OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Preferential use of alkyl-acyl phosphatidylinositol for GPI biosynthesis and diagnostic potential of lipidomics for inherited GPI deficiencies
Author(s)	Li, Xueying
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/107069
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name (LI XUEYING)	
Title	Preferential use of alkyl-acyl phosphatidylinositol for GPI biosynthesis and diagnostic potential of lipidomics for inherited GPI deficiencies （GPIアンカー生合成におけるアルキル-アシル型ホスファチジルイノシトールの優先的利用と、先天性GPI欠損症診断におけるリピドミクス解析の有用性）

Abstract of Thesis

Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins (GPI-APs) are attached to the cell surface via a glycolipid anchor, GPI, whose conserved core is synthesized from phosphatidylinositol (PI) in the endoplasmic reticulum through a series of enzymatic reactions. Most PI species in mammalian cells contain diacylglycerol, whereas GPI-APs predominantly possess 1-alkyl-2-acylglycerol. The basis for this characteristic lipid structure has remained unclear. Lipidomic analysis revealed that 1-alkyl-2-acyl PIs, although minor components of cellular PI, are preferentially used by GPI-N-acetylglucosaminyltransferase, which catalyzes the first step of GPI biosynthesis. GPI intermediates containing 1-alkyl-2-acylglycerol were further enriched in subsequent biosynthetic steps, resulting in mature GPIs primarily harboring this lipid species. I demonstrate that a 1-alkyl-containing precursor lipid derived from peroxisomes, likely 1-alkyl-glyceronephosphate, contributes to the formation of 1-alkyl-2-acyl PIs. Disruption of glyceronephosphate O-acyltransferase (GNPAT) or alkylglycerone phosphate synthase (AGPS), the first two enzymes of the peroxisomal ether-lipid pathway, abolished 1-alkyl-2-acyl PI, yielding GPI-APs containing only diacylglycerol. Lipidomic profiling of GPI biosynthetic intermediates in GPI-defective cells revealed accumulation of defective-step-specific intermediates, enabling the use of this approach for diagnosing inherited GPI deficiency (IGD).

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（ LI XUEYING ）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授	小林　剛
	副 査　教授	長澤 丘司
	副 査　教授	岩永 史朗
	副 査　教授	渡辺 登喜子

論文審査の結果の要旨

Li氏は、細胞表面タンパク質を膜につなぐ糖脂質glycosylphosphatidylinositol（GPI）の脂質構造形成機構を解析した。哺乳類細胞では大半のphosphatidylinositol（PI）がdiacyl型だが、GPIの脂質部分は主に1-alkyl-2-acyl型である。脂質網羅解析から、微量の1-alkyl-2-acyl PIがGPI合成の初期から選択利用され、後続段階ほど割合が増すことを示した。人工合成したdiacyl型GlcNAc-PIの一部は後続のGPI中間体へ変換されたが、alkyl鎖は導入されなかったことから、GPI生合成過程におけるdiacyl型から1-alkyl-2-acyl型への変換を否定した。さらに、ペルオキシソームのether lipid合成酵素を欠損させると1-alkyl-2-acyl PIが消失し、GPIアンカー脂質がdiacyl型のみとなることから、alkyl基がペルオキシソームに由来することを示した。これらはGPI生合成の理解に新たな知見を与える独創的で意義深い成果である。

よって、本論文は博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。