

Theme● Precision Medicine

# Imprecision medicine から precision medicine へ

From imprecision medicine to precision medicine

南 博信

Hironobu Minami

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野教授

## KEY WORDS

◆クリニカルシーケンス

*clinical sequence*

◆薬理ゲノム学

*pharmacogenomics*

◆アンブレラ試験

*umbrella trial*

◆liquid biopsy

*liquid biopsy*

◆バスケット試験

*basket trial*

◆血中循環腫瘍 DNA

*circulating tumor DNA*

## SUMMARY

腫瘍ゲノムの解析が進み、遺伝子の変化に応じた分子標的薬が一部の腫瘍で著効を示し、遺伝子情報に基づいた個別化治療が行われている。今までは1つの遺伝子変化に対し1つの薬剤が開発されてきたが、技術が進歩し多くの遺伝子の変化が同時に解析できるようになり、複数の薬剤が選択肢となりうるようになった。遺伝子変化で腫瘍を再分類しそれぞれに対応する薬剤で治療する個別化治療が現実のものとなりつつあり、precision medicineとして注目されている。しかし、多くの薬剤はいまだ開発段階であり、腫瘍ゲノムを解析するクリ

ニカルシーケンスもいまだ研究段階である。これらも臨床的有用性を示してはじめて実地臨床に導入されるのであり、precision medicineといえどもevidence-based medicineでなければならない。腫瘍ゲノムは腫瘍内・腫瘍間で差異があり、また常に変化する。これらをモニターするには末梢循環血中の腫瘍DNA(ctDNA)などを利用するliquid biopsyが期待される。Precision medicineは腫瘍ゲノムだけでなく、生活スタイル、環境要因の個人差にも基づいた個別化治療を目指す。膨大な情報を収集する技術・体制の確立が必要である。

In line with the progress of investigations of tumor genomes, molecular targeted drugs have shown prominent efficacy in several cancers with certain genomic alterations, leading to individualized therapies. In the past, one drug may have been developed to target one particular genomic alteration. However, at present, new technologies allow the analysis of multiple genomic alterations in one assay and provide patients with options for selecting different drugs that target different molecules. In the future, cancers are expected to be reclassified based on genomic alterations, instead of by disease site, and will be treated by drugs that specifically target the corresponding alterations. These expectations generate enthusiasm for precision medicine. However, most molecular targeted drugs are still under clinical development, and the clinical sequences of cancer genomes should be considered investigational. Clinical benefits should be definitively shown before they are implemented in oncology practice. In this sense, precision medicine should also be evidence-based medicine. Cancer genomes constantly change, leading to intra-tumor and inter-tumor heterogeneity. Liquid biopsies, including circulating tumor DNA, may be useful for monitoring changes in cancer genomes. Precision medicine should address inter-individual differences not only in the tumor genome but also in lifestyles, as well as environmental factors. Developing technologies and platforms to collect large amounts of data to support these efforts are therefore necessary.

## Precision medicine とは

Precision medicineという言葉は2015年に米国のオバマ元大統領がPrecision Medicine Initiativeを表明してから有名になった<sup>1)</sup>。Precision medicineという用語そのものは以前からも使用されていたが、巨額の研究費が配分されることもあり盛んに話題に上るようになった。PubMedで“precision medicine”をタイトルに含む論文を検索すると、2010年に1編

報告された後、2015年に急増し2016年は676編まで増えた(図1)。Precision medicineは、個人の遺伝子やその産物である蛋白、代謝物のみならず、生活スタイル、環境要因の個体差を理解することにより疾病の予防、治療およびケアを個別化し最適なヘルスケアを提供することを目的とする。遺伝薬理学およびがんのゲノミクスの領域が最も進んでいる領域である。従来のように集団を一律に治療する“one-size-fits-all”の治療から“the right

drug, for the right patient, at the right dose”を実現することを目指す。腫瘍ゲノムの分子生物学的解明が進み多くの分子標的薬が開発されているがん領域では、precision medicineとは腫瘍で起きている分子あるいはゲノムの変化に応じて治療を個別化することだと受けとっている研究者もいる。しかし、precision medicineは腫瘍ゲノムだけではなく、個人の生活スタイルや環境などにおける個人差も考慮し、治療だけでなく診断