

7. 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

熊本大学大学院生命科学研究部

内山良一

はじめに

2003年に終了したヒトゲノム計画において、ヒトのDNA分子の塩基配列（AGCTの並び）が決定された。それから約20年が経過し、塩基配列に書き込まれている遺伝子情報やそれらとさまざまな病気との関連性が解明されてきた。その過程の中で、がんは遺伝子がうまく機能しないために起こる病気であることも明確になった。明らかになった分子生物学に関する知識を用いて分子標的薬を開発し、より効率的な治療を行う方向に最近の医学が発展してきたことは、ポストゲノム研究の自然な流れであったと考えられる。このような新しい医療は、従来の統計学に基づく個別化医療よりも更に一步進んだ概念であり、分子生物学的に「より精密な」という意味を込めてprecision medicineと呼ばれている。ヒトゲノム計画の終了と同じ頃、2007年に発売されたiPhoneによって、世の中が大きく変化しているのと同じように、医療の世界もまた急速に変貌しつつあるといえる。

このような時代の流れの中で、放射線医学分野において「画像所見」と「分子・遺伝的背景」の理解を進める研究がradiomicsである。Radiomicsとは、画像を表すradioと遺伝子やタンパク質を表すomicsを統合した造語である。画像と遺伝子（あるいはタンパク質）との関係性を明らかにすることによって、画像検査の新しい価値を創造することがradiomics研究の目的である¹⁻⁵⁾。医療は、病変の検出・鑑別診断・治療の順番で進む。Radiomicsは、病変の表現型から遺伝型を推定するものであるから、病変が発見されたあと、つまり、医療の後半を支援する人工知能（artificial intelligence: AI）システムと解釈することもできる¹⁾。Radiomicsは、病変の遺伝的性質に基づく分子診断とセットになった適切な治療法を提案するものであるから、自動車のカーナビが目的地までの道順を示すように、医療をナビゲートするAIシステムであると表現すれば、実用化

されたときのイメージが湧きやすいかもしれない。本稿では、乳腺・脳MR画像を用いたradiomics研究で、どのようなことが行われ、どのような成果を得ているのかの現状と将来の研究のヒントについて概説する。

1. 乳がんサブタイプと画像所見の関係分析

これまで、乳がんの診断には病理組織像による組織学的分類が用いられてきた。しかし近年、乳がん細胞の遺伝的性質に基づいたサブタイプ分類も用いられるようになった。このサブタイプ分類は、免疫組織化学染色によって乳がんの遺伝的性質を近似したものであるが、サブタイプによって効果のある治療法が異なるため、サブタイプの同定は至適治療法の選択に重要である。この際に、もし非侵襲な画像検査によってサブタイプが推定できれば、患者への負担が少なく低コストで効果的な治療法が選択できるというのがradiomicsの目的である⁶⁻⁸⁾。しかしながら、非侵襲な画像検査で生検を代用するという考え方は、既に良悪性鑑別のコンピュータ支援診断（computer-aided diagnosis: CAD）で提案されていた。これらの違いは、CADでは画像所見から良悪性を鑑別するが、radiomicsでは画像所見からがんの遺伝型を推定する点である。もう一つの違いは、実用化の観点から重要である。良悪性鑑別のCADでは、CADが悪性を誤って良性と判断した場合に、患者は治療の機会をなくす可能性があり、マイナスの影響が大きく実用化までに長い時間を要した。しかしradiomicsでは、サブタイプを誤って分類した場合にも治療は実施されるため、実用化のハードルが良悪性鑑別のCADよりも低いと考えられる点である。

上述したようにradiomicsの目的は、画像所見と病理・病態の関係性ではなく、画像所見と分子・遺伝的背景の関係性を解明することであるが、そもそも、画像所見にがんの遺伝的性質を推定する情報が本当に含まれているのだろうか。そこでわれわれは、画像所見

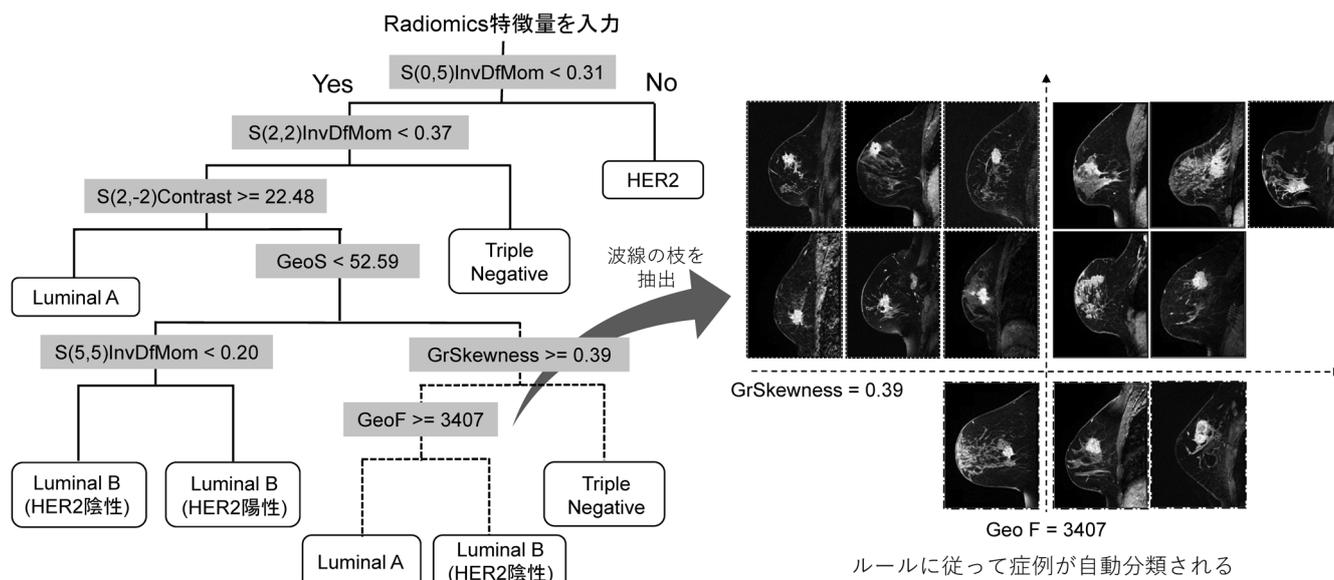


Fig. 1 Radiomics 特徴量と乳がんサブタイプの間を可視化した分類木
(文献 6 より改変・転載. 医用画像情報学会より許諾取得済)

とサブタイプの間を抽出するための画像データマイニング技術を開発した⁶⁾. この研究では、乳房 MR 画像の病変から、大きさ・形状・濃度・テクスチャなどの radiomics 特徴量を計測し、機械学習を用いてがんの表現型に内在する分子・遺伝的性質の間を抽出して分類木を自動生成した. Luminal A, Luminal B (HER2 陰性), Luminal B (HER2 陽性), HER2, Triple Negative の五つのサブタイプが 83.7% の精度で分類できたことから、画像の表現型には乳がんの遺伝的性質に関する情報が含まれていることが示唆された. また、生成された分類木によって radiomics 特徴量とサブタイプの間を可視化した (Fig. 1). 生成された分類木を見ると、テクスチャがサブタイプ分類に有用であることがわかる. テクスチャとは、腫瘍内に存在する濃度の不均一さを表す指標であり、砂と小石が別々に敷き詰められた庭のような粒感の違いも定量化できる. しかし、テクスチャはこれまでに放射線医学分野ではあまり用いられていない画像特徴量であることから、理解することが困難という課題がある. そのため、病変の表現型を伝えるテクスチャ特徴量をうまく言葉で表現して知識として整理することが、画像検査を用いたサブタイプ分類を行ううえで重要な最初のステップになると考えられる.

2. 乳がん術前薬物療法の効果予測

乳がんは、目に見える病変以外にも、既に全身に非常に小さながん細胞が潜んでいる可能性が高いことが特徴である. そのため、古くから全身療法とし

ての薬物療法が術前あるいは術後に行われてきた. しかし近年、分子生物学的な仕組みを取り入れた薬物療法の効果が向上したため、より積極的に利用されるようになった. 術前薬物療法の目的は、病変は大きいながらも乳房温存を希望する患者に対して病変を縮小することや、術後薬物療法が必要な患者に対して、がんの薬物療法に対する感受性を術前に知ることである⁹⁾. この術前薬物療法において病理学的完全奏効 (pathological complete response: pCR) となる患者が存在し、予後が良好であることが知られている. これまで、術前の画像検査の役割は病変の解剖学的位置や広がりを知ることであった. しかし、もし術前の画像に薬物療法による pCR を予測する情報が含まれていれば、画像検査の新しい価値を創造することが期待できる. 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¹⁰⁾. この際に、Luminal B (HER2 陰性), HER2, Triple Negative 患者では、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 pCR 群と non-pCR 群の予後に有意な差がみられなかったとの報告¹¹⁾があったことから、この研究では Luminal B (HER2 陰性), HER2, Triple Negative の患者を対象にした. 脂肪抑制 T2 強調画像の病変から 371 個の radiomics 特徴量を計測し、分類に有用な 9 個の radiomics 特徴量を Lasso によって選択したのち、それらを入力としたサポートベクターマシンを用いて pCR の有無を予測した. また、コンピュータが予測した結果を用いて生存分析を行ったところ、pCR と予測した患者の生存曲線は、non-pCR と予測した患者

よりも上に位置し、予後が良好であることを示した。したがって、画像には薬物療法の効果を予測する情報が含まれていることが示唆された。

この結果で注目すべき点は、Luminal B (HER2 陰性)、HER2, Triple Negative の患者を対象に pCR の予測を行ったことである。現在、乳がんサブタイプは生検によって決定されている。この生検の結果と画像検査を統合することで pCR の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とになる。現在の radiomics の優位性は生検と比較して非侵襲的な点であるが、近い将来、血液検査(血中遊離 DNA, 血中循環腫瘍細胞, エクソソームなど)によって乳がんのサブタイプが決定されるようになると予想されている¹²⁾。更に、これらの検査は乳がん細胞の情報を直接に見ているため、画像検査よりも精度が高いと考えられる⁸⁾。よって、もし血液検査で低侵襲にサブタイプ分類が可能になれば、radiomics の競争優位性が消滅する。したがって、この研究のように、遺伝子検査と画像検査の役割分担を明確にする科学的根拠を多く示すことが、radiomics (もっと広い意味では画像検査の)の競争優位性を保つために重要であると考えられる。

3. 脳腫瘍の予後予測と分子分類における XAI

遺伝子検査と画像検査の統合による診断の高度化を目指した研究をもう一つ紹介する¹³⁾。脳腫瘍の中で、膠芽腫は最も悪性度が高く、集学治療を施したとしても生存期間の中央値が 15 カ月に満たない予後不良のがんである。この研究では、遺伝子発現量のみを用いた場合、radiomics 特徴量のみを用いた場合、遺伝子発現量と radiomics 特徴量を統合した場合で膠芽腫の予後予測を行い、積極的治療を行うか否かの客観的な判断材料を提供することを試みた。時間依存性 receiver operating characteristic (ROC) 解析による評価では、遺伝子検査と画像検査を統合した結果が最も高い予測精度であった。遺伝子発現量は、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、画像情報を組合せた方が予後予測の精度が向上する可能性があることが示唆された。このような radiomics による予後予測で気をつけなければいけない点は、予後予測で頻繁に用いられるコックス回帰モデルにおいて、不可欠な仮定である比例ハザード性である。比例ハザード性とは、モデルの線形成分が時間とともに変化しないことを意味する。しかし、がん種によっては、比例ハザード性を満たさない radiomics 特徴量が存在するため、予後予測に用いる radiomics 特徴量の選択には注意が必要である¹⁴⁾。

乳がんと同じように、脳腫瘍に関しても分子分類が用いられている。2016 年に刊行された WHO 脳腫瘍分類では、従来の組織学的診断に分子遺伝的情報が加えられ、脳腫瘍の層別化がなされた。遺伝子情報に基づいた分子遺伝学的分類によって、客観的で定性的な分類が可能になった。しかし、脳腫瘍の分子分類には開頭手術をする必要があり、患者の負担が大きい。そこで、画像を用いて脳腫瘍の遺伝子変異 (IDH 変異, 1p/19q 共欠失, ATRX 欠失など) を推定する radiomics 研究が進められている⁵⁾。しかしながら、課題は、どのような形で医師 (あるいは患者) にコンピュータの結果を提示するかということである。Radiomics は、病変の表現型から遺伝型を推定するものであるため、コンピュータの結果を医師が信頼することができず活用できない可能性がある。比較として病変検出の CAD について述べる。病変検出の CAD が正しく病変を検出した場合、CAD の出力を参考にすることによって医師は自身の見落としに気がつくことができる。逆に、CAD が正常組織を誤って病変と誤検出した場合でも医師は容易に CAD の誤りに気がつくことができる。よって、CAD と医師の共同作業で診断の正確度は向上する。このように病変検出の CAD では、コンピュータがどのような処理を行ったかはブラックボックスでよく、最終的に高い精度で病変が検出できればよい。しかし radiomics は、画像の表現型からがんの遺伝型を推定するものであるため、コンピュータが何故そのように判断をしたのかの根拠を医師が理解することが難しく、コンピュータの結果を活用することが困難という課題がある。そこでわれわれは、説明可能な AI (eXplainable AI: XAI) 技術の開発を行った¹⁵⁾。この研究では、AI のユーザがデータを理解して問題を解決する、ユーザ主導型の意味決定支援ツールの要素技術を構築した。データ分布を可視化して過去の類似症例の表示に応用できる多次元尺度構成法、患者にも理解できるように診断確率を表示するロジスティック回帰、AI が何故そのように判断したのかの根拠が可視化できるノモグラムについて検討した。このような XAI 技術は、治療法の選択といった、医師と患者による高度な意思決定が必要な医療の後半のプロセスを支援する AI の実用化に必須な要素技術になると考えられる。

4. 個人の遺伝型と画像検査の組み合わせ

遺伝子変異には、「体細胞の変異」と「生殖細胞の変異」がある。上記の議論は、体細胞変異に関係するものであった。人が生きていく過程において、放射線・喫煙・化学物質などの環境因子によって細胞分裂の際



Fig. 2 Radiomics と CAD による医療 AI システムの概念図

に DNA のコピーミスが起こり、それが修復されることなく蓄積された場合ががん細胞が発生する。これが体細胞の変異であり、変異が起こった細胞のみに受け継がれる。もう一つの遺伝子変異である生殖細胞の変異は、体を構成するすべての細胞にみられる変異であり、親から子へ受け継がれる。Radiomics 研究は、病変の表現型と遺伝型の関係性を調べるものであるから、体細胞変異 (がんの遺伝型) だけでなく、生殖細胞変異 (個人の遺伝型) との組み合わせが考えられる。例えば、APOE 遺伝子の型が $\epsilon 4$ の人はアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) になりやすく、 $\epsilon 3$ の人は AD になりにくいことが知られている。AD のリスクが高い人は定期的な検査が必要である。もし、APOE $\epsilon 4$ と APOE $\epsilon 3$ で、AD による脳萎縮の形成過程に違いがあるならば、その違いを考慮した読影を行うことによって、より早期に AD の診断が可能になる。われわれの研究では、脳 MR 画像に対して大きさと位置合わせを行う脳形態標準化処理を行い、正常標準脳からのズレを脳萎縮として定量化した¹⁶⁾。APOE $\epsilon 3$ 群と APOE $\epsilon 4$ 群の違いを評価したところ、APOE $\epsilon 3$ 群では萎縮が脳全体にわたって広がるが、APOE $\epsilon 4$ 群では海馬などに萎縮がとどまる傾向がみられた。したがって、個人の遺伝型と画像検査を組み合わせることによって、「未病」から「発病」への病態変化を早期に発見する新しい概念の研究が展開できる可能性を示した。これまでの

radiomics 研究は、病気が発見されたあとの医療の後半に関係するものが多かった。しかしこの研究は、個人の遺伝型と画像検査を組み合わせることによって、予防画像医学に従来と異なる視点を加えることが新しい (Fig. 2)。この観点からは、未開拓の研究の芽がほかに多くあると考えられ、超高齢化社会において健康寿命を伸ばすためのナビゲーションシステムに関する研究が、新たなブルーオーシャン¹⁷⁾になる可能性があると期待できる。

おわりに

大学で放射線技術学を教えながら、しばしば考え込むことがある。人生 100 年の時代を迎えて定年が 70 歳以上に延びると予想されている。したがって、学生は、今から約 50 年間も働く必要がある。本稿で述べたポストゲノム研究による最近の医学の大きな変化はわずか 20 年に満たないこと、その変化のスピードは更に加速することを考慮すれば、大学でいったい何を教えればよいのかと。今後は、生涯を通して新しい知識と専門技能を効率よく獲得する場を作ること、次の新しいステージへの移行を容易にするための自律的な成長を支援することがますます重要になると考えられる。本稿が radiomics の現状の理解や次の技術革新のヒントになれば幸いである。

参考文献

- 1) 内山良一. 第 22 章 医用画像と Radiomics. 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. 藤田広志 監修. オーム社, 東京, 2020: 227-231.

- 2) 内山良一. 脳疾患におけるレディオゲノミクス. *Med Imag Tech* 2020; 38(1): 15–20.
- 3) 内山良一. Radiomics による分子分類と治療戦略. *医学物理* 2020; 40(1): 19–22.
- 4) 内山良一. 画像研究最前線～深層学習から Radiomics まで～. *画像通信* 2021; 44(2): 1–7.
- 5) 内山良一. 7.3 節 レディオゲノミクスによる遺伝子情報の予測, レディオミクス入門. 有村秀孝, 角谷倫之, 共編. オーム社, 東京, 2021.
- 6) 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. *医用画像情報会誌* 2020; 37(2): 28–33.
- 7) 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. *日放技学誌* 2019; 75(1): 24–31.
- 8) 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* 2021; 11(09): 1016–1027.
- 9) 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, 東京, 2017.
- 10) 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* 2022; 12.
- 11) 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* 2012; 30(15): 1796–1804.
- 12) 吉岡祐亮, 落合孝広. 特集 Liquid biopsy への期待と限界. *医学のあゆみ* 2018; 265(6): 491–511.
- 13) 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. *医用画像情報会誌* 2018; 35(1): 12–16.
- 14) 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. *医用画像情報会誌* 2021; 38(1): 15–20.
- 15) 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. *医用画像情報会誌* 2022 印刷中.
- 16) 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. *Radiol Phys Technol* 2018; 11(3): 265–273.
- 17) Kim WC, Mauborgne RA. Blue ocean strategy. Harvard business review press 2014.