

# 精密医療のための Radiogenomics と Radioproteomics

内山 良一

宮崎大学工学教育研究部 〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1-1  
(受理日: 2023 年 10 月 16 日)

## Radiogenomics and Radioproteomics for Precision Medicine

Yoshikazu UCHIYAMA

Department of Information and Communication Technology, Faculty of Engineering, University of Miyazaki,  
1-1 Gakuen Kibanadai Nishi, Miyazaki 889-2192, Japan  
(Received on October 16, 2023.)

**Abstract:** Advancements in post-genome researches have deepened our understanding of molecular biology and enable the detailed subcategorization of diseases. In the cancer treatment, patients are stratified based on genetic information of their cancer, and precision medicine tailored to individual cancer characteristic is being performed. Radiogenomics is the study of estimating cancer's somatic variants from images, and radioproteomics focuses on estimating protein activity from images. If these studies are successful, it may eliminate invasive biopsies, offer a more cost-effective way, and propose the most suitable treatment options. This paper describes the current state of radiogenomics and radioproteomics researches.

**Keywords:** Radiomics, Radiogenomics, Radioproteomics, Precision medicine

### 1. はじめに

1990年代にカナダで提唱された EMB (Evidence-Based Medicine) は、医師の主観的な経験や直感に頼るのではなく、科学的根拠に基づいた医療を実践するための考え方である。EBM では、統計学を使用して治療の有効性や安全性を検証し、有意な結果が得られれば、それをガイドラインに記載して医療の実践に導入する。しかし、EBM の実践においては、平均的な治療効果が追求されるため、一部の患者には効果がない場合もあるという課題が指摘されている。しかし、これは EBM の問題というよりも、病態の細分化が不足していることが原因という可能性もある。この課題に対処するため、2015年にオバマ大統領が個人の遺伝子情報などを含む情報を活用し、患者をより詳細に層別化して、個別の特性に合わせた精密医療を行う概念を提唱した。このアイデアの背後には、2003年にヒトの全塩基配列を解析するヒトゲノム計画が完了してから20年が経ち、分子生物学のより深い理解と病態の詳細な細分化、それに合わせた分子標的薬を使用したゲノム医療の進展があることはよく知られている。

Radiomics は、画像 (Radio) と遺伝子やタンパク質 (Omics) を組合せたアプローチのことを指す。特に、画像と遺伝子の相互関係を研究するのは Radiogenomics、画像とタンパク質の相互関係を研究するのは Radioproteomics と呼ばれる。これらの研究の主要な目的は、がんの遺伝型やタンパク質の情報を画像から推定することである。もしこの方法が成功すれば、非侵襲な画像検査だけで、生検が不要となり、費用対効果が向上し、最適な治療法が提案できる可能性がある。しかしながら、読者の最初の疑問は、はたして画像に疾患の分子メカニズムに関する情報が含まれているのかということであろう。この疑問に対するひとつの答えとして、

医用画像は細胞の分子レベルの活動から最終的な病態を形成するプロセスを捉えているため、細胞の多階層の活動情報が記録されていると言えよう。したがって、Radiomics の技術を使用して医用画像を包括的に分析し、Omics 研究の成果と結びつけることで、これまでにない新しい診断・治療の手法が開発できる可能性が高まると考えられる。

このような研究が進展しているかを確認するために、PubMed で「Radiogenomics」、「Radioproteomics」のキーワードで検索した論文数の推移を示す (Table 1)。Radiogenomics に関する研究は進みつつあるものの、Radioproteomics に関する研究はまだ少ないのが現状である。本稿では、Radiogenomics および Radioproteomics 研究の進捗状況と得られた成果について概説する。

Table 1 Radiogenomics と Radioproteomics の論文数の推移

年	Radiogenomics (本)	Radioproteomics (本)
2022	149	2
2021	150	3
2020	129	0
2019	100	0
2018	95	1

### 2. Radiogenomics

Radiogenomics は、がんの主要な遺伝子変異を画像で推定する研究である。がんには多くの遺伝子変異が存在するが、実際にがんの進行に影響を与える遺伝子変異はごく一部である。これらの重要な変異はドライバー遺伝子変異と呼ばれている。Table 2 に、肺がん、乳がん、脳腫瘍などの代表

**Table 2** Radiogenomics の対象となるドライバー遺伝子変異

がん種	ドライバー遺伝子変異	分子標的薬
肺がん	EGFR ALK融合遺伝子 ROS1融合遺伝子	EGFR阻害薬 ALK阻害薬 ROS1阻害薬
乳がん	HER2	抗HER2薬
脳腫瘍	IDH1 BRAF	BRAF阻害薬 MEK阻害剤

的ながんの種類におけるドライバー遺伝子とそれに対する分子標的薬の例を示す。例えば、EGFR 遺伝子変異は肺がんにおいてよく見られる変異のひとつである。EGFR は細胞表面に存在する受容体で、EGF との結合により、細胞の成長と分裂を調整する。しかし、この遺伝子の変異により、その調節機能が喪失すると、細胞の増殖が制御できなくなる。そのため、EGFR 遺伝子変異を持つがん細胞は、増殖による特徴的な形状やテクスチャの変化が見られる。したがって、Radiomics 特徴量を使用して、EGFR 遺伝子変異の有無を判別する研究が行われている [1, 2]。

肺がんの治療において、EGFR 遺伝子変異以外にも重要なドライバー遺伝子変異が存在する。もし、肺がんの遺伝子変異が多岐にわたる場合、EGFR 阻害剤を使用したとしても、他の遺伝子変異の影響により治療が効果的でない可能性が高まる。そのため、Radiogenomics のアプローチは、遺伝子変異の数が少ないがんに焦点を当てることが重要である (Fig.1)。しかし、現在の Radiogenomics 研究では、画像から EGFR 遺伝子変異の有無を推定することに主眼が置かれ、他の遺伝子変異については考慮されていない。そのため、特定の遺伝子変異のみを持つがんを画像検査によって正確に推定できるかどうかを調べる研究が、Radiogenomics の次の課題になると考えられる [3]。

上述した Radiogenomics モデルは、簡単な数式で説明できる。

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

ここで、目的変数  $y$  は遺伝子変異の有無、説明変数  $x$  は Radiomics 特徴量であり、変数  $a$  はその重み係数である。Radiogenomics 研究は、画像と遺伝子の関係性を探究するもので、この数式の使い方を変えると新たな展開が開ける。疾患の発症と遺伝子の関係性を網羅的に調べる研究に Genome-Wide Association Study (GWAS) が知られている。GWAS モデルは、目的変数  $y$  が疾患の発症の有無を示し、説明変数  $x$  は遺伝子である。GWAS の成果で多くの疾患関連遺伝子が明らかになった。この GWAS モデルに Radiogenomics を当てはめた研究は、Phenome-Wide Association Study (PheWAS) と呼ばれる。PheWAS モデルでは、目的変数  $y$  が疾患の表現型に基づいて分類されたグループを示し、説明変数  $x$  は遺伝子になる。この研究により、表現型に関連する遺伝子が明らかになることが期待される。遺伝子は転写・翻訳されタンパク質を生成し、最終的な病態が形成される。そのため、PheWAS モデルは、形成された病態の表現型を使用して遺伝子との関連性を逆向きに探索する手法と解釈することができる。今後、Radiogenomics 研究はこの視点からも進展することが期待できる。

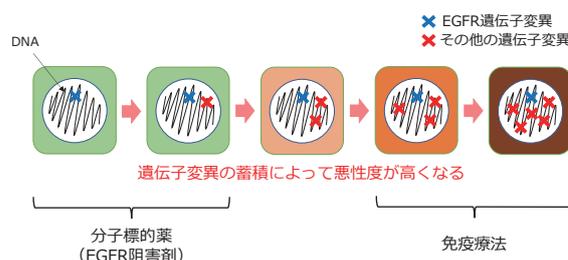
### 3. Radioproteomics

タンパク質は、機能タンパク質と構造タンパク質に大別

される。機能タンパク質は、ホルモン、受容体タンパク質、防御タンパク質などが含まれる [4]。Radioproteomics 研究では、主に機能タンパク質が対象となり、画像所見からタンパク質の働きを推定することが目的になる。具体的な研究として、我々は乳がんを焦点を当てた [5]。乳がんは、女性ホルモンを栄養源とするタイプがある。女性らしい体形を維持するエストロゲンや妊娠をサポートするプロゲステロンのどちらかの受容体が現れていれば、ホルモン受容体陽性乳がんと診断される。ホルモン受容体陽性乳がんに対して、女性ホルモンの働きをブロックするホルモン療法が有効である。この研究では、2つの公開データベースから、それぞれ造影 T<sub>1</sub> 強調脂肪抑制 MR 画像と非造影 T<sub>2</sub> 強調脂肪抑制 MR 画像を収集して実験を行った。Lasso を用いて Radiomics 特徴量を選択したのち、それらを入力としたロジスティック回帰によって、ホルモン受容体の陽性と陰性を判別した。Leave-one-out による評価の結果、造影 T<sub>1</sub> 強調脂肪抑制 MR 画像の AUC は 0.77、非造影 T<sub>2</sub> 強調脂肪抑制 MR 画像の AUC は 0.62 であり、画像所見にはホルモン受容体の陽性と陰性を区別する情報が一定程度含まれている可能性が示唆された。

乳がんの薬物療法は、手術前と手術後の2つのタイミングがある。術後は、乳がん細胞を採取して生物学的な特性を詳しく調べることができるため、Radioproteomics の対象になるのは術前になる。この術前薬物療法は、乳房温存を希望する患者に対して病変を縮小することを目的に行われる。術前薬物療法の際に、安価で患者に負担のかからない画像検査で至適治療法が提案できれば、画像検査の新しい価値をもたらすことができるというのが Radioproteomics の狙いである。また、術前薬物療法において病理学的完全奏効 (pathological complete response, pCR) が得られる場合もある。pCR になった患者は再発リスクが低く予後が良好であることから、術前画像を用いて pCR になる可能性を推定する研究も行われている [6]。

Radioproteomics のもうひとつの重要な対象に、免疫の中心となる防御タンパク質がある。がんがヒト体中で発生すると、T 細胞がこれらのがん細胞を攻撃する免疫監視機構が存在する。しかしながら、一部のがんは免疫監視から逃れるため、自身のがん抗原を T 細胞に認識されないように隠し免疫を抑制するものがある。このような免疫抑制の代表例が免疫チェックポイントである [7]。具体的には、がんの表面に発現する PD-L1 と T 細胞の表面に発現する PD-1 が結合すると、T 細胞はがん細胞を認識できず攻撃できない状態になる。免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 と PD-1 の結合を解除し、T 細胞ががん細胞を認識し攻撃できる状態に戻す分子標的薬である。この阻害剤は、多くの遺伝子変異を持つがんに対して非常に効果的であることが報告されている [8]。それゆえ、Radiogenomics は、遺伝子変異が少ないがんを対象とする一方で、防御タンパク質に関する Radioproteomics は、遺伝子変異が多いがんを対象にするものと分類・整理できる (Fig.1)。我々は乳がんを対象に、



**Fig.1** Radiogenomics と Radioproteomics の対象になるがんの違い。

免疫チェックポイント分子の活性と不活性を、画像所見を用いて判別できるかについての研究を実施した[9]. この研究では T<sub>1</sub> 強調脂肪抑制 MR 画像から Radiomics 特徴量を計測し、Lasso によって選択された特徴量を入力とした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している症例と不活性の症例を判別した. 結果として AUC は 0.81 であったことから、画像所見には免疫チェックポイント分子の活性を区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.

#### 4. 説明可能な AI

Radiogenomics と Radioproteomics の実用化に向けての課題は、医師(あるいは患者)にコンピュータの結果をどのように提示するのかという点である. 例えば、病変検出のコンピュータ支援診断(CAD)では、CAD が正常組織を誤って病変と誤検出しても、医師は容易にそれを誤検出であると認識できる. また、医師が病変を見落とした場合、CAD の出力を通じて誤りに気が付くこともできる. このように、医師と CAD の協力によって診断の正確度が向上する. しかし、Radiogenomics と Radioproteomics は、がんの遺伝型やタンパク質を画像から推定するものであるため、AI がその判断を行った根拠を医師が理解しにくいという課題がある. そのため、医師は AI の出力が正しいのか誤っているのかを判断することが難しい. この課題に対するひとつのアプローチとして、我々はユーザ主導型の意味決定支援ツールの開発を行った[10]. このツールは、ユーザがデータを理解して問題を解決するのに役立つ. 具体的には、多次元尺度構成法を使用してデータ分布を可視化し類似症例を表示する技術、ロジスティック回帰を活用して診断確率を提示する技術、ノモグラムを使用して判断根拠を可視化する技術を検討した. これらの技術は、説明可能な AI の基盤技術になり得ると考えられる. しかし、根本的な問題は、これまで画像所見がどのような病理・病態を反映しているかについては放射線医学の教科書に十分に整理されてきたが、画像所見がどのような分子・遺伝的背景と関連しているかについては理解が進んでおらず、知識として活用できていないことである. 今後、遺伝子・タンパク質・画像に関するマルチオミクス研究の進展によって、これらの問題が解決されるであろうと期待されている.

#### 5. おわりに

「診断」と「治療」は異なる側面を持っている. 診断は正確性が不可欠だが、治療は正確性だけでなく患者の価値観も加わる. そのため、個別化治療をサポートする AI 研究では、病変検出の CAD とは異なる設計思想が必要である.

オバマ大統領が提示した精密医療は、遺伝子情報だけで個別化するものではない. 患者の生活環境やライフスタイルなども考慮に入れた患者本位の個別化医療を実践するための革新的なアプローチである. 本稿で紹介した技術は、画像から遺伝子変異やタンパク質を推定して至適治療法を提案するものだが、個々の患者のライフスタイルなどの価値観を考慮に入れたものではない. これらの情報をどのように合理的に収集し、個別化治療を支援する AI システムを構築するかは、今後の大きな課題と言える.

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Nair JKR, Saeed UA, McDougall CC, et al.: Radiogenomic models using machine learning techniques to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer, *Can Assoc Radiol J*, 72(1): 109-119, 2021.
- [3] 藏本裕香, 内山良一: Radiomics を用いた非小細胞肺癌の EGFR 遺伝子変異の推定 - 遺伝子発現パターンの違いが表現型に及ぼす影響 -, *医用画像情報学会雑誌*, 38(3), 137-142, 2021.
- [4] 前野正夫, 磯川桂太郎: 初めの一步の生化学・分子生物学, 羊土社, 2016.
- [5] 原田美優, 福田徹, 内山良一: Radioproteomics による乳がんのホルモン受容体の陽性と陰性の判別, *医用画像情報学会雑誌*, 40(1), 1-6, 2023.
- [6] Kuramoto Y, Wada N, Uchiyama Y: Prediction of pathological complete response using radiomics on MRI in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant pharmacotherapy, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 17: 619-625, 2022.
- [7] 玉田耕治. やさしく学べるがん免疫療法のしくみ. 羊土社, 2016.
- [8] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffe EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N. Engl. J. Med.*, 377(25): 2500-2501, 2017.
- [9] 原田美優, 福田徹, 内山良一: 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, *日本放射線技術学会雑誌*, J-STAGE 早期公開 8 月 17 日, 2023.
- [10] 平野菜奈恵, 内山良一: Radiomics における意思決定支援のためのデータ可視化技術, *医用画像情報学会雑誌*, 39(1), 1-6, 2022.