

シンポジウム 6: 転移性前立腺癌の新しい薬物療法・放射線療法

がん治療維新 ～転移性前立腺癌に挑む最前線
: 開発中薬物療法への期待

愛媛大学医学部泌尿器科

三浦 徳 宣*

抄録:

転移性前立腺癌は ADT・ARSI・化学療法の進歩により治療選択肢が拡大した一方、去勢抵抗性への移行と薬剤耐性が依然として最大の課題である。耐性機序として AR 依存性（増幅, LBD 変異, スプライスバリエント等）に加え、神経内分泌分化や PI3K/AKT/mTOR 活性化など AR 非依存性機構が重要である。近年は AR を分解する PROTAC, 分子層別化に基づく AKT 阻害, PSMA や TROP-2 等を標的とした ADC, 二重特異性抗体を含む免疫療法などが開発され、個別化医療の新たな可能性が示されている。

(西日泌尿. 88: 292-293, 2026)

キーワード: 去勢抵抗性前立腺癌, 耐性機序, PROTACs, AKT 阻害剤, 免疫療法

2010 年代以降、前立腺癌薬物療法は大きく変化した。転移性ホルモン感受性前立腺癌 (mCSPC) では ADT を基盤として、ARSI やドセタキセルを早期から併用する戦略が普及し、さらに一部では Triplet 治療も選択される時代となった。一方で、多くの症例はいずれ転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) へ移行し、治療抵抗性の克服が依然として重要課題である。

前立腺癌の治療抵抗性は、① AR 依存性耐性機構 (AR 増幅・過剰発現, リガンド結合領域変異, AR スプライスバリエント, 腫瘍内アンドロゲン合成の再活性化), ② AR 非依存性耐性機構 (神経内分泌前立腺癌への分化転換, PI3K/AKT/mTOR 経路の活性化, Wnt/ β -catenin 活性化, DNA 修復関連遺伝子異常), ③ 腫瘍微小環境による耐性 (TAM 優位, 免疫回避, 低酸素など) が複合して成立する。したがって耐性克服には、AR 標的治療の進化と同時に、AR 非依存性経路や免疫環境を標的とした新規治療の導入が求められる¹⁾。(図 1)

開発中の治療として注目されるのが、AR 蛋白そのものを分解する PROTACs である。従来の阻害剤では標的化が困難な蛋白も分解誘導により抑制可能であり、特定の AR 変異を有する mCRPC 集団で奏効が期待される²⁾。また PI3K/AKT 経路は、PTEN 欠損により活性化し ARSI 耐性に関与する。AKT 阻害薬を ARSI に併

用する試みでは、PTEN 評価法 (IHC と NGS) の乖離を踏まえ、分子層別化に基づく適切な患者選択の必要性が示された³⁾。2025 年の ESMO では、CAPitello-281 試験の中間報告がされ、PTEN 欠損を有する mCSPC 症例において、AKT 阻害薬である Capivasertib がプラセボ群と比較して rPFS への上乗せ効果が示された。さらに、PSMA や TROP-2 等を標的分子とした ADC は臨床開発が加速しており、有効性と毒性のバランスを踏まえた位置づけが議論されている⁴⁾。

免疫療法については、前立腺癌が免疫抑制的微小環境を形成しやすいことが課題であるが、二重特異性 T 細胞誘導抗体など新機序となる治療が登場し、一定割合で PSA 低下が報告されている⁵⁾。今後は、過不足のない治療選択を意識しつつ、遺伝子・分子異常に基づく精密医療を実臨床で活用し、患者ごとの最適化を進めることが重要である。

文 献

- 1) Watanabe R et al.: Precision Medicine in Prostate Cancer with a Focus on Emerging Therapeutic Strategies. *Biomedicine*. 14, 52 in press, 2026.
- 2) Zhang Y. et al.: PROTACs targeting androgen receptor signaling: Potential therapeutic agents for castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Res*. 205: 107234, 2024.
- 3) de Bono JS. et al.: Final Overall Survival and

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川

TEL 089-960-5356

E-mail miura.noriyoshi.mk@ehime-u.ac.jp

受付日: 2026 年 1 月 22 日

受理日: 2026 年 1 月 27 日

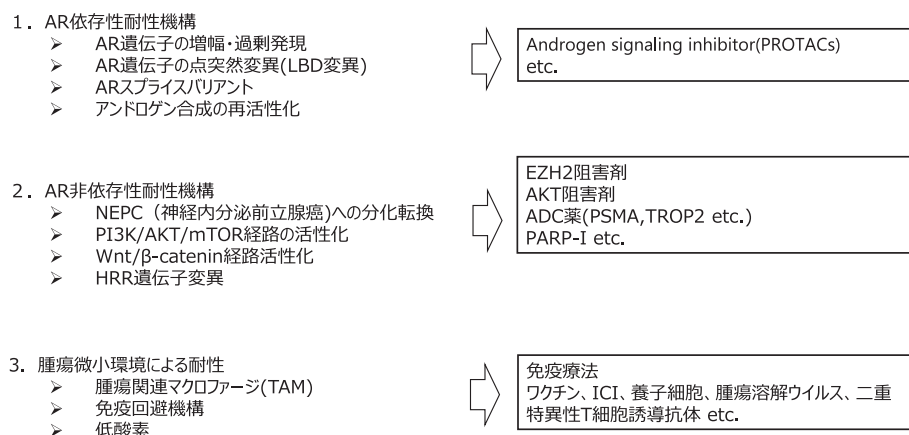


図1 前立腺癌の耐性機序別にみた新規治療標的と開発薬

Molecular Data Associated with Clinical Outcomes in Patients Receiving Ipatasertib and Abiraterone in the Phase 3 IPATential150 Trial. *Eur Urol.* **87** (6): 672-682, 2025.

- 4) Sardinha M et al.: Antibody-Drug Conjugates in Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cureus.*

15 (2): e34490, 2023.

- 5) Chen J. et al.: Synergistic effects of immunotherapy and adjunctive therapies in prostate cancer management. *Crit Rev Oncol Hematol.* **207**: 104604, 2025.

THERAPEUTIC ADVANCES AND EMERGING STRATEGIES TO OVERCOME DRUG RESISTANCE IN METASTATIC PROSTATE CANCER

NORIYOSHI MIURA

Department of Urology, Ehime University, Ehime, Japan

Abstract

Metastatic prostate cancer often becomes castration resistant. Resistance stems from AR alterations (amplification, LBD mutations, splice variants) and AR-independent pathways (neuroendocrine differentiation, PI3K/AKT/mTOR). New agents—AR degraders (PROTACs), AKT inhibitors, PSMA/TROP-2 ADCs and bispecific antibodies—may improve outcomes.

(*Nishinohon J. Urol.* **88**: 292-293, 2026)

key words: Castration resistance, Drug resistance, PROTACs, Targeted therapy, Immunotherapy