

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C12M 3/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610004115.3

[45] 授权公告日 2008 年 11 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100434503C

[22] 申请日 2006.2.20

[21] 申请号 200610004115.3

[30] 优先权

[32] 2005.7.19 [33] JP [31] 2005-208752

[73] 专利权人 高木产业株式会社

地址 日本静岡県

[72] 发明人 渡边节雄 增田好伸 稻垣修司

[56] 参考文献

WO9015859 1990.12.27

EP1382670A1 2004.1.21

JP63233779 1988.9.29

审查员 韩世炜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 原绍辉 杨松龄

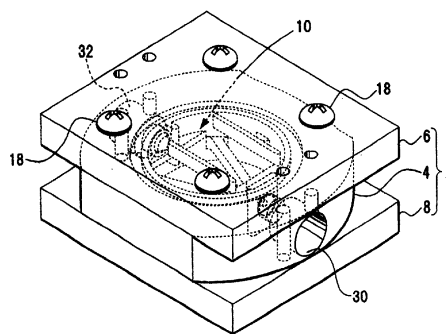
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 23 页

## [54] 发明名称

用于细胞或组织培养的培养室、培养设备和液体供给方法

## [57] 摘要

使用培养液培养培养对象的培养室，具有容纳培养对象和培养液的培养空间部分、导入培养液到培养空间部分的导入部分(导入口)、从培养空间部分排出培养液的排出部分(排出口)和流动安排部分(垂直壁、小空间部分)。流动安排部分形成在培养空间部分的导入部分侧，且流动安排部分导致通过从培养空间部分的内壁表面向与连接导入部分和排出部分的假想线相交的方向扩散而到从导入部分导入到培养空间部分的培养液的液体流，该液体流到达排出部分。



1. 一种通过使用培养液来培养培养对象的培养室，其包括：

容纳所述的培养对象和所述的培养液的培养空间部分；

导入所述的培养液到所述的培养空间部分的导入部分；

从所述的培养空间部分排出所述的培养液的排出部分；以及

流动安排部分，该流动安排部分形成在所述的培养空间部分的所述的导入部分侧，具有将培养空间部分的内壁表面所围绕的小空间部分在所述的导入部分侧形成的垂直壁以及形成在此垂直壁和所述培养空间部分的内壁表面之间使得所述小空间部分与所述的培养空间部分相连通的缝隙部分，在从所述的导入部分导入到所述的培养空间部分的所述的培养液中，产生通过从所述的培养空间部分的内壁表面向所述的导入部分到所述的排出部分的方向相交的方向扩散而到所述的排出部分的液体流。

2. 根据权利要求 1 所述的培养室，具有形成在所述的培养空间部分的所述的排出部分侧的排出流安排部分，所述的排出流安排部分引导从所述的培养空间部分的内壁表面导引来的所述的培养液到所述的排出部分。

3. 根据权利要求 1 所述的培养室，其中所述的培养空间部分包括形成曲面的第一内壁表面和形成平面的第二内壁表面，该平面形成在与所述第一内壁表面相交的方向上。

4. 根据权利要求 1 所述的培养室，具有从所述的流动安排部分桥接到所述的排出部分侧的支撑部分。

5. 根据权利要求 1 所述的培养室，其中所述的导入部分在传送所述培养液的通道的直径设定为小于所述排出部分。

6. 根据权利要求 3 所述的培养室，其中突出部分提供在所述的第一内壁表面的中间部分。

7. 一种培养设备，其特征在于包括权利要求 1 所述的培养室。

8. 根据权利要求 7 所述的培养设备，其中所述的培养室具有形成在所述的培养空间部分的所述的排出部分侧的排出流安排部分，所述的排出流安排部分引导从所述的培养空间部分的内壁表面导引来的所述的培养液到所述的排出部分。

9. 根据权利要求 7 所述的培养设备，其中所述的培养空间部分包

括形成曲面的第一内壁表面和形成平面的第二内壁表面，该平面形成在与所述第一内壁表面相交的方向上。

10. 根据权利要求7所述的培养设备，其中所述的培养室具有从所述的流动安排部分桥接到所述的排出部分侧的支撑部分。

11. 根据权利要求7所述的培养设备，其中所述的导入部分在传送所述培养液的通道的直径设定为小于所述排出部分。

12. 根据权利要求9所述的培养设备，其中所述的培养室具有提供在所述的第一内壁表面的中间部分的突出部分。

13. 一种通过使用培养液培养培养对象的培养室的液体供给方法，其包括：

通过具有将培养空间部分的内壁表面所围绕的小空间部分在所述的导入部分侧形成的垂直壁以及形成在此垂直壁和所述培养空间部分的内壁表面之间使得所述小空间部分与所述的培养空间部分相连通的缝隙部分的流动安排部分，在与培养液的导入方向相交的方向上引导被导入到容纳所述的培养对象的培养空间部分的所述的培养液；以及形成使得所述的培养液从所述的培养空间部分的内壁表面扩散且使得所述培养液排出的液流。

## 用于细胞或组织培养的培养室、培养设备和液体供给方法

### 技术领域

本发明涉及用于人类或动物的细胞或组织培养的培养室。特别地，本发明涉及使用培养液的培养室、使用培养室的培养设备和使用培养室的液体供给方法。

### 背景技术

在培养人类或动物的细胞或组织时，使用培养液，还使用例如皮氏培养皿的容器，用于容纳培养液和细胞或组织。通过使用它们，使得细胞或组织在容器内的培养液中发光的技术是已知的。培养液是用于细胞或组织的培养基，且执行营养物和空气，例如氧气的传输媒介的功能。在培养过程中，细胞或组织从培养液中吸收营养物、氧气等。因此，为了通过为细胞或组织提供必要的营养物、清除废物等而使细胞或组织保持处于新鲜状态，则培养液交换是必不可少的。为交换培养液，例如使用了使得培养液通过回路从培养液源到容纳细胞或组织的容器循环的系统。为防止有害的细菌对培养液和培养对象的污染，在像该系统的系统中例如使用了气密性容器和封闭的系统回路。

与该培养液等的交换有关，有细胞培养设备（日本公开出版物 No. 2004-016194：专利文件 1），它在与外界环境隔离的状态下进行培养容器内培养基交换的同时执行对细胞的培养，细胞和组织培养器件（日本公开出版物 No. 2003-061642：专利文件 2），它为提供在封闭系统回路中的培养室供给培养液，以及细胞培养设备（日本公开出版物 No. 2004-147555：专利文件 3），它灌注培养液和氧气，等。

顺便提到，在通过使用吸液管口抽吸细胞并将其移动到另一个培养容器，该细胞通过培养容器而与外界环境隔离，或从培养容器内的培养基抽吸后通过注入新的培养基来移除培养基来执行培养基交换的技术（专利文件 1）中，担心的是不必要的应力会施加到培养中的细胞上。进一步地，担心的是因交换培养基而使得细胞丢失等。例如，如图 22 所示，如果通过吸液管口 206 将培养液 202 注入到和培养液 202 共同容纳在皮氏培养皿 200 中的培养对象 204，被注入的培养液 202

产生压力(a)和剪力(b)作用在培养对象204上。因此,担心的是这些使得培养对象204承受应力且也使得细胞从培养对象204外流(c)。

进一步地,在使用封闭系统回路的培养(专利文件2)中,可以使用活塞驱动来执行培养液的循环。然而,担心的是该培养液的循环给与培养对象过分的物理刺激,且物理刺激将培养对象改变为具有不能预测特征的细胞或组织。例如,如图23中所示,在培养液202通过管道210注入到提供在封闭回路的培养室208的例子中,在培养室208的入口附近产生了喷流且在培养室208内的培养液202在培养室208出口附近加入并增加其流速。因此,担心细胞和细胞外基质212在入口附近受到由于喷流的压力且细胞和细胞外基质212在出口附近受到高速流而流出。进一步地,还担心根据施加在细胞或组织上的应力,细胞或组织被变化为具有目的以外的特征的细胞或组织。

如此,因为培养液的交换和培养液的供给对培养具有影响,要求交换和供给被谨慎的执行,且执行快速的交换处理。然而,关于类似问题,专利文件1到专利文件3没有披露任何事情。进一步地,这些文件没有披露或建议解决这些问题的构造。

## 发明内容

因此,本发明的目的是,解决上述问题且提供使用培养液的培养室,该培养室适于培养类似细胞和组织的培养对象,提供培养设备和培养液的液体供给方法。

关于本发明的解决上述问题的构造,通过列举每个技术方面来给出解释。

为实现上述目的,本发明的第一技术方面是通过使用培养液来培养培养对象的培养室。培养室的构造具有培养空间部分,该培养空间部分容纳培养对象和培养液;导入部分,该导入部分导入培养液到培养空间部分中;排出部分,该排出部分将培养液从培养空间部分中排出;和流动安排部分。流动安排部分形成在培养空间部分的导入部分侧。流动安排部分导致了通过从培养空间部分的内壁表面朝着与连接导入部分和排出部分的假象线相交的方向扩散而到从导入部分导入到培养空间部分的培养液的液体流,该液体流到达排出部分。

通过像这样的构造，实现了柯恩达效应，其导致向从培养空间部分的导入部分流向排出部分的培养液的温和的流动，且可以快速地执行在培养空间部分中培养液的交换。

为实现上述目的，前述的培养室还可以构造为使得培养室具有排出流安排部分。排出流安排部分形成在培养空间部分的排出部分侧，且引导从培养空间部分内壁表面导引的培养液到排出部分。通过像这样的构造，可以使得培养液从培养空间部分安静地排出到排出部分。

为实现上述目的，前述的培养室还可以构造为使得培养空间部分包括形成了曲面的第一内壁表面和形成了平面的第二内壁表面，该平面形成在与第一内壁表面相交的方向上。通过第二内壁表面，导致了到培养液的平行流且促进了柯恩达效应。

为实现上述目的，前述的培养室还可以构造为使得培养室具有支撑部分，该支撑部分从流动安排部分桥接到排出部分侧。通过像这样的构造，培养对象通过支撑部分被支撑为漂浮状态。

为实现上述目的，前述的培养室还可以构造为使得导入部分在通过培养液的通道直径处设置为小于排出部分。

为实现上述目的，前述的培养室还可以构造为使得在第一内壁表面中途部分提供突出部分。通过像这样的构造，可以使培养对象与内壁表面不紧密接触而培养培养对象。

为实现上述目的，本发明的第二技术方面是使用前述的培养室的培养设备，和其中提供有前述培养室并培养培养对象的构造。根据像这样的构造，可以通过安静地流动来交换在培养室内部的培养液。因此，可以执行稳定的培养而不因培养液流动到培养对象导致过度的刺激和/或应力。

为实现上述目的，本发明的第三技术方面是培养培养对象的培养液的液体供给方法。该液体供给方法是这样的构造包括导入培养液，该培养液以与其导入方向相交的方向被导入到容纳培养对象的培养空间部分，还包括形成液流，该液流使得培养液从培养空间部分的内壁表面扩散且使得培养液排出。通过像这样的构造，导致了到培养液的安静的流动且因此实现了柯恩达效应。

本发明的技术特征和优点如下：

(1) 可执行培养液的温和的交换且培养液交换的液体供给的实现不给出对培养对象不需要的应力, 例如压力和剪力。

(2) 通过注入小量的培养液可以执行快速地培养液交换。

(3) 可以防止培养对象, 例如细胞和组织以及细胞外基质的流出。

(4) 在培养液中去除气泡容易, 且可以通过培养液的流量来生成不同的液流。

### 附图说明

当前述和其它的本发明的目的、特征和附带的优点将通过如下的描述和附图得到更好的理解时, 它们会被意识到, 其中各图为:

图 1 是示出了根据第一实施例的培养室的透视图;

图 2 是示出了培养室的分解透视图;

图 3 是示出了阻塞板的透视图;

图 4 是示出了培养室内部的图;

图 5 是图 4 中沿 V-V 线的截面视图;

图 6 是示出了主体部分的部分的透视图, 其中导入口的部分被切掉;

图 7 是示出了主体部分的部分的截面视图, 其中导入口的部分被切掉;

图 8 是示出了主体部分的部分的透视图, 图中为从培养空间部分观察排出口的部分的情况;

图 9 是示出了主体部分的部分的透视图, 其中排出口的部分被切掉;

图 10 是示出了其中放置有培养对象的培养室的平面图;

图 11 是图 10 中沿 XI-XI 线的截面视图;

图 12 是示出了在导入口的部分的培养液流的图;

图 13 是示出了在培养空间部分的培养液流的图;

图 14 是示出了在排出口的部分的培养液流的图;

图 15A 和图 15B 是示出了在培养空间部分的培养液流的图;

图 16 是示出了培养液交换状态的图;

图 17 是示出了培养液交换状态的图;

图 18 是示出了培养液交换状态的图；  
图 19 是示出了培养液交换状态的图；  
图 20 是示出了根据第二实施例的培养设备的图；  
图 21 是示出了根据第三实施例的培养室的图；  
图 22 是示出了传统的培养液交换的图；以及  
图 23 是示出了传统的培养液交换的图。

## 具体实施方式

### [第一实施例]

根据本发明的第一实施例通过参考图 1、图 2、图 3、图 4 和图 5 进行解释。图 1 是示出了培养室的透视图，图 2 是示出了培养室的分解透视图，图 3 是示出了一个阻塞板的透视图，图 4 是示出在阻塞板被移开状态下的培养室的图，以及图 5 是图 4 中沿 V-V 线的截面视图。

培养室 2 具有由圆柱体构成的主体部分 4，且还具有第一和第二阻塞板 6 和 8，它们阻塞了主体部分 4。通过这些阻塞板，培养室 2 构成圆柱形的培养空间部分 10。也就是说，该培养空间部分 10 由第一内壁表面 11 和内壁表面 13、15 构成，第一内壁表面 11 包括由主体部分 4 构成的环形形状的曲面，内壁表面 13 和 15 则作为第二内壁表面，构成了流动安排部分。内壁表面 13（图 3）形成了阻塞板 6 的平面，内壁表面 15 形成了阻塞板 8 的平面。培养对象 12（图 10），例如活体的细胞和组织，以及培养液 14 容纳在该培养空间部分 10 中。主体部分 4 和阻塞板 6 和 8 例如由不锈钢或玻璃构成。例如，主体部分 4 和阻塞板 6 和 8 如下统一为一体。使得螺栓 18 穿过多个形成在主体部分 4 和阻塞板 6 上的通孔 16，且这些螺栓 18 旋入到形成在阻塞板 8 的侧面的螺纹孔 20 中。因此，主体部分 4 和阻塞板 6 和 8 全体固定，使得主体部分 4 夹在阻塞板 6 和 8 之间，且培养空间部分 10 通过形成在主体部分 4 内的内壁表面 11 和阻塞板 6 和 8 的内壁表面 13 和 15 而形成。在主体部分 4 的阻塞板 6 和 8 的每个的接触表面部分形成环绕培养空间部分 10 的槽部分 22 和 24（图 5）。在这些槽部分 22 和 24 中，O 型环 26 和 28 被定位且分别夹在主体部分 4 与阻塞板 6 和 8 之间部分。因此培养空间部分 10 被密封。

在主体部分 4 中，导入口 30 形成导入部分，它导入培养液 14 到培养空间部分 10 中，且排出口 32 形成排出部分，它从培养空间部分 10 中排出培养液 14。该导入口 30 和排出口 32 以培养空间部分 10 为中心相互相对，且还形成在与培养空间部分 10 的中心方向成直角的方向上。导入口 30 和排出口 32 连接有助于培养液 14 的循环管 34，提供了密封那些连接的部分的 O 型环 36 和 38。

在主体部分 4 的培养空间部分 10 中，作为安排培养液 14 的液体流动的流动安排部分，垂直壁 40 形成在导入口 30 的开口部分侧处，且还形成了小空间部分 44，它被垂直壁 40 和培养空间部分 10 的内壁表面 11 所围绕。进一步地，在小空间部分 44 和阻塞板 6 和 8 的内壁表面 13 和 15 之间的部分形成了缝隙部分 46 和 48 (图 5)。也就是说，小空间部分 44 与培养空间部分 10 通过缝隙部分 46 和 48 连通，且从导入口 30 导入的培养液 14 通过缝隙部分 46 和 48 被从小空间部分 44 引导到培养空间部分 10 内部。

在培养空间部分 10，作为支撑培养对象 12 的支撑部分，提供了一对形成 V 形的支撑条 50 和 52，它在小空间部分 44 的垂直壁 40 和相对于垂直壁 40 的壁表面部分之间桥接。这些支撑条 50 和 52 提供在从培养空间部分 10 的深度方向的中心部分位移到阻塞板 8 侧的位置，且形成平行于阻塞板 6 和 8 的表面。作为相对于这些支撑条 50 和 52 的支撑部分，一对垂直壁 54 和 56 提供在阻塞板 6 上。间隙部分 58 (图 5) 形成在支撑条 50 和 52 与垂直壁 54 和 56 之间，且培养对象 12 放置在间隙部分 58 中。进一步地，在围绕间隙部分 58 的培养空间部分 10 的内壁表面 11 上，人字形突出部分 60 和 61 面对面形成，使得培养对象 12 不与内壁表面 11 紧密接触。

培养室 2 的导入口 30 的构造通过参考图 6 和图 7 解释。图 6 是示出了导入口 30 和其邻近的被切掉的部分的透视图，而图 7 是示出了导入口 30 的邻近部分和阻塞板的截面视图。

导入口 30 是形成在主体部分 4 上的通孔，其方向与培养空间部分 10 正交。导入口 30 在主体部分 4 的外壁表面侧具有大直径孔部分 64，和在其内壁表面侧具有带有小的直径的口孔部分 66。大直径孔部分 64 和口孔部分 66 之间的中间部分具有阶梯形不同的直径。与一起，形成有其上提供有 O 型环 36 的中间孔部分 68 和锥形孔部分 70。

进一步地,形成了小空间部分 44 的垂直壁 40 的高度设定为略微小于培养空间部分 10 的高度,且形成缝隙部分 46 和 48 以引导培养液 14 从小空间部分 44 到培养空间部分 10。

培养室 2 的排出口 32 侧的构造参考图 8 和图 9 解释。图 8 是示出了排出口的部分的图,图中为从培养空间部分侧观察的情况,图 9 是示出了排出口截面的透视图。

在排出口 32 围绕部分中,形成有作为排出流安排部分的格形垂直壁 72,它们在排出口 32 的中央部分相互交叉。垂直壁 72 由垂直壁部分 74 和垂直壁部分 76 构成,垂直壁部分 74 形成在平行于支撑条 50 和 52 的方向上,垂直壁部分 76 与垂直壁部分 74 以直角相会合。垂直壁部分 76 的一个端面 78 与支撑条 50 和 52(图 5)形成在同一个面上。进一步地,在垂直壁 72 的与排出口 32 相对的部分上,形成包括曲面的凹口部分 80,用于扩展排出口 32 的入口部分。

进一步地,排出口 32 是形成在主体部分 4 上的通孔,其方向与培养空间部分 10 正交。排出口 32 在主体部分 4 的外壁表面侧具有大直径孔部分 82,和在主体部分 4 的内壁表面侧具有小直径的孔部分 84。大直径孔部分 82 和小直径孔部分 84 的中间部分具有阶梯形不同的直径。与此起,形成有其上提供有 O 型环 38 的中间孔部分 86 和锥形孔部分 88。

进一步地,如图 10(培养室 2 示出为处于阻塞板 6 被移开的状态下)和图 11(沿图 10 中 XI-XI 线的截面视图)所示,在培养室 2 的培养空间部分 10 中,培养对象 12 安排在被突出部分 60 和 62、支撑条 50 和 52 以及垂直壁 54 和 56 所围绕的空间部分,而不与内壁表面 11、13 和 15 紧密接触,且保持为维持在漂浮状态。

随后,参考图 12、图 13 和图 14 解释液体供给方法和培养室 2 内的培养液 14 的流动。图 12 是示出了从导入口和小空间部分到达培养空间部分的培养液的流动的图,图 13 是示出了在培养空间部分内的培养液的流动的图,图 14 是示出了从培养空间部分到达排出口的培养液的流动的图。

如在图 12 中所示,从导入口 30 被导入培养空间部分 10 的培养液 14 的流速变得较快,其原因是开口直径从大直径孔部分 64 向口孔部分 66 变窄,且该培养液 14 到达小空间部分 44。因存在于口孔部分 66 前

方部分的垂直壁 40, 培养液 14 的流速减小, 且被引导到缝隙部分 46 和 48 侧。因此, 出现来自缝隙部分 46 和 48 沿内壁表面 13 和 15 的流动, 且该流动沿培养空间部分 10 的内壁表面 11 运动。

如图 13 中所示, 在培养空间部分 10 中, 培养液 14 通过柯恩达效应沿内壁表面 13 和 15 移动。沿内壁表面 13 和 15 移动的培养液 14 逐渐地扩散到培养空间部分 10 内的培养液 14 中, 且在培养空间部分 10 内的培养液 14 中混合, 同时逐渐地减小速度。

然后培养空间部分 10 中的培养液 14 向排出口 32 流动。如图 14 所示, 因为格形垂直壁 72 存在于排出口 32 附近, 培养液 14 被从在其正交部分形成为小的排出口 32 排出。

培养液 14 的流速小于临界雷诺数, 且流速非常慢。因此, 通过流入物给出的培养液 14 维持层流状态流动。与此一起, 通过流入物给出的培养液 14 逐渐地扩散到已经填充的培养液 14 中且混合到那里现存的培养液 14 中。然后, 与通过流入物给出的培养液 14 等量的培养液 14 从培养空间部分 10 排出。

随后, 参考图 15A、图 15B、图 16、图 17、图 18 和图 19 中所示的实验结果解释培养室 2 内的培养液 14 的交换功能。图 15A 和图 15B 是培养空间部分中培养液的总体流动的图。图 16 是以时间次序示出了对应于图 15A 中培养液交换的事态的图。图 17 是示出了对应于图 15A 的培养空间部分的每个部分内培养液交换变化的图。图 18 以时间次序示出了对应于图 15B 中培养液交换的事态的图。图 19 是示出了对应于图 15B 的培养空间部分的每个部分内培养液交换变化的图。

在实验中, 培养室 2 的主体部分 4 的内径设定为 36mm, 主体部分 4 的深度设定为 15mm, 培养对象 12 放置在主体部分 4 内。在此情况下, 培养空间部分 10 的体积大约为 15ml。在培养室 2 内, 培养对象 12 处于其漂浮在培养液 14 中的状态, 培养液 14 填充在培养空间部分 10 内。培养液 14 的流动如前所述。试图在 2.5 小时内在培养空间部分 10 内加入 15ml 的培养液 14, 该量等于培养室 2 的培养空间部分 10 的体积, 必需的流量为 100ul/min。

当培养液 14 的流速缓慢(当每单位时间的流量小)时, 在改变培养液 14 的流速的情况下, 如图 15A 所示(培养液 14 的流动在图 5 中所示的截面中), 形成了沿阻塞板 6 和 8 的内壁表面 13 和 15 侧的层

流。也就是说，注入到导入口 30 的培养液 14 到达培养空间部分 10 的内壁表面 13 和 15。然后，培养液 14 流动使得薄膜因柯恩达效应沿内壁表面漂流，但是培养液 14 不直接流入到中央部分。因为雷诺数远远小于临界雷诺数，在很慢的流速的流量中，层流得以维持。因此，甚至当碰撞到内壁表面时，流动也不被扰乱，且培养液 14 沿内壁表面流动，因为流体具有沿壁流动的特征。因为培养液 14 为层流，摩擦阻力大。因此，培养液 14 漂流使得粘住内壁表面，且其流速损失。然后，新的培养液 14 逐渐地扩散到已经填充的培养液 14 中，且培养液 14 从培养空间部分 10 的内壁表面侧朝培养对象 12 侧逐渐地转移到新鲜的培养液 14 中。

进一步地，如果培养液 14 的流量增加，例如在设定流量为  $1000\mu\text{l}/\text{min}$  的情况下，培养液 14 成为如图 15B 所示的流动。也就是说，导入到小空间部分 44 的培养液 14 通过作为通道的缝隙部分 46 和 48 流动。此时，随着流量增加，培养液 14 成为从缝隙部分 46 和 48 散布的流动。因此，转向垂直壁 40 的流动也出现，且也出现在垂直壁 40 和培养空间部分 10 的内壁表面 13 和 15 之间散开的流动。即使流速为  $1000\mu\text{l}/\text{min}$ ，雷诺数也小，例如在 20 的量级。流动不被扰乱，因为流动是层流，且流体的流管在直径上很大地放大。因为流管截面面积迅速放大，因连续性原理流速进一步地降低。因此其流速损失且新导入的培养液 14 积聚在底部侧。

解释相应于图 15A 和图 15B 中所示的流速的实验结果。在图 15A 的情况中，如图 16 和图 17 所示，培养液 14 的扩散从培养空间部分 10 的内壁表面侧逐渐发生，且当前培养液 14 转移到中央部分。图 17 示出了关于培养空间部分 10 的四个点的培养液 14 交换的转变，即点 A（排出口 32 的部分）、点 B（阻塞板 6 侧的壁表面）、点 C（阻塞板 8 侧的壁表面）和点 D（导入口 30 部分）。进一步地，图 18 和图 19 示出了相应于图 15B 的实验结果。在该情况下，培养液 14 从培养空间部分 10 的下部侧移动到新培养液 14 中，培养液 14 的新部分和旧部分形成了层来流动，且旧培养液 14 被排出使得它从排出口 32 被推出。因此在一倍半的流的量导入到培养空间部分 10 中时，培养液 14 几乎被新的培养液 14 所交换。

该培养液 14 的流类似于用于控制流体的流体控制器件的流动。在

流体控制器件中，流体以分叉成 Y 形的两个方向中的任一个的方向流动，且如果在 Y 形前的点给予流动一些动作，则流动在另一个方向改变。理解的是，根据培养空间部分 10 的内部构造，通过改变流量，发生沿特定壁表面的流动，或发生层流模式，它被改变为在通过多个壁表面形成的流管中扩散的流动。即使像这样的层流模式发生，刺激和/或应力不施加在被培养的培养对象 12 上，因为流速低。也就是说，通过实验确证不需要的应力，如因常规培养所导致的剪应力几乎不发生。

进一步地，排出口 32 侧曾经从大直径减小到小直径，且在大直径前的部分具有格形垂直壁 72。以此，流速的快速部分设计为不接近培养对象 12。更甚者，因为排出口 32 被垂直壁 72 分为四个部分，如果它们中的一个被阻塞，则抽吸压不变成强的状态。因此，培养对象 12 等不被抽吸到排出口 32 侧，且不流出培养空间部分 10。也就是说，没有导致循环流的事物，例如因从排出口 32 侧流出的培养液 14 导致的漩涡。另外，可以使得混合到培养空间部分 10 的气泡从大直径的排出口 32 流出。

列举了该实施例的特征，它们如下。

(1) 可以控制培养室 2 内的培养液 14 的交换，且执行为在交换培养液 14 时不给予培养对象 12 任何应力。

(2) 可以倾注培养液 14，根据柯恩达效应沿内壁表面导入该培养液 14 且使其从那里扩散。

(3) 如后文中提到，培养室 2 适合于培养液 14 的循环，其中形成封闭回路以执行稳定的培养液 14 的交换，且使用能够供给预定量的液体的泵。

(4) 因为培养对象 12 不暴露于流速大的喷流，可以执行稳定的培养。

(5) 小空间部分 44 被预先设置，且培养液 14 通过作为喷出口的缝隙部分 46 和 48 渐渐地倾注到培养空间部分 10 内。因此实现培养液 14 的交换。

(6) 通过增加培养液 14 的流量，流管的直径被放大，且流速通过扩大直径减小。以此，可以缓慢地从培养空间部分 10 的下部部分移动为新培养液 14。

(7) 在排出口 32 侧, 设定了大直径的通道, 且因此培养液 14 的流速减小。在此情况下, 提供了格形垂直壁 72, 且因此培养对象 12 不暴露于快速收缩流附近的流动。还可以防止培养对象 12 外流。

(8) 通过调节流速, 可以选择例如最适宜的层流的流动。

### [第二实施例]

随后, 参考图 20 解释本发明的第二实施例。图 20 是示出了培养设备的图。在图 20 中, 与图 1 和图 11 相同的部分以相同的参考数字指示。

培养设备 100 是通过使用前述的培养室 2 来培养培养对象 12 的构造。培养室 2 整合在培养回路 102 中。在该培养回路 102 中, 使用前述的循环管 34, 还提供了培养液袋 104、气体交换部分 106、灌注泵 108 和背压调节阀 110。培养回路 102 建立在培养器 112 中。在培养液袋 104 中, 存储有包括培养必需的营养物、生长因子和抗生素的培养液 14。气体交换部分 106 是形成在循环管 34 内的透气功能部分, 且执行在培养器 112 的内部空间和培养液 14 之间的气体交换。

灌注泵 108 是液体供给装置, 它使得培养液 14 连续地或间歇地的循环, 且还在培养器 112 外部具有促动器 114, 该促动器通过电信号产生驱动动力。进一步地, 背压调节阀 110 是相应于培养液 14 的供给调节培养室 2 的背压的装置, 且还在培养器 112 外部具有促动器 116, 该促动器通过电信号产生驱动动力。控制单元 118 连接到这些促动器 114 和 116 上。控制单元 118 由个人电脑等构成, 且具有 CPU (中央处理器), 以及 ROM (只读存储器) 和 RAM (随机存取存储器) 作为存储装置。在 ROM 内存储有培养控制程序。希望的控制模式被从控制单元 118 通过输入到输入单元 120 的设置输入给到促动器 114 和 116, 且控制培养液 14 的循环形式。例如, 通过输入单元 120 选择关于培养液 14 的流量、背压调节阀等且通过控制单元 118 根据其指令实行培养操作。

在像这样的构造中, 通过驱动灌注泵 108 使培养液 14 流经培养回路 102。通过在气体交换部分 106 中执行的吸收气体, 使得培养液 14 的气体分压几乎等同于培养器 112 内部的气体分压。也就是说, 培养液 14 被调节为含有培养所需的氧气和二氧化碳气的培养液 14。通过灌注泵将该培养液 14 供给到培养室 2, 作为培养对象 12 的细胞或组织被培养。培养对象 12 从培养液 14 中消耗营养物、氧气等, 而培养对象

12 分泌出的分泌物混合到培养液 14。培养室 2 的培养液 14 在其压力下被背压调节阀 110 调节并进入培养液袋 104。

在上述的培养设备 100 中，通过安装前述的培养室 2，由培养液袋 104 供给的培养液 14 因柯恩达效应沿培养室 2 的内壁表面流动，且被扩散以快速地交换。与一起，在其交换时，没有事物给予培养对象 12 过度的刺激和/或应力。因此，培养设备 100 为形成最适宜的培养环境作出了贡献。

关于培养液 14 的循环，具有使得培养室 2 内的培养液 14 通过由灌注泵 108 驱动连续向培养室 2 渐渐地供给新培养液 14 而逐渐地交换的方法。进一步地，具有通过由灌注泵驱动以固定的时间间隔一次全部地供给（然而不是迅速的供给）培养液 14 而使得培养液 14 交换的方法。也可以使用这些方法中的任意一个，或者也可以组合使用这些方法。另外，通过将用过的培养液 14 经过背压调节阀排出到与培养液袋 104 不同袋，也可以总是将新鲜的培养液 14 供给到培养室 2。

### [第三实施例]

随后，参考图 21 解释本发明的第三实施例。图 21 是示出了根据第三实施例的培养室的图。在图 21 中，与图 11 中那些相同的部分以相同的参考数字显示。

对于该培养室 2，提供有压力接收板 122 以取代前述的阻塞板 8。培养室 2 是给出了从外侧经过压力接收板 122 到培养对象 12 的压力的构造。压力接收板 122 例如可以通过 PFA（四氟乙烯全氟烷基乙烯基醚）膜形成。进一步地，为压力接收板 122 提供有压力单元 124，且培养室 2 构造为使得压力单元 124 由前述的控制单元 118 控制。根据像这样的构造，可以通过来自压力单元 124 的压力给出希望的对培养对象 12 的刺激。

如上所述，本发明涉及使用培养液的培养室，且提高了培养液的交换功能。与一起，没有导致对培养对象的过度的刺激和/或应力。因此本发明可以广泛地应用于培养人类或动物的细胞或组织。

虽然最好的实现本发明的模式、目的、构造和操作与效应已经如上详细论述，本发明不限于此类实现发明的实施例，且当然发明可以被本领域技术人员基于权利要求书和发明具体实施方式所披露的发明的要旨和精神进行不同的变化或修改，且此类变化或修改和各种推测

---

**的结构、修改例子等包括在发明的范围内，且说明书的描述和附图不被限制性地理解。**

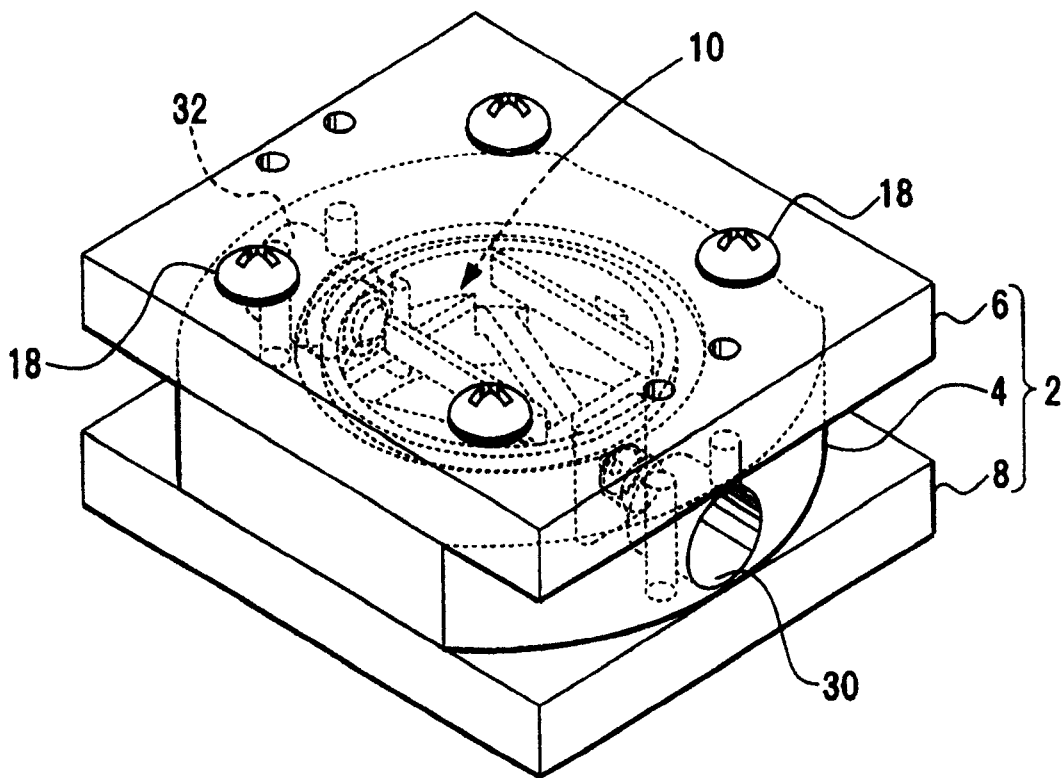


图 1

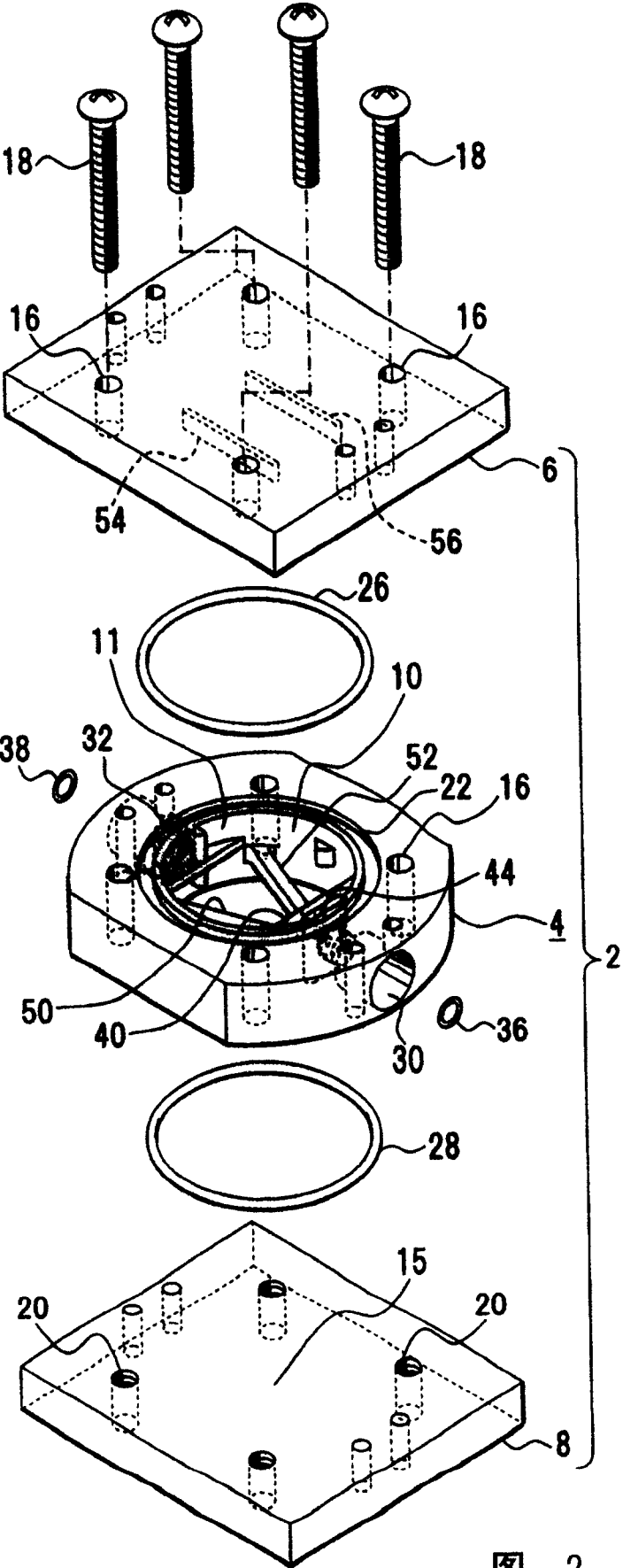


图 2

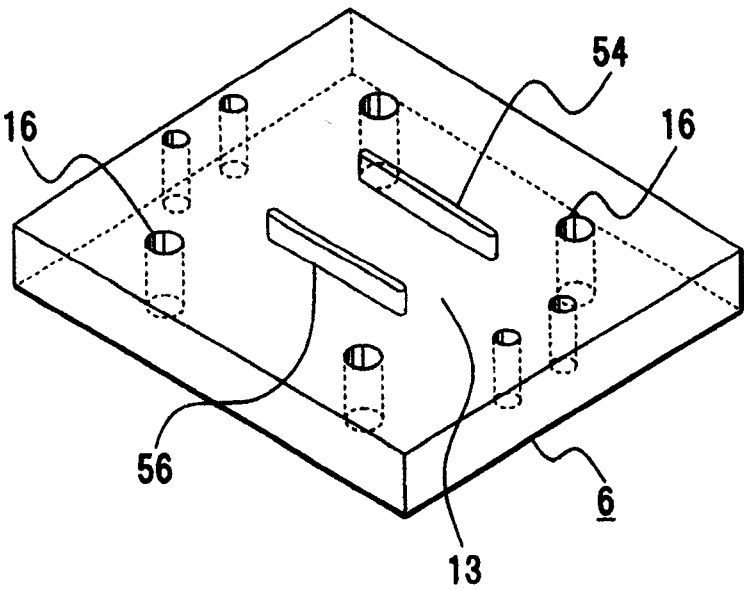


图 3

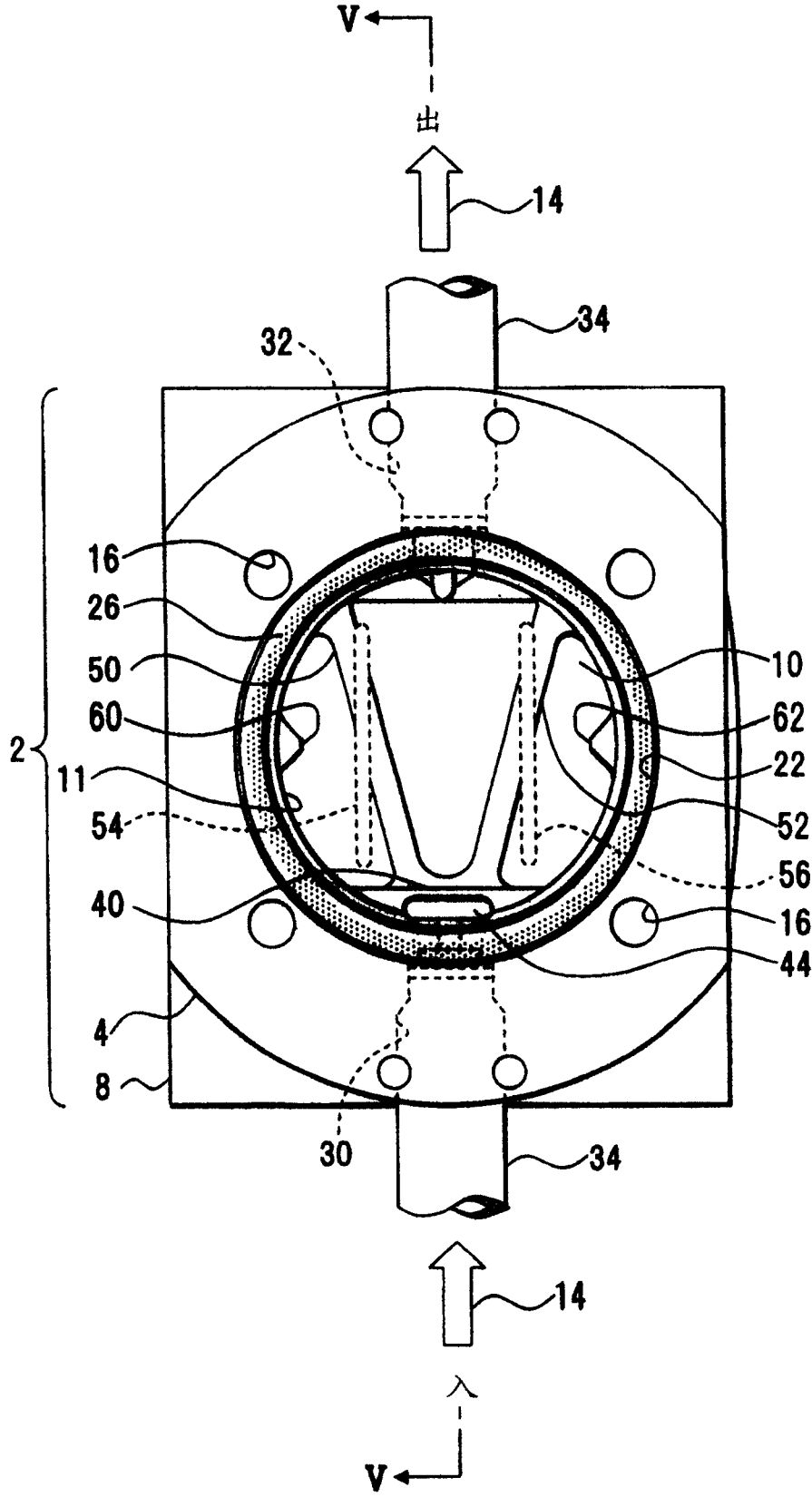


图 4

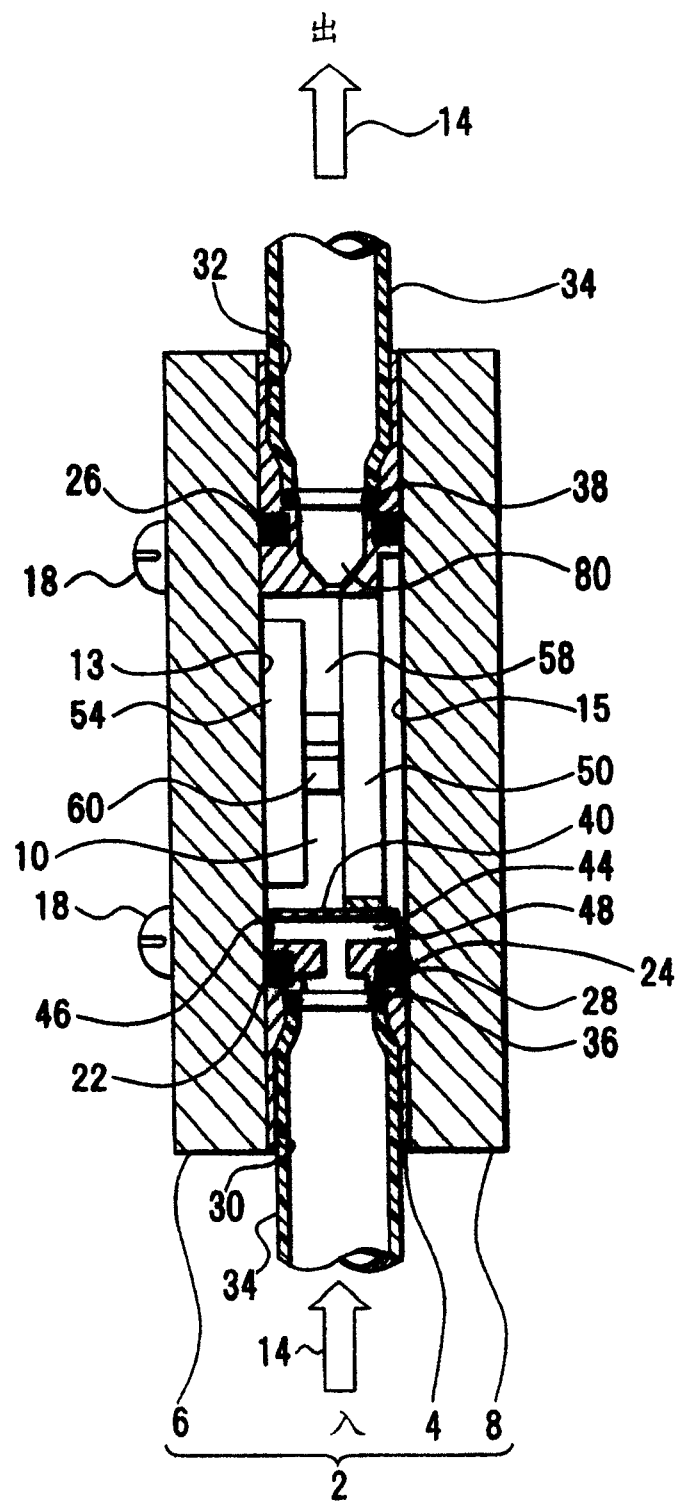


图 5

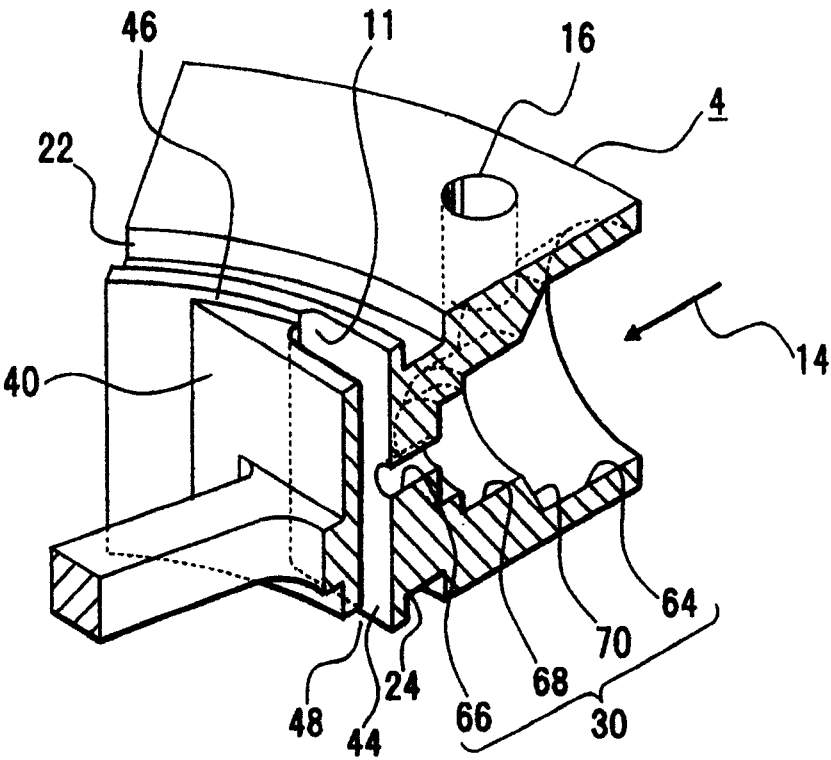


图 6

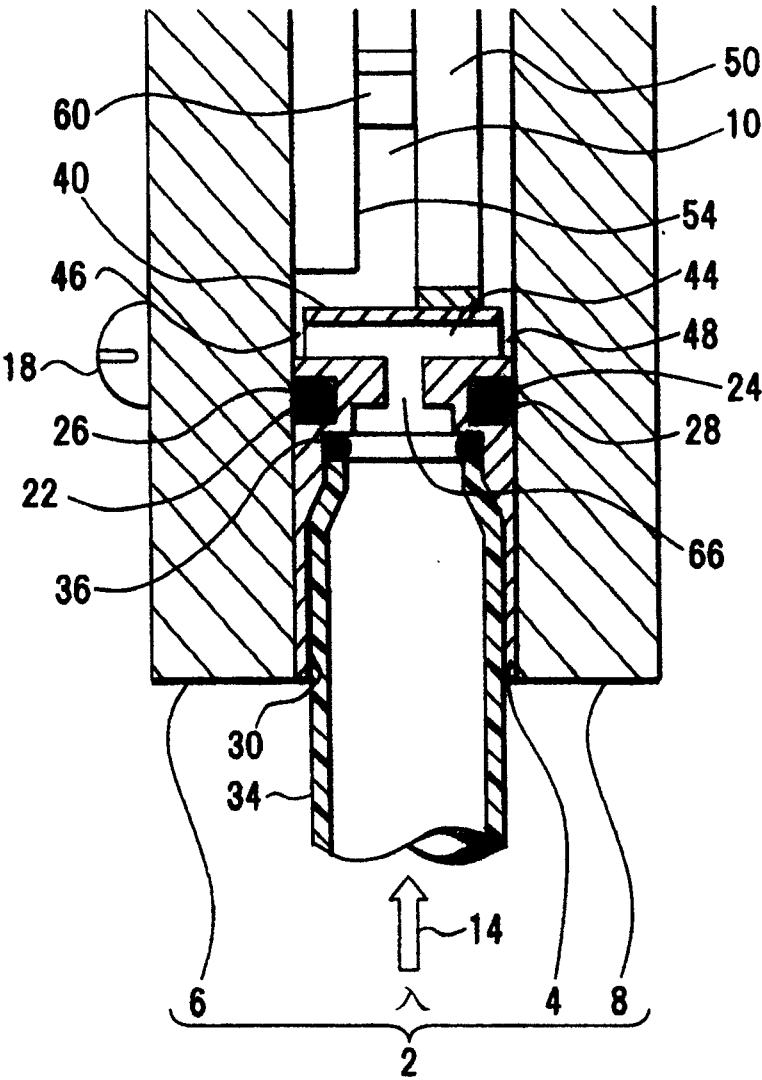


图 7

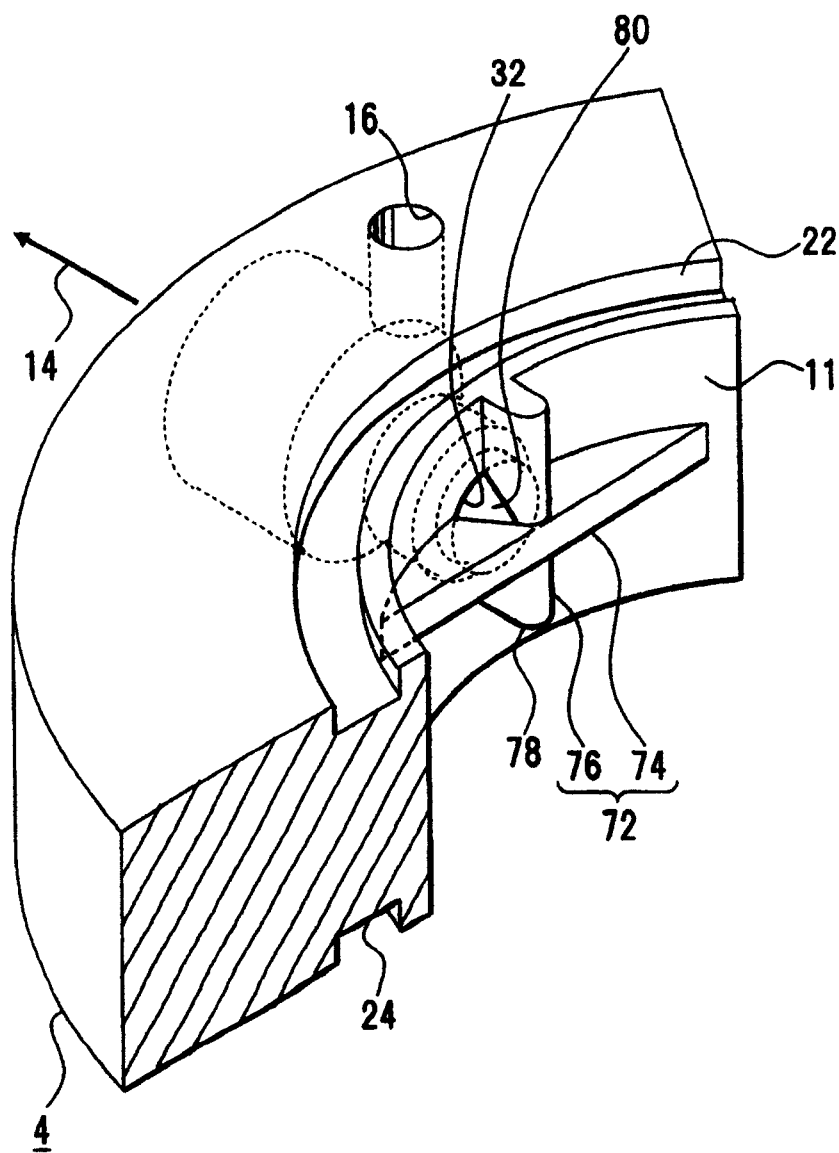


图 8

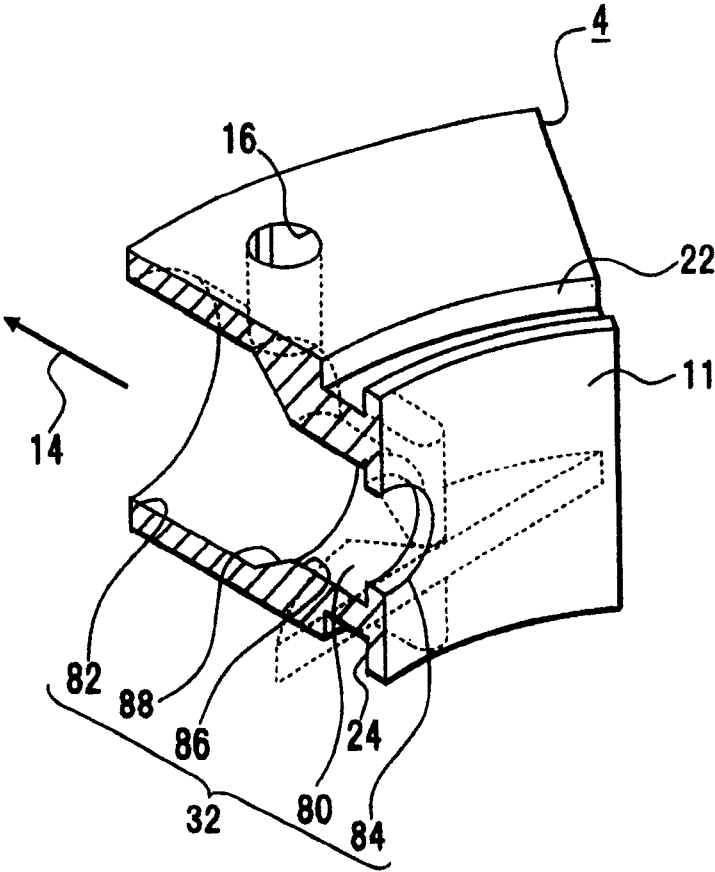


图 9

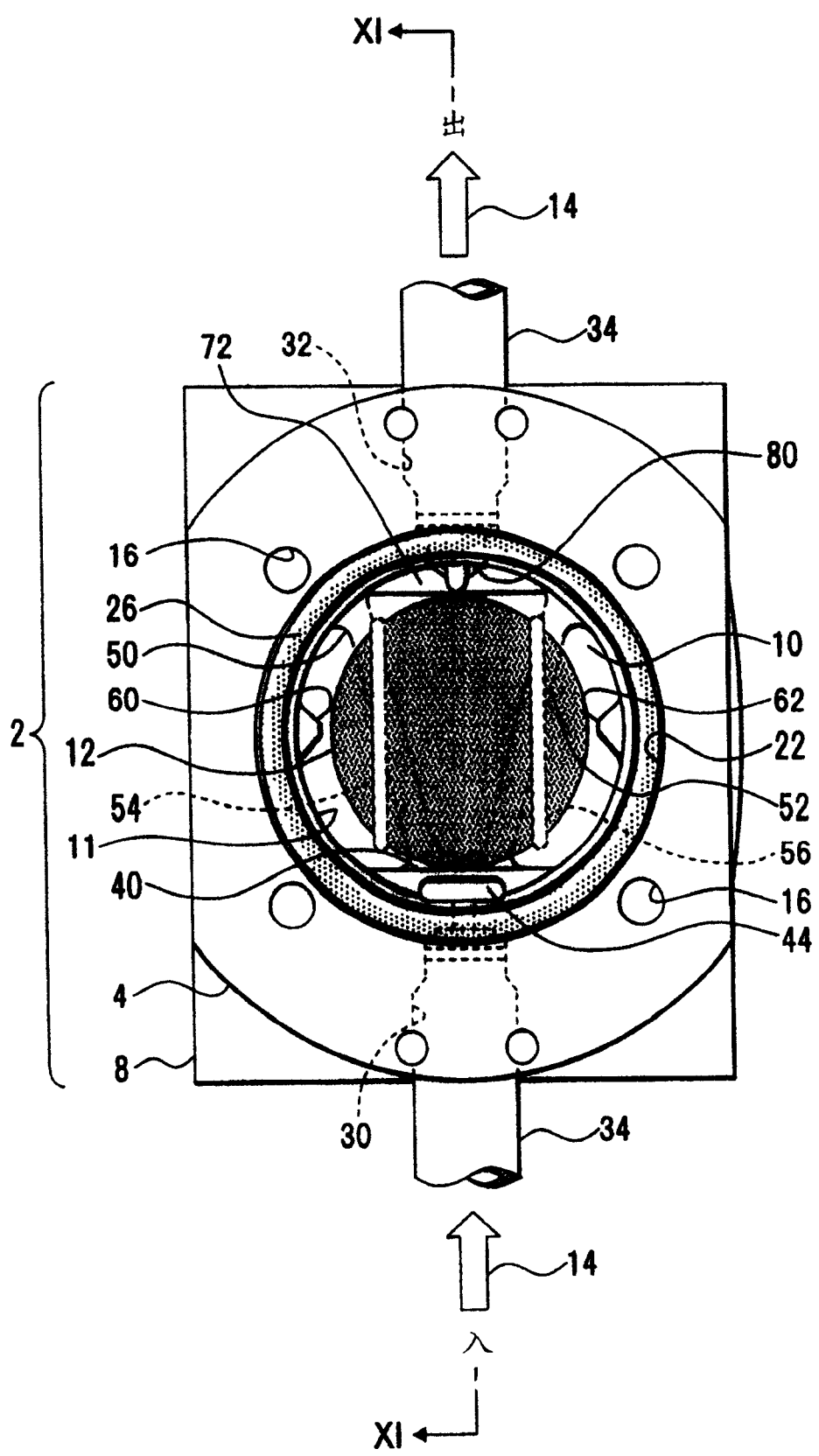


图 10

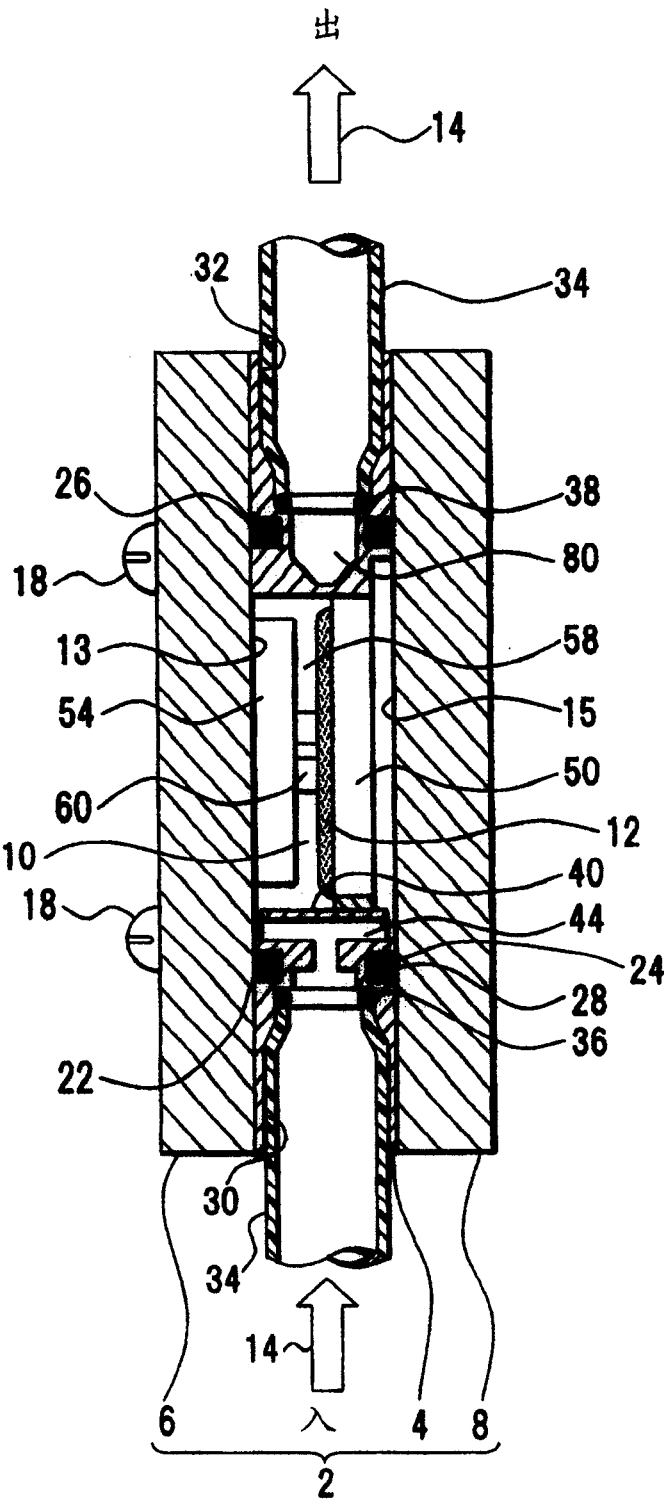


图 11

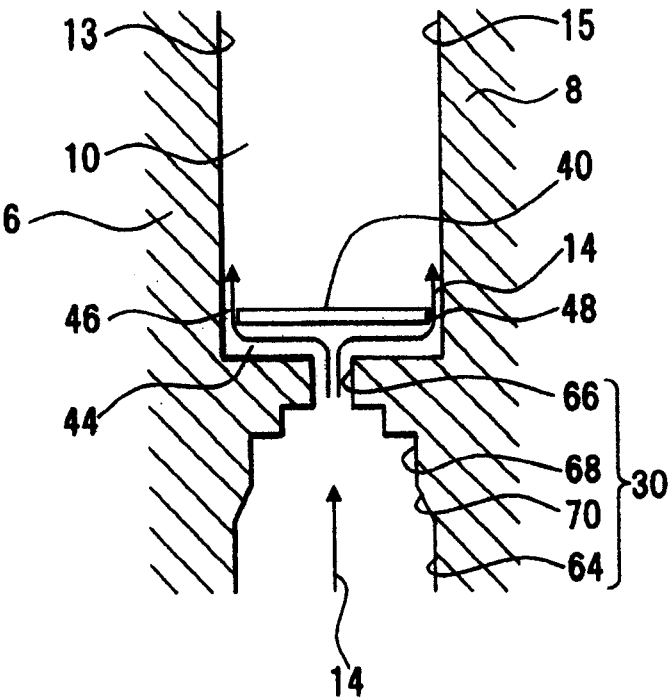


图 12

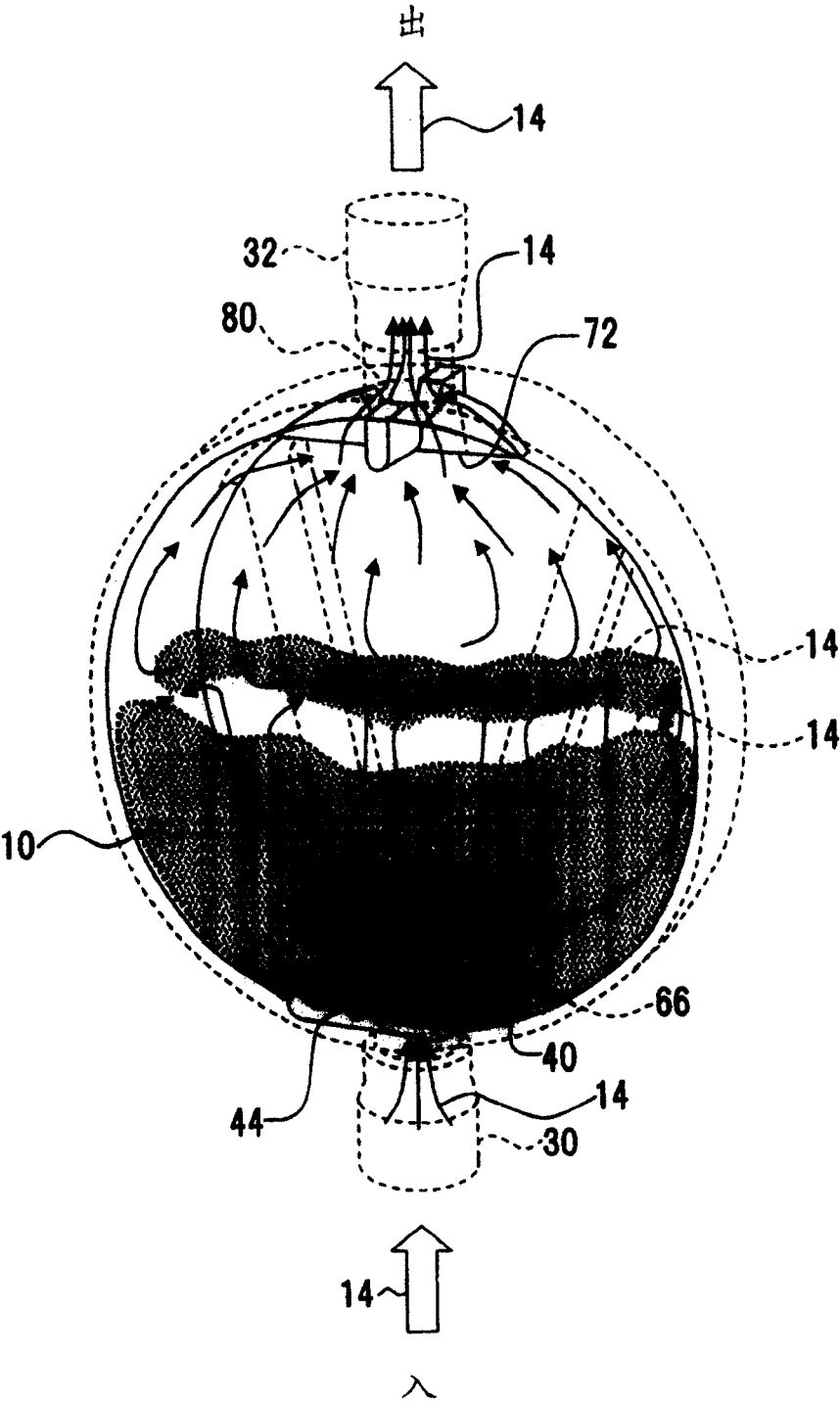


图 13

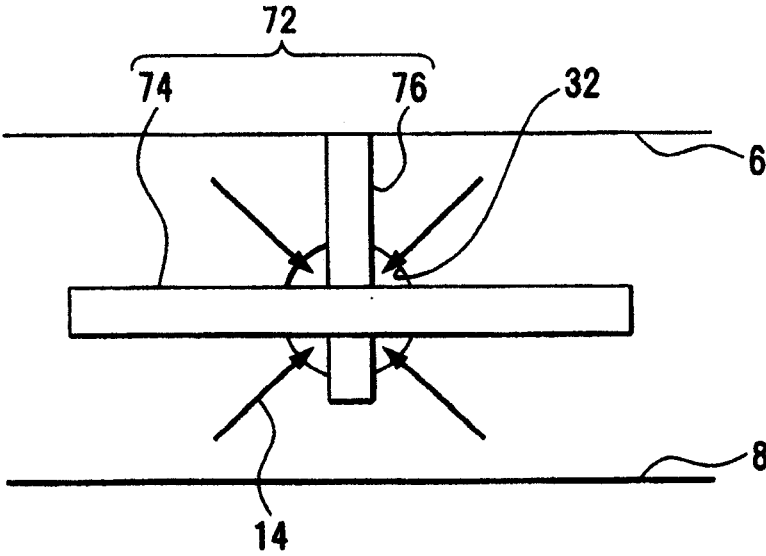


图 14

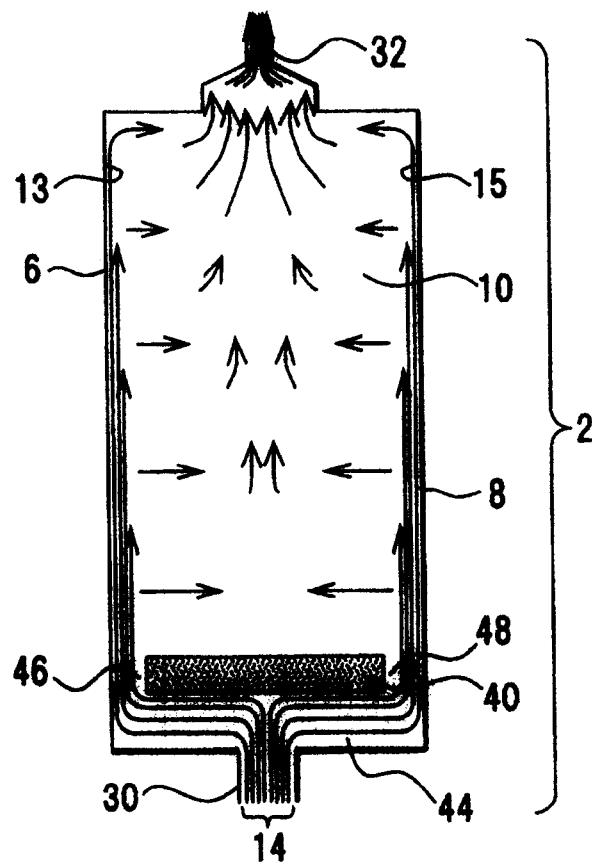


图 15A

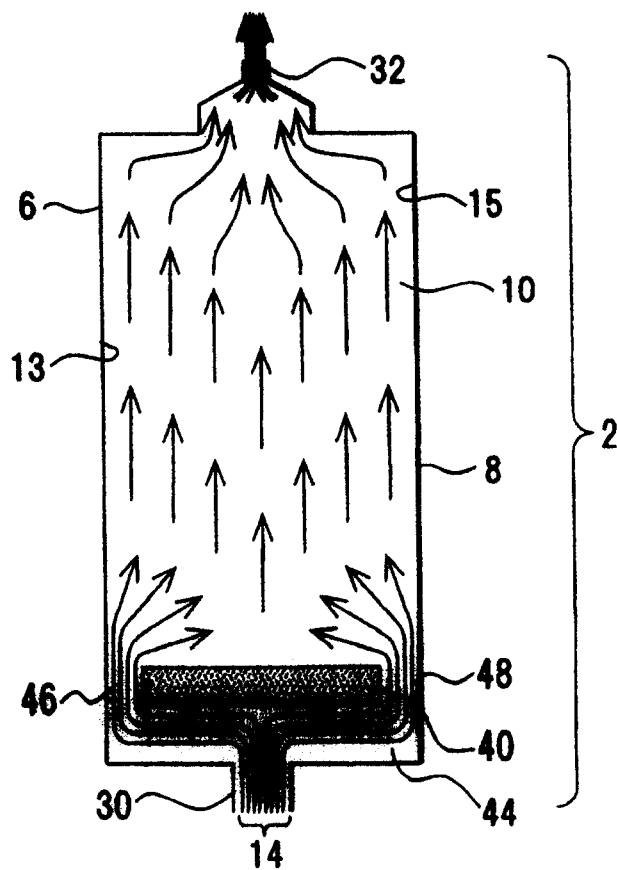


图 15B

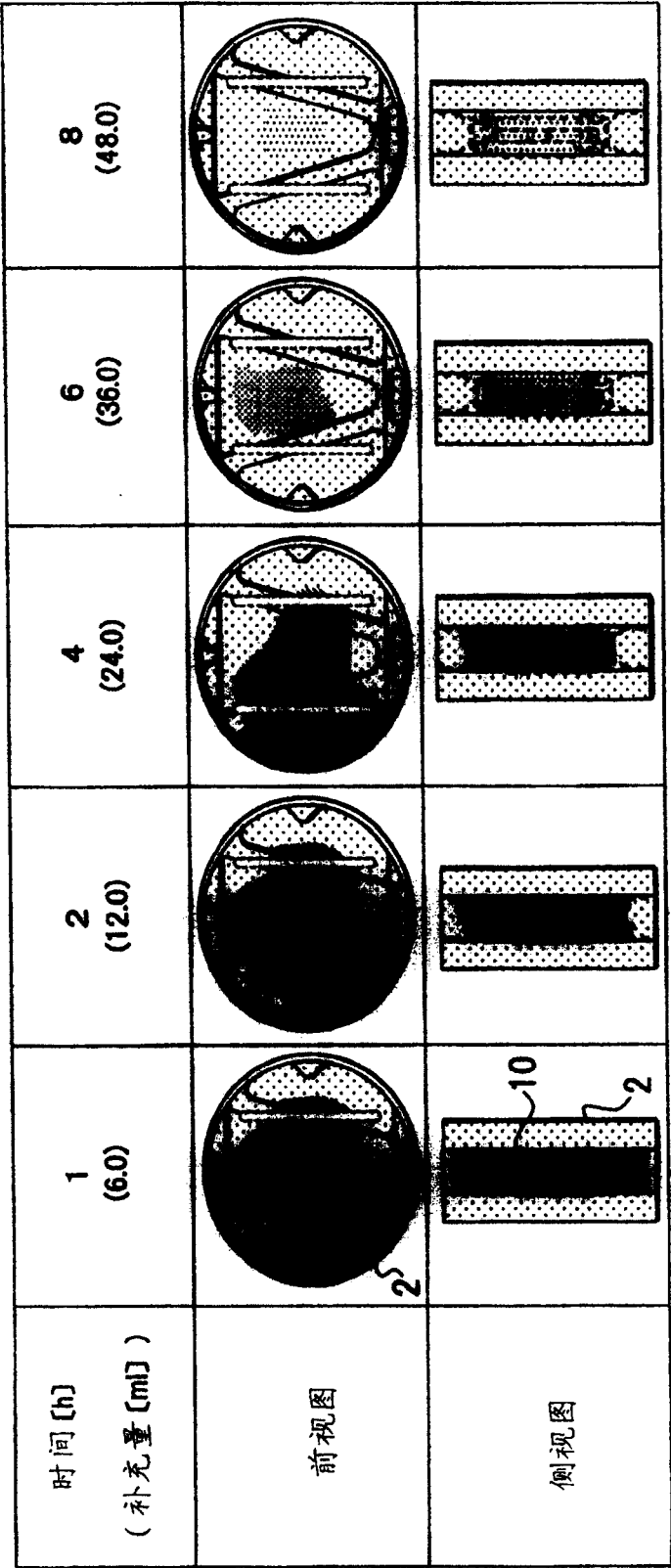


图 16

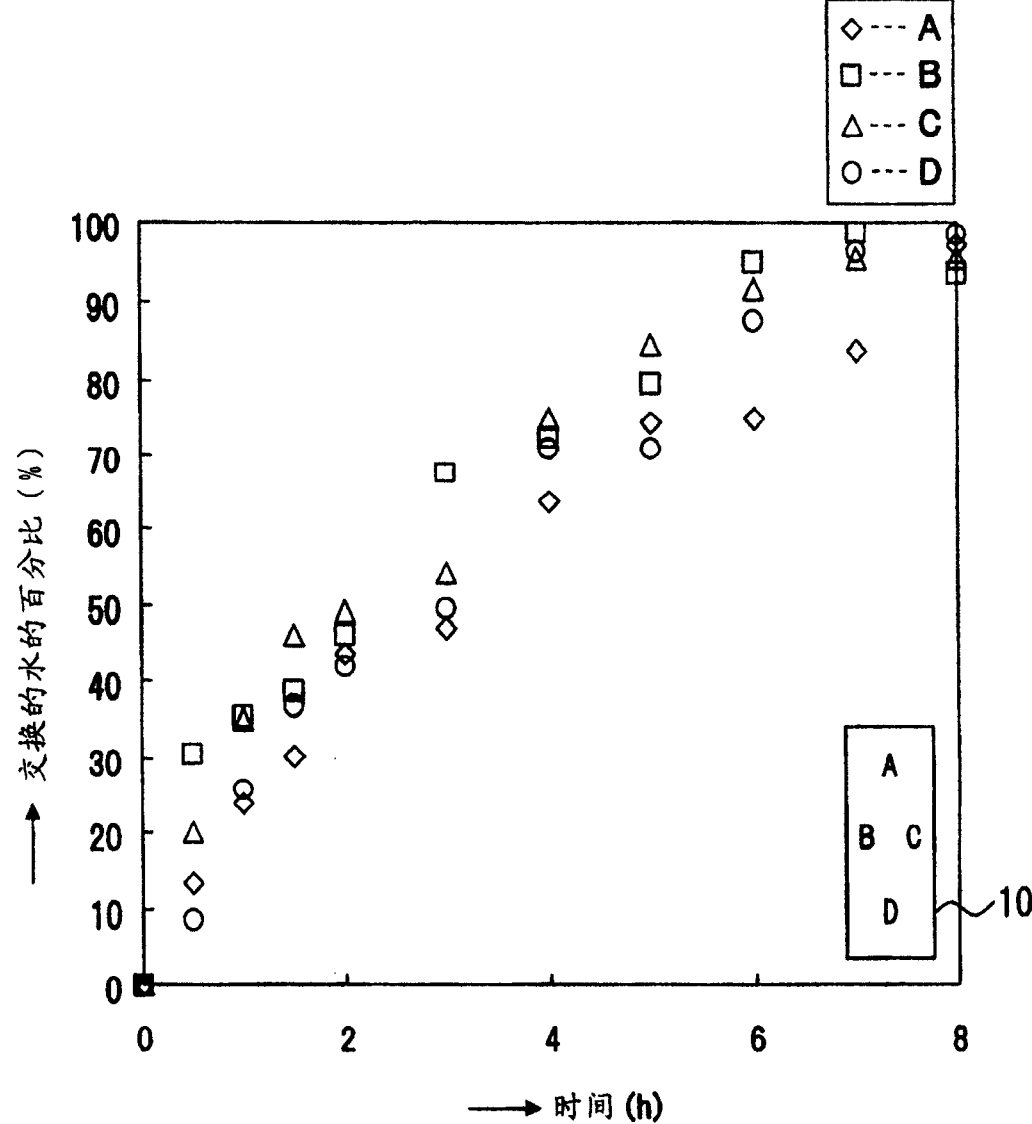


图 17

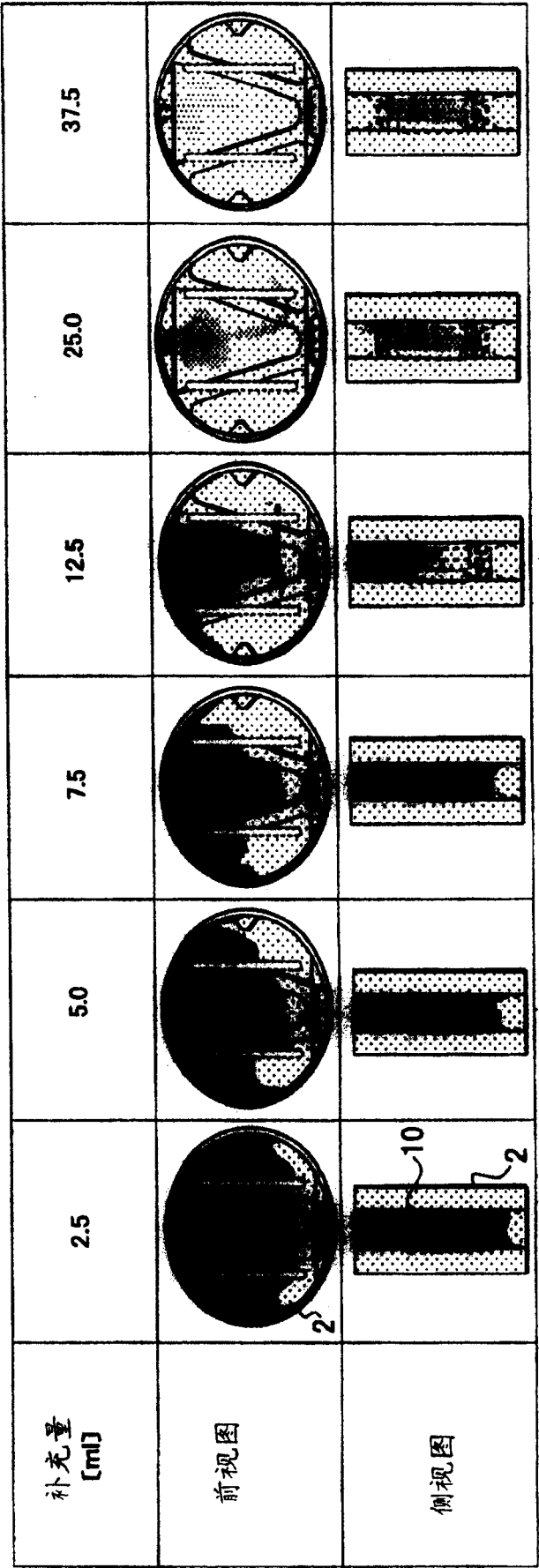


图 18

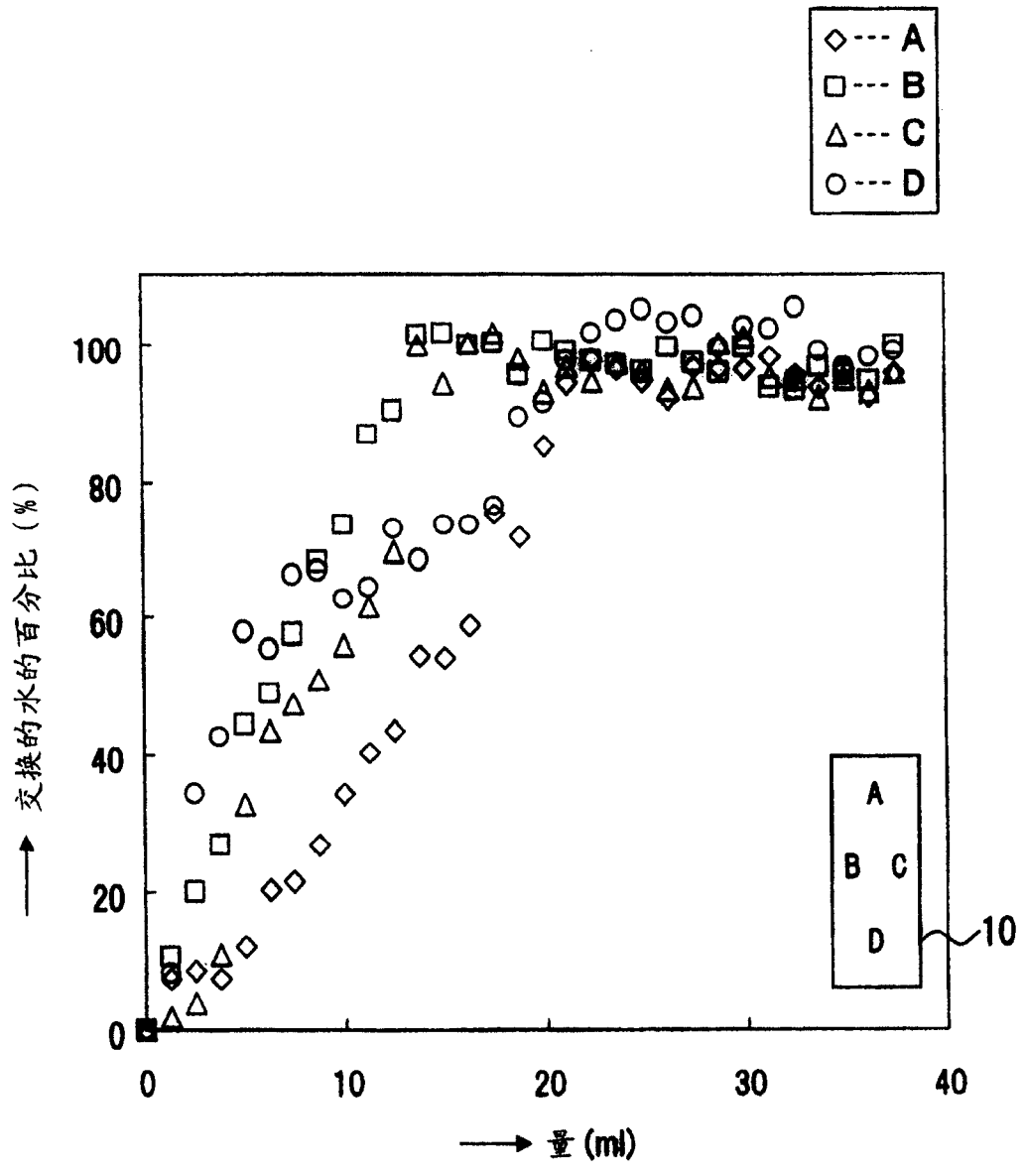


图 19

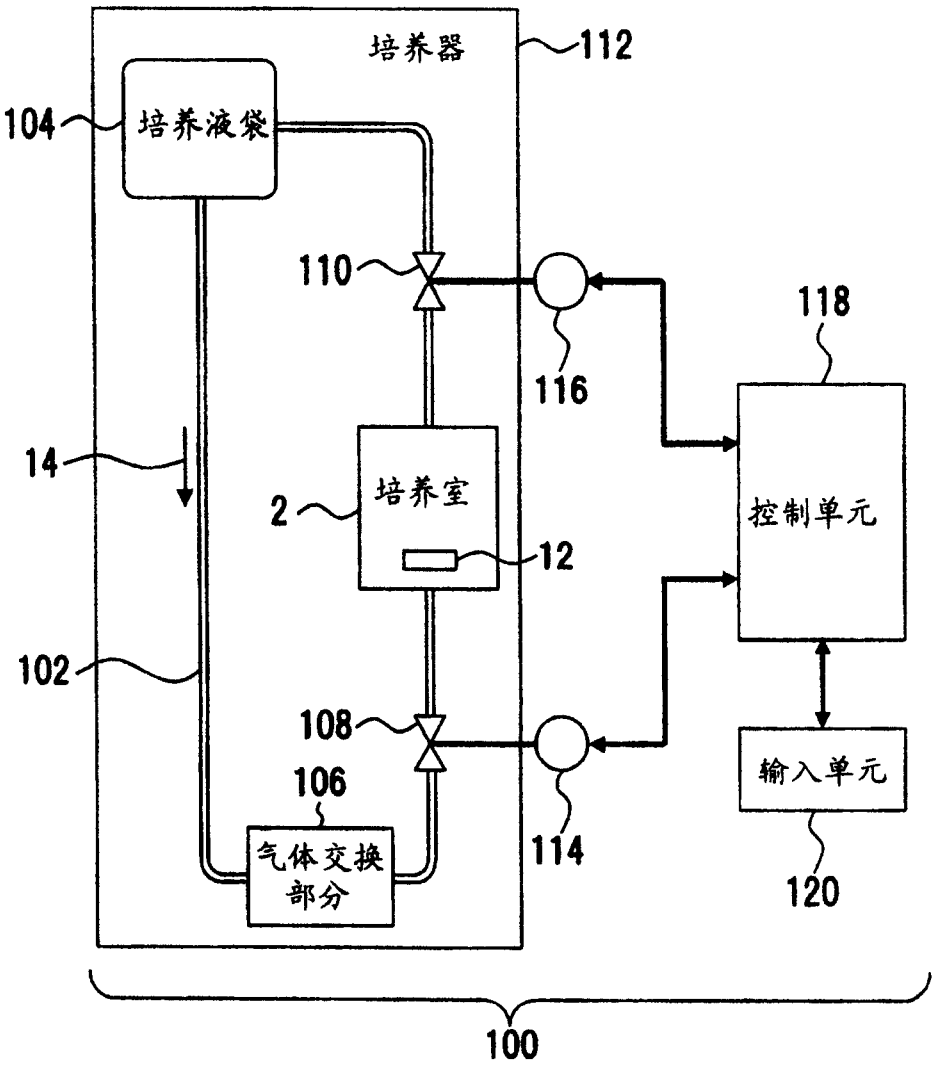


图 20

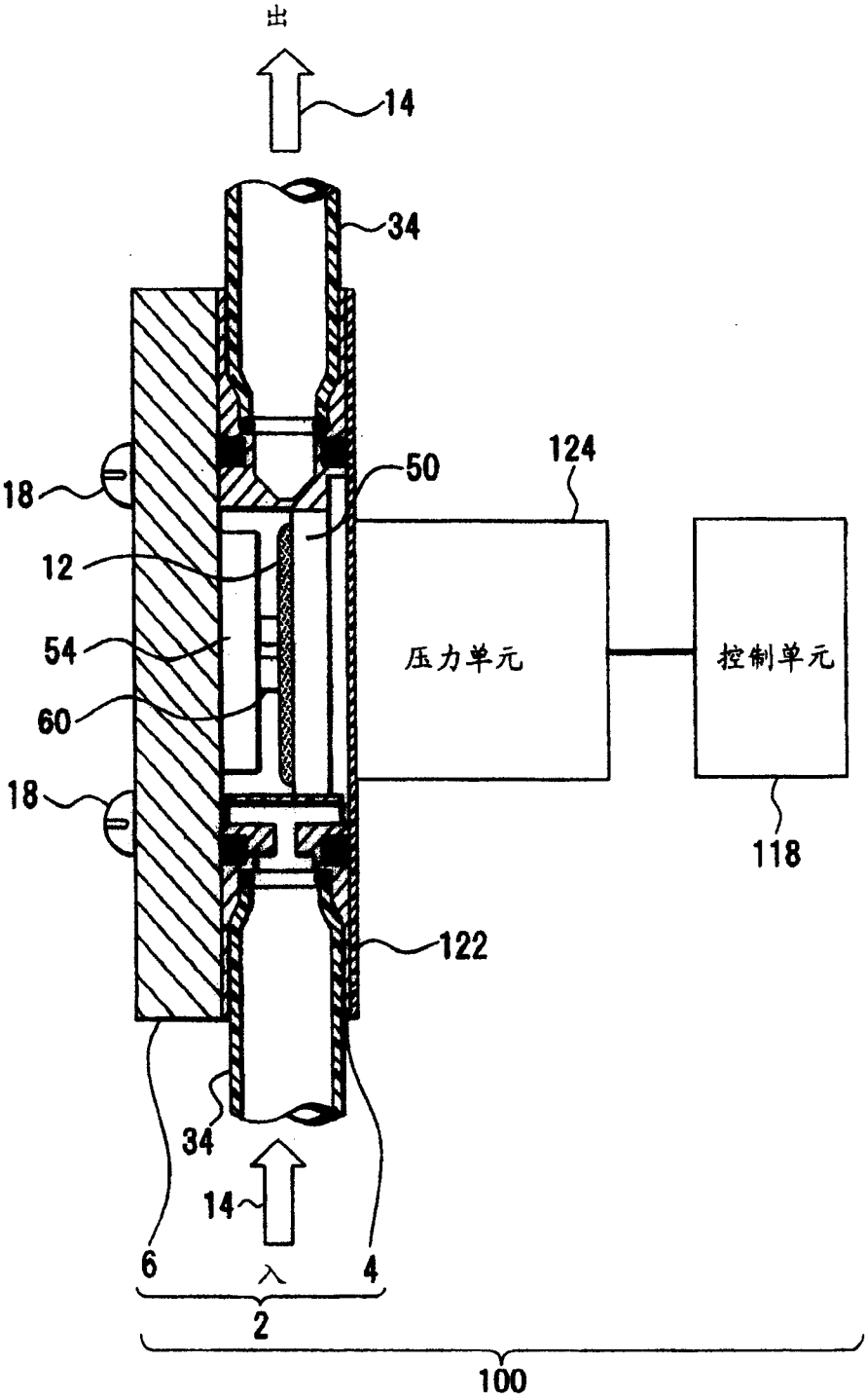


图 21

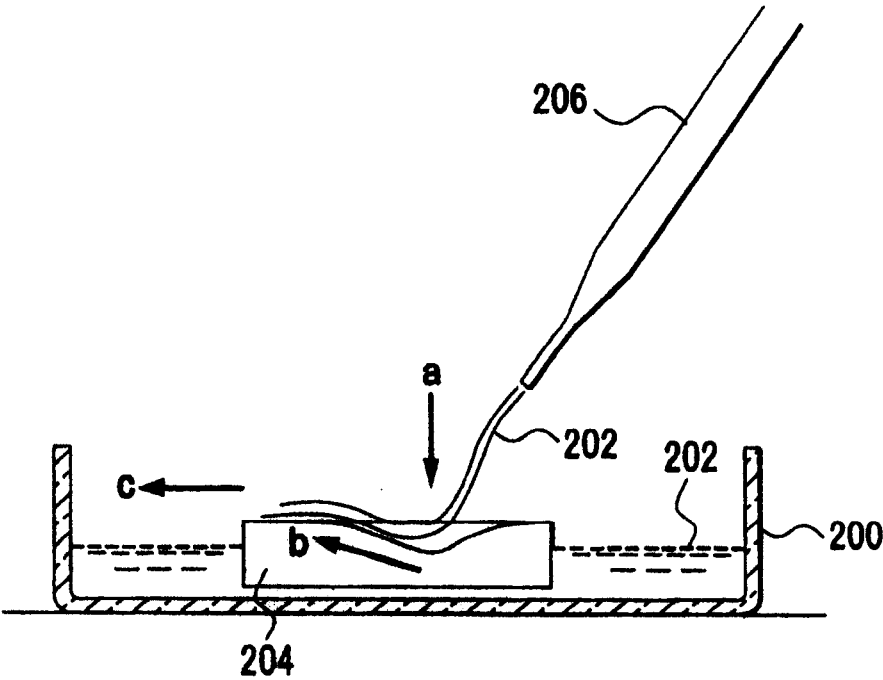


图 22

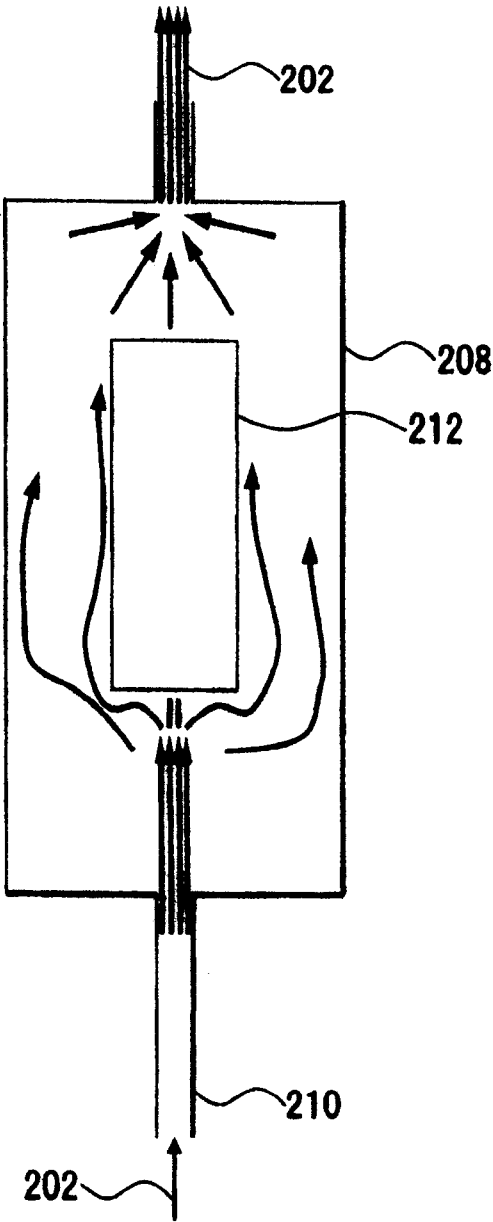


图 23