



UBL3 interacts with alpha-synuclein in cells and the interaction is downregulated by the EGFR pathway inhibitor osimertinib

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-11-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Chen, Bin メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000041

論文審査の結果の要旨

神経変性疾患関連分子を含む 22 種類以上の疾患関連タンパク質と相互作用する ubiquitin-like 3 (UBL3) は、タンパク質の小型細胞外小胞 (small extracellular vesicles: sEVs) へのソーティングを制御する翻訳後修飾因子である。パーキンソン病などのシヌクレイノパチーの原因タンパク質である α -syn は、sEVs にパッケージされ細胞外に輸送され、タンパク質間相互作用を含む様々な因子の影響を受ける。そこで、本研究では、UBL3 と α -syn と相互作用とその相互作用における薬物の影響を検討した。

動物実験プロトコルは、浜松医科大学動物実験員会の承認を得た(2022024)。22 か月齢野生型マウスと Ubl3 ノックアウトマウス (Ubl3^{-/-}) における p-S129 α -syn (129 番目のセリンのリン酸化は α -syn の封入体形成に重要)を免疫組織化学染色により検討したところ、Ubl3^{-/-}の黒質では p-S129 α -syn の量が有意に上昇していた (n=3)。次に、Gaussia princeps (Gluc) の N 末端 (NGluc) と C 末端 (CGluc) を用いたスプリット-ルシフェラーゼ相補的アッセイにて、UBL3 と α -syn の相互作用を検討すると、NGluc-UBL3 + α -syn-CGluc 発現細胞では発光強度が検出され、UBL3 は細胞内にて α -syn と相互作用することが示され、免疫沈降法によってもそれら 2 つのタンパク質間の相互作用が確認された。NGluc-UBL3 および α -syn-CGluc がトランスフェクトされた細胞を用いて、薬物 (32 種類: 神経変性疾患に関する薬物、 α -syn 凝集に関連する薬物、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬など) をスクリーニングしたところ、第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるオンメルチニブが UBL3 と α -syn の相互作用を有意に低下させた。

審査委員会では、EGFR 経路が UBL3 と α -syn の相互作用に関連し、sEVs を介した病的 α -syn の脳内伝播を抑制する可能性を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 岩下 寿秀

副査 尾内 康臣

副査 河崎 秀陽