



2025 年 11 月 5 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 流れを利用して「毛細血管レベルの人工血管」を自在に設計 ーフェムト秒レーザーを用いた三次元微細加工で、臓器再生に向けた基盤技術を確立ー

慶應義塾大学大学院理工学研究科の小野暁大学院生、同大学理工学部システムデザイン工学科の須藤亮教授、田口良広教授、山下忠紘准教授らの研究グループは、フェムト秒レーザー加工を用いて、コラーゲンやフィブリンなどの天然ハイドロゲル内部に毛細血管スケールの微細チャンネル構造を形成し、そこに流れ（流体刺激）を与えることで、内皮細胞が自発的に血管網を構築する基盤技術を確立しました。本研究により、従来の課題であった臓器特有の毛細血管網を、思い通りの形状で自在に設計・再現することが可能となりました。この成果は、再生医療や創薬研究における三次元組織再生の高度化に貢献することが期待されます。

本研究成果は 2025 年 11 月 4 日に『*Materials Today Bio*』で公開されました。

### 1. 本研究のポイント

- ・ 任意の形状で毛細血管網を再生する手法を確立
- ・ 流体刺激が微細チャンネルを鋳型とした血管形成を促進する仕組みを解明
- ・ 臓器固有の毛細血管網構築が可能となり、臓器再生への応用が期待
- ・ 生体模倣システム※<sup>1</sup>への応用により、再生医療・創薬研究・疾患モデル開発などに貢献

### 2. 研究背景

近年、オルガノイド培養※<sup>2</sup>や生体模倣システムといった細胞培養技術の発展により、多様な三次組織の構築が可能になりました。しかし、これらの三次元組織の形態は細胞の自発的な自己組織化に依存しており、臓器固有の形状や人工的に設計した構造を再現することは困難でした。また、酸素や栄養素の供給、代謝老廃物の除去に不可欠な毛細血管網の構築は、厚みのある三次元組織を生体外で再現する上で大きな課題でした。臓器を再生するためには、その臓器に適した毛細血管構造を同時に再生する必要があります。

各臓器には特有の毛細血管構造が存在します。たとえば、肝臓の放射線状に走る類洞、腎臓の糸球体に見られる密集した球状の毛細血管網が知られています。これらの構造を人工的に再現することが、臓器機能の再生に求められています。

近年のバイオプリンティング技術※<sup>3</sup>によって血管構造の作製は進展してきましたが、精密に形状を制御し、かつ毛細血管レベル（直径 20  $\mu\text{m}$  以下）で血管を形成する技術は未だ確立されていませんでした。本研究は、この課題を解決するため、レーザー微細加工技術、マイクロ流体制御技術、三次元培養技術を組み合わせ、自在な形状の毛細血管網を再現できる新しい基盤技術を開発しました。

### 3. 研究内容・成果

本研究では、フェムト秒レーザー※<sup>4</sup>による多光子リソグラフィ技術※<sup>5</sup>を用いて、コラーゲンおよびフィブリンといった天然ハイドロゲル内部に、直径 20  $\mu\text{m}$  および 50  $\mu\text{m}$  の中空チャンネルを作製しました。これらのチャンネルを鋳型としてヒト血管内皮細胞を培養し、流れの有無による血管形成の違いを詳細に解析しました。

その結果、50  $\mu\text{m}$  チャネルでは静置培養でも 2 日間で連続した血管構造が形成されましたが、20  $\mu\text{m}$  チャネルでは静置培養では血管が形成されず、組織が断片化してしまうことが判明しました(図 1A)。一方で、チャネル内にわずかな圧力差 (10 mmH<sub>2</sub>O 程度) による流れ (流体刺激) を与えると、内皮細胞は連続した管腔を形成しました (図 1B)。

この過程をタイムラプス顕微鏡<sup>\*6</sup>で観察したところ、流れのある環境では内皮細胞同士が強く接合しながら集団的に移動し、チャネル内壁を覆っていく様子が確認されました。このとき、細胞は内腔に沿って伸展し、血管内外の方向性 (極性) を保持しながら、血管内腔が安定的に形成されていました。一方、静置条件ではこれらが失われ、内皮細胞が間葉系様に変化していました。これらの結果から、流体刺激が内皮細胞の極性維持と集団的移動を誘導し、血管形成を促進する重要な因子であることが明らかになりました。

さらに、本手法を用いて分岐やループを持つ毛細血管構造の作製に成功し、直線構造に限らず自在な三次元形状で血管形成が可能であることを実証しました (図 1C)。

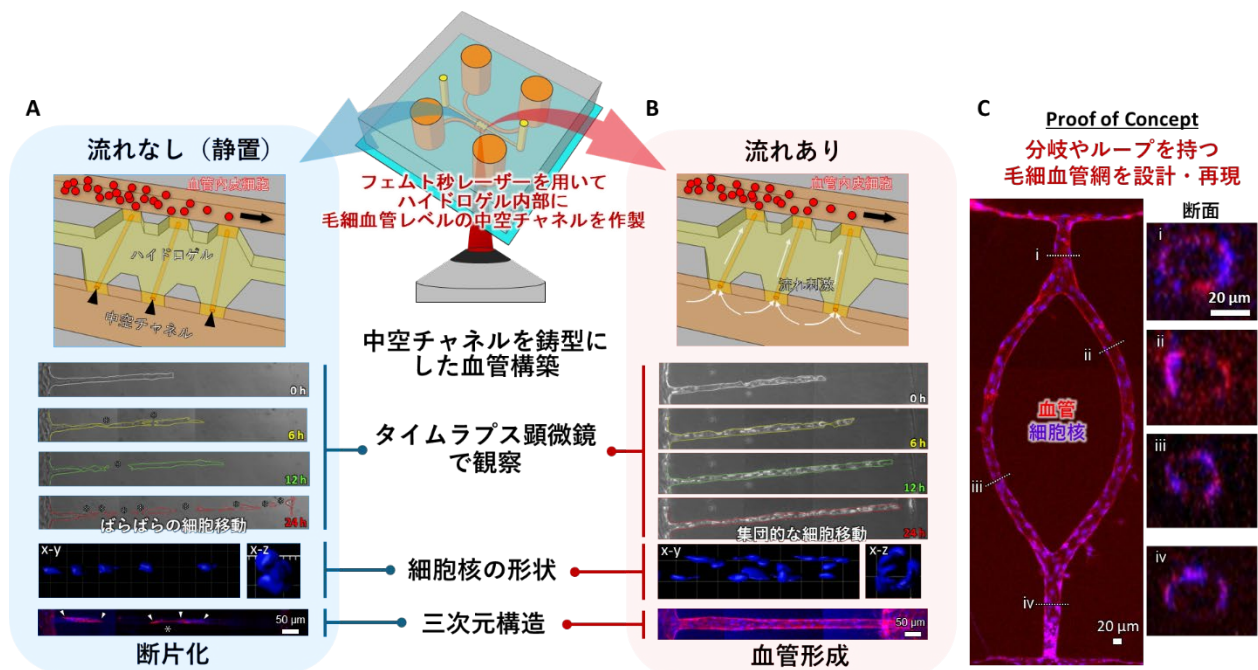


図 1 本研究の概要

#### 4. 今後の展開

今後は、流体刺激が血管形成および成熟過程に与える影響をさらに詳細に解析していきます。本成果は、臓器特異的な毛細血管網の設計に応用可能なものであり、本技術を用いて、臓器再生や薬剤応答解析など、再生医療や創薬研究への展開を目指します。

#### <原論文情報>

- ・ 雑誌名 : *Materials Today Bio*
- ・ 論文名 : Flow-driven construction of capillary-scale vessels with predefined geometries in natural hydrogels
- ・ 著者名 : Akira Ono, Ryohei Ouchi, Yusei Kumagai, Masahiko Suda, Tadahiro Yamashita, Yoshihiro Taguchi, Ryo Sudo
- ・ DOI : <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102433>

## <用語説明>

### ※1 生体模倣システム

マイクロスケールの微細流路を備えた基板上で、生体内環境を模倣するシステム。液体の流れや化学因子を精密に制御し、細胞培養や薬剤応答の解析などに利用されます。

### ※2 オルガノイド培養

幹細胞から誘導した細胞が三次元的に自己組織化し、臓器の一部の構造や機能を再現する培養技術。体外で臓器発生や疾患過程を再現でき、再生医療・創薬研究に広く利用されています。

### ※3 バイオプリンティング技術

細胞やハイドロゲルの積層や加工によって三次元的な構造物を作製する技術。3D プリンターの技術を応用して人工的に臓器や組織を作製し、再生医療や創薬分野への応用が進められています。

### ※4 フェムト秒レーザー

$10^{-15}$  秒（フェムト秒）という極めて短い時間だけ発光するレーザー。高精度かつ熱影響の少ない三次元微細加工が可能。

### ※5 多光子リソグラフィ技術

高出力レーザーを利用し、材料内部に任意の三次元構造を形成する光造形技術。

### ※6 タイムラプス顕微鏡

一定の時間間隔で連続的に画像を取得し、細胞の動きや形態変化を経時的に観察する顕微鏡技術。生きた細胞の動時挙動を非侵襲的に可視化することができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

#### ・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 システムデザイン工学科 教授 須藤 亮（すどう りょう）

E-mail : [rsudo@keio.jp](mailto:rsudo@keio.jp) <https://www.sudo.sd.keio.ac.jp>

#### ・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : [m-pr@adst.keio.ac.jp](mailto:m-pr@adst.keio.ac.jp) <https://www.keio.ac.jp/>