

細胞膜等で働く膜タンパク質はまず小胞体において合成され、品質管理機構によるチェックを受けた後、正常なものがゴルジ体を経由してそれぞれの目的地へと輸送される。一方、ある種の遺伝病では細胞膜等で働く膜タンパク質に変異が生じた結果、これらが活性を保持しているにも関わらず小胞体に蓄積してしまい、重篤な疾患を引き起こすことが知られている。本研究ではこの小胞体蓄積に関与する因子の1つとして我々が同定している初期ゴルジ体膜タンパク質 Rer1 を中心に研究を行った。まず網膜色素変性症の原因となる14種類のロドプシン変異体を作製し、安定発現株を樹立した。また、それぞれの変異体の小胞体蓄積における Rer1 依存性について解析したところ、Rer1 非依存的な分子機構の存在も示唆された。次に、Rer1 の哺乳類における生理機能を解析するために Rer1 欠損マウスを作製した。その結果、Rer1 ホモ欠損マウスは胎生致死となることが判明した。一方、脳特異的 Rer1 欠損マウスは出生したものの、脳の形態異常が観察された。そこで、Rer1 欠損細胞を作製し詳細に解析したところ、脳形成に関与する Notch の活性化や  $\beta$  アミロイドの産生に働く  $\gamma$ -セクレターゼ複合体のサブユニットがリソソームにおいて分解され、細胞膜における複合体の顕著な減少が観察された。このことから、Rer1 は  $\gamma$ -セクレターゼ複合体の形成を正に制御することにより脳形成に関与している可能性が示唆された。

Rer1 は  $\gamma$ -セクレターゼ複合体形成を正に制御する

$\gamma$ -セクレターゼ複合体は Presenilin (PS)、APH-1、Nicastrin (NCT)、PEN-2 が会合することによって形成される。

Rer1 は未会合のサブユニットを小胞体に留めることにより、複合体形成を正に制御すると考えられる (A)。

Rer1 が欠損すると複合体を形成しないうちにゴルジ体以降に輸送されてしまい、リソソームにおいて分解され、細胞膜における  $\gamma$ -セクレターゼ複合体の量が減少することが示唆された (B)。

