



Title	A2-Pancortins interact with Bcl-xL and WAVE1 to promote mitochondria-ER contact sites (MERCs) and exacerbate mitochondrial calcium elevation to mediate cell death in stroke
Author(s)	Yang, Qi
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105675
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

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	YANG QI
論文題名 Title	A2-Pancortins interact with Bcl-xL and WAVE1 to promote mitochondria-ER contact sites (MERCs) and exacerbate mitochondrial calcium elevation to mediate cell death in stroke (A2-PancortinはBcl-xLおよびWAVE1と相互作用し、ミトコンドリア-小胞体接触場（MERCs）に作用し、ミトコンドリア内カルシウムを上昇させて脳卒中における細胞死を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 Stroke is a leading cause of disability, and neonatal ischemic stroke specifically leads to neurological sequelae such as seizures and developmental delays. While the adult-enriched isoform Pancortin-2 (PCT2) is known to mediate ischemic neuronal death via interactions with WAVE1 and Bcl-xL, the function of the perinatally dominant isoforms, A2-Pancortins (PCT3 and PCT4), remains poorly defined. This study aimed to determine whether A2-PCTs contribute to ischemic damage in the developing cortex and to elucidate the underlying molecular mechanisms, specifically focusing on their role in mitochondria-ER contact sites (MERCs) and calcium dysregulation. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 In primary cortical neurons, shRNA-mediated knockdown of PCTs significantly mitigated cell death induced by oxygen-glucose deprivation. Consistent with this in vitro finding, middle cerebral artery occlusion experiments revealed that 2-week-old A2-PCTs knockout mice exhibited significantly reduced cortical infarct volume compared to wild-type mice. This protective effect was absent in 5-week-old animals. Mechanistically, A2-PCTs were found to form a pro-death tripartite complex with the anti-apoptotic protein Bcl-xL and the cytoskeletal regulator WAVE1, with PCT3 demonstrating a stronger binding affinity than PCT4. This complex localizes to mitochondria-ER contact sites (MERCs), where it interacts with the tethering protein GRP75 to reinforce the contact structure. Calcium imaging demonstrated that the A2-PCTs/Bcl-xL/WAVE1 complex facilitates IP3R-mediated calcium transfer from the ER to mitochondria, leading to mitochondrial calcium overload and subsequent neuronal death. This pathological calcium flux was notably attenuated by the IP3R inhibitor 2-APB or by PCT knockdown. 〔総 括(Conclusion)〕 This study identifies A2-PCTs as key regulators of MERCs-mediated calcium dysregulation in neonatal stroke. By physically bridging Bcl-xL, WAVE1, and GRP75, A2-PCTs reinforce the structure of MERCs, creating a platform that exacerbates ER-to-mitochondria calcium transfer under ischemic stress. These findings suggest that targeting A2-PCTs or their interaction interfaces could be a potential therapeutic strategy for mitigating ischemic brain injury in the developing brain.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				YANG QI	
論文審査担当者	(職)		氏		名
	主査	大阪大学教授	山下		俊英
	副査	大阪大学教授	木村		竜
	副査	大阪大学教授	原田		彰宏

論文審査の結果の要旨

新生児期における脳梗塞は、小児の死亡や重篤な後遺症を招く深刻な疾患であるが、その細胞死に至る詳細なメカニズムは十分に解明されていない。本研究は、脳の発達段階で特異的に発現するタンパク質A2-Pancortin (PCT3/4)に着目し、その病態生理的機能を明らかにした。高度なイメージング解析と電子顕微鏡観察により、本タンパク質が細胞内のミトコンドリアー小胞体接触場 (MERCs) に局在し、カルシウムイオンの過剰な流入を促すことで、神経細胞死を引き起こす主要因子であることを突き止めた。さらに、遺伝子欠損マウスを用いた検証により、このメカニズムが生後早期の脳に特有の現象であることを証明した。本成果は、未だ有効な治療法が乏しい新生児脳梗塞に対し、細胞内のカルシウム制御という新たな治療戦略を提示する重要な発見である。

以上より、本論文は博士 (医学) の学位授与に値するものと認める。