



Title	Rab32/38-positive LR0-mediated lipid droplet degradation in hepatocytes
Author(s)	Zhang, Zidi
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105354
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (ZHANG ZIDI)	
Title	Rab32/38-positive LRO-mediated lipid droplet degradation in hepatocytes (肝細胞におけるRab32/38陽性リソソーム様オルガネラを介した脂肪滴分解)
Abstract of Thesis Rab proteins, members of the small GTPase family, play critical roles in vesicle trafficking. Among them, Rab32 and Rab38 are conserved homologs known for their involvement in melanosome formation and the biogenesis of lysosome-related organelles (LROs). However, how Rab32 and Rab38 regulate lipid metabolism remains unclear. In this study, I found that <i>Rab32</i> and <i>Rab38</i> double knockout (DKO) male mice exhibited a significant age-dependent increase in body weight compared to wild-type (WT) males, and their livers appeared darker. Given the central role of the liver in lipid metabolism, I analyzed AML12 hepatocytes and observed Rab32 and Rab38 forming ring-like structures that colocalized with Lamp1. Rab38 played a dominant role in the formation of large Rab32/38-positive LROs, whose size varied with cell confluence. To investigate whether Rab32/38-positive LROs are involved in lipid droplet (LD) degradation, I inhibited lysosomal acid lipase with orlistat. This treatment delayed lipid degradation, suggesting that LD breakdown occurs inside Rab32/38-positive LROs. Combined treatment with orlistat and Bafilomycin A1 further revealed invagination-like internal membranes within large LROs. Using an mCherry-2xFYVE probe, I detected PI3P-positive ring-like signals within or adjacent to LRO membranes. After orlistat treatment, LDs were frequently observed inside or near these PI3P-positive structures, suggesting that PI3P contributes to the formation of internal membranes within LROs. Furthermore, <i>Rab32/38</i> double knockdown (DKD) AML12 cells showed greater lipid accumulation compared to WT controls. Upon orlistat treatment, accumulated LDs were mainly localized within lysosomes in control cells. In contrast, LDs rarely accumulated further in lysosomes upon orlistat treatment in <i>Rab38</i> knockdown or DKD cells, indicating that the loss of Rab38, particularly in combination with Rab32, impairs the ability of LROs to engulf LDs. Together, these findings demonstrate that Rab32/38-positive LROs provide the structural platform for lipid droplet degradation in hepatocytes, with Rab38 playing a dominant role in lysosomal engulfment.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (ZHANG ZIDI)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	野田 健司
	副 査	教 授	大庭 伸介
	副 査	准教授	高畑 佳史
	副 査	講 師	犬伏 俊博

論文審査の結果の要旨

ZHANG ZIDI 氏は、マウス肝細胞株 AML12 を用いた解析により、Rab32 および Rab38 がリソソーム様オルガネラ (LR0) 形成、特にそのサイズ制御に重要であることを見出した。さらに Rab32/38 陽性 LR0 が脂肪滴の分解に関与すること、及び、その経路は PI3P に依存したマイクロオートファジーによるものであることを示した。

Rab32 および *Rab38* の二重ノックアウトマウスは、脂肪組織の増加、肝臓への脂質の蓄積が見られ、脂質代謝異常が想定された。

これらは、Rab32/38 陽性 LR0 は肝細胞における脂肪滴分解にて中心的役割を果たすことを意味し、脂質代謝機構理解への新たな展望を示すものである。

よって、博士 (歯学) の学位論文として価値のあるものと認める。