

**研究助成 2017－がん領域－**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 脳神経外科
<b>氏 名</b>	木 下 学
<b>研究テーマ</b>	脳腫瘍に対するプレジジョンメディシンを実現するための人工知能による画像-分子遺伝学診断技術の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**【研究目的】**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、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。脳腫瘍の分子情報の取得には開頭術という侵襲的な手技を経由する必要がある。このような侵襲的な手技を回避すべく、**Radiomics (研究①)**もしくは**人工知能(Convolutional neural network: CNN) (研究②)**という新規技術を発展させて、放射線画像という非侵襲的な診断技術で腫瘍の分子情報の取得を試みようとするのが本研究の主たる目的である。さらに研究①ならびに②で開発された技術を応用して、**MRI による膠芽腫の予後バイオマーカー(画像マーカー)を同定できた(研究③)**。

**【研究手法・研究成果】**

**(研究①) Radiomics 法による低悪性度神経膠腫の IDH 変異および pTERT 変異推定**

Radiomics は Radiology と「網羅的解析」を意味する “-omics” の造語であり、放射線画像から網羅的に各種の定量的数値を取得することを解析の主たる目的とする。申請者らは独自の Radiomic 解析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。Radiomics 特徴量と機械学習アルゴリズムを融合し、MRI による重要遺伝子変異である IDH 変異ならびに pTERT 変異予測システムを構築した。低悪性度神経膠腫は分子遺伝学的に 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が本研究から明らかとなり、さらに IDH 変異を 80%以上の精度で予測できた。しかしながら、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、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 (以下研究②)。

**(研究②) Convolutional neural network 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**

Convolutional neural network (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、AlexNet を上記解析システムに組み入れた。IDH および pTERT 変異の同時推定精度は Radiomics を元データとした 3 群弁別精度は 56%程度から、CNN 支援下では 10%精度が向上した。本研究結果から、AlexNet が算出した画像特徴量を元データとしたほうが、Radiomics による画像特徴量を元データとするよりも診断精度が高かったため、脳腫瘍の画像特徴解析においては、ヒトが事前に定義している画像特徴以外にも、診断に有用な未確認の画像特徴が存在していることが示唆された。

**(研究③) MRI による膠芽腫の予後予測画像バイオマーカーの同定**

研究①で開発された 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。MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態とあら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。

## 研究助成 2017-がん領域-

## 研究成果報告書 (最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 脳神経外科
氏	名	木 下 学

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のabstract は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Narita Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H. Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. <i>Sci Rep.</i> 2020 in press. 査読有
2	Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y. Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. <i>Sci Rep.</i> 2019 Oct 8;9(1):14435. doi:10.1038/s41598-019-50849-y. 査読有
3	Ozaki T, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Kanemura Y, Sakai M, Watanabe Y, Nakanishi K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kishima H: Validation of MRI-based automatic high-grade glioma segmentation accuracy via 11C-methionine positron emission tomography. <i>Oncol Lett.</i> in press 査読有
4	Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kanematsu D, <u>Kinoshita M</u> , Kodama Y, Mano M, Kagawa N, Fujimoto Y, Okita Y, Nonaka M, Nakajo K, Uda T, Tsuyuguchi N, Fukai J, Fujita K, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y. Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. <i>Acta Neuropathol Commun.</i> 2019 Jun 18;7(1):15. doi: 10.1186/s40478-019-0749-8. 査読有
5	Takagaki M, <u>Kinoshita M</u> , Kawaguchi A, Murasawa A, Nakao K, Nakamura H, Kishima H: Relationship between normalized distributional pattern and functional outcome in patients with acute cardiogenic cerebral embolism. <i>PLoS One.</i> 2019 Jan 15;14(1):e0210709. doi: 10.1371/journal.pone.0210709. 査読有
6	Arita H, <u>Kinoshita M</u> , Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y: Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. <i>Sci Rep.</i> 2018 Aug 6;8(1):11773. 査読有
7	Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, <u>Kinoshita M</u> , Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y: Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. <i>J Neurooncol</i> 2018 ;140(2):329-339. 査読有
8	Hirata T, <u>Kinoshita M</u> , 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 K: 11C-Methionine-18F-FDG dual-PET-tracer-based target delineation of malignant glioma; Evaluation of its geometrical and clinical features for planning radiation therapy. <i>J Neurosurg.</i> in press 査読有
9	Takano K, <u>Kinoshita M</u> , Arita H, Okita Y, Chiba Y, Kagawa N, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Fujimoto Y, Kishima H: Influence of region-of-interest designs on quantitative measurement of multimodal imaging of MR non-enhancing gliomas. <i>Oncol Lett.</i> 2018 May;15(5):7934-7940. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	May 2019, Montreal, Canada	<u>Kinoshita M</u> , Uchikoshi M, Tateishi S, Miyazaki S, Sakai M, Ozaki T, Asai K, Fujita Y, Matsuhashi T, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nakatsuka S, Kishima H, and Nakanishi K: T1, T2 relaxometry for tissue cell density quantification in glioma imaging: Exploration study via 11C-methionine PET and its validation via stereotactic tissue sampling. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 27th Scientific Meeting
2	2019年4月 横浜	木下学：「Radiomics in Glioma」 第78回日本医学放射線学会総会 シンポジウム指定演者
3	2019年3月 東京	木下学、貴島晴彦：「解剖画像から機能画像へ、機能画像から分子画像へ」第42回日本脳神経CI学会総会 シンポジウム指定演者
4	November 2018, New Orleans, LA	Hirata T, <u>Kinoshita M</u> , 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: Impact of 11C-methionine/FDG dural tracer PET-based, compared with MRI-based target delineation of malignant gliomas for radiation planning. Society for Neuro-oncology (SNO) meeting
5	2018年12月 小田原	木下学、打越将人、立石宗一郎、宮崎将平、藤田祐也、松橋崇寛、尾崎友彦、浅井克則、酒井美緒、中西克之、貴島晴彦：「新規MR撮影法である定量的MRIによる神経膠腫の非造影病変の可視化」第36回日本脳腫瘍学会
6	2018年10月 仙台	木下学、平田岳朗、有田英之、香川尚己、金村米博、下瀬川恵久、橋本直哉、畑澤順、貴島晴彦、手嶋昭樹、小川和彦：「悪性神経膠腫の放射線治療計画におけるメチオニン/FDG ダブルトレーサー解析の有用性とMRIによる治療計画の諸問題について」日本脳神経外科学会第77回学術総会 シンポジウム
7	2018年10月 熊本	木下学：「脳腫瘍のRadiomicsから見えてくるもの」第182回医用画像情報学会 教育講演
8	June 2018, Paris, France	<u>Kinoshita M</u> , 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: Radiogenomics of 154 WHO grade 2 and 3 gliomas via machine learning and the impact of texture analysis. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 26th Scientific Meeting
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	査読中	<u>Kinoshita M</u> , Uchikoshi M, Sakai M, Kanemura Y, Kishima H, Nakanishi K: T2-FLAIR mismatch sign is caused by substantial T1 effect of IDH-mutant, 1p19q non-codeleted astrocytoma. <i>Magnetic Resonance in Medical Science</i>
2	投稿予定	<u>Kinoshita M</u> , Uchikoshi M, Tateishi S, Miyazaki S, Sakai M, Ozaki T, Asai K, Fujita Y, Matsuhashi T, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nakatsuka S, Kishima H, and Nakanishi K: T1, T2 relaxometry for tissue cell density quantification in glioma imaging: Exploration study via 11C-methionine PET and its validation via stereotactic tissue sampling. <i>Neuro-oncology</i>