

4. がんにおけるCTとMRIデータによる radiogenomics の実践

タ キンキン

北海道大学病院放射線診断科/北海道大学大学院医理工学院生物指標画像科学分野/
北海道大学国際連携研究教育局量子医理工学グローバルステーション

Radiogenomics とは何か

近年、がんの個別化医療が注目を集めている。また、この医療をめざす先進医療を取り入れる医療機関が誕生しつつある。個別化医療とは、個々の患者の遺伝子データなどから治療反応性や副作用の危険性、疾患感受性などを予測し、これらを考慮した治療を提供することである¹⁾。このような治療の提供により、個別化医療は、従来の標準治療より患者により適し、より優しい医療を提供することをめざしている。なぜがんの個別化医療が必要か。これは、腫瘍の遺伝子型によって治療反応性や予後、副作用の危険性などが異なるためである。例として、神経芽腫の遺伝子型と治療反応性や予後の関係が挙げられる。神経芽腫にはさまざまな遺伝子型があり、これらによって治療反応性や予後が異なる。イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（以下、IDH）遺伝子変異やO⁶-メチルグアニン-DNAメチル化酵素（以下、MGMT）メチレーションを示す神経芽腫は、これらを示さない神経芽腫より生存期間が長い。また、MGMTメチレーションを示す神経芽腫は、示さない神経芽腫よりテモゾロミドによる治療効果が高い。2016年に改定された脳腫瘍のWHO分類では、神経芽腫を含む星細胞系腫瘍はIDH遺伝子変異を伴う腫瘍と伴わない腫瘍に、乏突起膠腫や退形成性乏突起膠腫はIDH遺伝子変異と1p/19q欠失を伴う腫瘍

と伴わない腫瘍に区別されている²⁾。

腫瘍の遺伝子情報は、腫瘍組織の生検にて取得される。そのため、この情報を用いた治療反応性や予後予測は、生検・手術可能な患者に限られている。CTやMRI、PETなどの画像法は、侵襲性が低く、腫瘍の細胞・分子レベルの情報を反映していると考えられている。2003年、Hobbsらは、神経芽腫の増強効果を示す腫瘍部分と示さない腫瘍部分間でタンパク質の発現が異なることを報告し、MR画像所見は分子レベルでの変化を反映していることを証明した³⁾。その後もさまざまな研究グループによって、CTやMRI、PETなどの画像所見は、腫瘍の遺伝子発現の有無を反映していると報告され、低または非侵襲性の画像所見から遺伝子型を推測できると証明されつつある。radiogenomicsとは、CTやMRI、PETなどの画像所見（表現型）と遺伝子型の相関、遺伝子型の違いによる画像表現型の違いなどの検討に関する学問・研究領域のことを言う。別名で、イメージングゲノミクスとも呼ばれる。遺伝子型を反映する画像表現型を探索・発見することで、将来的に画像表現型から遺伝子型を低・非侵襲的に予測することを目的としている。

画像データを用いる利点

まず、CTやMRI、PETなどの画像法は、低または非侵襲的である。よって、経過中にこれらの検査を複数回施行することができる。次に、これらの画

像法は、腫瘍の通常検査項目の一部であり、その検査費用は生検・手術による遺伝子検査費用に比べて少ない。また、腫瘍全体の形状を評価することができる。これは、radiogenomicsを行う上で最も重要な点とも言える。近年の研究結果によれば、多くの腫瘍は異質性を持つ。異質性は腫瘍間（図1）に存在するだけでなく、同一腫瘍内部にも認められる。さらに、後者には空間的な異質性と時間的な異質性（図2）がある。これら異質性は、遺伝子型の違いを表していると考えられている。生検にて腫瘍内部の空間的な異質性、時間的な異質性をとらえるには、複数箇所・複数回行わなければならない。一方、CTやMRI、PETなどの画像法は、腫瘍全体を評価できるため、腫瘍内部の異質性の評価に適している。最後に、画像データは定量評価可能という利点も有する。

MRIは、上記画像法の中でも侵襲性が最も低く、短時間で腫瘍の形態および活動性に関する大量の情報を供給できるため、radiogenomics研究に非常に適している。一方、CTはほとんどの施設で実施可能である。また、呼吸などの影響を強く受ける体幹部領域や、長時間のMR撮像が耐えられない患者に応用されており、多施設研究や大量の画像データを収集するのに適している。

Radiogenomics 研究を行うには

radiogenomics研究を行うためには、