

氏 名	A Z A D A B U L K A L A M
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第594号
学位授与年月日	令和4年3月18日
審 査 委 員	主査 教授 中村 守彦
	副査 教授 並河 徹
	副査 准教授 橋岡 禎征

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

プラズマローゲン (plasmalogens: Pls) はグリセリン脂質の一種で、sn-1位のビニルエーテル基により抗酸化作用を有する。Plsは生体膜の構成成分として、抗酸化作用以外にも食食や細胞内シグナル伝達などの細胞機能維持に重要である。アルツハイマー病 (AD) では、脳内にアミロイド β ($A\beta$) が沈着し、神経細胞死やマクロファージ食食を生じて酸化ストレスが増加し、Plsが減少するという報告があるため、今回ADモデルマウス (J20) を用いて脳内Plsレベルを経時的に測定した。測定手法として、選択的多重反応モニタリング (multiplexed selected reaction monitoring: SRM) を用いたマスマススペクトロメトリー法で多種類のPlsを一斉分析する方法を開発した。3, 6, 9, 12, 15ヶ月齢のJ20マウス海馬から抽出したリン脂質を用いて、野生型マウスと比較した。Pls-ethanolamine (Pls-PE) が9ヶ月齢で上昇し、15ヶ月齢で低下した。Pls合成酵素であるglycerone-phosphate 0-acyltransferase (GNPAT) も同様に9ヶ月齢で増加がみられ、15ヶ月齢で低下した。活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) レベルは9ヶ月齢では変化なく、15ヶ月齢で増加した。食食に関連する後期エンドソームマーカーであるRab7の発現は9ヶ月齢で増加がみられた。GNPATは免疫組織染色で、9ヶ月齢J20マウスのミクログリアやアストロサイトで発現が増加しており、9ヶ月齢のPlsの増加は、 $A\beta$ 沈着早期にROS上昇の抑制や、 $A\beta$ 食食による防御反応として機能した結果である可能性が考えられた。本研究は、ADモデルマウス脳でPlsの変化を検討した初めての報告であり、モデルマウスのみならずヒトADでのPlsの重要性を示唆する意義を有する。AD発症過程の研究に寄与する基礎的研究であり、学位授与に値すると判断した。