

Radiomics の再整理と新たな可能性

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
(受付日：2024 年 5 月 20 日)

Reorganization of Radiomics and New Possibilities

Yoshikazu UCHIYAMA

Department of Information and Communication Technology, Faculty of Engineering, University of Miyazaki,
1-1 Gakuen Kibanadai-nishi, Miyazaki-shi, Miyazaki 889-2192, Japan
(Received on May 20, 2024.)

Abstract: Precision medicine means utilizing results of post-genome research to stratify conventional disease concepts in more detail to provide optimal personalized treatment. Radiomics is a new diagnostic imaging framework to support the practice of precision medicine. This article describes the background of radiomic research and how far the research has progressed. Furthermore, we will provide an overview of what future prospect can be envisioned when radiomics is considered as a part of medical data science or medical AI.

Keywords : Radiomics, Radiogenomics, Radioproteomics, Precision medicine

1. はじめに

日本では少子高齢化が進行し、労働の中核的な担い手である生産年齢人口が減少する一方で老年人口が増加している。環境や社会にも配慮しながら持続可能な経済活動を維持する必要があり、社会構造の再構築が求められている。また、物質的な豊かさから価値観が変化し、モノから心の豊かさへの関心が高まり、若者の働き方も多様化している。このような社会の変化の中で、Well-being(心身の健康と幸福感、社会的な良好さ)を重視し、人間が中心となってAIと協働することで、作業効率や生産性を向上させる取り組みが目ざされている。

最近のAI技術の進歩は目覚ましく、人とAIが協働・共生する社会が現実味を帯びてきた[1]。特に、優秀な秘書が横にいるかのようなChatGPTの新感覚は、新しい時代への大きな期待と同時に、急速に進展するAI技術を追うことに振り回されるという研究者の戸惑いも生じさせている。このような時代においては、一歩立ち止まり、全体を俯瞰し、これまで自身が行ってきた研究のキャリアを振り返りながら、将来の方向性をじっくりと考える時間も必要であろう。

本稿では、Radiomicsの定義[2-6]を再整理し、どのような背景で、どこまで研究が進んできたのか、Radiomicsを医療データサイエンス・医療AIの研究の一環として捉えたとき、どのような将来展望が描けるのかについて概観する。

2. Radiomics の再整理

Radiomicsとは何かについて深く理解するには、最近の医学の新しい波であるPrecision Medicine(精密医療)について知る必要がある。これまでの医学では、類似した病態を持つ集団に対して統計学的なエビデンスを明らかにし、そのような集団に対して画一的な治療が実施されてきた。これ

をEvidence-Based Medicine(EBM)に基づく個別化医療と呼ぶ。しかし、EBMの実践で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こともあった。この問題は、統計学というよりも病態の細分化が不十分であり、個々の症例に合わせた対応ができないことに原因がある。これに対して精密医療は、急速に進展したゲノム科学の成果を活用し、従来の疾患概念をより詳細に分子機序レベルで層別化して、より個々に最適な個別化医療を提供することを目指したものである。

がん为代表される多くの疾患は、遺伝的要因と環境要因によって引き起こされる。遺伝的要因とは、DNAに変異があるとき、そのDNAで呼び出されたRNAやタンパク質に生じる異常によって疾患が発症するものである。一方、環境要因とは、DNAに変異が無くとも、RNAやタンパク質の量に変化して病態を形成するものである。精密医療では、遺伝的要因と環境要因を組み合わせ、分子レベルで病態を理解・層別化して治療方針を決める。

Radiomicsは、画像を表すRadioと遺伝子やタンパク質などのOmicsを組み合わせた造語であり、DNAからRNAが転写されRNAからタンパク質が合成されるセントラルドグマによって引き起こされる疾患の表現型(画像所見)と遺伝子やタンパク質の異常との関係性を探求する新しい学問である。よく誤解されるが、Radiomicsはテキスト解析でも深層学習で獲得した画像特徴量でもない。つまり、Radiomicsの広義の定義は、病態の形成過程を分子機序のレベルで理解し、セントラルドグマを意識した精密医療の実践を支援するための新しい画像診断の枠組みであると言える。

Theranosticsという言葉が最近注目を集めている。これは、分子診断(diagnosis)とそれに基づいた治療(therapy)を融合した造語である。Radiomicsは、解析の観点からの言葉であるが、Radiomicsによって何ができるのかを説明するに

は、Theranostics という言葉を用いた方が伝わりやすい。このように放射線医学分野は、分子レベルで病態を理解・層別化して治療方針を決める精密医療を支援する方向に進んでおり、その目標を達成するための研究が Radiomics であると再整理できる。

3. Radiogenomics に関する研究

Radiomics 研究において、画像所見と病変の遺伝型との関係性を探る研究を Radiogenomics と呼ぶ。これまで、がんの診断は病理画像に基づく組織分類によって最終診断名が決定されてきた。そのため、画像所見がどのような病理・病態を反映しているのかの研究は多く行われてきたが、画像所見と分子・遺伝学的背景の理解はあまり進んでいないのが現状である。しかし、そもそも、画像所見からがんの遺伝型を推定することが本当に可能なのだろうか。この問いに関して、画像所見を用いて乳がんのサブタイプを分類する研究[7]、肺がんの EGFR 遺伝子変異の有無を判別する研究[8,9]、脳腫瘍の 1p19q 共欠失の有無を判別する研究[10]などが行われている。これらの研究の判別性能は 72%~87% であることから、画像所見からがんの遺伝型を推定することが、ある程度可能ということになる。

上述した研究は、現在の画像から現在の状態を推定する研究であるが、現在の画像から将来の状態を予測する研究も行われている。膠芽腫の予後を予測する研究[11]、肺がんの再発を予測する研究[12]、乳がんの術前薬物療法の効果を予測する研究[13]などである。今日の天気図から明日の天気が予測できるように、画像と予後に関するデータセットがあれば、現在の画像から将来の状態を予測することもある程度可能である。これらの研究で注目すべきは、画像には将来の患者の状態に関する情報も含まれている点である。この観点からは、画像の潜在的価値を探索する研究の進展が期待できる。

Radiogenomics 研究には 2 つのモデルがある[6]。上述した研究は 1 つ目のモデルであるが、それを重回帰式で表すと

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (1)$$

となる。ここで、目的変数 y は遺伝子変異の有無(あるいは再発の有無)、説明変数 x は Radiomics 特徴量、 a は重み係数である。このとき、変数 y と変数 x の役割を入れ替えたものが 2 つ目のモデルである。2 つ目のモデルを用いた場合、例えば、Radiomics 特徴量を入力としたクラスタリング

で病変の表現型を分類し、分類されたクラスを表現型 y で与え、変数 x を遺伝子として与えると、病変の表現型を形成する遺伝子を特定することができる。2 つ目のモデルは、疾患と遺伝子の関係性を網羅的に調べる Genome-Wide Association Study (GWAS) と関係がある。GWAS は、(1)式において、 y が疾患、 x を遺伝子としたモデルである。GWAS の成果によって多くの疾患関連遺伝子が明らかになった。これに対して 2 つ目のモデルは、 y を病変の表現型、 x を遺伝子としたものであるため、Phenome-Wide Association Study (PheWAS) と呼ぶことができる。このモデルでは、例えば、血管新生と関係する遺伝子を探索するなど、画像検査の結果を創薬ターゲットの探索に応用するといった医用画像情報学に関する新たな研究の方向性を検討することが可能である。

4. Radioproteomics に関する研究

画像所見とタンパク質の関係を探る研究を Radioproteomics と呼ぶ。がんに対する 3 大標準療法は、外科治療(手術)、放射線治療、化学療法(抗がん剤)であるが、免疫の力を活用してがんを攻撃する免疫療法が新しいアプローチとして注目されている。ヒトには免疫監視機構があり、がんが発生するとそれを攻撃する兵隊である細胞傷害性 T 細胞が存在する[14]。しかし、がんの一部は正常細胞と同じ色の鎧を着け、細胞傷害性 T 細胞に攻撃されないように味方のフリをしている。具体的には、PD-L1 と呼ぶタンパク質を細胞の表面に発現させ、それを細胞傷害性 T 細胞の表面にある PD-1 タンパク質と結合させることで、免疫細胞の働きを抑制して攻撃をしないようにブレーキをかける。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、兵隊である細胞傷害性 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。免疫チェックポイント阻害剤の適用基準は、PD-L1 が高発現していることである。そこで乳がんを対象に、画像所見から PD-L1 の高発現の有無を推定する研究が行われている[15]。この研究における判別性能は AUC が 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に関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。免疫チェックポイント阻害剤は、多くの遺伝子変異を持つがんに対して効果的であることが報告されている[16]。がんは遺伝子変異が多くなれば悪性度が高くなるため、Radiogenomics が遺伝子変異の少ない初期のがんを対象にしたものであるのに対して、防御タンパク質を対象にした Radioproteomics は、遺伝子変異が

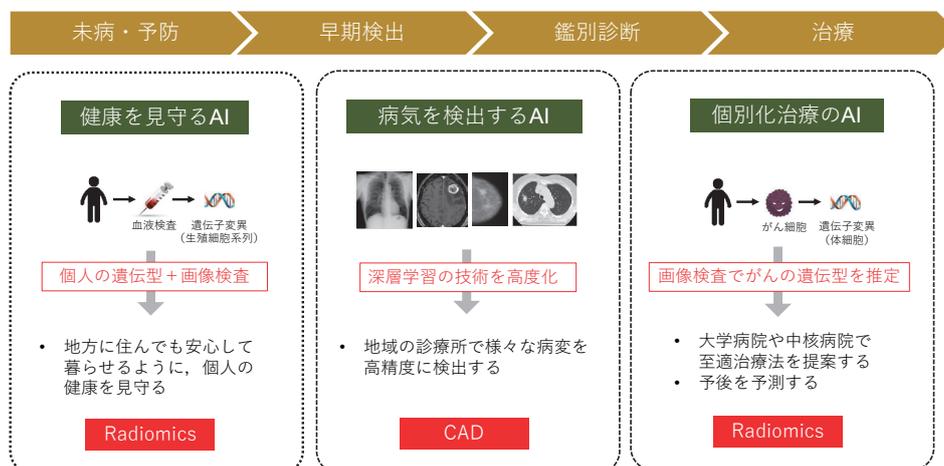


Fig.1 医療の順番に沿って並べた 3 つの AI の概念図(文献[2]の図を改訂)。

多く悪性度の高いがんを対象にしたものと分類・整理できる[6].

5. データ駆動科学としての Radiomics の現在地

病変検出の AI と Radiomics は何が異なるのであろうか。Radiomics は、データサイエンスを用いて仮説を立てる点異なる。従来の医学研究は、仮説を立て、マウスを用いた実験などで検証する手順で進められてきた。この研究スタイルでは、仮説を立てるステップが最も重要であり、知識や経験を持ったベテランの腕の見せどころであった。しかし近年、遺伝子・タンパク質・画像といった多様なビッグデータが収集されるようになり、それらのデータとコンピュータを用いて仮説を立てる新しい研究スタイルが行われるようになった。Radiomics 研究もこの新しい研究スタイルを採用したものと整理できる。現在の Radiomics 研究では、機械学習や深層学習を用いて仮説が形成されるが、それらが確信度の高い仮説になっているかは疑問である。一般に、機械学習や深層学習で作成したモデル(仮説)を検証するためには、大量のテストデータが必要である。しかし、Radiomics 研究では、分子機序レベルで病態を細分化するため、同じ病態の症例を大量に収集することは困難である。したがって、現在の Radiomics 研究の課題は、少ないデータからでも確信度の高い仮説を作成するデータサイエンス技術の構築である。今後、因果推論やデジタルツインなどの技術が応用されると考えられる。また、画像所見からがんの遺伝型や予後を推定する説明可能な AI を開発する際には、生物学的なメカニズムも考慮した新しいイメージング法によって取得した画像を用いることも必要である。このような Radiomics の観点からの画像生成技術の開発は、本学会の研究分野のひとつに成り得るため、今後の発展を期待したい。

6. Radiomics の個別化検診への展開

医療は、病気の予防、早期検出、鑑別診断、治療の順番で進む。この順番に沿って医療 AI を整理したとき、3つに大別できる。それらは、①健康を見守る AI、②病気を早期に発見する AI、③個別化治療の AI である(Fig.1)。上述した Radiomics は個別化治療の AI であるが、Radiomics の概念を個別化検診に応用できないかというのが本節での内容である。

遺伝子変異には、体細胞の変異と生殖細胞系列の変異がある。自身の体の中に変異によって自分とは異なる細胞が生じた場合にかん細胞になる。これが体細胞の変異(がんの遺伝型)である。一方、生まれつきヒトの間で遺伝子の型が異なる。これが生殖細胞系列の変異(個人の遺伝型)である。上述した Radiomics 研究は、がんの遺伝型と病変の表現型の関係性を探るものであったが、個人の遺伝型と病変の表現型の関係性を個別化検診に応用することも考えられる。例えば、アルツハイマー関連遺伝子 APOE の型の違いは、個人の遺伝型の違いである。APOE の型が $\epsilon 4$ の人は、アルツハイマー型認知症(AD)に罹患する可能性が高いとされている。そのため、APOE の型と AD の脳萎縮パターンとの関係性を調べる研究が行われている[17]。この研究では、APOE の型によって AD の脳萎縮パターンに違いが見られることが示されており、個人の遺伝型の違いを考慮した個別化検診を行うことで、未病から発病への病態変化を早期に発見し、レカネマブの適用を早めるといった研究が展開できる可能性がある。

APOE は疾患と強い関係性を持つ遺伝子であるが、近年、サンプルサイズが大きい GAWS 研究が行われるようになり、検出力が向上して疾患と弱い関係性を持つ遺伝子も多く見つかるようになった。これらの弱い関係性からなる遺伝子変異の重み付き平均を Polygenic Risk Score (PRS) と呼ぶ[18,19]。この PRS を用いると個人が将来に特定の疾患に罹患する可能性を予測することができる[18,19]。例えば、英国の 40~49 歳の女性において、年間発生する乳癌の 37% が PRS の高いリスク群に該当することや、この年齢層でスクリーニングを受けずに亡くなった人のうち、15% の死亡を PRS に基づく検診で回避できた可能性が報告されている[20]。日本は、画像検査機器の台数が世界で最も多く、高齢化の進展スピードも早い。予防画像医学が進んだ日本で、個人の遺伝型と画像診断を組み合わせた個別化検診とその効果を調べる研究を実施することは重要であり、このような観点からの研究が進展すると考えられる。

7. おわりに

これまで診断に用いられてきた画像検査を至適治療法の選択や予後予測に応用するものが Radiomics 研究である。また、病変の遺伝型と表現型の関係を用いる Radiomics の概念は、個別化検診にも応用できる。今後は、Radiomics の視点からの新しいイメージング技術も開発されることが期待でき、画像検査の新しい価値を創造する医用画像情報学に関する研究が益々発展すると考えられる。

なお、本稿は、医用画像情報学会第 198 回大会で講演した内容に基づいて作成した。

謝 辞

本研究は、JSPS 科研費基盤研究 C(課題番号 21K12707) および JSPS 科研費基盤研究 C(課題番号 24K15794)にて行われた。

参考文献

- [1] 特集人と AI の協働, 電子情報通信学会誌, 5, 2024.
- [2] 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(4), 395-399, 2022.
- [3] 内山良一: 肺がんの Radiomics 研究, 医用画像情報学会雑誌, 38(2), 59-60, 2021.
- [4] 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.
- [5] 内山良一: 乳がんの Radiogenomics, Medical Imaging Technology, 41(2), 67-72, 2023.
- [6] 内山良一: 精密医療のための Radiogenomics と Radioproteomics, 医用画像情報学会雑誌, 40(4), 85-87, 2023.
- [7] 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, 医用画像情報学会雑誌, 37(2), 28-33, 2020.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [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.
- [11] 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.
- [12] 吉岡拓弥, 内山良一, 白石順二: Radiomics による生存時間分析を用いた肺がん患者の再発リスクの推定, 日本放射線技術学会雑誌, 77(2), 153-159, 2021.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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*, 79(10), 1136-1143, 2023.
- [16] 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.
- [17] Kai C, Uchiyama Y, Shiraishi J, et al.: Computer-aided diagnosis with radiogenomics: Analysis of the relationship between genotype and morphological changes of the brain magnetic resonance images, *Radiological Physics and Technology*, 11, 265-273, 2018.
- [18] 田宮元 編集: 全ゲノム・エクソーム遺伝統計解析, 羊土社, 2023.
- [19] 清水厚志, 坊農秀雅: がんゲノムデータ解析, *メディカルサイエンスインターナショナル*, 2022.
- [20] C. Huntley, B. Torr. A. Sud, et al.: Utility of polygenic risk scores in UK cancer screening: a modelling analysis, *Lancet Oncol.*, 24(6), 658-668, 2023.