

Kobe Recommendation

The symposium on peta-flops supercomputing system for biology has been held at Kobe in 28-29 March 2008 with 16 Researchers and over 60 audiences to identify the utility of peta-flops order supercomputing facilities to be build in Japan and discussed how scientific community, life science in particular, to make best use of such resources. While the immediate issue for Japanese government and research community is to make the best use of Peta-flops supercomputer project in progress, it was widely recognized that such computing power will be made available for broad range of scientific community in the next decade. Thus, the real question is that how to make use of such extensive computing resources for biology and medicine in general.

Concurrently, there are global efforts to create integrated models of cells and organs as signified by Osaka Accord (Dec 2007) and Tokyo Declaration (Feb 2008). Participants reaffirmed importance of Osaka Accord and Tokyo Declaration, and agreed that there should be a consolidated effort globally to move forward the integrated science of biological systems for physiology and medicine.

In order to achieve the long term objectives to create highly accurate virtual human model, a series of milestones shall be defined. Proposals have been made to define intermediate benchmark at both cellular and organ models.

The milestone goal for cellular models shall be:

“To create cellular models that can predict cellular responses against over 1,000 physiologically and pharmacologically relevant stimuli involving more than 100 representative drugs at more than 90% accuracy within the next 10 years. Such models should be able to provide computational predictions on robustness trade-offs, particularly the point of fragility of cellular systems against perturbations.”

A similar milestone shall be defined for organ models that is:

“To create interlinked multiple organ models that can make clinically relevant predictions for physiological functions and pharmacological responses. Such models shall be able to provide predictions of organ failures and means for their prevention or remediation in some selected cases”.

Definition of “cellular responses” and “organ’s reactions” and how to define accuracy is a

subject of discussions at the special working group. Two milestones are interrelated as improvement of organ models partly depends upon accuracies of cellular models. It was agreed that such a new project shall be initiated by Japanese government with a possible global alliance formation as an adjacent to the peta-flops computing project.

Participants agreed in the following points and decide to issue recommendations as outlined in this document.

Recommendations

- (1) Availability of extensive computing power as signified by peta-flops computing shall contribute to life science in a significant way by enabling computations that has not been possible before.
- (2) There should be a master strategic plan to make the best use of extensive computing power made available that has significant social impacts such as in medicine. The plan shall incorporate central pillars that integrate different scales of models and data (from molecules to organs/whole body) to deliver clinically and pharmacologically relevant computational models that can explain and predicts diseases states, progression, and drugs effects. At the same time, diversity of research shall be encouraged without undermining consolidated efforts.
- (3) Protein structure, function, and interaction predictions may enjoy benefit of increased computing resources as their time scale is likely to correlate with computing power available. Extensive computing power may be utilized to build extremely accurate models and to investigate dynamical properties for milliseconds-order for numbers of molecules with particular interests. At the same time, it can be used to make predictions of protein structures, and protein-protein and protein-ligand interactions genome-wide.
- (4) Research on cell-level model shall be incorporated into the project as it represents the most challenging aspects of multi-scale multi-level simulation that bridge molecules and organs. At the same time choice of cells to be studied shall be consistent with organ models and relevant diseases models. Heart muscle cells and liver cells shall be used because heart and liver will be main targets for organ models. Immortalized cells and primary cells shall be used for cellular level model studies due to availability of quantitative data, existing models, and their disease relevance. A part of efforts on this part may eventually leads to development of tumor models.

- (5) Precision models of cellular signaling systems may represent extremely challenging theme as it illustrates needs for multi-scale multi-level modeling involving membrane, extra-cellular environment, intra-cellular complex dynamics and microstructures, yet being significant foundation for organ level models. Receptor Tyrosine kinase and GPCR systems are representatives of such systems.
- (6) To create cellular models that can predict cellular responses against over 1,000 physiologically and pharmacologically relevant stimuli involving more than 100 representative drugs at more than 90% accuracy within the next 10 years. Such models should be able to provide computational predictions on robustness trade-offs, particularly the point of fragility of cellular systems against perturbations.
- (7) To create interlinked multiple organ models that can make clinically relevant predictions for physiological functions and pharmacological responses. Such models shall be able to provide predictions of organ failures and means for their prevention or remediation in some selected cases. Such a project shall start from organ models that are already well established. At the same time, initiation of organ modeling for less well investigated organs such as ovary and pancreas shall be encouraged.
- (8) Organ models shall have well defined benchmark criteria to measure the progress.
- (9) High precision measurement methods shall be developed to meet the need of modeling and their validation including sub-cellular and organ level imaging and quantitative measurements.
- (10) Further investigation shall be made on modeling of development. iPS cell may be used for a part of this research.
- (11) Information infrastructure for integrating global efforts shall be promoted to meet the need for global model and data sharing.
- (12) Education of a new generation of researchers who understand both computational, engineering, physics, and biological areas is of prime importance, and shall be promoted with substantial emphasis in high performance computing. A new national training program shall be initiated at all levels to offer a nation wide education program for generating “multilingual” students and researchers for computation, engineering, physics, and biology. Specifically, two weeks summer/winter school shall be established to materialize such an idea.

神戸提言

生物学のためのベタフロップススーパーコンピューティングシステムについてのシンポジウムが 16 名の研究者と 60 名以上の聴衆を集めて、2008 年 3 月 28 日、29 日の両日神戸で開かれ、日本に建設されるベタフロップススーパーコンピューティング施設の利用について、科学コミュニティ、特に生命科学が、このような資源をどのように有効に活用するかについて議論した。日本政府と研究コミュニティの当面の問題は、進行中のベタフロップススーパーコンピュータプロジェクトを最大限に活用することであるが、このようなコンピューティングパワーは、次の 10 年間に広範な科学コミュニティに利用可能であるだろうことは広く認識されている。それゆえ真の問題は、一般的に生物学および医学のためにこのような大規模なコンピューティングリソースをどのように活用するかである。

同時に、大阪宣言（2007 年 12 月）と東京宣言（2008 年 2 月）で合意されたように、細胞と臓器の統合モデルを作成するためのグローバルな取り組みがある。関係者は大阪宣言と東京宣言の重要性を再認識し、生理学および医学のための生物学的システムの統合科学に向けて進むために世界的に統合化された取り組みがあるべきであることが合意された。

高度に精緻なバーチャルヒューマンのモデルを作成するという長期的な目標を達成するには、一連のマイルストーンが定義されるべきだろう。細胞モデルと臓器モデル双方に中間的なベンチマークを定義するためのプロポーザルがなされた。

細胞モデルのためのマイルストンのゴールは以下のものであるべきである：

今後 10 年以内に 100 以上の代表的な薬物を含む生理学的・薬理的に明らかな 1000 以上の刺激に対する細胞のレスポンスを 90%以上の正確さで予測できる細胞モデルを作成すること。

このようなモデルはロバストネスの代償、特に perturbations に対する細胞システムの脆弱性のポイントについてコンピューテーショナルな予測を提供しうるべきである。

同様なマイルストーンは臓器モデルについても以下のように定義されるべきである：

生理学的機能および薬理的レスポンスを臨床的に明らかな予測を行うことができる相互にリンクした多臓器モデルを作成すること。このようなモデルはある限られた条件では臓器不全の予測やその進行抑制や治療のための方法を提供することが可能であるべきである。

「細胞のレスポンス」および「臓器の反応」の定義および正確さをどのように定義するかについては特にワーキンググループによる議論の課題とする。2つのマイルストーンは臓器モデルの改良は部分的に細胞モデルの正確さによるので、相互に関連している。

このような新たなプロジェクトはペタフロップスコンピューティングプロジェクトと並行して、国際的なアライエンスを持って日本政府によって始められるべきであることが合意された。

関係者はこの文書に概説したように以下のポイントについて合意し、提言を公表することを決議した。

提言

(1) ペタフロップスコンピューティングによって示される大規模なコンピューティングパワーが利用できることは、かつては不可能であったコンピューテーションを可能とすることによる顕著な方法によって生命科学に貢献するであろう。

(2) 利用可能となる大規模コンピューティングパワーを最高に利用するための、医学においてのような社会的に有意義なインパクトのあるマスター戦略プランがあるべきである。そのプランは、病気の状態、進行および薬物の効果を説明し予測することができる臨床的および薬理学的に明らかなコンピューティショナルモデルを供給するために異なるスケールのモデルとデータ（分子レベルから臓器・全身まで）を統合するための中心となる柱を含むべきである。同時に、研究の多様性は統合の取り組みをスポイルすることなく奨励されるべきである。

(3) タンパク質の構造、機能、および相互作用の予測はそれらのタイムスケールが利用可能なコンピューティングパワーと相関しているようであるので増大したコンピューティングリソースの利益を享受するかもしれない。大規模なコンピューティングパワーは非常に正確なモデルを構築し、数多くの分子のミリ秒オーダーの動的特性を調査するのに特段の興味を持って利用されるかもしれない。それと同時に、タンパク質の構造、タンパクタンパクおよびタンパク - リガンドのゲノムワイドな相互作用の予測に利用されうる。

(4) 細胞レベルのモデルの研究は、分子と臓器をつなぐマルチスケールマルチレベルシミュレーションのもっともチャレンジングな局面を表すので、このプロジェクトに組み入れられるべきである。それと同時に、研究すべき細胞の選択は臓器モデルおよび疾患モデルと一貫しておくべきである。心筋細胞や肝細胞は、心臓や肝臓が臓器モデルのメインターゲットであるがゆえに使用されるべきである。不死化細胞およびプライマリー細胞は、定量的なデータ、既存のモデル、およびそれらの疾患との関連性が利用可能であるように細胞レベルのモデル研究に使用されるべきである。この部分に関する取り組みのある部分は事実上癌モデルの開発につながるだろう。

(5) 細胞内シグナル伝達システムの精緻なモデルは、それが、膜、細胞外環境、細胞間複合体ダイナミクスおよび微小構造を含むマルチスケール・マルチレベルのモデリングのためのニーズを描写するがゆえに、極めてチャレンジングなテーマであろう。受容体チロシンキナーゼおよび GPCR システムは、このようなシステムの代表である。

(6) 今後 10 年以内に 100 以上の代表的な薬物を含む生理学的・薬理的に明らかな 1000 以上の刺激に対する細胞のレスポンスを 90%以上の正確さで予測できる細胞モデルを作成すること。このようなモデルはロバストネスの代償、特に perturbations に対する細胞システムの脆弱性のポイントについてコンピューテーショナルな予測を提供しうるべきである。

(7) 生理学的機能および薬理的レスポンスを臨床的に明らかな予測を行うことができる相互にリンクした多臓器モデルを作成すること。このようなモデルはある限られた条件では臓器不全の予測やその進行抑制や治療のための方法を提供することが可能であるべきである。このようなプロジェクトは、すでに十分に確立している臓器モデルからスタートすべきである。それと同時に、卵巣や膵臓のようなあまりよく検討されていない臓器のための臓器モデリングの開始も推奨されるべきである。

(8) 臓器モデルはその進歩を定量化するためによく定義されたベンチマーククライテリアを設定すべきである。

(9) モデリングのニーズとサブセルレベルおよび臓器レベルのイメージングと定量的測定を含むそのバリデーションに見合う高精度の測定方法が開発されるべきである。

(10) 発生のモデリングについてはさらなる研究がなされるべきである。iPS 細胞はこの研究の一部のために使用されるかもしれない。

(11) グローバルモデルとデータシェアリングのニーズに適合させるためにグローバルな取り組みを統合するための情報インフラを推進すべきである。

(12) コンピューテーショナル、工学、物理学領域および生物学領域の両方を理解する新世代の研究者の教育は最も重要な課題であり、ハイパフォーマンスコンピューティングにおいては相当な重点を置いて推進されるべきである。コンピューテーショナル、工学、物理学および生物学のための『マルチリンガル』な学生および研究者を育成するための国を挙げた教育プログラムをすべてのレベルで提供するために新たなナショナルトレーニングプログラムが開始されるべきである。具体的には、このようなアイデアを実現するために 2 週間のサマー/ウィンタースクールが開設されるべきである。