

プログラム名：バイニクヒューマノイドが拓く新産業革命

PM名：原田 香奈子

プロジェクト名：PJ.1 バイオニクヒューマノイド

委 託 研 究 開 発

実 施 状 況 報 告 書 (成 果)

平成28年度

研究開発課題名：

バイオニクヒューマノイドモデリングのための

解剖構造モデリングと物性計測技術の開発

研究開発機関名：

国立大学法人名古屋大学

研究開発責任者

森 健策

# I 当該年度における計画と成果

## 1. 当該年度の担当研究開発課題の目標と計画

現在実用化されている人体シミュレータは、生体の物理特性の再現が不十分であり、実際の動物実験・臨床実験とは乖離があり、リアリティの高い人体シミュレータ（バイオニックヒューマノイド）の実現が強く求められている。このためには、正確な解剖学的構造を再現するための技術が必要であり、対象疾患部位の生体組織の物理特性を精密に計測し、忠実に再現することが求められている。そこで、本プロジェクトでは、医師による主観的評価を定量的に理解する方法を開発するため、多種の医用画像を統合することによる膜・層構造までもを含めた医用画像に基づいたモデリング技術の開発と、従来計測が難しかった薄膜組織の疾患部位の精密な物理特性計測を目的とし、下記の3項目について技術開発を行う。

### (1) 多種医用画像統合に基づいた超精密頭部解剖構造モデリング技術の開発

様々な医用画像から、バイオニックヒューマノイドを構築するのに必要な超精密頭部解剖学的構造を抽出する技術を開発する。頭部を構成する組織は多様なスケールと物質から成り、単一画像モダリティで捉えることは不可能であるため、多種の医用画像を統合利用する。撮像可能スケールと物質が異なる多種モダリティ画像から必要な解剖構造を抽出するため、(a) 超精密頭部解剖構造モデルで表現すべき組織を撮像可能な医用画像の選定、(b) 医用画像の収集、(c) 組織セグメンテーションによる解剖構造解析手法の開発が必要である。当該年度は(a)、(b)、(c)の一部を実施する。

### (2) 薄膜組織片計測デバイス開発

水晶のウェットエッチングやドライエッチングといった微細加工技術の調査を行い、水晶振動子の薄膜化の検討を行う。薄膜の組織片を、(a) マイクロチャンネル内の圧力を超精密に制御することにより吸引固定し、厚みが10  $\mu\text{m}$  の薄膜の組織片の固定を達成する。また、(b) 1  $\mu\text{N}$  ~ 10 mN の水晶振動式力センサを作製し、高剛性な薄膜組織片固定デバイスと統合することで薄膜組織片計測デバイスを開発し厚みが10  $\mu\text{m}$  の薄膜の組織片の計測を行う。

### (3) 微小生体組織物理特性計測プラットフォーム開発

薄膜化した水晶振動子を有するカンチレバー型的水晶振動式力センサの作製を行い、電動ステージに組み込むことで、(a) センシングユニットの開発を行う。開発したセンシングユニットの計測レンジとして、 $10^5$  となる、(b) 0.1  $\mu\text{N}$  ~ 10 mN を達成する。

## 2. 当該年度の担当研究開発課題の進捗状況と成果

### 2-1 進捗状況

#### (1) 多種医用画像統合に基づいた超精密頭部解剖構造モデリング技術の開発

「(a) 超精密頭部解剖構造モデルで表現すべき組織を撮像可能な医用画像の選定」について、微細構造を含む対象部位の撮像に適したモダリティの検討を行った。また「(b) 医用画像の収集」及び「(c) 組織セグメンテーションによる解剖構造解析手法の開発」について、研究の初期検討に必要な解剖画像を入手し、画像特徴抽出処理や深層学習を利用した解剖構造セグメンテーション手法の検討・開発を行った。

#### (2) 薄膜組織片計測デバイス開発

水晶のウェットエッチングやドライエッチングといった微細加工技術の調査を行い、水晶振動子の薄膜化の検討を行った。また、「(a) マイクロチャンネル内の圧力を超精密に制御することにより吸引固定し、厚みが10  $\mu\text{m}$  の薄膜の組織片の固定を達成する」について、MEMS技術を用いて図1に示すような、

薄膜組織片の物理特性計測を目指し、吸引固定デバイスを開発した。「(b)  $1 \mu\text{N} \sim 10 \text{mN}$  の水晶振動式力センサを作製」に関して、水晶振動式力センサの感度は、水晶振動子の厚みの 2 乗に反比例して向上する。つまり、水晶振動子の薄膜化をすることで、水晶振動式力センサの超高感度化が可能である。そこで、当該年度は、ウェットエッチングを用いた水晶振動子の薄膜化の検討を行った。

### (3) 微小生体組織物理特性計測プラットフォーム開発

「(a) センシングユニットの開発」について、図 2 に示すような水晶振動子を用いた微小生体組織物理特性計測のための力センシングユニットを開発した。「(b)  $0.1 \mu\text{N} \sim 10 \text{mN}$  の水晶振動式力センサを作製」については、薄膜化した水晶振動子を有する、カンチレバー構造の力センサその作製方法を確立した。さらに、押し込み計測中のサンプルの状態を確認するための光学系と、開発したセンシングユニットを統合した、微小生体組織物理特性計測プラットフォームを開発した。また、豚眼を用いた、プラットフォームの基礎特性確認のために、東大医学部らとヒト眼球、および、豚眼のサンプルの準備方法等のディスカッションを行い、サンプルの入手方法の確立を行った。

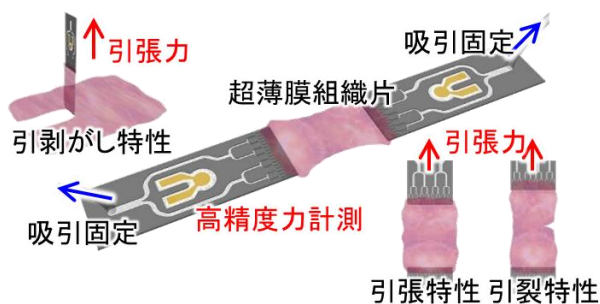


図 1 薄膜組織片の物理特性計測のコンセプト

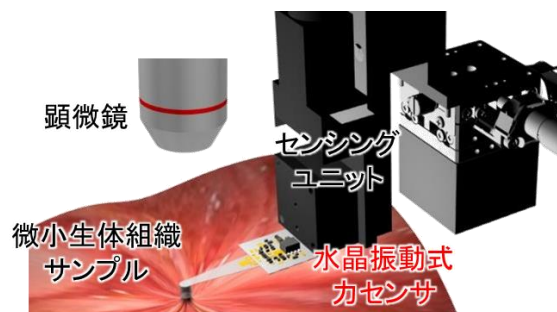


図 2 微小生体組織物理特性計測のコンセプト

## 2-2 成果

### (1) 多種医用画像統合に基づいた超精密頭部解剖構造モデリング技術の開発

「(a) 超精密頭部解剖構造モデルで表現すべき組織を撮像可能な医用画像の選定」について、眼球の微細構造を除く部位は臨床用 CT, MR 画像でモデル化が十分可能であることを確認した。眼球の微細構造に関しては、顕微鏡等の高解像度モダリティを用いる。「(b) 医用画像の収集」及び「(c) 組織セグメンテーションによる解剖構造解析手法の開発」では、初期検討に必要な解剖画像を入手し、頭部及び眼球の解剖構造セグメンテーションを実施した。これらにより、医用画像から頭部解剖構造識別 (図 3)、眼球内膜構造識別 (図 4) が良好に行えることを確認した。特に深層学習ベースの頭部解剖構造セグメンテーションでは、頭部 8 領域の識別実験において、全画像スライスの 80% を学習 (20% をテスト) に用いた場合と 20% を学習 (80% をテスト) に用いた場合で、それぞれ 90.6% と 90.2% の平均識別精度が達成されるなど、少ない学習データからでも高精度なセグメンテーションが可能であるという知見を得た。

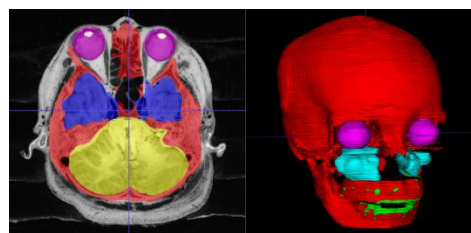


図3 カラー人体断面画像からの頭部解剖構造セグメンテーション結果

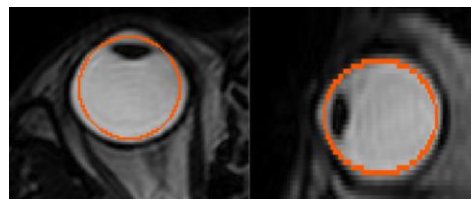


図4 MR画像からの眼球内膜構造セグメンテーション結果

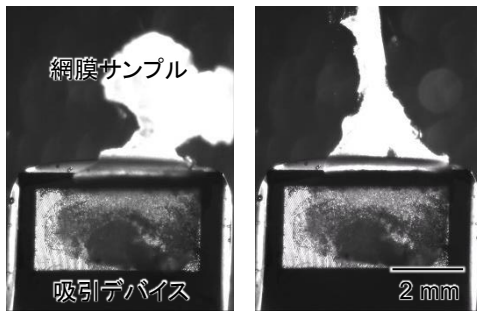


図 5 薄膜組織片の吸引固定の様子

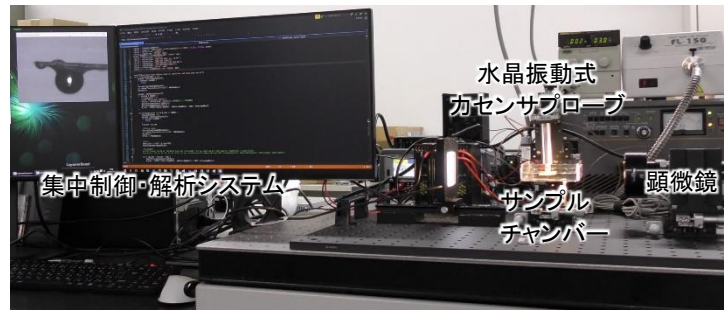


図 6 微小生体組織物理特性計測プラットフォーム

(2) 薄膜組織片計測デバイス開発

「(a) マイクロチャンネル内の圧力を超精密に制御することにより吸引固定し、厚みが  $10\ \mu\text{m}$  の薄膜の組織片の固定を達成する」について、図 5 に示すように、吸引固定デバイスを用いてサンプルの固定実験を行い、厚みが  $100\ \mu\text{m}$  オーダーの豚網膜、および、厚みが  $3\ \mu\text{m}$  程度の疑似 ILM モデルを用いた引き裂きまでの吸引固定に成功し有用性を確認した。また、「(b)  $1\ \mu\text{N}$ ~ $10\ \text{mN}$  の水晶振動式力センサを作製」に関して、水晶振動式力センサの作製プロセスの確立を行い、カレンジとして、 $4.3\ \mu\text{N}$ ~ $50\ \text{mN}$  の  $10^5$  を達成した。

(3) 微小生体組織物理特性計測プラットフォーム開発

「(a) センシングユニットの開発」について、図 6 に示すように水晶振動子を用いた微小生体組織物理特性計測のための力センシングユニットを開発し、微小生体組織物理特性計測プラットフォームを開発した。「(b)  $0.1\ \mu\text{N}$ ~ $10\ \text{mN}$  の水晶振動式力センサを作製」については、カンチレバー型的水晶振動式力計測プローブを作製し、 $0.14\ \mu\text{N}$  ~ $50\ \text{mN}$  の計測レンジ( $3.6 \times 10^5$ )を達成した。開発した、微小生体組織物理特性計測プラットフォームを用いて、豚眼サンプル(角膜、強膜、脈絡膜、網膜)、および、疑似 ILM 膜の計測実験を行い、その有用性を確認した。

2-3 新たな課題など

(1) 多種医用画像統合に基づいた超精密頭部解剖構造モデリング技術の開発

精密な解剖構造モデリングのためには、微細構造を含む多様な組織のセグメンテーションと複数モダリティに渡る情報を統合利用するマルチモダリティセグメンテーションを行う手法が必要になる。これらを自動的かつ高精度に行う手法を検討・開発する。また、今後も継続的に医用画像データの収集と解剖構造抽出データのデータベース化を図り、解剖構造モデルの構築及び構築したモデルのバイオニックヒューマノイド開発での利用を目指す。

(2) 薄膜組織片計測デバイス開発

当該年度までに、計測サンプル固定のための吸引デバイスおよび、水晶振動式力センサの高感度化に成功したが、薄膜組織片を定量的に計測解析するためには、サンプル固定方法の定量化およびシステム化が必要である。また、現在個別に作製した後にアセンブリを行っている吸引デバイスおよび水晶振動式力センサを一括に作製するための微細加工技術を確立する必要がある。今後は、サンプルの固定等の計測におけるシステムのユーザビリティを向上させるとともに、計測のためのサンプルの固定方法の定量化や計測デバイスの一括作製の技術確立等を実施する。

### (3) 微小生体組織物理特性計測プラットフォームの開発

当該年度までに、 $0.14\ \mu\text{N}$ ～ $50\ \text{mN}$ の広い計測レンジ( $3.6\times 10^5$ )を達成し、微小生体組織物理特性計測プラットフォームを用いて、豚眼サンプル(角膜、強膜、脈絡膜、網膜)、および、疑似 ILM 膜の計測を達成したが、対象疾患部位の生体組織の物理特性を精密に計測し、忠実に再現するためには、同一の計測環境で計測した対象疾患部とモデルのデータから、重要な物理特性を抽出する必要がある。今後は、モデルグループや医師とより強く連携することで、バイオニックヒューマノイドを構築するために必要な物理特性計測のためのデータ解析を行う。

## 3. アウトリーチ活動報告

特に無し