



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Characterization of in vitro radiosensitization in mammalian cells using biomathematical modelling : implications for hypofractionated radiotherapy with a combined modality approach                                                                                      |
| Author(s)    | 瀬尾, 雄二                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Citation     | 大阪大学, 2016, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/61613">https://hdl.handle.net/11094/61613</a>                                                                                                                                                                                        |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 瀬尾 雄二                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Characterization of <i>in vitro</i> radiosensitization in mammalian cells using biomathematical modeling: implications for hypofractionated radiotherapy with a combined modality approach<br>(数理モデルを用いた哺乳類細胞における放射線増感作用の検討：少分割放射線治療と薬物治療の同時併用療法への展開) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>It is unclear whether radiosensitization is beneficial when radiotherapy is administered at a high dose per fraction. The aim of this study was to assess the impact of radiation dose on the effectiveness of a broad range of radiosensitizers.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>We analyzed 653 pairs of clonogenic survival curves in 285 published articles in which modifications of radiosensitivity were studied using the colony-forming assay. The modifications of radiosensitivity were arbitrarily classified into 20 classes. The survival curves were fitted to two biomathematical models: the linear-quadratic model and the repair–misrepair (RMR) model.</p> <p>We found that radiosensitization was predominantly characterized by an increase of the <math>\alpha</math> value (<math>\alpha</math>-sensitization) without an increase of the <math>\beta</math> value (<math>\beta</math>-sensitization). A subset analysis revealed that all 20 classes showed significant <math>\alpha</math>-sensitization. In contrast, only oxygen/hypoxic sensitizers (Oxygen) and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition (PARPi) exhibited <math>\beta</math>-sensitization. An analysis using the RMR model revealed two major sources of radiosensitization: an increased residual DNA lesion through repair inhibition and a shift from linear repairs to quadratic misrepairs, leading to enhanced lethal chromosomal aberrations.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>Radiosensitization can be classified into two groups, <math>\alpha</math>- and <math>\beta</math>-sensitization. These two phenomena may stem from distinct underlying mechanisms. Oxygen and PARPi were found to show <math>\beta</math>-sensitization, which was favorable for eliciting a comparable degree of sensitization in the higher dose range. Reduced fidelity of the repair was suggested to be a possible mechanism of <math>\beta</math>-sensitization. Further study targeting <math>\beta</math>-sensitization is needed to develop a novel combined modality therapy with high-dose-per-fraction radiotherapy.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                       |

論文審査の結果の要旨及び担当者

|               |     |        |       |
|---------------|-----|--------|-------|
| (申請者氏名) 瀬尾 雄二 |     |        |       |
| 論文審査担当者       | (職) | 氏 名    |       |
|               | 主 査 | 大阪大学教授 | 小川 和彦 |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 | 畑 環 順 |
|               | 副 査 | 大阪大学教授 | 富山 忠幸 |

論文審査の結果の要旨

化学放射線同時併用療法は多くの固形悪性腫瘍の治療成績向上に寄与した。併用薬剤による放射線増感作用がその要因の一つと考えられている。その一方、近年高精度治療の普及により、高線量を1回に投与する少分割照射法の適応が拡大してきている。しかし、高線量の放射線線照射と薬物治療の相互作用は未だ不明点が多い。本論文は、放射線増感作用に関する文献上のデータを網羅的に収集し、数理モデルを用いた解析により、以下の事項を明らかにした。

- 1) 放射線増感剤はLQモデルを用いて $\alpha$ -増感剤、 $\beta$ -増感剤の2種に大別される。
- 2) 既存の化学療法剤の多くは $\alpha$ -増感剤として作用し、通常分割照射との併用が望ましい。
- 3) PARP阻害剤および低酸素増感剤は  $\beta$ -増感剤として働く。
- 4)  $\alpha$ -増感剤はDNA修復抑制が、 $\beta$ -増感剤はDNAミス修復の増加が主たる作用機構である。
- 5) 放射線照射によるDNA2本鎖切断に対して、相同組換え修復と非同源末端結合のどちらの修復機構が選択されるかによって、 $\alpha$ -増感あるいは $\beta$ -増感のどちらが生じるかが決定されるモデルを提唱した。

これらの結果は、少分割照射法を用いた高精度放射線治療の作用機序の理解を進め、薬物治療との併用療法の開発につながるものと考えられ、学位の授与に値するものと認める。