

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Tiara Bunga Mayang Permata 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Inter-assay precision of clonogenic assays for radiosensitivity in cancer cell line A549  
(A549癌細胞株におけるコロニー形成法による放射線感受性評価の研究間正確性の解析)  
雑誌名: Oncotarget, Feb 7; 9(17):13706-13712, 2018  
Endang Nuryadi\*, Tiara Bunga Mayang Permata\*, Shuichiro Komatsu, Takahiro Oike,  
Takashi Nakano (\*: equally contributed)

論文の要旨及び判定理由

近年、がん治療の個別最適化を目指して遺伝子変異情報などのビッグデータの活用が進んでいる中で、放射線治療領域ではがん細胞の放射線感受性に関するビッグデータは存在しない。そのため、がん細胞の放射線感受性評価の標準的手法であるコロニー形成法のデータを研究間で比較することの妥当性を明らかにする必要がある。本研究では、コロニー形成法データの研究間比較妥当性の解明を目的とし、網羅的文献検索と反復実験により得た単一のがん細胞株のコロニー形成法データを解析した。

1039種のヒトがん細胞株についてコロニー形成法で放射線感受性が評価され査読有り英語学術雑誌に掲載された科学論文を抽出し、該当論文数が最も多かったA549細胞株について解析した。放射線感受性の評価エンドポイントとして、2Gy, 4Gy, 6Gy, 8Gy照射時の細胞生存率 (SF2, SF4, SF6, SF8)、および細胞生存率が10%, 50%となる放射線量 (D10, D50) の情報を取得した。また自施設でもA549細胞をもちいて単一の実験パラメーターでコロニー形成法を20回反復し、同様に評価エンドポイント情報を取得した。各評価エンドポイントのcoefficient of variation (CV) を算出し、研究間比較妥当性を評価した。さらに各研究のコロニー形成法の情報 (放射線種、線量率、放射線照射と細胞播種の順序) が放射線感受性に与える影響を解析した。

全192報の科学論文データにおけるSF2, SF4, SF6, SF8, D10, D50のCVはそれぞれ21%, 47%, 69%, 95%, 22%, 31%だった。一方、自施設実験データにおけるSF2, SF4, SF6, SF8, D10, D50のCVはそれぞれ17%, 32%, 49%, 70%, 17%, 24%だった。両データセットにおいてCVはSF2 < SF4 < SF6 < SF8およびD10 < D50の傾向を示し、SF2とD10のCVは30% 以下だった。科学論文データについて実験パラメーターが評価エンドポイントに与える影響を重回帰分析したところ、細胞播種前の照射は、細胞播種後の照射と比較し、有意にSF2を低下させた。

本研究結果から、コロニー形成法のSF2およびD10のCVは実験パラメーターの異なる研究間でも30%以下であることが示唆された。米国食品医薬品局のBioanalytical Recommendationsにおいて、CVが30%以下の検査指標はバイオマーカーとして許容される。以上から、コロニー形成法のSF2およびD10は放射線感受性バイオマーカーとして研究間で比較可能であることが示唆された。また放射線照射と細胞播種の順序はSF2解析時の交絡因子となりうることが示唆された。同知見は放射線治療の個別最適化に関する重要な生物学的基盤情報となると認められ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(平成 30年 7月 31日)

審査委員

- 主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
神経薬理学分野担任 白尾 智明 印
- 副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
放射線診断核医学分野担任 対馬 義人 印
- 副査 群馬大学教授（生体調節研究所）  
公衆衛生学分野担任 小山 洋 印
- 副査 自治医科大学 教授（放射線医学教室）  
若月 優 印  
(リーディングPh-Dプログラムアドバイザーボード委員)

参考論文

1. DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells  
(DNA二本鎖切断修復経路による腫瘍細胞のPD-L1発現を制御)  
Nat Communications. Nov 24; 8(1): 1751, 2018  
Sato H, Niimi A, Yasuhara T, Permata TBM,  
Hagiwara H, Isono M, Nuryadi E, Sekine R, Oike T,  
Kakoti S, Yoshimoto Y, Held KD, Suzuki Y, Kono K,  
Miyagawa K, Nakano T, Shibata A.
2. Analysis of programmed death-ligand 1 expression in primary normal human dermal fibroblasts after DNA damage  
(正常ヒト皮膚線維芽細胞におけるDNA損傷後のProgrammed cell death-ligand 1発現の解析)  
Human Immunology, May 30; pii: S0198-8859(18)30158-7, 2018  
Hagiwara Y, Sato H, Permata TBM, Niimi A,  
Yamauchi M, Oike T, Nakano T, Shibata A.