

## 乳がんの Radiogenomics

内山 良一\*<sup>1</sup>

## 要 旨

ポストゲノム研究の進展によって、がんの分子・遺伝的性質が明らかになってきた。それらの知識を活用した分子標的薬も開発され、がんの遺伝型を用いた分子分類とセットになった治療を行う Precision Medicine が行われている。Radiogenomics は、がんの表現型から遺伝型を推定する研究であり、その目的は、がんゲノム医療において画像診断の競争優位性を持続するためのイノベーションを創造し、画像検査が担う役割を拡大することである。本稿では、乳がんの Radiogenomics として、(1) 乳がんのサブタイプ分類、(2) 良悪性鑑別の CAD との違い、(3) 血液検査との関係性、(4) 術前薬物療法の効果予測、(5) 予防画像医学への応用、について述べる。

**キーワード**：乳がん, Radiogenomics, 人工知能, 精密医療, Theranostics  
Med Imag Tech 41(2): 67-72, 2023

## 1. はじめに

2003 年にヒトゲノム計画が終了し、約 30 億の塩基対からなるヒトゲノムが決定された。それから約 20 年が経過し、次世代シーケンサーの高度化、データベースの整理、解析技術の進歩といったポストゲノム研究の進展によって、さまざまな疾患の分子・遺伝的性質が明らかになり、その知識を利用したがんゲノム医療が始められている。

乳がんの診断は、これまで病理画像を用いた形態学的特徴によって、非浸潤がん、浸潤がんなどに分類され、治療方針が決定されてきた。放射線画像における病変の形は病理像と対応するため、読影の際に病理像をイメージすることが重要であると諸先輩からたびたび指導されたのを思い出す。しかし近年、乳がん細胞を遺伝型によって層別化する内因性サブタイプ分類が鑑別診断で用いられるようになり、生物学的により精密な医療である Precision Medicine が行われるようになった [1, 2]。実際には、遺伝子解

析のコストを削減するために、免疫組織化学法によって内因性サブタイプ分類を便宜的に近似した臨床的サブタイプ分類（以下、これをサブタイプ分類とよぶ）が臨床現場で利用されている。

病理像を用いた診断の問題は主観的判断に基づいて決定される場合があることだが、遺伝子に基づく診断は誰が行っても同じ答えに辿り着くため、客観的で生物学的に明確な分類ができる利点がある。このことは、工学者にとっても、モデリングがより正確にできるようになる点で喜ばしい。しかし一方で、病変の形と遺伝型に基づくサブタイプ分類は単純な関係ではなく、これまでの病理像のように画像所見と直感的に結びつかない問題が生じる。結果として、画像検査を用いた鑑別診断は困難になり、画像検査の相対的価値が下がる可能性がある。

Radiogenomics は、画像所見（病変の表現型）から遺伝型を推定する研究である。その目的は、がんゲノム医療において、画像検査の競争優位性を持続するためのイノベーションを創造し、画像検査が担う役割を拡大することである。以下、2 章において病変の表現型と遺伝型の関係性について述べ、3 章で良悪性鑑別の CAD との違いについてまとめる。4 章では血液による遺伝子

\*1 宮崎大学工学教育研究部〔〒889-2192 宮崎市学園木花台西 1-1〕

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

投稿受付：2023 年 1 月 25 日

	Ki67	ホルモン受容体 陽性	ホルモン受容体 陰性
HER2 陰性	低い	<b>Luminal A</b> ホルモン療法	<b>Triple Negative</b> 化学療法
	高い	<b>Luminal B HER2陰性</b> ホルモン療法 + 化学療法	
<b>HER2 陽性</b>		<b>Luminal B HER2陽性</b> ホルモン療法 + 化学療法 + 抗HER2療法	<b>HER2 Type</b> 化学療法 + 抗HER2療法

図1 乳がんのサブタイプ分類.

検査との関係性について述べ、5章と6章で画像検査を用いた治療効果予測と予防画像医学への応用について述べる。

## 2. 乳がんのサブタイプ分類 [3, 4]

乳がんのサブタイプは、ホルモン受容体、HER2 タンパク、がんの増殖能に関する Ki67 の値を用いて、Luminal A、Luminal B・HER2 陰性、Luminal B・HER2 陽性、HER2、Triple Negative の5つのタイプに分類されている(図1)。Radiogenomics は、病変の表現型から遺伝型を推定する研究であるが、そもそも乳がんの表現型と遺伝型に関係性があるのでしょうか。そこでわれわれは、乳がんの表現型に内在する分子・遺伝的性質との関係を抽出するために画像データマイニングに関する研究を行った [3]。この研究では、乳房 MR 画像の病変から、大きさ・形状・テクスチャーなどの radiomics 特徴量を計測し、それらを入力とした CART (classification and regression tree) アルゴリズムによって5つのサブタイプを判別する分類木を自動生成した。分類木を用いる利点は、radiomics 特徴量とサブタイプの関係性が可視化できることである。生成された分類木を用いて5つのサブタイプを分類したところ、正答率 83.7%の精度を得た。したがって、病変の表現型には乳がんの遺伝型に関する情報が含まれていることが示唆された。しかしながら、生成された分類木を見る

と radiomics 特徴量とサブタイプの関係性は複雑であり、放射線科医が読影にこれらの知識を利用することは困難であることがわかった。したがって、読影の際に診断を補助する機能が必要であると考察された。

## 3. 良悪性鑑別の CAD との違い [5-7]

Radiogenomics とよく似た研究に、良悪性鑑別に関する computer-aided diagnosis (CAD) の研究がある [8, 9]。これらの違いは何であろうか。良悪性鑑別の CAD では、画像検査で病変が良性か悪性かを判別するのに対して、radiogenomics では乳がんの遺伝型を推定する点が異なる。この違いは実用化の観点から重要である。良悪性鑑別の CAD では、悪性の乳がんを良性と誤って鑑別した場合に、患者が治療機会を失う可能性がある。乳がんの5年生存率は90%以上であることを考慮すれば、治療機会を失った場合の患者に対する不利益の影響は大きい。そのため、良悪性鑑別の CAD には高い判別性能や診断を補助する機能の工夫が必要であって、実用化までに長い年月を要した。これに対して radiogenomics は、悪性と診断された乳がんに対してサブタイプ分類を行って至適治療法を提案するものである。したがって、患者が治療機会を失うことはなく、良悪性鑑別の CAD と比較して実用化までのハードルは低いと考えられる [7]。

Radiogenomics では、乳がんの遺伝型に基づ

く分子分類と治療法がセットになった医療を支援することも特徴である (図 1). この新しい医療の形は、乳がんの生物学的特性に基づいた診断 (diagnosis) と、診断で明らかになった標的を考慮した至適治療 (therapy) を行うものであるため、これらの言葉を融合した theranostics という表現が用いられる。画像から遺伝型を推定するという観点からは radiogenomics という表現がわかりやすいが、それによって何ができるのかという観点からは theranostics という表現のほうが理解しやすい。Theranostics は、これまでの画像診断や放射線治療とも異なる、より専門性の高い診療領域の必要性を示唆した新しい概念である。例えば、乳がんではホルモン受容体や HER2 タンパクといった分子標的が明らかになってきたため、それらを用いた新しいイメージング技術が開発できる。また、この際の診断薬を治療薬にも応用することが可能である。同じ分子標的をもった乳がんが他臓器へ転移していることの診断が容易になるだけでなく、治療効果も確認するといった、新しい医療の形を提示している点も従来の良悪性鑑別の CAD とは大きく異なる。

#### 4. Radiogenomics と血液検査の関係性 [10]

Radiogenomics の利点は、乳がん細胞を採取することなく、非侵襲に乳がんの遺伝型が推定できることである。しかし一方で、低侵襲な血液検査で乳がんの遺伝型が推定できれば、radiogenomics の競争優位性が損なわれる。よって、radiogenomics と血液検査の関係性を調べておく必要がある。

近年、リキッドバイオプシーの技術が急速に進展している。血液中には、乳がん由来の細胞が浮遊しており、血中遊離 DNA (cfDNA)、血中循環腫瘍細胞 (CTC)、エクソソームなどを利用して、乳がん細胞の性質を取得する技術が開発されている [11]。このうち、エクソソームは、細胞外小胞であって細胞間の情報伝達の役割を担っている。乳がん細胞由来のエクソソームに内包されている miRNA (マイクロ RNA: 数十から数百塩基の小さなリボ核酸 (RNA) であり、相補的な塩基配列をもつメッセンジャー RNA (mRNA) に結合し、mRNA の翻訳抑制や分解促進によってその発現を制御する) を用い

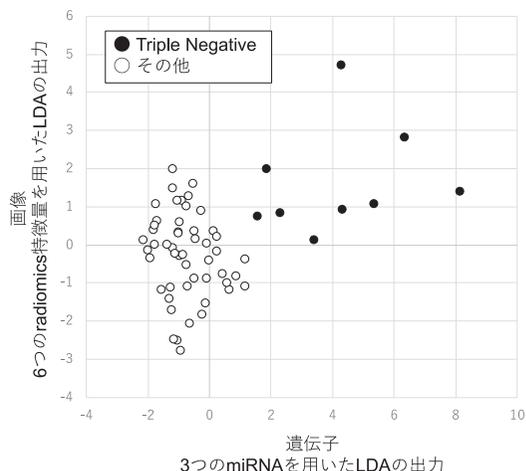


図 2 遺伝子と画像を用いた Triple Negative 乳がんとその他の判別結果. 文献 [10] の図を改訂.

れば、乳がんの遺伝的性質を推定することが可能である [12].

われわれは、乳がんのサブタイプのうち Triple Negative を対象に、MR 画像から取得した病変の radiomics 特徴量と乳がん細胞から取得した miRNA を用いて、どちらが Triple Negative とその他の判別に優れているのかの実験を行った [10]. Lasso によって 6 つの radiomics 特徴量と 3 つの miRNA を選択し、それらを入力とした線形判別分析 (linear discriminant analysis, LDA) を用いて判別実験を行った。ROC 曲線以下の面積 (AUC) は、radiomics 特徴量が AUC=0.881、miRNA が AUC=1.0 であった。図 2 に radiomics 特徴量と miRNA の LDA の出力値を縦軸と横軸に表示した結果を示す。縦軸にデータを投影したときは 2 群が分離できないが、横軸にデータを投影したときは 2 群が 100% の精度で分離できることがわかる。この実験結果から、血液検査は、画像検査よりも Triple Negative とその他の判別性能が高いことが明らかになった。このことは近い将来、画像検査の競争優位性が損なわれる可能性があることを示唆しており、画像の研究を行っているものにとってはショッキングな結果である。しかし、血液検査では、病変の解剖学的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、血液検査と相補関係にある radiomics 特徴量は何かを把握し、どのように統合すればよいかを検討する研究が重

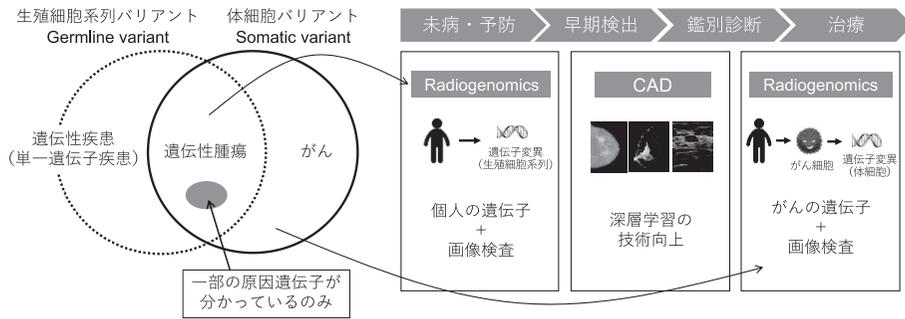


図3 乳がんの radiogenomics の概念図。

要であると考えられる。

### 5. 術前薬物療法の効果予測 [13-15]

Radiogenomics は、画像の表現型から分子分類を行って至適治療法を提案するものであるが、本当に画像に治療効果を予測する情報が含まれているのだろうか。もし画像検査で治療効果の予測が可能なら、画像検査の新しい価値を創造する研究が展開できる。

乳がんは、目に見える病変以外にもすでに全身に非常に小さながん細胞が潜んでいる可能性があるため、全身療法としての薬物療法が術前あるいは術後に行われる。このうち、術前薬物療法のひとつの目的は、病変が大きい乳房温存を希望する患者に対して病変を縮小することである。この術前薬物療法によって病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) となった患者は、pCR にならなかった患者と比較して再発の危険性が少なく、予後が良好であることが知られている。そこで、乳房 MR 画像を用いて術前薬物療法の効果を予測する研究を行った [13]。Luminal B・HER2 陰性、HER2、Triple Negative では、pCR 群は non-pCR 群と比較して予後が良好であったが、Luminal B・HER2 陽性、Luminal A では有意な差がなかったとの報告があったことから [16]、この研究では、Luminal B・HER2 陰性、HER2、Triple Negative を対象にした。MR 画像の病変から radiomics 特徴量を計測し、Lasso によって 9 個の radiomics 特徴量を選択したのち、それらを入力としたサポートベクターマシンによって pCR 群と non-pCR 群を判別した。実験の結果は AUC=0.92 であり、判別結果を入力とした生存時間分析を行ったとこ

ろ、pCR 群の生存曲線は non-pCR 群の生存曲線よりも上に位置し、予後が良好であることが示された。

この実験結果で注目すべき点は、Luminal B・HER2 陰性、HER2、Triple Negative を対象に pCR の予測を行ったことである。遺伝子検査でサブタイプを決定した後に、画像検査と統合することで pCR の予後予測が可能であったことから、遺伝子検査と画像検査の役割分担が行われている。この研究のように、がんゲノム医療が進む現代において、画像検査の新しい価値を示す根拠を多く報告することが、radiogenomics を含む画像検査の競争優位性を持続する上で重要になると考えられる。

### 6. 予防画像医学への応用 [7]

がんの遺伝型は、体細胞のバリエーションに関係したものである。これは、自分の体の中に発生した自分と異なる細胞の変異である。もうひとつ別のバリエーションとして、生殖細胞系列のバリエーションがある。これは個人間での生まれつきの遺伝型の違いである。乳がんの原因遺伝子である生殖細胞系列のバリエーションとして、BRCA1/2 が知られている。この遺伝子に生まれつき変異がある場合、一対の遺伝子の片方にすでに異常が生じているため、正常の遺伝子に 1 回傷がつくだけで細胞ががん化する。このような遺伝性腫瘍の原因遺伝子は一部が判明しているだけで、今後、より多くの原因遺伝子が明らかになると考えられる (図3)。このような遺伝的ハイリスク患者に対して、電離放射線を用いたマンモグラフィーでは被曝によって乳がんの罹患リスクが高まる可能性があるため、放射線を用い

ないMRIが有効である。しかし現在、個人の遺伝型を考慮した画像スクリーニング検査は行われていない。乳がんの原因遺伝子に変異があるとき、表現型にどのような違いが生じるのかといったPhenome-Wide Association Analysisに関する研究を進めることによって、個人に最適な乳がんの画像スクリーニング検査が実現できると考えられる。このように、生殖細胞系列バリエーションと画像検査に関する研究を進めることで、radiogenomicsを利用した予防画像医学の新しい展開が期待できる。

## 7. まとめ

乳がんのゲノム医療と関連したradiogenomics研究の動向に関してまとめた。近年、ポストゲノム研究の進展によって医療の形が大きく変貌しているため、これらの動向を踏まえた上で研究開発を進めることが重要であると考えられる。本稿が読者の研究のヒントになれば幸いである。

## 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] Weinberg RA：がんの生物学(原書第2版)。南江堂，2017
- [3] 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抽出のための画像データマイニング。医用画像情報学会雑誌 **37**: 28-33, 2020
- [4] 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**: 24-31, 2019
- [5] 内山良一：第22章医用画像とRadiomics。藤田広志編：医療AIとディープラーニングシリーズ はじめての医療画像ディープラーニング。オーム社，2020，pp. 227-231
- [6] 内山良一：Radiomicsによる分子分類と治療戦略。医学物理 **40**: 19-22, 2020
- [7] 内山良一：乳腺・脳MR画像を用いた個別化医療ナビゲーションシステム。日本放射線技術学会雑誌 **78**: 395-399, 2022
- [8] Giger ML: Computerized analysis of images in the detection and diagnosis of breast cancer. Semin Ultrasound CT MR **25**: 411-418, 2004
- [9] Li Q, Nishikawa RM: Computer-aided detection and diagnosis in medical imaging. CRC Press, Florida, 2015
- [10] Wada N, Nakashima M, Uchiyama Y: Analysis of the relationship between image and blood examinations in an artificial intelligence system for the molecular diagnosis of breast cancer. Open J Appl Sci **11**: 1016-1027, 2021
- [11] 特集 Liquid biopsy への期待と限界。医学のあゆみ **265**: 489-516, 2018
- [12] 落谷孝広，吉岡祐亮：医療を変えるエクソソーム。化学同人，2018
- [13] 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 **17**: 619-625, 2022
- [14] Harada F, Uchiyama Y, Shimizu K, et al.: Prediction of pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy by using radiomic features in breast ultrasound image. In Proceedings of 16th International Workshop on Breast Imaging, Leuven, 2022, pp. 186-191
- [15] 和田菜摘美，岸本奈渚子，内山良一：生存時間分析におけるRadiomics特徴量の比例ハザード性。医用画像情報学会雑誌 **38**: 15-20, 2021
- [16] Minckwitz GV, Untch M, Blohmer JU, et al.: Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol **30**: 1796-1804, 2012

## Radiogenomics for Breast Cancer

Yoshikazu UCHIYAMA \*1

\*1 *Faculty of Engineering, University of Miyazaki*

Advances in post-genome research have revealed the molecular and genetic characteristics of cancer. By using these knowledge, molecular targeted drugs have also been developed. Precision medicine, in which treatment is combined with molecular classification based on the cancer genotype, is being performed in clinical practice. Radiogenomics is research to estimate genotype from cancer phenotype, and its purpose is to create innovations to maintain the competitive advantage of diagnostic imaging in cancer genomic medicine and to expand the role of imaging test. This article describes the current state of radiogenomics for breast cancer. They are (1) subtype classification of breast cancer, (2) difference from CAD for differential diagnosis, (3) relationship with blood test, (4) prediction of the efficacy of preoperative drug therapy, and (5) application to preventive imaging medicine.

**Key words:** Breast cancer, Radiogenomics, Artificial Intelligence, Precision Medicine, Theranostics  
Med Imag Tech 41(2): 67-72, 2023



内山良一 (うちやま よしかず)

1995年宮崎大学・工学部・情報工学科卒。2000年同大大学院博士課程・システム工学終了，博士（工学）。現在，宮崎大学工学部教授，コンピュータ支援診断，医療AI，医療データサイエンスに関する研究に従事。Radiological Physics and Technology Deputy Editor，医用画像情報学会理事，電子情報通信学会，日本バイオインフォマティクス学会，日本医用画像工学会などの会員。

\* \* \*