

シンポジウム 4: 進行性尿路上皮癌の新しい薬物療法

Molecular Marker が切り拓く進行性尿路上皮癌治療の新時代

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野

大豆本 圭*・布川 朋也・古川 順也

抄録:

進行性尿路上皮癌の治療は、抗体薬物複合体と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法により全生存期間が劇的に延長した。しかし、腫瘍内不均一性に起因する治療感受性の違いが依然として課題である。本稿では、最新のバイオマーカー主導型臨床試験の結果に加え、AI による組織標本からの分子サブタイプ予測、ctDNA による早期モニタリング、および DDX31-EGFR 軸による癌進展機構の解明について概説し、次世代の個別化医療に向けた展望を論じる。

(西日泌尿. 88: 278-279, 2026)

キーワード: 進行性尿路上皮癌, Molecular Marker, 人工知能, ctDNA, DDX31

進行性尿路上皮癌におけるパラダイムシフトと課題

進行性尿路上皮癌 (mUC) の治療は、エンフォルトマブ・ベドチン (EV) とペムブロリズマブ (P) の併用療法を検証した EV-302 試験により、全生存期間 (OS) の中央値が 31.5 カ月へと劇的に延長し、歴史的な転換期を迎えた¹⁾。しかし、患者集団全体としての予後が改善した一方で、尿路上皮癌特有の極めて高い遺伝子変異量と「腫瘍内不均一性」に起因する治療感受性の違いが、臨床現場における最大の課題となっている。本稿では、複雑な病態に立ち向かうための多角的な Molecular Marker の最新知見を概説する。

最新治療の報告: 標的分子ごとの治療階層化と ADC の明暗

特定の分子異常を標的とした治療開発が急速に進展している。未治療の HER2 発現 mUC を対象とした RC48-C016 試験では、Disitamab Vedotin (DV) と Toripalimab の併用療法が、OS 中央値 31.5 カ月、奏効率 76.1% という圧倒的な有効性を示した²⁾。また、既治療の HER2 発現固形癌を対象とした DESTINY-PanTumor02 試験では、Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) が膀胱癌コホートを含む全体で奏効率 37.1% を達成し、有用な抗腫瘍効果を示した。さらに、FGFR3 遺伝子異常を有する既治療例に対し、経口 FGFR 阻害薬 Erdafitinib は化学療法に対して OS を有意に延長 (中央値 12.1 カ月 vs 7.8 カ月) させ、新たな標準治療としての地位を確立した。一方で、Trop-2 を標的とする Sacituzumab Govitecan の第 3 相試験 (TROPICS-04 試験) では標準化学療法に対する OS の優越性を示せず、ADC における標的抗原とペイロードの毒性管理の重要性が浮き彫りとなった。

AI による腫瘍内不均一性の可視化

尿路上皮癌の分子サブタイプは治療感受性を規定する。Blondel らは、日常診療で用いる H&E 染色標本から深層学習を用いて分子サブタイプを高精度に予測する AI モデル「Gex-Pred」を開発した³⁾。この技術により、分子サブタイプ予測精度は ROC AUC 0.94 と精度が高く、腫瘍内に Basal/Squamous 成分が混在する悪性度の高いクローンを空間的に特定可能となり、高価な遺伝子解析を介さずに個別化医療を推進する革新的なマーカー技術として期待される。

ctDNA による早期モニタリング

血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) は、リアルタイムに病態変化を捉える動的マーカーである。IMvigor011 試験では、根治術後の直列的なモニタリングで ctDNA が陽性となった患者へのアテゾリズマブの投与が生存期間を有意に延長させた一方、持続的に陰性の患者群は再発リスクが極めて低く良好な予後を示した⁴⁾。ctDNA は治療介入の要否を決定し、過剰な治療を回避するための個別化マーカーであることを示唆している。

DDX31-Mutant p53-EGFR 軸による癌進展機構の解明

当科の研究では、膀胱癌の悪性度を増強する多段階進展機構として、DDX31-Mutant p53-EGFR 軸の研究を行っている。DDX31-Mutant p53 複合体は核内で Gain of function 機構で癌進展を進め、さらに進行フェーズにおいて細胞質へ移行した DDX31 は細胞膜上の EGFR を安定化させることで下流の EGFR-Akt 経路を恒常的に過剰活性化する。TP53 遺伝子変異を来した尿路上皮が遺伝子変異を蓄積していく過程で DDX31 が Key factor となっており分子マーカーとして期待される⁵⁾。

おわりに

抗体薬物複合体と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法が標準治療となったが、見えてきた課題に対応する

* 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15

TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160

E-mail bpbkei@gmail.com

受付日: 2026年2月24日

受理日: 2026年2月26日

表 最新のバイオマーカー主導型臨床試験

研究名 (試験 ID)	対象・バイオマーカー	レジメン	研究結果
EV-302 (NCT04223856)	未治療 mUC (All-comer)	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab	mOS : 31.5 カ月 (HR 0.47) mPFS : 12.5 カ月 (HR 0.45) ORR : 67.7%
RC48-C016 (NCT05302284)	未治療 mUC (HER2 IHC 1+ 以上)	Disitamab Vedotin + Toripalimab	mOS : 31.5 カ月 (HR 0.54) mPFS : 13.1 カ月 (HR 0.36) ORR : 76.1%
CheckMate 901 (NCT03036098)	未治療 mUC (Cisplatin 適応)	Gem/Cis + Nivolumab	mOS : 21.7 カ月 (HR 0.78) mPFS : 7.9 カ月 (HR 0.72) ORR : 57.6%
THOR (Cohort 1) (NCT03390504)	2 次治療以降 ブラチナ既治療 (FGFR3 変異 / 融合)	Erdaftinib	mOS : 12.1 カ月 (vs 化療 7.8 カ月) ORR : 45.6%
DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309)	2 次治療以降 既治療固形癌 (HER2 IHC 3+)	T-DXd	ORR : 37.1% (全体集団) mOS : 13.4 カ月 (全体集団)
TROPICS-04 (NCT04527991)	2 次治療以降 ブラチナ・ICI 既治療 (All-comer)	Sacituzumab Govitecan	mOS : 10.3 カ月 (vs 化療 9.0 カ月) 主要評価項目未達成

ため AI 解析, ctDNA によるモニタリング, そして DDX31-Mutant p53-EGFR 軸のような基礎的メカニズムの解明といった異なる次元のテクノロジーの融合こそが, 尿路上皮癌の不均一性を打開し, 最適な治療を届ける「Molecular Marker」となるだろう。

謝 辞

本研究の遂行にあたり, 貴重なご助言をいただいた関係各位に深く感謝申し上げます。

文 献

1) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Mar 7; **390** (10): 875-888.
2) Sheng, X. et al.: Disitamab Vedotin plus Tori-

palimab in HER2-Expressing Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Dec 11; **393** (23): 2324-2337.
3) Blondel, A. et al.: Deep Learning Bridges Histology and Transcriptomics to Predict Molecular Subtypes and Outcomes in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *bioRxiv [Preprint]*. 2025 Oct 23. Available from : <https://doi.org/10.1101/2025.10.23.684013>
4) Powles, T. et al.: ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Dec 18; **393** (24): 2395-2408.
5) Daizumoto, K. et al.: A DDX31/Mutant-p53/EGFR Axis Promotes Multistep Progression of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Res.* 2018 May 1; **78** (9): 2233-2247.

A NEW ERA OF ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA
TREATMENT PIONEERED BY MOLECULAR MARKERS

KEI DAIZUMOTO, TOMOYA FUKAWA AND JUNYA FURUKAWA

Department of Urology, Tokushima University Graduate School of
Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

Abstract

The treatment of metastatic urothelial carcinoma (mUC) has seen dramatic improvements in overall survival with the advent of combinations like enfortumab vedotin plus pembrolizumab. However, varied treatment sensitivity due to intratumoral heterogeneity remains a significant clinical challenge.

This article reviews recent biomarker-driven trials and the fusion of cutting-edge technologies.

We highlight artificial intelligence models that predict molecular subtypes and spatially visualize heterogeneity from routine H&E slides, as well as the utility of circulating tumor DNA (ctDNA) for the early monitoring of minimal residual disease to guide personalized interventions. Furthermore, we discuss the deep mechanistic elucidation of cancer progression driven by the DDX31/Mutant-p53/EGFR Axis. The integration of these spatial, temporal, and molecular biological perspectives represents the true form of next-generation molecular markers, paving the way for precision oncology in mUC.

(Nishinohon J. Urol. **88** : 278-279, 2026)

key words : Urothelial carcinoma, Metastatic urothelial carcinoma, Molecular marker, Artificial intelligence, ctDNA, DDX31