機械学習によりオンチップ血管網の形成と遺伝子発現の変化を対応付け

～血管網の形態の変化と細胞機能の相関を解明～

概要

京都大学大学院工学研究科横川隆司教授、藤本和也准教授、Hang Zhou 博士研究員（研究当時、現：中国科学院）、入佐大河修士課程学生（研究当時）、春田晃希学部学生（研究当時）の研究グループは、機械学習を用いてオンチップ血管網の形態から血管網形成の過程を分類し、形態の変化と遺伝子発現を対応付ける手法を開発しました。本研究ではまず、生体模倣システム（Microphysiological Systems: MPS）内で培養した血管内皮細胞が血管網を形成する過程を連続的に撮影し、画像のデータセットを構築しました。このデータセットに機械学習手法を適用し、教師なしの手法により血管網の画像を形成段階ごとに分類しました。また、分類結果をもとに畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を学習させて分類器を構築し、その出力により分類した各段階において遺伝子の発現状態を網羅的に解析しました。得られた遺伝子発現状態から、血管形成に関連する多数の遺伝子発現が上昇していることがわかり、各段階で特徴的な遺伝子発現パターンも観察されました。これらの結果は、オンチップ血管網の形成過程に関する基礎的な理解を深めるだけでなく、MPS と生体の間で、血管網が形成されるメカニズムに共通点があることを示唆しています（図 1）。

本研究により、MPS の観察画像にデータ駆動型の手法を適用して解析することで、血管網の形態とその背後にある遺伝子発現状態を関連付けられることを示しました。将来的には、機械学習によるデータ駆動型の解析と生物学的解析の統合をさらに進めることで、オンチップ血管網をはじめとした生体外組織の理解と応用に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 11 月 26 日の「***Small***」誌に掲載されます。

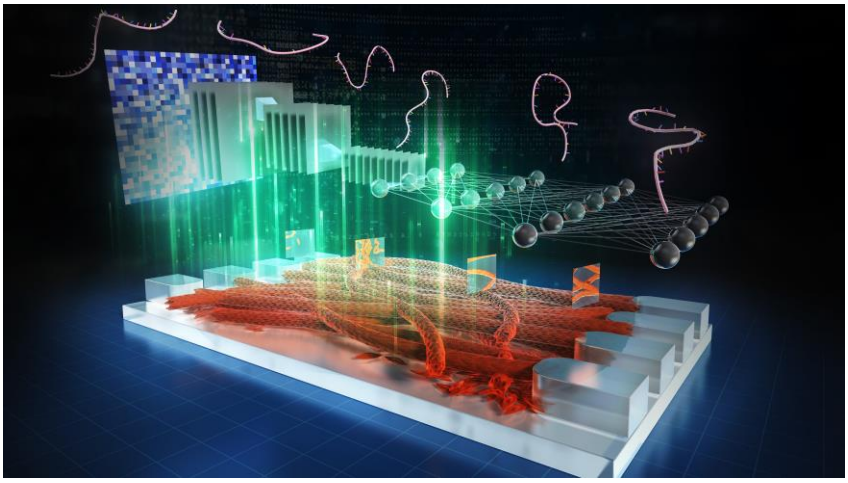


図 1. 研究成果の概念図：機械学習を用いてオンチップ血管網の画像を分類し、
形成段階ごとの遺伝子発現状態を比較した。
Illustration: Takashi TSUJINO, Science Graphics. Co., Ltd.

1．背景

半導体の微細加工技術を応用してマイクロ流体デバイス（チップ（注））を作製し、臓器の機能や環境を模倣する生体模倣システム（Microphysiological Systems: MPS）が注目されています。臓器の機能や構造は、血流や周囲の細胞から受ける力学的な刺激の影響を受けますが、従来の培養皿ではこのような

環境を再現できませんでした。MPS ではこれらを再現することができるため、近年、新規薬剤開発や疾患メカニズムの解明などに活用されています。

血管網は MPS を用いて三次元的な組織を再現するために重要な要素です。例えば、がんを生体外で研究するためには、がん組織だけでなくその周囲の血管や間質による微小環境を再現し、酸素や栄養の輸送を模倣することが重要です。血管内皮細胞をコラーゲンなどのハイドロゲルに包埋して培養すると、細胞が自発的に血管網状の構造を形成します。この性質を利用したオンチップ血管網をがん組織と共培養することで、腫瘍微小環境を再現できます。

MPS は透明な材料で作製されるため顕微鏡観察に適しており、細胞形態を多くの画像から評価できます。一方で、得られた画像を解析する方法は限られていました。特に、オンチップ血管網が形成される過程では細胞がダイナミックに形を変え、最終的に複雑なネットワーク状の管腔構造を形成します。従来の解析方法では、管腔の構造を面積や長さなど一次元的な数値で評価することが多く、血管網の多様な形態や局所的な構造をとらえることが困難でした。また、こうした形態の変化の裏でどのような遺伝子が働いているのかも、十分にはわかっていませんでした。そこで本研究では、血管網が形成される過程を詳しく観察し、画像の解析に機械学習を適用して、形態の変化とそれを駆動する遺伝子発現を対応付けることを目指しました（図 2）。

2．研究手法・成果

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVECs）を血管網形成の足場となるフィブリンとコラーゲンからなるゲルと混ぜてチップに導入し、血管網を形成させました。細胞が形を変え、近隣の細胞同士が接続してネットワーク状の構造を形成する様子を 30 分ごとに 48 時間撮影し、1 万枚以上の画像からなるデータセットを構築しました（図 3）。まず、これらの画像をクラスタリングで似た画像のグループに分けたところ、時間の経過にともなって多くの画像が所属するクラスタが移り変わっていくことが分かりました（図 2）。また、チップ内の位置ごとに解析したところ、流路の中央部と端部では血管網の形成の進み方に差があ

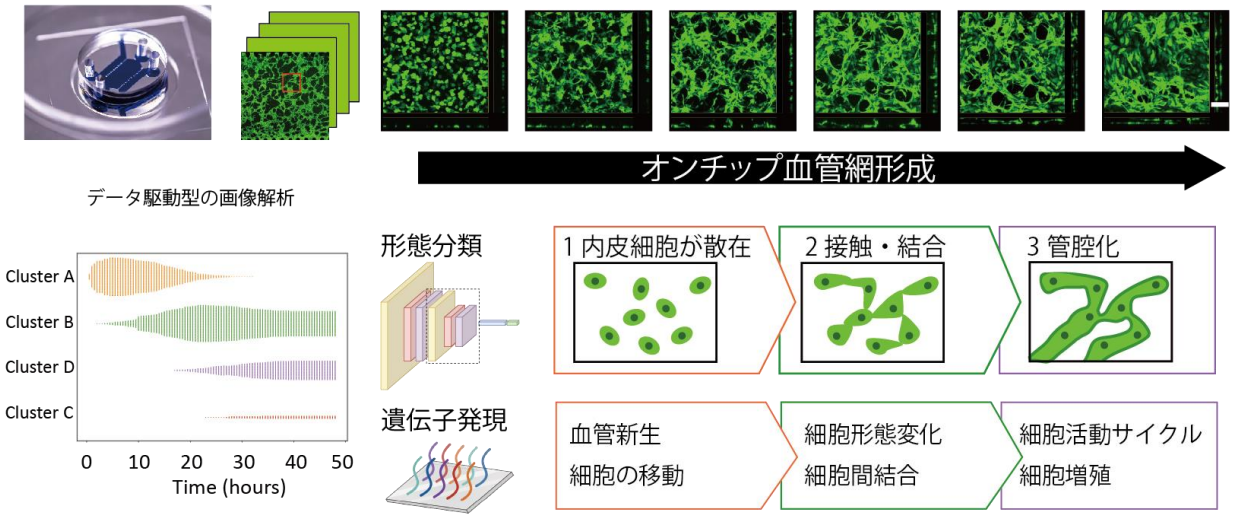


図 2. データ駆動によるオンチップ血管網形成解析の概要

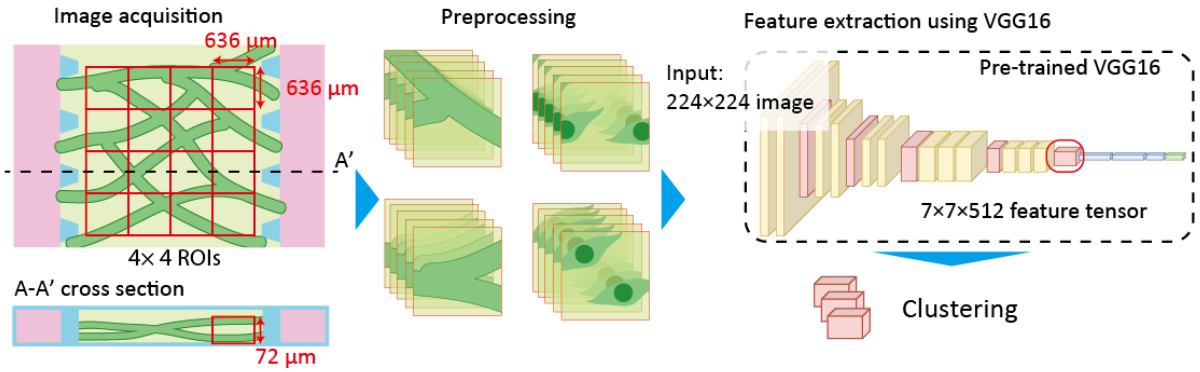


図 3. オンチップ血管網画像データセットの構築とクラスタリング

ることも分かりました。

次に、クラスタリングの結果に基づいて血管網の形成過程を 3 つの段階（フェイズ）に分け、各フェイズを代表する画像を教師データとして、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）モデルをトレーニングし、血管網形態の分類器を作成しました。学習に用いなかった画像を分類させて分類器の能力を評価したところ、約 94%の正解率でフェイズを判定できました（図 4)。また、分類器が注目した領域を可視化する手法（Score-CAM (Class Activation Map)）を適用したところ、散在する丸い細胞、つながり始めた細長い細胞、管腔構造といった各フェイズに特徴的な構造に注目していることが確認でき、分類器が血管網の形成過程の特徴を捉えていることが示されました。この分類器には新しい実験から得られた画像を入力することも可能であり、MPS における組織形成過程のモニタリングへの応用が期待されます。

最後に、これらの解析に基づいて選んだ、血管網形成過程の 3 つのフェイズを代表する時点でオンチップ血管網をサンプリングし、RNA マイクロアレイにより各フェイズにおける遺伝子発現状態を解析しました。デバイスへの導入前にディッシュ培養した細胞をフェイズ 0、その後の形成過程をフェイズ 1~3 として遺伝子発現の傾向を解析し、各フェイズの間で遺伝子発現状態を比較しました。

フェイズ間の比較の結果、血管網形成の初期には細胞の遊走や新たな血管の発芽に関連する遺伝子群の発現が高まり、次に血管内皮細胞同士の結合や管腔形成に関連する分子経路が活発になり、最後に細胞増殖など細胞周期に関連する遺伝子が上昇する傾向が見られました（図 5)。MPS を用いた発生や疾患の研究の結果を生体と比較する上でも、MPS における組織の形成がどの程度生体内の過程を反映しているか理解することは重要です。今回得られた結果は、オンチップ血管網形成過程における遺伝子発現状態の変化が、生体内で新たな血管ネットワークが生じる「脈管形成」や、既存の血管から新しい血管が伸びる「血管新生」と類似していることを示しています。

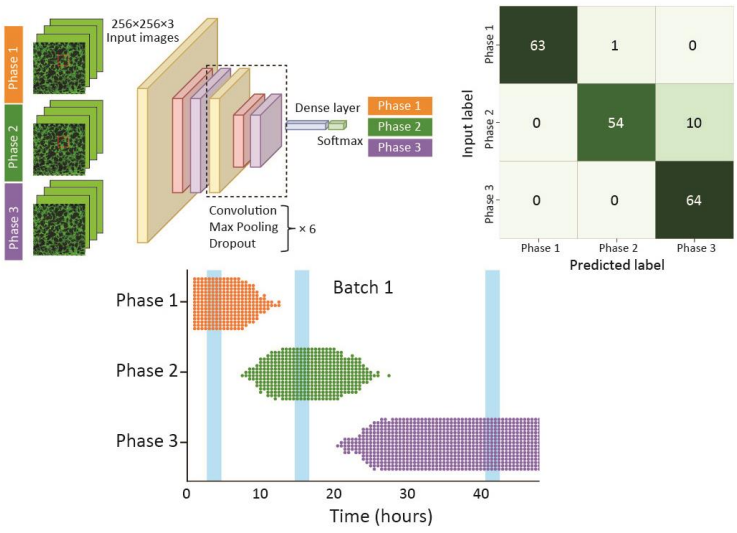


図 4. 畳み込みニューラルネットワークによるオンチップ血管網形成過程のフェイズ分類

３．波及効果、今後の予定

本研究で開発した解析手法により、染色や固定を必要とすることなく MPS 内で血管網が形成される過程を段階ごとに捉え、形態と遺伝子発現状態の変化を比較することが可能になりました。今後は血管網の形成過程だけでなく、炎症などにより異常な状態にある血管網の変化や、血管を取り囲む周皮細胞や他の臓器の細胞との相互作用の解析に本手法を広げることで、オンチップ血管網を活用した生体の理解と医薬品開発への貢献を目指します。

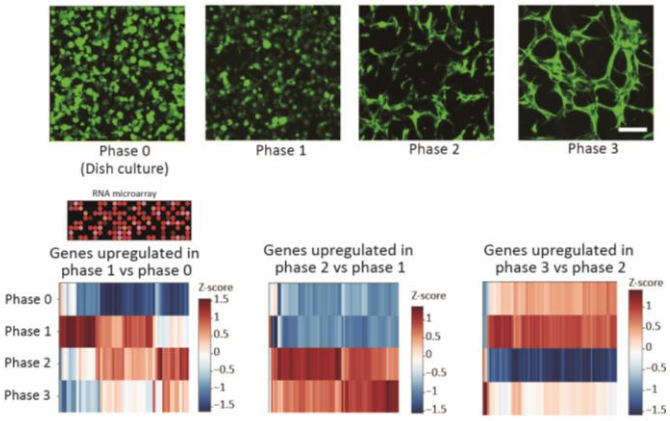


図 5. フェイズごとの遺伝子発現解析結果

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、AMED-MPS プロジェクト（JP22be1004204、JP17be0304205）、AMED 次世代がん医療加速化研究事業（P-PROMOTE：JP22ama221206、JP24ama221239）、JST SPRING（JPMJSP2110）、JSPS 科研費（JP23K13649、JP 24KK0105、JP24H00404、JP24K23941）、National Key R&D Plan of China（Grant Number 2025YFA0922000、2025YFA1309200）の支援を受けて行いました。研究に用いたマイクロ流体デバイスは文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ」事業（課題番号：JPMXP1225KT1899）の支援を受けて作製しました。

5. 研究者のコメント

我々は、チップの中に血管などヒト臓器を再現する MPS を疾患の原因解明や創薬スクリーニングに応用することを目指しています。MPS にはこれまでの細胞培養技術よりもヒト生体に近い環境を再現できるという利点がありますが、得られる定量的なデータが増えるため画像や遺伝子のデータ解析が非常に重要になります。今回報告した方法によって、定量的かつ客観的に MPS の状態を評価する方法を構築していきたいと考えています。（藤本 和也）

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Data-Driven Phase Classification of On-Chip Vasculogenesis Reveals Coordinated Morphological and Transcriptomic Dynamics（データ駆動型の段階分類によるオンチップ脈管形成における形態と遺伝子発現の協調的変化の解明）

著者： Hang Zhou、藤本和也、入佐大河、春田晃希、横川隆司*

掲載誌： ***Small*** DOI： 10.1002/smll.76343

* 責任著者

＜用語解説＞

注：マイクロ流体デバイス（チップ）は、半導体微細加工技術を用いてマイクロメートル（1/1000 ミリメートル）スケールの流路をガラスや樹脂の基板上に作製したものです。マイクロ流体デバイス内で細胞を培養し、生体内に近い環境を創成するシステムが Microphysiological Systems（MPS）、日本では生体模倣システムと呼ばれ、生体のメカニズム解明や薬剤の開発への貢献が期待されています。