

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10778

研究課題名(和文) 遺伝子/画像統合解析(Radiogenomics)による神経膠腫の画像分子診断

研究課題名(英文) Development of Radiomics for molecular diagnosis of gliomas

研究代表者

木下 学 (Kinoshita, Manabu)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：40448064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳腫瘍を対象としたMRIでのRadiomics自動抽出ソフトウェアを開発し、低悪性度神経膠腫169例に対して、Radiomicsを行った。重要な予後因子であるIDH変異は80%以上の精度で予測が可能であった。さらに深層学習システムを組み込むことで、Radiomicsを元データとした3群弁別精度は56%程度であったものが、10%の精度向上を確認することができた。最後に162例の初発膠芽腫に対してRadiomicsならびに機械学習アルゴリズム解析をおこない、分子遺伝学的な膠芽腫の予後因子であるMGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化状態とは独立した膠芽腫の予後画像バイオマーカーを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究テーマを遂行することにより、社会実装可能な脳腫瘍に対するAI支援下非侵襲分子診断技術が開発され、さらに大規模臨床試験など臨床医学における大規模データを有効に活用することにより、脳腫瘍に限らず他の体幹部がん疾患でも放射線画像と遺伝子情報を中心としたビッグデータによる汎用性の高い実用的なAI支援下radiogenomics診断技術開発が進むことが期待される。

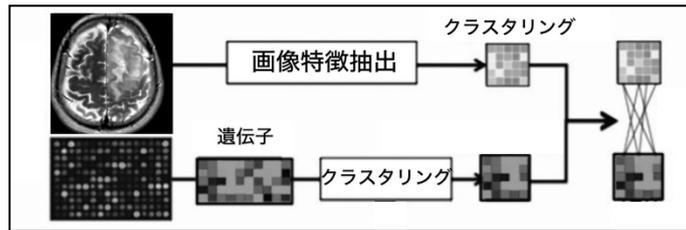
研究成果の概要(英文)：We were able to develop a radiomics analyzing system for gliomas. This system allows the user to perform a radiomics analysis of gliomas quickly. Using the method developed by ourselves, we performed radiomics for 169 cases of lower-grade gliomas. We proved that the IDH mutation status of the tumor was predicted with a diagnostic accuracy of higher than 80%. Diagnostic accuracy of discriminating lower-grade gliomas into IDH mutant, IDH mutant with 1p19q codeletion and IDH wildtype was still as low as 56%. When deep learning algorithm was introduced into radiomics analysis, diagnostic accuracy for identifying three subgroups of lower-grade glioma improved by 10%. Finally, we performed radiomics for 162 glioblastoma cases and identified imaging-based prognostic biomarkers independent of MGMT promoter methylation status.

研究分野：脳神経外科

キーワード：神経膠腫 MRI Radiomics

1. 研究開始当初の背景

(総論) 神経膠腫は中枢神経系に発生する希少がんで、手術・放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療が実施されているが、低悪性度のものの5年生存率は75%、高悪性度ものに至っては10%未満と予後不良な疾患である。神経膠腫の発生源や再発・増悪に関する病態の解明は十分に進んでいないものの、ここ数年に得られた新たな知見から、神経膠腫は分子生物学的には数種類の異なった機序で発症していることが明らかになってきており、分子生物学的手法を用いた新たな病態理解・診断・治療のアプローチが求められている。



本研究では、分子生物学的情報と神経放射線学的データを統合解析する新規病態解析手法 (Radiogenomics) を用いて、神経膠腫の病態の本質に迫ることを目的とする。この研究手法は従来では解析困難と考えられていた、遺伝学的データ (genomics) と MRI などの医用画像 (radiology) を統合的にリンクして網羅的に解析するもので、医用画像を用いた先進的な研究手法である。本研究手法を追求することで、腫瘍の分子生物学的情報と神経放射線学的情報の相関関係が網羅的に明らかにされ、その知見をもとにして、現状では腫瘍を摘出するという侵襲的な手段を経てしか明らかにできない腫瘍の分子生物学的情報が神経放射線学という非侵襲的手段で取得できるようになることが明らかにされつつある (Kinoshita M *et al* Neuro-oncology 2014)。

(分子生物学的情報と神経放射線学的データの統合解析 - Radiogenomics -)

腫瘍生物学的情報 (例えば腫瘍の遺伝子変異、DNA 増幅、mRNA、miRNA の発現プロファイルなど) と MRI に代表される神経放射線画像情報を連結し、多数の症例から得られる解析データを症例横断的に統合解析する試みがなされ、radiogenomics 解析という新分野を形成しつつある。このような解析手法を用いることで、例えば、ある遺伝子変異に着目した場合に、変異の有無による脳腫瘍の脳内局在の特徴や MR 画像の性状の違いを統計解析できる (研究計画/方法を参照)。この研究手法は未だ国際的にも萌芽期にあるが、申請者らの研究グループは脳腫瘍に対する radiogenomics 解析に黎明期より取り組んできた数少ない研究グループの一つである。

2. 研究の目的

本研究では神経膠腫として認識される腫瘍の発生並びに進展の過程でどのような分子生物学的因子が影響を及ぼすのかを MRI などの神経放射線画像情報を利用して統合的に解析し、そこから得られた知見をもとにして、神経放射線画像による神経膠腫の新しい分子診断技術を開発することである。以下に具体的な目的を列挙する。

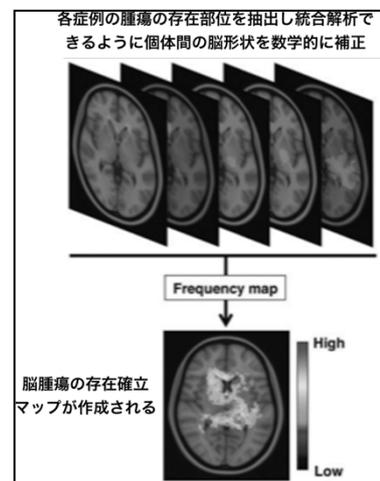
- 1) 客観的画像特徴指標の抽出技術の開発
- 2) 神経膠腫の生物学的特徴を規定する因子の網羅的解析
- 3) 上記 1)、2)の画像/生物学的特徴を規定する因子のクラスタリング解析
- 4) 3)より得られた知見から、画像特徴から神経膠腫の生物学的特徴を予測し診断するアルゴリズム (技術) の開発

3. 研究の方法

(神経膠腫の Radiogenomics 解析の拡張)

脳腫瘍に内在する様々な腫瘍生物学的情報 (例えば腫瘍の遺伝子変異、DNA 増幅、mRNA や miRNA の発現プロファイルなど) と MRI に代表される神経放射線画像情報を連結し、多数の症例から得られる解析データを症例横断的に統合解析し (Radiogenomics 解析)、分子レベルの異常と腫瘍の脳内局在の特徴 (右図) や MR 画像の性状の違い (右下図のように画像的に均一な腫瘍であるかそれとも不均一性を有する腫瘍であるか、など) の相関性を明らかにする。画像解析ソフトウェアの開発には、申請者がこれまでも発表してきた数多くの解析ソフトウェアと同様に Matlab 言語を用いて作製した (Neuroimage 2009, Cancer 2012)。

各症例の MR 画像を Normalized Mutual Information アルゴリズムを用いて標準脳 MR 画像である MNI152 に線形変換する。次に、病変部 (高悪性度症例は造影病変を、低悪性度病変は T2 強調画像での高輝度病変を) を 3 次元的に抽出し、それらを分子情報に分類して重畳することで、神経膠腫の分子生物学的特徴毎の脳内局在頻度図を作製する。最終的には、分子生物学的特徴による腫瘍局在の偏在性を random permutation

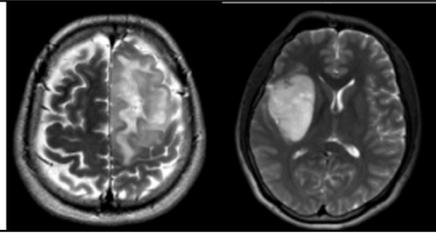


analysis を用いて統計解析した。

各症例の MR 画像から得られる「質」的情報を解析する。画像の「質的」な評価とは、MR 画像に表現される腫瘍の不均一性、浸潤性、出血性などを指す。上記では画像の複雑性（あるいは乱雑性）を反映すると考えられる「エントロピー」を例に挙げるが、この他にも各腫瘍の画像から得られる、最小値や最大値、腫瘍辺縁部の明瞭度、不明瞭度なども評価項目にいれ、これら多数の評価項目によるメタデータをクラスタリングし、画像の「質」的検討から神経膠腫を客観的に分類する。50 におよぶ画像特徴を抽出する予定とした。

腫瘍の画像上での不均一性は平均情報量指数であるエントロピーで算出される

$$H(P) = - \sum_{A \in \Omega} P(A) \log P(A)$$

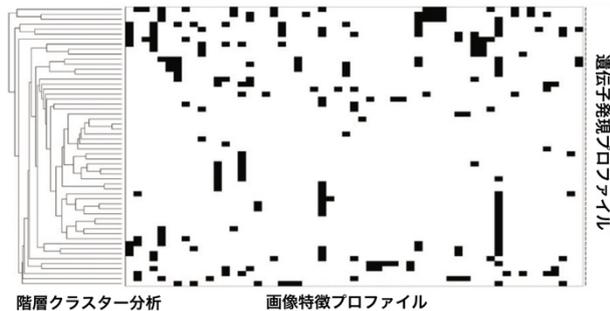


(神経膠腫の生物学的特徴を規定する因子の網羅的解析)

凍結検体抽出 DNA/RNA を用いて、次世代シーケンサーによる解析をおこなう。これまでの先行研究データなどから、神経膠腫における driver となる遺伝子を中心にパネルを作成、target sequencing および deep sequencing による変異アレル頻度の測定をおこない、遺伝子プロファイルの差を明らかにした。また、DNA のメチル化状態 (Illumina Human Methylation450 BeadChip(450k) array で評価) や、DNA コピー数評価も行なう。また、RNA を用いて miRNA や mRNA の発現について定量解析も行った。

(画像/生物学的特徴を規定する因子のクラスタリング解析)

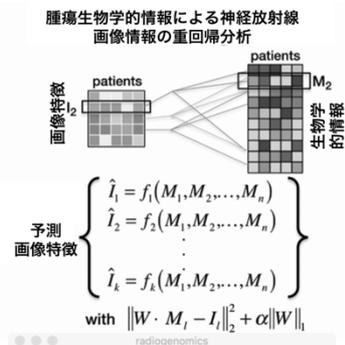
各症例の遺伝子発現 (や miRNA 発現) プロファイルと画像特徴プロファイルを統合的にクラスタリング分析し、これら二つのモダリティの関係性を明らかにする。解析には R 言語で提供される、Significance Analysis of Microarrays (SAM) を利用し、データの属性により、two-class-unpaired と continuous-response types 解析を行う。この解析により腫瘍生物学的情報と神経放射線画像情報の両方を用いたクラスタリング分析が可能となり、その双方が強く影響し合う因子の抽出が可能となる (右図)。



(画像特徴から神経膠腫の生物学的特徴を予測し診断するアルゴリズム (技術) の開発)

本研究の最終段階として、腫瘍生物学的情報と神経放射線画像情報の双方が強く影響し合う因子を用いて、腫瘍生物学的情報による神経放射線画像情報の重回帰分析あるいは、その逆解析を行い、画像特徴から腫瘍の腫瘍生物学的を推定するアルゴリズムの開発を行った。

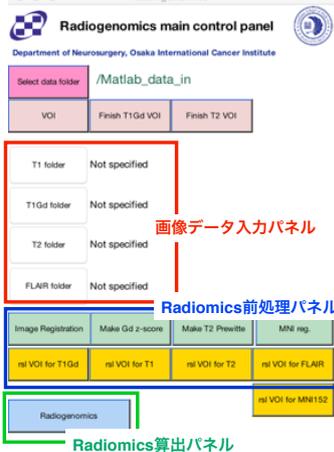
この解析を行うにあたり、200 例を超える試料を解析する予定であるが、そのうちの半分程度を探索コホートに、残り半分程度を検証コホートに利用した。



4. 研究成果

(MRI での Radiomics 自動抽出ソフトウェアの開発)

本研究ではまず Radiomics 解析を実現するためのソフトウェア開発に取り掛かった。右に我々が開発した Radiomics 解析ツールのユーザーインターフェイスを示す。解析者は T1 強調画像, T2 強調画像などの MR 画像が保存されているフォルダーを指定し、各症例の病変を手動で描くだけで、その後は自動的に病変部の Radiomics 解析が実行され、その解析結果がエクセルファイルに出力される。

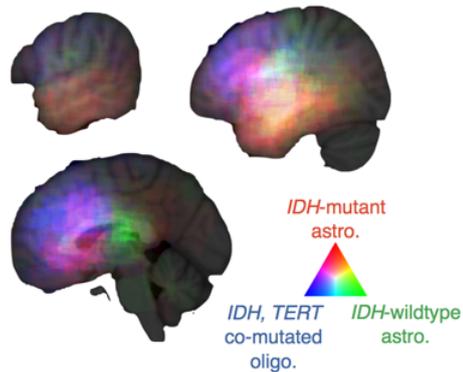


(低悪性度神経膠腫 169 例に対する Radiomics 解析の実行)

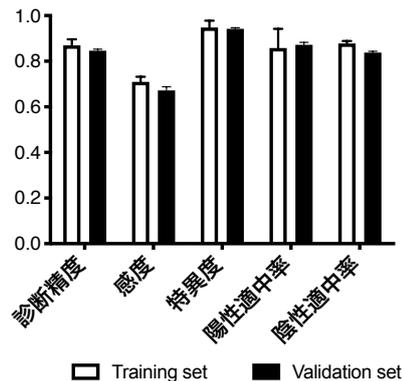
上記で開発した画像解析システムを用いて、低悪性度神経膠腫 169 例に対して、Radiomics を行った。我々が開発した Radiomics 解析ソフトウェアは腫瘍の脳内局在部位を把握するように工夫しており、他研究グループと比較して独自性を有する。低悪性度神経膠腫は分子遺伝

学的に IDH 変異型・IDH ならびに pTERT 変異型・IDH 野生型の 3 群に分類されるが、この 3 群は脳内局在部位が明確に異なることを明らかできた (右上図)。次に、169 例を training set 111 例と validation set 58 例にランダムに分割し、低悪性度神経膠腫の IDH および pTERT 変異を推定するアルゴリズムを機械学習(LASSO 法)で構築した。その結果、最も患者の予後を左右する IDH 変異は training set, validation set とともに 80%以上の精度で予測が可能であった (右下図)。また、これらの解析の中で、どのような画像特徴が IDH 変異推定に重要であるのかを同定することができた。ただし、IDH および pTERT 変異の同時推定精度は training set で 74%、validation set で 56% (期待値は 3 群弁別であるため、33%) と大きく改善の余地を残すものであった。そのため、遺伝子変異推定アルゴリズムを構築するための元データ収集法として Radiomics だけでなく、Convolutional neural network (CNN) という画像解析における人工知能技術の導入をおこなった。Sci Rep. 2018;8(1):11773 に発表

低悪性度神経膠腫 3 群の脳内分布解析



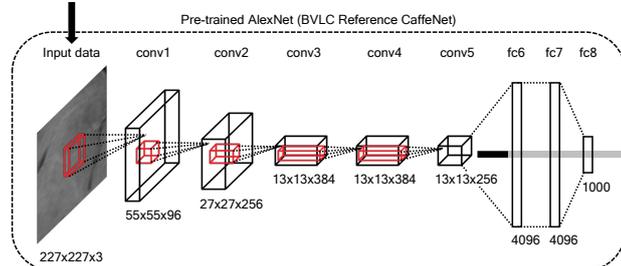
IDH 遺伝子変異予測精度



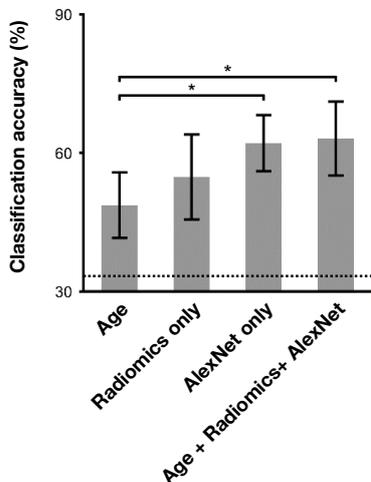
(Convolutional neural network (CNN) 支援下での MRI による低悪性度神経膠腫の IDH 変異および pTERT 変異推定)

本研究では CNN による人工知能を用いた MRI の画像特徴量抽出を行うため、自然画像からの画像特徴量抽出に優れている CNN である、AlexNet を上記解析システムに組み入れた。AlexNet は画像特徴認識層が合計 8 層あり、初期解析層では (例えば次頁で示すところの conv1 などでは) 取得する画像特徴量は大量であるが、それらの情報を「畳み込む (convolution)」ことで、画像認識に有用な情報へと画像特徴を圧縮していく。脳腫瘍の MR 画像の場合、予備検討から、正常脳組織と脳腫瘍組織の識別において AlexNet の第 5 層(conv5)まで畳み込まれた画像特徴が最も有用であることがわかった (右中図赤矢印)。よって b)以降では、AlexNet から得られる第 5 層(conv5)の画像特徴量を用いて、IDH 変異および pTERT 変異の推定アルゴリズム開発を行った。

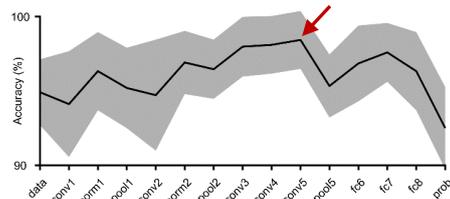
解析対象の MR 画像



Classification accuracy of three molecular subtypes in lower grade glioma



次に前述の Radiomics 解析で得られた画像特徴に AlexNet-conv5 の情報を付加し



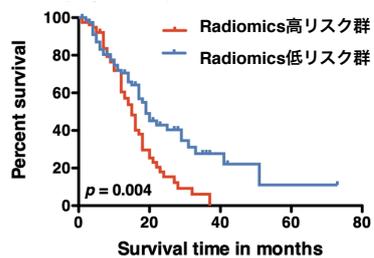
Support vector machine(SVM)で解析した。その結果、右下図に示すように、Radiomics を元データとした 3 群弁別精度は 56%程度であったが、AlexNet から得られた画像特徴量を元データとすると 10%の精度向上を確認することができた。Radiomics ではソフトウェア開発者が事前に画像解析上有用であろうと予測している種々の画像特徴を元に、それらの画像特徴を算出している一方で、AlexNet や CNN などの人工知能を用いた場合には、アルゴリズムがヒトを介さないで画像特徴を定義し、種々の画像特徴を算出している。本研究結果では、AlexNet の神経膠腫画像特徴の抽出における有用性が証明された。Sci Rep. 2019; 9(1):20311 に発表

(MRI による膠芽腫の予後バイオマーカー (画像マーカー) の同定)

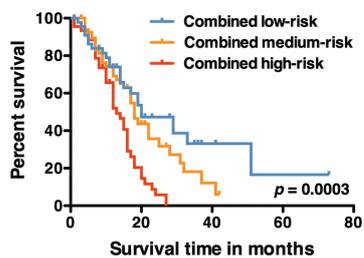
Radiomics 技術をもちいて、膠芽腫 (最も予後不良な神経膠腫) の予後予測画像バイオマーカーの同定を行った。162 例の初発膠芽腫に対して Radiomics ならびに機械学習アルゴリズム解析をおこなった。その結果、分子遺伝学的な膠芽腫の予後因子である MGMT 遺伝子プロモータ

一領域のメチル化状態とは独立した膠芽腫の予後画像バイオマーカーを同定した（左図）。MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態と新たに同定した画像バイオマーカーを組み合わせることで、膠芽腫の予後をより正確に予測できた（右図）。Sci Rep. 2019;9(1):14435 に発表

Radiomicsによる膠芽腫の予後推定



RadiomicsとpMGMTによる膠芽腫の予後の層別化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kajikawa Ryuichiro, Fujinaka Toshiyuki, Nakamura Hajime, Kinoshita Manabu, Nishida Takeo, Kishima Haruhiko	4. 巻 25
2. 論文標題 Carotid artery stenting for patients with occipital-vertebral anastomosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Interventional Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 212 ~ 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1591019918802924	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 Sakata Junichi, Sasayama Takashi, Tanaka Kazuhiro, Nagashima Hiroaki, Nakada Mitsutoshi, Tanaka Hiroto, Hashimoto Naoya, Kagawa Naoki, Kinoshita Manabu, Nakamizo Satoshi, Maeyama Masahiro, Nishihara Masamitsu, Hosoda Kohkichi, Kohmura Eiji	4. 巻 142
2. 論文標題 MicroRNA regulating stanniocalcin-1 is a metastasis and dissemination promoting factor in glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 241 ~ 251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-019-03113-2	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 Sonoda Yukihiko, The committee for molecular diagnosis of the Japan Society of Brain Tumor Pathology, Yokoo Hideaki, Tanaka Shinya, Kinoshita Manabu, Nakada Mitsutoshi, Nishihara Hiroshi	4. 巻 142
2. 論文標題 Practical procedures for the integrated diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 56-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-019-00337-y	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 NA
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 -

1. 著者名 Sasaki Takahiro, Fukai Junya, Kodama Yoshinori, et al	4. 巻 140
2. 論文標題 Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 329 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-018-2957-7	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 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 NA
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 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
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 Arita Hideyuki, Kinoshita Manabu, Kawaguchi Atsushi, et al	4. 巻 8
2. 論文標題 Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30273-4	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 Okita Yoshiko, Shofuda Tomoko, Kanematsu Daisuke, Yoshioka Ema, Kodama Yoshinori, Mano Masayuki, Kinoshita Manabu, Nonaka Masahiro, Nakajima Shin, Fujinaka Toshiyuki, Kanemura Yonehiro	4. 巻 NA
2. 論文標題 Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between 11C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8866	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 Kayama Takamasa, Sato Shinya, Sakurada Kaori, et al	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3282 ~ 3289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.2018.78.6186	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 Fujita Yuya, Kinoshita Manabu, Ozaki Tomohiko, Kitamura Masanori, Nakatsuka Shin-ichi, Kanemura Yonehiro, Kishima Haruhiko	4. 巻 2018
2. 論文標題 Enlargement of papillary glioneuronal tumor in an adult after a follow-up period of 10 years: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jscr/rjy123	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 Hirayama Ryuichi, Kinoshita Manabu, Arita Hideyuki, Kagawa Naoki, Kishima Haruhiko, Hashimoto Naoya, Fujimoto Yasunori, Yoshimine Toshiki	4. 巻 128
2. 論文標題 Voxel-based lesion mapping of meningioma: a comprehensive lesion location mapping of 260 lesions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1707 ~ 1712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2017.3.JNS17169	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 Ozaki Tomohiko, Nishida Takeo, Fujita Yuya, Kishima Haruhiko, Kinoshita Manabu	4. 巻 113
2. 論文標題 Coil and Single-Stent Placement for Ruptured Dissecting Aneurysm of Middle Cerebral Artery: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 208 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.02.117	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 Takano Koji, Kinoshita Manabu, Arita Hideyuki, Okita Yoshiko, Chiba Yasuyoshi, Kagawa Naoki, Watanabe Yoshiyuki, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun, Hashimoto Naoya, Fujimoto Yasunori, Kishima Haruhiko	4. 巻 NA
2. 論文標題 Influence of region-of-interest designs on quantitative measurement of multimodal imaging of MR non-enhancing gliomas	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.8319	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 Ozaki Tomohiko, Nishida Takeo, Fujita Yuya, Kishima Haruhiko, Kinoshita Manabu	4. 巻 113
2. 論文標題 Coil and Single-Stent Placement for Ruptured Dissecting Aneurysm of Middle Cerebral Artery: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 208 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2018.02.117	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 Izutsu Nobuyuki, Kinoshita Manabu, Yanagisawa Takufumi, Nakanishi Katsuhiko, Sakai Mio, Kishima Haruhiko	4. 巻 107
2. 論文標題 Preservation of Motor Function After Resection of Lower-Grade Glioma at the Precentral Gyrus and Prediction by Presurgical Functional Magnetic Resonance Imaging and Magnetoencephalography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 1045.e5 ~ 1045.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.07.152	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 Verburg N, Hoefnagels FWA, Barkhof F, Boellaard R, Goldman S, Guo J, Heimans JJ, Hoekstra OS, Jain R, Kinoshita M, Pouwels PJW, Price SJ, Reijneveld JC, Stadlbauer A, Vandertop WP, Wesseling P, Zwinderman AH, De Witt Hamer PC.	4. 巻 38
2. 論文標題 Diagnostic Accuracy of Neuroimaging to Delineate Diffuse Gliomas within the Brain: A Meta-Analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1884-1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5368.	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 Ozaki Tomohiko, Nakamura Hajime, Izutsu Nobuyuki, Masaie Hiroaki, Ishikawa Jun, Kinoshita Manabu	4. 巻 23
2. 論文標題 Intracranial stenting for nilotinib treatment-associated cerebrovascular stenosis in chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Interv Neuroradiol	6. 最初と最後の頁 527 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1591019917710810	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 Hirayama R, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Fujimoto Y, Yoshimine T.	4. 巻 128
2. 論文標題 Voxel-based lesion mapping of meningioma: a comprehensive lesion location mapping of 260 lesions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 1707-1712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2017.3.JNS17169.	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 Achiha Takamune, Takagaki Masatoshi, Oe Hiroshi, Sakai Mio, Matsui Hitoshi, Nakanishi Katsuhiko, Ozaki Tomohiko, Fujimoto Yasunori, Yoshimine Toshiki, Nakanishi Katsuyuki, Kinoshita Manabu	4. 巻 26
2. 論文標題 Voxel-Based Lesion Mapping of Cryptogenic Stroke in Patients with Advanced Cancer: A Detailed Magnetic Resonance Imaging Analysis of Distribution Pattern	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 1521 ~ 1527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.038	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, Nishino Kazumi, Nakano Masakazu, Adachi Hiroko, Ueno Morio, Kitamura Masanori, Fujimoto Yasunori, Tashiro Kei, Tomita Yasuhiko, Imamura Fumio, Yoshimine Toshiki	4. 巻 13
2. 論文標題 Downregulation of EGFR in a metastatic brain lesion of EGFR-mutated non-small cell lung cancer using a tyrosine kinase inhibitor: A case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 2085 ~ 2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.5677	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 M, Arita H, Okita Y, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Tanaka H, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Fujimoto Y, Yoshimine T	4. 巻 125
2. 論文標題 Comparison of diffusion tensor imaging and 11C-methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Neurosurg	6. 最初と最後の頁 1136-1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2015.11.JNS151848	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 Kunitomi Y, Arisawa A, Tsukabe A, Tanaka H, Takahashi H, Nishida T, Kinoshita M, Nakamura H, Tomiyama N.	4. 巻 34
2. 論文標題 Reduction of misregistration on cerebral four-dimensional computed tomography angiography images using advanced patient motion correction reconstruction.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 605-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-016-0563-1	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 Arita H, Hashimoto N, Kanemura Y, Kinoshita M, et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-016-0351-2	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 M, Sakai M, Arita H, Shofuda T, Chiba Y, Kagawa N, Watanabe Y, Hashimoto N, Fujimoto Y, Yoshimine T, Nakanishi K, Kanemura Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Introduction of high throughput magnetic resonance T2-weighted image texture analysis for WHO grade 2 and 3 gliomas.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0164268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0164268	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 Illies T, Saering D, Kinoshita M, Fujinaka T, Bester M, Fiehler J, Tomiyama N, Watanabe Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Feasibility of Quantification of Intracranial Aneurysm Pulsation with 4D CTA with Manual and Computer-Aided Post-Processing.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0166810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0166810	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 該当する

1. 著者名 Nakamura T, Kinoshita M, et al.	4. 巻 133
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol	6. 最初と最後の頁 321-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-016-1664-8	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 M, Kinoshita M, Nishino K, Nakano M, Adachi H, Ueno M, Kitamura M, Fujimoto Y, Tashiro K, Tomita Y, Imamura F, Yoshimine T	4. 巻 13
2. 論文標題 Down regulation of EGFR in metastatic brain lesion of EGFR mutated non-small cell lung cancer by tyrosine kinase inhibitor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncology letters	6. 最初と最後の頁 2085-2088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.5677	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kinoshita M, Hirata T, Tamari K, Seo Y, Suzuki O, Wakai N, Achiha T, Umehara T, Arita H, Kagawa N, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hashimoto N, Hatazawa J, Kishima H, Teshima T, Ogawa
2. 発表標題 Impact of 11C-methionine/FDG dural tracer PET-based, compared with MRI-based target delineation of malignant gliomas for radiation planning.
3. 学会等名 Society for Neuro-oncology (SNO) meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kinoshita M, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Kodama Y, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y
2. 発表標題 Radiogenomics of 154 WHO grade 2 and 3 gliomas via machine learning and the impact of texture analysis.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 26th Scientific Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下学、有田英之、川口 淳、高橋雅道、深井順也、石橋謙一、露口尚弘、沖田典子、成田善孝、市村幸一、金村米博
2. 発表標題 脳腫瘍に対するradiogenomics解析システムの開発と応用
3. 学会等名 第47回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下学
2. 発表標題 超音波の非温熱作用を用いた集束超音波による脳治療
3. 学会等名 第16回日本超音波治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下学、有田英之、佐々木貴浩、藤田浩二、高橋雅道、成田善孝、金村米博、貴島晴彦
2. 発表標題 大規模脳腫瘍画像データの網羅的な解析を目指しRadiomics解析の開発
3. 学会等名 第76回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下学、福岡良平、柳澤琢史、篠崎隆志、貴島晴彦、高橋雅道、成田善孝、有田英之、藤本康倫、寺川雄三、露口尚弘、深井順也、沖田典子、高垣匡寿、石橋謙一、児玉良典、埜中正博、森内秀祐、泉本修一、中島義和、森鑑二、正札智子、市村幸一、金村米博
2. 発表標題 国内大規模画像コホートをを用いた人工知能による Grade II-III 神経膠腫の画像分子診断
3. 学会等名 第35回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Kodama Y, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y
2. 発表標題 Radionomic analysis of WHO grade 2 and 3 gliomas with genetic subgroup prediction.
3. 学会等名 Society for Neuro-oncology (SNO) meeting. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Kodama Y, More K, Ichimura K, Kanemura Y
2. 発表標題 Radiogenomics of 201 WHO grade 2 and 3 gliomas
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 25th Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kinoshita M, Hideyuki Arita, Mio Sakai, Naoki Kagawa, Yonehiro Kanemura, Yasunori Fujimoto, Katsuyuki Nakanishi, Toshiki Yoshimine
2. 発表標題 MR based texture and location analysis of lower grade gliomas combined with genetic mutation information
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木下学、酒井 美緒、有田 英之、千葉 泰良、香川尚己、渡辺 嘉之、橋本 直哉、藤本 康倫、吉峰 俊樹、中西 克之、金村 米博
2. 発表標題 Radiogenomics解析を目指したWHOグレード2、3神経膠腫のMRIテクスチャ解析
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第75回学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kinoshita M, Hideyuki Arita, Yonehiro Kanemura, et al.
2. 発表標題 Impact of genetic alterations on tumor locations and lesion heterogeneity for WHO grade 2 and 3 gliomas: A voxel-based lesion mapping and image texture analysis of 201 gliomas
3. 学会等名 2016 Society for Neuro-oncology (SNO) meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木下 学、有田英之、金村米博ほか
2. 発表標題 国内大規模コホートをを用いたRadiogenomicsによるGrade II-III神経膠腫の画像分子診断
3. 学会等名 第34回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 有田英之、木下 学、金村米博ほか
2. 発表標題 膠芽腫におけるTERTプロモーター変異とMGMTメチル化状態の予後因子としての意義
3. 学会等名 第34回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 有田英之、木下 学、金村米博ほか
2. 発表標題 Grade II-III神経膠腫の遺伝子変異と発生部位：国内大規模コホートRadiogenomics解析
3. 学会等名 有田英之、木下 学、金村米博ほか
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 神経放射線画像から見える脳腫瘍の分子病理
3. 学会等名 第121回東京脳腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 非温熱生態作用による集束超音波治療の未来
3. 学会等名 第56回日本定位・機能神経外科学（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木下 学
2. 発表標題 Grade2,3神経膠腫のRadiogenomics
3. 学会等名 第40回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kinoshita M	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Nova Science Pub Inc	5. 総ページ数 289 (96-106)
3. 書名 PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA (PCNSL): INCIDENCE, MANAGEMENT AND OUTCOMES.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究内容紹介 www.manabukinoshita.com</p>

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	吉岡 芳親 (Yoshioka Yoshichika) (00174897)	大阪大学・生命機能研究科・特任教授(常勤) (14401)	
研究分担者	有田 英之 (Arita Hldeyuki) (60570570)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	金村 米博 (Yonehiro Kanemura) (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・研究員 (84414)	

