

研究の目的と意義（研究の創造性・新規性についても記述する）：

プラズマローゲンは、神経細胞の主要な構成リン脂質の 1 つであり、アルツハイマー病（Alzheimer's Disease; AD）者の脳や血漿において減少することが知られている。その原因の 1 つとして、病気の亢進に伴い惹起された酸化ストレスに対し、プラズマローゲンが抗酸化的に作用したためと考えられている。プラズマローゲン抗酸化作用機序としては、グリセロール骨格の *sn*-1 位のビニルエーテル基が活性酸素種（ROS）と反応し、自身はヒドロペルオキシド（もしくはエンドパーオキシド）となり ROS をクエンチングして、抗酸化能を発揮すると言われている。しかし、これまでにプラズマローゲンのビニルエーテル基に挿入されたヒドロペルオキシドを直接的にとらえた研究例はなく、本抗酸化作用機序は未だに証明されていない。こうした中で申請者の研究室では、質量分析（MS）によるヒドロペルオキシ基の位置決定法を構築しており、本法を用いることで“プラズマローゲンの酸化物と予想されるヒドロペルオキシドがビニルエーテル基に生成しているのかを推定できる”と考えた。そこで、本研究では、我々独自の MS 法を活用して、プラズマローゲンの抗酸化作用機序の解明を目指した。

研究報告

1) 神経細胞におけるプラズマローゲンの抗酸化作用機序の解明

HEK293T 細胞を用いて、一重項酸素を発生させるエンドパーオキシド試薬を添加したところ、顕著な細胞死が見られた。この細胞死は、フェロトシス阻害剤によって抑制されたことからフェロトシスであることが確認された（図 1 A）。さらにプラズマローゲン合成酵素欠損培養細胞（CRISPRCas9 システムを用いて構築）にエンドパーオキシドを投与したところ、その細胞死が顕著に高まることが分かった（図 1 B）。このことから、プラズマローゲンが一重項酸素に対してクエンチング作用を発揮していることが分かった。そこで次に *in vitro* でプラズマローゲンの抗酸化作用機序の解明を試みた。

2) 酸化プラズマローゲンの解析法の構築

プラズマローゲン標準品や生体由来のプラズマローゲンを *in vitro* で酸化させ、MS や HPLC-UV 分析等を行って、酸化物の構造解析を行った。その結果、グリセロール骨格の *sn*-1 位のビニルエーテル基に結合したヒドロペルオキシドとその脱水物の解析法を構築することができた。

本研究により高齢化社会を迎えている我が国において、AD 予防法や AD 早期診断法の構築は喫緊の課題である。本研究により、プラズマローゲン抗酸化作用機序を分子レベルで

明らかにすることができれば、プラズマローゲンのより効率的な摂取方法の提案や AD 診断用バイオマーカーの提案に繋がると期待される。よってこれらの研究成果は「健康な暮らしを支える産業に寄与する」と大いに期待される。