



UBL3 interaction with α -synuclein is downregulated by silencing MGST3

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-11-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Zhang, Hengsen メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000047

論文審査の結果の要旨

ユビキチン様タンパク質である UBL3 は、翻訳後修飾因子として特定タンパク質の小型細胞外小胞への輸送にはたらく。この UBL3 は、最近、パーキンソン病などの神経変性疾患で神経細胞に凝集・蓄積することが知られている α -シヌクレイン (α -syn) と相互作用を示すことが明らかにされた。しかし、その調節因子は未だ不明であり、本研究では、これを検討した。

スプリットガウシアルシフエラーゼ相補性アッセイと siRNA 法を組み合わせ、ヒト HEK293 細胞株で UBL3 と α -syn の結合に影響を与える因子を、UBL3 との結合が示されていた 10 個の候補タンパク質からスクリーニングした。また、過酸化水素 (H_2O_2) を用いた酸化的ストレスがその結合に影響するかどうか検討した。この際、MTT アッセイにより細胞の生存率を計測しルシフエラーゼ値を補正した。

10 個の候補タンパク質の内、酸化的ストレスに防御的にはたらくことが知られている MGST3 を siRNA ノックダウンした場合に、UBL3 と α -syn の結合は最も減少した。その際 MGST3 のタンパク質発現は減少しており、siRNA ノックダウンの成功が確認された。また、酸化的ストレス誘導 ($800\ \mu\text{M}\ \text{H}_2\text{O}_2$ 処理) を行くと UBL3 と α -syn の結合は減少した。さらに、MGST3 ノックダウンと $800\ \mu\text{M}\ \text{H}_2\text{O}_2$ 処理を同時に行うと、UBL3 と α -syn の結合は減少したが、 H_2O_2 処理群間において MGST3 ノックダウンの有無は結合に有意な差を与えなかった。

本研究により MGST3 が UBL3 と α -syn の結合を調節することが初めて示された。そして、MGST3 が酸化的ストレスによる UBL3- α -syn 結合のダウンレギュレーションに防御的にはたらくとともに、 α -syn 凝集軽減に影響しているという仮説が立てられた。

審査委員会では、UBL3 と α -syn の結合の調節因子として新規に MGST3 を見出した点を高く評価した。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 新村 和也

副査 前田 達哉

副査 河崎 秀陽