

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17076010

研究課題名（和文） 細胞組織操作のスキルの解明と
柔軟微小物体のマニピュレーションへの応用研究課題名（英文） Analysis of Manipulation Skill for Biological Objects and
Its Application to Micro-Manipulation System

研究代表者

井上 健司（INOUE KENJI）

山形大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40203228

研究成果の概要(和文):細胞や組織の計測と解析,細胞創製などに必要とされるハンドリング・加工作業を支援するマイクロマニピュレーションの高精度化,高速化,多機能化を目的として,マルチスケールマイクロマニピュレーションのための2本指マイクロハンドの開発,2本指マイクロハンドを利用した細胞の剛性計測,ユーザビリティを考えたマイクロハンドシステムの構築,薄板ヒンジを用いた微小駆動機構の開発,回転2本指マイクロハンドの開発を行った.

研究成果の概要(英文): Development of two-fingered micro-hand for multi-scale micro-manipulation, measurement of cell stiffness using two-fingered micro-hand, system design for micro-hand with user-friendly interface, development of micro-actuation mechanisms using thin plate hinges, and development of micro-hand with two rotational fingers.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	19,300,000	0	19,300,000
2006年度	19,600,000	0	19,600,000
2007年度	19,200,000	0	19,200,000
2008年度	19,600,000	0	19,600,000
2009年度	9,200,000	0	9,200,000
総計	86,900,000	0	86,900,000

研究分野:工学

科研費の分科・細目:機械工学・知能機械学・機械システム

キーワード:マイクロ・ナノデバイス,バイオ関連機器,知能ロボティクス,細胞・組織

1. 研究開始当初の背景

駆動装置の発展により,マイクロメートル,さらにはナノメートルの位置決めが可能となってきた。これにより,マイクロ,ナノスケールの物体に対しての操作が現実的となり,マイクロ・ナノ環境におけるマニピュレーション技術を必要とする分野への応用が期待されている。

マイクロマニピュレーション技術の応用分野の一つに,バイオ分野が挙げられる。細胞・組織を解析するバイオ研究においては,細胞を集団として扱っていた従来研究から,個々の細胞,さらには一つの細胞内での局所的な性質を解析するレベルに変化しつつあり,細胞の位置や姿勢を精密に制御する技術が求められている。細胞の局所的な性質とし

ては、弾性・粘性など力学的な性質の解析が注目されており、その測定方法の確立も重要な課題と言える。実用的分野としては、クローニング作業があげられる。クローニング作業の成功率を向上させるためには、細胞の迅速かつ正確なマニピュレーションが求められる。

以上の背景のもとで、我々は、2 本指マイクロハンドを用いたマイクロマニピュレーションシステムを開発してきた。システムは、2 本指マイクロハンド、自動焦点機能付き光学顕微鏡、画像処理システム、ユーザインタフェースからなる。マイクロハンドは、各指3 自由度の合計 6 自由度をもつ。各指モジュールにはパラレル機構を採用し、エンドエフェクタにガラスピペットを用いている。2 本の指は箸のように動作し、マイクロメータサイズの微小物体の把持、移動、回転、解放を行うことができる。

2. 研究の目的

本研究では、上記の研究成果をベースとし、細胞や組織の計測と解析、細胞創製などに必要とされるハンドリング・加工作業を支援するマイクロマニピュレーションの高精度化、高速化、多機能化を図る。

(1) マルチスケールマイクロマニピュレーションのための 2 本指マイクロハンドの開発

細胞の大きさは数 μm から $100\mu\text{m}$ 程度であり、非常に幅広い大きさの物体を対象としなくてはならない。しかし、従来のマイクロハンドでは、対象に合わせ、移動精度と可動範囲の間のトレードオフを繰り返し、開発されてきた。本研究では、移動精度を保ちながら、多様な大きさの細胞の操作を実現するために、マイクロハンドの機構面に注目し、小型ながら広域の可動範囲を実現するマイクロハンドを開発する。

(2) 2 本指マイクロハンドを利用した細胞の剛性計測

健康な細胞と癌細胞の間では、剛性に差があることが知られている。一般的な手法として、原子間力顕微鏡のカンチレバーを利用した手法があるが、カンチレバーを対象とする細胞に正確に押し当てる必要がある。2 本指マイクロハンドは、細胞操作を柔軟に行うことができる利点を有しており、把持と同時に計測を行うことができれば、細胞操作に大きな革新をもたらすことが期待できる。本研究では、従来の手法をマイクロハンドへ応用するための基礎として、カンチレバーを用いた細胞剛性計測系の構築、微小・高感度ひずみゲージを用いた 2 本指マイクロハンドによる細胞剛性計測を行う。

(3) ユーザビリティを考えたマイクロハンドシステムの構築

2 本指マイクロハンドシステムは、箸のように対象物を操作することが可能であり、様々な細胞操作への応用が期待されている。しかし、現状では特定の知識・技術を有したユーザのみが利用可能なシステムであり、本来のユーザであるバイオ系の研究者たちが利用することは困難であった。そこで、ユーザの負担を軽減することを目的として、システムを利用するための初期セットアッププロセスの自動化や、システムの構成に柔軟性を持たせ、ユーザが自由に操作インタフェースを選択できる仕組みを実現する。

(4) 薄板ヒンジを用いた微小駆動機構の開発

マルチスケール操作とは、数 μm 程度の小さな細胞や微生物から、数百 μm 程度の大きい細胞や細胞組織の操作行うものである。これを実現するための微小駆動機構として、本研究では、高精度な位置決めが可能な薄板ヒンジを用いた駆動機構を提案する。この薄板ヒンジ機構を多段に重ね、駆動範囲を拡大することで、作業領域と精度の調整が可能なマイクロハンドを開発する。

(5) 回転 2 本指マイクロハンドの開発

各指が並進移動する従来の 2 本指マイクロハンドのマニピュレーション能力を拡大するため、各指が並進 3 自由度と軸回りの回転 1 自由度の 4 自由度を持つ回転 2 本指マイクロハンドを提案する。このハンドは、把持物体の 3 次元並進移動、物体中心を通る 2 軸回りの回転を運動が可能となる。実験装置を構築し、球形柔軟物体の把持・移動・回転を実現する。

3. 研究の方法

(1) マルチスケールマイクロマニピュレーションのための 2 本指マイクロハンドの開発

直動・回転・球面の 3 対偶構成による 3RPS 型パラレルメカニズムをモジュールとし、これを 2 段ミラーイメージに組み合わせた 2 本指マイクロハンドを提案する。このハンドでは、絶対位置を下部のモジュールで実現し、把持などに関わる相対運動を上部のモジュールで実現する。ワークスペースを指標とし、対偶要素であるフレキシブルヒンジの変形を考慮して最適設計を行う。得られた機構パラメータを用い、3 次元 CAD により設計を行って、プロトタイプを製作する。

実用上の調整のし易さを考えて、下部のパラレルメカニズムを高精度・広範囲な位置決めを実現するモータ駆動ステージに置き換え、マルチスケール操作に対応できる 2 本指マイクロハンドを開発する。

(2) 2本指マイクロハンドを利用した細胞の剛性計測

2本指マイクロハンドで細胞を把持し、カンチレバーの探針に押し当てる。カンチレバーのたわみを測定すれば、探針に作用している力がわかる。マイクロハンドの移動量から細胞の変形がわかるので、剛性が測定できる。レーザーダイオード、カンチレバー、フォトディテクタから成る光てこ式の力測定系を構成し、人の赤血球の剛性を計測する。

2本指マイクロハンドの指先に搭載可能なひずみセンサを利用した剛性計測系も構築する。

(3) ユーザビリティを考えたマイクロハンドシステムの構築

ユーザの負担を軽減するため、初期セットアッププロセスに必要な2本の指先の位置合わせを容易にする微調整機構を開発する。実時間全焦点顕微鏡システムのアルゴリズムを応用し、位置合わせを全自動化する。

テレオペレーションで利用するユーザインタフェースに可換性を持たせるため、RTミドルウェアを適用し、ユーザレベルでシステムの構成を柔軟に変更できる枠組みを構築する。

(4) 薄板ヒンジを用いた微小駆動機構の開発

薄板ヒンジは、加工時の形状と曲げ加工によってヒンジ部分への応力集中を発生させ、圧電アクチュエータの直進運動を回転運動と並進運動に変換できる。そこで、高精度な加工により、 $1\mu\text{m}$ 精度の位置制御が可能な薄板ヒンジ機構を作製する。この薄板ヒンジ機構を多段に重ね、駆動範囲を拡大する。これにより、同一のアクチュエータを用いながら作業領域と精度の調整が可能なマルチスケール操作対応マイクロハンドを構成する。

(5) 回転2本指マイクロハンドの開発

各指が並進3自由度と軸回りの回転1自由度の4自由度を持つ回転2本指マイクロハンドを開発する。このハンドは、把持物体の併進3自由度と回転2自由度の運動を操作できる。指を回転ステージに取り付けた際の偏心による指先のずれは、その分だけ直動ステージを逆向きに動かしてキャンセルする。ユーザインタフェースとして、PHANTOM オムニデバイスを用いて把持物体の運動の直感的入力を行う仮想スティック法を提案する。

4. 研究成果

(1) マルチスケールマイクロマニピュレーションのための2本指マイクロハンドの開発

パラレルメカニズムを2段に組み合わせた2本指マイクロハンドを図1に示す。駆動評価実験の結果、 $1.2\mu\text{m}$ の絶対位置決め精度が



図1 パラレルメカニズムによる2本指マイクロハンド

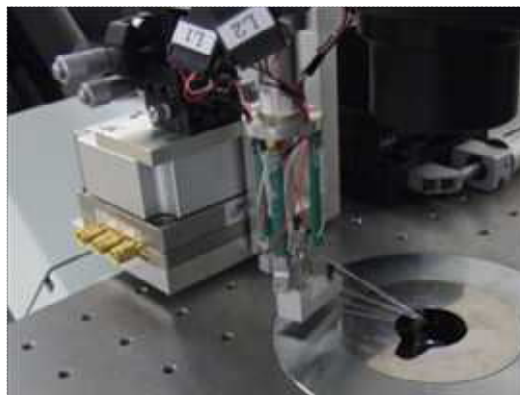


図2 マルチスケール対応2本指マイクロハンド

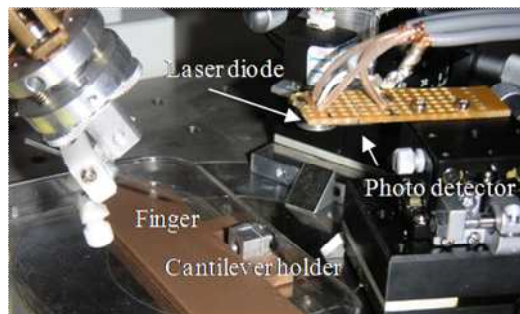


図3 カンチレバーを利用した細胞の剛性計測システム

実現できることを確認した。

パラレルメカニズムとステージを組み合わせた2本指マイクロハンドを図2に示す。このハンドにより、従来のマイクロハンドでは困難であった、 $10\mu\text{m}$ 程度の大きさの繊維芽細胞から、約 $100\mu\text{m}$ の牛の卵子まで、広範囲な対象物の把持が可能となった。

(2) 2本指マイクロハンドを利用した細胞の剛性計測

図3は、レーザーダイオードモジュール、カンチレバー、フォトディテクタから成る光てこ式の力測定系である。人の赤血球を2本指マイクロハンドで把持し、カンチレバーの探針に押し付けて剛性計測を行った。

図4は、エンドエフェクタの先端に取り付け可能なひずみセンサである。2本指マイクロハンドの利点である柔軟な細胞操作という利点を生かしながら、同時に把持対象の剛性計測を行うことができる。

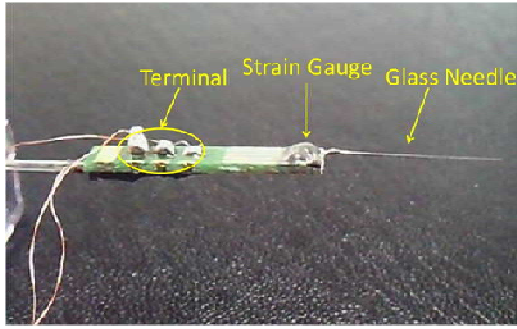


図4 指先搭載型ひずみセンサ



図5 指先位置合わせ用微調整機構

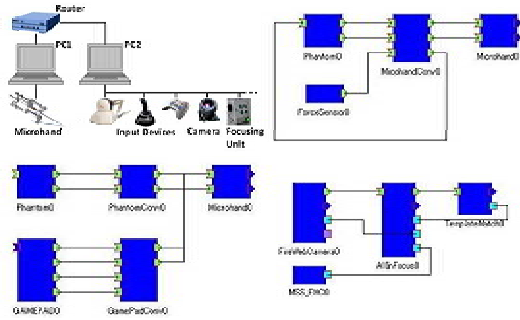


図6 要素の可換性を実現するコンポーネントベースのシステムフレームワーク

(3)ユーザビリティを考えたマイクロハンドシステムの構築

指先の位置合わせを容易にする微調整機構の開発を図5に示す。自動先端合わせ技術により、厳密な先端位置合わせによるユーザの負荷を低減した。

図6のように、マイクロハンドの構成要素をRTミドルウェアで動作するコンポーネントとして用意することで、ユーザレベルでシステムの構造を柔軟に変更、拡張できる枠組みについて示した。

(4)薄板ヒンジを用いた微小駆動機構の開発

作製した薄板ヒンジ機構を図7,8に示す。拡大機構は、駆動元である圧電アクチュエータの変位を拡大するものである。これを積層させることで、マイクロハンドの精度と駆動範囲の調整が可能となる。3自由度駆動機構は、先端の3角形部分に3点のヒンジ機構で支えられており、先端にガラス針を取り付け、その先端位置の3次元駆動を行う。

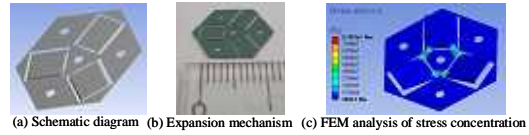


図7 薄板ヒンジによる変位拡大機構

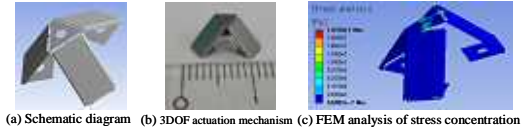


図8 薄板ヒンジによる3自由度駆動機構

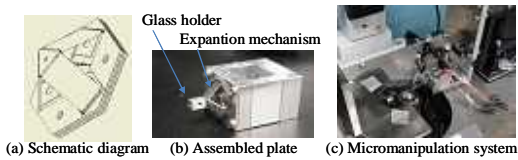


図9 薄板ヒンジ機構を利用したマイクロハンド

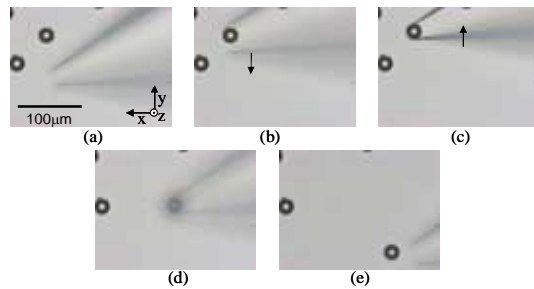


図10 薄板ヒンジ機構を利用したマイクロハンドによるガラスビーズの操作実験

組み上げたマイクロハンドシステムを図9に示す。このシステムでは、拡大機構を3層重ねており、圧電アクチュエータの最大変位は16µmを拡大し、ガラス針先端の可動範囲はX軸方向に±15µm、Y軸方向に±50µm、Z軸方向に±50µmとなっている。

図10は直径20µmのガラスビーズの操作している様子で、高精度なマイクロマニピュレーションを実現していることがわかる。

(5)回転2本指マイクロハンドの開発

開発した回転2本指マイクロハンドとそのシステム構成を図11に示す。各指は、3個の直動ステージと1個の回転ステージによって駆動される。直動ステージの分解能は2µm、回転ステージの分解能は0.005degである。1自由度直動ステージは、2自由度直動ステージに対して45deg傾けて取り付けられている。回転ステージにインジェクションホルダーを固定し、指に相当するガラス針をホルダーの先に付ける。2本の指は、倒立型顕微鏡の



図 11 回転 2 本指マイクロハンドの構成

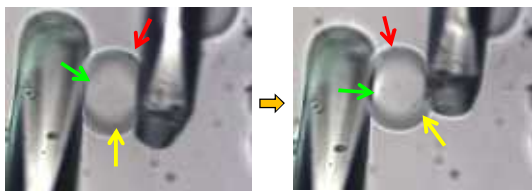


図 12 回転 2 本指マイクロハンドによる球形物体の回転操作実験

ステージの両側に、指の軸が傾いた状態で固定される。指先は顕微鏡の対物レンズの上で交差し、その間に物体を把持する。

図 12 は、指の回転を利用した微小物体の回転操作実験である。対称物は Bio-Gel P-6DG で、直径約 100 μm の球形で柔軟性がある。実験結果の顕微鏡画像で、図中の矢印で示した物体表面の自然なマークの移動から、物体が回転していることがわかる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Ahmed A. Ramadan, Tomohito Takubo, Yasushi Mae, Kenichi Ohara, Tatsuo Arai, Developmental Process of a Chopstick-Like Hybrid-Structure Two-Fingered Micro-manipulator Hand for 3-D Manipulation of Microscopic Objects, IEEE Trans. on Industrial Electronics, Vol.56, No.4, pp.1121-1135, 2009. 査読有

Ahmed A. Ramadan, Kenji Inoue, Tatsuo Arai, Tomohito Takubo, New Architecture of a Hybrid Two-Fingered Micro-Nano Manipulator Hand: Optimization and Design, Advanced Robotics, Vol.22, No.2-3, pp.235-260, 2008. 査読有

Kenji Inoue, Tamio Tanikawa, Tatsuo Arai, Micro-Manipulation System with a Two-Fingered Micro-Hand and Its Potential Application in Bioscience, J. of Biotechnology, Vol.133, Issue 2, pp.219-224, 2008. 査読有

Akihiko Ichikawa, Fumie Honda, Miho Ejima, Tamio Tanikawa, Fumihito Arai, Toshio Fukuda, In-Situ Formation of a Gel Microbead for Laser Micro-manipulation of Microorganisms, DNA, and Viruses, J. of Robotics and Mechatronics Vol.19, No.5, pp.569-576, 2007. 査読有

Kenji Inoue, Daisuke Nishi, Tomohito Takubo, Tamio Tanikawa, Tatsuo Arai, Performance Evaluation of Tele-operation for Manipulating Micro Objects Using Two-Fingered Micro Hand, J. of Robotics and Mechatronics, Vol.19, No.5, pp.577-584, 2007. 査読有

〔学会発表〕(計 34 件)

Akihiko Ichikawa, Tamio Tanikawa, Kohtaro Ohba, Micro-Manipulator Using Laminate Hinge Mechanism, 2009 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2009/11/9, Nagoya, Japan.

Ebubekir Avci, Kenichi Ohara, Tomohito Takubo, Yasushi Mae, Tatsuo Arai, A New Multi-Scale Micromanipulation System with Dexterous Motion, 2009 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2009/11/9, Nagoya, Japan.

Yuki Matsuzaki, Kenji Inoue, Suwoong Lee, Manipulation of Micro-Scale Objects Using Micro Hand with Two Rotational Fingers, 2009 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2009/11/9, Nagoya Japan.

Daiki Kawakami, Kenichi Ohara, Yasushi Mae, Tomohito Takubo, Tamio Tanikawa, Tatsuo Arai, User Friendly Two-Fingered Cell Manipulation System, 2009 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2009/11/9, Nagoya, Japan.

Izumi Hatta, Kenichi Ohara, Tatsuo Arai, Yasushi Mae, Tomohito Takubo, Automated Initial Setup Method for Two-Fingered Micro Hand System, 2009 IEEE/RSJ Int. Conf. on Intelligent Robots and Systems, 2009/10/11, St. Louis, U.S.A.

Kenji Inoue, Tamio Tanikawa, Tatsuo

Arai, Micro Hand with Two Rotational Fingers and Manipulation of Small Objects by Teleoperation, 2008 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2008/11/8, Nagoya, Japan.

Ahmed A. Ramadan, Tatsuo Arai, Tomohito Takubo, Kenji Inoue, Optimization of a Hybrid Two-Fingered Micro Hand Using Genetic Algorithms, 2008 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2008/11/8, Nagoya, Japan.

Izumi Hatta, Kenichi Ohara, Tatsuo Arai, Yasushi Mae, Tomohito Takubo, Kenji Inoue, Cell Analysis System Using Two-fingered Micro Hand -Fine Adjustment Mechanism for End-effector-, 2008 Int. Symp. on Micro-NanoMechatronics and Human Science, 2008/11/8, Nagoya, Japan.

Ahmed A. Ramadan, Kenji Inoue, Tatsuo Arai, Tomohito Takubo, Chopstick-like Two-Fingered Micromanipulator Hybrid Hand, 2008 Int. Symp. on Flexible Automation, 2008/6/23, Atlanta, U.S.A.

Ahmed A. Ramadan, Kenji Inoue, Tatsuo Arai, Tomohito Takubo, New Hybrid Two-Fingered Micro-Nano Manipulator Hand: Optimization and Design, 2007 IEEE Int. Conf. on Mechatronics and Automation, 2007/8/7, Harbin, China.

〔図書〕(計1件)

谷川民生, 市川明彦, 第V編 細胞の加工 / 第9章 卵細胞の除核操作, 細胞分離・操作技術の最前線, 株式会社シーエムシー出版, pp.380-387, 2008.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 平面集積駆動機構

発明者: 谷川民生, 友國伸保, 富沢哲雄, 大原賢一, 市川明彦, 大場光太郎

権利者: 独立行政法人産業技術総合研究所

種類: 特許権

番号: 特願 2007-153056

出願年月日: 2007/6/8

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上 健司 (INOUE KENJI)

山形大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号: 40203228

(2)研究分担者

新井 健生 (ARAI TATSUO)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

研究者番号: 90301275

前 泰志 (MAE YASUSHI)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授

研究者番号: 50304027

田窪 朋仁 (TAKUBO TOMOHITO)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号: 80397695

大原 賢一 (OHARA KENICHI)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号: 50517886

谷川 民生 (TANIKAWA TAMIO)

独立行政法人産業技術総合研究所・知能シ

ステム研究部門・主任研究員

研究者番号: 30357470

大場 光太郎 (OHBA KOHTARO)

独立行政法人産業技術総合研究所・知能シ

ステム研究部門・主任研究員

研究者番号: 70221835

市川 明彦 (CHIKAWA AKIHIKO)

独立行政法人産業技術総合研究所・知能シ

ステム研究部門・契約職員

研究者番号: 20377823

(3)連携研究者

なし