

### 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 Kamil SOŁTYSIK

論 文 題 目

Nuclear lipid droplets derive from a lipoprotein precursor and regulate phosphatidylcholine synthesis

(核内脂肪滴はリポプロテイン前駆体から形成され、ホスファチジルコリン合成を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

菅波 孝祥 

名古屋大学教授

委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

指導教授

木山 博資 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、肝由来細胞で特異的に多い核内脂肪滴の形成機序を明らかにし、同構造が生体膜の主要脂質であるホスファチジルコリン (PC) の合成に関わることを明らかにした。形態学的解析などの結果、肝由来細胞では小胞体内腔で形成される中性脂質顆粒；リポプロテイン前駆体が小胞体と内腔の連続する核膜槽、内核膜の陥入構造 (NR) へと逆流すること、前駆体は NR 膜の崩壊を通じて内腔から核質に露出し核内脂肪滴となることを見出した。一方生化学的解析などにより、核内脂肪滴表面は小胞体ストレス誘導刺激に応じて PC 新規合成経路の律速酵素である CCT $\alpha$  を活性化させ、細胞の PC 合成を増加させる場所として機能すること、別の核内脂肪滴局在分子である Perilipin-3 が同機能を抑制する内在性競合因子として働き得ることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Perilipin-3 は細胞質脂肪滴および核内脂肪滴の表面に存在し得る。Perilipin-3 は核内移行シグナルを持たないが比較的小型の浮遊性分子であり、核膜孔を通じて細胞質と核質とを自然に移動し得ると考えられ、また核内に蓄積する訳ではない。一方、細胞質脂肪滴ではなく核内脂肪滴に限定して局在し得る分子としては、多様な機能を持つ核内構造体の主要蛋白質である PML と PC 新規合成経路律速酵素である CCT $\alpha$  などをこれまでに同定している。
2. リポプロテイン前駆体を内包する部分の内核膜を崩壊させる分子機構は不明であり現在検討中であるが、該当部の膜からはラミン A/C、ラミン B などが欠落しており、これが膜の機械的な不安定性を増していると考えられる。また内腔で増大し続けるリポプロテイン前駆体が核膜を直接押し広げることも穿孔させる一因となり得る。
3. リポプロテイン前駆体の小胞体内腔から NR 内腔への移動を動的に駆動する分子機構は見つかっておらず、過剰量の前駆体顆粒が小胞体内腔に飽和した際に、内腔の連続した NR 構造へと自然拡散すると想定している。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	Kamil SOŁTYSIK		
試験担当者	主査	菅 波 孝 祥		副査 <sub>1</sub>	明 和 建 治	
	副査 <sub>2</sub>	高 橋 雅 英		指導教授	木 山 博 資	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perilipin-3の局在、および核内脂肪滴に局限した分子の存在について</li> <li>2. リポプロテイン前駆体を包む内核膜が破ける分子機構について</li> <li>3. リポプロテイン前駆体が小胞体内腔からNR内腔に移動する機序について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子細胞学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						