

解説

〈第117回日本医学物理学会学術大会特集〉

シンポジウム：腫瘍の「顔」をとらえる—生物学的不均一性に応じた放射線治療の幕開け—

Radiomicsによる分子分類と治療戦略

内山良一*

熊本大学大学院生命科学研究部医療技術科学分野

Radiomics for Molecular Classification and Treatment Strategy

Yoshikazu UCHIYAMA*

Radiological Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

After the end of human genome project, the cost of genetic analysis has rapidly declined with the advancement of next-generation sequencers. In addition, the relationship between various diseases and genes has been clarified. Therefore, it is likely that genetic testing may be performed in daily clinical practice in the near future. In such background, a novel research 'radiomics' is spreading to offer a new viewpoint for the use of genotype in radiological field which has traditionally focused on the analysis of imaging phenotypes. Radiomics is applied to the molecular classification or treatment strategy. This paper explains what radiomics is and what kind of changes it would bring.

Keywords: radiomics, radiogenomics, molecular classification, treatment strategy

1. はじめに

近年、分子生物学は大きな発展を遂げている。DNA上の情報である塩基配列（AGCTの並び）は、RNAポリメラーゼによってmRNAへ転写され、合成されたmRNAはタンパク質合成（翻訳）を指令し、タンパク質が作られる。この情報の流れはすべての生物で共通であって、セントラルドグマと呼ばれる¹⁾。この生命現象を包括的に解析・解明できれば、未来型のゲノム医療の展開が期待できるため、研究が盛んに行われてきた。2003年にヒトゲノム計画が終了して以降、次世代シーケンサーの急速な発展もあり、ヒトの塩基配列にコード化された情報の解析・解明が進み、様々な疾患との関係が明らかになった。この知識を利用した分子標的薬も開発され²⁾、がんの3大療法である、手術、放射線治療、抗がん剤、に並ぶ新たな治療法選択の時代に入った。さらに、リキッドバイオプシーの技術革新も目覚ましく、血液1滴から10種類以上のがんの存在を高精度で検出する技術が開発されており³⁾、従来の検査・診断・治療の形が大きく変わろうとしている。1回の画像検査で10種類以上のがんを同時に検出することは様々な困難を伴うため、近未来では血液検査によるがんのスクリーニングが第一選択になると予想される⁴⁾。競争優位性が持続する時代が終焉し、技術革新のスピードが加速した現代においては、画像検査や放射線治療の強みを再検証し、組み替え、新しい強みを作り続ける研究がますます重要であると言えよう^{5),6)}。本稿では、Radiomicsとは何

か、どのような変革をもたらす可能性があるのかについて解説する。

2. Radiomicsとは

Fig. 1にRadiomics研究の概観を示す⁷⁾。ゲノムや遺伝子に関する研究をGenomicsと呼び、タンパク質の構造や機能に関する研究をProteomicsと呼ぶ。これらの研究は、語尾にOmics（オミックス）がついているため、オミックス研究と総称される。Radiomicsとは、画像を表すRadioとOmicsを組合せた造語であり、様々な種類の医用画像における病変の表現型（画像所見）のことを表す。これまでに画像所見と病理・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。しかし、画像所見と分子・遺伝的背景の理解は進んでいない。そこで、病変の「表現型」と「分子・遺伝型」に関する研究を進めて、画像の新しい価値を創造しようというのがRadiomics研究の目的である。

Radiomics研究では、病変の大きさ、形状、濃度、テクスチャなどに関する数百の画像特徴量が用いられる。これは、約2万5千個の遺伝子と画像所見の関係を分析するためには、なるべく多くの画像特徴量が必要であるというのが理由である⁸⁾。テクスチャなどは古くからよく知られた画像特徴量であるため、Radiomics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。しかし、Radiomics研究の目的は、病変の「表現型」と「分子・遺伝型」の関係分析であると分類・整理すれば、従来

* 熊本大学大学院生命科学研究部医療技術科学分野 [〒862-0976 熊本県熊本市中央区九品寺4-24-1]

Radiological Science, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 4-24-1 Kuhonji, Chuo-ku, Kumamoto 862-0976, Japan

E-mail: y_uchi@kumamoto-u.ac.jp

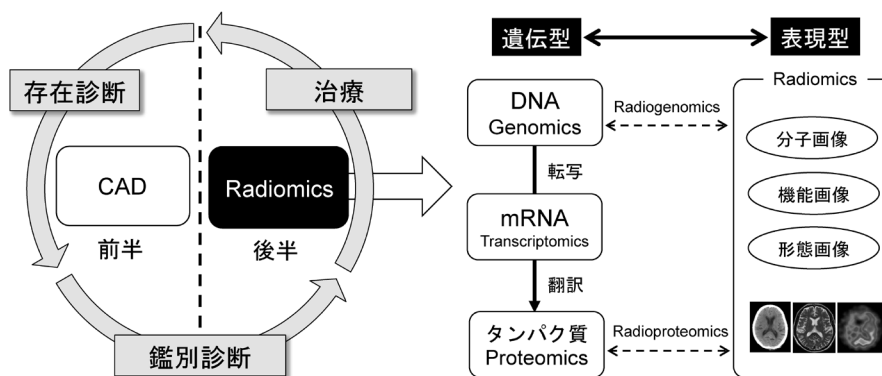


Fig. 1 Overview of radiomics research

研究との違いは明確であって混乱を招くことはない。特に、病変の「表現型」と「遺伝型」の関係分析をする研究はRadiogenomicsと呼ばれ、病変の「表現型」と「タンパク質」の関係分析をする研究はRadioproteomicsと呼ばれる⁷⁾。

Radiomicsの言葉を用いて、病変の検出や良悪性鑑別を行う研究が多く報告されていることから、Radiomics研究はコンピュータ支援診断(Computer-Aided Diagnosis: CAD)と混同されることも多い。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は病変検出や良悪性鑑別の支援を行う研究であるため、医療の前半を支援する人工知能(AI)システムと分類・整理できる。一方、Radiomicsは、病変の表現型と遺伝型の関係分析をする研究であるため、病変が発見された後、つまり医療の後半を支援するAIシステムである。医療の前半と後半のAIは、誰に対して恩恵を与えるかを問うた場合、異なる設計思想が存在する。CADは病変の存在診断や良悪性鑑別を支援するため、放射線科医の仕事を支援するAIである。しかし治療は、患者の自己決定権に基づく医師の裁量によって行われることが望ましいため、医療の後半を支援するAIでは、医師のためだけではなく患者のためのAIという視点が入る。

3. 画像からがんの遺伝型を推定

そもそも病変の表現型には分子・遺伝型に関する情報が含まれているのだろうか。また、何故、そのような研究が行われているのだろうか。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、ポストゲノム研究が進むにつれて、腫瘍形成のメカニズムが明らかになり、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。例えば、乳がんでは、Luminal A, Luminal B, HER2 Type, トリプルネガティブなどのサブタイプ分類が臨床で用いられており⁹⁾、WHO脳腫瘍分類2016ではIDH変異や1p/19q共欠失などの分子遺伝学的情報によって脳腫瘍の層別化が行われた¹⁰⁾。このような分子分類の利点は、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、分類法が分子標的薬などの治療法と直結することである。

しかし、遺伝子解析にはコストと時間がかかること、遺伝子解析を行える施設が限られていること、生検は侵襲的であることから、非侵襲な画像検査を用いてがんの遺伝型を推定するRadiomics研究が行われている。例えば、画像からトリプルネガティブ乳がんを検出する研究¹¹⁾、脳腫瘍のIDH変異を推定する研究¹²⁾、肺がんのEGFR変異を推定する研究¹³⁾などがある。これらの研究では、パターン認識¹⁴⁾に基づく手法が採用されている。画像の病変から、Radiomics特徴量を計測し、それらを入力とした識別器によってサブタイプ分類や遺伝子変異の有無の判別が行われている。

これらの研究の目的は大きく2つある。一つ目は、がんの遺伝的性質に関する画像バイオマーカーの探索である。数百次元のRadiomics特徴量と遺伝子変異の関係を網羅的に分析し、遺伝子変異の有無と強く相関するRadiomics特徴量が見つければ、そのRadiomics特徴量を画像バイオマーカーとして医師が診断で利用することが可能である。しかしながら、これまでのところ有用なバイオマーカーは見つかっていない。二つ目は、サブタイプや遺伝子変異を高精度に推定するための手法の構築である。パターン認識や深層学習が代表的手法である。現在の推定精度は、ROC曲線以下の面積(AUC)が0.70~0.90程度であることが報告されている。したがって、病変の表現型には遺伝型に関する情報が含まれており、それらを用いれば高度な推定が可能であるが、病変の表現型と遺伝型は単純な関係ではないというのが現在の知見である。患者の視点で考えれば、自身のがんが著効する治療法が選択できればよいから、AIがどのRadiomics特徴量を用いて判断をしたのかの根拠が重要なのではなく、最終的に高い精度で推定するシステムの開発が重要であるのかもしれない¹⁵⁾。

4. 予後予測とハイリスク集団の層別化

がんは遺伝子変異の蓄積によって悪性度が高くなる¹⁶⁾。もし、がんの表現型に遺伝型に関する情報が含まれている

ならば、画像検査によって患者の予後を予測することも可能ではないだろうか。Radiomics特徴量を用いて非小細胞肺癌患者の予後を予測する研究が行われている¹⁷⁾。この研究では、ステージIの術前CT画像の病変から、大きさ、形状、濃度、テクスチャなどに関する294項目のRadiomics特徴量を計測し、予後予測に有用な特徴量を4つ選択したのち、それらを入力としたRandom Survival Forestを用いて生存時間を予測している。時間依存性ROC解析を用いた評価では、平均AUCが0.826の高い予測性能を示している。したがって、この研究結果から、画像の表現型には患者の予後を予測する情報が含まれている可能性が高いことが示唆される。

肺がんはTNM分類に基づいて病期が分類されているが、同じステージに分類された患者でも生存時間にバラツキが存在する。ステージIの非小細胞肺癌の患者の標準治療は手術であり、術後化学療法が加療される場合もある。外科医にとっては、術後に体の負担がかかる化学療法を施したくないのが本音だろう。Radiomicsによる予後予測によって、潜在的悪性度の高いハイリスク集団の層別化が可能となれば、より強度の高い治療を試みるなど患者ごとの治療法の最適化を図る際の契機になる可能性がある。

5. 放射線治療の効果予測

がんの遺伝的性質と放射線治療の効果には関係があるのだろうか。がんの表現型に遺伝型に関する情報が含まれているならば、画像から放射線治療の効果予測が可能かもしれない。定位放射線治療後に局所再発する可能性を画像から推定する研究が行われている¹⁸⁾。この研究では、放射線治療後の3ヶ月目における最初の経過観察CT画像から、219個のRadiomics特徴量を計測し、局所再発の高リスク群と低リスク群を分ける4つのRadiomics特徴量を選択したのち、それらの重み付き線形結合により局所再発のリスクを予測している。局所再発の予測性能は、AUCが0.80であったことから、画像から放射線治療の効果予測することが可能であると考えられる。

Radiomics研究で明らかになってきたことは、病変の表現型には遺伝的性質を推定する情報が含まれていることである。よって、この研究の意味することは、がんの遺伝的性質が放射線治療の効果に関係する可能性があるということである。同様の観点から、ヒトパピローマウイルス(HPV)関連の中咽頭がんは、化学放射線治療が著効する例が多いという報告もある¹⁹⁾。HPVのゲノムは、ウイルス遺伝子の発現調整に関わるLCR領域、タンパク質をコードするORF領域、初期遺伝子、および後期遺伝子からなるとされている。HPVの初期遺伝子のE6とE7が発がんに関与しているとされ、E6タンパクはがん抑制遺伝子であるp53タンパクを不活性化し、E7タンパクはがん抑制遺伝子産物のRbタンパクを不活性化することで細胞周期

の調整が外れ、がん化に至ると考えられている^{20), 21)}。そのため、HPV陽性の中咽頭がんは、放射線治療が奏効する症例が多いと予想されている。しかし、HPV陽性の中咽頭がんで放射線治療の効果が低い症例もあり、がんの遺伝型と放射線治療の効果に関するメカニズムがすべて解明したわけではない。これまで、発がんの仕組みは多く研究されてきた。しかし今後は、どのタイプのがんには、どのような治療を行うのが生物学的に正しいかを追求する研究が必要であると考えられる。

近年、血中遊離DNA(cfDNA)、血中循環腫瘍細胞(CTC)、エクソソームなどを用いたリキッドバイオプシーの技術が大きく進展している²²⁾。これらの技術を用いれば、近い将来、血液検査によってがんの様々な遺伝的性質の取得が可能になると期待されている。したがって、画像検査によって簡便にがんの遺伝的性質を推定するRadiomics研究は、一時的な競争優位性を獲得しているだけなのかもしれない。しかし、血液による遺伝子検査では、病変の解剖学的な位置や空間的広がりに関する情報を得ることは困難であるから、遺伝子検査と相補関係にある情報は何かを把握し、それらをどのように統合すれば精度がより向上するかを見極める研究が重要である²³⁾。このように、技術の賞味期限がすぐに切れる時代においては、画像検査の強みを組み直し、変革によって新しい強みを作り続けることが必要である。

6. 医療の後半を支援するAI

ここまで述べてきたRadiomics研究、リキッドバイオプシー、知的情報処理を組み合わせた場合に、どのような未来型の医療が実現できるものであろうか。医療の後半を支援するAIを体系づけるために必要な理論的枠組み(状態、予測、制御)とその応用例をFig. 2に示す。まず「状態」とは、ある時点のスナップショットとしての画像や血液検査をもとに患者の現在の状態 x_t を診断する手法である。これらの手法は、遺伝子変異の推定、サブタイプ分類、ハイリスク患者の層別化などに応用できる。つぎに「予測」とは、現在の状態 x_t から未来の状態 x_{t+1} を予測する手法であり、再発・転移の予測、治療効果の予測などに応用できる。この予測法は、2つのアプローチに大別されるが、天気予報を例に説明するとわかりやすい。一つ目は、現在の天気図に類似した過去の天気図をビッグデータから探し、見つかった類似日以降の実際の天気を用いて予測する手法である。パターン認識は、このアプローチの代表的手法である。このアプローチの問題は、判断根拠が過去の類似症例となるため、大量の学習データが必要な点である。二つ目は、流体力学を用いて計算機シミュレーションを行い、次の日の天気を予測する手法である。このアプローチは、現象を支配する規則に基づくものであり、大量の学習データを必要としない。しかし、患者の予後予測に応用するためには、

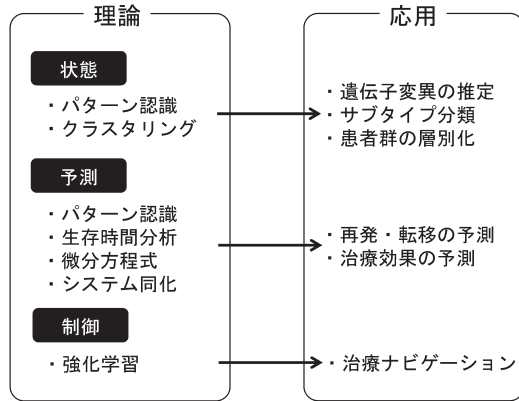


Fig. 2 AI system that supports the second half of medical treatment

生体内で起きている生化学反応を理解しなければならず、仮に理解できたとしても、その反応は複雑で式で表現することが困難であると予想される。これらの問題に対するひとつの解決策は、上記2つのアプローチを融合させたデータ同化²⁴⁾が知られているから、今後の展開が期待される。最後に「制御」とは、患者の現在の状態をもとに将来を予測・シミュレーションして、将来の状態が良くなるような治療法を提案することである。著者の知る限り、この部分は報告された例はない。状態、予測、制御の3つの世界観を持った学問としては、システム生物学²⁵⁾が知られている。これらの学問を整理・展開して、新たな理論を体系づけることによって、アウトカムが最大となる診断・治療を支援するAIシステムを実現することが可能である。

7. おわりに

CADは医師の診断を支援するAIシステムとして発展してきた。しかし医療は、患者中心に行われるべきであり、患者は苦痛を伴わず奏効率の高い治療を望んでいるから、患者にとって恩恵のあるAIとは何かという視点を持つことが次のイノベーションの種になり得る¹⁵⁾。非侵襲な画像検査、低侵襲なリキッドバイオプシー、そしてAIを組み合わせれば、未来型のPrecision Medicineの実現に一步近づくと考えられる。

参考文献

- 1) 菅野純夫監修：よくわかるゲノム医学. 羊土社, 2016
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Kiessling F: The changing face of cancer diagnosis: From computational image analysis to systems biology. *Eur. Radiol.* 28: 3160–3164, 2018
- 5) リタ・マグレイス：競争優位の終焉. 日本経済新聞出版社, 2014
- 6) デビッド・J・ティース：ダイナミック・ケイパビリティ戦略. ダイアモンド社, 2013

- 7) 内山良一：医用画像ディープラーニング入門（藤田広志監修）, 19章 医用画像とRadiomics. オーム社, 2019
- 8) Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al.: Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Commun.* 5: 4006, 2014
- 9) 津田 均, 木下貴之, 田村研治：乳癌診療のための分子病理エッセンシャル. 南山堂, 2016
- 10) 日本脳神経外科学会, 日本病理学会：脳腫瘍取扱い規約第4版. 金原出版, 2018
- 11) 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
- 12) Wu S, Meng J, Yu Q, et al.: Radiomics-based machine learning methods for isocitrate dehydrogenase genotype prediction of diffuse gliomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 145: 543–550, 2019
- 13) Jia TY, Xiong JF, Li XY, et al.: Identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma by noninvasive imaging using radiomics features and random forest modeling. *Eur. Radiol.* 29: 4742–4750, 2019
- 14) 内山良一：よくわかる医用画像情報学（石田隆行監修）, 6章 画像認識. オーム社, 2018
- 15) クレイトンMクリステンセン：ジョブ理論. ハーパーコリンズ・ジャパン, 2017
- 16) ロバートAワインバーグ：がんの生物学. 南江堂, 2017
- 17) 吉岡拓弥, 内山良一：Random Survival Forestを用いた肺がん患者の予後予測. *医用画像情報学会雑誌* 36: 93–97, 2019
- 18) Li Q, Kim J, Balagurunathan Y, et al.: CT imaging features associated with recurrence in non-small cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 12: 158, 2017
- 19) 折館伸彦, 水町貴論, 佐野大佑：ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)関連中咽頭癌. *耳展* 58: 194–197, 2015
- 20) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al.: Human papillomavirus type in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 467–475, 2005
- 21) 松本義久（編集）：人体のメカニズムから学ぶ放射線生物学. メジカルビュー社, 2017
- 22) 医学のあゆみ：Liquid biopsyへの期待と限界. 265(6), 2018
- 23) 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
- 24) 樋口知之（編著）：データ同化入門. 朝倉書店, 2011
- 25) 久保田浩行：生物をシステムとして理解する. 共立出版, 2018

著者紹介



内山 良一（うちやま・よしかず）
 （現職名）熊本大学 准教授
 （専門分野）医用画像処理・認識, コンピュータ支援診断, Radiogenomicsに関する研究を行っている。博士（工学）。現在の職場では、ONとOFFの切り替えを大切に、他ではできないようなワクワクする研究を続けられれば、優秀な人材が自然に集まってくるだろうと期待して、将来のリーダーの育成に取り組んでいる。