

乙 第 号

山田 修一 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	山田 修一
論文審査担当者	委員長	教 授	嶋 緑倫
	副委員長	教 授	和中明生
	委 員	教 授	吉川正英
	委 員	准教授	朴 永銖
	委 員	教 授	中瀬裕之
	(指導教員)		

主論文

Carnitine-induced senescence in glioblastoma cells

神経膠芽腫細胞におけるカルニチンによるセネッセンスの誘導

Shuichi Yamada, Ryosuke Matsuda, Fumihiko Nishimura, Ichiro Nakagawa, Yasushi Motoyama, Young-Su Park, Mitsutoshi Nakamura, Hiroyuki Nakase, Yukiteru Ouji and Masahide Yoshikawa
Experimental and Therapeutic Medicine

4 巻, 21 - 25 頁、2012 年 7 月 発行

論文審査の要旨

神経膠芽腫 (GBM) は予後が 1-2 年という極めて悪性度の高い脳腫瘍である。本疾患の治療については、手術・放射線療法・化学療法を組み合わせても予後の改善が望めず絶望的な状態である。申請者は、神経膠芽腫の治療に細胞老化・増殖停止機序であるセネッセンスという概念を持ち込んで、カルニチンがセネッセンスを誘導することを *in vitro* の実験で証明した。カルニチンはサプリメントとしてまた医薬品として広く使われているが、正常細胞には抗老化作用を及ぼし、腫瘍細胞には細胞老化をもたらすという二面性が知られている。申請者は GBM 細胞の培養系において低栄養ストレスを加えると細胞内のカルニチンが上昇し、細胞老化と増殖抑制が起こることを示し、次に培養系にカルニチンそのものを添加するとストレス時と同じような細胞老化と増殖抑制が起こることを見出した。さらにセネッセンス細胞のマーカーである SA- β -gal が低栄養下培養で発現したことからカルニチンの増殖抑制作用がセネッセンス誘導によるものであることを証明した。

主論文に報告された研究成績は、腫瘍とセネッセンスとの関連性に関する新たな知見をもたらしたこと、また、セネッセンスを誘導することにより正常細胞には悪影響をおよぼさず腫瘍細胞のみを抑制するという新たな治療戦略を提示した点、極めて意義の高い研究と考えられる。

参 考 論 文

1. Discriminant analysis prediction of the need for Ventriculoperitoneal shunt after subarachnoid hemorrhage.

Shuichi Yamada, Hiroyuki Nakase, Young-Su Park, Fumihiko Nishimura, Ichiro Nakagawa

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases in press

2. 増大傾向を示した高齢者未破裂脳動脈瘤の治療方針.

山田修一, 西村文彦, 中川一郎, 弘中康雄, 本山靖, 朴永銖, 中瀬裕之

Geriatric Neurosurgery 24:47-50, 2012

3. 髄膜腫に対する新たな画像診断法 -Brain Surface Image-.

山田修一, 中瀬裕之, 平林秀裕, 朴永銖, 田岡俊昭, 吉川公彦
脳腫瘍の外科, 有限会社 編集室なるにあ, p. 203-208, 2010

4. 診断が困難であった gliosarcoma の一例.

山田修一, 中村光利, 朴永銖, 本山靖, 中瀬裕之

Neuro-Oncology の進歩 19:32-34, 2010

5. Cervical extradural en-plaque meningioma -Case report-.

Shuichi Yamada, Shozo Kawai, Taiji Yonezawa, Katsuya Masui,
Noriyuki Nishi, Keiju Fujiwara

Neurol Med Chir (Tokyo) 47:36-39, 2007

6. チタンミニプレートを用いて椎弓形成術を試みた頸髄血管芽腫の1例.

山田修一, 下村隆英, 奥村嘉也

脳神経外科速報 11:265-268, 2001

7. 術前に両側瞳孔散大を呈した小児小脳AVMの1例.

山田修一, 下村隆英, 奥村嘉也

Neurosurg Emerg 5:73-76, 2000

8. Accuracy for predicting adhesion between meningioma and the brain by using brain surface motion imaging: Comparison between single and double acquisition methods.

Toshiaki Taoka, Shuichi Yamada, Masahiko Sakamoto, Toshiaki Akashi, Toshiteru Miyasaka, Tomoko Ochi, Takeshi Wada, Masato Uchikoshi, Hiroyuki Nakase, Kimihiko Kichikawa

Neuroradiology in press

9. 高齢者くも膜下出血急性期における中枢性ナトリウム血症の予後に対する影響.

中川一郎, 松田良介, 山田修一, 西村文彦, 弘中康雄, 本山靖, 朴永銖, 中瀬裕之

Geriatric Neurosurgery 24:57-61, 2012

10. Brain surface motion imaging to predict adhesions between meningiomas and the brain surface

Toshiaki Taoka, Shuichi Yamada, Yuya Yamatani, Toshiaki Akashi, Toshiteru Miyasaka, Tomoko Emura, Hiroyuki Nakase, Kimihiko Kichikawa

Neuroradiology 52(11):1003-1010, 2010

11. 小児神経膠腫：成人との相違.

中村光利, 朴永銖, 山田修一, 松田良介, 中瀬裕之
日本臨床 新時代の脳腫瘍学, p. 219-224, 2010

12. 悪性グリオーマ治療のための病理診断.

中村光利, 山田修一, 朴永銖, 本山靖, 中瀬裕之
Neuro-Oncology の進歩 19:12-18, 2010

13. Treatment of Parkinson's disease model mice with allogeneic embryonic stem cells: necessity of immunosuppressive treatment for sustained improvement.

Hayato Toriumi, Masahide Yoshikawa, Ryosuke Matsuda, Fumihiko Nishimura, Shuichi Yamada, Hidehiro Hirabayashi, Hiroyuki Nakase, Jun-ichi Nonaka, Yukiteru O uji, Shigeaki Ishizaka, Toshisuke Sakaki
Neurol Res 31:220-227, 2009

14. Cotransplantation of mouse embryonic stem cells and bone marrow stromal cells following spinal cord injury suppresses tumor development.

Ryosuke Matsuda, Masahide Yoshikawa, Hajime Kimura, Yukiteru O uji, Hiroyuki Nakase, Fumihiko Nishimura, Jun-ichi Nonaka, Hayato Toriumi, Shuichi Yamada, Mariko Nishiofuku, Kei Moriya, Shigeaki Ishizaka, Mitsutoshi Nakamura, Toshisuke Sakaki

Cell Transplant 18:39-54, 2009

15. CoCl₂ inhibits neural differentiation of retinoic acid-treated embryoid bodies.

Jun-ichi Nonaka, Masahide Yoshikawa, Yukiteru Ouji, Ryosuke Matsuda, Fumihiko Nishimura, Shuichi Yamada, Hiroyuki Nakase, Kei Moriya, Mariko Nishiofuku, Shigeaki Ishizaka, Toshisuke Sakaki
J Biosci Bioeng 106:141-147, 2008

16. 長期生存が得られた転移性脳腫瘍の検討.

西憲幸, 川合省三, 米澤泰司, 柁井勝也, 山田修一
大阪府総医医誌 26:14-18, 2003

17. 再発性小脳血管芽腫の1手術例.

柁井勝也, 川合省三, 米澤泰司, 西憲幸, 山田修一
大阪府総医医誌 26:44-46, 2003

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 11 月 13 日

学位審査委員長

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査副委員長

分子機能形態学

教授 和中明生

学位審査委員

生体防御・修復医学

教授 吉川正英

学位審査委員

脳神経機能制御医学

准教授 朴 永銖

学位審査委員（指導教員）

脳神経機能制御医学

教授 中瀬裕之