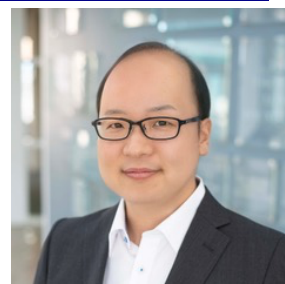


生命科学セミナー

血管周囲ニューロンによる Piezo2 依存的接触を介した 3D 血管パターンニング機構

當麻 憲一 博士

高等研究院 物質-細胞統合システム拠点
特定拠点助教



8 月 20 日 (火) 16 : 00 - 17 : 00

高等研究院本館(東一条通東大路通北西角)2 階セミナー室

中枢神経系の血管系は、正常な神経機能に必要な栄養と酸素を供給するために、規則正しく配列された格子構造で組み立てられている。しかし、このような 3 次元血管格子形成を制御するメカニズムは、平面的な 2 次元血管形成とは対照的にほとんど明らかにされていない。我々はマウス網膜をモデルに用い、ウイルス標識、遺伝子標識、および単一細胞トランスクリプトミクスプロファイリングを組み合わせることで、網膜を構成するニューロンの一つ、網膜神経節細胞(RGC)のサブセットである Fam19a4/Nts 陽性の RGC を、特徴的なエンドフィートで血管と直接的に接触している血管周囲ニューロン(Perivascular neuron)として同定した。この血管周囲ニューロンを遺伝学的に除去すると、RGC 層近傍の柱状血管が無秩序になり、3 次元の血管構造が崩れた。我々はさらに、機械刺激受容チャネルである Piezo2 が血管周囲ニューロンにおける血管との接触面にエンリッチしていること、そして Piezo2 の血管周囲ニューロン特異的ノックアウトでは、ニューロンと血管との接触が消失し、先述の血管周囲ニューロンの遺伝学的除去と同様の 3 次元の血管構造異常を示すことを明らかにした。このような異常な 3 次元血管格子形成は、成体網膜において血管灌流の減少による慢性的な低酸素状態を引き起こし、進行性の RGC 喪失に起因する視覚機能の低下につながった。さらに小脳においても血管に接触している Piezo2 陽性の顆粒細胞のサブタイプを発見し、それらが網膜同様の血管パターンニングを担うことを示した。以上のことから血管周囲ニューロンが血管との Piezo2 依存的接触を介して 3 次元血管格子形成を制御するという特異的かつ予想外の機能、またその機能は網膜血管形成だけではなく他の中枢神経系でも採用されているということが明らかになった。

参考文献:

Toma K, ..., Duan X et al. Perivascular neurons instruct 3D vascular lattice formation via neurovascular contact. Cell (187)11: 2767-2784.E23 (2024)

京都大学大学院生命科学研究科

連絡先 神経発生学分野

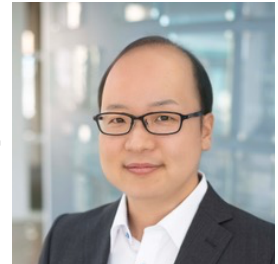
氏名:見學美根子 内線番号:9833

生命科学セミナー

Perivascular Neurons Instruct Three-Dimensional Vascular Lattice Formation via Piezo2-mediated Contact

Dr. Kenichi Toma

Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS),
Institute for Advanced Study (KUIAS)
Program-Specific Research Center Assistant Professor



Tue. 20th August 16 : 00 - 17 : 00

KUIAS Main Building 2nd floor, Seminar Room

(Kyoto University Campus map #77)

The vasculature in the central nervous system is assembled into the 3D lattice network to provide nutrients and oxygen for accurate neural functions. However, the mechanisms controlling 3D vascular lattice patterning are largely unknown in contrast to 2D vascular growth. Combining viral labeling, genetic marking, and single-cell transcriptomics profiling in the mouse retina, we identified a subset of Fam19a4/Nts-positive retinal ganglion cells (Fam19a4/Nts-RGCs) as perivascular neurons that physically contact endothelial cells with unique perisomatic endfeet. Genetic ablation of Fam19a4/Nts-RGCs led to disoriented growth of penetrating vessels near the RGC layer, leading to abnormal 3D vascular lattice formation. We further identified Piezo2, a mechanosensitive channel, as a Fam19a4/Nts-RGCs-enriched protein during retinal vascular development. Pan-neuronal and Fam19a4/Nts-RGC specific deletion of Piezo2 led to the loss of Fam19a4/Nts-RGC-vascular contacts and phenocopied the vascular defects upon the Fam19a4/Nts-RGC ablation. These abnormal 3D vascular lattice structures lead to reduced capillary perfusions, chronic hypoxia, and progressive RGC loss in the adult retina. Additionally, we identified a cerebellar granule cell subset regulating cerebellar vascular scaffold patterning using a similar Piezo2-dependent mechanism, generalizing a unique neuronal role in guiding the three-dimensional vascular patterning during neural circuit assembly. Taken together, we uncovered a specific and unexpected neuron-type role in instructing 3D vascular lattice formation via direct neurovascular interaction mediated by Piezo2.

Reference:

Toma K, ..., Duan X et al. Perivascular neurons instruct 3D vascular lattice formation via neurovascular contact. Cell (187)11: 2767-2784.E23 (2024)

Graduate School of Biostudies, Kyoto University

Contact: Laboratory of Developmental Neurobiology

Name: Mineko KENGAKU ext: 9833