



## ムーンショット目標 2

2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる  
社会を実現

# 実施状況報告書

## 2025 年度版

---

生体内ネットワークの理解による

難治性がん克服に向けた挑戦

---

**大野 茂男**

順天堂大学 大学院医学研究科



## 【目 次】

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <a href="#"><u>生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦</u></a> .....                                      | 1  |
| PM：大野茂男（順天堂大学 特任教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用</u></a> .....                                          | 3  |
| 課題推進者：妹尾 浩（京都大学 教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用</u></a> .....                                          | 5  |
| 課題推進者：児玉裕三（神戸大学 教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>患者由来がんオルガノイド培養プラットフォームの開発とその応用展開</u></a> .....                                  | 7  |
| 課題推進者：佐藤俊朗（慶應義塾大学 教授）                                                                          |    |
| <a href="#"><u>オミックス解析基盤の構築・多階層統合解析プラットフォーム・データベースの構築と運用</u></a> ... 9                         |    |
| 課題推進者：片岡圭亮（慶應義塾大学 教授）                                                                          |    |
| <a href="#"><u>オミックス解析基盤の構築・多階層統合解析プラットフォーム・データベースの構築と運用</u></a> .. 11                         |    |
| 課題推進者：篠原正和（神戸大学 教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>患者生体データの統合解析・発症・浸潤・転移のネットワーク解析</u></a> .....                                    | 13 |
| 課題推進者：久保田浩行（九州大学 教授）                                                                           |    |
| <a href="#"><u>患者生体データの統合解析・発症・浸潤・転移のネットワーク解析</u></a> .....                                    | 15 |
| 課題推進者：山本陽一朗（理化学研究所 チームディレクター）                                                                  |    |
| <a href="#"><u>難治性がんの動物モデル、オルガノイドモデルの展開とネットワーク解析・生体データの取得、<br/>発症・浸潤・転移のネットワーク解析</u></a> ..... | 17 |
| 課題推進者：武部貴則（大阪大学 教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>イメージング解析プラットフォームの構築と運用・イメージングプローブ開発と応用展開</u></a> ....                           | 19 |
| 課題推進者：平塚徹（大阪国際がんセンター 主任研究員）                                                                    |    |
| <a href="#"><u>イメージング解析プラットフォームの構築と運用・イメージングプローブ開発と応用展開</u></a> ....                           | 21 |
| 課題推進者：浦野泰照（東京大学 教授）                                                                            |    |
| <a href="#"><u>幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析</u></a> .....                                  | 23 |
| 課題推進者：一條秀憲（東京科学大学 特別栄誉教授）                                                                      |    |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| <a href="#"><u>幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析</u></a> ..... | 25 |
| 課題推進者：永野修（藤田医科大学 教授）                                          |    |
| <a href="#"><u>幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析</u></a> ..... | 27 |
| 課題推進者：高橋暁子（公益財団法人がん研究会がん研究所 部長）                               |    |
| <a href="#"><u>がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出</u></a> .....   | 29 |
| 課題推進者：大野茂男（順天堂大学 特任教授）                                        |    |
| <a href="#"><u>がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出</u></a> .....   | 31 |
| 課題推進者：南康博（神戸大学 客員教授）                                          |    |
| <a href="#"><u>がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出</u></a> .....   | 33 |
| 課題推進者：藤田恭之（京都大学 教授）                                           |    |
| <a href="#"><u>がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出</u></a> .....   | 35 |
| 課題推進者：大澤志津江（名古屋大学 教授）                                         |    |
| <a href="#"><u>患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用</u></a> .....         | 37 |
| 課題推進者：垣内伸之（京都大学 特定准教授）                                        |    |
| <a href="#"><u>患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用</u></a> .....         | 39 |
| 課題推進者：今井 俊夫（神戸大学 特命教授）                                        |    |
| <a href="#"><u>患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用</u></a> .....         | 41 |
| 課題推進者：大野茂男（順天堂大学 特任教授）                                        |    |

# 2025 年度研究開発プロジェクト実施報告書

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

PM :

大野茂男（順天堂大学 特任教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

本研究では、膵がんをはじめとする難治性がんの予測・予防技術の確立を目指し、患者生体試料、オルガノイド、オミックスデータを統合した研究プラットフォームを構築し、早期発見バイオマーカーや治療標的分子候補の開発を推進した。

研究開発項目1では、膵がん患者の組織・膵液・臨床情報や患者由来オルガノイドを収集し、多層解析により膵がんの進行機構や早期診断バイオマーカー候補を同定した。また、AIを活用した血中miRNA診断法や画像診断技術を開発した。さらに、多階層オミックス解析プラットフォームの構築・運用を継続し、C-CATデータを活用して膵がんのドライバー異常の全体像と予後への影響を解明した。加えて、膵がん患者由来オルガノイドライブラリを構築し、薬剤耐性機構の解明と新たな薬剤への感受性を見出した。

研究開発項目2では、難治性がんの発症・浸潤・転移機構の解明と治療法開発を目的に、膵がんオルガノイドの擬似時系列やトランスオミックス解析、生成AIを活用した多細胞画像基盤モデルを開発した。また、多能性幹細胞由来オルガノイドによる肝がん微小環境モデルを構築し、新規治療標的の有効性を示した。加えて、高度なイメージング解析基盤や高感度プローブを開発し、AIによるがん診断・再発予測技術の有用性を検証した。

研究開発項目3では、腸内細菌叢、代謝、細胞老化、細胞死などの観点からがんの自然史を解析し、新たな創薬・治療コンセプトを提案した。さらに、膵がん超早期病変のバイオマーカー候補やがん幹細胞維持機構を明らかにし、超早期診断および予防・治療戦略の創出につながる知見を得た。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

今年度は、これまでに整備された膵がん超早期リソースや各種基盤技術を最大限に活用し、血中miRNA、CA19-9、AIを組み合わせた高精度診断技術の開発を進め、これまで発見が困難であったステージ0/I膵がんの早期診断実現に向けた重要な基盤を構築した。また、遺伝子異常、エピゲノム異常、微小環境変化の包括的解析により、新たな診断マーカーや治療標的創出につながる知見を獲得した。膵がんの予後改善に資する革新的な診断・治療戦略の実現に大きく貢献する。

### 2) 代表的な論文

【予防】Kawai M, Seno H et al., Polybromo 1/vimentin axis dictates tumor grade, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis in pancreatic cancer. *J Clin Invest.* 135, e177533, 2025. クロマチンリモデリング因子PBRM1を欠失させた膵発がんモデルマウスの解析から、PBRM1はVimentin発現制御を介して膵がんの病理学的分化度、転移能、化学療法感受性に重要な働きをしていることが示され、悪性度の高い膵がんに対してVimentin阻害剤が有効となる可能性が考えられた。

【予測】Yamaguchi T, Kodama Y et al., Deep Learning Detection of Direct and Indirect Imaging Findings Associated with Pancreatic Cancer on Contrast-Enhanced and Non-Contrast CT. *Radiology.* 319, e253122, 2026. 非造影および造影CTにおいて、膵がんの直接的および間接的な画像所見を検出するAIモデルを開発した。同AIは特に20ミリ以下の小膵がんの検出において高い性能を示した。今後、膵がんのハイリスク症例の絞り込みや、早期膵がんの拾い上げへの臨床応用に期待される。

【予測】Saito Y, Kataoka K et al, Real-world clinical utility of comprehensive genomic profiling in advanced solid tumors. *Nat Med.* 32, 690-701, 2026. C-CATデータを用いて膵がんを含む様々な悪性腫瘍におけるドライバー異常の全体像の解明および治療標的となる遺伝子異常やそれらが予後に与える影響の評価を行ったものである。今後、膵がん発症や治療効果の予測法を開発する基盤となる。

### 3) 代表的な特許

特許登録：山本陽一朗、検体を撮影した画像の分解能を向上させる画像処理、特許第7722757号、2025.8.4

特許登録：山本陽一朗、対象のラベルを推定するための因子パラメータを提案する提案装置、提案方法、提案システム、プログラム、ならびに、情報記録媒体、特許第7740776号、2025.9.8

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用】

課題推進者：

妹尾 浩（京都大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

正常、前がんから進行がんに至る様々な段階の膵（がん）患者由来のサンプル、臨床データなどからなる生体試料リソースプラットフォームを充実させた。遺伝子改変モデルマウスも併用した多層的なオミックス解析を行うなどして、正常や前がんを含む膵がんの自然史に沿った進行規定因子、バイオマーカー抽出を進めた。並行して、Stage 0/I など超早期～早期段階の膵がんを血中 miRNA により非侵襲的に診断する手法を AI による機械学習を併用して開発し、社会実装に向けた作業を進めた。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

多施設共同研究により、400 名を超える被検者の血中 miRNA を次世代シーケンサーを用いて網羅的に測定した。AutoML 技術を利用し、100 種の miRNA の発現量データを用いて 8 つのアルゴリズムを組み合わせ、膵がん患者を非がん対照者と識別するアンサンブルモデルを構築した。miRNA による膵がん患者と非がん対照者の識別モデルの性能を既存の腫瘍マーカーである CA19-9 と比較したところ、CA19-9 の AUC が 0.88 である一方、miRNA 単独では AUC 0.94、miRNA と CA19-9 を組み合わせたモデルでは AUC 0.99 と、より高精度に膵がん患者を非がん対照者と識別できた。ステージ 0/I の早期膵がんに限定すると、CA19-9 では AUC 0.81 である一方、miRNA 単独では AUC 0.92、miRNA と CA19-9 を組み合わせたモデルでは AUC 0.98 となり、早期膵がん患者でも高精度に非がん対照者と識別できた。同様に、無症状の早期膵がんにおいても CA19-9 は感度 0.29 であるのに対し、miRNA 単独では感度 0.48、miRNA と CA19-9 を組み合わせたモデルは感度 0.67 となり、膵がんの早期発見・診断に繋がる技術であることが示された。これらの結果を基盤として、早期発見・診断法の社会実装、膵がんの高リスク集団における膵発がん予測法の開発に向けた作業を進めた。

### 2) 代表的な論文

【予防】Kawai M, Fukuda A, Ikeda M, Iimori K, Mizukoshi K, Iwane K, Yamakawa G, Omatsu M, Namikawa M, Sono M, Masuda T, Fukunaga Y, Nagao M, Araki O, Yoshikawa T, Ogawa S, Hiramatsu Y, Tsuda M, Maruno T, Nakanishi Y, Saur D, Tsuruyama T, Masui T, Hatano E, Seno H. Polybromo 1/vimentin axis dictates tumor grade, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis in pancreatic cancer. *J Clin Invest.* 2025;135(11):e177533. doi: 10.1172/JCI177533.

膵発がんモデルマウスでクロマチンリモデリング因子 PBRM1 を欠失させたところ、前がん病変 PanIN が増加し、膵がんの分化度は低くなり、転移が増加し、化学療法に抵抗性を示し、生存期間が短縮した。PBRM1 欠損膵がんでは、上皮間葉転換マーカーVimentin の発現が増加し、細胞接着因子が低下し、上皮間葉転換が亢進し、転移が増加した。薬剤などで Vimentin 発現を阻害すると、膵がんの分化度が高くなり、転移が抑制された。ヒト膵がん組織においても PBRM1 と Vimentin の発現に負の相関がみられた。以上より、PBRM1 は Vimentin 発現制御を介して膵がんの発症、病理学的分化度、転移能、化学療法感受性に重要な働きをしていることが示され、悪性度の高い膵がんに対して Vimentin 阻害剤が有効となる可能性、さらには膵がんの発症予防への展開などが考えられた。

### 3) 代表的な特許

R7 年度中には新規の出願、登録はない。

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用】

課題推進者：

児玉裕三（神戸大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

難治性がんを中心に、健常人、前がん状態、早期がん、進行がんを含む様々な段階の患者生体試料、および画像を含む臨床データの取得、保存を継続し、プロジェクト全体で利用可能な研究リソースの構築を継続した。特に膵がんについては、各進行段階の組織採取とオルガノイドの樹立を行った。また、これらの生体資料および臨床情報を他の研究開発課題、研究開発項目と共有し、オミックス解析、イメージング解析、細胞生物学的解析、および数理科学的な解析が可能となるプラットフォームを確立した。

組織標本を用いた解析では、空間トランスクリプトーム解析を中心とした多層解析により、悪性化の初期過程における特徴的な遺伝子発現の変化を確認した。早期病変には既に進行がんとも共通する遺伝子発現プロファイルを示す上皮細胞が存在し、また周囲の微小環境においても房細胞の萎縮、炎症、線維化など、ダイナミックな変化が生じていることが確認された。多層解析により、一部の上皮細胞群が、このような微小環境のリモデリングに深く関与していることが示唆された（論文投稿中）。

オルガノイドを用いた解析では、免疫不全マウスへの移植により、進行がん由来のオルガノイドは増殖するのに対し、早期病変オルガノイドでは増殖は見られず、各々の生物学的な特徴を反映することが確認された。これらのオルガノイド培養上清、および生体試料集積で得た膵液を用い統合解析を行ったところ、各進行段階に応じて発現量が変化するタンパク質が複数同定された。これらは早期診断バイオマーカーの候補として、その有用性について検討を進めている。

臨床画像を用いた検討では、これまでに膵がんとの診断に至った症例の過去画像を検討により、早期病変の画像的特徴を抽出した。組織を含めた統合解析により、これらの画像変化は、上述の周囲微小環境の変化（萎縮、線維化など）を反映することが示された。AI を用いた画像診断プラットフォームを開発し、早期がんを含む膵がん検出プログラムの検証を行い、その臨床的有用性が示された（in press）。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

正常、超早期病変、早期病変という早期悪性化過程において、空間的トランスクリプトームを中心とする組織解析により時系列変化を捉え、各段階のオルガノイドを用い確証を得るという解析プラットフォームが確立された。超早期～早期の上皮の変化は、周囲の微小環境のリモデリングにより膵臓の形態変化をきたすが、AI を用いた臨床画像解析により同変化を捉えることが可能となった。

### 2) 代表的な論文

なし

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者由来がんオルガノイド培養プラットフォームの開発とその応用展開】

課題推進者：

佐藤俊朗（慶應義塾大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

肺小細胞癌 33 症例から計 40 ラインのオルガノイドを樹立し、全エクソン解析・トランスクリプトーム解析・免疫組織学・ニッチ因子依存性などの評価を行った。さらに、肺胞上皮オルガノイドに TP53・RB1 ノックアウトを行ったところ、非神経内分泌型小細胞癌に類似する表現型を生じ、EGF 非存在環境においても IGF-1 依存的な増殖を示した。

EGFR 変異を有する肺腺癌 31 症例において、EGFR-TKI による治療前後双方のサンプリングによりオルガノイドを樹立し、全エクソン解析・トランスクリプトーム解析・免疫組織学・EGFR-TKI 応答性などの評価を行った。EGFR-TKI 抵抗性肺腺癌の一部に扁平上皮癌関連遺伝子を共発現する basal-shift subgroup を見出し、NKX2-1 のノックアウトにより basal-shift 表現型と EGFR-TKI 抵抗性の獲得が再現された。さらに、basal-shift 型肺腺癌では CDKN2A/B の機能的欠損が多く、CDK4/6 阻害剤に感受性を有することも明らかにした。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

肺小細胞癌をオルガノイドにより神経内分泌型と非神経内分泌型に分類し、後者の系譜（肺胞上皮に由来すること）と成り立ち（TP53 及び RB1 ドライバー変異の獲得）を前向きに実証した。さらに、非神経内分泌型小細胞癌において特に IGF-1 による YAP1 及び AP1 活性化への依存性が高いことを明らかにし、創薬ターゲットとなりうることを提示した。

肺腺癌における EGFR-TKI 抵抗性獲得の分子メカニズムを新規に実証し、EGFR に代わるターゲットとして CDKN2A/B の機能的欠損を提示し、EGFR-TKI に代わる具体的後方治療戦略として CDK4/6 阻害剤を提案した。

### 2) 代表的な論文

【予測・予防】Fukushima, T, Toshiro S et al, An organoid library unveils subtype-specific IGF-1 dependency via a YAP-AP1 axis in human small cell lung cancer. **Nat Cancer.** 6, 874-891 (2025). <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00945-y>

肺胞細胞が TP53 及び RB1 ドライバー変異を獲得することにより小細胞癌が発生するというメカニズムの解明により、小細胞癌の予測法及び予防法の開発に貢献する。

【予防】Shinozaki, Toshiro S et al, Basal-shift transformation leads to EGFR therapy-resistance in human lung adenocarcinoma. **Nat Commun.** 16, 4369 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59623-3>

肺腺癌が NKX2-1 の機能喪失により特徴的なトランスクリプトーム変化を伴って EGFR-TKI 抵抗性を獲得するというメカニズムの解明により、EGFR-TKI 治療後再発予防法の開発に貢献する。

### 3) 代表的な特許

該当する事項なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【オミックス解析基盤の構築・多階層統合解析プラットフォーム・データベースの構築と運用】

課題推進者：

片岡圭亮（慶應義塾大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

本課題では、患者生体試料、および、それらから樹立したオルガノイドを用いて、多層的なオミックス解析（全ゲノム解析、RNA シークエンス、メタボローム解析、必要に応じてシングルセル解析など）とイメージ解析を進め、標準化した解析および解析データのシェアをできる研究基盤を構築し管理・運用することを目指す。本年度は、個体の生体試料とそれらから樹立したオルガノイドに関して、全ゲノム解析やデータ共有体制の構築を継続した。また、このようなプラットフォームを利用して、C-CAT データを用いて膵がんにおけるドライバー異常の全体像の解明および治療標的となる遺伝子異常やそれらが予後に与える影響の評価を行った（*Nat Med* 2026）。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

C-CAT データを用いた解析では、膵がん 約 4 千検体を解析し、他のがん 約 2 万検体と比較を行った。膵がんにおけるドライバー遺伝子変異頻度を評価した結果、頻度が高いドライバー遺伝子変異は *KRAS*、*TP53*、*SMAD4*、*CDKN2A*、*ARID1A*、*RNF43*、*KDM6A* 変異であった。さらに、治療標的となる遺伝子異常の割合を評価したところ、本邦・米国で承認薬があるレベル A 遺伝子異常は 1.8%に認められた。そのうち、本邦で承認薬があるレベル A 異常は 1.6%、レベル B の異常は 1.0%に認められた。固形がん全体だとレベル A は 16.6%、レベル B は 8.1%であり、膵がんでは有意に治療標的となる遺伝子異常が少なく、今後の治療開発が急務である難治がんであることが確認された。また、エビデンスレベル別の予後を評価したところ、膵がんでは、レベル A 遺伝子異常を有する症例はレベル C-E の異常を有する症例（対照群）に比べて CGP 後の予後は有意に良好であった。この結果は、膵がんにおいても他がん種と同様に承認治療薬のある遺伝子異常があると予後が改善されることを示す。

また、膵がんでの TMB-high（高腫瘍変異量）は 2.0%に認められ、これは固形がん全体での 8.5%に比べて低かった。CGP（包括的ゲノムプロファイリング）後のペムブロリズマブの奏効率を評価すると、奏効率は 30.8%であった。また、膵がんにおいて TMB-high は TMB-low に比較して CGP 後の予後は有意に良好であり、これは固形がん全体でも同様であった。このように、膵がんにおいては、TMB-high の割合が低いものの、ペムブロリズマブの奏効率・予後改善が他がん種と同様に認められ、膵がんにおける TMB-H は他がん種における TMB-H と同様の臨床的意義を有することを明らかにした。

### 2) 代表的な論文

【予測】Real-world clinical utility of comprehensive genomic profiling in advanced solid tumors. Saito Y, Horie S, Kogure Y, Mizuno K, Ito Y, Mizukami Y, Kim H, Tamura Z, Koya J, Funakoshi T, Hirata K, Kataoka K. *Nat Med*. 2026; 32(2); 690-701.

本論文は、本研究で用プラットフォームを利用して、C-CAT データを用いて膵がんを含む様々な悪性腫瘍におけるドライバー異常の全体像の解明および治療標的となる遺伝子異常やそれらが予後に与える影響の評価を行ったものである。今後、膵がん発症や治療効果の予測法を開発する基盤となる。

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【オミックス解析基盤の構築・多階層統合解析プラットフォーム・データベースの構築と運用】

課題推進者：

篠原正和（神戸大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

1. 生体試料および生体試料由来オルガノイドの包括的メタボローム解析を用いたがん超早期発症機序の解明：患者由来検体・オルガノイドを用いた脂質・水溶性代謝物解析を推進し、早期・超早期病態に関連する代謝物候補を見出すとともに、代謝物変動に関連する蛋白質変動をプロテオーム解析にて探索した。
2. 超早期膵がん発症モデルマウスの包括的メタボローム解析を用いたがん超早期発症機序の解明：膵がん発症までの時系列に沿って代謝物プロファイル解析を推進し、数理解析と組み合わせることによって超早期・早期病態に関連する代謝物候補を見出すとともに、代謝物変動に関連する蛋白質変動をプロテオーム解析にて探索した。また超早期・早期膵がん発症モデルマウスより樹立した培養細胞系などを用い、見出した代謝物ががん発症・進展にどのように関わっているか、そのメカニズム解析を進めた。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

個体の生体試料とそれらから樹立したオルガノイドに関する様々なデータ（臨床データ、画像データ、オミックスデータ、phenotype データなど）をサンプル共通で取得し、それらのデータが紐づけられた解析共有プラットフォーム構築を進めた。2025 年度より、神戸大学大学院医学研究科 質量分析総合センターにてプロテオーム解析も可能となり、DNA・RNA・蛋白質・代謝物という 4 階層にわたる多階層統合解析共有プラットフォーム構築が完了した。

#### 【参考文献】

1. 【予測・予防】MOB1 deletion in murine mature adipocytes ameliorates obesity and diabetes. Nishio M, Yamaguchi K, Otani J, Yuguchi K, Kohno D, Sasaki T, Kitamura T, Shinohara M, Soga T, Kawamura K, Sasaki AT, Oshima M, Hikasa H, Woo M, Sasaki T, Nishina H, Nakao K, Maehama T, Suzuki A. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Apr 29;122(17):e2424741122.  
成熟脂肪細胞における YAP の活性化が食事性肥満抵抗性・糖尿病発症抑制に作用することを解明し、また FGF21 が YAP の直接の転写標的となって、YAP の作用を発揮することを示した。YAP 活性化は過剰な細胞増殖を引き起こし発がんにつながるということが知られており、発がんの超早期を予測するバイオマーカーとなりうる点で予測に貢献する。また YAP 経路が臓器障害予防の開発に関して治療ターゲットとなりうる点で予防に貢献する。
  2. 【予防】Specificity mechanism of Group VIA calcium-independent phospholipase A2 toward truncated-oxidized phospholipids and its application for specific inhibitor design. Hayashi D, Batsika CS, Bourboul A, Shinohara M, Kanamaru K, Kokotos G, Dennis EA. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2025 Aug;1870(6):159655.  
発がんにおいても関与が示唆されている PLA2（ホスホリパーゼ A2）の酸価リン脂質に対する酵素活性を検討し、特異的阻害薬設計に向けた検討を行った。PLA2 経路が発がん治療ターゲットとなりうる点で予防に貢献する。
- 2) 代表的な論文：該当なし  
3) 代表的な特許：該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体データの統合解析・発症・浸潤・転移のネットワーク解析】

課題推進者：

久保田浩行（九州大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

膵がん発症の自然史を理解し、予測・予防につなげるため、また、大野 PJ 内でのオルガノイドリソースの利用促進のため、大野 G で取得した膵がんオルガノイドの RNAseq データ、約 200 サンプルを用いて擬似時系列解析をおこなった。具体的には、DSDA (direct sparse discriminant analysis)を用いて、オルガノイドを樹立した施設間差を超えて膵がんの発症順(健常から PanIN へ)に並べることに成功した。この結果、膵がん発症に伴い、増加または減少する複数の遺伝子を同定した。

オルガノイドの擬似時系列解析後、標準的な挙動をするオルガノイドを用いてトランスオミクス解析を行い、膵がん発症予防・治療で介入すべき分子とタイミングを同定する予定である。そこで、トランスオミクス解析により、発症に伴う多階層にまたがる変動に対して、「どの分子にいつ介入したら良いか」を推定する手法を開発した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

膵がんオルガノイドを用いて擬似時系列解析を行い、膵がん発症の一端が見えてきた。

### 2) 代表的な論文

Kato H., Kubota H. et al., Development of a severe rat refeeding syndrome model and mathematical modeling of the associated hypophosphatemia. *NPJ. Syst. Biol. Appl.* 12(1), 34, 2026.

【予防】リフィーディング症候群(RFS)は低栄養患者への再栄養により惹起され、重篤な場合は死に至る。RFSの顕著な表現型は低リン血症である。そこで、RFSによる低リン血症を再現する数理モデルを作成し、その制御に①血中アミノ酸の寄与、②RFSに関与するホルモン、③臓器の初期リン濃度の重要性、④mTOR経路を介したリンのトランポーターの制御、を明らかにした。さらに、シミュレーションにより、RFSによる低リン血症を予防する方法を見出した。これらの結果は、膵がん発症時の重要な分子の同定・制御(予防や治療)法開発に貢献することが期待される。

### 3) 代表的な特許 なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体データの統合解析・発症・浸潤・転移のネットワーク解析】

課題推進者：

山本陽一郎（理化学研究所 チームディレクター）

## 1. 研究進捗状況と成果

### (1) 機械学習を用いた探索的イメージ解析技術の開発と実施

当該年度は、生成 AI 技術の応用展開を目的として、多細胞画像を基盤とする解析モデルの構築に着手するとともに、推論性能向上に向けた中間推論技術の開発を推進した。対象データとしては、病理画像およびオルガノイド画像を用い、さらに空間オミクス技術を導入することで、位置情報を伴う分子データを統合した解析基盤の整備を進めた。加えて、研究推進を加速するため、他の数理系研究チームと密接に連携し、アルゴリズム開発や研究アイデアに関する学際的な議論・交流を実施した。

### (2) 機械学習を用いた複合データの統合解析

当該年度は、細胞レベルの動態解析を基盤として、がんの時系列データに応用可能な数理・機械学習技術の開発を行った。特に、複合データを統合的に解析することで、がん進展に伴う細胞状態変化を時系列的に捉える解析基盤の構築を進めた。また、最新 AI 技術を生物学分野へ応用することで、これまでと比較して少数例データにも対応可能な解析技術の開発を実施した。さらに、本研究を通じて、プロジェクトの目的である「がんの自然史（超早期・早期・浸潤・転移）の理解」を深化させるための探索的研究を推進した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

医療現場で用いられる病理画像は病院ごとに色や質が異なり、手術前の生検検体と手術後の全摘検体では得られる情報も大きく異なる。AI にとって、これらのばらつきが予測精度を下げる「二重の壁（二つのドメインシフト）」となり、汎用的な AI の実現を阻んできた。今回の成果の概要として、AI の推論過程に医学的知識を中間推論として組み込む新しいアプローチを提示した(*npj Digit. Med.* 2026)。

### 2) 代表的な論文

【予測】Jun A, Yoichiro Y et al., Clinically informed intermediate reasoning enables generalizable prostate cancer prognostication through machine learning in limited settings. *npj Digital Medicine*. 9. 19 2026

AI の推論過程に医学的知識を中間推論として組み込む新しいアプローチを提示し、がん AI 予測における「二重の壁」である施設差や検体差に左右されにくいデータ効率の高い技術を構築した。これは「ドメインシフト問題」と呼ばれるがん予測 AI 汎用性の重要課題に対する新たな解決の方向性を示すものである。また、限られたデータや施設・検体間の差異が存在する実臨床下においても、高い汎化性能を有する予後予測 AI の実現可能性を示し、医療分野における信頼性の高い予測技術の発展に貢献した。

### 3) 代表的な特許

特許登録：PI 氏名：山本陽一郎、発明の名称：検体を撮影した画像の分解能を向上させる画像処理、登録番号（特許第 7722757 号）、登録日（2025. 8. 4）

特許登録：PI 氏名：山本陽一郎、発明の名称：対象のラベルを推定するための因子パラメータを提案する提案装置、提案方法、提案システム、プログラム、ならびに、情報記録媒体、登録番号（特許第 7740776 号）、登録日（2025. 9. 8）

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【難治性がんの動物モデル、オルガノイドモデルの展開とネットワーク解析・生体データの取得、  
発症・浸潤・転移のネットワーク解析】

課題推進者：

武部貴則（大阪大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

本研究開発課題の目的である、難治性がんの超早期・早期がんからがん発症・浸潤・転移にいたるプロセスにおいて鍵となる微小環境ネットワークの解明と、患者個人に最適な薬剤選択を可能とするプラットフォームの確立に向けて研究を進めた。まず、微小環境ネットワークを疑似化するオルガノイドとして新たに、肝臓内の多帯域肝組織を再現したオルガノイド A)、および間質系に臓器特異的な血管ネットワーク B)を補完した多細胞系オルガノイドをヒト多能性幹細胞から構築し報告した。これらのオルガノイドや構成細胞を用いて、がんの浸潤・転移メカニズム解明に資するアッセイ系やマウスへの移植による intravital imaging 系を構築・解析し、治療ターゲット候補に対する核酸医薬や薬剤の有用性を評価した。特に、血管ネットワークを保有する肝臓オルガノイドは、免疫不全マウスへの移植によって血液灌流したヒト肝臓特異的な複雑な微小血管を再構築可能であり B)、実際に、Cell Reports Medicine 誌 (2025 年) において従来のマウス実験では再現できなかったヒト肝臓特異的な肝障害を再現し、そのメカニズムとして肝微小血管障害の病態機序を解明するとともに、TGF- $\beta$  阻害によって病態が軽減することを報告した。また、臨床試験とオルガノイドにおける評価を並行的に進めることで、脂質代謝に関わる新規治療薬に関しての端緒的知見を得た C)。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

ヒト特異的な病態の微小環境を再現するのに有望な様々なヒト臓器オルガノイドモデルを構築し、病態のメカニズム解析および予測・予防・治療法の導出・評価に貢献する基盤を構築した。

### 2) 代表的な論文

- A) 【予測・予防】Reza, H. A., Takebe T et al. Multi-zonal liver organoids from human pluripotent stem cells. *Nature* 641, 1258-1276, 2025. ヒト多能性幹細胞からの帯域別肝細胞の誘導・融合により、転移形成に関わる空間的ゾネーション (代謝機能の分離) を再現した肝臓オルガノイドを創出した。早期段階における肝転移形成可能性の予測・予防法の開発に関し、再現・解析プラットフォームとして貢献する。
- B) 【予測・予防】Saiki, N., Takebe T et al. Self-organization of sinusoidal vessels in pluripotent stem cell-derived human liver bud organoids. *Nat Biomed Eng* 9, 1869-1885, 2025. 免疫不全マウスへの移植によって血液灌流下のヒト臓器特異的な微小血管網を再構成可能なオルガノイドは、より複雑なヒト特異的な病態の再現・機構解明が可能 (Cell Reports Medicine 誌、2026) であり、超早期・早期におけるメカニズム解析や介入法の評価に貢献する。
- C) 【予防】Li X, Takebe T et al. An oral, liver-restricted LXR inverse agonist for dyslipidemia: preclinical development and phase 1 trial. *Nat Med* 32, 883-893, 2026. ヒト肝臓オルガノイドと臨床試験のデータを組み合わせることで、疾患の高リスク状態における LXR 経路の阻害による薬理的な検証およびそのメカニズムに対する示唆を得たことから、予防法の開発・検証に有用性を示した。

### 3) 代表的な特許

該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【イメージング解析プラットフォームの構築と運用・イメージングプローブ開発と応用展開】

課題推進者：

平塚徹（大阪国際がんセンター 主任研究員）

## 1. 研究進捗状況と成果

### (概要)

昨年度に引き続き、イメージング解析プラットフォームの幅広い運用のための講習会等を実施した。特に、本年度は企業ユーザーへの拡大のため、SOP(Standard Operating Procedure)の作成に取り組んだ。

また、ヒト膵がんオルガノイドのライブイメージング結果を用い、数理解析やシミュレーションへの応用を行い、後半5年間の数理/AI解析・オミクス解析への応用可能性を提示した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

数理モデル、シミュレーション、AIなどの活用という目標を達成する上で、本年度は、これまでに取得した大規模な膵がんオルガノイドデータを用いた具体的な活用をすることができた。特に、オルガノイドのイメージングは、長時間の大規模な観察を時系列で撮影し続けることが困難であるため、数理的なモデルを活用することにより、その時間分解能を補うことができた。

### 2) 代表的な論文

1. 【予測】Hiratsuka, T., Peng, D. Multiplex Live Imaging Approaches to Interrogate the Interplay of Multiple Signaling Pathways. Cell Structure and Function 2026, 51 (1), 109-119. <https://doi.org/10.1247/csf.25129>.

本論文では、これまで膵がんにおいて適用してきたキナーゼ活性のライブイメージング技術をさらに発展させ、複数のシグナル経路を同時に観察し、ハイスループットな結果を得るための方法論を紹介した。

本成果は、生きたがん細胞におけるシグナル活性異常の予測法の開発に関して、複数のターゲットの活性を同時に検出する点で貢献する。

2. 【予測】Hiratsuka, T., Rognoni, E. Protocol for Detecting 3D Dermal Fibroblast Cellular Dynamics in Mice Using an Intravital Imaging Technique. STAR Protocols 2025, 6 (2), 103801.

本研究においては、申請者の持つ生体ライブイメージング法を皮膚線維芽細胞の観察を例に詳細に紹介した。

本研究は、生体内におけるヒトがん細胞の挙動を予測する予測法の開発に関して、培養細胞における知見を補完し、より実用的なものとする点で貢献する。

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【イメージング解析プラットフォームの構築と運用・イメージングプローブ開発と応用展開】

課題推進者：

浦野泰照（東京大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

本課題推進者は、イメージング解析プラットフォームの構築、及びイメージングプローブ開発に向けて、本年度は以下の研究を行った。

### (1) がんバイオマーカー酵素の発見に資する蛍光プローブ群の開発と臨床検体スクリーニング

当グループで開発した蛍光プローブライブラリーを、各種臨床検体由来サンプルへと適用してバイオマーカー酵素活性を探索する研究を今年度も実施し、肺がんバイオマーカーとして特定のグリコシダーゼが有効であることを見いだした。また本酵素活性によって細胞殺傷能が回復するプロドラッグ型低分子治療薬を設計・開発し、培養細胞での機能検証を経て、がんモデルマウスへの i.v. 投与によってがんの増殖が有意に抑制されることを明らかにした。本セラノスティクス技術開発戦略は、膵がんでも有効であると期待されるため、今後は PDX モデルなどを活用し、新規膵がん診断・治療技術の完成を目指す。

### (2) プローブ群応答の AI 解析に基づく患者の層別化と個別化医療サポート技術の確立

本年度で、がん研究会が持つ 39 種類の細胞×数百種類のプローブの応答パターンの取得を完了し、各種抗がん剤の効果の AI 相関解析から、いくつかの抗がん剤の効能を、数種類の蛍光プローブの応答パターンから予測可能であることを見いだした。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

酵素活性をトリガーとする、新規低分子がんセラノスティクス医療技術の開発に成功した。

### 2) 代表的な論文

【予測】1. Nakadate M, Kojima R, Seike N, Tachibana R, Fujita K, Tsuchiya R, Kamiya M, Plückthun A, Urano Y. Design of Antigen-Targeting Fluorogenic Probes Utilizing Intramolecular Addition Reaction of Protein-Dye Hybrids. *J Am Chem Soc* 2025, 147:30684-30693. doi:10.1021/jacs.5c04193.

抗体を活用した細胞表面抗原可視化蛍光プローブは、細胞選択的イメージングから臨床がん診断など様々な用途に有用であるが、always-on プローブであるため洗浄操作無しでの迅速イメージングは困難である。本研究では、抗原に結合するだけで蛍光の増強が見られる activatable 型蛍光プローブを、システムが導入された抗体模倣 DARPin タンパク質と新規蛍光母核シリコンピロニンを組み合わせることで、初めて開発することに成功し、低い背景シグナルで洗浄操作無しに in vivo でのがんイメージングが可能であることを明らかにした。本結果は、膵がん等のがん細胞表面抗原の迅速可視化を実現するものであり、多くの知見が蓄積されてきたマーカー抗原を活用した予後予測、治療の選択に大きく貢献する。

【予測】2. Wang Z, Kojima R, Kiji R, Fujita K, Tachibana R, Tsuchiya R, Uchiyama T, Minagawa Y, Mizuno T, Igarashi K, Noji H, Kamiya M, Urano Y. Low-Background Cancer Imaging with a Bioorthogonal Fluorescence Probe and Engineered Reporter Enzyme Bearing a Targeting Moiety. *J Am Chem Soc* 2026, 148:11492-11502. doi:10.1021/jacs.5c14173.

哺乳類の生体内に存在する酵素では分解されない「生体直交性」の高い蛍光プローブと、これを活性化可能なレポーター酵素のペアの開発に、オリジナル蛍光プローブ設計法と進化分子工学に基づく酵素改変手法を活用することで成功し、抗体を用いて当該酵素を集積させ、次に蛍光プローブを投与することで、腹膜播種がんモデルマウスの微小がんを極めて高い T/N 比で可視化することに成功した。本結果は、腹膜播種がんなどの高感度可視化を実現するものであり、治療効果診断と予後予測に大きく貢献する。

### 3) 代表的な特許：該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析】

課題推進者：

一條秀憲（東京科学大学 特別荣誉教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

がん細胞株の解析や発がんモデルマウスを用いたシングルセル解析等により、前がん病変における（１）細胞老化、（２）細胞競合、（３）細胞死の働きを解析した。

### （１）細胞老化

細胞老化のドライバー因子であることが報告されているヒストンアセチル基転移酵素 KAT7 に着目し、解析を進めた。細胞株を用いた解析の結果、亜鉛欠乏が KAT7 の活性を抑制することを示した。

### （２）細胞競合

細胞競合の分子機構の解明を目的に研究を行った。独自に構築した細胞競合モデルマウスを用いてシングルセル RNA シークエンスや空間トランスクリプトーム解析を実施した。がん変異を有する細胞周辺に特徴的な遺伝子発現変動を同定し、細胞競合への寄与を示した。

### （３）物理化学的ストレスによる細胞死

浸透圧ストレス環境に着目し、高浸透圧状況下での細胞の生存機構について研究を行った。浸透圧ストレス下で細胞生存を担う ASK3 の活性制御因子をゲノムワイド siRNA スクリーニングにより同定した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

細胞内の亜鉛量の減少が KAT7 の酵素活性を低下させることでヒストン修飾が変化し、遺伝子発現変動が誘導されることを明らかにし、報告した（代表的な論文 1）。

浸透圧ストレス状況下においてプロテアソームが ASK1 の分解を介して ASK3 の活性を制御し、細胞の生存に寄与することを明らかにし、報告した（代表的な論文 2）。

### 2) 代表的な論文

1. 【予防】Fujisawa, T., Takenaka, S., Maekawa, L., Ogawa, M., Kowada, T., Matsui, T., Mizukami, S., Kato, Y., Suzuki, M., Noma, H., Naguro, I. and Ichijo, H. “Pathophysiological Significance of Impaired KAT7-Dependent Histone H3K14 Acetylation During Zinc Deficiency.” Nat. Commun., 17, 1710 (2026).

本論文では、亜鉛欠乏による遺伝子発現変化の分子機構を解明した。亜鉛欠乏によりヒストン H3 の 14 番目のリジン残基のアセチル化 (H3K14ac) が低下することで遺伝子発現が変化することを見出した。膵がんにおいても亜鉛量の低下が報告されることから、亜鉛量の低下による遺伝子発現変動を標的とした膵がん予防法の開発につながりうる。

2. 【予防】Zhou, X., Watanabe, K., Morishita, K., Hamazaki, J., Murata, S., Naguro, I. and Ichijo, H. “Proteasomal regulation of ASK family kinases dictates cell fate under hyperosmotic stress.” J. Biol. Chem., 301, 110566 (2025).

本論文では、高浸透圧ストレス下においてプロテアソームが ASK ファミリーキナーゼ (ASK1 および ASK3) をどのように制御し、細胞の生存とアポトーシスを決定するかを解明した。プロテアソーム阻害により ASK1 が蓄積すると ASK3 が再活性化され、細胞は高浸透圧ストレスに対して感受性を増し、アポトーシスが促進されることを示した。物理ストレス化での細胞の生存機構を明らかにした報告であり、生存機構に介入し、早期にがん細胞を排除することで、予防作用につながる可能性がある。

### 3) 代表的な特許

特になし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析】

課題推進者：

永野修（藤田医科大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

### フェロトーシス抵抗性ニッチを標的とした治療・診断統合コンセプトの構築

がん幹細胞の生存基盤であるフェロトーシス抵抗性に着目し、オートファジー不全およびスプライシング異常が当該抵抗性の制御に関与することを明らかにした。とくに、スプライシングを介した遺伝子発現制御がフェロトーシス感受性を規定することを示した。さらに、早期膵がんオルガノイドおよび臨床体液検体を用いた解析により、可溶型 CD44 バリエント (CD44v) が前がん病変段階から上昇することを見出し、フェロトーシス抵抗性ニッチの形成と早期腫瘍発生を結びつけるバイオマーカーとしての有用性を示した。加えて、フェロトーシス誘導薬スクリーニングにより、CD44v 陽性がん幹細胞様細胞に選択的に作用する薬剤群を同定し、抗腫瘍効果を確認した。以上より、本成果は「フェロトーシス抵抗性ニッチを標的とした治療」と「早期診断マーカー」を統合する基盤的概念を提示するものであり、本研究課題の推進に重要な役割を果たした。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

がん幹細胞の生存基盤であるフェロトーシス抵抗性に着目し、フェロトーシス抵抗性ニッチを標的とした治療・診断統合コンセプトの確立を進めた。その結果、オートファジー異常や RNA 制御機構の変化がフェロトーシス抵抗性の形成に関与することを明らかにした。また、がん幹細胞関連分子の発現変動が膵発がん過程と関連する可能性を示した。

さらに、早期膵がんオルガノイド、マウスモデルおよび臨床検体を用いた解析により、膵発がん過程に関連する新規バイオマーカー候補を同定し、前がん病変を含む早期病変の検出への応用可能性を示した。加えて、フェロトーシス誘導薬の探索研究を実施し、がん幹細胞様細胞に対する有効性が期待される候補化合物を見出した。これらの成果は、フェロトーシス抵抗性ニッチを標的とした治療法開発と早期診断法開発を統合した新たな研究基盤を構築するものであり、本研究課題の目標達成に大きく寄与した。

### 2) 代表的な論文

【予防】Okazaki S, Nagano O\* et al., Drug repurposing screen identifies pimozide as a ROS-inducing therapy with anti-tumor efficacy in HNSCC PDX models. *Cancer Sci.* 117(2) 511-521. 2026 doi:10.1111/cas.70253. (\*責任著者)

難治性がんのフェロトーシス脆弱性に着目し、FDA 承認薬ライブラリを用いた薬剤スクリーニングを実施した。その結果、がん幹細胞様 HNSCC 細胞において選択的に酸化ストレス (ROS) を誘導し、増殖を抑制する既存薬ピモジドを同定した。さらに、本薬剤は PDX モデルにおいても抗腫瘍効果を示し、治療抵抗性腫瘍に対する新規治療戦略となる可能性を示した。本研究は、がんの発生・進展・再発に関与するがん幹細胞を標的とした治療法開発を通じて、難治性がんの発症や再発を未然に抑制する予防的医療の実現に貢献する成果である。

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【幹細胞、細胞死、細胞老化に着目した生体内微小環境ネットワーク解析】

課題推進者：

高橋暁子（公益財団法人がん研究会がん研究所 部長）

## 1. 研究進捗状況と成果

本年度は、膵がん患者由来ティッシュマイクロアレイや本領域内で樹立された膵がん患者由来オルガノイドを用いて解析を行い、超早期病変から浸潤性膵管がんが進行するにしたがって、ゲノムの Intergenic 領域由来の non-coding RNA が高発現することを明らかにした。また、加齢や肥満などの体内環境の変化によって体内に老化細胞が蓄積することから、さまざまなマウスモデルを用いて膵がん組織の1細胞 RNA シークエンス解析を行い、生体に加わるストレスによって変容した腫瘍微小環境が膵がんの進展に与える影響の評価を行った。さらに、イメージングプローブ開発チームと連携し、老化細胞特異的酵素活性スクリーニングによって同定したヒットプローブを、膵がんモデルマウスに投与することで、生体内で超早期病変を検出できるかどうか解析を行った。さらに、老化細胞において酵素活性が上昇している新規標的酵素を同定するとともに、イメージングによる早期診断の有効性の検証を行った。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

生物は加齢に従って体内に鉄が蓄積することが知られており、体内の老化細胞に蓄積する鉄が病態の発症に関与することが明らかになってきた。老化細胞は鉄依存性の細胞死（フェロトーシス）に対して抵抗性を示すことが報告されていたが、その詳細なメカニズムは不明であった。本研究では、細胞内の分解器官であるリソソームの機能がフェロトーシスの誘導に重要な役割を果たすことを明らかにした。正常な細胞ではリソソーム内部が酸性に保たれているが、老化細胞ではその機構に不全が生じるためにリソソーム内部が中性に近くなり、これにより二価鉄イオンがリソソームに局在化することで、フェロトーシスの原因となる脂質過酸化反応が起きにくくなる。リソソームを酸性化させる機能を持つ薬剤を処置すると、老化細胞がフェロトーシスを引き起こしやすくなることを発見した。このリソソーム機能異常が膵臓がん細胞や前がん病変でもおこっていたことから、リソソームの酸性度を制御することが、膵がんの超早期病変を標的とした新しい治療戦略となる可能性が示された。

### 2) 代表的な論文

【予防】Loo, T.M., \*Takahashi, A. et al., Senescence-associated lysosomal dysfunction impairs cystine deprivation-induced lipid peroxidation and ferroptosis. *Nature Communications*, 16, 6617, 2025

老化細胞の細胞死耐性機構の解析から、がん微小環境中の間質の老化細胞と膵がん細胞、抗がん剤処置により細胞老化が誘導された膵がん細胞に共通して鉄依存性細胞死であるフェロトーシスに耐性であることを見出した。これらの細胞にフェロトーシスを誘導できる薬剤を開発し、ゼノグラフトモデルや膵がんモデルマウスに投与することで、膵がんの発症と進展を抑制できることを示した。これらの新規治療法のシーズは、膵がんの超早期病変を治療できることから、予防法の開発に繋げることが期待される。

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出】

課題推進者：

大野茂男（順天堂大学 特任教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

### (1) 上皮細胞の極性制御機構から迫るがん発症プロセスの解明

膵がんの超早期予測を目指し、前年度までに、膵がんモデルマウス及び膵がん患者オルガノイドの発現データを用いたデータ駆動型解析から、極性分子・血中タンパク質を含む膵がん超早期バイオマーカーの候補を抽出した。今年度は、膵がんモデルマウスや初代培養細胞系を用いた実証を進め、膵がん超早期と位置づけられる ADM から PanIN 以降にかけて発現変動する分子を絞り込んだ。今後は、膵がんモデルマウスを用いた機能検証と多階層オミクス統合解析を進め、発症を規定するシグナルネットワークの解明と低侵襲な血液診断システムの構築を目指す。

### (2) がん幹細胞の非対称分裂から迫るがんの不均一化の解明

膵がんの予防介入を目指し、がん自然史に伴って出現する膵がん幹細胞の動態に着目した解析を進めた。前年度までに、細胞極性タンパク質 aPKC が膵がん幹細胞の非対称分裂を制御し、幹細胞性の維持に関与することを見出している。今年度は、網羅的な遺伝子発現解析を実施し、膵がん幹細胞において aPKC が発現調節する遺伝子群とその制御系を同定した。さらに、これら制御系が分裂に伴って不均等に分配され、膵がんの不均一性に関連することを見出した。本成果は、腫瘍組織内において異質性と悪性度の高いサブクローン細胞が生じる分子基盤を示唆する。今後は本機構を標的とした新たな膵がん予防戦略の創出を目指す。

### (3) がん細胞の代謝シフトから迫るがん進行プロセスの解明

前年度までに、aPKC による転写調節因子のリン酸化が代謝関連遺伝子の発現を介して、がん幹細胞の代謝を調節する分子機構を見出している。今年度は、ニワトリ絨毛尿膜 (CAM) への移植による機能評価系を新たに導入し、*in ovo*における本シグナル経路の機能解明に向けた予備結果を得た。今後は、本機構が正常から超早期・早期への遷移と悪性化にどう関与するかに着目した解析を進める。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

膵がんの超早期予測および予防的介入の実現に向け、データとバイオロジーの両面からの解析を進め、発症プロセスの鍵となる変動分子を複数特定した。本成果は、発症シグナルネットワークの解明と将来的な社会実装に向け、重要な基盤となる。

### 2) 代表的な論文

【予測】Tamori S, Matsuda C, Kasai T, **Ohno S**, Sasaki K\*, Akimoto K\*. Asymmetric cell division of ALDH1-positive cancer stem cells generates glycolytic metabolically diverse cell populations. *Sci Rep.* 15, 13932, 2025.

本論文では、腫瘍内で生じる代謝多様性の分子機構として、がん幹細胞が aPKC に依存して非対称分裂を行い、解糖系酵素を不均等に分配することで、細胞集団内に解糖系代謝の不均一性を創出することを明らかにした。ウェットな細胞生物学的解析と確率モデルを融合させることで、がん細胞集団が示す複雑な異質性の形成過程とその予測を提示した。本成果は、がん細胞の治療抵抗性を克服する基盤となり、代謝変容の理解と検出による膵がんの超早期予測への展開が期待される。

### 3) 代表的な特許

特になし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出】

課題推進者：

南康博（神戸大学 客員教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

これまで、極性分子（非古典的 Wnt 経路に関わる受容体や、その共役分子として同定した Rho ファミリー低分子量 G タンパク質）を切り口として、膵がんや肺腺がん、グリオブラストーマなどの難治性がんの進展機構を明らかにしてきた。本年度は膵がんに関心を絞って、膵がん自然史における極性分子の役割やその機能について解析を実施した。その結果、正常膵管上皮ではほとんど発現していないが、膵がん超早期病変において発現が顕著に増加する低分子量 G タンパク質を同定することに成功した。また、当該低分子量 G タンパク質の機能を明らかにするために、膵がん細胞株を用いた機能解析を実施したところ、鉄依存的細胞死であるフェロトーシスを抑制し、がん細胞の生存維持に寄与することを明らかにした。さらに、当該低分子量 G タンパク質が脂質代謝酵素の細胞内局在を制御することで、細胞膜や脂肪滴における多価不飽和脂肪酸の含有量を制御し、フェロトーシスを抑制する可能性が示唆された（論文作成中）。また、ハーバード大学 Hsu 博士らとの国際共同研究により、がん細胞がフェロトーシスを回避する分子機構として、アルデヒド脱水素酵素である ALDH7A1 が細胞膜中の NADH プールを生成すること、さらにフェロトーシス抑制分子である FSP1 の細胞膜への局在化を促進し、FSP1 が細胞膜中の NADH を利用して、過酸化脂質を除去することでフェロトーシスを抑制することを見出した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

正常膵管由来および High grade PanIN 由来のオルガノイドを用いた発現解析や、臨床検体を用いた DAB 染色から、正常膵管上皮ではほとんど発現していないが、High grade PanIN で高発現する低分子量 G タンパク質を同定した。さらに膵がん細胞株を用いて、当該低分子量 G タンパク質の機能解析を行ったところ、脂質代謝制御を介してフェロトーシスを抑制することを明らかにした。また、国際共同研究により新たなフェロトーシス抑制経路として ALDH7A1-FSP1 経路を明らかにした。

### 2) 代表的な論文

【予防】Yang JS., Minami Y. et al., ALDH7A1 protects against ferroptosis by generating membrane NADH and regulating FSP1, *Cell*, 188, 10, 2569-2585, 2025,

本研究では、細胞膜における NADH 代謝とフェロトーシス制御を結びつける新たな概念を提示した。アルデヒド脱水素酵素である ALDH7A1 が細胞膜上に局在しており、ALDH7A1 がアルデヒド代謝を行った際に生じる NADH が、細胞膜における NADH プールを形成していることを見出した。この細胞膜における NADH を利用して、フェロトーシス抑制因子である FSP1 が過酸化脂質を除去することでフェロトーシスを回避していることを明らかにした。また、ALDH7A1 は FSP1 への NADH の供給だけでなく、FSP1 自身の細胞膜への局在化にも関与していた。このように ALDH7A1 は NADH 供給・FSP1 の局在制御に二面からフェロトーシスの抑制に寄与していることを明らかにした。近年、フェロトーシスと膵がんの発症との関連が報告されていることから、本研究成果はフェロトーシス制御を介した膵がんの予防戦略の開発に貢献することが期待される。

### 3) 代表的な特許

該当なし。

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出】

課題推進者：

藤田恭之（京都大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

当該課題推進者藤田のグループでは、KC マウスを用いた独自の免疫組織染色スクリーニングを行い、細胞膜タンパク質 CD44 のバリエーション 6 (CD44v6) が、前がん病変である ADM で特異的に発現することを見出した。さらに、CD44v6 陽性 ADM 細胞の周辺にマクロファージが特異的に集積することが分かった。マクロファージを除去すると ADM の数・割合が減少することから、集積したマクロファージが ADM の産生を促進していることが明らかになった。これらのデータは、マクロファージが X factor の (少なくとも) 1 つであることを示している。2025 年度は、脾臓マクロファージのシングルセル RNAseq 解析を行い、野生型マウスの脾臓には存在しない、KC マウスの ADM に集積する特異的なマクロファージのサブタイプを見出し、それらに特異的な遺伝子を複数同定することに成功した。またその機能解析の結果、マクロファージがもたらす ADM 周囲のマトリックスの変化が前がん病変の形成や進展に大きな役割を果たすことが明らかになってきた。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

2025 年度は、脾臓マクロファージのシングルセル RNAseq 解析を行い、野生型マウスの脾臓には存在しない、KC マウスの ADM に集積する特異的なマクロファージのサブタイプを見出し、それらに特異的な遺伝子を複数同定することに成功した。またその機能解析の結果、マクロファージが分泌する Fibronectin など ADM 周囲のマトリックスの変化が前がん病変の形成や進展に大きな役割を果たすことが明らかになってきた。

### 2) 代表的な論文

該当なし

### 3) 代表的な特許

該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【がん超早期・早期病変に対する細胞生物学的治療コンセプトの創出】

課題推進者：

大澤志津江（名古屋大学 教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

細胞競合については、エキソサイトーシスを介した新たな制御機構を論文として発表した。また、Yki 活性化細胞を用いたスーパーコンペティションモデルの解析から、隣接細胞で活性化された JNK シグナルが Yki 活性化細胞群に作用し、スーパーコンペティションを促進することを見いだした。さらに、腫瘍組織に浸潤したマクロファージが死にゆく腫瘍細胞を貪食することで、Upd3 を介した炎症応答が増幅され、腫瘍成長が促進される分子機構の解析を進めた。加えて、片岡圭亮 PI との領域内共同研究として単一細胞 RNA-seq 解析を継続し、腫瘍の進行に伴って、腫瘍細胞とマクロファージの間に特徴的な細胞間相互作用が形成されることを示す知見を得つつある。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

がん遺伝子 Ras の活性化変異と細胞極性遺伝子 scribble の欠損を併せもつ腫瘍細胞において、カスパーゼ活性化に伴う PS 露出と ROS 産生が腫瘍内部へのマクロファージ浸潤および死細胞貪食を誘導し、さらに貪食マクロファージにおける貪食受容体 Draper シグナル依存的な炎症性サイトカイン Upd3 の産生が、周囲の腫瘍細胞群の JAK/STAT シグナルを活性化することで、腫瘍成長を促進することを明らかにした。

### 2) 代表的な論文

【予測】Eri H, \*Shizue O, et al., Macrophages promote tumor growth by phagocytosis-mediated cytokine amplification in *Drosophila* *Current Biology* 35, 3209-3227. e6, 2025

本研究では、ショウジョウバエ上皮がんモデルを用い、がん組織に浸潤したマクロファージが死にゆくがん細胞を貪食することで、かえって腫瘍成長を促進するという新しい現象を見出した。さらに、この腫瘍促進作用は、貪食したマクロファージが炎症性サイトカイン Upd3 (IL-6 ホモログ) を分泌し、腫瘍細胞群における炎症応答を増幅することで生じることを明らかにし、哺乳類の「IL-6 アンプ」に類似した機構の存在を示した。本研究成果は、マクロファージの貪食状態と Upd3/IL-6 様炎症応答を手がかりとして、腫瘍微小環境が腫瘍促進性へ転じる過程を予測するための基盤形成に貢献する。

【予測】Nanami A, Shizue O, et al., JNK signaling coordinates epithelial cell turnover through exocytosis in *Drosophila* ribosomal protein mutants *iScience* 28(6) 112587, 2025

本研究では、ショウジョウバエ上皮モデルを用いて、がん超早期に引き起こされる細胞競合の分子機構を解析した。その結果、JNK シグナルが活性化した敗者細胞ではエキソサイトーシスが亢進し、増殖因子 Wingless (Wnt ホモログ) の分泌が増加することを見出した。さらに、この分泌変化によって周囲の勝者細胞との間に Wingless シグナル強度差が生じ、この相対的なシグナル差が細胞競合を駆動することを明らかにした。これにより、細胞間シグナルの不均衡が細胞競合の起点となる新たな仕組みが示された。本研究成果は、細胞間の Wnt シグナル不均衡を、がん超早期における細胞競合の発生を予測する指標として位置づける点で、異常細胞排除過程の予測基盤の構築に貢献する。

### 3) 代表的な特許

該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用】

課題推進者：

垣内伸之（京都大学 特定准教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

研究開発項目1「患者生体データの統合解析に基づく最適医療（My Medicine）の要素技術の開発」の加速化を目的として設置された「膵がんの早期・超早期症例からのオルガノイドの樹立と運用（或いは、早期・超早期を含む膵がん検体の採取・オルガノイドモデルの開発とその利用）」タスクフォースとして、超早期病変から進行がんに至る様々な段階の膵がん患者より、がん組織およびその近傍の正常組織を採取・集積し、同一患者生体試料のリソースバンクを構築し解析する事で膵発がん基盤の解明を試みた。また、他臓器においても発がん基盤の解析を行った。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

膵がん患者および非膵がん患者から1000カ所を超える上皮細胞をレーザーマイクロダイセクション法によって取得した。取得した検体は全エクソン解析を行い、ドライバー変異の検出や、膵上皮細胞の再構築様式について検討を行った。その結果として、上皮細胞において陽性選択をうける遺伝子異常を同定した。また、そのような遺伝子変異が人生のいつの段階で生じたのかを系統樹解析によって明らかにした。さらに、得られた検体をトランスクリプトーム解析やメチローム解析にも供し、エピゲノム異常についても解析を進めた。

### 2) 代表的な論文

【予測】Yokoyama A, Seno H, Kakiuchi N et al., Somatic mosaicism in the buccal mucosa reflects lifestyle and germline risk factors for esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Transl Med.* 17(796), eadq6740

食道がんのドライバー変異クローンによって、正常な頬粘膜の上皮細胞が再構築される程度は、食道がんのリスク因子である年齢、飲酒、喫煙、胚細胞因子によって規定される。また、頬粘膜におけるドライバー変異を正確に定量することで、食道がんの存在を予測可能であることを示した。未病状態における発がんリスクを定量可能であるという点で、膵がん診療への応用が期待される。

### 3) 代表的な特許

なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用】

課題推進者：

今井 俊夫（神戸大学 特命教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

### (1) 前がん病変・超早期がんなどの各ステージの膵臓がんオルガノイドの樹立

本年度は、ヒト空間トランスクリプトーム解析データを参照した病期別分類を重点的に進めた。患者由来オルガノイドを正常、前がん、膵がんの病期様状態として整理し、樹立オルガノイドが早期がん状態を再現しうることを確認した。これにより、症例・株数の蓄積に加えて、前がんから PDAC に至る連続性を、遺伝子発現と空間情報に基づいて比較できる解析基盤が整った。また、同一患者由来クローンの解析から、培養条件により一部のクローンが選択される可能性も示され、今後の樹立・保存・解析条件を標準化する上で重要な知見が得られた。

### (2) 各病態ステージの膵臓がんオルガノイドを用いた悪性化機構の解明

本年度は、TP53 欠失同系統モデルの検証を進め、in vitro の足場非依存性増殖だけでなく、マウス造腫瘍性で悪性化転換を評価した。その結果、TP53 欠失により造腫瘍性が増強する一方で、同じ TP53 欠失モデル内にも増殖・造腫瘍性の差が認められ、TP53 欠失に加えて細胞状態やエピゲノム制御などの非遺伝的因子が悪性化を左右する可能性が示された。さらに、Matrigel 条件と soft agar 条件で薬剤応答を比較する評価系を整備し、エピゲノム制御など、足場非依存性増殖に関わる候補経路を抽出した。

### (3) 膵臓がんオルガノイドを用いた未病の早期診断・治療法の基礎的基盤の確立

本年度は、患者血清中の膵がん由来細胞外小胞(EV)を捕捉し、複数マーカーとの二重陽性 EV を定量する検証を進めた。膵がん患者血清では、非がん患者血清に比べて二重陽性 EV が増加する傾向を認め、血清 EV を用いた診断法の実装可能性が示された。一方で、超早期・早期がんの検出には現行の測定 EV 数では感度が十分でない可能性も明らかとなった。今後は、より多くの EV を解析できる測定系への改良、ならびに空間トランスクリプトームから抽出した候補マーカーの膵液での検証により、未病・超早期膵がんの検出精度向上を図る。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

最も重要な成果は、患者由来オルガノイドとヒト空間トランスクリプトーム解析を接続し、PanIN 様早期がん状態から PDAC 様状態までを実験的に比較する分類・評価基盤を構築したことである。これにより、患者検体のみでは継時的に追跡しにくい悪性化移行過程を、ゲノム、遺伝子発現、3D 細胞増殖・造腫瘍性、EV 表現型の複数指標で評価できるようになった。

### 2) 代表的な論文

・【予測・予防】Kakuta J, Ohba K, Ogasawara H, Okahara K, Emoto K, Sako H, Sekai M, Fujita Y, Imai T, Sakakibara Y. Comparative aptamer profiling reveals cell surface remodeling and the emergence of a noncanonical cell surface protein under oncogenic signaling. *RSC Chem Biol.* 2025;6:1941-1949. がん遺伝子シグナルに伴う細胞表面リモデリングをアプタマー・プロファイリングにより検出し、非典型的な細胞表面分子の出現を示した。分子の遺伝子発現ではなく、細胞表面局在や修飾状態の変化に基づく疾患の超早期予測法、および予防的介入標的の探索に、基盤技術として貢献する成果である。

### 3) 代表的な特許

該当なし

## 2025 年度実施状況報告書（成果）

【2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現】

【生体内ネットワークの理解による難治性がん克服に向けた挑戦】

【患者生体試料リソースプラットフォームの構築と運用】

課題推進者：

大野茂男（順天堂大学 特任教授）

## 1. 研究進捗状況と成果

昨年度に引き続き本年度も、慶應義塾大学、京都大学、神戸大学の3機関における膵がん臨床検体・オルガノイドリソースの整備・運用において、課題推進者所属の順天堂大学に配置したコーディネーターを中心に、各種の支援を継続した。各3機関の担当者との緊密な連携のもと、リソースの集積状況を倫理・知財・学術的側面から日常的にモニタリングして情報を集約し、課題推進者達と共有した。また、課題推進者間におけるリソースの迅速な共同利用を後押しするため、試料提供や臨床データの相互利用に伴う事務手続きや倫理申請を専門的見地から支援し、事務的負担の軽減を図った。さらに、統合データベースDBの構築支援として、プロジェクトにおける利用ルールの策定やデータ入力支援を行った。こうした包括的な支援をもとに、プロジェクト全体の研究基盤の最適化と効率化を推進した。

## 2. 代表的な成果事例

### 1) 目標達成に最も寄与する成果

コーディネーターによる一元的なマネジメント体制が定着したことで、3機関にまたがる臨床リソースの共同利用時に生じる事務的な障壁が格段に低減し、課題推進者間での臨床オルガノイドなどの共同利用が促進された。膵がん超早期の予測・予防に向けた有望な知見が得られ始めている。また、統合データベースの運用ルールの策定も進み、メタデータの円滑な登録・活用サイクルが構築された。以上の通り、リソース活用を最大化する支援プラットフォームと効率的な研究遂行を支える体制を構築できた。

### 2) 代表的な論文

特になし

### 3) 代表的な特許

特になし