OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Stratification of triple-negative breast cancers using patient-specific modeling
Author(s)	井元, 宏明
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92181
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　井元宏明　）	
論文題名	Stratification of triple-negative breast cancers using patient-specific modeling (患者固有モデリングによるトリプルネガティブ乳がんの層別化)

論文内容の要旨

数理モデリングは、生物における多様な分子間相互作用をネットワークとして解析し、動的データの背後にある分子メカニズムを明らかにする最も有効な手法のひとつである。こうした背景から近年、がんをはじめとする疾病の作用機序をシステムレベルで理解する手法として、数理モデルの重要性が増している。一方、突然変異と遺伝子発現レベルの違いによる患者間の不均一性は、がん治療と医薬品開発における大きな障壁となっており、個別化医療のためのバイオマーカーを見つける方法の開発が急務である。これまでの数多くの実験・理論研究によって、細胞がシグナル伝達分子の時空間的な活性化動態を制御・認識することで、細胞運命を制御していることが明らかにされた。このことから私は、各患者における細胞内シグナル分子の動態はバイオマーカーとして利用できるという仮説を立てた。しかしながら、利用可能な患者の分子データの大半は、ある一時点で取得された静的な情報であり、時間発展、つまり動的な情報は含まれない。この課題を解決するために私は、患者ごとに個別化された数理モデルの構築、細胞内シグナル伝達の時間的な活性化動態のシミュレーションによる予測、その動態に基づいた患者の層別化を可能にする計算フレームワークであるPasmopy (Patient-Specific Modeling in Python) を開発した。さらに、このフレームワークを使用して、ErbB受容体シグナル伝達ネットワークの数理モデルを構築し、４つの乳がんサブタイプを代表する培養細胞株から取得されたリン酸化時系列データでモデルのパラメータを学習後、The Cancer Genome Atlas (TCGA)より取得した３７７人の乳がん患者由来のトランスクリプトームデータセットを使用して、イン・シリコでの細胞シミュレーションを実行した。各患者のAkt、ERK、およびc-Mycの時間的な活性化動態から抽出された特徴量は、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)における予後を明確に分類し、患者固有モデルはキナーゼ阻害剤に対する感受性の違いを正確に予測した。本研究で開発したフレームワークは、あらゆるタイプのシグナル伝達ネットワークに適用することが可能であり、遺伝子発現シグネチャーと予後の相関解析のみでは困難な、患者予後を分類する重要な分子メカニズムの特定を容易にすることができる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　井元　宏明　）	
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授	岡田　眞里子
	副 査　教授	上田　昌宏
	副 査　准教授	藤本　仰一

論文審査の結果の要旨

井元宏明氏の学位論文（和文）「患者固有モデリングによるトリプルネガティブ乳がんの層別化」（英文）「Stratification of triple-negative breast cancers using patient-specific modeling」に対する審査を行った。

乳がんは、ホルモン受容体と ErbB2 受容体の発現量に基づいて４つのサブタイプに分類される。このサブタイプ分類はその後の治療方針を決定する上で重要であるが、近年のゲノム研究により、この４つのサブタイプ内においても、個々の患者の遺伝子の変異や発現の多様性が指摘され、効果的な薬剤の選択や治療のための、新たな患者の層別化法が必要だと考えられている。本研究では、上記の乳がんサブタイプの中でも特に予後が悪いことで知られるトリプルネガティブ乳がん（TNBC）において、患者固有モデリングによる新しい層別化法を提案した。

がんのシグナル伝達経路は環境情報の受容から核内の転写制御に至る広範な生化学システムであり、これを記述する数理モデルはしばしば大規模になる。大規模な数理モデルの構築はそれ自体が困難であるが、この課題を克服するために申請者はまず、論文や会話で使用されるような自然言語に近い生化学過程の記述言語を、計算機上で実行可能な数理モデルへと自動変換する手法「Text2Model」を開発した。この手法を使用することにより、乳がんの発症や進行において重要な ErbB 受容体ファミリーの活性化から Myc 遺伝子の発現制御までを記述する詳細な数理モデルの構築に成功した。次に、申請者は乳がん細胞株で得られたシグナル伝達分子の活性化動態の時系列データと各細胞株の遺伝子発現プロファイルをモデルに学習させ、個々の患者由来の遺伝子発現データを入力として与えることで数理モデルを個別化することに成功した。さらに、この患者固有モデルから予測された動的特徴量に基づく TNBC 患者の層別化は、従来の静的な遺伝子発現データに基づく手法と比較して、より明確に TNBC の予後を分類できることを示した。最後に申請者は、従来の統計モデルや機械学習に基づく分類器では得るのが難しい、予後や薬剤感受性の分子メカニズムについて、数理モデルを用いた動的表現および感度解析により明らかにできることを、細胞株を用いた検証を通じて証明した。

これら一連の計算手法の開発と生物学的な発見は、細胞内シグナル伝達機構の理解に大きく寄与するものであり理学としての重要性が高い。加えて、患者固有の数理モデルをつくる方法論の提案と、これを用いた予後予測の実現は医科学としても極めて重要である。博士論文の内容の量も質も十分に高い水準にあり、このことから、博士学位論文を、合格と判断した。

受理された学術雑誌掲載論文の情報

1. Imoto, H., Zhang, S. & Okada, M. A Computational Framework for Prediction and Analysis of Cancer Signaling Dynamics from RNA Sequencing Data - Application to

the ErbB Receptor Signaling Pathway. *Cancers* 12, 2878 (2020).

2. Imoto, H.*, Yamashiro, S.* & Okada, M. A text-based computational framework for patient-specific modeling for classification of cancers. *iScience* 25, 103944 (2022).
3. Imoto, H.*, Yamashiro, S.*, Murakami, K. & Okada, M. Protocol for stratification of triple-negative breast cancer patients using in silico signaling dynamics. *STAR Protocols* 3, 101619 (2022).

* Equal contribution