

8. 乳房画像とオミックスの可能性

内山 良一 宮崎大学工学部情報通信プログラム

Radiomics とは

近年、precision medicine (精密医療) が大きな関心を集めている。これは、急速に発展したゲノム科学や分子生物学を基盤として、疾患を分子機序レベルで再定義・層別化し、患者ごとに最適化された医療を実現しようとする新しい医療パラダイムである。従来の医療では、同じ疾患名であれば、同様の治療が選択されることが多かったが、精密医療では、遺伝子異常や分子生物学的特性の違いを考慮し、個々の患者に適した治療法を選択することをめざしている。このような背景の下、画像診断分野においても、画像情報と分子生物学的情報を統合的に理解しようとする研究が進展している。radiomics は、画像を意味する「radio」と、遺伝子やタンパク質など網羅的分子情報を表す「omics (オミックス)」を組み合わせた造語であり、医用画像から多数の定量的特徴量を抽出し、統計解析や機械学習を用いて解析することで、画像表現型 (画像所見) と病態の分子機序との関連性を明らかにしようとする研究分野である^{1)~5)}。

radiomics では、病変の大きさや形状だけでなく、内部構造の不均一性や濃度分布、テクスチャなど、人間の視覚だけではとらえにくい特徴も数値化して解析する。こうした定量的特徴量を利用することで、画像の中に潜在する生物学的情報を抽出し、腫瘍の性質をより深く理解しようとする点に特徴がある。特

に、画像所見と遺伝子変異、遺伝子発現との関連を解析する研究は radiogenomics、タンパク質発現との関連を解析する研究は radioproteomics と呼ばれる。radiomics は、しばしば「テクスチャ解析」や「深層学習によって獲得した画像特徴量」と同義に理解されることがある。しかし、本質的には単なる画像解析技術の名称ではない。radiomics の本質は、画像に内在する高次元情報を通じて、腫瘍の生物学的特性や分子レベルの異常を非侵襲的に推定し、病態形成過程を理解しようとする点にある。すなわち、画像診断を単なる形態評価から、腫瘍の生物学的特性を反映する診断学へ発展させようとする新しい枠組みと位置づけることができる。もし、画像表現型の中に腫瘍の遺伝子異常や分子生物学的特性に関する情報が反映されているならば、画像検査は、病変の存在診断や形態評価にとどまらず、治療反応性や予後予測を含めた精密医療を支援する重要なバイオマーカーとなりうる。さらに、組織採取を必要とせず、腫瘍全体を非侵襲的に評価できる点は、radiomics の大きな利点である。このように、画像を高次元データとしてとらえ、データ駆動型に解析する radiomics は、現代医療におけるデータサイエンス応用の代表的領域の一つとして期待されている (図1)。

Radiogenomics に関する研究

radiogenomics は、病変の画像表現

型から遺伝学的特性を推定しようとする研究分野であるが、そもそも乳がんの画像所見とサブタイプとの間には、本当に関連性が存在するのだろうか。われわれは、乳がんの画像表現型に内在する分子・遺伝学的情報との関連性を検討するため、乳房 MR 画像を対象とした画像データマイニングに関する研究を行った¹⁾。この研究では、乳房 MR 画像から病変領域を抽出し、大きさ、形状、内部不均一性、テクスチャなどを表す多数の radiomics 特徴量を定量的に計測した。さらに、これらの特徴量を入力変数として、CART (classification and regression tree) アルゴリズムを用いた分類木解析を行い、5つのサブタイプを識別するモデルを構築した。分類木解析の利点は、どの画像特徴量がどのサブタイプの分類に寄与しているかを視覚的かつ直感的に理解できる点にある。画像所見とサブタイプとの関係性を可視化できるため、単に高精度な分類を行うだけでなく、画像表現型が持つ生物学的意味を考察できる特徴を有している。生成された分類木を用いて5つのサブタイプ分類を行った結果、83.7%の正答率が得られた。この結果は、乳房 MR 画像に表現される病変の形態や内部構造の特徴の中に、乳がんのサブタイプや遺伝学的特性を反映する情報が含まれている可能性を示唆している。すなわち、画像診断が単なる形態評価にとどまらず、非侵襲的に腫瘍の分子生物学的特性を推定する手段となりうることを示す重要な知見と考えられる。

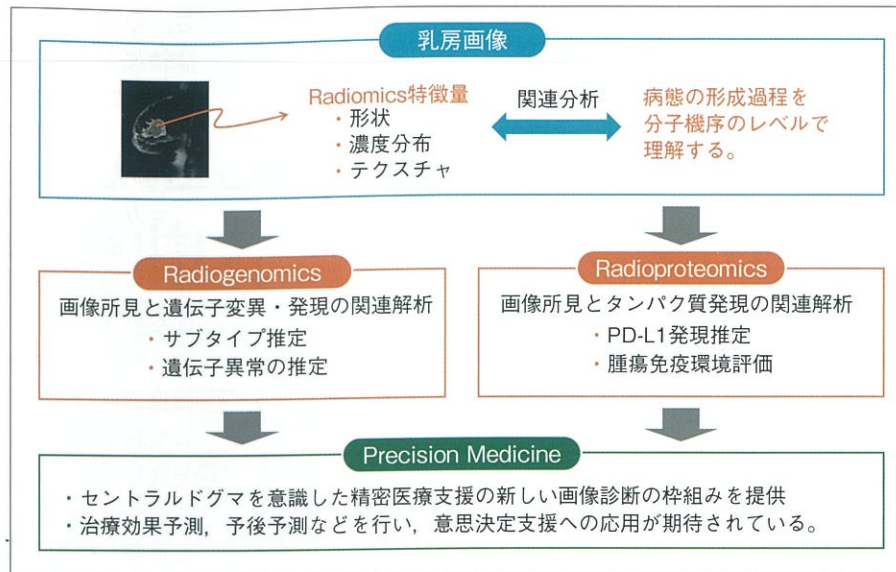


図1 Radiomicsによる画像表現型解析とprecision medicineへの応用

乳がんに対する術前薬物療法では、一部の患者で病理学的完全奏効 (pathological complete response : pCR) が得られることが知られている。pCRは、治療効果や予後と関連する重要な指標であり、治療開始前にその可能性を予測できれば、個々の患者に応じた治療戦略の最適化につながると期待される。従来、術前画像検査の主な役割は、病変の局在や腫瘍進展範囲を評価することであった。しかし、もし術前画像の中に薬物療法への反応性を予測する情報が含まれているならば、画像診断は、治療効果予測を担う新たなバイオマーカーとしての価値を持つ可能性がある。そこでわれわれは、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³⁾。対象は、Luminal B (HER2陰性)、HER2陽性、トリプルネガティブ乳がん患者である。本研究では、脂肪抑制T2強調画像から病変領域を抽出し、371個のradiomics特徴量を定量的に計測した。次に、Lasso回帰を用いて治療効果予測に有用な9個の特徴量を選択し、それらを入力変数としてサポートベクターマシン (support vector machine : SVM) による分類モデルを構築した。このモデルを用いて術前薬物療法後のpCRの有無を予測したところ、AUCが0.92の予測性能が得られた。さらに、コンピュータによる予測結果に基づいて生存時間解析を行った結果、pCRと予

測された患者群は、non-pCRと予測された患者群と比較して良好な生存曲線を示した。これらの結果は、乳房MR画像の中に、薬物療法への反応性や予後に関連する情報が内在している可能性を示唆している。すなわち、radiomicsを用いた画像解析により、画像診断が非侵襲的に治療効果や予後を予測する手段となりうることが示された。

Radioproteomicsに関する研究

画像所見とタンパク質発現との関連を解析する研究分野は、radioproteomicsと呼ばれる。近年、がん治療では、がん細胞そのものを直接攻撃するだけでなく、患者自身の免疫機能を活性化してがんを排除しようとする免疫療法が注目されている。がん細胞の一部は、PD-L1と呼ばれるタンパク質を細胞表面に発現している。このPD-L1が、細胞傷害性T細胞の表面のPD-1と結合すると、T細胞の働きが抑制され、免疫細胞ががん細胞を攻撃できなくなる。すなわち、がん細胞は、PD-L1を利用して免疫監視機構から逃避していると考えられている。免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1とPD-1の結合を阻害することで、抑制されていたT細胞機能を回復させ、がん細胞に対する免疫応答を再活性化する分子標的薬である。その

ため、PD-L1発現状態は、免疫チェックポイント阻害剤の適応や治療効果を判断する上で重要なバイオマーカーとなっている。そこでわれわれは、乳房画像からPD-L1高発現の有無を推定するradioproteomics研究を行った⁴⁾。この研究では、乳房MR画像から抽出したradiomics特徴量を用いてPD-L1発現状態を判別するモデルを構築した結果、AUC 0.81の判別性能が得られた。この結果は、乳房画像の中に、免疫チェックポイント分子の活性状態を反映する情報が含まれている可能性を示唆している。すなわち、画像診断により、非侵襲的に腫瘍免疫環境を評価できる可能性が示されたと考えられる。

さらに、われわれは、単一の分子異常だけでなく、腫瘍全体のゲノム異常の蓄積度と画像表現型との関連についても検討を行った⁵⁾。一般に、がんは進行に伴って多数の遺伝子変異やコピー数異常を蓄積し、腫瘍内不均一性や生物学的複雑性が増大することが知られている。そこでわれわれは、乳房MR画像から抽出したradiomics特徴量を用いて、体細胞ゲノム変化量の多い乳がんを識別する研究を行った。その結果、腫瘍内部の濃度分布の規則性や構造的不均一性を反映する特徴量が、ゲノム変化量との関連に重要であることが示された。また、高変異群の腫瘍では、MR画像上でも内部不均一性や形状不整が強い傾向が認

められた。これらの結果は、乳房画像に腫瘍全体のゲノム不安定性や分子異質性を反映する情報が含まれている可能性を示唆している。すなわち、radiomicsを用いることで、画像診断から非侵襲的に腫瘍の生物学的複雑性や悪性度を推定できる可能性が示された。この研究は、単一遺伝子ではなく、腫瘍全体のゲノム異常を統合的にとらえる点に特徴がある。画像表現型を通じて腫瘍進化や分子異質性を評価しようとする新しいアプローチであり、将来的には、画像からゲノム不安定性や腫瘍免疫環境を推定することで、免疫チェックポイント阻害剤を含む個別化治療戦略への応用が期待される。

将来展望

radiomicsは、医用画像を単なる形態情報としてではなく、腫瘍の生物学的特性や分子機序を反映する高次元データとして解析する新しい研究領域である。乳がん領域においても、画像表現型とサブタイプ、治療反応性、予後、さらには腫瘍免疫環境やゲノム不安定性との関連が報告されており、画像診断が非侵襲的に腫瘍の分子生物学的特性を推定する手段となる可能性が示されつつある。特に乳房MR画像は、腫瘍内部構造や不均一性を高いコントラストで描出できるため、分子情報を反映する画像バイオマーカーとして大きな可能性を有してい

る。今後、ゲノム情報や病理所見、臨床情報を統合したマルチモーダル解析が進展することで、より高精度な診断、治療効果予測、予後予測への応用が期待される。

一方で、radiomicsの臨床応用に向けては、画像取得条件や解析手法の標準化、再現性の確保、多施設での外部検証など、解決すべき課題も残されている。しかし、人工知能技術の発展とともに、画像診断は、単なる形態評価から腫瘍の生物学的特性を読み解く診断学へと発展していくと考えられる。

radiomicsは、今後の精密医療を支える重要な技術基盤の一つとして期待される。

●参考文献

- 1) 和田菜摘美, 内山良一: Radiomics特徴量と乳がんサブタイプの間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.
- 2) 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 (9): 1016-1027, 2021.

- 3) 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 (4): 619-625, 2022.
- 4) 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.

- 5) 坂田碧羽, 宇都宮あかね, 市田隆雄, 他: 乳がんにおけるMRI Radiomics特徴量と体細胞ゲノム変化量との関連性. 医用画像情報学会雑誌 (in press).