

# 29E06-am10S

APP 代謝・輸送制御を担う X11-Like(X11L) の機能ドメイン

○方 家<sup>1</sup>, 斎藤 有紀<sup>1</sup>, 鈴木 利治<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院薬)

**背景・目的:** アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の結合分子として同定された X11L は Aβ 産生を含む APP 代謝を抑制するが, APP 代謝抑制の制御機構及び APP 代謝抑制に必要な X11L の機能ドメインは明らかにされていない。本研究は APP の細胞内輸送・代謝制御を担う X11L の機能ドメインの同定及び X11L による APP 代謝抑制の分子機構解明を目的に実験を行った。

**方法:** APP 及び X11L の様々なドメイン欠失変異体を N2a 細胞に共発現させ, APP 代謝産物量および細胞内動態を, Western Blot 法, sELISA 法, 免疫染色法により検証し, APP 代謝産物量および細胞内動態制御を担う X11L 機能ドメインの同定を行った。細胞膜表面上の APP 量をビオチンラベル化法により定量し, APP の細胞膜表面上への輸送に必要な X11L の機能ドメインの同定を行った。

**結果:** カルボキシル基末端の 2 つの PDZ ドメインが保存された X11L 欠失変異体において APP の代謝および APP の成熟が抑制された。また, PDZ ドメインが保存された X11L 欠失変異体の発現により細胞内に蓄積した未成熟 APP (imAPP) は細胞膜表面上に輸送された。また, 蓄積した imAPP の細胞膜表面上への輸送は膜タンパク質の古典的輸送経路の阻害条件下においても観察された。

**結論:** X11L は PDZ ドメインを介し imAPP の後期分泌経路への輸送を抑制し, APP 代謝抑制する。また, X11L は細胞内に蓄積した imAPP を細胞膜表面上へ輸送する新規機能を有する。

*J. Biol. Chem.* [1999] 274, 2243; *J. Biol. Chem.* [2003] 278, 49448; *J. Biol. Chem.* [2006] 281, 37853; *J. Biol. Chem.* [2008] 283, 35763; *Mol. Neurodegen.* [2010] 5:35; *PLoS ONE* [2011] 6, e22108.