幾何学的運動拘束を利用した 高速・高精度細胞マニピュレーション

福井 航^{*1} 金子 真^{*1} 川原 知 洋^{*2*3}
山西 陽 子^{*2} 新井 史 人^{*2*4}

Geometrically-Constrained Cell Manipulation for High Speed and Fine Positioning

Wataru Fukui^{*1}, Makoto Kaneko^{*1}, Tomohiro Kawahara^{*2*3},
Yoko Yamanishi^{*2} and Fumihito Arai^{*2*4}

In tissue engineering, it is important to manipulate cells quickly, so that we can construct 3D cell structure including blood pipe before it results in necrosis. In this paper, we newly propose the geometrically-constrained cell manipulation where the cell manipulation is achieved in 1D micro channel instead of 3D free space. The key idea is that cell motion with originally six degrees of freedom (d.o.f) in free space is constrained to one d.o.f by pushing cell into a channel. This manipulation scheme contributes to drastically reducing the manipulation time. Focusing on the positioning of cell in the micro channel, we confirmed that the position control is stable due to enough viscous force between cell and wall of the channel. The experimental system is precisely explained together with the manipulation algorithm. By using the developed system, we succeeded in cell positioning with 1 [μm] resolution in average and with the maximum speed of 36.4 [$\mu\text{m/s}$], by utilizing a high speed vision system, piezoelectric actuator (PZT), and polydimethylsiloxane (PDMS) chip including the micro channel whose diameter is slightly less than the cell to be handled.

Key Words: Geometrically-Constrained Cell Manipulation, Micro Channel, High Speed Vision

1. はじめに

近年, ES 細胞や iPS 細胞といった幹細胞を使って *In-vitro* で生体組織を培養し, 再生医療に応用する研究が注目を集めている. 大和, 岡野らは平面状の細胞シートを構築し角膜再生 [1] や心筋シートの作成 [2] に成功している. また, バイオ燃料分野においても高効率なエネルギー資源として藻類の研究が盛んに行われている [3] [4]. このような研究においては, 従来の集団細胞を用いた平均的な情報だけでなく, 各細胞を個別に操作し, 細胞内の任意の組織にインジェクションなどの処理を行ったり, 任意の箇所に力学刺激を加えてその応答を観測したりす

Fig. 1 Basic concept of geometrically-constrained manipulation

ることで, 単一細胞のより詳細な情報を得ることが重要になっている. さらにこれらの操作および処理を, 大量の細胞に対して, 細胞が壊死する前に行う必要がある. このような背景を踏まえ, 本研究では大量の細胞を扱え, 個々の細胞を流路内の任意の位置に位置決めすることができる, 細胞の高速・高精度マニピュレーションを行うための新しい方法を提案することを目的としている.

これまでの細胞マニピュレーションとして光ピンセット法 [5]~[8] 磁気ピンセット法 [9], さらにマイクロマニピュレータを用いる方法 [10]~[14] 等があるがいずれの方法も位置決めに数十秒から分オーダーのマニピュレーション時間を要し, 大量の細胞

原 2011 年 9 月 26 日

^{*1}大阪大学大学院工学研究科

^{*2}名古屋大学大学院工学研究科

^{*3}九州工業大学大学院生命体工学研究科

^{*4}ソウル大学

^{*1}Graduate School of Engineering, Osaka University

^{*2}Graduate School of Engineering, Nagoya University

^{*3}Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyusyu Institute of Technology

^{*4}Seoul National University

■ 本論文は学術性で評価されました.

を扱うのには適さない。そこで本研究では、単一細胞の位置決めに必要な時間を3桁高速化し、10 [ms] 程度で行うことを数値目標とする。この目標数値を達成するため、本研究では、3D空間内で位置・姿勢を決定する方法ではなく、**Fig. 1 (a)**のようにマイクロ流路内の指定された位置に細胞を位置決めする方法を提案する。つまり3D空間内の位置決め問題をマイクロ流路で細胞の運動を1D直線内での位置決め問題に置き換える。このように幾何学的運動拘束を利用することで細胞の高速位置決め動作を実現することが可能になる。また、センサ系に高速カメラ、アクチュエータとして piezo アクチュエータを用いてリアルタイムで視覚フィードバック制御を行うことで、位置決め精度 1 [μm] を目指す。

位置決め後は **Fig. 1 (b)** に示されているように特殊ツールで必要に応じて細胞操作を行うが、本稿では、この部分は対象外とし、ヒト赤血球 (直径 8 [μm]) の位置決めを行い、本手法の有効性を確認する。

本論文の構成は以下のとおりである。第2章で従来研究についてサーベイしたあと、第3章で本研究で提案する幾何学的運動拘束を利用した高速細胞マニピュレーションの基本的なアイデアについて説明する。さらに第4章で実験装置、実験方法、実験結果について説明した後、第5章で考察を行い、第6章で本研究をまとめる。

2. 従 来 研 究

ロボットハンドで自由空間内の対象物をマニピュレーションするためには、対象物に任意の並進運動を発生でき、かつ任意の回転運動を発生できる必要がある。言い換えると、対象物に任意の力と任意の回転モーメントが発生できる必要がある。さらに吸盤のように引っ張り力を発生するメカニズムを取り付けない限り、押す力だけで協調して対象物を操るためには、接触点で押し付け力が滑らない条件を満たす必要がある。このような拘束条件があるため、ロボットハンド (特に多指ロボットハンド) で対象物のマニピュレーションを実行させようとする、極端に時間がかかってしまう。一方、細胞が産業用ロボットで扱われる対象物と決定的に異なる点は、サイズが小さく慣性の影響をほとんど受けない点、さらに変形しやすい点にある。そのため、細胞の凹みを許容することにより、ロボットハンドが一度細胞を捕獲してしまえば捕獲自体は比較的安定する。また重力落下による破壊を心配する必要もない。このような細胞固有の特徴を生かし、培養液中の対象物を個々にマニピュレーションして、硬さ計測 [15]~[18]、遺伝子操作 [19] 等が行われてきたが、その多くは分オーダーの時間を要しており、高速化には向かない。高速化に向けた研究として、チップに直径数 μm 程度の穴を複数形成し、細胞を吸引固定したあと、処理する方法が提案されているが [20]、この方法ではチップの構造が複雑になるだけでなく、穴の位置でしか細胞を固定できないので微妙な位置の調整ができないという問題がある。

これら従来のマニピュレーション法に共通する問題点として、細胞とツールとの位置合わせに時間がかかり、大量の細胞を高速に取り扱うことが困難であるということが挙げられる。一方、筆者らはこれまでに細胞の高速硬さ評価方法として高速ビジョ

Fig. 2 An overview of manipulation system

ンシステムを用いて最大 400 [cells/s] での細胞の高速硬さ評価を行うことに成功し、循環器系疾患の被験者に対して臨床試験を進めている段階である [21]~[24]。本研究は、この研究で用いている高速ビジョンシステムに高速アクチュエータを付与して、高速細胞マニピュレーションを実現することを目指している。

以上のように細胞マニピュレーションに関しては、多くの研究が行われているものの、高速カメラとマイクロ流路の組み合わせで細胞の高速マニピュレーションを実現した例はない。

3. アイデアの骨子

本研究で提案する細胞マニピュレーション法の最も重要なアイデアは「操作対象の動きを1Dに拘束したうえで操作をする」という部分である。操作対象の動きを幾何学的に1Dに拘束することにより、マニピュレーションが容易になり、処理速度を飛躍的に上昇させることができる。また、自動化が容易となるので、作業者の熟練度に依存しない、安定した処理を行うことができる。システムの概要を **Fig. 2** に示す。ここでは、細胞を楕円体とみなし、しかも細胞がマイクロ流路内に流入する際、長軸方向が自動的に流路の長さ方向に一致するように流入すると考えれば、**Fig. 2** のような幾何学形状を持つ流路内に、液柱圧力 ΔP によって作った主流を用いて細胞を送り込むことで細胞の動きは自動的に6自由度から1自由度に拘束される。この状態で高速カメラおよび高速画像処理ボードを用いてリアルタイムで細胞の現在位置を取得し、さらに下流に配置した高精度位置決め用アクチュエータによって、細胞の位置フィードバック制御を行い、細胞の位置マニピュレーションを行う。また、処理が終わった細胞を下流へ流すと同時に新たな細胞が自動的に細胞操作部へと送り込まれるので、大量の細胞を連続して処理することが可能となる。なお、**Fig. 2** では液柱圧力 ΔP を与えた状態で、細胞を自動的にマイクロ流路内に流入させ、偏差は下流側に配置されたアクチュエータで補償する構成になっているが、マイクロ流路を挟んで上流、下流両方にアクチュエータを配置することで、単一アクチュエータの場合よりも一層高速な位置決め動作が実現できることを付記しておくたい。

4. 実 験

4.1 実験装置

実験装置を **Fig. 3** に示す。実験装置は大きく、マイクロチッ

Fig. 3 An overview of the experimental system

Fig. 4 An overall photo of PDMS chip and PZT actuator

ブ、高速ビジョンシステム、アクチュエータから構成される。実験に用いるマイクロチップはPDMS製で、Fig. 4に示すような、 $4\text{ }\mu\text{m} \times 5\text{ }\mu\text{m}$ の長方形断面をもつ長さ $30\text{ }\mu\text{m}$ の細胞操作部を有する。また、Fig. 4に示すように、マイクロチップの出入口にはシリコンチューブが差し込まれ、液柱圧力 ΔP によって作られた主流によって赤血球を図中の矢印の向きに流路内に送り込む。アクチュエータは piezoアクチュエータ（メステック：PSt 150/5/40 VS10）を用い、出口側のシリコンチューブ上に設置する。これにより、シリコンチューブを変形させ、順方向に流したり、逆流させたりすることで赤血球の操作部内での位置決めを行う。装置のブロック線図をFig. 5に示す。ここで、 K_P 、 K_D 、 K_I はそれぞれ比例、微分および積分ゲインを示す。PCからの信号はD/A変換された後、piezoコントローラ（メステック：M-2655s(c)）を用いて増幅されることでpiezoアクチュエータを駆動させる。piezoアクチュエータにはヒステリシスが介在するため、Fig. 5のようにひずみゲージによりアクチュエータの変位を取得し、内部フィードバックにより補償している。

実際にアクチュエータに印加する電圧とアクチュエータの変位の関係をFig. 6(a)に示す。ここで、○、×はそれぞれ印加電圧を増加させた場合と減少させた場合の変位に対応する。両者で顕著なヒステリシスはなく、コントローラにより、ヒステリシス特性がうまく補償されていることが分かる。

また、Fig. 6(b)に 100 [Hz] で駆動させた場合のpiezoアクチュエータの動的な応答特性を示す。Fig. 6(b)を見ると、 2 [ms]

Fig. 5 Block diagram of the control system

Fig. 6 Static and dynamic characteristics of PZT actuator

Fig. 7 Fabrication of PDMS micro channel

程度の応答の遅れが存在しているが、実際に制御を行ううえてはほとんど問題がない。

赤血球のマイクロ流路内の挙動は倒立型位相差顕微鏡（OLYMPUS:IX71）を通して高速カメラ（Photron:FAST-CAM MH4-10K）を用いて $3,000\text{ [frame/s]}$ で撮影し、高速画像処理ボード（i-i-lab.）を用いてリアルタイムに画像処理を行い、細胞の位置を検出する。こうして得られた情報をもとにアクチュエータに印加する電圧を決定することでフィードバック制御を行う。なお、本実験装置で得られる画像の空間分解能はキャリブレーションの結果 $0.24\text{ }\mu\text{m/pixel}$ であった。

4.2 PDMS チップ作成プロセス [25]

実験に用いるPDMSチップを作成するための具体的なプロセスをFig. 7に示す。まず、シリコン基板（ $3\text{ [cm]} \times 3\text{ [cm]}$ ）上にネガ型のフォトレジスト（日本化薬：SU-8 3035）を $4,000\text{ [rpm]}$ で 20 [s] 間スピンコートする。次に、基板にUVを照射する。なお、波長はi-line 365 [nm] 、照射強度は $400\text{ [mJ/cm}^2\text{]}$ とした。以上の条件下で作成したSU-8のマイクロ流路の高さは $25\text{ }\mu\text{m}$ となる。その後、PDMSにより転写し、PDMSのマイクロ流路を作成する。このようにして作成したPDMSマイクロ流路とカバーガラスをプラズマボンディングし、 150°C に設定した

ホットプレートで 30 [min] 間加熱し、両者を完全に接着する。

4.3 位置制御アルゴリズム

本研究ではセンサ系に高速カメラを用いて、視覚フィードバックにより細胞の位置決め制御を行う。Fig. 8 に制御プログラムのフローチャートを示す。ここで、 $I(x)$ は位置 x のピクセルの輝度値レベルを表す。また、高速カメラにより取得した画像の処理方法を Fig. 9 に示す。まず、目標位置 x_t を設定する。この目標位置はリアルタイムで任意に変更でき、プログラミングにより自動的に変更することもできる。処理の高速化のため、高速カメラにより取得した画像のうち、Fig. 9 中で長方形の領域として示した縦 2 [pixel]、横 80 [pixel] のセンシングエリアにのみ着目し、高速画像処理ボードによってリアルタイムに 2 値化処理を行う。なお、このエリアの大きさおよび位置も任意に決定することができる。

2 値化処理により、センシングエリア内のピクセルの輝度値レベルは Fig. 9 のように、0 (黒) または 1 (白) となり、細胞の輪郭を示すピクセルの輝度値レベルは 0 となる。取得した各画像においてエリア右端から左端へ順に輝度値レベルを走査し、輝度値レベルが 0 となった点の座標を一時的に保存する。その後、その点がノイズかどうかのチェックのために、その点周辺の輝度値レベルをすべて加算する。これが 0 であればノイズでないと判断してその点を細胞の現在位置 x_n として認識する。そして目標位置 x_t との偏差 $e_n = x_n - x_t$ 、偏差の変化量 $\Delta e = e_n - e_{n-1}$ および偏差の積算値 $\sum e_n dt$ を算出する。これらの情報を用いてピエゾアクチュエータに式 (1) のような電圧を印加することで PID 制御を行い、細胞を目標位置に保持および追従させることで 1D 的に細胞の位置を自由にマニピュレーションすることができる。

$$V = K_P e_n + K_D \Delta e + K_I \sum e_n dt \quad (1)$$

なお、各制御ゲインは制御中に必要に応じて自由に変更できる。

4.4 実験方法

液柱圧力によって作られた主流によってマイクロ流路内に赤血球を送り込む。この際、ピエゾアクチュエータにより逆流させることができる流量を考慮して、主流の細胞操作部における平均流速が約 100 [$\mu\text{m/s}$] となるように液柱の高さを調整する。また、赤血球が細胞操作部を通過する様子を撮影し、画像の 2 値化処理の際の閾値を調整する。その後目標位置の初期値を設定し、制御を開始する。

なお、制御ゲインについてはそれぞれ、 $K_P = 0.2$ 、 $K_D = 0$ 、 $K_I = 0$ として制御を開始し、定常偏差を見ながら K_I を調整する。また、細胞のような微小なサイズのものを扱う際には粘性が支配的であるため、ここでは K_D は 0 とする。ちなみに、流路幅を代表長さとし、25°C における水の物性値 [26] を用いたときのレイノルズ数は $Re = 5.6 \times 10^{-4}$ となる。レイノルズ数はある流れ場における慣性力に対する粘性力の比率を示したものであり、ここからも粘性が支配的であることが分かる。

画像取得および画像処理、細胞位置の検出は 3,000 [frame/s] で行い、ピエゾアクチュエータの駆動は 500 [Hz] で行う。制御系のループ周波数を下げないようにするため、Live 画像の表示は 30 [frame/s] で行う。また、実験に用いる血液は 20 代の健康

Fig. 8 Flowchart of the control system

Fig. 9 Processing image by high speed vision

な男性から採血し、生理食塩水で 10 倍に希釈した採血後 3 時間以内のものを使用している。なお、本研究は大阪大学医学系研究科循環器内科との共同研究であり、そちらで倫理委員会の承認を得ていることを付記しておく。

4.5 実験結果

$K_P = 0.2$ 、 $K_D = 0$ 、 $K_I = -1.0 \times 10^{-6}$ として赤血球の位置決め制御を行った様子を Fig. 10 に示す。図中の長方形はセンシングエリアを示し、この範囲内で細胞操作を行う。また、図中の矢印は目標位置を示す。時刻の原点は細胞がセンシングエリア内に進入した時刻とする。

液柱圧力によって作った主流により、赤血球を細胞操作部へと送り、動きを 1D に拘束する。赤血球がセンシングエリアに差し掛かった時点で制御を開始し、アクチュエータを用いて細胞の位置と目標位置との偏差に合わせて赤血球を主流に逆らって押し戻し、操作部内で赤血球の位置を制御することで目標位置に維持することができた。また、目標位置を変更した際にも、細胞が目標位置に追従し、流路内で細胞位置をコントロールできていることが分かる。その後、アクチュエータの出力を切ることで操作部内の赤血球は主流によって自動的に下流へと放出

Fig. 10 A series of pictures of target positioning and releasing

Fig. 11 Position response with various steps

することができた。

また、目標位置を様々に変化させた場合の細胞位置の応答を Fig. 11 に示す。図中では細胞位置を実線、目標位置を破線で示している。なお、縦軸の細胞位置の原点はセンシングエリアの左端とする。Fig. 11 中の (a), (b) を拡大し、分かりやすく時間の原点を取り直したものを Fig. 12 (a), (b) に示す。(a) は主流に沿う方向に、(b) は主流に逆らう方向にそれぞれ $4.8 [\mu\text{m}]$ 動かす、という指令をした場合の細胞の位置応答である。

(a) では、細胞を誤差 $\pm 0.96 [\mu\text{m}]$ 以内に $232 [\text{ms}]$ 以内に制御できていることが分かる。また、(b) では、誤差 $\pm 0.96 [\mu\text{m}]$ 以内に $132 [\text{ms}]$ 以内に制御できていることが分かる。

なお、開発した実験システムを用いて行った細胞マニピュレーションのビデオ映像は、ウェブサイト [27] で確認されたい。また、微分ゲイン K_D をゼロ以外の値にすると、微分ノイズが拡大し、細胞の動きは振動的になることを付記しておくたい。

(a) Along a mainstream

(b) Against a mainstream

Fig. 12 A detail of position response with various steps

5. 考 察

Fig. 10 より、センシングエリア内への導入に $238 [\text{ms}]$ かかっていることが分かる。エリア内への導入にかかる時間は主流の平均速度に依存するので、アクチュエータの種類および配置の最適化によって、より速い流れに対応できるようにすることで、導入にかかる時間は短縮できると考えられる。

Fig. 11, Fig. 12 を見ると、本手法により、細胞を流路内で $4.8 [\mu\text{m}]$ 動かす場合、誤差 $\pm 0.96 [\mu\text{m}]$ 以内に最速で $132 [\text{ms}]$ 以内に制御でき、定常状態では目標位置との誤差は $\pm 0.48 [\mu\text{m}]$ 以内であることが分かる。比較対象として、同様のサイズの細胞の操作に用いられるマイクロマニピュレータの絶対精度は $2 [\mu\text{m}]$ である [12] ことから、本手法により、直径 $5 [\mu\text{m}]$ 程度以上の細胞のマニピュレーションとして十分な精度を実現したと考えられる。

マニピュレーション速度に関しては、最速で $36.4 [\mu\text{m}/\text{s}]$ ($4.8 [\mu\text{m}]/132 [\text{ms}]$) と、目標としていた速度に達していない。この一因として、現在はアクチュエータでチューブを押しているため、接着が不十分となり、体積変化量を増やしにくいという問題が挙げられる。また、Fig. 12 より、細胞の応答が行きと帰りで非対称になっており、主流に逆流する方向の応答速度に比べ、主流に沿った方向の応答速度が小さいことが分かる。これは今回の実験においてピエゾアクチュエータとチューブの接着が十分でなく、アクチュエータによりチューブを押す際にはチューブはアクチュエータと一体となって変形するのに対し、アクチュエータを引く際にはチューブと離れ、チューブの弾性の

みによって、チューブが広がるためであると考えられる。よって今後はダイヤフラム型のマイクロポンプを導入するなどして、アクチュエータで変形させる断面積を大きくすることにより、接着の問題を解決し、さらにアクチュエータ駆動時に輸送できる流量が増加させるとともに、アクチュエータを上流にも配置することで、マニピュレーションにかかる時間は大幅に短縮できると考えられる。

6. ま と め

マイクロ流路の幾何学形状を利用して細胞の動きを 3D から 1D に拘束し、さらにピエゾアクチュエータを用いて位置決めすることで大量の細胞を高速に操作できる新しいマニピュレーション法を提案した。ヒト赤血球を用いた実験において流路内で一定位置での保持および位置マニピュレーションを行い、手法の有効性を確かめた。その結果、誤差 $\pm 0.96 [\mu\text{m}]$ 以内に 132 [ms] 以内での制御を達成した。

将来的にはチップ形状やアクチュエータ配置、制御ゲインの最適化により、マニピュレーション速度をさらに向上させ、精度 $1 [\mu\text{m}]$ 以上での位置決めを 10 [ms] 以下で実現し、さらに細胞の切断や押し付け、穴あけ等の処理を自動的に先行処理後の細胞をソーティングする作業までを一つのチップで行うシステムを構築する予定である。

謝 辞 本研究は、新学術領域（超高速バイオアセンブラ）からの支援をいただいた。ここに感謝の意を表したい。

参 考 文 献

- [1] K. Nishida, M. Yamato, Y. Hayashida and T. Okano: "Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium," *The new england journal of medicine*, vol.351, pp.1170–1172, 2004.
- [2] S. Masuda, T. Shimizu, M. Yamato and T. Okano: "Cell sheet engineering for heart tissue repair," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol.60, pp.277–285, 2008.
- [3] V.T. Yadugiri: "Milking diatoms—a new route to sustainable energy," *Current Science*, vol.97, no.6, pp.748–750, 2009.
- [4] T.V. Ramachandra, D.M. Mahapatra and B. Karthick: "Milking Diatoms for sustainable energy: biochemical engineering versus gasoline-secreting diatom solar panels," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol.48, pp.8769–8788, 2009.
- [5] H. Zhang and K.K. Liu: "Optical tweezers for single cells," *J. R. Soc. Interface*, vol.5, pp.671–690, 2008.
- [6] D.G. Grier: "A revolution in optical manipulation," *NATURE*, vol.424, pp.810–816, 2003.
- [7] F. Arai, T. Endo, R. Yamuchi and T. Fukuda: "3D 6DOF Manipulation of Micro-object Using Laser Trapped Microtool," *Proc. of the IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation (ICRA2006)*, pp.1390–1395, 2006.
- [8] A.T. Ohta, P.Y. Chiou, H.L. Phan, S.W. Sherwood, J.M. Yang, A.N.K. Lau, H.Y. Hsu, A. Jamshidi and M.C. Wu: "Optically Controlled Cell Discrimination and Trapping Using Optoelectronic Tweezers," *IEEE JOURNAL OF SELECTED TOPICS IN QUANTUM ELECTRONICS*, vol.13, no.2, pp.235–243, 2007.
- [9] A. Winkleman, K.L. Gudiksen, D. Ryan and G.M. Whitesides: "A magnetic trap for living cells suspended in a paramagnetic buffer," *APPLIED PHYSICS LETTERS*, vol.85, no.12, pp.2411–2413, 2004.
- [10] T. Tanikawa and T. Arai: "Development of micro manipulation system with two-finger micro hand," *IEEE Trans. Robot.*, vol.15, no.1, 1999.
- [11] 谷川民生: マイクロハンドによる微細作業に関する研究, 機械技術研究所報告, vol.182, 1999.
- [12] T. Tanikawa, M. Ukiana, K. Morita, Y. Koseki, K. Ohba, K. Fujii and T. Arai: "Design of 3-DOF parallel mechanism with thin plate for micro finger module in micro manipulation," *Proc. of the IEEE Int. Conf. on Intelligent Robots and Systems (IROS2002)*, pp.1778–1783, 2002.
- [13] C.N. Nguyen, K. Ohara, T. Takubo, Y. Mae and T. Arai: "Automated Single Cell Manipulation System for Fast and Accurate Pick-and-Place Task," 第 11 回システムインテグレーション部門講演会講演予稿集 (SI2010), no.12 pp.1992–1995, 2010.
- [14] D. Liu, Y. Xu and R. Fei: "Study of an intelligent micro-manipulator," *Journal of Materials Processing Technology*, vol.139, pp.77–80, 2003.
- [15] G. Binnig, C.F. Quate and C. Gerber: "Atomic Force Microscope," *Physical Review Letters*, vol.56, no.9, pp.930–933, 1986.
- [16] J.L. Alonso and W.H. Goldmann: "Feeling the forces: atomic force microscopy in cell biology," *Life Sciences*, vol.72, pp.2553–2560, 2003.
- [17] S.E. Cross, Y.S. Jin, J. Rao and J.K. Gimzewski: "Nanomechanical analysis of cells from cancer patients," *Nature Nanotechnology*, vol.2, pp.780–783, 2007.
- [18] E.P. Wojcikiewicz, X. Zhang and V.T. Moy: "Force and Compliance Measurements on Living Cells Using Atomic Force Microscopy (AFM)," *Biological Procedures Online*, vol.6, pp.1–9, 2004.
- [19] X. Li, G. Zong and S. Bi: "Development of Global Vision System for Biological Automatic Micro-Manipulation System," *Proceedings of the 2001 IEEE International Conference on Robotics & Automation (ICRA 2001)*, pp.127–132, 2001.
- [20] W. Tonomura, H. Okamura and S. Konishi: "Transparent biosensor with micro channel array for optical and electrophysiological detection of luciferin-luciferase reaction," *TRANSACTIONS ON ELECTRICAL AND ELECTRONIC ENGINEERING*, vol.2, pp.372–377, 2007.
- [21] Y. Hirose, K. Tadakuma, M. Higashimori, T. Arai, M. Kaneko, R. Itsuka, Y. Yamanishi and F. Arai: "A new stiffness evaluation toward high speed cell sorter," *Proc. of the IEEE Int. Conf. on Robotics and Automation (ICRA2010)*, pp.4113–4118, 2010.
- [22] 廣瀬優紀, 福井航, 東森充, 多田隼建二郎, 金子真, 新井健生, 坂田泰史, 山本一博, 川原知洋, 山西陽子, 新井史人: "高速ビジョンとマイクロ流路を用いた実時間赤血球硬さ評価", 計測自動制御学会論文誌, vol.47, no.5, pp.221–229, 2011.
- [23] M. Kaneko, Y. Hirose, W. Fukui, Y. Sakata, K. Yamamoto, T. Kawahara, Y. Yamanishi and F. Arai: "5ms-stiffness-evaluation of red blood cell," *Proc. of Nano/Molecular Medicine and Engineering (NANOMED)*, pp.82–87, 2010.
- [24] M. Kaneko, Y. Hirose, W. Fukui, M. Higashimori, T. Kawahara, Y. Yamanishi and F. Arai: "Real Time Vision Based Cell Stiffness Evaluation toward 100% Guarantee," *Proc. of the IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM2011)*, pp.379–384, 2011.
- [25] Y. Yamanishi, S. Sakuma, K. Onda and F. Arai: "Biocompatible polymeric magnetically driven microtool for particle sorting," *Journal of Micro-Nano Mechatronics*, vol.4, no.1–2, pp.49–57, 2008.
- [26] 森川敬信, 鮎川恭三, 辻裕: 新版 流れ学. 朝倉書店, 1993.
- [27] 金子・東森研究室ウェブサイト, <http://www-hh.mech.eng.osaka-u.ac.jp/>

福井 航 (Wataru Fukui)

2011 年大阪大学工学部応用理工学科機械工学科目卒業。現在大阪大学大学院工学研究科機械工学専攻在学中。赤血球硬さと疾病の関係に関する研究および細胞の高速マニピュレーションに関する研究に従事。

(日本ロボット学会学生会員)

川原知洋 (Tomohiro Kawahara)

2002 年熊本電波工業高等専門学校専攻科修了。2006 年広島大学大学院工学研究科博士課程修了。博士(工学)。広島大学大学院医歯薬学総合研究科研究員、東北大学大学院工学研究科助教、名古屋大学大学院工学研究科 COE 特任助教を経て、2012 年 1 月より九州工業大学准教授。この間、2004 年から 2006 年、日本学術振興会特別研究員 (DC1)、2006 年から 2009 年日本学術振興会特別研究員 (PD)。アクティブセンシングやメディカルロボティクス、マイクロロボティクスなどの研究に従事。日本ロボット学会論文賞 (2007)、日立メディコ賞 (2009) 等を受賞。

(日本ロボット学会正会員)

新井史人 (Fumihito Arai)

1988 年東京理科大学修士課程修了。1993 年名古屋大学博士(工学)。1998 年名古屋大学助教授、2005 年東北大学教授、2010 年名古屋大学教授、現在に至る。マイクロ・ナノシステム工学、オンチップロボティクス等の研究に従事。2000 年 Early Academic Career Award (2000)、RAS、IEEE、日本ロボット学会論文賞 (2004)、計測自動制御学会論文賞 (2007)、2010 年計測自動制御学会技術賞 (2010) など受賞。JSME Fellow。

(日本ロボット学会正会員)

金子 真 (Makoto Kaneko)

1981 年東京大学工学系研究科博士課程卒業。工学博士。通産省工業技術院機械技術研究所、九州工業大学助教授、広島大学教授を経て、2006 年より大阪大学教授、現在に至る。医療診断システム、アクティブセンシング、ヒトの能力を超えたロボットの研究に興味をもつ。日本機械学会奨励賞 (1983)、日本ロボット学会論文賞 (1994, 2007)、計測自動制御学会論文賞 (1996, 2002, 2008, 2009)、日本コンピュータ外科学会講演論文賞最優秀賞 (2004)、IEEE RAS Best Trans. Paper Award (2003) などを受賞。IEEE Fellow。

(日本ロボット学会正会員)

山西陽子 (Yoko Yamanishi)

2003 年ロンドン大学インペリアルカレッジ機械工学科熱流体専攻 Ph.D コース修了。2004 年芝浦工業大学機械工学特任講師、2006 年東北大学大学院工学研究科バイオロボティクス専攻産学官連携研究員。2008 年同助教。2009 年科学技術振興機構 (JST) さきがけ専任研究員。2010 年名古屋大学大学院工学研究科機械理工学専攻客員准教授、2011 年名古屋大学大学院工学研究科マイクロ・ナノシステム工学専攻准教授、現在に至る。マイクロ混相流体、微細作業システム、マイクロ・ナノバイオシステムなどの研究に従事。

(日本ロボット学会正会員)