



UBL3 interacts with PolyQ-expanded huntingtin fragments and modifies their intracellular sorting

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大山, 壮歩 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000400

論文審査の結果の要旨

UBL3 (Ubiquitin-like 3) は、小型細胞外小胞を介したタンパク質の仕分けに関与するアミノ酸 117 個からなるユビキチン様タンパク質で、神経変性疾患の病態生理に関与していることが示されている。ハンチントン病 (HD) は、CAG 三塩基反復配列の病的伸長により生成される変異型ハンチンチン (mHTT) が神経細胞死を惹起する舞踏運動や認知症を主徴とする遺伝性の神経変性疾患である。mHTT は多くのタンパク質と相互作用し、細胞内動態が変化するが、mHTT と UBL3 の分子間相互作用は十分に解明されていない。そこで本研究では、UBL3 が mHTT に与える影響を明らかにすることを目的とした。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会 (承認番号: 19-268) の承認を得て実施された。

HD 患者の死後脳を用いて、免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry, IHC) を行い、病的組織内の UBL3 の存在や分布を確認したのち、*Gaussia princeps* ベースの分割ルシフェラーゼ補完アッセイ (Gluc SLCA) および共免疫沈降法 (Co-IP 法) で UBL3 と mHTT の相互作用、さらには HiBiT Lytic Detection System (HiBiT LDS) で UBL3 が mHTT の細胞内外の動態に与える影響を評価した。また、免疫細胞化学染色 (ICC) で UBL3 と mHTT の細胞内分布や共局在を検証した。

IHC の結果から、HD 患者死後脳の線条体ニューロンの細胞質と核内において、複数の UBL3 陽性の封入体を検出した。また Gluc SLCA と Co-IP 法により、UBL3 が mHTT と相互作用すること、HiBiT LDS と ICC により、UBL3 が mHTT の細胞内外への仕分けに影響を与え、細胞内では共局在することを見出した。

審査委員会では、これらの結果が HD の病態メカニズムに新たな視点を提供し、治療ターゲット開発に貢献する可能性があるという点を高く評価した。

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 中村 友彦

副査 岩下 寿秀 副査 長島 優