

三重県科学技術振興センターにおける微細作業事例調査

増田峰知*

Investigation of the Micromanipulation Works at the Mie Prefectural Science and Technology Promotion Center

by Takanori MASUDA

Many micromanipulation devices are developed to aim at the biotechnology, medicine and so on. However, researchers of the devices cannot easily obtain information on those fields because they are almost the mechanical engineers. The Mie Prefectural Science and Technology Promotion Center is a local public institute. It has 5 research divisions besides the industry. This report shows the investigation of the micromanipulation works seen in each division.

Key word: micro manipulation, bio-technology, scaling, handling, end-effector

1. 諸言

近年、バイオテクノロジーやナノテクノロジーの発展に伴い、顕微鏡下で物体を操作する微細作業技術^{1)~4)}が注目されている。この分野の発展のためには、バイオ、医療、材料など幅広い産業分野でのニーズ情報と、メカトロニクスを中心とする機械分野のシーズ情報を融合することが重要である。しかし、マニピュレーションデバイスの多くの研究者はロボット工学や機械工学を専門とし、必ずしもそれら応用分野の情報に詳しい訳ではない。そこで、様々な分野の現状とニーズ情報及び、微細作業デバイスに要求される機能の整理が望まれている。

本報では、顕微鏡下領域を対象とした微細作業をキーワードに、様々な分野の現状とニーズ情報の整理を試みた。また、著者らが所属する三重県科学技術振興センターで見られる微細作業事例を調査し、それらの特徴をまとめ、微細作業デバイスに要求される機能を整理した。

2. 微細作業と調査対象

図1は、横軸に長さスケールを常用対数でとり、自然物などの大きさを比較したものである。図の下部にはそのスケールをハンドリングする代表的なデバイスを示しているが、一般的な産業で取り扱われているワークサイズは、せいぜい $10^{-3} \sim 10^2$ (m)程度の限られた領域であることがわかる。これ以外の領域、即ち 10^{-3} 以下の微小な領域は、近年研究が活発なバイオ、医療、材料などのワークスケールであり、近い将来非常に大きい市場が生まれるものと考えられる。微細作業技術はこのスケールを取り扱うハンドリング技術の総称である。

図1の左半分に描かれるような顕微鏡で観察されるようなワークサイズの世界では、重力の影響を受ける質量などの体積効果(長さの3乗に比例)に比べ、液架橋力や分子間力などの表面効果(長さの2乗に比例)が支配的となる。そのため、顕微鏡下で物体を操作するには、微小世界の物理特性に応じた機能を持つ微細作業デバイスが必要であると考えられている^{1)~3)}。しかしながら、微小世界での物理特性は研究されているものの、具体的に実施されている作業に基づき、デバイスの要求仕様がまとめられている例は見当たらない。

* 金属研究室 研究グループ

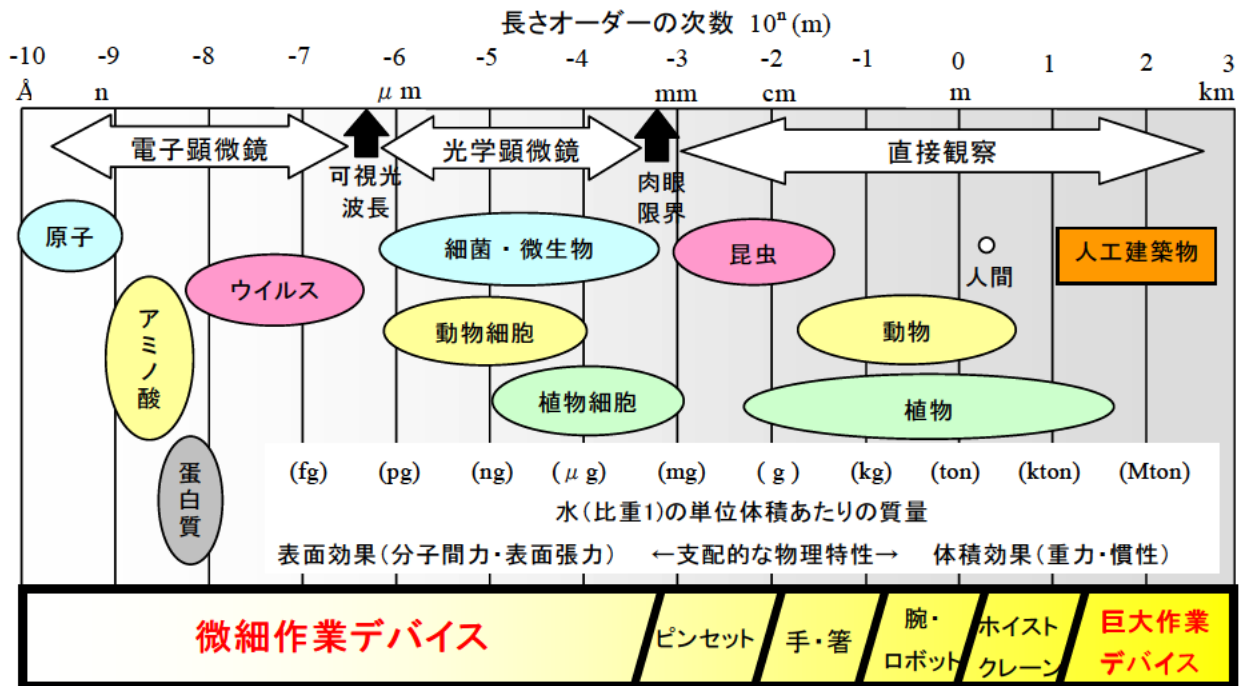


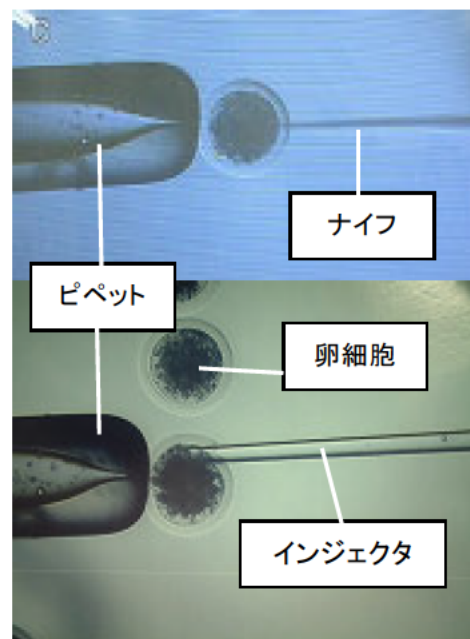
図1 長さスケールと作業用デバイス

そこでまず、著者らが属する機関で実施している微細作業事例を参考に微細作業用デバイスに要求される機能を検討する。三重県科学技術振興センターは、工業、保健環境、農業、林業、畜産、水産の6研究部を組織している。各研究部において実施している顕微鏡下作業、または潜在的な需要が考えられる作業を整理し、これらの微細作業に要求される仕様について検討した。

3. 微細作業調査事例

3.1 畜産分野

体細胞クローン技術は、大型家畜の優良品種保護技術として研究されている。クローン胚作成作業手法は、図2に示す様子と手順で100倍程度の光学顕微鏡下で行われる。作業は、液圧式のマニピュレータによる3自由度での操作である。作業ツールには、ホールド用ピペット、ナイフ(針状でハンドリングツールを兼ねる)、及びインジェクタの3種を用いる。作業性向上への課題には、ガラスツール(キャピラリー)の安定した供給方法が挙げられる。これは、ガラスツールが、いずれも実験毎にガラス管からそれぞれ熱加工で製作されるもので、その出来が作業性及び成功率に影響するからである。クローン胚作成作業は、倫理面からの社会的な課題が大きく、これが産業化への最大の障壁となっている。この作業は、製薬などの



- (1) 卵細胞の投入
- (2) 卵細胞のハンドリング(ナイフ)
- (3) 固定(ピペット)
- (4) 核の近くの皮を切除(ナイフ)
- (5) 除核(ナイフ)
- (6) ワーク交換(ピペット, ナイフ)
- (7) ツール交換
- (8) 位置決め搬送(インジェクタ)
- (9) 核注入(インジェクタ)

図2 牛クローン胚操作の様子と作業手順

市場を考えると、大きな産業になることが期待さ

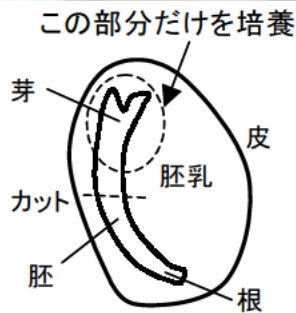


図3 種子のウィルスフリー化作業の様子

れるが、前述の課題のため、この作業の市場性はまだ評価することはできない。

3. 2 農業（植物）分野

ウイルスフリー化作業⁴⁾は、病気等の恐れのある種子から健全な芽の部分だけを切り出し培養する方法で、古くから知られている。図3は、低温保管されていたピーマンのウイルスフリー化作業の様子である。作業は、十分に尖ったタングステン針のツールを2本使い、種の皮を破り、胚を取り出し、芽の部分だけをカットし、それを培地に移す一連の工程を約30倍程度の実体顕微鏡下で実施する。この作業では、ワークが比較的大きいため手作業で行えるが、熟練を要する上、成功率が低い（約5%）ため、一定の量を確保するためには多量の作業が必要である。また、対象種類によっても困難さが違い、イチゴなどは作業難度が高い。これらを自動化・補機化できる装置には、一定の市場があるものと思われる。

3. 3 水産業分野

プランクトンの異常発生現象である赤潮対策の研究では、原因プランクトンの特性を知るために、プランクトンの単離作業や同定作業が200倍程度の光学顕微鏡下で行われる。図4に示すようなプランクトン単離作業は、先端径をワーク径に合わせて加工されたピペットを用い、対象プランクト

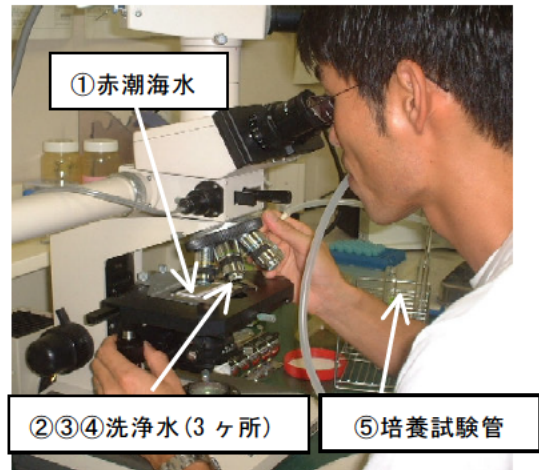


図4 プランクトンの単離作業の様子(数字は工程)

ンを赤潮海水中から一体ずつ拾い上げ、滅菌海水による洗浄工程を3度経て、試験管に移し替え培養する工程である。代表的な原因プランクトンの一種であるヘテロカプサは、アコヤガイ(真珠貝)に大きな被害を与えるが、外径が約 $20\mu\text{m}$ と小さく、また液中を活発に移動するため、取扱いが困難である。また、同じくアレキサンドリウム属は、種によっては貝毒の原因となる。しかし、細胞の外形を観察するだけでは、種の同定ができず毒性の有無の確認は困難である。そのため、プレパラート上でワーク位置を確認しながら塩素処理で殻(殻版)を剥離し、いくつかの特定の殻版を確認することで種の同定が可能となる。これらの作業は、高度な熟練が要求される。

赤潮対策は、水産振興行政において重要な課題であるが、市場性としては大きくはない。

3. 4 保健衛生・医薬・食品分野

これらの分野では、現状では微細事例作業は見当たらなかった。保健衛生検査においては、大腸菌等の微生物の観察はよく行われる作業である。しかし、検査方法も規定されており、現状、例え未知の微生物でも病原性が無い限りこれらを詳細に調査することはない。医薬品産業分野では、トランスジェニック動物を創るための遺伝子組み替え作業などが想定される。食品産業分野では、酵母や菌類の活用が盛んである。これらを対象とした研究は、DNAチップによる解析が主流になりつつあり、微細作業はそれらを補完するような利用が想定される。

3. 5 工業材料産業分野

表 1 本報中の微細作業種類と要求仕様

本報中の微細作業事例	必要自由度	サイズ μm	顕微鏡	環境	市場性	望まれる機能
(1) 家畜クローン	3×2 腕	20-200	光学	液中	小～大	ツール改良, ツール交換
(2) ウィルスフリー作業	6×2 腕	100-5000	実体	空気	大	自動化システム
(3) 赤潮プランクトン	6+XY	20-50	光学	液中	小	ツール交換, ワーク追尾
(4) 微小材料操作	6	0.1-100	電子	真空	中	グリッパ, 力検出



図 5 微小材料例 (鉛系析出物)

現状の工業材料分野でも微細作業事例は見当たらなかったが、主に電子顕微鏡内での微小ワークの操作は潜在的なニーズがあるものと思われる。例としては、不良品解析などにおける異物（微小ワーク）の同定作業で、異物を容易にハンドリングすることなどが考えられる。図 5 は、精密加工された鉛快削黄銅の表面に異物が析出した事例である。この異物は、母材の黄銅中に含まれる鉛から析出した水和物と思われるが、このケースのように異物と母材が同じ場合は、単純な表面成分分析だけでは異物同定が困難な場合が多い。このような場合、電子顕微鏡試料室内で微小ワークをサンプリングできれば効果的である。現状では、このような作業は困難であるが潜在ニーズは高いと思われ、ナノテクノロジーの注目に伴い新素材分野での需要は高まると考えられる。

4. 考察とまとめ

本報で紹介した各作業の要求仕様を表 1 にまとめた。作業が要求する自由度、サイズ、環境、市場の大きさは様々であるが、概して生物ワークでは数～数百 μm オーダーが、無機物ワークでは数十 nm ～数 μm オーダーが対象サイズであった。ワークサイズに応じて観察装置が異なるため、使用環境も違っている。このことから微細作業では、

将来的には作業対象に応じた様々な形態のデバイスが利用されるものと予想できる。しかし、共通する点も多い。位置と姿勢を同時に調整できる多自由度作業であること、ツール（エンドエフェクタ）を頻繁に変える作業が多く、その都度調整作業が必要であること、また多くの作業にとって微細作業デバイスは、所詮ひとつの道具であり、無意識的に使われていることなどである。

よって、デバイスに望まれる機能としては、使用環境によらない駆動方式で、多自由度で高精度が得られる機能を持ち、壊れにくく、保守性・操作性が良く、安価でならなければならない。

本報は、当機関内で実施しただけの限られた事例調査報告ではあるが、全国の研究機関にも産業現場に近いニーズ情報や、微細作業デバイスのシーズがあると思われる。これらが整理集約され、微細作業デバイスの開発や新産業創出につながることを期待したい。

謝 辞

本調査に協力を頂いた島田浩明主任研究員、橋爪不二夫研究員、畑直亜研究員、矢野拓弥研究員、長谷川正樹総括研究員、栗田修主幹研究員、藤川貴朗主任研究員の諸氏に感謝します。

参 考 文 献

- 1) 新井健生ほか：“微細作業の応用と展望”。第 19 回日本ロボット学会学術講演会, p543-544 (2001)
- 2) 谷川民生ほか：“マイクロマニピュレーション技術”。日本ロボット学会誌, 19(3), p320-323, (2001)
- 3) 増田峰知ほか：“パラレルメカニズムの特異点に着目した微細ステージの開発”。第 20 回日本ロボット学会学術講演会, 1K32 (2002)
- 4) 農林水産研究文献解題, No15 自然と調和した農業 (1989)