跡するライブラリについて、移植性や動作の制限について現状の問題点を回避する方法を開発した。

また、解析に使用する巨大なデータファイルを計算に先立って移動する必要が無いように、データファイルの位置がローカルでない場合の処理ルーチンを実装した。ファイルの実体のリモートでもローカルでもどちらでもアクセスできるように、暗号化および認証を行う安全なデータ転送プロトコルを設計・実装・公開した。また、リモートにデータが存在する解析結果を簡便に表示するために、リモートに存在する画像や HTML ファイルを透過的にローカルのビューアーやブラウザで開くことのできる機能も実装・公開した。リモート側から可能な動作の制限システムを実装・公開した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

1. Yang X, Kasahara M, LPMX: Local Package Manager X edition & `taw`: Tiny Amazon Wrapper, 第 23 回オープンバイオ研究会, 北陸先端科学技術大学院大学, Mar 8, 2019
2. Kasahara M, Things that Docker does not Provide for Genome Informatics, Biohackathon 2018 Symposium, Hotel Ichibata, Dec 9, 2018

〔図書〕(計0件)

該当無し

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

該当なし

取得状況（計 0 件）

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

LPM: Local Package Manager (<http://lpm.bio/>)

LPMX: Local Package Manager X (<https://github.com/JasonYangShadow/lpmx>)

taw: tiny Amazon wrapper (<https://github.com/mkasa/taw>)

Openwait: (<https://github.com/mkasa/openwait>)

TCE: Tiny Cloud Engine (<http://ka.cb.k.u-tokyo.ac.jp/tce/>)

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。