＜年次報告書＞
第 1 年度（2025 年度）
日 ASEAN 科学技術・イノベーション協働連携事業（NEXUS）
日本－インドネシア「バイオものづくり」研究領域

研究課題名（和文）	アジアにおける肝がんサブタイプを反映したオルガノイドパネルの構築
研究課題名（英文）	Establishment of an Organoid Panel Reflecting Liver Cancer Subtypes in Asia
研究期間	2025 年 10 月 1 日～2028 年 9 月 30 日

氏名	所属 部署　役職
筆宝 義隆	千葉県がんセンター 研究所　研究所長
秦 咸陽	理化学研究所 生命医科学研究センター　上級研究員

1. 研究進捗状況と成果

2025 年度は、胆管癌（CCA）および肝細胞癌（HCC）を模倣したマウス肝癌オルガノイドモデルの構築を進めた。CCA オルガノイドは予定通り作成を進め、HCC オルガノイドに関しては正常肝細胞オルガノイドの樹立まで成功した。特に、培養条件およびマトリックス組成を最適化することで、従来条件では困難であった肝細胞オルガノイドの安定培養を実現し、肝細胞マーカーを保持したモデル構築を達成した。これらの成果により、肝がんサブタイプを反映したオルガノイド創薬基盤の整備が進展した。

HCC については現状ではオルガノイドからの発がん誘導法が未確立なため、並行して HTVi 法とトランスポゾン発現系を組み合わせた in vivo 発がんモデルでの HCC 作成を進めた。NCYM 野生型およびアジア特有の NCYM 遺伝子多型（V71D SNP）の機能解析を行った。NCYM 野生型または SNP 型を、活性化 AKT あるいは MYCN と組み合わせてマウス肝臓に導入し、腫瘍形成能を評価した結果、NCYM 野生型と MYCN の共発現群で 1 例のみ腫瘍形成を認めたが、その他の群では明らかな発がん促進効果は認められなかった。さらに、RNA-seq 解析および PCR 解析により、NCYM SNP 型ではオートファジーや細胞ストレス応答関連経路の活性化が示唆された。NCYM 自体の直接的な発がん作用は限定的である一方、アジア特異的 NCYM SNP はオートファジー経路を介して肝がんの進展に関与する可能性が示唆された。

また、オルガノイドモデルを用いた創薬スクリーニングの実行可能性評価を行い、天然化合物ライブラリーから候補化合物を同定した。さらに、一分子解析技術を用いた検証により標的分子との直接相互作用を確認し、本研究で構築するオルガノイドモデルが創薬研究基盤として有用である可能性が示された。

国際研究交流においては、日本・インドネシア共同研究体制のもとでオルガノイド培養技術および創薬評価技術の共有を進め、次年度以降の現地研究環境整備と技術移転に向けた準備を進めた。研究人材育成では、日本人大学院生および技術員が中心となり、インドネシア人留学生への段階的な技術指導を実施した。オルガノイド作製技術および創薬スクリーニング技術の習得を通じて、次世代研究者の育成と、インドネシアにおけるオルガノイド研究基盤形成に向けた人材育成を推進した。

2. 代表的な成果事例

「招待講演」

(1)Ummi Maryam Zulfin , Kazuma Nakatani , Daisuke Muto , Seigi Yamamoto , Hiroyuki Kogashi , Kazuto, Kugou , Osamu Shimozato , Rohmad Yudi Utomo , Edy Meiyanto , Yoshitaka Hippo , Yusuke Suenaga, Human de novo gene NCYM regulates human-specific mitotic mechanisms in neuroblastoma, 第 48 回日本分子生物学会年会，パシフィコ横浜，2025/12/5「招待講演」

「学会発表」

(2)武藤 大将、中谷 一真、古樫 浩之、ゾルフィン ウミ、遠藤 亜紀子、才田 晴美、佐田 あかね、久郷 和人、長谷川 嘉則、筆宝 義隆、末永 雄介. NCYM は胆管癌においてオートファジーの活性化を伴い発癌を促進する. ポスター発表　第 48 回日本分子生物学会年会，パシフィコ横浜，2025/12/5

(3)ズファイロ ショファ、遠藤 亜紀子、ズルフィン ウミ、武藤 大将、才田 晴美、荒木 喜美、筆宝 義隆、末永 雄介. コンディショナル NCYM ノックインマウスの作製と膵臓オルガノイドへの応用. ポスター発表　第 48 回日本分子生物学会年会，パシフィコ横浜，2025/12/5