

特集／レディオミクスの臨床応用の可能性を探る

脳疾患におけるレディオゲノミクス

内山 良一*1

要 旨

ポストゲノム時代に入り、次世代シーケンサーの発展もあって、遺伝子解析のコストが急激に低下してきた。遺伝子検査が日常診療で行われる日も近いと予想される。このような時代背景の中で、これまで病変の表現型を中心に議論されてきた放射線医学の研究に、遺伝型の新しい視点を加える研究が広がりを見せつつある。本稿では、レディオゲノミクス (radiogenomics) とは何か、コンピューター支援診断と何が異なるのかについて説明する。また、脳疾患を対象としたレディオゲノミクス研究の具体例として、(1) 画像からがんの遺伝子変異を推定する研究、(2) 画像と遺伝子を用いた予後予測の研究、(3) 画像と遺伝子を用いた早期診断支援に関する研究、について述べる。

キーワード：脳腫瘍、アルツハイマー型認知症、レディオミクス、レディオゲノミクス
Med Imag Tech 38(1): 15-20, 2020

1. はじめに

過去 50 年を振り返ってみれば、放射線医学は、大きな発展を遂げた医学分野のひとつといえるだろう。CT や MRI などが開発され、体の中が見えるようになったインパクトは非常に大きいものであったことは想像に難くない。画像所見と病理・病態に関する研究は多く行われ、放射線医学の教科書にまとめられてきた。一方で、分子生物学は、近代医学の歴史の中で大きな発展を遂げたもうひとつの分野である。ヒトのすべての塩基配列 (AGCT の並び) を決定するヒトゲノム計画が 2003 年に終了して以降、塩基配列にコード化されている情報を分析するポストゲノム研究が盛んに行われている。次世代シーケンサーの急速な進歩もあり、さまざまな疾患に関する分子・遺伝的背景が明らかになってきた。これらの知識を利用した分子標的薬 [1] も開発され、がんの 3 大療法である、手術、放射線治療、化学療法に並ぶ新しい治療法が選択できる時代を迎えた。がんのタイプに応じた分子標的薬により、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 [2, 3]。また、病変検出の観点からは、血中遊離 DNA (cfDNA)、血中循環腫瘍細胞 (CTC)、エクソソームを用いたりキッドバイオプシーによる低侵襲な検査法も実現されつつある [4]。特に、エクソソームを用いれば、10 種類以上のがんの存在を血液 1 滴から高い精度で検出できることがわかり [5]、これまで予防医学に貢献してきた画像検査は、血液検査によるスクリーニングの後に行う精密検査として新たな役割を担うようになるという衝撃的な近未来の見通しも報告されている [6]。

このような時代背景の中で画像検査はいったいどこに向かおうとしているのか、画像検査の価値を少しでも高めることができず、その問いに対するひとつの答えが、レディオゲノミクス (radiogenomics) 研究であるかもしれない。本稿では、脳疾患を対象に、画像、遺伝子、知的情報処理を統合したときの診断・治療支援について、現状と将来展望を述べる。

2. レディオミクス・レディオゲノミクスとは

ゲノムやタンパク質の網羅的な解析を、語尾に -omics を付けて、genomics, proteomics とそれぞれよぶ。レディオミクス (radiomics) とは、画像を網羅的に解析する技術のことである。レディオミクス研究では、病変の大きさ、形状、

*1 熊本大学大学院生命科学研究部医用画像科学分野
〔〒862-0976 熊本市中央区九品寺 4-24-1〕
e-mail: y_uchi@kumamoto-u.ac.jp

投稿受付：2019 年 11 月 21 日

濃度、テクスチャーなどに関する数百次元のレイディオミクス特徴量が用いられる。これは、DNAにおける遺伝子は約2万5千個存在するといわれているから、病変の「遺伝型」と「表現型」の関係を分析するためには、なるべく多くのレイディオミクス特徴量を計測して比較する必要があるというのが理由である [7]。特に、画像と遺伝子の関係を調べる研究はレイディオゲノミクス (radio-genomics) とよばれ、画像とタンパク質の関係を調べる研究は radioproteomics とよばれる。

医用画像は、細胞の分子レベルの活動から最終的な形態になる過程を画像として表現したものであるため、細胞の多階層の活動情報が記録されたものであるといえよう [8]。よって、医用画像を網羅的に解析する技術であるレイディオミクスの研究を進めて、遺伝子、タンパク質などに関するオミックス研究の成果と融合すれば、これまででない診断や治療の新しい形がみえてくる可能性が高い [9]。

3. CAD 研究とレイディオミクス研究の違い

レイディオミクス研究と似た研究に、CAD に関する研究がある。図 1 に、CAD 研究とレイディオミクス研究の違いを示す。医療は、病変の存在診断、鑑別診断、治療の順番で行われる。CAD 研究では、画像から病変を検出する技術や良悪性を鑑別する技術が開発されてきた。一方、レイディオミクス研究は、病変の表現型と遺伝型の関係を分析するものであるため、病変が発見された後の医療のプロセスを支援する点が異なる。よって、CAD は医療の前半を、レイディオミクスは医療の後半を支援する人工知能 (AI) システムと分類・整理できる [9]。

レイディオミクス研究ではテクスチャーなどに関する高次元画像特徴量が用いられるが、これらは古くからよく知られた画像特徴量であるため、レイディオミクスは古い技術を新しい言葉で置き換えたものに過ぎないと解釈される場合も多い。実際に、高次元画像特徴量を用いた病変検出や良悪性鑑別を行う研究のタイトルにレイディオミクスを付けた論文も多く報告されている。しかし、レイディオミクスの概念は、病変の遺伝型と表現型の関係分析であり、その適用範囲は医療の後半であると整理すれば、従来技術と

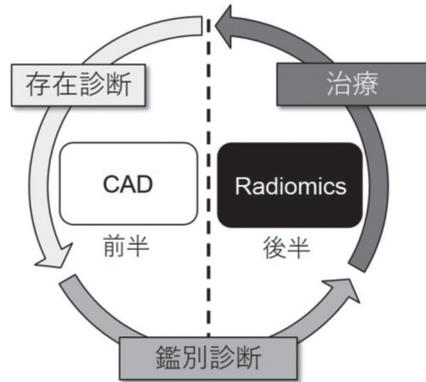


図 1 CAD 研究とレイディオミクス研究の違い。文献 [9] の図を改定。

の違いは明確であって混乱を招くことはない。

4. 画像による遺伝子変異の推定

病変の「遺伝型」と「表現型」を結び付ける研究とはどのようなもので、なぜそのような研究が行われているのであろうか。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。しかし近年、遺伝子解析の進展によって腫瘍形成のメカニズムが明らかになるにつれて、腫瘍の遺伝型に基づく分子分類が行われるようになった。このような背景のもとに、2016年に刊行された WHO 脳腫瘍分類では、組織学的診断と分子遺伝学的情報により脳腫瘍の層別化がなされた [10]。古典的組織分類から分子遺伝学的分類に大きく舵を切った理由は、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こと、診断と治療法がセットになった患者群の層別化が可能であることが挙げられる。

しかし、WHO 脳腫瘍分類を行うためには、遺伝子解析が必要である。日本では脳腫瘍の遺伝子診断が保険収載されておらず、遺伝子解析を行える施設が限られている。また、腫瘍細胞を採取するためには、侵襲的な外科処置が必要であり患者の負担も大きい。そこで、非侵襲的な画像検査を用いて、がんの遺伝型が推定できないかというのが、レイディオミクス研究の目的のひとつである。もし、病変のあるレイディオミクス特徴量が遺伝型と対応関係にあるならば、そのレイディオミクス特徴量を画像バイオマーカーとして活用することが可能である。

脳腫瘍分類に関連する遺伝子情報は、IDH 変異、1p/19q 共欠失、ATRX 欠失、TP53 変異などがある。そこで、これらを画像から推定する研究が行われている [11-13]。われわれも低悪性度グリオーマを対象に、1p/19q 共欠失の有無を推定する研究を行った [13]。この研究では、The Cancer Imaging Archive (TCIA) の LGG-1p19q Deletion データベースから、グレード II の神経膠腫 52 症例の MR 画像（造影 T1 強調画像、T2 強調画像）を収集して実験に用いた。このうち、1p/19q 共欠失ありが 33 症例、共欠失なしが 19 症例である。データベースに付属している腫瘍領域マップ画像を用いて、腫瘍の大きさ、形状、濃度、テクスチャーなどに関する 371 個のラジオミクス特徴量を計測し、判別に有用な特徴量を LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) によって 10 個選択した。線形判別分析を用いて 1p/19q 共欠失の有無を判別したところ、造影 T1 強調画像では AUC (area under the curve) は 0.73、T2 強調画像では AUC が 0.87 であった。

これまでのところ、画像から遺伝子変異を推定する有用な画像バイオマーカーは見つかっていない。複数のラジオミクス特徴量からなる高次元空間において、遺伝子変異の有無に関するクラスが異なる位置に分布する傾向がみられたというのが現状であるといえよう。しかしながら、最終的に、遺伝子変異の有無が高い精度で推定できる識別器が構築できれば、非侵襲な画像検査によって、がんの遺伝型に対応した分子標的薬が選択できるため、患者にとって恩恵が大きいと考えられる。

5. 遺伝子と画像による膠芽腫の予後予測

CAD は、患者のある時点のスナップショットとしての画像から病変の存在診断や良悪性鑑別を行う技術であった。ラジオミクスによる予後予測は、ある時点の画像から患者の予後を予測するための計算機シミュレーション技術であると表現することもできる。ラジオミクスによる予後予測では、患者の状態 x だけでなく時間 t の概念が入る点が CAD 研究と異なると整理すれば、さまざまな手法や関連研究が頭に浮かぶ読者も多いであろう。

WHO 脳腫瘍分類において、遺伝学的情報を

付加したひとつの理由は、細胞分子生物学的な観点から患者の予後をより正確に予測できることであった。しかし、遺伝子は病変の解剖学的位置や空間的広がりに関する情報を保持しないため、画像を組み合わせたほうが予後予測の精度が向上する可能性がある。そこで、遺伝子検査が一般的に行われている近未来において、遺伝子検査と画像検査の役割分担がどのようになるのかについての検討も含め、画像と遺伝子をそれぞれ単独で用いた場合、それらを統合した場合について、膠芽腫の予後を予測する研究を行った [14, 15]。膠芽腫は悪性度が最も高く、手術・放射線治療・化学療法による集学治療を施しても生存期間の中央値が 15 か月に満たない予後不良のがんである。もし、膠芽腫の予後を正確に推定できれば、積極的な治療を行うか否かを判断するひとつの指標となる。

この研究では、TCGA-GBM (The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme) から、62 症例の MR 画像（拡散強調画像、FLAIR 画像）と遺伝子発現量 (mRNA 量)、生存時間を収集して実験に用いた [14]。腫瘍径が最大となるスライスを選択し、腫瘍領域を手動でマーキングした。拡散強調画像から ADC (apparent diffusion coefficient) マップ画像を作成し、FLAIR 画像および ADC マップ画像の腫瘍領域から、大きさ、形状、濃度、テクスチャーなどに関する 94 個のラジオミクス特徴量を計測した。12042 個の mRNA 量から生存時間の予測に有用な遺伝子を選択するため、ひとつの遺伝子を選択して単変数コックス回帰モデルに当てはめ、deviance 残差を計算した。同様に、ラジオミクス特徴量に対しても同じ処理を行い、deviance 残差を計算した。この研究では、以下の 3 つの条件で実験を行った。① 20 個の遺伝子を用いた場合、② 20 個のラジオミクス特徴量を用いた場合、③ 10 個の遺伝子と 10 個のラジオミクス特徴量を用いた場合である。それぞれ 20 個の入力変数をもつコックス回帰モデルを構築し、その精度を時間依存性 ROC 解析によって評価した。実験結果を図 2 に示す。予後予測の推定精度は、遺伝子と画像を統合した場合が最も高かった。よって、遺伝子検査と画像検査は相補関係にある可能性が高いことが明らかになった。また、短い生存時間の推定精度は遺伝子を用いたほうが高

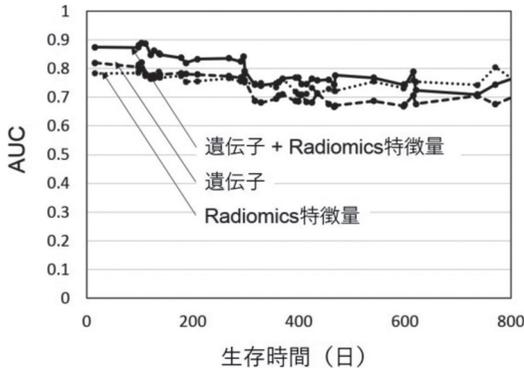


図2 時間依存性ROC解析の結果. 文献[14]の図を改定.

く、長い生存時間の推定精度は画像を用いたほうが高かった。これは、がんの遺伝子変異の蓄積が多くなれば悪性度が高くなるため、短い生存時間の推定には遺伝子情報が有用であることを示唆していると考えられる。

6. 遺伝子と画像によるアルツハイマー型認知症の早期検出の支援

遺伝子検査と画像検査を融合するアイデアは、医療の後半でしか応用できないのであろうか。遺伝子検査には、①病気になった後のがん細胞のゲノムを調べる「体細胞遺伝子検査」と、②病気になる前の被験者に固有のゲノムを調べる「遺伝学的検査」がある。よって、遺伝学的検査と画像検査の組み合わせが考えられる。ゲノム医学の進展によって、個人の遺伝型を調べれば、ある病気になりやすい、なりにくいといっ

た可能性が推定できることがわかってきた。例えば、アルツハイマー型認知症 (AD) の場合には、AD 関連遺伝子の *APOE* の型が *APOEε4* の人は AD になりやすく、*APOEε3* の人は AD になりにくいことが知られている [16]。これまでの画像予防医学では、病気を早期に発見するために、画像検査が利用されてきた。もし、個人の遺伝型で画像所見が異なるなら、画像検査の際にそれらの違いを考慮することによって、病気を早期に発見できる可能性がある [17-19]。

この研究では、ADNI データベースから、正常例、軽度認知障害 (MCI)、AD の頭部 MR 画像および *APOE* の型の情報を 206 症例収集して実験に用いた [17]。まず、すべての MR 画像に対して、SPM (statistical parametric mapping) を用いて大きさと位置合わせを行う脳形態標準化処理を行った。次に、正常例の画像から平均と標準偏差を計算して正常標準脳を求めた。MCI と AD の各 MR 画像から正常標準脳との差を Z スコアマップとして求め、脳萎縮の部位や萎縮の程度を定量評価した。図3に結果を示す。MCI では、*APOEε3* をもつ症例は側頭葉に微量の萎縮がみられ、*APOEε4* をもつ症例は後頭葉や頭頂葉に萎縮がみられた。AD では、*APOEε3* の症例は萎縮が脳全体にわたって広がり、*APOEε4* の症例は萎縮が局所に留まる傾向がみられた。MCI から AD への推移では、*APOEε3* の症例は急激な全体の萎縮が起こっており、*APOEε4* の症例は急激な脳の変化は起こらず、海馬領域に萎縮が留まることが明らかになった。

現在の画像診断では、個人の遺伝型を考慮せ

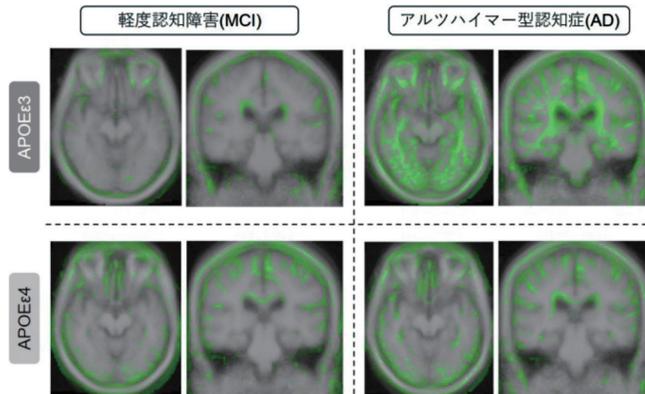


図3 個人の遺伝型と脳萎縮 (緑色) の関係. 文献 [17] の図を改定.

ずに読影が行われている。*APOEε4* の遺伝型をもつ人は AD になりやすいにもかかわらず、AD になった際には脳の萎縮が局所に留まる傾向があるため、個人の遺伝型を考慮しなければ、検出が遅れる可能性がある。このように、個人の遺伝型と画像診断を組み合わせることによって、「未病」から「発病」への病態変化（図 1 で表現すれば存在診断の前に位置する）を早期に検出する新しい概念の CAD の研究開発を行うことが可能である。

7. まとめ

深層学習の進展による CAD と医師の関係、分子生物学の進展による遺伝子検査と画像検査の関係など、検査・診断・治療の新しい仕組みが模索されている時代といえよう。CAD は、医師の診断を支援するシステムとして発展してきた。AI は医師の仕事を奪うという議論が行われるレベルにまで発展した現在において、医師のためだけではなく、最終的に患者にとって恩恵がある AI とは何かを議論し、深めていく必要があると考えられる。

謝 辞

本研究の一部は、JSPS 科研費 JP17K09067 の助成を受けたものです。

利益相反の有無

なし。

文 献

- [1] 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
- [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] 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
- [4] 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 **265**(6): 491-511, 2018
- [5] 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
- [6] Kiessling F: The changing face of cancer diagnosis: From computational image analysis to systems biology. *Eur Radiol* **28**: 3160-3164, 2018
- [7] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* **5**: 4006, 2014
- [8] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al.: Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer* **48**: 441-446, 2012
- [9] 内山良一: 医用画像と Radiomics. 藤田広志監修: 医用画像ディープラーニング入門. オーム社, 2019, pp. 193-197
- [10] 日本脳神経外科学会, 日本病理学会: 脳腫瘍取り扱い規約第 4 版. 金原出版, 2018
- [11] Li Z, Wang Y, Yu J, et al.: Deep learning based radiomics (DLR) and its usage in noninvasive IDH1 prediction for low grade glioma. *Sci Rep* **7**: 5467, 2017
- [12] Ren Y, Zhang X, Rui W, et al.: Noninvasive prediction of IDH1 mutation and ATRX expression loss in low-grade gliomas using multiparametric MR radiomic features. *J Magn Reson Imaging* **49**: 808-817, 2019
- [13] 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
- [14] 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**: 12-16, 2018
- [15] Kondo M, Uchiyama Y: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for prediction of prognosis in glioblastoma. *J Neuroradiol* **45**: 236-241, 2018
- [16] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261**: 921-923, 1993
- [17] Kai C, Uchiyama Y, Shiraiishi J, et al.: Computer-aided diagnosis with radiogenomics: Analysis of the relationship between genotype and morphological changes of the brain magnetic resonance images. *Radiol Phys Technol* **11**: 265-273, 2018
- [18] 甲斐千遥, 内山良一, 白石順二, 他: 正常老化による脳萎縮の定量化: 年代別 MR 画像の主成分分析. 日本放射線技術学会雑誌 **74**: 1389-1395, 2018
- [19] 村川彩希, 生田理恵, 内山良一, 他: 脳形態変化のパターン分類と可視化のための画像データマイニング. 日本放射線技術学会雑誌 **72**: 149-156, 2016

Radiogenomics Researches for Brain Diseases

Yoshikazu UCHIYAMA *1

**1 Faculty of Life Sciences, Kumamoto University*

As we enter the post-genome era, with the development of next-generation sequencers, the technologies for genetic analysis have advanced dramatically along with an astonishing decline in the cost of analysis. Therefore, it is likely that genetic testing may be performed in daily clinical practice in the near future. In such an era background, a novel research field, 'radiogenomics' has been spread to offer a new viewpoint for the use of genotype in radiology and medicine research which have traditionally focused on the analysis of lesions' phenotypes in medical images. This paper describes what is radiogenomics, and what is the difference between computer-aided diagnosis. Some examples of radiogenomics researches for brain diseases are also described. They are (1) estimation of cancer gene mutation by using radiomic features, (2) prognostic prediction by using cancer's gene and radiomic features, and (3) early detection of diseases by using personal genotype and radiomic features.

Key words: Brain tumor, Alzheimer's disease, Radiomics, Radiogenomics
Med Imag Tech **38**(1): 15-20, 2020



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年同大学院博士課程・システム工学修了。博士（工学）。現在、熊本大学・生命科学研究部・准教授。医用画像処理・認識、コンピュータ支援診断、Radiogenomicsに関する研究に従事。医用画像情報学会理事，電子情報通信学会，日本放射線技術学会，日本バイオインフォマティクス学会などの各会員。

* * *