

<特集「消化器癌内科的治療の進歩と今後の展望」>

膵・胆道がんの内科的治療の進歩と今後の展開

保 田 宏 明*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Progress and Future Development of Chemotherapy for Pancreatic and Biliary Tract Cancer

Hiroaki Yasuda

*Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

膵・胆道がんは、早期発見が困難であることと化学療法に抵抗性を示すことから予後不良ながん種として知られている。膵・胆道がんの内科的治療は、これまでの抗腫瘍薬を中心とした標準化学療法に始まり、がん細胞を標的とする新規抗腫瘍薬、がん周囲間質およびがん幹細胞などを新規標的とする薬物、免疫チェックポイント阻害剤を中心とした新規免疫療法薬へと新しい時代を迎えようとしている。またこれまでのがん種毎の治療方針から、それぞれの腫瘍が持つ遺伝子異常に合わせた個別化治療へと変わりつつある。膵・胆道がんでは、遺伝子異常に合わせた治療法の選択肢はいまだ不十分であるが、今後の新規薬剤の開発と遺伝子異常と病態の解明により、さらなる飛躍が期待される。

キーワード：膵がん、胆道がん、免疫療法、遺伝子異常、個別化治療。

Abstract

Pancreatic and biliary tract cancers are well known for their poor prognosis caused by the difficulty of early detection and the resistance to chemotherapy. We are going to enter a new era of the medical treatment of pancreatic and biliary tract cancer, where the new antitumor agents, the drugs against the new targets such as tumor stroma and cancer stem cells, and immunotherapeutic agents such as immune-checkpoint inhibitors are used.

In addition, the target of treatment has been turning from the cancer types into genetic abnormalities for the precision medicine. In the treatment of pancreatic and biliary tract cancer, the evidence of the relation between genetic abnormality and the treatment is still insufficient, but a further progress is expected by the development of the new drugs and the elucidation of pathophysiology based on genetic abnormalities.

Key Words: Pancreatic cancer, Biliary tract cancer, Immunotherapy, Genetic abnormality, Precision medicine.

平成30年7月6日受付 平成30年7月10日受理

*連絡先 保田宏明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

hiyasuda@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

膵がんおよび胆道がんは罹患数と死亡数がほぼ等しい予後不良ながんとして知られている。その理由として、高リスク群の設定が難しく有効なスクリーニング検査法がないこと、ほとんどが外科的切除の適応とならないほど進行した状態で発見されること、化学療法に抵抗性を示すことが挙げられる。しかしながら、2000年代に入ってからの抗腫瘍薬の開発・承認はめざましく、今後の新規抗腫瘍薬や免疫チェックポイント阻害剤などを用いた個別化治療への新展開が期待される。本稿では内科的治療を中心に膵がんおよび胆道がん治療の進歩と今後の展開について概説する。

現在の標準治療

1. 膵がん

膵がんの化学療法においては、以前はFluorouracil (5-FU) が主に用いられていたが、奏率が低く、投与せずに対症療法のみを行うことも多くみられた。その後、2001年にGemcitabine (GEM) が承認され、全生存期間中央値は概ね6か月ほどで十分とは言えない

ものの5-FUよりも予後延長効果を示したこと、症状緩和効果が示されたことから標準治療としての地位を確立した。さらに、単剤での投与では副作用が比較的少なく忍容性が良いため、現在も広く使用されている。その後、テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬 (S-1) 単剤療法、GEM + Erlotinib 併用療法、FOLFIRINOX療法 (オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウムによる併用療法)、GEM + nab-Paclitaxel 併用療法が承認され、膵がんの治療成績は着実に向上してきた (表1)。GEM単剤療法との生存期間の比較において、S-1はGEMに劣らず、GEM+Erlotinib 併用療法はわずかに優位性を示すのみであったが、FOLFIRINOX療法とGEM + nab-Paclitaxel 併用療法は、大幅に生存期間を延長させ、現在、転移を有する進行膵癌の標準治療となっている。初回治療としてどちらを選ぶかは、UGT1A1 遺伝子多型や抗腫瘍薬使用に伴う合併症の危険因子の有無、CVポート造設や入院期間などの患者負担をもとに決められている。当院では、外来で導入可能という簡便性からGEM + nab-Paclitaxel 併用療法を選択することが多く、その場合には2次治

表1 膵がん・胆道がんに対する抗がん剤保険承認の変遷

承認年	抗がん剤
膵がん	
2001	Gemcitabine 単剤療法
2006	S-1 単剤療法
2011	Gemcitabine + Erlotinib 併用療法
2013	FOLFIRINOX 療法
2014	Gemcitabine + nab-Paclitaxel 併用療法
胆道がん	
2006	Gemcitabine 単剤療法
2007	S-1 単剤療法
2012	Gemcitabine + Cisplatin 併用療法

療以降、忍容性に応じてS-1を含む治療やFOLFIRINOX療法（5-FUの急速静注を省いたmodified FOLFIRINOXとして施行することがほとんどである）などを選択し生存期間の延長に努めており、転移性膵がんであっても1年を超える生存は珍しくなくなっている。

2. 胆道がん

1990年代、胆道癌では新規薬剤の開発がほとんど行われず、2000年前半に保険診療で使える薬剤はテガフル・ウラシル配合薬（UFT）とドキシソルピシンにほぼ限られていた。その後、GEM単剤療法、S-1単剤療法、GEM + Cisplatin併用療法が承認され、胆道がんの治療成績は着実に向上してきた（表1）。ただ、胆道がんの中には、肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がんが含まれ、単一な疾患群とは言えないため、存在部位だけでなく遺伝子異常なども含めたグループ分けにより適切な薬剤の選択や予後予測が可能となることが期待される。

3. 温熱療法

温熱療法は、1990年に放射線治療との併用に保険適用され、1996年には単独、化学療法併用に関わらず全面取組まれた。温熱療法は電磁波により患部を加熱する治療法で、その作用機序として、加温によるがん細胞への直接的な殺細胞効果以外に、近年では腫瘍内血流の増加や腫瘍血管の血管透過性亢進、がん細胞内への抗がん剤の取り込みが上昇することによる抗腫瘍薬の効果増強作用も考えられている。当院では、肝転移を含めた上腹部に局限した進行膵がん・胆道がん患者を対象に標準化学療法に併用して温熱療法を行い、良好な成績を報告している¹⁾。

免疫療法

1. 免疫チェックポイント阻害剤

現在、臨床応用が進んでいる主な免疫チェックポイント阻害剤には、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体などがある。抗PD-1抗体であるNivolumabおよびPembrolizumabは、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫などで保険適応となり使用されているが、膵がん・胆道がんでは未承認である。膵がんにおい

ては進行中の治験はない。胆道がんにおいてNivolumabは、厚労省で先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、アメリカで第Ⅱ相、本邦では第Ⅰ相試験が開始されているが、保険承認までにはまだ時間を有するものと考えられる。同じく抗PD-1抗体であるPembrolizumabについては、がん種ではなく遺伝子異常の有無で保険承認申請中であり、個別化治療の項で述べる。抗PD-L1抗体（AvelumabやAtezolizumab）や抗CTLA-4抗体（Ipilimumab）は、単剤では膵がん・胆道がんへの効果が乏しく、今後、他剤との併用や術後補助化学療法での応用が期待される。

2. キメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T cell）療法

キメラ抗原受容体（CAR）は、抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、T cell受容体由来の細胞傷害性機能部分を結合させて人工的に作製された受容体である。患者から採取したT cellにウイルスベクターを用いてCAR遺伝子を導入し患者の体内へ戻すと、がん細胞を認識し殺傷する。固形がんでは効果が乏しいと考えられているが、転移性膵がんを対象に、Mesothelinを抗原としたCAR-T cell療法の第Ⅰ相試験（NCT01897415）行われ、その有効性が示唆された²⁾。

3. ワクチン療法

ワクチン療法は、がん細胞に提示されている様々ながん抗原をターゲットとする細胞傷害性T細胞やヘルパーT細胞を誘導することを狙った治療で、本邦においては、切除不能進行膵がんを対象にした、血管新生にかかわる血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR2）を認識するペプチドワクチンを使用した臨床試験（PEGASUS-PC試験）が行われたが、残念ながら良好な成績は得られなかった。この原因として、VEGFR2に対する免疫反応が十分おこらなかったことが挙げられており、より強い免疫応答が期待されるWilms' tumor gene 1（WT1）蛋白に注目した「標準療法不応進行膵癌に対するS-1併用WT1ペプチドパルス樹状細胞（TLP0-001）の安全性・有効性を検討する二重盲検ランダム化比較試験」が進

行中である。

当院も参加した進行膵がんに対する抗がん剤併用WT1ペプチドワクチンの多施設共同ランダム化第Ⅱ相試験では、ワクチン接種群でPFSが有意に延長しており、さらに、WT-1特異的免疫応答がみられた症例においては生存期間も有意な延長がみられた³⁾。

開発中の新規抗腫瘍薬

1. ナノリポソーム型イリノテカン (nal-IRI)

前述した膵がん化学療法FOLFIRINOX療法のkey drugの一つであるイリノテカンをリポソームに封入した製剤である。リポソームに封入することで、腫瘍組織へより多くの薬剤を集めると同時に臓器毒性による副作用軽減を目的として開発されたリポソーム製剤は、膵がんのように間質の多い乏血性腫瘍では、腫瘍組織内への浸透性の問題から相性が悪いと考えられていたが、第Ⅰ相試験では、低いCmax, 長い半減期, 高いAUCが特徴づけられた⁴⁾。さらに、国際共同ランダム化第Ⅲ相試験(NAPOLI-1試験)の結果⁵⁾を受けて、2015年10月に米国食品医薬品局(FDA)で承認された。本邦においても、nal-IRIのランダム化第Ⅱ相試験が進行中であり、適応承認が期待される。

2. ヒアルロン酸除去酵素 (PEGPH20)

膵がんを取り巻く間質の主成分であるヒアルロン酸は、がん細胞の接着、遊走、増殖、浸潤、および血管新生に関与していると考えられている。さらに、この間質が薬剤の腫瘍細胞到達を妨げ、薬剤低感受性の一因になるという考えから、間質を標的とした治療開発が試みられてきた。現在、ヒアルロン酸を分解する酵素製剤であるペグ化ヒアルロニダーゼ(PEGPH20)のステージⅣ膵がんに対するランダム化第Ⅲ相試験⁶⁾が進行中である。ランダム化第Ⅱ相試験の結果については、GEM+nab-PTX療法への上乗せ効果が報告されている⁷⁾。

3. 二重特異性抗体 (Istiratumab)

インスリン様成長因子受容体(IGF-1R)が膵がんの病態生理に重要な役割を果たしていることは知られていたが、既存の化学療法にIGF-1R

の抑制を加えても上乗せ効果は得られていなかった。膵がんのAkt経路の活性化因子として、IGF-1とheregulin(HRG)が明らかとなり、これら二分子の受容体であるIGF-1Rとチロシンキナーゼ型膜受容体(ErbB3)を標的とした二重特異性抗体(Istiratumab)が注目されている⁸⁾。現在、血中IGF-1高値の転移性膵がん患者を対象に、GEM+nab-PTX療法への上乗せ効果を確かめるランダム化第Ⅱ相試験が進行中である。

4. がん幹細胞阻害剤 (Napabucasin)

既存の抗がん剤や分子標的薬の標的はがん細胞のみで、がん幹細胞には効果がなく、がん幹細胞の残存がこれらの治療に対する抵抗性や治療後再発の一因と考えられている。がん幹細胞阻害剤(Napabucasin)はがん幹細胞の複製に重要な役割を果たすシグナル伝達性転写因子3(STAT3)を阻害し、がん幹細胞を死滅させる薬剤である。胃がん、大腸がん、非小細胞肺がんに続き、現在、転移性膵がん患者を対象に、GEM+nab-PTX療法への上乗せ効果を確かめるランダム化第Ⅲ相試験が進行中である。

個別化治療

患者ひとりひとりに最適な治療を提案する「個別化治療」のため、遺伝子パネル検査の導入が議論されている。膵がん・胆道がんでは、遺伝子異常が治療法に直結する確率は低いと考えられているが、遺伝子異常による治療法の選択や予後予測が進められている。

1. 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) またはミスマッチ修復機構の欠損 (deficient mismatch repair: dMMR)

MSI-Hとは、DNAの複製の際に生じる塩基配列の間違いを修復する機能の欠損(dMMR)により、マイクロサテライト反復配列が腫瘍組織において非腫瘍(正常)組織と異なる反復回数を示す現象でリンチ症候群において高頻度で見られる。このdMMRを有する患者の12種類の異なるがん種において抗PD-1抗体であるPembrolizumabの効果を検討したところ、画像上での縮小効果が53%、CRが21%の患者にみとめられた⁹⁾。この結果を受けFDAは、2017年5

月に「MSI-HもしくはdMMRの固形がん」を対象としてPembrolizumabの適応を承認¹⁰⁾した。また、先の研究で、dMMRを有する胆道がん4例において2例（胆管がん1例と乳頭部がん1例）がPR、膵がん4例では3例で腫瘍縮小が得られており、膵がん・胆道がん組織においてはMSI-HもしくはdMMRが各々数%ずつ含まれている⁹⁾¹¹⁾ことから、Pembrolizumabの効果が期待される。本邦においても、Pembrolizumabについて、本年3月に局所進行性又は転移性のMSI-Hがんへの適応拡大申請を厚生労働省に行っており、保険承認が待たれる。

2. DNA修復関連遺伝子

BRCA1/2遺伝子変異が、女性の乳がんや卵巣がんのリスクを上げることは広く知られているが、膵がんのリスクも高く、通常の3-10倍と考えられている。しかしながら膵がん150症例の腫瘍遺伝子解析の結果では、BRCA1/2とPALB2あわせて6%と低率であり、膵がん全体の中でBRCA1/2変異を有する例は少数に過ぎない¹²⁾。ただ膵がんの中でも特殊型にあたる膵腺房細胞がんでは、BRCA2遺伝子異常が約半数（11例中5例）認められたとの報告¹³⁾もあり、組織型や遺伝子異常による分類が治療法の選択に役に立つ可能性がある。また、日本人胆道がん147例の検討では、BRCA1/2遺伝子異常が約5%の頻度で認められている¹¹⁾。

BRCA1/2やPALB2といったDNA修復関連遺伝子異常を有する患者ではDNA損傷性の薬剤であるプラチナ製剤に感受性を有すると考えられている¹⁴⁾。また、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）はDNA一本鎖切断の修復における主要な経路である塩基除去修復にかかわる酵素であり、BRCA1/2に変異を有する腫瘍細胞にPARP阻害剤を投与すると、持続的にDNA損傷が存在するようになり、その結果、染色体の不安定性と細胞周期の停止を生じ、細胞死が誘導される。この知見から、PARP阻害剤はDNA修復関連遺伝子変異を有する膵がん・胆道がんに対する新たな治療薬の候補¹⁵⁾とされ、現在、BRCA1/2またはPALB2に遺伝子変異を有する転移性膵がん患者を対象にGEM+Cisplatin療法にPARP阻害剤Veliparibを上乗せした併用療法のランダム化第Ⅱ相試験、さらにはBRCA1/2遺伝子変異を有する転移性膵がん患者を対象にプラチナ系薬剤で病勢コントロールが得られている患者の維持療法としてPARP阻害剤とプラセボを比較する第Ⅲ相試験が進行中である。

おわりに

がん細胞に対する新規抗腫瘍薬、がん周囲間質およびがん幹細胞などの新規標的に対する薬物、免疫チェックポイント阻害剤を中心とした新規免疫療法薬の開発が、それぞれの腫瘍の遺

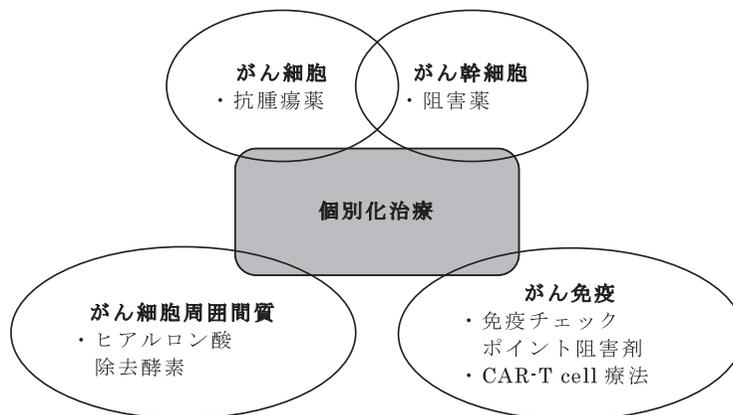


図1 膵がん・胆道がん治療の今後の展望

伝的背景に基づいた個別化治療と結びつくことで、膵がん・胆道がんの治療のさらなる発展(図1)が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Ando T, Imamoto E, Hattori T, Oyamada H, Yoshinami N, Sakamoto M, Kitagawa K, Okumura Y, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Yoshikawa T. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 597-604.
- 2) Beatty GL, O'Hara MH, Lacey SF, Torigian DA, Nazimuddin F, Chen F, Kulikovskaya IM, Soulen MC, McGarvey M, Nelson AM, Gladney WL, Levine BL, Melenhorst JJ, Plesa G, June CH. Activity of Mesothelin-specific Chimeric Antigen Receptor T Cells Against Pancreatic Carcinoma Metastases in a Phase I Trial. *Gastroenterology* 2018.
- 3) Nishida S, Ishikawa T, Egawa S, Koido S, Yanagimoto H, Ishii J, Kanno Y, Kokura S, Yasuda H, Oba MS, Sato M, Morimoto S, Fujiki F, Eguchi H, Nagano H, Kumano A, Unno M, Kon M, Shimada H, Ito K, Homma S, Oka Y, Morita S, Sugiyama H. Combination Gemcitabine and WT1 Peptide Vaccination Improves Progression-Free Survival in Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase II Randomized Study. *Cancer immunology research* 2018.
- 4) Chang TC, Shiah HS, Yang CH, Yeh KH, Cheng AL, Shen BN, Wang YW, Yeh CG, Chiang NJ, Chang JY, Chen LT. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2015; 75: 579-586.
- 5) Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT, Group N-S. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 545-557.
- 6) Doherty GJ, Tempero M, Corrie PG. HALO-109-301: a Phase III trial of PEGPH20 (with gemcitabine and nab-paclitaxel) in hyaluronic acid-high stage IV pancreatic cancer. *Future oncology* 2018; 14: 13-22.
- 7) Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, Seery TE, Harris WP, Sigal DS, Braiteh F, Ritch PS, Zalupski MM, Bahary N, Oberstein PE, Wang-Gillam A, Wu W, Chondros D, Jiang P, Khelifa S, Pu J, Aldrich C, Hendifar AE. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 359-366.
- 8) Camblin AJ, Pace EA, Adams S, Curley MD, Rimkunas V, Nie L, Tan G, Bloom T, Iadevaia S, Baum J, Minx C, Czibere A, Louis CU, Drummond DC, Nielsen UB, Schoeberl B, Pipas JM, Straubinger RM, Askoxylakis V, Lugovskoy AA. Dual Inhibition of IGF-1R and ErbB3 Enhances the Activity of Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Preclinical Models of Pancreatic Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2018; 24: 2873-2885.
- 9) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA, Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413.
- 10) Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1409-1412.

- 11) Wardell CP, Fujita M, Yamada T, Simbolo M, Fassan M, Karlic R, Polak P, Kim J, Hatanaka Y, Maejima K, Lawlor RT, Nakanishi Y, Mitsuhashi T, Fujimoto A, Furuta M, Ruzzenente A, Conci S, Oosawa A, Sasaki-Oku A, Nakano K, Tanaka H, Yamamoto Y, Michiaki K, Kawakami Y, Aikata H, Ueno M, Hayami S, Gotoh K, Ariizumi SI, Yamamoto M, Yamaue H, Chayama K, Miyano S, Getz G, Scarpa A, Hirano S, Nakamura T, Nakagawa H. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. *J Hepatol* 2018; 68: 959-969.
- 12) Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address aadhe, Cancer Genome Atlas Research N. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer cell* 2017; 32: 185-203 e113.
- 13) Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in BRCA2 and FAT genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Scientific reports* 2015; 5: 8829.
- 14) Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grutzmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA, Australian Pancreatic Cancer Genome I, Gill AJ, Eshleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501.
- 15) O'Reilly EM, Lee JW, Lowery MA, Capanu M, Stadler ZK, Moore MJ, Dhani N, Kindler HL, Estrella H, Maynard H, Golan T, Segal A, Salo-Mullen EE, Yu KH, Epstein AS, Segal M, Brenner R, Do RK, Chen AP, Tang LH, Kelsen DP. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2018; 124: 1374-1382.

著者プロフィール



保田 宏明 Hiroaki Yasuda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師

略 歴：1992年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1992年5月 京都府立医科大学附属病院 研修医

1993年4月～1995年3月 済生会京都府病院 内科 医員

1995年4月～1999年3月 京都府立医科大学大学院

1999年4月～2000年3月 京都きづ川病院 内科 医員

2000年4月～2002年3月 米国ネブラスカ大学 リサーチフェロー

2002年4月～2003年6月 蒲生町病院 内科 医員

2003年7月～2008年3月 京都府立与謝の海病院消化器科 技師

(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学 助手
併任)

2008年4月～2008年11月 京都府 給与厚生課 総括産業医

(京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学 助手
併任)

2008年12月～2015年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内
科学・助教

2015年4月～現職

専門分野：膵臓病学

- 主な業績：1. Yasuda H., Kataoka K., Ichimura H., et al. Cytokine expression and induction of acinar cell apoptosis after pancreatic duct ligation in mice. *J Interferon Cytokine Res*, **19**: 637-644, 1999.
2. Lee K. M., Yasuda H., Hollingsworth M. A., Ouellette M. M. Notch 2-positive progenitors with the intrinsic ability to give rise to pancreatic ductal cells. *Lab Invest*, **85**: 1003-1012, 2005.
3. Ishikawa T., Kokura S., Yasuda H., et al. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia*, **28**: 597-604, 2012.
4. Ito T., Ishiguro H., Yasuda H., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*, **51**: 85-92, 2016.
5. Masamune A., Nishimori I., Yasuda H., et al. Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*, **66**: 487-494, 2017.
6. Nishida S, Ishikawa T, Yasuda H, et al. Combination Gemcitabine and WT1 Peptide Vaccination Improves Progression-Free Survival in Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Phase II Randomized Study. *Cancer immunology research* 2018.