

令和8年5月14日

各報道機関文教担当記者 様

難治性前立腺がんの進行メカニズムを新たに解明 —前立腺間質細胞との相互作用による 前立腺がん細胞の KRAS シグナル活性化を特定—

金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器集学的治療学の溝上敦教授、泉浩二准教授、同大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻博士課程4年の神島泰樹（附属病院泌尿器科特任助教）を中心とする研究グループは、去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)（※1）の中でも極めて治療が困難な、「ダブルネガティブ去勢抵抗性前立腺がん(DNPC)（※2）」の進行を支える新たな分子メカニズムを解明しました。

近年、強力な新規ホルモン剤の普及に伴い、従来の腫瘍マーカー（PSA、NSE、ProGRP）が上昇しないまま画像検査で転移・進行が確認される「DNPC」の症例が急増しており、臨床上の大きな脅威となっています。本研究では、ホルモン療法によりアンドロゲン受容体（AR）（※3）シグナルが抑制されることで、前立腺がん細胞と周囲の前立腺間質細胞が相互作用し、がん遺伝子 KRAS（※4）を異常活性化させて細胞死（アポトーシス）を免れる一連のプロセスを特定しました。さらに、DNPCの特徴も持つ前立腺がん細胞株に対して汎 KRAS 阻害剤が増殖・遊走・浸潤を抑制し、細胞死を誘導することを証明しました。本研究成果は、有効な治療法がない DNPC に対する新規治療法開発に活用されることが期待されます。

本研究成果は、2026年5月2日に英国科学誌『*Cell Death & Disease*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

前立腺がんは、男性で最も罹患数が多いがんの一つです。多くの場合、男性ホルモン（アンドロゲン）の影響を受けて進行するので、アンドロゲン受容体（AR）を標的としたホルモン療法が奏効します。しかし、治療の継続により、ホルモン療法が効かなくなると再発とみなされ、「去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）」となります。CRPCでは一般的に、ARの変異や活性化に伴い、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）の値が上昇して再発が確認されます。また、まれに神経内分泌がん（※5）へと変異することがあり、この場合にはNSEやProGRPといった神経内分泌がんマーカーの上昇を認めます。

一方、近年では強力なAR阻害剤（新規ホルモン剤）の使用増加に伴い、PSAや神経内分泌がんマーカーのいずれも上昇しないまま、画像検査（CT、MRI、PETなど）で進行や転移が確認される「ダブルネガティブ去勢抵抗性前立腺がん（DNPC）」への進行が臨床上的重要な課題となっています。DNPCは既存の薬剤がほとんど効かず、極めて進行が速いことが知られていますが、その背景にある分子メカニズムや、有効な治療標的の特定には至っていません。

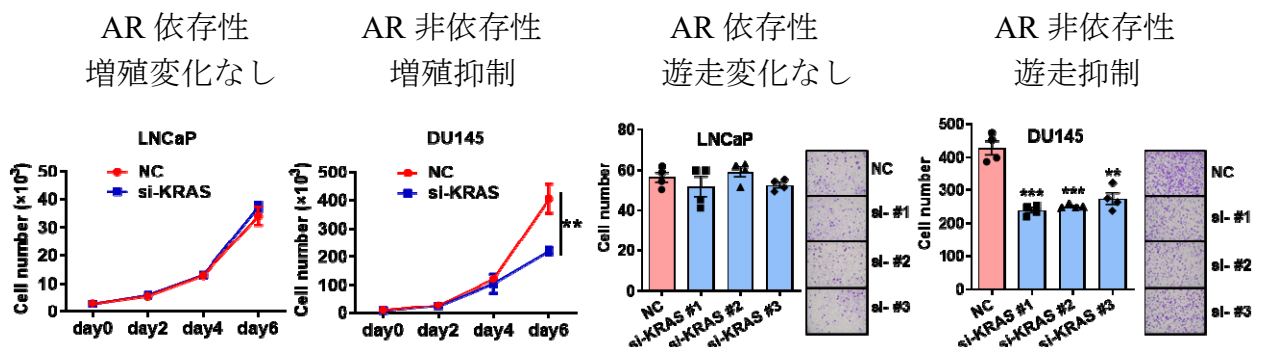
【研究成果の概要】

本研究グループは、臨床患者の解析に加え、細胞および動物モデルを用いた実験により、以下の画期的な知見を得ました。

1. AR非依存への転換に伴うKRASシグナルへの依存

通常の「ホルモン感受性前立腺がん（AR依存性）」の状態では、KRASの活性化はがんの進行にほとんど影響を与えないことが分かりました。AR依存性の前立腺がん細胞株LNCaPでは、KRASを抑制しても増殖・遊走は変わらず、DNPCの特徴も持つAR非依存性の前立腺細胞株DU145では、KRASを抑制すると増殖・遊走が低下しました。また、KRASは遺伝子異常があれば恒常的に活性化しますが、遺伝子異常がない場合でも上流因子であるFGF（※6）やEGFによる刺激によって活性化されることが確認されました。特に、FGFの中でもFGF8bは、これまでDNPCとの関連が報告されています。上流因子（FGF8bやEGF）によってKRASを活性化させた場合、AR依存性前立腺がん細胞株LNCaPでは増殖・遊走に変化が見られない一方、AR非依存性前立腺がん細胞株LNCaP-SFとDU145では増殖・遊走の促進が認められました。

【KRAS抑制】

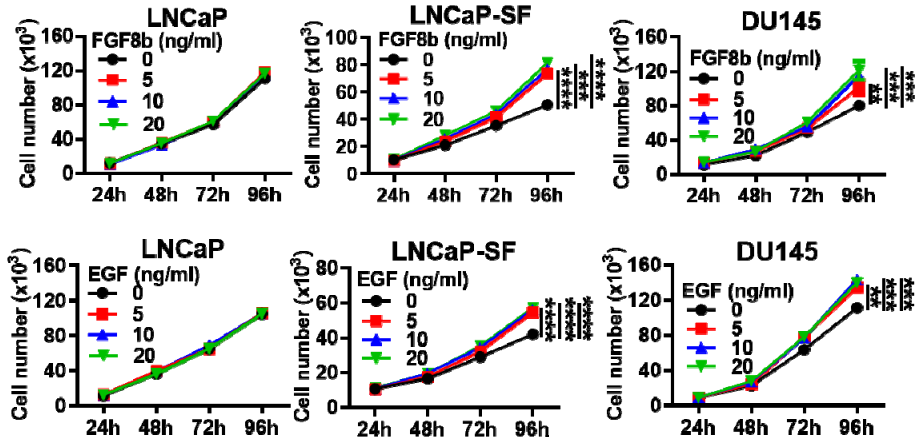


【KRAS 活性化】

AR 依存性
増殖変化なし

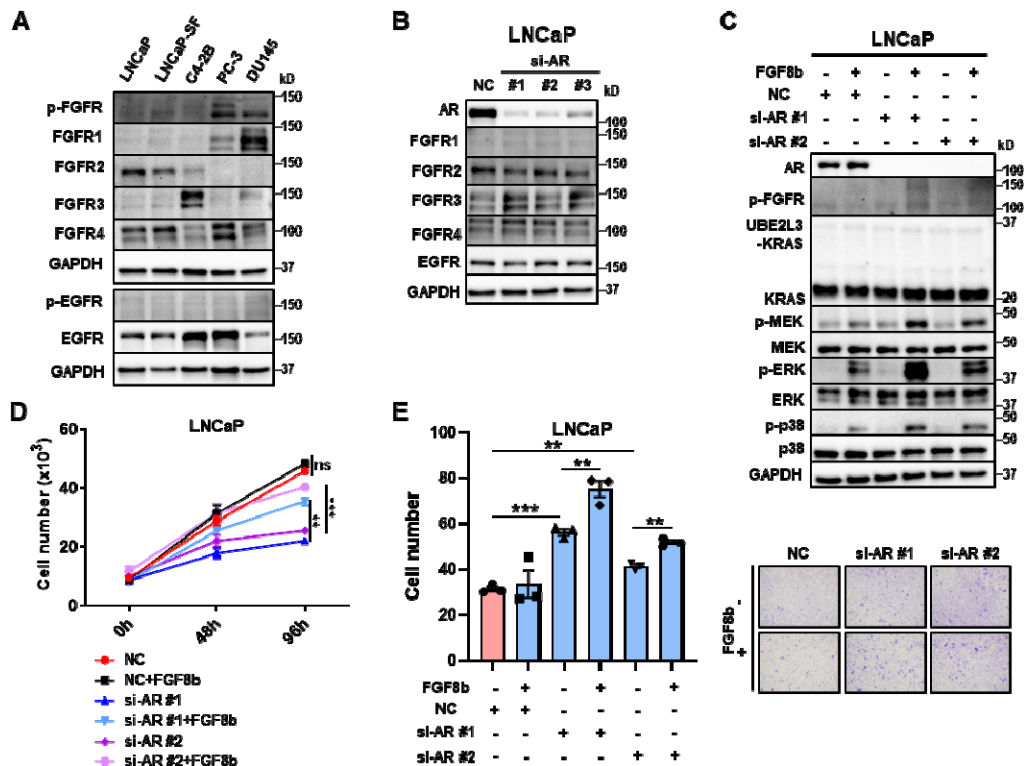
AR 非依存性
増殖促進

AR 非依存性
増殖促進



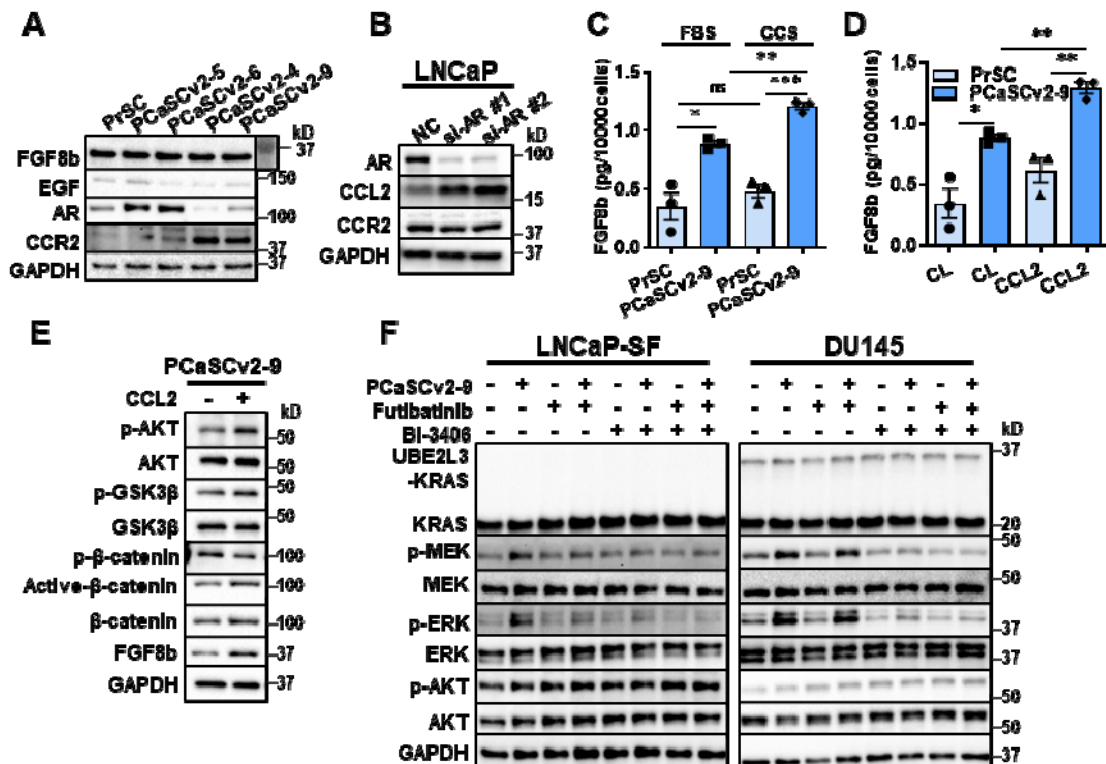
2. AR 非依存への転換に伴う FGFR (※6) 発現の変化および KRAS シグナルの活性化

ホルモン療法から再発し AR 非依存性へと移行すると、FGFR の発現パターンが変化し、それに伴い、KRAS シグナルの活性化ががんの進行を主導するようになることを初めて明らかにしました。具体的には、前立腺がん細胞株は、それぞれ異なる FGFR 発現をしており (A)、AR 依存性前立腺がん細胞株 LNCaP では AR を抑制すると、FGFR2 の発現が低下し、FGFR3 の発現が上昇しました (B)。FGFR3 は FGF8b と結合しやすいため、AR を抑制した状態では FGF8b による KRAS シグナルの活性化が促進され (C)、AR 依存の状態では変化のなかった細胞増殖 (D) と遊走 (E) の亢進が確認されました。これらの結果から、AR 非依存化に伴う FGFR 発現の変化が、FGF8b を介した KRAS シグナル活性化を促し、前立腺がんの進行に寄与することが分かりました。



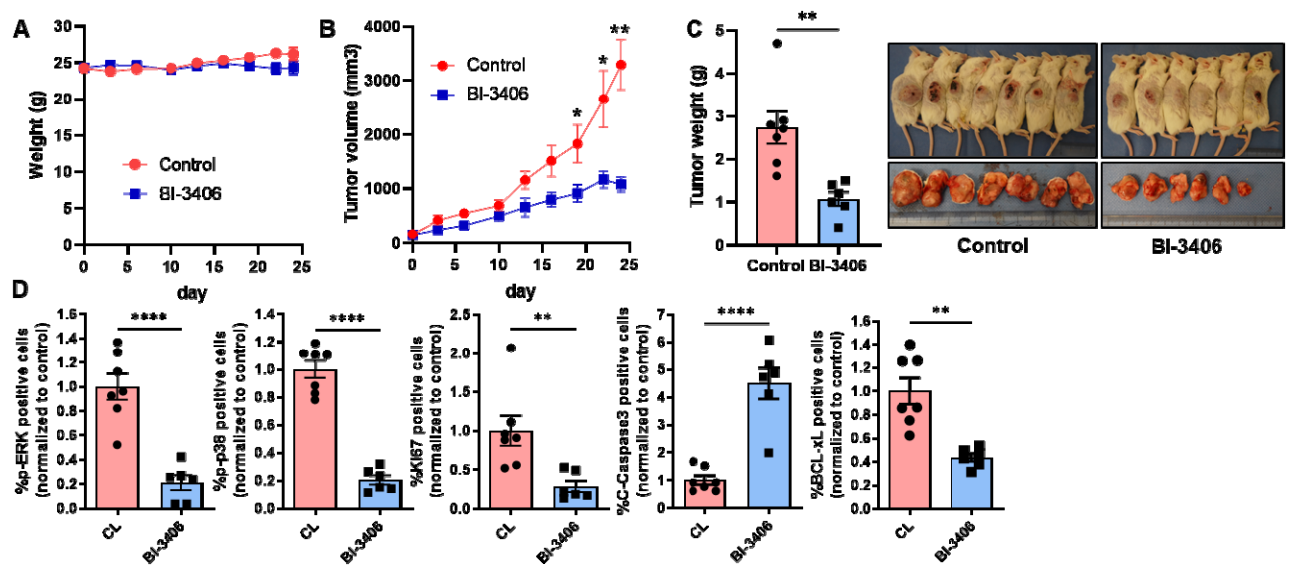
3. 前立腺がん細胞と前立腺間質細胞による「負の共謀」メカニズム

前立腺がん微小環境における KRAS シグナル活性化の原因を探索するため、正常前立腺間質細胞株 (PrSC) および前立腺がん患者から樹立した前立腺間質細胞 (PrSCv2) を使用しました。AR 非依存性の前立腺がん患者由来の前立腺間質細胞株 (PrSCv2-4、PrSCv2-9) では、ケモカインレセプターである CCR2 (※7) の発現が上昇していました (A)。一方で、前立腺がん細胞株 LNCaP では AR を抑制することで、CCR2 のリガンドである CCL2 (※8) の発現が増えることが分かりました (B)。さらに、正常前立腺間質細胞株 PrSC と比べて、DNPC 患者から樹立した前立腺間質細胞株 PCaSCv2-9 では FGF8b の分泌が多く (C)、CCL2 の刺激で FGF8b の分泌が一層増えることが分かりました (D)。PrSCv2-9 では CCL2 により β カテニンシグナルの活性化を介して FGF8b の発現が上昇することも明らかとなりました (E)。PrSCv2-9 と共培養することで、AR 非依存性の前立腺がん細胞株 LNCaP-SF および DU145 で KRAS シグナルが活性化し、FGFR 阻害剤 (Futibatinib) および汎 KRAS 阻害剤 (BI-3406) により KRAS シグナルの活性化を防ぐことを明らかにしました (F)。以上より、AR シグナルの抑制状態では、がん細胞から分泌される CCL2 が、周囲の前立腺間質細胞を刺激し、刺激を受けた前立腺間質細胞内では β カテニンシグナルが活性化され、成長因子 FGF8b を過剰に分泌します。この FGF8b が前立腺がん細胞の FGFR に結合することで、KRAS が持続的に異常活性化されるという「前立腺がん細胞と前立腺間質細胞の共謀による悪循環」が生じることを明らかにしました。

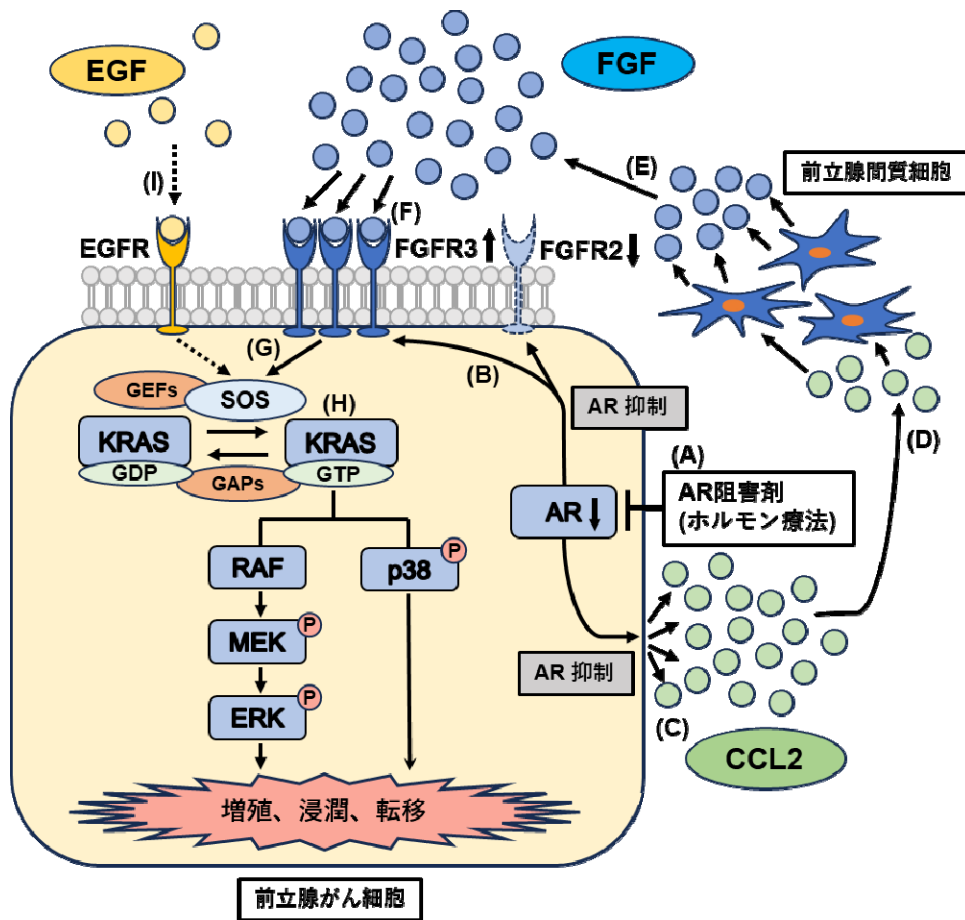


4. マウスモデルによる KRAS 阻害剤の効果の確認

DNPC の特徴を持つ AR 非依存性前立腺がん細胞株 DU145 をマウスに皮下注入し、汎 KRAS 阻害剤 (BI-3406) (汎 KRAS 阻害剤とは、KRAS の特定変異に限らず、広くその働きを抑える薬) の効果を確認しました。その結果、汎 KRAS 阻害剤によるマウスの体重変化はなく (A)、腫瘍の増殖の抑制が確認されました (B、C)。また、摘出した腫瘍の免疫染色から、汎 KRAS 阻害剤により KRAS シグナルが抑制され細胞死を誘導することを確認しました (D)。



【本研究の結果のまとめ】



- (A) AR 阻害剤による AR の抑制
- (B) 前立腺がん細胞での FGFR の発現変化
- (C) AR の抑制による前立腺がん細胞からの CCL2 分泌
- (D) 前立腺がん細胞から分泌される CCL2 が前立腺間質細胞に作用
- (E) 前立腺間質細胞からの FGF8b の分泌
- (F) 前立腺間質細胞から分泌された FGF8b が前立腺がん細胞に作用
- (G) FGF8b の刺激で前立腺がん細胞の KRAS シグナルが活性化
- (H) 活性化した KRAS シグナルによる前立腺がんの増殖・浸潤・転移が促進
- (I) EGF による KRAS シグナル活性化の影響は少ない

【今後の展開】

現在、世界中で KRAS 阻害剤の開発が急速に進展しています。今後は、他の最新の KRAS 阻害剤での効果検証を進めるとともに、将来的には KRAS 阻害剤に FGFR 阻害剤や β カテニン阻害剤を組み合わせた併用療法を検討することで、より強固な治療効果が期待されます。前立腺がん細胞と前立腺間質細胞の相互作用を標的にした、全く新しい前立腺がん治療法の確立につながる可能性があります。

本研究は、日本学術振興会 科研費（22K09495、代表：泉浩二）の支援をうけて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：*Cell Death & Disease*

論文名：Fibroblast-Mediated KRAS Activation in Double-Negative Prostate Cancer

（ダブルネガティブ去勢抵抗性前立腺癌の進展における前立腺間質細胞を介した KRAS 活性化機構）

著者名：Taiki Kamijima, Kouji Izumi, Kaoru Hiratsuka, Takahiro Inaba, Yoshiki Koketsu, Ryunosuke Nakagawa, Ren Toriumi, Shuhei Aoyama, Hiroshi Kano, Tomoyuki Makino, Renato Naito, Suguru Kadomoto, Hiroaki Iwamoto, Hiroshi Yaegashi, Shohei Kawaguchi, Takahiro Nohara, Kazuyoshi Shigehara, Hiroki Nakata, Yohei Saito, Kyoko Nakagawa-Goto, Wen-Jye Lin, Atsushi Mizokami

（神島泰樹¹、泉浩二^{1*}、平塚薫¹、稲葉貴宏¹、瀬瀬佳樹¹、中川竜之介¹、鳥海蓮¹、青山周平¹、加納洋¹、牧野友幸¹、内藤怜奈人¹、門本卓¹、岩本大旭¹、八重樫洋¹、川口昌平¹、野原隆弘¹、重原一慶¹、仲田浩規²、斎藤洋平³、後藤（中川）享子³、Wen-Jye Lin⁴、溝上敦¹）

¹ 金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器集学的治療学

² 公立小松大学保健医療学部臨床工学科

³ 金沢大学医薬保健研究域薬学系

⁴ Immunology Research Center, National Health Research Institutes, Zhunan, Miaoli County, Taiwan

*責任著者

掲載日時：2026年5月2日 オンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41419-026-08800-3

URL：<https://www.nature.com/articles/s41419-026-08800-3>

【用語解説】

※1 去勢抵抗性前立腺がん（CRPC：Castration-Resistant Prostate Cancer）

ホルモン療法によって体内の男性ホルモン（アンドロゲン）を低下させても、再び増殖を始めた「治療抵抗性」の前立腺がんを指します。前立腺がん治療における克服すべき重要な課題の一つです。

※2 ダブルネガティブ去勢抵抗性前立腺がん (DNPC : Double-Negative Castration-Resistant Prostate Cancer)

CRPC の中でも、AR と神経内分泌 (NE) マーカーの両方が陰性 (ネガティブ) であるタイプを指します。腫瘍マーカー (PSA、NSE、ProGRP) が上昇しないまま進行することが多く、既存の薬が効きにくい極めて難治性の高い病態です。

※3 アンドロゲン受容体 (AR : Androgen Receptor)

男性ホルモン (アンドロゲン) と結合して、前立腺がんの増殖を促す役割を果たすタンパク質です。現在の前立腺がん治療の多くは、この AR の働きを抑えることを目的としています。

※4 KRAS

細胞の増殖や生存を制御する司令塔のような役割を持つ遺伝子です。多くのがんで変異が見られる重要な「がん遺伝子」ですが、本研究では変異がなくても周囲の環境によって異常活性化し、前立腺がんを悪化させることを解明しました。

※5 神経内分泌がん (NEPC : Neuroendocrine Prostate Cancer)

前立腺がんが進行し、通常の性質 (AR 依存性) を失って、神経細胞や内分泌細胞のような特徴を持つようになった極めて悪性度の高い病態です。一般的な腫瘍マーカーである PSA は上昇せず、代わりに NSE や ProGRP といった特定のマーカーが上昇します。

※6 FGF (Fibroblast Growth Factor、線維芽細胞増殖因子) と FGFR (FGF Receptor、FGF 受容体)

FGF は、細胞から放出される成長因子であり 20 数種類あります。FGF 受け取るレセプターが FGFR です。FGFR は FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 のサブタイプがあり、それぞれ結合し易い FGF が異なります。

※7 CCR2 (C-C motif chemokine receptor 2)

CCL2 が結合するための受容体です。本研究では、前立腺間質細胞の表面にある CCR2 に CCL2 が結合することで、間質細胞内の β カテニンシグナルが活性化され、結果としてがん細胞を刺激する因子 (FGF8b) の放出が促進されることを突き止めました。

※8 CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2)

細胞から分泌される「ケモカイン (遊走因子)」と呼ばれるタンパク質の一種です。本来は免疫細胞を呼び寄せる働きなどをもちますが、本研究では、がん細胞から分泌された CCL2 が周囲の「前立腺間質細胞」に作用することを解明しました。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系泌尿器集学的治療学 准教授

泉 浩二 (いずみ こうじ)

TEL : 076-265-2393

E-mail : kouji1974@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈

TEL : 076-275-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp