

乳がんの免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別するための Radioproteomics

原田美優¹ 福田 徹¹ 内山良一^{2*}

抄 録

【目的】病変が医用画像上にどのように抽出されるかという画像所見としての「表現型」とタンパク質の情報との関係性を調べる radioproteomics に関する研究が進められている。本研究の目的は、乳がんの MR 画像における種々の特徴量、すなわち画像所見としての表現型から免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別するための radioproteomics の手法の構築である。【方法】公開データベース TCGA-BRCA から 49 症例の乳がん患者の mRNA および脂肪抑制 T₁ 画像を選択して実験に用いた。mRNA を用いて、免疫チェックポイント分子の活性 (10 症例) と不活性 (39 症例) を定義した。病変の表現型を用いてこれらの症例を判別するために、275 個の radiomics 特徴量を計測した。Lasso を用いて判別に有用な三つの radiomics 特徴量を選択したのち、ロジスティック回帰を用いて免疫チェックポイント分子が活性化している症例と不活性の症例を判別した。【結果】ROC 解析による評価の結果、AUC は 0.81 であった。【結語】免疫細胞の活動が免疫チェックポイント分子によって阻害されている患者は、そのブレーキを外すと免疫チェックポイント阻害剤が奏効する可能性が高くなるため、提案手法は乳がん治療における免疫チェックポイント阻害剤の効果の予測に応用できる可能性がある。

Key words: radioproteomics, breast cancer, immune checkpoint, radiomic feature

緒 言

近年のポストゲノム研究の進展によって、がんの分子・遺伝的な仕組みが明らかになってきた。分子遺伝的情報でがんを層別化した分子診断が行われ、診断と治療法がセットになった個別化医療が進められている。客観的な遺伝子情報を用いることで生物学的に明確な分類と治療が可能になることから、この新しい医療は精密医療 (precision medicine) と呼ばれている。そのような生命科学の進展も背景にあって、放射線医学分野では、画像所見とがんの分子・遺伝型との関係性を検討する radiomics 研究が進められている。特に、画像所見とがんの遺伝型との関係性を調べる研究は radiogenomics、画像所見とタンパク質の関係性を調べる研究は radioproteomics と呼ばれている。PubMed で「radiomics」「radiogenomics」「radioproteomics」のキーワードを用いて、2017 年から 2022 年までの論文数の累計を調べたところ、それぞれ 8307 件、683 件、6 件¹⁻⁶⁾であった。Ra-

diomics および radiogenomics 研究は進んでいるものの、radioproteomics 研究の報告は現時点ではかなり少ない。

本研究は、免疫の主体になる防御タンパクに関するものである。ヒトの体の中では細胞分裂時のエラーや紫外線などによりがん細胞が常に発生しているが、そのようながん細胞を認識して攻撃する免疫の仕組みも備わっている。貪食細胞の樹状細胞は、がん細胞を貪食すると HLA (ヒト白血球抗原) を介して細胞外にその抗原を提示する。T 細胞は TCR (T 細胞受容体) を介してこれを認識し活性化することでがん細胞を攻撃する。がんの発生を防いでいるこの仕組みをがん免疫監視機構と呼ぶ^{7,8)}。しかし、がんの一部は免疫監視から逃れるため、特殊な環境を周囲に構築し、自身のがん抗原を T 細胞に認識されないように免疫を抑制する。このような免疫抑制の代表的なものが免疫チェックポイントである^{7,8)}。がん細胞の表面で発現している PD-L1 という膜タンパク質と、T 細胞の表面に発現している PD-1 という膜タンパク質が結合した場合に、T 細胞にブレーキがかかり、がん細胞を攻撃できない免疫抑制の状態になる。免疫チェックポイント阻害剤は、抗 PD-L1 抗体や抗 PD-1 抗体を用いて、免疫チェックポイント分子である PD-L1/PD-1 のブレーキを解除することで、T 細胞ががん細胞を攻撃できるようにする (Fig. 1)。

本研究では、画像所見から免疫チェックポイント分

論文受付：2022 年 11 月 27 日

論文受理：2023 年 6 月 7 日

早期公開：2023 年 8 月 17 日

¹ 長崎大学病院放射線部

² 宮崎大学工学教育研究部

* 連絡先著者：〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1-1

宮崎大学工学教育研究部 内山良一

E-mail: y-uchiyama@cc.miyazaki-u.ac.jp

doi: 10.6009/fjrt.2023-1358

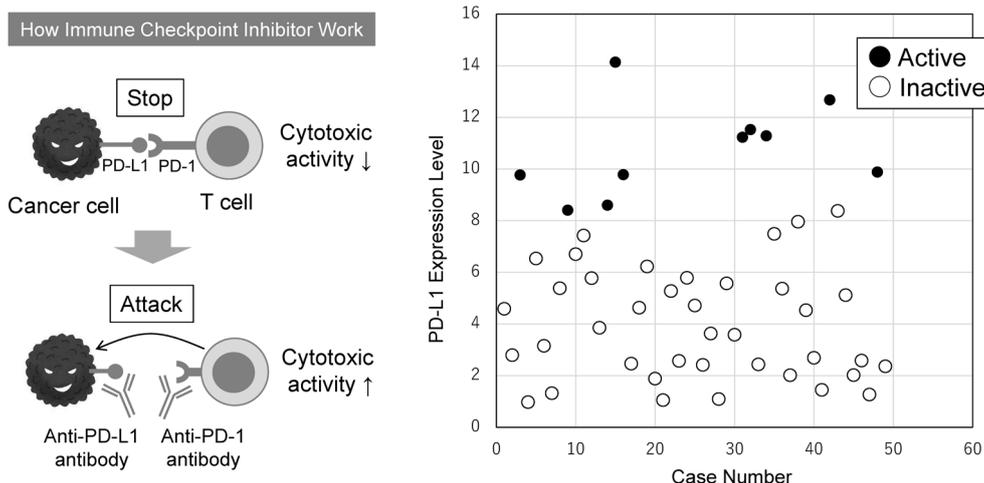


Fig. 1 Cases with high PD-L1 expression were defined as those with high activity of immune checkpoint molecules

子の活性と不活性が判別できるかについて検討する。免疫チェックポイント分子の活性が高い場合、つまりがん細胞を攻撃できない状態の場合には、その活動を阻害することで、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する可能性が高くなると考えられる⁸⁾。したがって、もし画像所見に免疫チェックポイント分子の活動に関する情報が含まれているならば、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する患者を非侵襲的な画像検査で予測する radioproteomics 研究が展開できる可能性がある。

1. 方法

1-1 実験試料

本実験では、The Cancer Imaging Archive の The Cancer Genome Atlas Breast Invasive Carcinoma (TCGA-BRCA) を用いた⁹⁾。TCGA-BRCA には、139 例の乳がん患者の MR 画像、病理画像、mRNA、SNP などのデータが収録されている。しかし、すべての症例で造影および非造影の MR 画像と遺伝子情報が揃っているわけではない。そこで本実験では、最も多くの患者で撮像されていた脂肪抑制造影 T₁ 強調画像があり、かつ mRNA データがある 49 症例を選択して実験に用いた。なお、本研究の実施にあたり、熊本大学の倫理審査委員会の承認を得ている (倫理第 1534 号)。

1-2 遺伝子発現量による免疫チェックポイント分子の活性と不活性

TCGA-BRCA データベース内の RNA-Seq データより、49 症例の mRNA データを取得した。トランスクリプトーム解析 (transcriptome profiling) の遺伝子発現の定量値 (gene expression quantification) をダウンロードして、遺伝子長で発現量を正規化した transcripts per kilo-

base million (TPM) 補正が行われたデータを選択して実験に使用した。Figure 1 は、横軸にすべての症例の実験管理番号、縦軸に PD-L1 の発現量を選択したときの散布図を示している。PD-L1 の発現によって T 細胞の活動にブレーキがかかっている症例を免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待できる症例と考えた。臨床における免疫チェックポイント阻害剤の効果は 10%–20% と報告されている⁸⁾ ことを考慮し、PD-L1 発現量の上位 20% を免疫チェックポイント分子の活性が高い群 (10 症例)、それ以外を活性が低い群 (39 症例) として定義した。これらの 2 群が MR 画像の radiomics 特徴量を用いて判別できるかについて検討を行った。

1-3 Radiomics 特徴量の計測

49 症例すべての MR 画像に対して、腫瘍の面積が最大となるスライス画像を 1 枚選択し、腫瘍領域を著者の 1 人 (診療放射線技師 1 年目) が手動でマーキングを行い、共著者が確認し、必要があれば修正を行った。Figure 2 に腫瘍領域のマーキングの例を示す。また、画素値の正規化を行うために、すべての MR 画像に画素値の最小値が 0、最大値が 1023 になるように線形濃度階調変換を行った。次に、腫瘍領域から 275 項目の radiomics 特徴量を計測した。Radiomics 特徴量の計測には、一般公開されている特徴量解析ソフトウェア MaZda (Version 4.6)^{10,11)} を用いた。275 項目の内訳は、ヒストグラム特徴量 9 項目、濃度勾配の特徴量 5 項目、ランレングスに基づくテクスチャ特徴量 20 項目、画素間の距離と方向を変化させた濃度共起行列に基づく Haralick テクスチャ特徴量 220 項目、自己回帰モデルに基づく特徴量 5 項目、ウェーブレットに基づく特徴量 16 項目である。Radiomics 特徴量を計測する

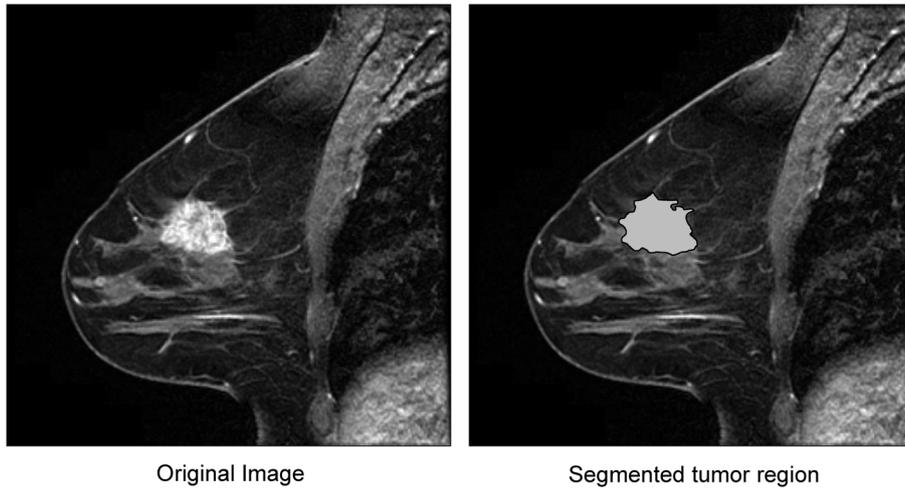


Fig. 2 Example of manually segmented tumor region

際のパラメータは、MaZdaのデフォルト値を用いた。例えば、Haralickテクスチャ特徴量を計測する際の濃度共起行列を計算する際のパラメータは、濃度階調が16、画素間の距離は1~5、方向は0度、45度、90度、135度である。本研究では、腫瘍のマーキングの違いに大きな影響を受けないように、大きさや形状に関するradiomics特徴量は使用していない。また、濃度階調が16であることから、濃度の大きな変動に着目したテクスチャ特徴量を計測している。

1-4 Radiomics 特徴量の選択

Radiomics特徴量は275項目であり、実験に用いた症例数が49 (275 > 49) 症例であるため、このままでは免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別するための判別関数の方程式を解くことができない。そのため、判別に有用なradiomics特徴量を選択して次元を削減する必要がある。Radiomics特徴量の選択を率直に行うと、各特徴量に対して選択する、選択しないの2通りが考えられるため、275個あるradiomics特徴量 x_1, x_2, \dots, x_{275} の 2^{275} 通りの組み合わせについて調べることになり現実的でない。一般的には、特徴量の一つずつ追加していく前向き選択法が採用される場合が多いが、この手法では特徴量同士の依存関係を考慮できず良い組み合わせが見つかるとは限らない問題がある。そこで本研究では、least absolute shrinkage and selection operator (Lasso)^{12,13)}を用いて判別に有用なradiomics特徴量を選択した。Lassoを用いた特徴量の選択では特徴量同士の依存関係をある程度考慮することができるため、少ない計算量で良い組み合わせを得ることができる。本研究では判別関数として次節で述べるロジスティック回帰を採用したため、Lassoは次式(1)で与えられる。

$$\hat{\beta}^{\text{lasso}} = \max_{\beta_0, \beta} \left\{ \sum_{i=1}^N \left[y_i (\beta_0 + \beta^T x_i) - \log(1 + e^{\beta_0 + \beta^T x_i}) \right] - \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right\} \quad (1)$$

ここで、 y_i は*i*番目の症例の免疫チェックポイント分子の活性と不活性の情報、 x_i はradiomics特徴量の値、 β_0 は定数項、 β_j は重み係数、 β^T は $(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ ベクトルの転置、 $\lambda \geq 0$ は縮小度合いを制御するパラメータ、 p はradiomics特徴量の総数を表す。本研究では、式(1)を用いて重み係数を求める際に、Leave-one-outを用いた¹⁴⁾。Leave-one-out法を選択した理由は次節で述べる。統計分析のフリーソフトであるR言語 (Version 4.1.2) の関数cvglmnet (Version 4.1-4)を用いれば、 p が大きいロジスティック回帰モデルの重み係数を効率良く求めることができる¹⁵⁾。このようにして求めた最小の λ に対して重み係数の値がゼロにならないradiomics特徴量を六つ選択した。

1-5 免疫チェックポイント分子の活性と不活性の判別

本研究では、判別関数にロジスティック回帰を採用した。免疫チェックポイント分子が活性である確率を $p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta})$ 、不活性である確率を $p_0(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta}) = 1 - p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta})$ とした場合、 $p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta})$ は次式(2)で与えられる¹²⁾。

$$p_1(\mathbf{x}; \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{1 + \exp\{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_M x_M)\}} \quad \dots \quad (2)$$

ここで、関数 $\phi(z) = 1/(1 + \exp(-z))$ は、ロジスティック関数と呼ばれる。ロジスティック関数に入力する変数 z の部分はradiomics特徴量とその重み係数の線形結合であり、 n 次元のradiomics特徴量空間で判別のため

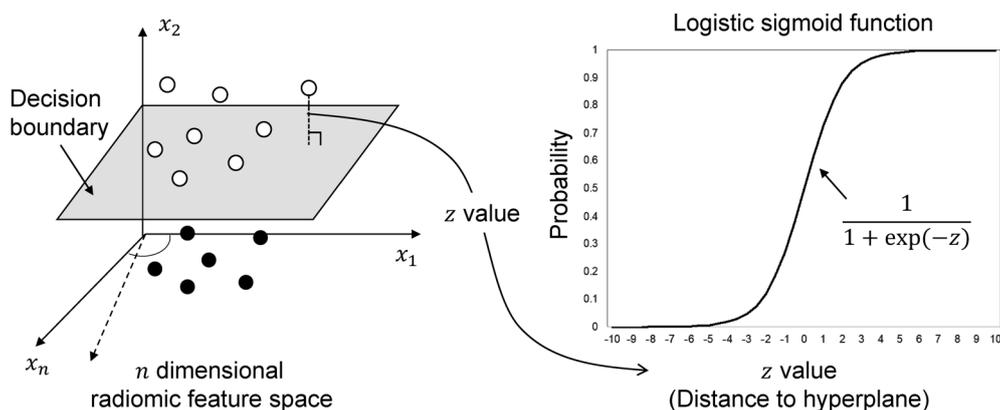


Fig. 3 Illustration of discrimination by logistic regression

の超平面を構成する。入力 z の値は、当該症例が識別境界（超平面）の上下のどちらに存在し、どのくらい離れているのかを定量化したものであり、ロジスティック関数への入力になる。ロジスティック関数は入力の z 値を 0.0 から 1.0 の確率に変換するために使用される (Fig. 3)。ロジスティック関数の出力値を用いれば、免疫チェックポイント分子が活性している可能性が確率で出力されるため、システムの出力値を理解しやすい利点がある。

本研究ではロジスティック回帰モデルの学習と評価に Leave-one-out を採用した。Leave-one-out 法は、 n 個の症例から一つの症例を取り出し、 $n-1$ 個の症例で学習を行った後に取り出した 1 症例をテストする手法である。この操作を n 回繰り返すことで、 n 個の症例を評価する。したがって、学習とテストが独立に行われている。Radiomics 特徴量の選択と同じ評価方法を採用することで、学習とテストの際にデータリークage (data leakage) が発生していない。最終的な識別器の評価は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線以下の面積 (area under the curve: AUC) を用いて行った。ROC 解析には、シカゴ大学で開発された LABROC アルゴリズムを用いた¹⁶⁾。

1-6 Radiomics 特徴量空間のデータ分布の可視化

多次元の radiomics 特徴量をそれらがもつ本質的な情報を保持したまま 2 次元で表現できれば、散布図で表示することができるため、radiomics 特徴量と免疫チェックポイント分子の活性の関係性が可視化できる。本研究では、多次元尺度構成法 (multidimensional scaling: MDS)^{12,17)} を用いて n 次元の radiomics 特徴量空間を 2 次元空間に射影した。MDS は局所性保存射影と呼ばれる線形次元削減法のひとつであり、それぞれの症例間の radiomics 特徴量の類似度を保持した状態ですべ

での症例を 2 次元空間に射影する手法である。具体的には、各症例間の類似度行列を用いて線形の変換行列を作成し、その出力行列の固有ベクトルを用いて 2 次元に射影する^{12,17)}。本研究で重要な点は、画像所見に免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別する情報が含まれているか否かということである。そこで、 n 次元空間での radiomics 特徴量の分布を 2 次元空間に投影して可視化し、その結果を考察した。

2. 結果

Table 1 に Lasso によって選択された六つの radiomics 特徴量を示す。テクスチャに関する特徴量が三つ (#1, 3, 4)、自己回帰モデルに関する特徴量が二つ (#2, 6)、濃度ヒストグラムに関する特徴量が一つ (#5) 選択された。これらの radiomics 特徴量の詳細については文献⁹⁾を参照されたい。選択された radiomics 特徴量の数は六つであり、免疫チェックポイント分子の活性が高い群の症例数が 10 症例であることから、6 次元の特徴量空間に 10 点が存在することになり、データの密度が疎になる。症例数を増やすことは困難であるから、radiomics 特徴量の次元数を少なくしてデータの密度を上げたほうが、汎化性能をより正しく評価する観点から好ましい。Figure 4 は、Lasso でパラメータ λ を変化させた際の radiomics 特徴量の係数値の推移をグラフにしたものである。左から最初に非ゼロになった radiomics 特徴量は S(0,5) Correlat であり、次に Sigma であることがわかる。これらの順番は免疫チェックポイント分子の活性と不活性の判別に有用であった radiomics 特徴量の順番を表しており、Table 1 はその順番で radiomics 特徴量を並べている。そこで、この順番で radiomics 特徴量を三つから六つにひとつずつ増やしていき、それらを入力としたロジスティック回帰を行った。Figure 5 の左図は、radiomics 特徴量の数と判別性能としての AUC の関

Table 1 Six radiomic features selected by Lasso

#	Feature	Category	Description
#1	S(0,5)Correlat	Texture Cooccurrence matrix	Correlation S(0,5) is the between-pixel distance
#2	Sigma	Autoregressive model	Parameter σ
#3	Horzl_ShrtREmp	Texture Run length	Short run emphasis
#4	Vertl_LngREmp	Texture Run length	Long run emphasis
#5	Perc.01%	Histogram	1% percentile
#6	Teta2	Autoregressive model	Parameter θ_2

Please refer to reference¹⁰⁾ for details on the definition of radiomic features

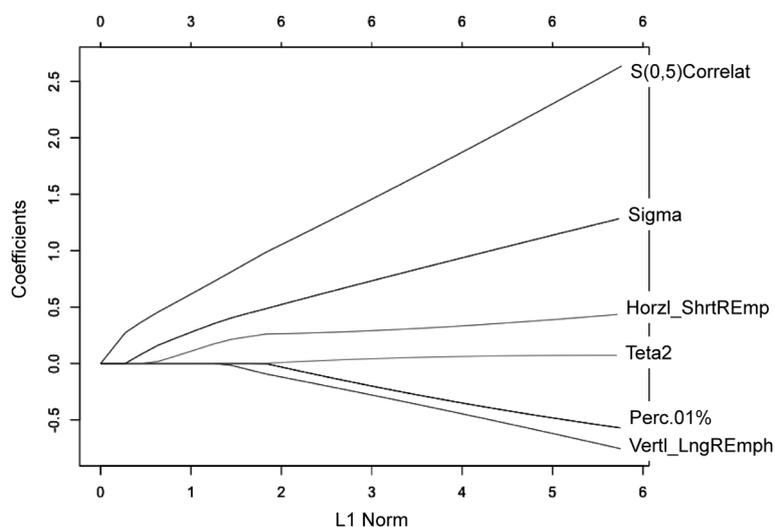


Fig. 4 Change in coefficients when we used the different parameter λ in Lasso

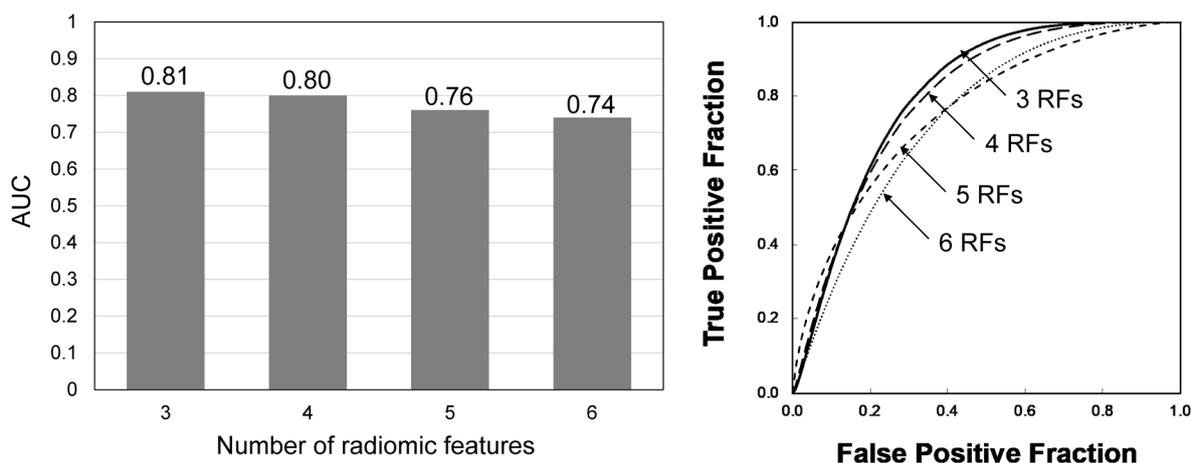


Fig. 5 Relationship between the number of radiomic features and discriminant performance

係を示したものである。三つの radiomics 特徴量を入力としたロジスティック回帰の判別性能が最も高く AUC は 0.81 であった。Figure 6 は、三つの radiomics 特徴量のデータ分布を 2次元空間に投影した MDS の結果 (左

側) および矢印の症例の画像 (右側) を示している。2次元空間への投影のために手前と奥のデータが重なって表示されているものの、免疫チェックポイント分子の活性の症例が上側に、不活性の症例が下側に分布する

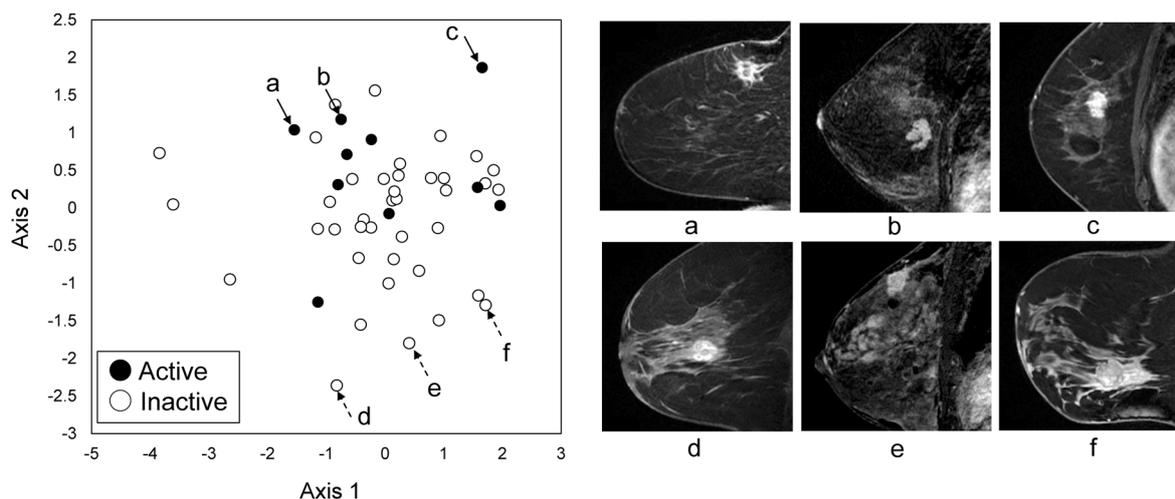


Fig. 6 The distribution of 3 radiomic features is projected on two dimensions by using MDS (left side) and MR images indicated by arrows (right side)

傾向がある。したがって、画像所見に免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別する情報が含まれている可能性があることが示唆された。

3. 考察

Figure 5の左図の結果から、三つの radiomics 特徴量を選択した際に AUC が 0.81 となり、免疫チェックポイント分子の活性と不活性を判別する性能が最も高いことがわかった。Figure 4の解パスを見ると、横軸がゼロに近い段階から三つの radiomics 特徴量の係数がゼロでない値をもち、単純に増加してお互いが交わることもないことから、これらの radiomics 特徴量は安定していることがわかる。Figure 5右図は、radiomics 特徴量を三つから六つにひとつずつ増やした際の ROC 曲線を示したものである。すべてに共通して ROC 曲線の立ち上がりが遅いことがわかる。三つの radiomics 特徴量を用いた場合、特異度 82.1% (32/39) のとき感度 70.0% (7/10) であった。したがって、このモデルは、免疫チェックポイント分子が不活性である症例を判別するのに役立つといえる。高額な医療費の負担が困難な患者にとっては免疫チェックポイント阻害剤が奏効しない可能性を正しく知りたいはずである。しかし、高額な医療費を払ってでも治癒の可能性のある治療法を知りたい患者にとっては、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する症例、つまり、免疫チェックポイント分子が活性である症例を正しく判別することが重要である。このような場合には、ROC 曲線の AUC ではなく、precision-recall (PR) 曲線の AUC を用いてモデルを最適化し、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する症例を高い検出精度で判別できるモデルを構築する必要があると考えられる。

乳がんの治療では、病変は大きい乳房温存を希望する患者や、手術を先行したとしても術後に化学療法が必要と考えられる患者に対して術前薬物療法が行われる。この術前薬物療法の効果は、がんの性質によって違いがある¹⁸⁾。術後であれば乳がん細胞を採取して生物学的な特性を調べることが可能であることから、非侵襲的な画像検査で至適治療法を提案する radioproteomics の対象になるのは術前薬物療法になる。この術前薬物療法で、トリプルネガティブ乳がんに対して免疫チェックポイント阻害剤を併用する方法が注目されている¹⁹⁾。トリプルネガティブ乳がんとは、ホルモン受容体であるエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体、HER2 タンパク質の三つが乳がん細胞に存在しない乳がんであり、これらの治療のターゲットが存在しないため、化学療法が行われている。この化学療法に免疫チェックポイント阻害剤を併用することによって術前薬物療法の効果が改善すること、PD-L1 陽性のほうがその効果が高いことが報告されている¹⁹⁾。したがって、本研究の成果は術前薬物療法において免疫チェックポイント阻害剤が奏効する可能性の高い患者の選択に応用できると考えられる。なお、この際に、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する可能性の高い症例を高精度に識別する工夫と画像所見からトリプルネガティブ乳がんを判別する研究^{20,21)}、予後を予測する研究²²⁾の成果を組み合わせる必要がある。

疾患の発症と遺伝子変異の関係性を網羅的に調べる研究に genome-wide association studies (GWAS) が知られている。GWAS の成果によって疾患関連遺伝子が明らかになり、その知識を利用した分子標的薬が開発された。これに対して、画像所見 (病変の表現型) と分子・遺伝的背景の関係性を調べる研究は phenome-wide associa-

tion studies と呼ばれる。多くの遺伝子変異を伴うがんは、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が高いことが報告されている²³⁾。遺伝子変異が多ければ、病変の表現型に多くの違いが出現する可能性が高いと考えられる。Figure 6 の結果は、病変の表現型で遺伝子変異の多い症例を区別している可能性もあるため、phenome-wide association studies の手法を構築して、それらの潜在的関係性を明らかにする必要がある。

本研究のリミテーションは、画像と遺伝子発現量のデータがともに揃ったものが49症例と少なかったことである。実験に用いた症例のバラツキが結果に影響を及ぼしている可能性を否定できないため、今後、症例数を増やして検討する必要があると考えられる。

4. 結語

乳房MR画像を用いて、免疫チェックポイント分子の活

性と不活性をAUCが0.81の精度で判別することが可能であった。したがって、免疫チェックポイント阻害剤が奏効する患者と奏効しない患者を画像検査で判別できる可能性がある。非侵襲で低コストな画像検査を至適治療法の選択に応用するradioproteomics研究の展開が期待できる。

謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費（課題番号JP21K12707）によって行われた。

本研究の要旨は医用画像情報学会 MII 令和4年度秋季（194回）大会（2022年、仙台）で発表した。

利益相反

筆頭著者および共著者全員に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- Mancio J, Sousa-Nunes F, Martins R, et al. Decoding the radiomic and proteomic phenotype of epicardial adipose tissue associated with adverse left atrial remodelling and post-operative atrial fibrillation in aortic stenosis. *Eur Heart Cardiovasc Imaging* 2022; 23(9): 1248–1259.
- Kayadibi Y, Kocak B, Ucar N, et al. Radioproteomics in breast cancer: prediction of Ki-67 expression with MRI-based radiomic models. *Acad Radiol* 2022; 29(Suppl 1): S116–S125.
- Li F, Bing Z, Chen W, et al. Prognosis biomarker and potential therapeutic target CRIP2 associated with radiosensitivity in NSCLC cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 584: 73–79.
- McCague C, Beer L. Radioproteomics in patients with ovarian cancer. *Br J Radiol* 2021; 94(1125): 20201331. doi: 10.1259/bjr.20201331
- Cheema AK, Byrum SD, Sharma NK, et al. Proteomic changes in mouse spleen after radiation-induced injury and its modulation by gamma-tocotrienol. *Radiat Res* 2018; 190(5): 449–463.
- Lehrer M, Bhadra A, Ravikumar V, et al. Multiple-response regression analysis links magnetic resonance imaging features to de-regulated protein expression and pathway activity in lower grade glioma. *Oncoscience* 2017; 4(5-6): 57–66.
- Weinberg RA. *がんの生物学*. 武藤誠, 青木正博 訳. 南江堂, 東京, 2017.
- 玉田耕治. *やさしく学べるがん免疫療法のしくみ*. 羊土社, 東京, 2016.
- TCGA. Browse Data Collections. <https://www.cancerimagingarchive.net/collections/> (Accessed 13 November 2022).
- MaZda. <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/> (Accessed 13 November 2022).
- Szczypliński PM, Strzelecki M, Materka A, et al. MaZda—a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 94(1): 66–76.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction*, Second Edition. Springer, New York, 2009.
- 杉山将. *イラストで学ぶ 機械学習 最小二乗法による識別モデル学習を中心に*. 講談社, 東京, 2013.
- Theodoridis S, Pikrakis A, Koutroumbas K, et al. *Pattern Recognition*. Academic Press, London, 1999.
- Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010; 33(1): 1–22.
- Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. *Invest Radiol* 1989; 24(3): 234–245.
- 齋藤堯幸, 宿久洋. *関連性データの解析法: 多次元尺度構成法とクラスター分析法*. 共立出版, 東京, 2006.
- 国立がん研究センター中央病院乳腺外科・乳腺腫瘍内科. *最先端治療 乳がん*. 法研, 東京, 2017.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CE, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10257): 1090–1100.
- 甲斐千遥, 石丸真子, 内山良一, 他. Radiogenomics によるトリプルネガティブ乳がんの鑑別における特徴量の決定. *日放技学誌* 2019; 75(1): 24–31.
- 和田菜摘美, 内山良一. Radiomics 特徴量と乳がんサブタイプの関係を抽出するための画像データマイニング. *医用画像情報会誌* 2020; 37(2): 28–33.
- Kuramoto Y, Wada N, Uchiyama Y. Prediction of pathological complete response using radiomics on MRI in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant pharmacotherapy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2022; 17(4): 619–625.
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2500–2501.

Radioproteomics for Discriminating the Activity and Inactivity of Immune Checkpoint Molecules in Breast Cancer

Fuyu Harada,¹ Toru Fukuda,¹ and Yoshikazu Uchiyama²

¹ Department of Radiology, Nagasaki University Hospital

² Department of Information and Communication Technology, Faculty of Engineering, University of Miyazaki

Received November 27, 2022; Revision accepted June 7, 2023; Published online August 17, 2023

Abstract

Purpose: Radioproteomics studies investigating the relationship between lesion phenotype and proteins have been progressed. The purpose of this study was to develop a radioproteomics method for discriminating between active and inactive immune checkpoint molecules based on lesion phenotype. *Methods:* From the public database TCGA-BRCA, mRNA and fat suppression contrast-enhanced T₁-weighted images of 49 patients with breast cancer were selected for the experiment. Using mRNA, we defined cases with active (10 cases) and inactive (39 cases) immune checkpoint molecules. To discriminate these cases using lesion phenotype, 275 radiomics features were measured from the tumor area. After selecting 3 radiomics features by using Lasso, logistic regression was employed to discriminate between active and inactive cases of immune checkpoint molecules. *Results:* Evaluation of ROC analysis showed that the AUC was 0.81. *Conclusion:* Patients whose immune cell function is being braked by immune checkpoint molecules are likely to respond to immune checkpoint inhibitors when their activity is inhibited. Therefore, our results may be applied to predict the effects of immune checkpoint inhibitors in breast cancer treatment.

Key words: radioproteomics, breast cancer, immune checkpoint, radiomic feature