

研究終了報告書

「人とマイクロ世界のインタラクション技術の開発」

研究期間：2018年10月～2022年3月

研究者：青山 忠義

1. 研究のねらい

本研究のねらいは、「人とマイクロ世界のインタラクション技術の開発」であり、高速ミラーを用いた高速視線移動により広域な顕微鏡画像の実時間撮影を行う視野拡張顕微鏡撮影システムを整備し、視野拡張顕微鏡を基盤としたマイクロ世界の情報を人へ提示するインタフェースの研究開発を行う。

本研究は計測デバイスとして革新的な視野拡張顕微鏡撮影システムを基盤とし、人とマイクロ世界のインタラクション技術を開発するものであり、本研究を通して、人とマイクロ世界とのインタラクションが容易になれば、これまで熟練を要していたマイクロマニピュレータの操作性向上などにより、医療分野や分子生物学分野への応用による新たな産業及び学問分野を創出する可能性があり、社会的・学術的な意義は大きいものであると考える。

2. 研究成果

(1) 概要

・視野拡張顕微鏡とその画像提示インタフェースの開発

従来型の顕微鏡撮影では広範囲撮影と高解像度撮影の両立が困難、焦点深度が浅いという問題に対し、広域・高解像度・高深度撮影を満たす3次元視野拡張顕微鏡を整備した。光学顕微鏡、高速ガルバノミラー、高速ビジョンシステムで構成される2次元視野拡張顕微鏡システムに対して、電動チューナブルレンズによる焦点変動機能を実装することで、3次元に視野を拡張する顕微鏡システムとして機能させた。

整備した視野拡張顕微鏡システムで取得した画像をヒトへ提示するインタフェースの開発も行った。ヘッドマウントディスプレイ(HMD)および平面ディスプレイに表示する2種類の画像表示デバイスを開発した。HMD画像提示システムは、操作者の所望する視点と視野サイズの顕微鏡画像をリアルタイムでヘッドマウントディスプレイに表示する。平面ディスプレイによる画像提示では、操作者が所望する視点と視野サイズをマウス等の入力デバイスで指定するものとした。

・微細作業の3次元画像提示インタフェース

マイクロインジェクションにおける奥行き方向の視認性向上を目的とし、操作対象とマイクロマニピュレータの3次元画像を提示するシステムを提案した。上述の3次元視野拡張顕微鏡システムに対して、ホログラムディスプレイを追加し、3次元画像を実時間提示するものである。焦点面を変更し、操作対象の3次元位置を計測する新手法、新たなマイクロマニピュレータのキャリブレーション法が提案システムには実装されている。ブタ胚の操作実験を行い、提案システムの画像解像度およびフレームレートが十分であることを確認するとともに、被験者実験を通じた提案システムの操作精度の評価を行った。

・マイクロマニピュレーションにおける力覚呈示

市販されているセンサで捉えることが困難な微小な力を画像処理で実時間推定するアルゴリズムと力覚入出力デバイスを上述の視野拡張顕微鏡システムへ実装し、ヒトが感じられる力覚の領域まで力を増幅することで、実時間で微細操作の力覚を呈示することを可能とするシステムを開発した。

(2) 詳細

「視野拡張顕微鏡とその画像呈示インタフェースの開発」

A) 3次元視野拡張顕微鏡を用いた微細操作システムの構築

開発した3次元視野拡張顕微鏡システムは、ガルバノミラーと高速ビジョンを用いた多視点同時撮影により、単一のレンズ系で視点位置・視野範囲を調整可能とする倒立顕微鏡に電動マイクロマニピュレータを実装した微細操作システムである。本システムは、倒立型顕微鏡 (IX73、OLYMPUS)、簡易型顕微鏡ユニット (KTL-N21B-1、協和光学)、対物レンズ (LWD95mm 10X、協和光学)、高速ビジョン (MQ003MG-CM、Ximea)、2軸ガルバノミラー (6210HSM 6mm 532nm、ケンブリッジテクノロジー)、焦点可変レンズ (Fast Electrically Tunable Lens EL 10-30-C-VIS-LD-MV、Optotune)、システム制御用 PC (Windows 10 Home 64bit OS、DESKTOP-U04CFTQ、Intel Core(TM) i9-9900KF CPU 3.60GHz、DDR32GB メモリ)、D/A ボード (PCX-340416、インタフェース)、光原装置 (LA-HDF158AS、HAYASHI WATCH-WORKS CO.、LTD)、マイクロインジェクター (FemtoJet 4i、Eppendorf)、マイクロインジェクター (CellTram 4r Air、Eppendorf)、マイクロマニピュレータ (TransferMan4r、Eppendorf) で構成されている。ミラーの角度に従って発生する光路長の変化に対応した焦点可変レンズの焦点位置調整機能により、全ての視点において合焦点画像を得ることが可能である。

B) 高解像度・広範囲撮影画像の取得とそれらの画像提示

- 本システムでは、パン・チルト軸ミラーの角度の変化に応じて観察点の位置と対物レンズから観察点までの光路長が変化する。多視点同時撮影において、ワーキングディスタンス (WD) がパン・チルト軸のミラー角度に対応した対物レンズから観察点までの光路長と一致するよう、焦点可変レンズを用いて制御するアルゴリズムを実装した。
- 広範囲画像の合成においては、ステージ平面に対するカメラ平面の傾きを考慮する必要があり、カメラ座標からステージ平面座標へ変換し画像合成した上で、広範囲画像を実時間提示するアルゴリズムを実装した。
- カメラ座標系からミラー角度への変換を行った上で、マウスでクリックした点を中心とする高解像度画像を実時間提示するアルゴリズムを実装した。
- 操作者の所望する視点と視野サイズの顕微鏡画像をリアルタイムでヘッドマウントディスプレイに表示する画像呈示デバイスを開発した。

C) システムの基本動作検証

提案システムの検証実験として、シャーレ上に複数のブタ胚が配置された状態から、1つ

の胚をインジェクション作業空間へ移動させ、インジェクションを行い、インジェクション後の胚を配置するスペースへ胚を移動させる一連の実験を行った。生殖工学者による提示画像の検証により、本システムの解像度は極体位置を把握するのに十分であり、マイクロインジェクションに支障がないことが確認された。さらに、胚を大きく移動させる際の視野範囲およびフレームレートも十分であることが確認され、本システムを通して、マイクロインジェクションにおける作業負荷が軽減される可能性があることが示唆された。

微細作業の3次元画像呈示インタフェース

A) 3次元画像呈示機能を有する微細操作システムの構築

「視野拡張顕微鏡とその画像呈示インタフェースの開発」で開発したシステムに対して、ホログラムディスプレイ(The Looking Glass 15.6" Pro、Looking Glass Factory Inc)を追加し、広範囲・高解像度な顕微鏡画像と操作対象およびマイクロコンピュータの3次元画像の呈示を行う微細操作システムを構築した。焦点面を変更し、操作対象の3次元位置を計測する新手法、新たなマイクロコンピュータのキャリブレーション法がシステムに実装されている。

B) システムの基本動作検証

構築したシステムを用いて、ブタ胚、ホールディングピペット、インジェクションピペットの再構成した3次元画像をホログラムディスプレイに実時間で呈示し、ブタ胚を微細操作する実験を行った。実験ではシャーレ上に配置されたブタ胚をホールディングピペットで把持した状態から上下左右に動かす、インジェクションピペットでブタ胚をつつく、インジェクションピペットをブタ胚に挿入するという一連の動作を行った。本システムでは操作者が3次元画像の視点を自由に変更することができるため、従来方法と比較して奥行き方向の視認性が向上し、コンピュータとブタ胚の位置関係の把握が容易になることが確認できた。また、胚操作に関する研究に5年以上従事している生殖工学者2名の検証により、本システムによって操作対象とマイクロコンピュータの位置関係の把握が容易になり、マイクロインジェクションにおける作業時間の短縮が期待されることが確認された。加えて、従来システムと同程度のフレームレートが維持されているおり、視覚呈示のリアルタイム性も実用上問題ないレベルであることも確認された。

「マイクロマニピュレーションにおける力覚呈示」

A) 3次元画像呈示機能を有する微細操作システムの構築

「微細作業の3次元画像呈示インタフェース」で開発したシステムに対して、力覚入力デバイス(Phantom Premium 1.5 High Force、3D Systems)を追加し、広範囲・高解像度な顕微鏡画像と操作対象やマイクロコンピュータの3次元画像を呈示しつつ、微細操作の力覚を呈示するシステムを構築した。市販されているセンサで捉えることが困難な微小な力を画像処理で実時間推定するアルゴリズムが実装されている。

B) システムの基本動作検証

提案システムを用いて、ブタ胚とマイクロピペットの3次元画像を実時間で呈示し、力覚フィードバックを伴うブタ胚の微細操作を行う実験を行った。実験ではシャーレ上にあるホ

ールディングピペットに把持されたブタ胚にインジェクションピペットを押し込み、その際にブタ胚に加わる力を計測した。その結果、ブタ胚にインジェクションピペットを押し込んだ際の力の計測が可能であること、実時間3次元画像呈示と力覚フィードバックが両立可能であることを確認された。

「要素技術を統合したマイクロ世界の情報をヒトへ呈示するシステム」

最終的に、個々に研究開発したシステムを統合し、微細操作中の視野拡張画像や 3D 画像を呈示しつつ、力覚をフィードバックする微細操作インタフェースとして機能させた。

3. 今後の展開

さきがけ研究を通して、ヒトがマイクロ世界とインタラクションする際に呈示されるデータ量を大幅に増やした。その結果、ヒトがマイクロ世界の視覚(広範囲・高解像度・高深度画像)・触覚情報を実時間で確認しながら、卵子や胚などの微細な対象の操作を可能とした。この成果は、生殖補助医療(不妊治療)における顕微授精など、微細操作を簡易化するための技術として重要である。それに加えて、ヒトがマイクロ世界とインタラクションする際のデータ計測技術として、ヒトが直接到達することのできないマイクロ世界へとヒトのワークスペースを拡張するための人間拡張技術としても重要な成果であると研究提案者は考えている。

今後の展開として、生殖補助医療への応用を考えている。生殖補助医療においては、「胚培養士」と呼ばれる胚(受精卵)を扱う専門職が存在する。胚培養士を指導・管理する立場の「生殖補助医療管理胚培養士」は 2015 年時点で全国に 19 人しかおらず、圧倒的に胚培養士の数が足りていない。胚培養士不足を解決する技術開発と早期の社会実装は、重要な社会課題の 1 つであろう。本研究の成果を生殖補助医療に必要な技能獲得を目指す「初学者」を補助する技術として発展させ、胚培養士不足へ貢献する技術開発を進めることを検討している。実際に、生殖補助医療へ応用されるためには、本研究の成果を生殖補助医療に特化した技術へと改良するとともに、動物胚を用いた前臨床試験が必要となる。技術改良と前臨床試験を3年程度で完了し、速やかに臨床試験へと移行し、早期の社会実装を目指している。

4. 自己評価

本研究のねらいである「人とマイクロ世界のインタラクション技術」として、マイクロ世界の視覚(広範囲・高解像度・高深度画像)・触覚情報を実時間で確認しながら、卵子や胚などの微細な対象の操作を可能とする技術を開発した。これにより、ヒトがマイクロ世界と物理的インタラクションする際に呈示できるデータ量を大幅に増やし、世界で最もリッチなフィードバックデータをヒト呈示するマクロ・マイクロ・インタフェースが達成できたと考えている。そのため、研究の進め方も問題なく、研究目的を達成できたものと自己評価している。研究成果は、需要が高まっている不妊治療、我が国の喫緊の課題である少子化対策へ貢献する技術として発展性の期待できるものであり、社会・経済への波及効果も高いものであると考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 4件

1. T. Aoyama, S. Takeno, M. Takeuchi and Y. Hasegawa, “Head-Mounted Display-Based Microscopic Imaging System with Customizable Field Size and Viewpoint”, Sensors, Vol.20, No.7, 1967, 2020.

本論文では、視野拡張顕微鏡システムをベースにしたマイクロインジェクション用の顕微鏡画像呈示装置を提案した。従来の視野拡張顕微鏡システムでは、光路長や光量の変化に伴う明度不足や焦点ボケに関する問題があった。そこで、焦点可変レンズを用いて視野を拡大し、上記の問題を回避する手法を開発した。その結果、通常の顕微鏡に比べて 261.4 倍、従来の視野拡張顕微鏡システムに比べて 13.9 倍の観察領域が得られることが確認された。

2. T. Fujishiro, T. Aoyama, K. Hano, M. Takasu, M. Takeuchi, and Y. Hasegawa, “Microinjection System to Enable Real-Time 3D Image Presentation Through Focal Position Adjustment”, IEEE Robotics and Automation Letters, Vol.6, No.2, pp.4025-4031, 2021.

本論文では、マイクロインジェクションにおける奥行き方向の視認性向上を目的とし、操作対象とマイクロマニピュレータの3次元画像を呈示するシステムを提案した。焦点面を変更し、操作対象の3次元位置を計測する新手法、新たなマイクロマニピュレータのキャリブレーション法が提案システムには実装されている。ブタ胚の操作実験を行い、提案システムの画像解像度およびフレームレートが十分であることを確認した。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 3件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 【学会発表】 T. Aoyama, S. Takeno, M. Takeuchi, Y. Hasegawa, and I. Ishii, “Microscopic Tracking System for Simultaneous Expansive Observations of Multiple Micro-targets Based on View-expansive Microscope”, IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics, pp. 501-506, 2019.
2. 【学会発表】 T. Aoyama, S. Takeno, K. Hano, M. Takasu, M. Takeuchi, and Y. Hasegawa, “View-expansion Microscope System with Real-time High-resolution Imaging for Simplified Microinjection Experiments”, IEEE International Conference on Robotics and Automation, pp.12961-12966, 2021.
3. 【招待講演】 T. Aoyama, “Real-time visual sensing and its application”, 2021 HUST-NU High-Level Academic Virtual Forum, 2021.
4. 【受賞】 Best Paper Award in 2019 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM2019).
5. 【受賞】 日本ロボット学会 第2回 優秀研究・技術賞