

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Endang Nuryadi 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 **Mutational Analysis of Uterine Cervical Cancer That Survived Multiple Rounds of Radiotherapy**
(放射線治療後の局所再発を繰り返した子宮頸癌症例の遺伝子変異解析)

雑誌名: *Oncotarget*. 2018;9(66):32642–32652.

Endang Nuryadi*, Yasushi Sasaki*, Yoshihiko Hagiwara*, Tiara Bunga Mayang Permata, Hiro Sato, Shuichiro Komatsu, Yuya Yoshimoto, Kazutoshi Murata, Ken Ando, Nobuteru Kubo, Noriyuki Okonogi, Yosuke Takakusagi, Akiko Adachi, Mototaro Iwanaga, Keisuke Tsuchida, Tomoaki Tamaki, Shin-ei Noda, Yuka Hirota, Atsushi Shibata, Tatsuya Ohno, Takashi Tokino, Takahiro Oike, Takashi Nakano (*equally contributed to this work)

論文の要旨及び判定理由

放射線治療は手術、化学療法と並ぶがん治療の3本柱のひとつである。近年、次世代シーケンサーをもちいた網羅的遺伝子変異解析の普及にともない、がんの遺伝子情報に基づく治療戦略の個別最適化「Precision Medicine」が化学療法の分野を中心に急速に発展している。しかし、Precision Medicineの放射線治療への応用はあまり進んでいない。本研究では、X線抵抗性に寄与する遺伝子変異プロファイルの同定を目的とし、放射線治療後局所再発を繰り返した症例の遺伝子変異解析、既報のメタ解析および培養細胞実験による統合的解析をおこなった。

根治的治療、およびその後の局所再発に対する治療を2度繰り返した子宮頸部腺癌症例について、放射線治療前の腫瘍および初回、2回目の放射線治療後の再発腫瘍における体細胞変異を次世代シーケンサーをもちいて解析し、X線抵抗性に寄与する遺伝子変異プロファイルを探索した。cBioPortal、Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE)およびPubMedをもちいて既報データのメタ解析をおこない、同遺伝子変異プロファイルのX線感受性への寄与を調査した。Isogenic細胞株をもちいてコロニー形成法をおこない、同遺伝子変異プロファイルがX線感受性に与える影響を評価した。

全検体に共通してPIK3CA^{E545K}、KRAS^{G12D}、SMAD4^{R361C/R361H}の体細胞変異が認められた。cBioPortalのヒト腫瘍データに関して、KRAS活性化型変異とSMAD4不活性化型変異の共在頻度は子宮頸癌において0%であり、2万例を超える多様ながん種の腫瘍においても1.2%と稀であった。CCLE登録ヒトがん細胞株におけるKRAS/SMAD4変異型の頻度は1.2% (12/1039)であった。コロニー形成法によるX線2Gy照射後の細胞生残率 (SF₂)に関する既報のメタ解析の結果、KRAS/SMAD4変異型細胞株のSF₂はKRAS/SMAD4野生型細胞株と比較して有意に高かった。KRAS/SMAD4野生型細胞株SW48のSF₂はKRAS^{G12D}導入かつSMAD4発現抑制処理により有意に上昇した。

本研究結果から、KRAS活性化型変異とSMAD4不活性化型変異の共在が腫瘍のX線抵抗性に寄与す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生物学的基盤情報になると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(1029字)

(審査年月日：平成31年1月21日)

審査委員

主査

群馬大学教授（医学系研究科）

総合外科学分野担任

調 憲

印

副査 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）
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. 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)
Oncotarget, Feb 7; 9(17):13706-13712, 2018
Endang Nuryadi*, Tiara Bunga Mayang Permata*, Shuichiro Komatsu, Takahiro Oike,
Takashi Nakano (*: equally contributed)
2. 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発現の制御)
Nat Communications. Nov 24; 8(1): 1751, 2018
Hiro Sato, Atsuko Niimi, Takaaki Yasuhara, Tiara Bunga Mayang Permata,
Yoshihiko Hagiwara, Mayu Isono, Endang Nuryadi, Ryota Sekine, Takahiro Oike,
Sangeeta Kakoti, Yuya Yoshimoto, Kathryn D. Held, Yoshiyuki Suzuki, Koji Kono,
Kiyoshi Miyagawa, Takashi Nakano, Atsushi Shibata.