

論文内容の要旨

博士論文題目

Machine Learning for Precision Therapy of Triple-Negative Breast Cancer:
Exploring the predictive ability of blood cytokines for chemotherapy
トリプルネガティブ乳がんの精密治療のための機械学習：化学療法における血
中 サイトカインの予測能力を探る

氏 名 SALDAJENO DON PIETRO BAGADION

(論文内容の要旨)

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive type of breast cancer which does not express estrogen or progesterone receptors and does not overexpress the HER2 protein. Currently, treatment options for TNBC are limited. Recent research indicates that cytokines play roles in TNBC tumor growth and metastasis, and that chemotherapy can modulate the expression of cytokines. Thus, we hypothesized that cytokines may be useful for predicting the outcomes of chemotherapy of TNBC patients.

To test this hypothesis, we obtained cytokine measurements from blood samples of TNBC patients at multiple time points. We analyzed this data using Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA) to find cytokines correlated with chemotherapy treatment outcomes, and calculated q- values to control the false discovery rate. We discovered five cytokines, IL-1 α , TRAIL, SCF, RANTES, and IL-16, which were correlated with good chemotherapy outcomes. We performed protein-protein interaction analysis, which indicated that these cytokines are involved in immune response. We then performed logistic regression with L2 regularization, which indicated that IL-1 α and TRAIL can reliably predict the outcomes of eribulin chemotherapy. These results indicate that cytokine expression levels in the blood may be effective tools in predicting the outcome of eribulin chemotherapy in TNBC patients.

(論文審査結果の要旨)

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、エストロゲン受容体やプロゲステロン受容体を発現せず、HER2 タンパク質を過剰発現しない、非常に侵襲性の高いタイプの乳癌である。現在、TNBC に対する治療には化学療法が用いられているが、それが有効な患者とそうでない患者がおり、効果を事前に予測することが重要である。最近の研究により、サイトカインが TNBC 腫瘍の増殖と転移に関与していること、また化学療法がサイトカインの発現を調節することが示されたことから、サイトカインによる TNBC 患者の化学療法の結果を予測できる可能性がある。

本研究はこの仮説を検証するためのものであり、TNBC 患者から複数の時点で血液サンプルを取得してサイトカインを測定した。このデータを Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA) を用いて解析し、化学療法の治療成績と相関のあるサイトカインを見つけ、偽発見率をコントロールするために q-値を算出したところ、IL-1 α 、TRAIL、SCF、RANTES、IL-16 の 5 つのサイトカインが化学療法の良好な治療成績と相関していることを発見した。さらにタンパク質間相互作用解析を行ったところ、これらのサイトカインが免疫反応に関与していることが示された。次に、L2 正則化を用いてロジスティック回帰を行ったところ、IL-1 α と TRAIL がエリブリン化学療法の治療成績を確実に予測できることが示された。これらの結果は、血中サイトカイン発現レベルが、TNBC 患者におけるエリブリン化学療法の結果を予測するための有効なツールとなり得ることを示している。

以上をまとめると、本論文は TNBC の治療効果をサイトカインから予測するものであり、今後の治療法開発に大きく寄与することが期待される。よって、博士 (理学) の学位に値するものと認められる。