

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：10107
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2023
課題番号：19K09526
研究課題名（和文）Radiogenomicsによる膠芽腫の臨床経過予測モデルの構築

研究課題名（英文）Prognostic model for GBM via Radiogenomics

研究代表者

木下 学（Kinoshita, Manabu）

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：40448064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：nGBMの予後を予測する放射線学的特徴を同定するため、Radiomics解析も行った。Radiomics解析により、nGBMの予後を予測する28の画像特徴量が同定されたが、そのうちの5つは別のコホートで以前に同定されたものであった。構築されたRadiomicsに基づく予後予測モデルは、高リスク群と低リスク群に層別化した（ $p=0.028$ ）。将来の臨床試験に取り入れることが可能な新規画像解析方法を検証した。偽造悪を適切に処理すれば、RANO規準とRECIST規準で増悪判定は大きく乖離しない可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

終了した臨床試験を可能な限り客観的な方法で再評価することは、実施された臨床試験そのものの理解を深めるために必要である。本研究はnGBMの全生存期間と相関する可能性のある放射線学的特徴を同定し、すべてがT2WIにおけるGd造影病変に由来する放射線学的特徴と関連するものであった。その機序的を説明することは困難であるが、これらの放射線学的特徴が、異なるコホート間で予後を反映する画像的特徴として独立して同定されたこと、およびこれらの放射線学的特徴に基づいて構築された予後予測モデルが、MGMTプロモーターのメチル化やIDH変異の状態などの生物学的予後予測因子とは独立していたことは特筆に値する。

研究成果の概要（英文）：Radiomics analysis was also performed to identify radiological features predictive of nGBM. 28 imaging features predictive of nGBM were identified by Radiomics analysis, 5 of which had been previously identified in another cohort. The constructed Radiomics-based prognostic model stratified patients into high- and low-risk groups ($p=0.028$). Novel image analysis methods that could be incorporated into future clinical trials were validated. If falsified deterioration is handled appropriately, the RANO and RECIST criteria may not deviate significantly from the exacerbation decision.

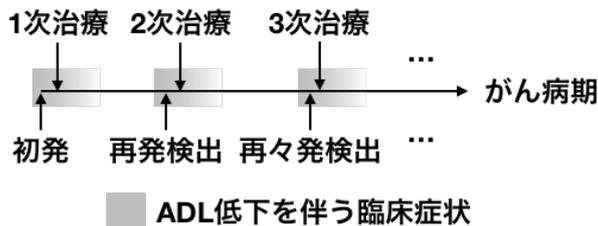
研究分野：脳神経外科学

キーワード：膠芽腫 MRI 画像解析

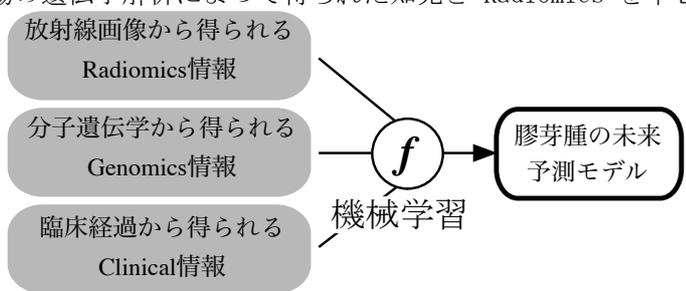
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在のがん医療では再発以後の二次治療は、腫瘍マーカーや画像検査による「再発」の宣言によってはじめて開始される。これは、現在の医療技術では各症例の「未来」を正確に予測することができないからであり、多くの場合で生物学的に起こったであろう「再発」時期と実際に再発治療が開始される「時期」にはギャップが生じる。膠芽腫などの悪性脳腫瘍では、このギャップ時期の間に再発腫瘍によって、患者の日常生活に深刻な影響を及ぼすような ADL の低下が発生し、仮に腫瘍の再発が「的確に予測あるいは検出されていれば」、このような事態は回避されたものと予想される症例が日常診療で散見される。上述のような、がん再発の「未来予測」という問題は、病気の進行とともに「どのような間隔」で画像検査などを行い、どのような再発治療を用意しておくべきか(手術なのか、放射線治療なのか、薬物療法なのか)を指針する上で、重要な情報であるにも関わらず、正面から解決が試みられた例は皆無である。



こういった実臨床での問題が継続的に存在する中で、腫瘍再発時期に大きく影響をあたえる臨床情報、分子遺伝学的因子、放射線画像情報が散発的に報告されている。このような多角的な情報を統一的に扱い、一つの予後予測、未来予測モデルを構築することがたやすく想像されるが、半定量的、半定量的である放射線画像が提供する膨大な情報を効率的に処理し、予測モデルに内包することは容易ではなく、有効な予後予測、未来予測モデルは未だ構築されていない。代表研究者らは、これまでの悪性脳腫瘍の遺伝子解析によって得られた知見と Radiomics を中心とした網羅的画像解析技術の開発から、遺伝子情報、臨床情報、画像情報という異なった次元から多角的に原疾患を観察し、従来の手法では結合が困難であった画像から腫瘍遺伝子情報にまでまたがるマルチモデル情報を機械学習で結合することで、上記の課題を解決できるとの仮説を構築するに至った。



2. 研究の目的

本研究の目的は膠芽腫を対象として、従来の手法では結合が困難であった画像から腫瘍遺伝子情報にまでまたがるマルチモデル情報を機械学習で結合することで、本悪性疾患の臨床経過の未来を予測するアルゴリズムの開発である。

3. 研究の方法

(1) 解析対象

JCOG 脳腫瘍グループが実施した初発膠芽腫 (nGBM) に対するランダム化第 2 相試験である JCOG0911 から回収した画像を解析した。すべての参加施設の施設審査委員会が JCOG0911A2 試験のプロトコルを承認した上で研究を開始した。2007 年世界保健機関規準 (国際がん研究機関第 4 版) に基づき nGBM と診断された計 122 名の患者のうち、118 例について DICOM (Digital imaging and communications in medicine) 形式の放射線画像を回収できた。

(2) 腫瘍体積解析と病変マップの作成

すべての DICOM 形式の画像は、the University of Texas Health Science Center (<https://mangoviewer.com>) が公開している Multi-image Analysis GUI (MANGO) を用いて Nifti 形式に変換した。T2 強調画像 (T2WI) または FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) 上の Gd 造影病変 (VOIcore) および高輝度病変 (VOIedema+core) に対応する VOI (Voxels-of-interest) は、外科的神経腫瘍学および神経画像診断において 22 年の経験を持つ研究代表者によって手作業で作成された。T2WI または FLAIR 上の高輝度病変のみに対応する VOI (VOIedema) は、VOIedema+core から VOIcore を差し引くことで作成した。各 VOI の体積は、対象病変の体積評価を可能にするために計算され、最終エンドポイントである死亡に至った人の全生存期間 (OS) との相関性を評価した。

次に、Gd 造影 T1 強調画像 (GdT1) と T2WI または FLAIR を、fMRI ソフトウェアライブラリ (FSL) が提供する Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) 線形画像登録ツール (FLIRT) を用いて、12 方向の自由度変換による相互情報アルゴリズムを用いて MNI152 座標上に座標変換し、異なる画像シーケンスの変換行列を得た [12-14]。3 次元病変 VOI、すなわち VOIcore と VOIedema は、FSL-FLIRT を介して得られた変換行列を使用して、各特定の画像シーケンスに対して変形および再スライスされ、MNI152 座標上にこれらの病変の空間マッピングを可能にした [15-18]。各患者の手術成績を客観的に評価できるように、術前・術後 MRI の両方でこれらの処置を行った。最後に、VOI を合計し、登録患者数で割って

MNI152 座標上の病変頻度マップを作成した。

(3) 無増悪生存期間測定

JCOG0911 の無増悪生存期間 (PFS) 測定は、RECIST 1.0 規準を用いて各施設で実施された。一方、今回の研究では、研究代表者と 2 名の放射線診断専門医である分担研究者が RANO 規準に基づいて独立した中央無増悪度測定を行った。ステロイド投与に関する情報が得られなかったため、中央増悪診断による増悪判定は放射線画像のみで行い、患者の神経学的状態は Japan Coma Scale[20]や Karnofsky Performance Status は考慮していない。3 人の評価者間で食い違いがある場合は、合議判定とした。2 つの PFS を比較しただけでなく、OS との相関性も評価した。

(4) Radiomics 解析

Radiomics 解析 (radiomics) は、グループ内で開発した画像解析ソフトウェアを用いて実施した。ソフトウェアは Matlab (Mathworks, Natick, MA) で開発し、Matlab へ FSL を統合することにより、Matlab ベースの社内ソフトウェアと FSL との間でシームレスなデータ転送が行われた。256 階調のレベル変換は以下の方法ですべての Nifti 画像に適用された。非造影 T1 強調画像 (T1WI)、GdT1、FLAIR については、上位 0.1% のボクセルは主に高信号ノイズであるため削除し、残りの 99.9% を 256 階調で再配置した。T2WI では、データ範囲の 100% が 256 階調で再配置された。この手順は、異なる MRI 撮像機で撮影したすべての画像の輝度を正規化するために必要であった。WHO グレード 2 および 3 の神経膠腫でラジオミクスを実施した著者らによる以前の研究では、上記の輝度正規化がさらなる解析に最も適していることを明らかにしている [17]。さらに、T2WI に Prewitt フィルターを適用して T2Edge 画像を構築した。Gdzscore 画像も、非造影と GdT1 を用いてボクセル単位のコントラスト強調計算を行うことにより再構成された。1 人の登録患者から得られたすべての異なる画像シーケンスが、FSL-FLIRT による 12 自由度変換を用いた相互情報アルゴリズムを用いて互いに共登録され、続いて、関連するすべての VOI が各画像に登録された。T1WI、T2WI、GdT1、T2Edge、Gdzscore の各画像シリーズで、2 つの VOI の画像特徴量の 3 つの異なる側面、すなわちヒストグラムに基づく 1 次特徴量、2 次特徴量、VOI の形状特徴を測定した。

(5) 統計解析、遺伝子解析、予測モデリング

統計解析は、GraphPad PRISM 10 と CRAN (<https://github.com/therneau/survival>) の R 用 "survival" パッケージで提供されている coxph 関数を用いて行った。生存分析は、イベントタイプデータまでの時間について Kaplan-Meier 法を用いて行った。群間比較は Log-rank 検定を用いて行った。不均一に分布する連続変数についてはスピアマンの順位相関係数を算出し、均等に分布する連続変数については線形相関分析を行った。Cox 回帰モデルを用いて群間のハザード比を推定した。p 値が 0.05 未満を統計的に有意とした。遺伝学的データは、JCOG0911 のもう一つの先行補助研究である JCOG0911A1 の生データセットから得た。

教師あり主成分分析 (SPCA) を放射線医学的変数を用いた予測モデリングに使用した。この解析は <https://cran.r-project.org/web/packages/superpc/superpc.pdf> のパッケージを用いて R 上で行われた。Radiomics 解析に基づく予後予測モデリングのエンドポイントとして全生存期間を用いた。生存予測を構築するための閾値は、Superpc を用いた 10-fold outer-loop-cross-validation により探索した。Supervised Principal Component Predictor モデルのベストチューニングパラメータの閾値として 1.54 が得られた。Supervised Principal Component Predictor モデルの閾値ホールドを 1.54 に設定して各放射線画像特徴の重要度スコアを計算し、患者の生存を予測する有意な放射線画像特徴の可視化を可能にした。最終的に、放射線医学的リスクの二値分類は、デフォルトのパラメータを使用した。より具体的には、n. components を 1、prediction. type を discrete とし、閾値を 1.54 とした。Superpc は、最終的に、今回の研究の論点である放射線医学的特徴に従って、各患者を放射線医学的に高リスク群と低リスク群のいずれかに分類することを可能にするアルゴリズムの総和と考えられる「オブジェクト」を生成した。

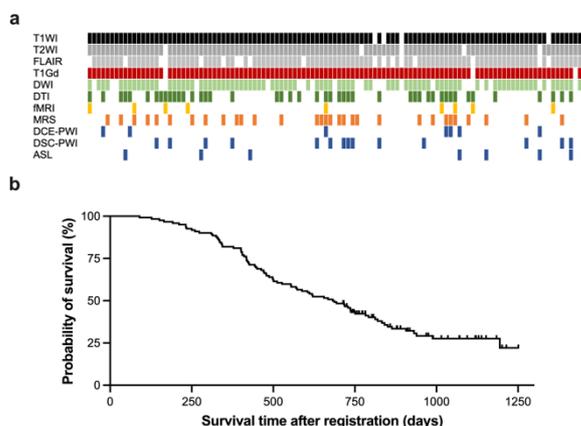


Fig. 1 収集された画像はすべてカラーバーで記載されている。また、JCOG0911 の全群登録後の全生存期間を示す。

4. 研究成果

(1) 生存解析、病変マッピング

JCOG0911 は 122 人の患者で構成され、年齢中央値は 61 歳、女性 49 人であった。28 例は ECOG パフォーマンス

ステータスが0であり、94例は1-3であった。JCOG0911A1では、13人の登録患者にIDH1変異があることがディープシーケンスで明らかになった。JCOG0911A2では、登録された122人のうち118人の画像が回収された。登録後の全生存期間中央値は682日であった (Fig. 1b)。術前Gd強調病変では108例、術前T2WI/FLAIR高輝度病変では109例、術後Gd強調病変では103例、術後T2WI/FLAIR高輝度病変では102例の病変マッピングが可能であった。病変マッピングの結果をFig. 2に示すが、病変は大脳皮質よりも主に白質を占めていた。また、JCOG0911では右側の病変が多かった。Gd強調病変の全切除範囲 (EOR) は妥当であり、平均86% (中央値=99%、四分位範囲 (IQR) = 86-100%) であった。一方、T2WI/FLAIR高輝度病変のEORは平均39% (中央値=36%、IQR=13-53%) であった。

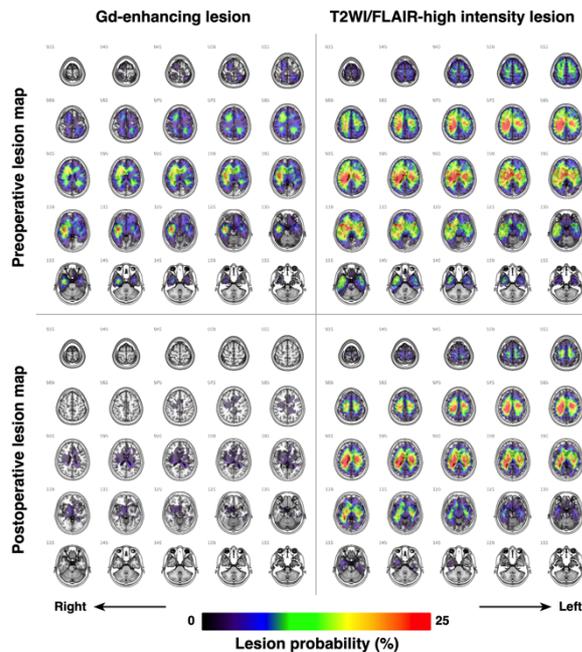
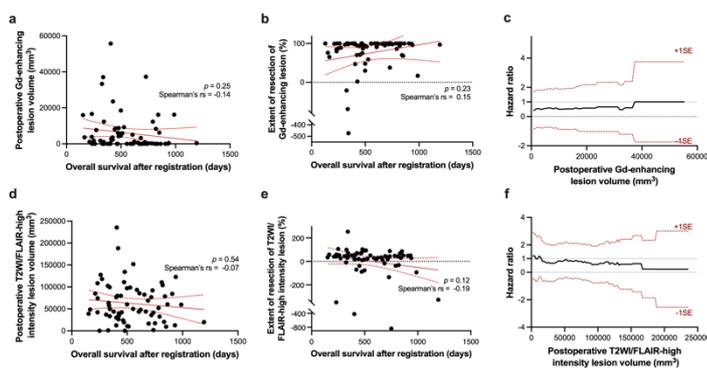


Fig. 2 JCOG0911の術前 (上段) と術後 (下段) の病変頻度マップを示す。左はGd強調病変、右はT2WI/FLAIR高輝度病変頻度マップ。ほとんどの被験者がJCOG0911のために可及的腫瘍切除を受けたため、術後には限られたGd強調病変しか認められなかった。

(2) 病変体積と全生存割合との相関

術前のGd造影病変体積と全生存期間との間に傾向はみられなかった (Spearmanの相関係数 (Spearmanのrs) = 0.04, n=74, Fig. S1a)。しかしながら、全生存期間は、術後のGd造影病変体積 (Spearmanのrs=-0.14, Fig. 3a) と有意でない負の傾向を示し、Gd造影病変のEOR (Spearmanのrs=0.15, n=68, Fig. 3b) と正の傾向を示した。ハザード比は術後のGd造影病変の体積と相関して増加した (Fig. 3c)。T2WI/FLAIR高輝度病変については、術前の病変体積は全生存期間と相関を示さなかった (Spearmanのrs=0.00, n=74, Fig. S1b)。全生存期間と術後T2WI/FLAIR高輝度病変体積との間にはややわずかな負の傾向が認められた (Spearmanのrs=-0.07, n=68, Fig. 3d)、そのEORとの間にも負の傾向が認められた (Spearmanのrs=-0.19, n=65, Fig. 3e)。ハザード比と術後T2WI/FLAIR高輝度病変体積との間には相関は認められなかった (Fig. 3f)。無増悪生存期間と術前または術後の腫瘍体積および切除範囲との相関についても同様の傾向が認められた。

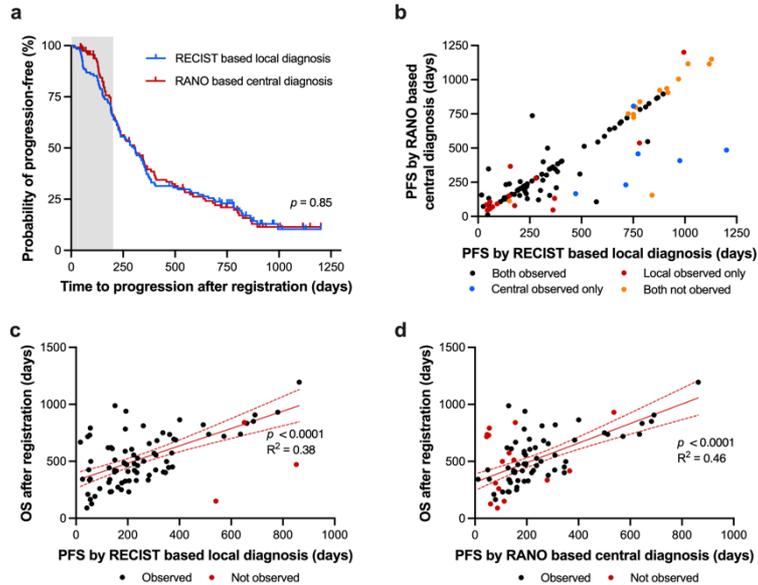
Fig. 3 腫瘍体積または切除範囲と全生存割合との相関を示す。最終エンドポイント (死亡) に達した全生存割合と術後Gd増加病変量 a および切除範囲 b との相関を示す。さらに、T2WI/FLAIR高輝度病変 d, e, f についても同様の解析を行った。「切除範囲」が負のデータポイントは、術後の病変拡大を示す b, e。



(3) 無増悪生存期間

登録後の無増悪生存期間中央値は、RECISTに基づく施設増悪判定では302日、RANOに基づく中央増悪判定では308日であった (p=0.85, Fig. 4a)。しかし、初期段階では両者の間に明らかな不一致が観察された (Fig. 4a グレー部分)。この不一致は主に、RECISTに基づく施設増悪判定で早期に進行が認められたためであり、試験早期段階で患者へのプロトコル治療を中止している (Fig. 4b)。全生存期間と無増悪生存期間の相関係数 (R2) は、中央のRANO規準の治療効果評価を採用した場合、0.38から0.46に増加した (Fig. 4c, d)。

Fig. 4 RECISTに基づく施設増悪判定とRANOに基づく中央増悪判定による無増悪生存期間を示す。RECISTに基づく施設増悪判定でのみ無増悪生存期間が急激に低下していることに注意（背景灰色部分） a. RANOに基づく中央増悪判定による無増悪生存期間とRECISTに基づく施設増悪判定の相関散布図を示す。全生存期間と無増悪生存期間の相関を、RECISTに基づく施設増悪判定 c とRANOに基づく中央増悪判定 d について示す。



(4) Radiomics 解析

JCOG0911 では、放射線学およびSPCA 解析により、nGBM の予後を予測する 28 の放射線学的特徴を同定できた (Fig. 5a)。そのうち 13 個は低リスク、15 個は高リスクの放射線学的特徴であった。上位 5 つの特徴は、別の nGBM コホートを用いた以前の研究でも既に同定されていたことが注目される (Fig. 5a、赤色の特徴) [18]。構築された予後モデルは、コホートを高リスク群と低リスク群に層別化し、登録後の全生存期間中央値はそれぞれ 611 日と 783 日であった (Fig. 5b、 $p=0.028$)。放射線医学的な層別化は、MGMT プロモーターメチル化または IDH 突然変異の状態とは無関係であった (Fig. 5c および Fig. S3)。多変量 Cox 比例ハザード解析では、MGMT プロモーターメチル化の状態のみが有意な予後因子であった (MGMT プロモーターメチル化の状態、IDH 変異の状態、および放射線学的リスクスコアについて、それぞれ $p=0.002$, 0.28 , 0.17)。

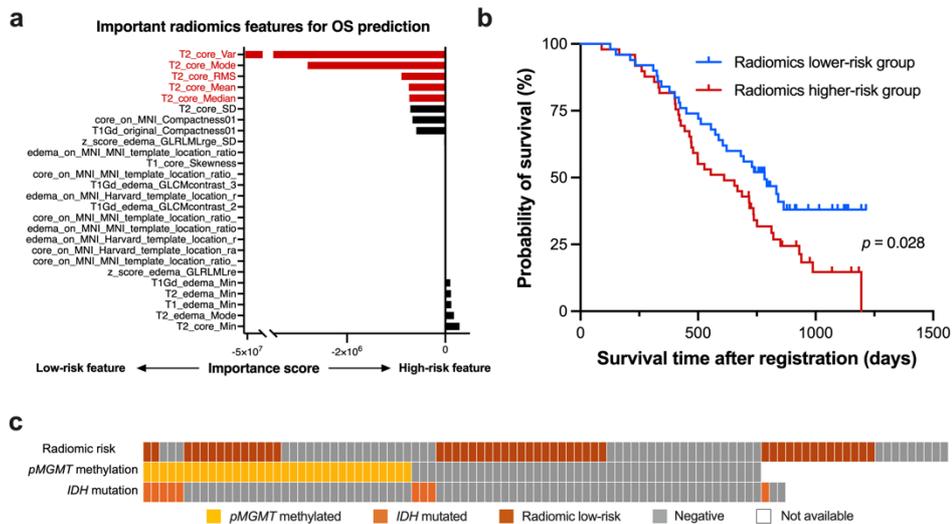


Fig. 5 予後予測に重要な放射線学的特徴を示す。赤色で示した特徴は、別のコホートで予後因子として同定されたものである [18]。 b. MGMT プロモーターメチル化状態、IDH 変異の有無、および Radiomics 解析によるリスク層別化を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nishioka Kentaro, Takahashi Shuhei, Mori Takashi, Uchinami Yusuke, Yamaguchi Shigeru, Kinoshita Manabu, Yamashina Masaaki, Higaki Hajime, Maebayashi Katsuya, Aoyama Hidefumi	4. 巻 -
2. 論文標題 The need of radiotherapy optimization for glioblastomas considering immune responses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-023-01434-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okita Yoshiko, Takano Koji, Tateishi Soichiro, Hayashi Motohisa, Sakai Mio, Kinoshita Manabu, Kishima Haruhiko, Nakanishi Katsuyuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Neurite orientation dispersion and density imaging and diffusion tensor imaging to facilitate distinction between infiltrating tumors and edemas in glioblastoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 18～25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2023.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakagawa Tomoyoshi, Kijima Noriyuki, Hasegawa Kana, Ikeda Shunya, Yaga Moto, Wibowo Tansri, Tachi Tetsuro, Kuroda Hideki, Hirayama Ryuichi, Okita Yoshiko, Kinoshita Manabu, Kagawa Naoki, Kanemura Yonehiro, Hosen Naoki, Kishima Haruhiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Identification of glioblastoma-specific antigens expressed in patient-derived tumor cells as candidate targets for chimeric antigen receptor T cell therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/oaajnl/vdac177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mishima Kazuhiko, Nishikawa Ryo, Narita Yoshitaka, Mizusawa Junki...Kinoshita Manabu ...et al	4. 巻 25
2. 論文標題 Randomized phase III study of high-dose methotrexate and whole-brain radiotherapy with/without temozolomide for newly diagnosed primary CNS lymphoma: JCOG1114C	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 687～698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/neuonc/noac246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanada Takahiro, Yamamoto Shota, Sakai Mio, Umehara Toru, Sato Hiroataka, Saito Masato, Mitsui Nobuyuki, Hiroshima Satoru, Anei Ryogo, Kanemura Yonehiro, Tanino Mishie, Nakanishi Katsuyuki, Kishima Haruhiko, Kinoshita Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Correlation of T1- to T2-weighted signal intensity ratio with T1- and T2-relaxation time and IDH mutation status in glioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23527-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uda Hiroshi, Uda Takehiro, Kinoshita Manabu, Kishima Haruhiko, Tanoue Yuta, Nagahama Atsufumi, Kawashima Toshiyuki, Ohata Hiroki, Nakajo Kosuke, Morisako Hiroki, Goto Takeo	4. 巻 12
2. 論文標題 Visualization of Resected Area in Endonasal Endoscopic Approach versus Transcranial Approach for Skull Base Meningiomas by Voxel-Based-Lesion Mapping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 875 ~ 875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12070875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umehara Toru, Arita Hideyuki, Miya Fuyuki, Achiha Takamune, Shofuda Tomoko, Yoshioka Ema, Kanematsu Daisuke, Nakagawa Tomoyoshi, Kinoshita Manabu, Kagawa Naoki, Fujimoto Yasunori, Hashimoto Naoya, Kiyokawa Hiroki, Morii Eiichi, Tsunoda Tatsuhiko, Kanemura Yonehiro, Kishima Haruhiko	4. 巻 39
2. 論文標題 Revisiting the definition of glioma recurrence based on a phylogenetic investigation of primary and re-emerging tumor samples: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 218 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-022-00438-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Hiroataka, Kinoshita Manabu, Tani Yuji, Kimura Teruo, Osanai Toshiya, Osanai Hiroaki, Ogasawara Katsuhiko	4. 巻 52
2. 論文標題 The health economic effects of an imaging technology?based telemedicine system for rural neuro-emergency patient care	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosurgical Focus	6. 最初と最後の頁 E2 ~ E2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2022.3.focus228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asai Katsunori, Nakamura Hajime, Kinoshita Manabu, Taniguchi Masaaki, Kishima Haruhiko	4. 巻 161
2. 論文標題 Preoperative Embolization of Lateral Ventricular Tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 123 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2022.02.084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Yasuaki, Mitsui Nobuyuki, Ozaki Hirokazu, Sanada Takahiro, Yamamoto Shota, Saito Masato, Kinoshita Manabu	4. 巻 13
2. 論文標題 Carotid artery dissection due to elongated styloid process treated by acute phase carotid artery stenting: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 183 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_47_2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Hiroataka, Saito Masato, Mitsui Nobuyuki, Hiroshima Satoru, Sawada Jun, Akasaka Kazumi, Kinoshita Manabu	4. 巻 159
2. 論文標題 Left Atrial Volume Index as a Predictor for Large-Vessel Occlusion in Cardiogenic Cerebral Infarction: A Single-Center Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e79 ~ e83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Shota, Sanada Takahiro, Sakai Mio, Arisawa Atsuko, Kagawa Naoki, Shimosegawa Eku, Nakanishi Katsuyuki, Kanemura Yonehiro, Kinoshita Manabu, Kishima Haruhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Prediction and Visualization of Non-Enhancing Tumor in Glioblastoma via T1w/T2w-Ratio Map	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 99 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci12010099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokota Chisato, Kagawa Naoki, Takano Koji, Chiba Yasuyoshi, Kinoshita Manabu, Kijima Noriyuki, Oji Yusuke, Oka Yoshihiro, Sugiyama Haruo, Tsuboi Akihiro, Izumoto Shuichi, Kishima Haruhiko, Hashimoto Naoya	4. 巻 71
2. 論文標題 Maintenance of WT1 expression in tumor cells is associated with a good prognosis in malignant glioma patients treated with WT1 peptide vaccine immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 189 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-02954-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asai Katsunori, Nakamura Hajime, Watanabe Yoshiyuki, Nishida Takeo, Sakai Mio, Arisawa Atsuko, Takagaki Masatoshi, Arita Hideyuki, Ozaki Tomohiko, Kagawa Naoki, Fujimoto Yasunori, Nakanishi Katsuyuki, Kinoshita Manabu, Kishima Haruhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Efficacy of endovascular intratumoral embolization for meningioma: assessment using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of NeuroInterventional Surgery	6. 最初と最後の頁 1167 ~ 1171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2020-017116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Shuhei, Kijima Noriyuki, Nakagawa Tomoyoshi, Hirayama Ryuichi, Kinoshita Manabu, Kagawa Naoki, Kishima Haruhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 How Much Tumor Volume Is Responsible for Development of Clinical Symptoms in Patients With Convexity, Parasagittal, and Falx Meningiomas?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.769656	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitsui Nobuyuki, Oikawa Kensuke, Tanino Mishie, Kinoshita Manabu	4. 巻 2021
2. 論文標題 SMARCB1 (INI1) retained but SMARCA4 (BRG1) negative atypical teratoid/rhabdoid tumor arising at the bilateral cerebellopontine angles: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jscr/rjab400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 KINOSHITA Manabu, KANEMURA Yonehiro, NARITA Yoshitaka, KISHIMA Haruhiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Reverse Engineering Glioma Radiomics to Conventional Neuroimaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 505 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.ra.2021-0133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshino Satoru, Saitoh Youichi, Kinoshita Manabu, Mukai Kosuke, Otsuki Michio, Kishima Haruhiko	4. 巻 153
2. 論文標題 Characteristics of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Cause Secondary Adrenal Insufficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e275 ~ e281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.06.098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Manabu, Uchikoshi Masato, Tateishi Souichiro, Miyazaki Shohei, Sakai Mio, Ozaki Tomohiko, Asai Katsunori, Fujita Yuya, Matsuhashi Takahiro, Kanemura Yonehiro, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun, Nakatsuka Shin-ichi, Kishima Haruhiko, Nakanishi Katsuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Magnetic Resonance Relaxometry for Tumor Cell Density Imaging for Glioma: An Exploratory Study via 11C-Methionine PET and Its Validation via Stereotactic Tissue Sampling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4067 ~ 4067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13164067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Satoshi, Takahashi Masamichi, Kinoshita Manabu, et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Fine-Tuning Approach for Segmentation of Gliomas in Brain Magnetic Resonance Images with a Machine Learning Method to Normalize Image Differences among Facilities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1415 ~ 1415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asai Katsunori, Nakamura Hajime, Watanabe Yoshiyuki, Nishida Takeo, Sakai Mio, Arisawa Atsuko, Takagaki Masatoshi, Arita Hideyuki, Ozaki Tomohiko, Kagawa Naoki, Fujimoto Yasunori, Nakanishi Katsuyuki, Kinoshita Manabu, Kishima Haruhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy of endovascular intratumoral embolization for meningioma: assessment using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of NeuroInterventional Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2020-017116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Manabu, Uchikoshi Masato, Sakai Mio, Kanemura Yonehiro, Kishima Haruhiko, Nakanishi Katsuyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 T2-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T1 and T2 of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 119 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.bc.2019-0196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Manabu, Arita Hideyuki, Takahashi Masamichi, Uda Takehiro, Fukai Junya, Ishibashi Kenichi, Kijima Noriyuki, Hirayama Ryuichi, Sakai Mio, Arisawa Atsuko, Takahashi Hiroto, Nakanishi Katsuyuki, Kagawa Naoki, Ichimura Kouichi, Kanemura Yonehiro, Narita Yoshitaka, Kishima Haruhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Inversion Time for FLAIR Acquisition on the T2-FLAIR Mismatch Detectability for IDH-Mutant, Non-CODEL Astrocytomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 inpress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.596448	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Achiha Takamune, Kijima Noriyuki, Kodama Yoshinori, Kagawa Naoki, Kinoshita Manabu, et al	4. 巻 15
2. 論文標題 Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0243272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0243272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuma Ryohei, Yanagisawa Takufumi, Kinoshita Manabu, 他	4. 巻 9
2. 論文標題 Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56767-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Takahiro, Kinoshita Manabu, 他	4. 巻 9
2. 論文標題 Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50849-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Takero, Kinoshita Manabu, Tamari Keisuke, Seo Yuji, Suzuki Osamu, Wakai Nobuhide, Achiha Takamune, Umehara Toru, Arita Hideyuki, Kagawa Naoki, Kanemura Yonehiro, Shimosegawa Eku, Hashimoto Naoya, Hatazawa Jun, Kishima Haruhiko, Teshima Teruki, Ogawa Kazuhiko	4. 巻 131
2. 論文標題 11C-methionine-18F-FDG dual-PET-tracer-based target delineation of malignant glioma: evaluation of its geometrical and clinical features for planning radiation therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 676 ~ 686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2018.4.JNS1859	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagaki Masatoshi, Kinoshita Manabu, Kawaguchi Atsushi, Murasawa Akira, Nakao Kazutami, Nakamura Hajime, Kishima Haruhiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Relationship between normalized distributional pattern and functional outcome in patients with acute cardiogenic cerebral embolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0210709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210709	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 神経膠腫の画像診断に関する諸問題について
3. 学会等名 第46回日本脳神経CI学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木下 学、山本祥太、有田英之、沖田典子、下瀬川恵久、貴島晴彦
2. 発表標題 AIによる脳腫瘍画像の解析と研究手法のパラダイムシフト
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第81回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 学、貴島晴彦
2. 発表標題 AIの脳神経外科領域への応用と可能性
3. 学会等名 第42回 日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 Treating Brain Tumors: What Can We Do
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 30th Scientific Meeting（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下学、金村米博、成田善孝、貴島晴彦
2. 発表標題 脳腫瘍外科学における人工知能の可能性と限界
3. 学会等名 第31回 脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下学、金村米博、成田善孝、貴島晴彦
2. 発表標題 MRIによる低悪性度神経膠腫におけるIDH遺伝子変異の可視化
3. 学会等名 第51回 日本神経放射線学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 神経膠腫診療におけるradiomics の現状と未来について
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 神経膠腫のRadiomicsから通常MRI撮影 へのリバースエンジニアリング ~神経膠腫診療に特化したFLAIR撮影の開発~
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術総会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 テント上脳実質内腫瘍摘出における再現性の高い軟膜下剥離法について
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 悪性神経膠腫の「増悪」判定の意味するものとは？
3. 学会等名 第39回医用画像学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 グリオーマの画像診断と遺伝子解析・病理
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 Radiomicsの展開と 大規模臨床データの利用
3. 学会等名 第9回 画像医療システム産業研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 膠芽腫のRadiogenomics
3. 学会等名 第39回日本脳神経外科コンgres総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 Radionics in Glioma
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	有田 英之 (Arita Hideyuki) (60570570)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	金村 米博 (Kanemura Yonehiro) (80344175)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・機関長・部門長クラス (84414)	
研究分担者	橋本 直哉 (Hashimoto Naoya) (90315945)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------