

肝細胞癌の層別化のための Radiomics 特徴量と遺伝子発現の関係分析

園川 真菜[†]・杉浦 夏子^{††}・内山 良一^{†††}

[†]産業医科大学病院放射線部 〒807-8556 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

^{††}熊本大学医学部保健学科 〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

^{†††}熊本大学大学院生命科学研究部 〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺 4-24-1

(受理日: 2020年6月26日, 採択日: 2020年8月6日)

Analysis of the Relationship Between Radiomic Features and Gene Expression for Stratification of Hepatocellular Carcinomas

Mana SONOKAWA[†], Natsuko SUGIURA^{††}, and Yoshikazu UCHIYAMA^{†††}

[†]Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahata nishi-ku, Kitakyusyu, Fukuoka, 807-8556, Japan

^{††}Graduate School of Health Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto, 862-0976, Japan

^{†††}Department of Medical Image Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto, 862-0976, Japan

(Received on June 26, 2020. In final form on August 6, 2020.)

Abstract : For hepatocellular carcinoma, complicated stratifications and treatment methods have been studied. However, the 5-year survival rate of hepatocellular carcinoma in stage I is 60.4%, which is lower than that for breast cancer or lung cancer. The purpose of this study is to investigate whether radiomic feature and gene expression are useful for stratifying the prognosis of hepatocellular carcinoma. From a public database TCGA-LIHC (The Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma), contrast-enhanced CT images and gene expression levels of 19 cases, including 11 cases who died 2 years later, were selected for this study. 5 radiomic features and 5 genes were selected by Lasso, and hepatocellular carcinomas were stratified using principal coordinate analysis and clustering. In addition, we analyzed the relationship between radiomic feature and gene expression using canonical correlation analysis. Experimental results showed that gene expression was more useful for stratifying hepatocellular carcinomas than radiomic feature. However, since the canonical correlation analysis can be applied to search for radiomic features that are complementary to gene data, we believe that the proposed method is an important technique in considering the division of roles between image and gene examinations in the future.

Keywords : Radiomic feature, Gene expression, Hepatocellular carcinoma, Principal coordinate analysis, Canonical correlation analysis

1. 緒言

近年のポストゲノム研究の進展によって、様々な疾患に関する分子・遺伝的背景が明らかになってきた。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が可能になるため、従来の病理画像による組織学的分類法とは別に、腫瘍の遺伝型に基づいた分子分類法が提案されている[1-3]。また、明らかになった細胞分子生物学の知識を利用した分子標的薬の開発も進み、分子診断と治療がセットになった個別化医療が実現している[4]。しかしながら、分子分類のためには腫瘍細胞を採取し遺伝型を同定する必要があり、侵襲的であって患者の負担が大きい。そこで、非侵襲的な画像検査によって腫瘍の遺伝型を推定する Radiomics 研究が行われている[5-15]。一方で、血液中の血中遊離 DNA、血中循環腫瘍細胞、エクソソームなどを利用したリキッドバイオプシーの技術も大きく進展し、低侵襲に腫瘍の遺伝子情報を取得する検査法の開発も進んでいる[16]。このように、画像検査・遺伝子検査・分子診断・治療の新しい仕組みが模索されている現在において、画像と遺伝子がどのような関係にあるのかを明らかにする手法の研究は重要であ

ると考えられる。

肝細胞癌は、TNM 分類に相当する腫瘍数、腫瘍径、肝外転移の他に、肝予備能や脈管侵襲などを加えた複雑な層別化法とそれに対する治療法が検討されている[17]。しかしながら、ステージ I の肝細胞癌の 5 年生存率は 60.4% であり、乳がんや肺がんと比較して低い (Table 1)。これは、肝細胞癌が、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、脂肪肝など様々な発生母地を有することも原因のひとつと考えられる。そのため、生存率を高めるために、これまでない観点からの層別化法と治療の組合せの検討が必要である。つまり、このことは、Radiomics 特徴量と遺伝子発現量の関係分析に適した対象であると判断することもできる。そこで本研究では、予後予測の観点から、Radiomics 特徴量と遺伝子発現量がどのくらい肝細胞癌の層別化に有用であるかを多次元尺度構成法とクラスタリングを用いて評価した。また、Radiomics 特徴量と遺伝子発現量の関係を調べるために、正準相関分析による手法を提案し、画像検査と遺伝子検査の役割分担について考察した。

画像と遺伝子を統合して予後予測や層別化を行う先行研究は少ない。膠芽腫の予後予測を行う研究[18,19]、結腸直

Table 1 5 year survival rate for cancers [21].

	Stage			
	I	II	III	IV
Breast	99.8%	95.9%	79.9%	37.2%
Colon	95.4%	88.1%	76.5%	18.7%
Lung	81.2%	46.3%	22.3%	5.1%
Liver	60.4%	42.8%	14.5%	3.5%

腸癌の予後予測を行う研究[20]がある。Radiomics 特徴量と遺伝子を組み合わせることで予後予測の精度が向上することが報告されている。これらの研究は、Radiomics 特徴量と遺伝子をコックス回帰モデルに入力して予後を比較したものである。それに対して本論文では、Radiomics 特徴量が遺伝子発現量と相補関係にあるのかを正準相関分析を用いて直接的に比較している点が異なる。このように、Radiomics 特徴量と遺伝子の相関構造を直接的に比較分析する研究は、我々の知る限り行われておらず、本論文の新規な点と考えられる。

2. 方法

2.1 実験試料

本実験では、The Cancer Imaging Archive における The Cancer Genome Atlas Liver Hepatocellular Carcinoma (TCGA-LIHC) を用いた[22].TCGA-BRCA には、肝細胞癌患者 97 例のデータが収録されている。しかし、すべての症例で造影 CT 画像と遺伝子情報が揃っているわけではない。本実験では、造影 CT 画像の門脈相、RNA-Seq データ、予後の情報がある 19 症例を選択して実験に用いた。検査日から 2 年経過時に生存していた症例が 8 例、死亡していた症例が 11 例であった。以下では、これらを生存群、死亡群として取り扱う。画像のマトリクスサイズは 512×512、ピクセルサイズは 0.664~0.9141 mm であった。遺伝子情報としては、ヒトゲノム (hg38) にマッピングされた遺伝子ごとのカウントデータを用いた。この際、転写産物長によるカウント値の補正を行ったデータ FPKM (fragments per kilobase of exon per million reads mapped) の 75% パーセントイル値を用いた FPKM-UQ を採用した。1 症例あたりの遺伝子データ数は 60483 個であった。また、Ensemble 遺伝子 ID を HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) によって定められた遺伝子シンボルに変換し遺伝子名として用いた。なお、本研究の実施にあたり、倫理審査委員会の承認を得ている。

2.2 Radiomics 特徴量の計測

対象とする腫瘍領域の手動抽出を行った。データベースから取得した 19 症例すべての CT 画像に対して、複数枚あるスライス画像から腫瘍の面積が最大となるスライス画像を 1 枚選択した。選択した画像の腫瘍領域を著者の 1 人が手動でマーキングを行い、その結果を共著者が確認し、不明確な腫瘍領域に関しては放射線科医に確認したのち、必要があれば修正を行った。腫瘍領域のマーキング結果の例を Fig.1 に示す。

CT 画像の腫瘍領域から 371 項目の Radiomics 特徴量を計測した。Radiomics 特徴の計測には、一般公開されている MaZda[23-25]を用いた。371 項目の内訳は、形状に関する特徴量が 73 項目、大きさ 1 項目、ヒストグラム特徴量 9 項目、テクスチャ特徴量 272 項目、解像度に関する特徴量 16 項目である。Radiomics 特徴量を取得する際のパラメータは、MaZda のデフォルト値を採用した。例えば、

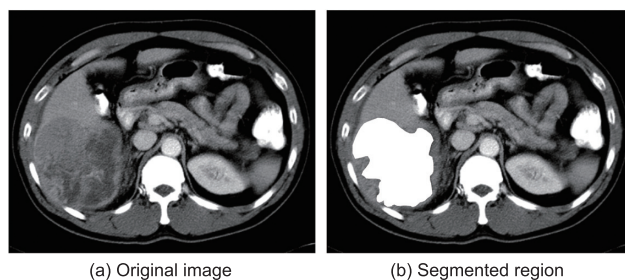


Fig.1 An example of manually segmented tumor region.

テクスチャ特徴量を計算する際の濃度共起行列を取得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。

2.3 Radiomics 特徴量と遺伝子データの選択

Radiomics 特徴量の数は 371 個、遺伝子のデータ数は 60483 個であり、症例数と比較してかなり大きい高次元の問題[23]になっている。そのため、肝細胞癌の層別化に有用な Radiomics 特徴量および遺伝子を選択する必要がある。本研究では、生存群と死亡群を分類する Radiomics 特徴量と遺伝子を次式で定義される Lasso (least absolute shrinkage and selection)[26]を用いて選択した。この際、入力を Radiomics 特徴量 (または遺伝子) とすることによって、それぞれ別々に求めた。

$$\hat{\beta}_{\text{lasso}} = \underset{\beta}{\operatorname{argmin}} \left\{ \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \left(y_i - \beta_0 - \sum_{j=1}^p x_{ij} \beta_j \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \right\} \quad (1)$$

ここで、 y_i は i 番目の患者の 2 年後の生存死亡の情報、 x_j は Radiomics 特徴量 (または遺伝子) の値、 β_0 は定数項、 $\lambda \geq 0$ は縮小度合いを制御する複雑度パラメータ、 p は Radiomics 特徴量 (または遺伝子) の総数を表す。パラメータ β_j は、(1) 式の 2 次計画問題を解くことで得られる。実験で用いたデータセットには、生存が 8 例、死亡が 11 例しかなかったため、本研究では、Radiomics 特徴量 (または遺伝子) の数が 5 個選択されるように設定した。8 次元以下でなるべく少なく、かつ、探索空間をなるべく広く確保するためというのが、5 次元を選択した理由である。なお、十分な症例数がある場合には、最適な特徴量の個数を決定する処理が別途必要であると考えられる。本実験では、5 個の特徴量を選択するために 3-fold cross validation を行い、逸脱度の平均値が最小となる λ の値を求めた。この計算の過程で求めた複数の λ の値を順番に用いたとき、係数 β_j が非ゼロになる特徴量の数が 5 個になる λ の値を採用した。この際、データによっては 5 個の特徴量が選択されず、4 個や 6 個になる場合もあるが、本実験データではそのようなことはなかった。

2.4 多次元尺度構成法による可視化

Lasso によって Radiomics 特徴量や遺伝子を選択することができるが、それでもなお多次元データであるため、これらの多次元データと肝細胞癌の関係性を把握するのは容易ではない。もし、2 次元にデータの次元を縮約できれば、散布図で表示することが可能であり関係性を可視化できる。そこで本研究では、古典的多次元尺度構成法 (Multidimensional scaling, MDS)[27]を用いて、Radiomics 特徴量と遺伝子データを 2 次元に次元縮約した。MDS は、主座標分析 (Principal coordinate analysis) とも呼ばれる手法であって、次の手順で新しい軸を構成する。まず、入力 i

と入力 j のユークリッド距離からなる距離行列 d_{ij} を求め、原点が n 個の入力データの重心になるように移動する変換行列 z_{ij} を求める。

$$z_{ij} = -\frac{1}{2} \left(d_{ij}^2 - \sum_{i=1}^n \frac{d_{ij}^2}{n} - \sum_{j=1}^n \frac{d_{ij}^2}{n} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{d_{ij}^2}{n^2} \right) \quad (2)$$

次に、行列 z_{ij} の固有ベクトルで与えられる軸上の座標値として新しい座標点を決定する。MDS は、データ間のユークリッド距離を保持した形の線形変換であるから、多次元空間上でのデータ間の相対位置関係を低次元空間上で再現しているものと解釈できる。

2.5 クラスタリングによる肝細胞癌の層別化

Radiomics 特徴量 (病変の表現型) と遺伝子データ (遺伝型) で肝細胞癌の層別化が可能であるかを調べるために、Radiomics 特徴量 (または遺伝子) を入力とした階層的クラスタリング [27,28] を行うことで肝細胞癌を分類した。階層的クラスタリングとは、個体間の距離 (類似度または非類似度) に基づいて、最も距離の近い個体から順に集めてクラスタを作る手法である。本研究では、最遠隣法を用いて距離を求めた。最遠隣法は、2つのクラスタの各々から1個ずつ個体を選んで個体間の距離を求め、それらの中で最も遠い個体間の距離を、この2つのクラスタ間の距離とする手法である。クラスタが作成される様子は、樹形図 (デンドログラム) によって可視化することができる。この際、Radiomics 特徴量 (または遺伝子) だけでなく、患者群の方向についても階層的クラスタリングを行うヒートマップを作成することで、肝細胞癌が病変の表現型 (または遺伝型) の視点から、どのような特徴をもって層別化されるのかを理解することが可能である。

2.6 Radiomics 特徴量と遺伝子データの相関構造の分析

前節までの分析によって、Radiomics 特徴量 (または遺伝子データ) が肝細胞癌の層別化に単独でどのくらい役立ちそうかを判断することができる。しかし、Radiomics 特徴量と遺伝子データが肝細胞癌の分類に互いに相補関係にある情報を提供しているか否かは知ることができない。もし、Radiomics 特徴量と遺伝子データに強い相関があれば、肝細胞癌の層別化には画像検査か遺伝子検査のいずれかで十分ということになる。本研究では、正準相関分析 [29] を採用して、Radiomics 特徴量と遺伝子データの相関構造の分析を行った。この問題は、Radiomics 特徴量 u_i を第1群、遺伝子データ v_i を第2群とした場合に、Table 2 で表すデータ構造となる。ただし、これらの値は標準化されているものとする。本研究では、主座標分析やクラスタリングで用いた5個のRadiomics 特徴量と5個の遺伝子発現量を正準相関分析の入力データとして用いた。正準相関分析は古くから知られた手法であるが、このような特殊な構造を持つデータは実世界ではあまり見あたらないため、これまで応用されることが少なかった。しかし、Radiomics 研究

では、近未来の遺伝子検査との関係を知る重要な分析手法のひとつになり得ると考えられる。

正準相関分析では、まず、各群に対して次の合成指標を考える。

$$\begin{cases} y = a_1 u_1 + a_2 u_2 + \dots + a_n u_n = \mathbf{a}^T \mathbf{u} \\ z = b_1 v_1 + b_2 v_2 + \dots + b_n v_n = \mathbf{b}^T \mathbf{v} \end{cases} \quad (3)$$

この合成指標 y, z のことを第1正準変数と呼び、 y と z の相関を第1正準相関係数と呼ぶ。正準相関分析の目的は、 y と z の相関係数が最大となるような線形結合の係数 \mathbf{a}, \mathbf{b} を求めることである。よって、目的関数は次式となる。

$$\rho(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \frac{\mathbf{a}^T \mathbf{R}_{uv} \mathbf{b}}{\sqrt{\mathbf{a}^T \mathbf{R}_u \mathbf{a}} \sqrt{\mathbf{b}^T \mathbf{R}_v \mathbf{b}}} \quad (4)$$

ここで、 $\mathbf{R}_{uv}, \mathbf{R}_u, \mathbf{R}_v$ はそれぞれ変数 u や v のサンプル分散共分散行列である。この式において分母の標準偏差の値が1となる制約条件を加えると、ラグランジュ未定乗数 λ, η を用いて次式のように変形することができる。

$$\rho(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \mathbf{a}^T \mathbf{R}_{uv} \mathbf{b} - \frac{1}{2} \lambda (\mathbf{a}^T \mathbf{R}_u \mathbf{a} - 1) - \frac{1}{2} \eta (\mathbf{b}^T \mathbf{R}_v \mathbf{b} - 1) \quad (5)$$

この式の解は、一般化固有値問題となり、最大固有値に対応する固有ベクトルとして \mathbf{a}, \mathbf{b} を求めることができる [29]。このようにして得た係数 \mathbf{a}, \mathbf{b} を用いて新しい軸を計算し、縦軸に第1群 (Radiomics 特徴量) の第1正準変数による得点を、横軸に第2群 (遺伝子データ) の第1正準変数による得点の散布図を作成することによって、肝細胞癌の層別化に関する Radiomics 特徴量と遺伝子データの相関構造を可視化することが可能である。

3. 実験結果

Lasso によって選択された5つのRadiomics 特徴量を Table 3 に示す。すべてテキストチャに関する特徴量が抽出された。また、選択された5つの遺伝子は、LINC01415, SLC12A6, LINC02256, TRAV2, KCNA3 であった。SLC12A6 は電気的中性塩化カリウムの共輸送を仲介、KCNA3 はカリウムイオンを仲介する機能、TRAV2 は免疫応答に不可欠なアルファベータ T 細胞受容体の V 領域に存在する遺伝子、LINC01415 および LINC02256 はノンコーディング RNA であって機能は明らかでない [30]。5次元のRadiomics 特徴量と遺伝子発現量の分布を主座標分析によって2次元に投影した結果を Fig.2 に示す。遺伝子発現量を用いた場合には生存と死亡のクラスが明確に分離できているが、Radiomics 特徴量を用いた場合には生存と死亡のクラスに分離できない症例がある。生存と死亡のクラスの分離度を定量的に評価するために、主座標分析の入力に用いた5個の遺伝子発現量と5個のRadiomics 特徴量をそれぞれ入力とした線形判別分析を適用した。学習と評価には leave-one

Table 2 Input data structure for canonical correlation analysis.

Patient	Radiomic features : first group				Gene expressions : second group			
	μ_1	μ_2	...	μ_n	v_1	v_2	...	v_n
1	μ_{11}	μ_{12}	...	μ_{1n}	v_{11}	v_{12}	...	v_{1n}
2	μ_{21}	μ_{22}	...	μ_{2n}	v_{21}	v_{22}	...	v_{2n}
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
n	μ_{n1}	μ_{n2}	...	μ_{nn}	v_{n1}	v_{n2}	...	v_{nn}

Table 3 Five radiomic features selected by Lasso.

	Radiomic feature	Category	Description
#1	S(0,1)Correlat	Texture Co-occurrence matrix	Correlation (S(0,1) is the between-pixels distance)
#2	135dr_RLNonUni	Texture Run length matrix	Grey level nonuniformity
#3	GrVariance	Texture Gradient	Absolute gradient variance
#4	GrSkewness	Texture Gradient	Absolute gradient skewness
#5	Teta3	Texture Auto-regressive model	Parameter θ_3 in the autoregression model

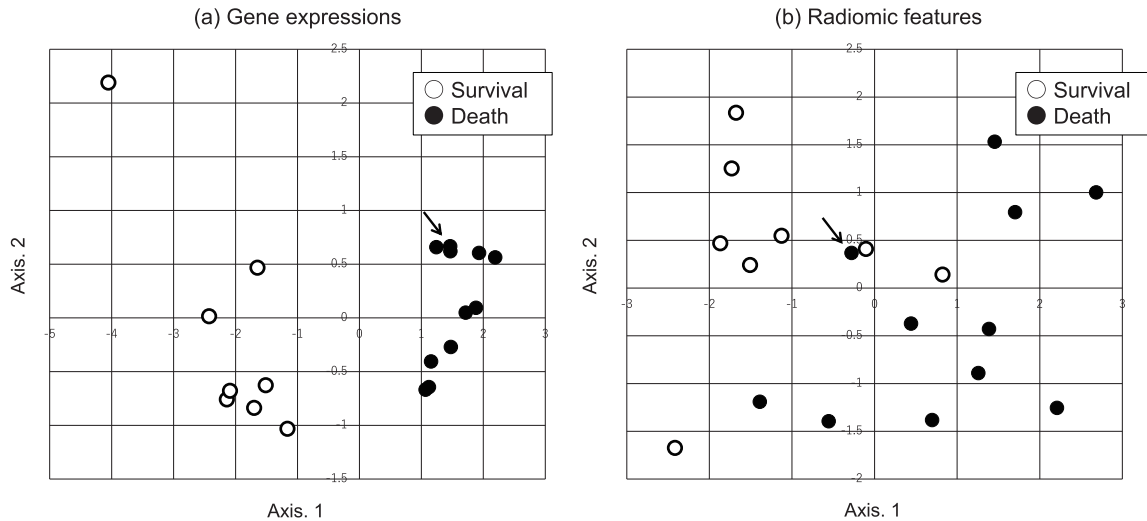


Fig.2 The results of principal coordinate analysis. (a) Gene expressions. (b) Radiomic features.

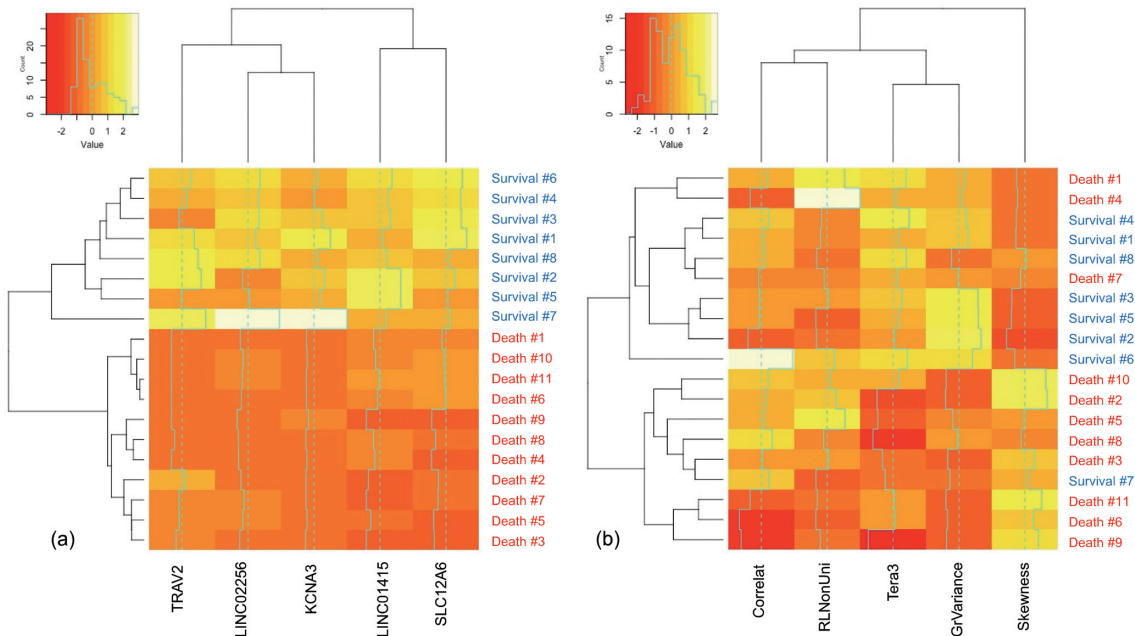


Fig.3 Heatmap as the results of clustering in the vertical axis and horizontal axis. (a) Gene expressions. (b) Radiomic features.

-out 法を採用した。ROC 曲線以下の面積を求めたところ、遺伝子発現量では 1.0 であり、Radiomics 特徴量では 0.897 であった。これらの 5 次元データを入力として縦軸と横軸でクラスタリングした結果をヒートマップ表示したものを Fig.3 に示す。横軸は、遺伝子発現量および Radiomics 特徴量を用いた場合の患者群の層別化の結果である。遺伝子発現量を用いた場合は生存 (青色) と死亡 (赤色) に患者群が明確に層別化されているが、Radiomics 特徴量を用いた場

合は生存と死亡に層別化されていない。したがって、これらの結果から、肝細胞癌の予後の層別化には、遺伝子発現量の方が Radiomics 特徴量よりも優れている可能性が高いと判断できる。次に、遺伝子発現量と Radiomics 特徴量は包含関係にあるのか、あるいは相補関係にあるのかを検査するために正準相関分析を行った。第 1 正準相関係数は 0.937 であり、遺伝子発現量と Radiomics 特徴量の相関はかなり高かった。Fig.4 に正準相関分析の結果を示す。も

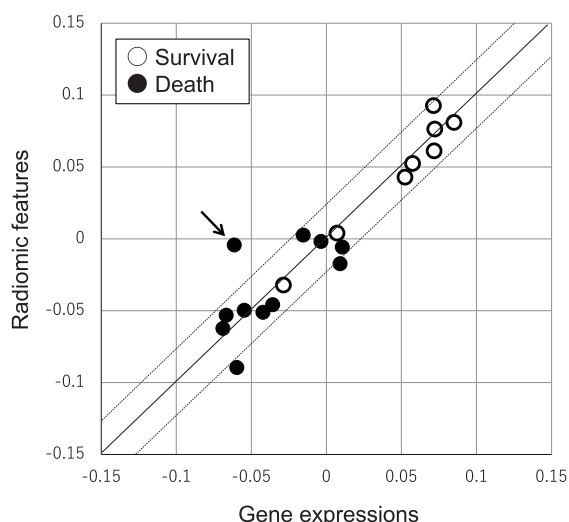


Fig.4 Result of canonical correlation analysis.

し、図の右下に死亡例(黒色)が分布、あるいは左上に生存例(白色)が分布していたならば、Radiomics 特徴量が遺伝子発現量では得られない情報を提供していることを意味しているが、そのような傾向は見られなかった。逆に、矢印の症例は遺伝子発現量を用いることによって Radiomics 特徴量では得られなかった情報が取得できることを示している。同症例の Fig.2 での分布位置を明らかにするために Fig.2 に矢印を付けた。正準相関分析の結果と同様に、Radiomics 特徴量では区別できない症例が遺伝子発現量を用いることによって明確に区別できることが理解できる。以上の実験結果から、Radiomics 特徴量は、遺伝子情報に包含されていることが示唆された。

4. 考察

肝細胞癌の予後の層別化に対して、Radiomics 特徴量は遺伝子情報よりも強い因子ではなく、遺伝子情報と相補関係ではなく包含関係にあることが示唆された。したがって、肝細胞癌の層別化には遺伝子検査のみで対応できる可能性がある。一方で、Radiomics の利点は、非侵襲的な画像検査によって簡便に腫瘍の遺伝型を推定できることであるから、侵襲的である遺伝子検査と比較して優位性がある。そのため、現在の Radiomics 研究では、非侵襲的な画像検査の強みを活かして画像のみを用いた腫瘍の遺伝型の推定、予後予測、再発・転移の予測に関するものが多く行われており、遺伝子検査と融合する研究はあまり多くはない。ロボット研究などの他分野を見渡せば、画像と音声を組み合わせることによって AI の精度を上げるマルチモーダル情報処理に関する研究も行われており、今後、画像と遺伝子を融合した医療 AI に関する研究が進むと考えられる。しかし、本研究で得た結果のように遺伝子が優位であるなら、遺伝子のみを入力とした医療 AI システムが構築される可能性も否定できない。

近年、血液検査を用いたりキッドバイオプシーによって、低侵襲にがんの遺伝的性質の取得が容易になりつつある。したがって、Radiomics 研究における非侵襲性や簡便性は、一時的な競争優位性を獲得しているに過ぎないとも考えられる。しかしながら、血液による遺伝子検査では、病変の解剖学的な位置や空間的な広がりに関する情報を得ることは困難であるから、遺伝子情報と相補関係にある Radiomics 特徴量は何かを把握し、どのように統合すれば精度が向上するかを検討する研究が重要である。この観点からは、本

研究では 2 次元スライス画像から Radiomics 特徴量を抽出したが、3 次元で Radiomics 特徴量を計測すれば精度が改善する可能性があるため、今後の検討課題としたい。本研究のリミテーションは症例数が少ないことであるが、本研究で提案した正準相関分析を用いれば、遺伝子情報と相補関係にある Radiomics 特徴量の探索が可能であるから、MR、核医学など様々な画像の組合せを検討し、画像検査の強みを多く発見することが必要であると考えられる。

5. 結語

本実験では、遺伝子発現量は Radiomics 特徴量と比較して肝細胞癌の層別化に強い因子であることが分かった。また、正準相関分析の結果から、Radiomics 特徴量は肝細胞癌の層別化に遺伝子発現量と相補関係にある情報を提供していないことも明らかになった。しかしながら、正準相関分析は遺伝子データと相補関係にある Radiomics 特徴量の探索に応用することが可能であるから、そのような観点からの Radiomics 研究を進めることが、近未来の画像検査と遺伝子検査の役割分担を検討する上で重要であると考えられる。

参考文献

- [1] 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，2017.
- [2] 国立がん研究センター中央病院呼吸器内科：最先端治療肺がん，法研，2016.
- [3] 日本脳神経外科学会，日本病理学会：脳腫瘍取扱い規約第 4 版，金原出版，2018.
- [4] 西尾和人，西條長宏：がんの分子標的と治療薬辞典，羊土社，2010.
- [5] Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al.: Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features, *Acad Radiol*, 26(2): 196-201, 2019.
- [6] Li H, Zhu Y, Burnside ES, et al.: Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *NPJ Breast Cancer*, 2: 16012, 2016.
- [7] 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癌の鑑別における特徴量の決定，*日本放射線技術学会雑誌*，75(1)，24-31, 2019.
- [8] Li Z, Wang Y, Yu J, et al.: Deep learning based radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma, *Scientific Report*, 7(1): 5467, 2017.
- [9] 平野菜奈恵，内山良一，白石順二：Radiomics による脳腫瘍の遺伝子変異の推定，*電子情報通信学会技術報告 MI2019-27*: 33-35, 2019.
- [10] Jia TY, Xiong JF, Li XY, et al.: Identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma by noninvasive imaging using radiomics features and random forest modeling, *European Radiology*, 29(9): 4742-4750, 2019.
- [11] 藏本裕香，内山良一，白石順二：Radiomics による肺がんの遺伝子変異の推定，*電子情報通信学会技術報告 MI2019-28*: 37-39, 2019.
- [12] Zheng BH, Liu LZ, Zhang ZZ, et al.: Radiomics score: a potential prognostic imaging feature for postoperative survival of solitary HCC patients, *BMC Cancer*, 18(1): 1148, 2018.

- [13] Yao Z, Dong Y, Wu G, et al.: Preoperative diagnosis and prediction of hepatocellular carcinoma: Radiomics analysis based on multi-modal ultrasound images, *BMC Cancer*, 18(1): 1089, 2018.
- [14] 内山良一: 脳疾患におけるレディオゲノミクス, *Medical Imaging Technology*, 38(1), 15-20, 2020.
- [15] 内山良一: Radiomics による分子分類と治療戦略, *医学物理*, 40(1), 19-22, 2020.
- [16] 吉岡祐亮, 落谷孝広: 特集 Liquid biopsy への期待と限界, *医学のあゆみ*, 26(56): 491-511, 2018.
- [17] 日本肝臓学会: 肝臓診療ガイドライン, 金原出版株式会社, 2017.
- [18] Wijethilake N, Islam M, Ren H: Radiogenomics model for overall survival prediction of glioblastoma, *Med Biol Eng Comput*, 58(8): 1767-1777, 2020.
- [19] 近藤雅敏, 幸野佑光子, 金子沙世, 他: 遺伝子と画像特徴量を用いた膠芽腫の予後予測, *医用画像情報学会雑誌*, 35(1), 12-16, 2018.
- [20] Badic B, Hatt M, Durand S, et al.: Radiogenomics-based cancer prognosis in colorectal cancer, *Sci Rep.*, 9(1): 9743, 2019.
- [21] 公益財団法人がん研究振興財団, *がんの統計'19*, 2019.
- [22] TCGA-LIHC, <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/TCGA-LIHC>
- [23] MaZda, <http://eletel.eu/mazda>
- [24] Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, et al.: MaZda-asoftware package for image texture analysis, *Comput Methods Programs Biomed*, 94(1), 66-76, 2009.
- [25] Strzelecki M, Szczypinski P, Materka A, et al.: A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images, *Nucl Instruments Methods Phys Res*, 702, 137-140, 2013.
- [26] 杉山将, 井出剛, 神島敏弘, 他, 監訳: 統計的学習の基礎 データマイニング・推論・予測, 共立出版, 東京, 2014.
- [27] 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, 共立出版, 2006.
- [28] 宮本定明: クラスター分析入門, 森北出版株式会社, 東京, 1999.
- [29] 赤穂昭太郎: 正準相関分析入門 - 複数種類の観測からの共通情報抽出法 -, *日本神経回路学会誌*, 20(2), 62-72, 2013.
- [30] GeneGards, <https://www.genecards.org>