

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	Abul Kalam Azad
学位論文名	Time-Dependent Analysis of Plasmalogens in the Hippocampus of an Alzheimer's Disease Mouse Model: A Role of Ethanalamine Plasmalogen	
学位論文審査委員	主査	中村守彦
	副査	並河 徹
	副査	橋岡禎征



論文審査の結果の要旨

プラズマローゲン (plasmalogens : Pls) はグリセロリン脂質の一種で、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 (Aβ) 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、Aβ沈着早期にROS上昇の抑制や、Aβ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。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、ADモデルマウスJ20を用いてPls-PEが一過性に増加してROSを抑制し、さらにAβ食食の促進によりAD発症を制御することを生化学的、免疫組織化学的に明らかにした。AD発症に細胞膜の特定成分Pls-PEが深く関与することを示す重要な知見である。予備審査と公開審査では的確に質疑応答し、臨床面での展望も述べ関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。(主査：中村守彦)

申請者は、質量分析法を用いてPlsの新たな分離定量法を開発し、それを用いて、Plsの特定のタイプがADの進行を抑制する可能性を示した。これはAD治療法開発に繋がる重要な知見であり、背景の知識も充分であることから、医学博士の学位に相応しいと判断した。(副査：並河 徹)

申請者はADの病態に、グリセロリン脂質の一種であるPlsが有意に関与している可能性を、妥当性のある動物モデルと選択的多重反応モニタリングを用いたマスマスペクトロメトリー法を用いて示した。申請者は、関連知識も豊富であり、博士(医学)授与に値すると判断した。(副査：橋岡禎征)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。