

## 【第123回生涯教育講座】

## Radiogenomics

きた  
北がき  
垣はじめ  
一

キーワード：Radiogenomics, AI

最近登場した言葉に Radiogenomics がある。その意味は画像の特徴と遺伝子情報の相関により新たな成果を生み出そうとする研究分野である。近年、臨床医学では新たにわかった多くの遺伝子情報で診断分野、治療分野に大幅な進展が見られている。さらに放射線医学の臨床画像データを様々な角度から分析することで、これまでの画像所見の分析からは得られなかった成果が期待できる研究分野として Radiomics があげられる。Radiomics では視覚情報からは認知できなかった極めて多くの要素と臨床あるいは基礎医学との関連の解析が可能になりつつある。その研究成果を臨床へフィードバックさせるには人工知能 (AI; artificial intelligence) が必要であり、極めて多くの研究成果が得られることが期待される。Radiogenomics はその中で特に遺伝子情報との関わりが主になる。近年、臨床医学の実際の場に多くの遺伝子情報が関わっている多くのトピックスが登場している。例えば脳腫瘍では新たな2016年の WHO (World Health Organization) 分類では膠芽腫、傍突起膠腫という代表的な原発性脳腫瘍において遺伝子情報をもとに診断されること

になった。また肺癌、特に非小細胞肺癌で EGFR 遺伝子変異に有効な EGFR チロシンキナーゼ阻害薬をはじめとした特定の遺伝子変異に有効な治療薬が続々と開発されている。

本稿では、Radiogenomics の理解と発展に寄与するような、遺伝子情報が有用である画像診断学や臨床的知識、治療法の例を紹介したい。

## 【脳腫瘍の遺伝子情報と画像・臨床について】

脳腫瘍の診断には画期的な変化が生じた。それを象徴する事例を紹介する。症例は80代男性で言動異常のため近医を受診し脳腫瘍を疑われた。精査加療を目的に当院に紹介され、頭部 MRI (magnetic resonance imaging) を施行した。造影後 T1 強調横断像において両側前頭葉に浸潤する強い増強を受ける腫瘍を認める (Fig.1)。脳梁を介して進展する膠芽腫が疑われた。手術にて脳腫瘍は摘出され、病理組織学的に膠芽腫と診断された。次の症例は、60代男性で失語症状があり、近医を受診し脳腫瘍を疑われ当院に紹介され、頭部 MRI を施行した。造影 T1 強調像横断像において左側頭葉に強く増強される腫瘍を認め、内部には増強効果の無い部分を有しており、膠芽腫が疑われた (Fig.2)。手術にて脳腫瘍は摘出され、膠芽腫と診断された。ともに膠芽腫であるが、さ

Hajime KITAGAKI

島根大学医学部放射線医学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部放射線医学講座

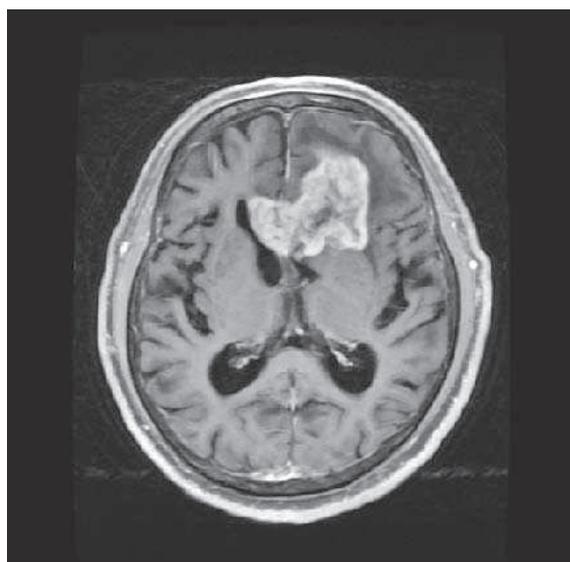


Fig.1 80代男性。造影 T1 強調像 (本文参照)

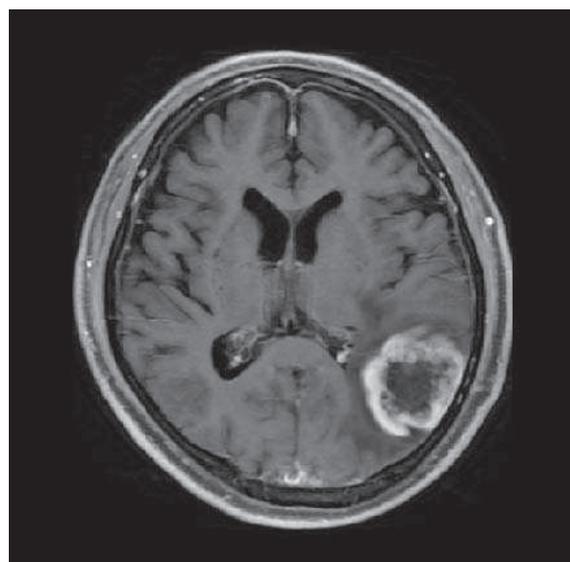


Fig.2 60代男性。造影 T1 強調像 (本文参照)

らに一例目の診断には IDH (isocitrate dehydrogenase)-野生型, 二例目には IDH1-変異型と付記された。

これらの遺伝子診断は2016年5月に出された新しい WHO の脳腫瘍分類に基づいている。それによると膠芽腫では分子診断で IDH 変異の有無を記載する必要がある (文献1)。また, 膠芽腫には発生過程で最初から膠芽腫である de novo の一次性膠芽腫があり, 膠芽腫の90%以上を占めている。一方, 最初良性神経膠腫であったものが悪性転化し膠芽腫に変わった二次性膠芽腫がある。IDH 変異の有無はこれらのことと強い関係を持つ。つまり, 一次性膠芽腫のほとんどは IDH 野生型であり, 二次性膠芽腫では IDH1 変異型である。さらに画像上の特徴も大きく関係する。一次性膠芽腫の画像的特徴は強い増強と中心壊死であり, 二次性膠芽腫では増強部と非増強部を有するとされている。さらに一次性膠芽腫は予後不良で治療反応性に乏しいが, 二次性膠芽腫は予後・治療効果が良い。その治療効果にもさらに多くの遺伝子情報が関与しており, 染色体1番短腕 (1p)

と19番長腕 (19q) の決失を意味する1p19qLOH (loss of heterozygosity) では放射線治療効果, 化学療法への感受性が高い。また, 治療薬であるテモゾロマイドへの有効性は DNA 修復酵素である, MGMT (methylguanine methyltransferase) の遺伝子プロモーターのメチル化があると MGMT が誘導されにくいことがわかっている (文献2)。したがって, 画像情報から脳腫瘍の発生過程, 遺伝子情報, 治療効果を推測できるわけである。

### 【発癌経路について】

Radiogenomics における genomics で最も重要なのは癌に至る遺伝子の情報である。

癌は, 細胞の複製, 生存および分化の要となる遺伝子が改変されたときに発生する。癌の発生を促進する癌遺伝子ができたため癌が発生することも, 癌の発生を抑制する癌抑制遺伝子が正常に働かなくなることでも癌が発生することもある。正常な細胞増殖および分化を調節する遺伝子に突然変異が起きて活動が過剰になると, 癌遺伝子にな

り、癌遺伝子の元となる遺伝子は癌原遺伝子と呼ばれる。癌抑制遺伝子が改変すると、細胞増殖または細胞周期を阻害し、無制限の増殖および細胞分裂を可能にする。突然変異は、ミスマッチまたはDNA修復遺伝子に影響を及ぼし、修復されなかった突然変異が他の遺伝子に蓄積することで癌が発生する。

腫瘍突然変異の大部分は、約100~200個の遺伝子に生じる。多くは膜または細胞レセプタータンパク質、キナーゼ、または複数の細胞シグナル伝達経路に影響を与えるGTPアーゼなどの他の酵素をコードする。ヒト上皮細胞内の主要な発癌経路には6つの主要な経路がある。

(1) RAS (Retrovirus-associated sequence GTPase) 経路

RAS→RAF (Rapidly accelerated fibrosarcoma serine/threonine protein kinase)→MEK (mitogen-activated protein kinase)→ERK (Extracellular signal-related kinase) と続く経路であり、細胞周期および成長にとって重要である。最大の突然変異経路を表し、すべての癌の30%に及ぶとされる。新たな多くの標的療法の開発の対象となっている。

(2) PI3K (Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3 kinase) 経路

PI3K→AKT (Serine/threonine-specific kinase named after AKT8 virus)→mTOR (Mammalian target of rapamycin, serine/threonine kinase) と続く経路。タンパク質合成のために必要に応じてグルコース利用および輸送を制御し、生存および細胞周期の進行を促進し、アポトーシスを阻害する。

(3) Wnt (Wingless type integration site protein ligand) 経路

Wnt→CTNNB1 (CTNNB1=b-1 catenin protein) と続く経路。核内の細胞周期遺伝子を直接アップレギュレートする細胞質β-カテニンタンパク質の蓄積を引き起こす。

(4) TP53 (Tumor protein 53) 経路

TP53, RB1 (Retinoblastoma 1 protein), および細胞周期タンパク質の経路。細胞周期進行における「ブレーキ」と呼ばれることが多いが、これらの腫瘍抑制遺伝子は、特にMAPK (Mitogen-activated protein kinase K) またはPI3Kのような他の活性化癌遺伝子と組み合わせると、腫瘍形成を可能にする可能性がある。

(5) TGF-β (Transforming growth factor beta) サイトカイン増殖因子経路

癌腫細胞によって産生され、浸潤性・転移性を促進し、癌に対する正常な宿主免疫応答を阻害する。

(6) HIF1α (Hypoxia-inducible factor 1 alpha) 血管新生経路

低酸素誘導性因子1アルファ (HIF1α) は、血管新生に必須の細胞質タンパク質である。(文献3)

### 【肺癌の遺伝子情報と画像・臨床について】

肺癌、非小細胞肺癌は癌遺伝子学の中で最も急速に進化する領域であり、最近の重要な発見は、癌遺伝子の臨床的重要性を認識させ、すべての癌の研究分野における大きな関心が急速に広がった。

その代表としてEGFR突然変異およびEML4-ALK融合遺伝子がある。EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) は上皮成長因子受容体であり、最も主要な発癌経路であるRAS発癌経路を活性化する。EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)-ALK

(anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子は、PI3K 発がん経路を活性化する。非小細胞肺癌でEGFR 変異型は非小細胞肺癌の10%で見られ、EML4-ALK 融合遺伝子変異は非小細胞肺癌の4%に見られる。これらの遺伝子変異は疫学的特徴、画像上の特徴、臨床的特徴をも有している。

代表的な EGFR 変異型非小細胞肺癌症例を提示する。60代女性で非喫煙者である。右胸背部痛があり、近医を受診し肺癌を疑われ、精査・加療のため、当院呼吸器内科を受診した。胸部 CT で左上葉末梢に22 mm 大の結節があり、辺縁にスピクラ、胸膜陥凹を認めた。第7胸椎に転移を疑わせる骨硬化像があった。気管支鏡下生検で原発性肺腺癌と診断され、EGFR 変異を認めた。FDG-PET で左上葉腫瘍、縦隔肺門リンパ節転移、第7胸椎骨に強い集積があったため転移のあるStage IVの進行期肺癌と診断され、アファチニブ (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬) による治療を

2年間行った (Fig.3)。原発腫瘍はわずかに増大したが、骨転移巣は制御され、他への転移は出現しなかった。本例は EGFR 変異型非小細胞肺癌例で高齢ではなく、非喫煙者、日本人、女性であるが、EGFR 変異型非小細胞肺癌は若い非喫煙者 (7,8)、アジア人、女性に発現する頻度が高い。また、本例では CT 上原発腫瘍の辺縁にスピクラ、骨転移を有していたが、EGFR 変異型非小細胞肺癌は ALK (anaplastic lymphoma kinase) 変異型よりも CT 上、スピクラが多く、肺・骨への血行性転移が多いとされる。また EGFR 野生型よりも CT 上エアブロンコグラム、胸膜陥入、小腫瘍サイズ、線維化欠如があるとされる。本例では EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による治療有効性が2年間に及んでいるが、EGFR 突然変異のある肺癌例には、エルロチニブ (Tarceva) またはゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤による治療が有効であり、これらの薬剤は、

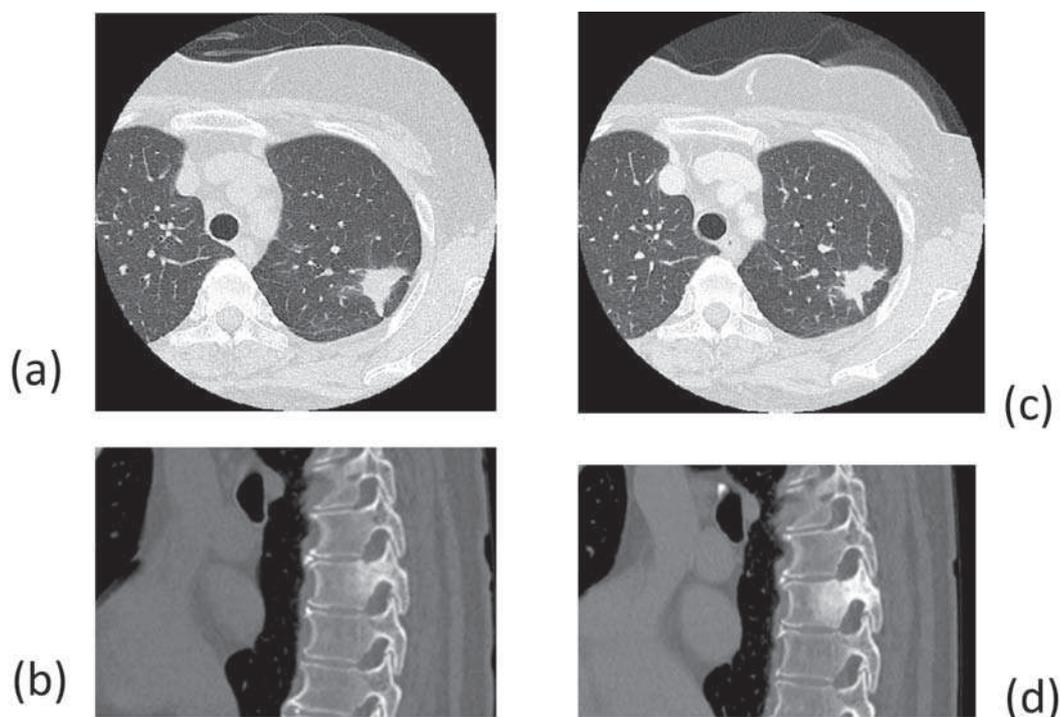


Fig.3 60代女性。初診時 CT 肺野条件(a)と骨条件矢状断再構成像 CT(b)。2年後の CT 肺野条件(c)と骨条件矢状断再構成像 CT(d)。 (本文参照)

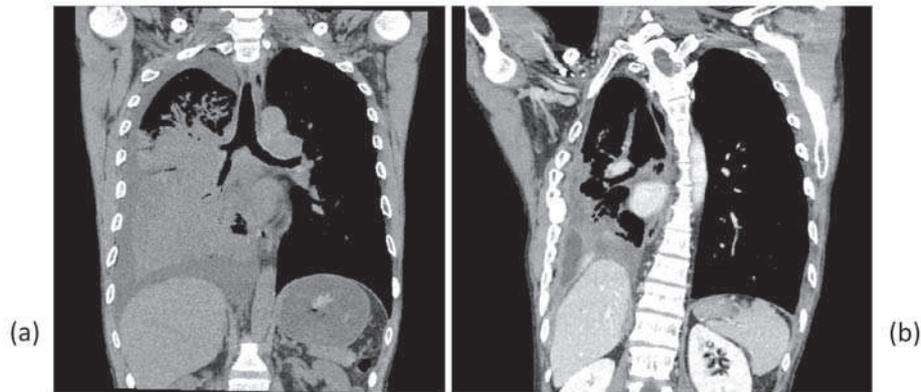


Fig.4 30代男性。(a)初診時 CT 冠状断再構成像。(b)3年後 CT 冠状断再構成像。(本文参照)

RAS 発癌経路の活性化を阻止する。特定の遺伝子変異に対する標的治療が有効であることは癌遺伝子学が極めて重要な意義を持っていること明確にしている。

EGFR 変異患者のゲフィチニブへの反応率は70%以上であり、標準化学療法と比較して全生存期間を約7カ月延長する(13)。しかしながら、ほとんどの患者は、最初は治療に良好な反応を示すが、開始後1~2年以内にEGFR阻害剤に耐性となる。

次に EML4-ALK 融合遺伝子非小細胞肺癌の例を提示する。30代男性で喫煙者である。微熱が持続するため、近医を受診し、肺腫瘍を疑われ、精査目的で当院を受診し、局所進行型 EML4-ALK 融合遺伝子変異型肺腺癌の診断を得るも治療を拒否した。その後がん性リンパ管症、肋骨転移、脳転移(全脳照射施行)、心膜浸潤による心タンポナーデ(心嚢穿刺排液)が出現した。この時点で患者は ALK チロシンキナーゼ阻害剤であるクリゾチニブによる治療を承諾・開始した。以後アレクチニブ、セリチニブと ALK チロシンキナーゼ阻害剤を投与し、主腫瘍の縮小、癌性リンパ管症は減退し、その後肺転移結節の増大、骨転移出現あるも初診から4年の生存を得ている(3年後か

らは全身化学療法に変更。病巣は増大)(Fig.4)。本例は若年でアジア人である点は EML4-ALK 融合遺伝子変異非小細胞肺癌の疫学的特徴と合致する。また、画像において原発腫瘍が肺門中枢側腫瘍で、充実性・分葉状であり、リンパ行性に進展し、進行したリンパ節転移を示し、さらに胸膜と心膜に転移した点が EML4-ALK 融合遺伝子変異非小細胞肺癌の画像上の特徴と一致している。また、ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療を開始した時点では多発転移、癌性リンパ管症、心膜浸潤による心タンポナーデの末期状態であったにも関わらず4年後も生存を得ていることは特筆すべき治療効果と言える。

これまでの報告でも EML4-ALK 融合遺伝子変異型肺腺癌進行期の患者では ALK 阻害剤による標的治療は、標準化学療法より優れていることが報告されている。(文献4)

#### 【肝癌の遺伝子情報と画像・臨床について】

肝腫瘍の評価において画像診断学ではその手段が多いが、癌遺伝子では臨床的に有意なマーカーはない。標準治療法であるソラフェニブは VEGFR (Vascular EGFR; 血管内皮細胞増殖因子受容体) および RAF 阻害剤であるが、患者

の VEGFR 発現レベルは治療反応と相関は無かった。

しかし、Radiogenomics 研究で、CT の画像上の特徴と肝細胞癌遺伝子発現において 動脈相における腫瘍と健常肝境界域の腫瘍マージンスコアが高いほど、ドキソルビシン耐性、静脈浸潤、および病期の悪化と有意に相関があった (文献 5)。さらには肝細胞癌の微小血管侵襲を示す画像所見として、内部動脈、低濃度ハロー、および腫瘍肝臓境界の組み合わせがある場合、手術後に不良な結果のことが多かった (文献 6)。

胆管癌では BAP1 (Breast cancer susceptibility protein 1 associated protein-1; BRCA1 関連タンパク質 1) 突然変異は 19%に見られ、腫瘍が手術後の早期再発、初回化学療法後の進行、および骨および軟部組織転移を有することが多いことは画像診断上重要である。KRAS 変異は 64%に見られ、肝内腫瘍の場合予後不良である。一方 FGFR 変異は 18%に見られ、病変進行が緩徐な可能性がある。(文献 3)

### 【乳癌の遺伝子情報と画像・臨床について】

乳癌は、最も早く遺伝子マーカーとそれに対応する特異的治療法が発見された領域である。ER (Estrogen Receptor) および PR (Progesterone Receptor) 発現 (ER/PR 陽性) 乳癌は病期の進行は緩徐である。

さらに乳癌で重要と判明した遺伝子 HER2 (human epidermal growth factor receptor related2) は、陽性の場合、高度悪性腫瘍で再発しやすく予後不良である。後に、胃癌、肺癌、卵巣、子宮内膜癌などにおいても重要であることがわかった。乳癌においてよく見られる ER および PR、HER2 が発現しない例は TN (Triple

Negative) と呼ばれ、別の特徴を有している。

乳癌において ER/PR 陽性率は 80%であり、ER/PR 陽性乳癌は HER2 陽性、TN よりも転移が少なく、進行が遅いが、骨転移は多い。骨転移は最初でかつ唯一の転移で、初診から 10-20 年後に生じることがある。MRI では ER 陽性では TN よりも腫瘍径は小さく、不整辺縁であり、ADC は低値である。術前化学療法後に残存腫瘍の MRI 検出は ER 陽性では HER2 陽性や、TN よりも低率である。腫瘍径は MRI と病理で乖離することが乳房温存手術でありうる。

乳癌において HER2 陽性率は 15-20%であり、HER2 陽性乳癌は他の変異よりも多発性、多中心性のリンパ節進展、肝転移、中枢神経再発が多い。HER2 標的術前化学療法後の MRI での腫瘍検出力は超音波よりも低い。

乳癌において BRCA 陽性率は 5%であり、BRCA1 (Breast cancer susceptibility protein 1) 変異乳癌は BRCA2 変異乳癌よりもマンモグラフィで石灰化が少ない傾向にある。家族性乳癌は一見良性形態である、卵円形、平滑な辺縁や線維腺腫に類似した US 像を示す。これは高悪性度腫瘍の急速増殖のためである。一方低・中間悪性で緩徐成長だと周囲の間質線維化反応があり、辺縁にスピクラを生じる。BRCA1 変異型では乳房背側、胸筋前に発生しやすいが、他の変異型では均等な位置にできる。臨床的には BRCA1/2 変異型と判明しているあるいは推測される例では卵巣、腹膜、膈など他の BRCA 関連腫瘍の評価もするべきである。毎年 MRI、マンモグラフィを受けるのが適切と思われる。

新たに判明したことであるが、PTEN (Phosphatase and tensin homolog phosphatase) 突然変異乳癌は予後不良で、リンパ節転移、死亡率

が増加する。PTEN 突然変異が既知の女性は乳癌のリスクが高く、BRCA1 および BRCA2 突然変異を有する患者と同様に、年1回スクリーニングにマンモグラフィーに加えて乳房 MRI が推奨される。

Radiogenomics における最近の報告ではダイナミック造影 MRI でコンピューター診断支援解析によりトリプルネガティブ乳癌と線維腺腫を良好に識別できた (文献7)。さらにダイナミック造影 MRI で得られたスコアと早期転移予後不良に関連した RNA の相関を得た (文献8)。

#### 【甲状腺がんの遺伝子情報と画像・臨床について】

甲状腺癌はその組織型により遺伝子変異があることが解っており、濾胞腺癌では RAS 変異が見られ骨他の遠隔転移を有する進行がんの率が高くなる。一方、RAS 変異濾胞腺腫は悪性転化率が高く、85%も癌のリスクが増加する。髄様癌では RET (Rearranged during transfection proto-oncogene) 突然変異が家族性では88%に、散発性では25%に見られ、その場合リンパ節転移、遠隔転移が増加し、生存率の低下を示す。しかし、RET 阻害剤による治療で生存期間の延長が可能である。乳頭状癌には BRAF 変異が50%に生じることがあるが、その場合リンパ節転移、遠隔転移、再発が生じやすい。画像所見との有意な関連は報告されていない。(文献3)

#### 【その他の癌の遺伝子情報と画像・臨床について】

大腸癌では EGFR 変異が13%に見られ、過剰発現は80%に及ぶ。EGFR 阻害剤であるセフキシマブ初回治療後8週20%以上減量すれば全体を通じての治療効果が良好か無病生存が延長する。大腸癌 RAS 変異は35%に見られ、画像所見にお

いて肺・脳といった特定領域に転移、再発する傾向にある。FDG 取り込み、CT 灌流画像のテクスチャー解析がさらに検討されている。大腸がんにおいて MSI (microsatellite instability) は散発性の15%、Lynch 症候群では100%に見られる。画像上は Lynch 症候群患者は家族性大腸ポリポーシスや Turcot 症候群 (胃・十二指腸腺腫、骨腫、など) の有無を評価すべきである。

GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor) では80%以上の症例で KIT (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog) 変異を有しており、その場合腫瘍サイズが大きく侵襲的で再発しやすく死亡率が高い。KIT 特異的チロシンキナーゼ阻害剤による標的治療が可能である。画像所見において KIT 突然変異 GIST 転移腫瘍は治療前画像検査における造影剤取り込みが多いほど高い治療効果を示す傾向にある。

膵癌では BRCA (Breast cancer susceptibility protein) 1/2 突然変異が最も注目される。発現率は5%で、他の BRCA 関連腫瘍 (乳癌、卵巣癌、前立腺癌) の検索が必要である。KRAS 変異は70-95%に見られるが予後不良で、標的治療法もない。

腎癌においては有名な VHL (Von Hippel-Lindau) 遺伝子の突然変異の結果淡明細胞型 RCC が発生する。腎細胞癌で VHL 遺伝子変異は散発性で51%に、VHL 症候群では全例に見られる。CT 像である富血管性、さらに充実性、境界明瞭と関連がある。また、BAP1 (BRCA1 associated protein-1; BRCA1 関連タンパク質1) 変異は6%に見られ、腎静脈浸潤と関連があることがわかっている。MET 遺伝子変異は散発性の13%に見られ、遺伝性乳頭状腎細胞癌では80-90

%に発現し、腫瘍の進行が早く生存率は低い傾向にある。

前立腺癌における治療で最も重要な遺伝子は、アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子でホルモン療法の対象になっている。前立腺癌で AR 陽性は 25-50% で、画像では MRI における ADC (Apparent Diffusion Coefficient, 見かけの拡散係数) 値がアンドロゲン抑制療法後に腫瘍では上がり、正常部では下がる。アンドロゲン受容体療法による去勢抵抗性前立腺癌では硬化性骨転移のため PET 異常集積の半定量評価法である SUV は下がり、アンドロゲン受容体発現が低下する。

悪性黒色腫における遺伝子変異は、治療上有望で注目されている。悪性黒色腫の50%以上に見られる。BRAF 変異型は予後不良だが、RAF 阻害剤 MEK 阻害剤がしばしば奏効し、本邦でも認可

された治療薬である。しかし、画像上の特徴と相関する報告はない (文献 3)。

## 最 後 に

現代の悪性腫瘍の画像診断は、臨床的に関連するゲノムマーカーの最新の知識を必要である。これにより、臨床的には画像解釈がより有意義になり、研究的には画像所見やコンピューターが抽出した画像的特徴をもとに臨床経過や治療効果の予測が可能になるかもしれない。

稿を終えるにあたり、脳腫瘍症例については脳神経外科学講座秋山恭彦教授、病理学講座丸山理留敬教授に、肺癌症例については呼吸器内科津端由佳里講師、磯部 威教授に症例をご提供いただいたことを深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, revised 4th edition 2016
- 2) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352 (10): 997-1003
- 3) Cox VL, Bhosale P, Varadhachary GR, Wagner-Bartak N, et al. Cancer Genomics and Important Oncologic Mutations: A Contemporary Guide for Body Imagers. *Radiology.* 2017 May; 283 (2): 314-340.
- 4) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368 (25): 2385-2394.
- 5) Kuo MD, Gollub J, Sirlin CB, Ooi C, Chen X. Radiogenomic analysis to identify imaging phenotypes associated with drug response gene expression programs in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18 (7): 821-831.
- 6) Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62 (3): 792-800.
- 7) Agner SC, Rosen MA, Englander S, et al. Computerized image analysis for identifying triple-negative breast cancers and differentiating them from other molecular subtypes of breast cancer on dynamic contrast-enhanced MR images: a feasibility study. *Radiology* 2014; 272 (1): 91-99.
- 8) Yamamoto S, Han W, Kim Y, et al. Breast cancer: radiogenomic biomarker reveals associations among dynamic contrast-enhanced MR imaging, long noncoding RNA, and metastasis. *Radiology* 2015; 275 (2): 384-392.