

[研究助成 (A)]

柔軟性立体可変抵抗型力センサによる
血管モデル機能解析システムの構築

2251018

研究代表者
(助成金受領者)東京大学
大学院情報理工学系研究科

助教 趙 炳 郁

[研究の背景と目的]

血管疾患は世界中で年間 1800 万人以上の死亡者をもたらしており [1], 特に平滑筋組織の役割を理解することは血管機能の解明において重要である。これまで, lab on a chip, バイオプリンティングや組織工学分野において様々な平滑筋組織を含む血管モデルが提案されてきた [2-4]。しかし, 従来の研究では収縮可能な血管モデルが欠如していたため, 体内血管との環境となるという問題があった。また, 従来の血管モデル評価では, 形態観察や蛍光観察に基づく解析が中心であり, 平滑筋組織が発生する収縮力そのものを連続的に読み出すことは困難であった。

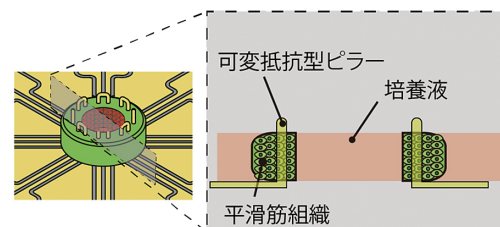
この問題を解決するためには, まず動的に収縮が可能な血管モデルを体外で構築し, 収縮力などを定量的に計測可能なシステムが必要である。本研究では, 血管断面を模したリング状平滑筋組織と, 3D プリントした柔軟デバイス上に形成した可変抵抗型力センサを組み合わせ, 平滑筋組織の収縮力を定量評価できる計測システムを構築することを目的とする (図 1)。

[研究の内容]

まず, COMSOL シミュレーションにより柔軟性ピラーに加えられる力と変位との関係性を計算した。ピラーが厚すぎると平滑筋組織の収縮による変位量が小さくなるため, 可変抵抗を

構築しても有意な電気信号として変換することが困難である。逆に, ピラーが薄い場合は平滑筋組織の収縮に耐えられず, デバイス全体の破損につながる可能性があるため, ピラーの厚みの検討を行った。

続いて, 柔軟性の高い樹脂である BioMed Elastic50A (Formlabs 社) と LCD 型 3D プリンターを用いることで円形状にピラーが配置されているマイクロデバイスを造形した。造形後は, 可変抵抗層を形成するため, スパッター装置を用いることで Cr/Au 膜を蒸着し, ピラー表面に可変抵抗層を形成することで力センサを構築した。各ピラーにはブリッジアンプ回路が接続されており, ピラーが変形する時に生じる電圧差を増幅することで電気的な信号を取得した。また, 培養液中で通電によるショートや電気分解そして柔軟性樹脂からの細胞毒性物質の



<測定原理>



- ✓ 収縮可能な 3 次元血管断面モデルの構築
- ✓ 柔軟性立体可変抵抗型力センサの構築による収縮力測定

図 1 本研究のコンセプト図

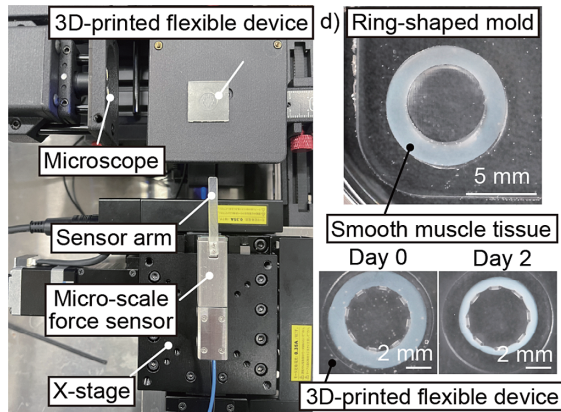


図2 可変抵抗型力センサのキャリブレーション

浸出を防ぐため、構築した力センサの表面に生体適合性が高いパリレンCを厚さ $4\ \mu\text{m}$ で蒸着した。そして、構築した可変抵抗型力センサと力のキャリブレーションを行うため、ロードセルと高精度 x ステージを用いてピラーの変形量、力および電圧差との相関を求めた (図2)。

体外で収縮可能な血管モデルを構築するため、本研究ではまずリング状の平滑筋組織の構築を試みた。ヒト動脈平滑筋細胞を $3 \times 10^7\ \text{cells/mL}$ の濃度でI型コラーゲンに懸濁し、リング状のモールド内で30分間架橋することでリング状の組織を構築した。架橋の後、培養液内で2～3日培養することで平滑筋組織の成熟を促した。構築した平滑筋組織の細胞配向および成熟状態を確認するため染色を行い、蛍光顕微鏡により観察した。

最後に、構築した可変抵抗型力センサによる収縮力を評価するため、平滑筋組織を構築後、ピラーに接するように、日ごとに収縮力を定量的に評価した。

[研究の成果]

図3は直径 $300\ \mu\text{m}$ のピラーに力を加えた際のCOMSOLシミュレーションとロードセルによる力と変形量の関係を示している。ピラーの変形量が $200\ \mu\text{m}$ までは力と線形関係であることが確認され、シミュレーションの値と実測値

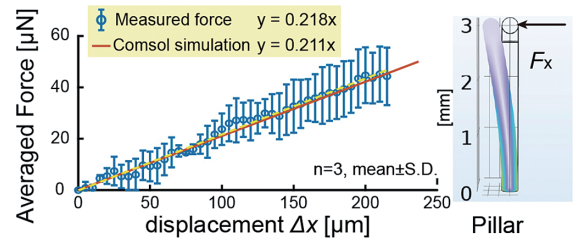


図3 COMSOLシミュレーションおよびロードセルによるピラーに印加される力と変形量関係

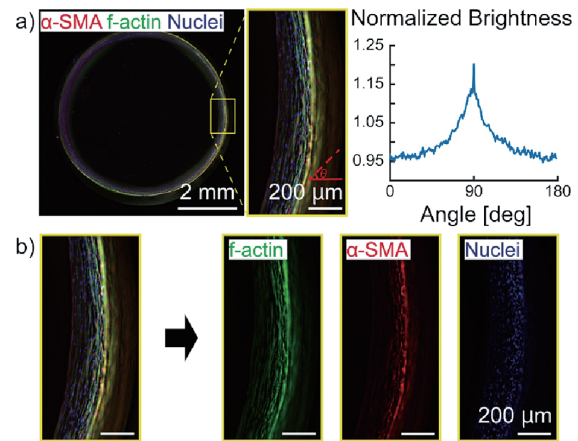


図4 平滑筋組織の蛍光顕微鏡画像。a) 配向度評価, b) 染色画像

もほぼ一致していることが分かった (図3)。ピラーの直径を $300\ \mu\text{m}$ より小さく設計すると、3Dプリンターによる造形が困難であり、大きくするとセンサの感度が落ちることから本研究で使用するピラーの直径を $300\ \mu\text{m}$ とした。

続いて、リング状に構築した血管断面モデル (平滑筋組織) の評価について述べる。まず、図2に示すようにコラーゲン内の平滑筋細胞は張力を発生させるため、培養するとともにコンパクション (Compaction) を行う。培養中にコンパクションを引き起こす際に、モールドの柱に沿って円周方向に収縮が生じるため細胞は同心円状に配向する。その配向性を評価するため細胞の骨格をF-actinにより染色、FFT解析により配向度の評価を行った (図4a)。その結果、細胞配向が 90° の方向において最大のピークが観察され、これは細胞が同心円状に配向していることを示す。

また、構築した平滑筋組織が単なる細胞の凝

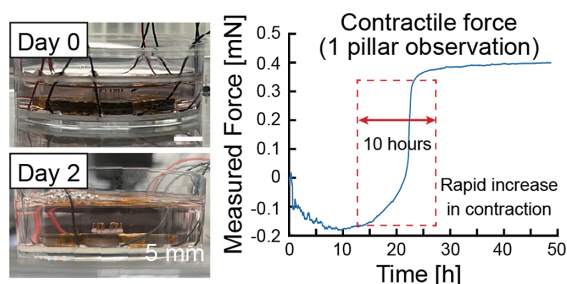


図5 血管断面モデルの収縮力の計測

集体ではなく平滑筋組織としての特徴を確認するため平滑筋組織に特異的に発現するタンパク質である α -SMA (Smooth muscle actin) による染色を行った。蛍光顕微鏡により観察した結果、組織全体にわたり α -SMAが発現が確認され、2日間の培養においても十分平滑筋組織としての特徴を有する組織の構築が可能であることを確認した(図4b)。これらの結果により、本研究で提案するリング状の血管断面モデルは体内の動脈に観察されるような同心円状の平滑筋の配向を示すだけでなく、平滑筋特有のタンパク質の発現をすることがわかった。

最後に、構築した可変抵抗型力センサに血管断面モデルを装着し、平滑筋組織の収縮力の経時変化を測定した。図5は血管断面モデルを装着した後の50時間におけるピラー1本あたりに印加される力を測定した結果である。最初の10時間はピラーと組織の密着およびコラーゲン内部での安定化に要する時間だと考えられ、そのため基準値より低い値や不安定な挙動が観察された。10時間以降は組織のコンパクションが進行し、急激にピラーに印加される力が増加することが観察された。25時間以降は収縮力に変化がほとんど見られず、これは組織のコンパクションによる収縮力が収束したためであると考えられる。

[今後の展望]

本研究の成果は、三次元組織工学と柔軟力学センサを統合し、血管モデル研究に新たな評価

軸を導入した点にある。従来の血管モデル研究では、形態、タンパク質発現、透過性などが主要な評価対象であったが、本研究では収縮力という物理的・機能的パラメータを取得できるようになった。血管疾患においては平滑筋の異常収縮、硬化、および炎症応答との相互作用が重要であるため、本研究で提案するシステムは病態解析や薬剤効果判定に応用が可能であると考えられる。また、電気信号として連続的に取得できる点は、自動解析や高スループット評価への展開にも可能である。さらに、本研究で用いた柔軟材料と3Dプリンティングに基づくデバイスは、平滑筋組織に限らず、他の収縮性組織モデル(骨格筋や心筋)へ応用も期待される。

<参考文献>

- [1] Bhotla, *et al.*, Prevalence of Cardiovascular Diseases in South Asians: Scrutinizing Traditional Risk Factors and Newly Recognized Risk Factors Sarcopenia and Osteopenia/Osteoporosis, *Curr. Probl. Cardiol.* 49, 102071 (2024).
- [2] Günther, A. *et al.*, A microfluidic platform for probing small artery structure and function. *Lab Chip* 10, 2341-2349 (2010).
- [3] Gao, G. *et al.*, Tissue-engineering of vascular grafts containing endothelium and smooth-muscle using triple-coaxial cell printing. *Appl. Phys. Rev.* 6, 041402 (2019).
- [4] Park, *et al.*, 3D bioprinted multilayered cerebrovascular conduits to study cancer extravasation mechanism related with vascular geometry, *Nat. Commun.*, 14, 7696 (2023).

【成果の発表, 論文など】

<国際学会発表>

- 1) D. Lee, ○B. Jo, M. Nie, and S. Takeuchi, A 3d-printed flexible device sensor for detecting concentric contractile force in *in vitro* vascular smooth muscle tissue model, *Transducers2025*, Orland, USA, Jun. 29- Jul. 3, 2025. (Oral)
- 2) D. Lee, ○B. Jo, M. Nie, and S. Takeuchi, Real-time electrical readout of concentric contractile force ring-shaped smooth muscle tissue using a 3D flexible variable resistor, *μ TAS2025*, Adelaide, Nov. 2-6, 2025. (Oral)

<特許>

- B. Jo, D. Lee, M. Nie, and S. Takeuchi, “収縮力測定装

置，収縮力測定システム，及び環状の組織の収縮力測定方法，”特願 2025-167668

<その他>

2025 年度（秋学期）東京大学情報理工学系研究科 卒業生

修士総代表：Lee DongWoo

(写真 1：本研究テーマ遂行)



写真 1 情報理工学研究科修士卒業総代表 Lee DongWoo
(本研究テーマ遂行)