



Alpha-synuclein interaction with UBL3 is upregulated by microsomal glutathione S-transferase 3, leading to increased extracellular transport of the alpha-synuclein under oxidative stress

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-12-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yan, Jing メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000265">http://hdl.handle.net/10271/0002000265</a>

## 論文審査の結果の要旨

神経変性疾患であるパーキンソン病の病理学的特徴として、 $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -SYN) の異常な凝集が見られるが、これは細胞間伝播することが知られている。Ubiquitin-like 3 (UBL3) は膜にアンカーされた翻訳後修飾因子であり、細胞外小胞 (sEV) へのタンパク質輸送を担っており、この細胞間伝播に関わっていることが知られている。申請者達の最近の論文では、 $\alpha$ -SYN と UBL3 の相互作用には microsomal glutathione S-transferase 3 (MGST3) が関わっており、この分子を発現抑制すると、 $\alpha$ -SYN と UBL3 の相互作用が減少することが報告されている (Yan et al., *Biomedicines*, 2023)。しかしながら、MGST3 がどのようにして  $\alpha$ -SYN と UBL3 の相互作用を調節するのかは不明であった。

本研究では、MGST3 が  $\alpha$ -SYN の分泌をどのように調節するか、検証された。

なお、本研究は遺伝子組み換え委員会の承認を受けて実施された (承認番号 2-20)。

ヒト胎児腎細胞由来 293 細胞を用いたスプリットルシフェラーゼアッセイにおいて、 $\alpha$ -SYN と UBL3 の結合能を測定した結果、MGST3 を過剰発現させることで、 $\alpha$ -SYN と UBL3 の結合が促進された。また、免疫染色によっても  $\alpha$ -SYN と UBL3 の共局在領域が増加していた。

一方、過酸化水素による酸化ストレス条件下では、MGST3 を過剰発現することにより、細胞内の  $\alpha$ -SYN の細胞外への分泌が促進されることが明らかとなった。

以上の結果から、MGST3 が  $\alpha$ -SYN と UBL3 の相互作用に関わっており、更には  $\alpha$ -SYN の細胞外分泌を調整していることが示された。審査委員会では、特に、MGST3 過剰発現下および酸化ストレス条件下において、 $\alpha$ -SYN の細胞外移行が強く促進されている現象を見出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	山岸 覚		
	副査	長島 優	副査	丹伊田 浩行