

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年10月12日(12.10.2023)

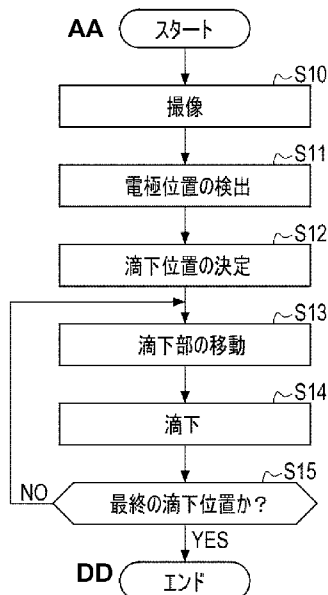


(10) 国際公開番号
WO 2023/195492 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/00 (2006.01) *C12Q 1/02* (2006.01)
C12M 1/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/014107
- (22) 国際出願日: 2023年4月5日(05.04.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2022-063641 2022年4月6日(06.04.2022) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (**FUJIFILM CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目26番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 白石 泰士 (**SHIRAISHI, Yasushi**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人太陽国際特許事務所(**TAIYO, NAKAJIMA & KATO**); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW,

(54) **Title:** CELL SEEDING DEVICE, INFORMATION PROCESSING DEVICE, AND INFORMATION PROCESSING METHOD

(54) 発明の名称: 細胞播種装置、情報処理装置、及び情報処理方法



S10 Imaging
S11 Detect electrode position
S12 Determine dropping position
S13 Move dropping unit
S14 Drop
S15 Final dropping position?
AA Start
DD End

(57) **Abstract:** A cell seeding device according to the present disclosure comprises: a dropping device that drops a droplet of a cell suspension onto a cell culture vessel, the bottom surface of which is provided with a measurement electrode and a reference electrode; an imaging device that is provided to the dropping device and that images the bottom surface to generate an image; and an information processing device that detects the positions of the measurement electrode and the reference electrode on the basis of the image and that determines, on the basis of detection information, a droplet dropping position at which it is possible to place a cell on the measurement electrode without placing the cell on the

MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

reference electrode.

(57) 要約: 本開示の細胞播種装置は、底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に細胞懸濁液の液滴を滴下する滴下装置と、滴下装置に設けられ、底面を撮像して画像を生成する撮像装置と、画像に基づいて測定電極及び参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、参照電極に細胞を載せることなく、測定電極に細胞を載せることを可能とする液滴の滴下位置を決定する情報処理装置と、を備える。

明 細 書

発明の名称：細胞播種装置、情報処理装置、及び情報処理方法
技術分野

[0001] 本開示の技術は、細胞播種装置、情報処理装置、及び情報処理方法に関する。

背景技術

[0002] 新薬開発を効率化するために、例えば、i P S (induced pluripotent stem) 細胞から作製された心筋細胞、神経細胞等の細胞を用いて毒性評価を行う手法が開発されている（例えば、国際公開第2019/131806号参照）。毒性評価は、細胞の薬剤に対する応答性を評価することにより行われる。

[0003] 細胞の培養容器として、例えば、複数のウェルが形成されたウェルプレートが用いられる。各ウェルの底面には、複数の微小な測定電極が配置される微小電極アレイ（MEA: Micro Electrode Array）が設けられている。また、各ウェルの底面には、微小電極アレイの周囲に、基準電位が付与される参照電極が設けられている（例えば、特開2021-179319号公報参照）。

[0004] このようなウェルプレートは、MEAプレートと呼ばれる。微小電極アレイの各測定電極からは、ウェルで培養されている細胞の電気生理学的変化を示す波形（例えば、心筋細胞の拍動を示す心筋波形）が出力される。毒性評価は、薬剤に対する波形の変化を測定することにより行われる。

[0005] MEAプレートへの細胞の播種は、ピペット等を用いて細胞懸濁液を各ウェルに滴下することにより行われる。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 微小電極アレイで波形を正しく計測するためには、測定電極上に細胞を正確に播種する必要がある。しかしながら、測定電極は直径が数10マイクロ

メートルと小さいのに対して、ピペットを用いて手動で播種する場合における細胞懸濁液の液滴の直径は数ミリメートルと大きい。このため、手動で播種を行う場合には、播種の位置精度が低く、測定電極上に細胞を正確に播種することができないという問題がある。

[0007] また、参照電極は基準電位が付与される電極であるので、参照電極上には細胞が載っていないことが好ましい。しかしながら、手動で播種を行う場合には、播種の位置精度が低いため、参照電極上に細胞を載せることなく、測定電極上に細胞を載せることは容易でない。

[0008] 本開示の技術は、精度よく細胞を播種することを可能とする細胞播種装置、情報処理装置、及び情報処理方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 上記目的を達成するために、本開示の細胞播種装置は、底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に細胞懸濁液の液滴を滴下する滴下装置と、滴下装置に設けられ、底面を撮像して画像を生成する撮像装置と、画像に基づいて測定電極及び参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、参照電極に細胞を載せることなく、測定電極に細胞を載せることを可能とする液滴の滴下位置を決定する情報処理装置と、を備える。

[0010] 情報処理装置は、検出情報に基づいて、滴下位置と、液滴の滴下量とを決定することが好ましい。

[0011] 情報処理装置は、滴下量と液滴の拡大後の大きさとの関係に基づいて、滴下された液滴が拡大して参照電極に達することのない滴下量を決定することが好ましい。

[0012] 情報処理装置は、決定した滴下量に基づいて想定される液滴の拡大後の大きさをユーザに提示し、ユーザによる操作に基づいて滴下量を変更することが好ましい。

[0013] 撮像装置は、可視光により撮像を行うイメージセンサ、又は、レーザ方式のセンシング装置であることが好ましい。

[0014] 参照電極は、複数の測定電極が2次元アレイ状に配列されてなる微小電極

アレイの周囲に配置されていることが好ましい。

[0015] 細胞は、心筋細胞又は神経細胞であることが好ましい。

[0016] 本開示の情報処理装置は、底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理装置であって、プロセッサを備え、プロセッサは、撮像装置が底面を撮像することにより生成した画像に基づいて測定電極及び参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、参照電極に細胞を載せることなく、測定電極に細胞を載せることを可能とする液滴の滴下位置を決定する。

[0017] 本開示の情報処理方法は、底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理方法であって、撮像装置が底面を撮像することにより生成した画像に基づいて測定電極及び参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、参照電極に細胞を載せることなく、測定電極に細胞を載せることを可能とする液滴の滴下位置を決定する。

発明の効果

[0018] 本開示の技術によれば、精度よく細胞を播種することを可能とする細胞播種装置、情報処理装置、及び情報処理方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]細胞播種装置の構成を概略的に示す図である。

[図2]MEAプレートの一例を示す斜視図である。

[図3]ウェルの底面の構成例を示す図である。

[図4]情報処理装置の構成の一例を示すブロック図である。

[図5]プロセッサ及びコントローラに構成される機能の一例を示すブロック図である。

[図6]滴下位置決定部により決定される滴下位置の一例を示す図である。

[図7]細胞播種装置の処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図8]液滴が滴下されたウェルの底面の一例を示す図である。

[図9]毒性評価の評価フローを示す図である。

[図10]第1変形例に係るプロセッサ及びコントローラに構成される機能を示すブロック図である。

[図11]測定電極と参照電極との最短距離にいて説明する図である。

[図12]参照テーブルの一例を示す図である。

[図13]第2変形例に係るプロセッサ及びコントローラに構成される機能を示すブロック図である。

[図14]G U I画面の一例を示す図である。

[図15]滴下量変更処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図16]ばらつきを考慮した複数の想定領域を示す図である。

[図17]G U I画面の変形例を示す図である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、図面を参照して本開示の技術に係る実施形態を説明する。本開示では、鉛直方向をZ方向とし、Z方向に直交する一つ方向をX方向とする。また、Z方向とX方向とに直交する方向をY方向とする。

[0021] 図1は、細胞播種装置2の構成を概略的に示す。細胞播種装置2は、MEAプレート10に形成された複数の培養ウェル（以下、単にウェルという。）12の各々に、細胞懸濁液を滴下することにより細胞を播種する装置である。本実施形態では、細胞として、i P S細胞から作製された神経細胞又は心筋細胞が用いられる。

[0022] MEAプレート10は、細胞播種装置2により細胞が播種され、図示しない培養装置により細胞培養が行われた後、図示しない電位計測装置に装着される。電位計測装置において、培養された細胞群の電気生理学的変化を示す波形（例えば、心筋細胞の拍動を示す心筋波形）が計測される。

[0023] 細胞播種装置2は、ディスペンサ3と、撮像装置4と、コントローラ5と、情報処理装置6と、により構成されている。ディスペンサ3は、収容部20と、滴下部21と、移動機構22と、により構成されている。ディスペンサ3は、本開示の技術に係る「滴下装置」の一例である。

[0024] 収容部20は、細胞を液体媒質中に懸濁させた細胞懸濁液を収容するタン

クである。収容部 20 の下端には、滴下部 21 が接続されている。

[0025] 滴下部 21 は、収容部 20 に収容された細胞懸濁液を、液滴 DL としてウェル 12 に向けて滴下する。滴下部 21 は、例えば、円形の断面形状を有し、Z 方向に延伸したノズルである。滴下部 21 は、例えば、圧電素子を用いてインク粒子を吐出するインクジェットと同様の圧電方式により、ノズル開口 21A から液滴 DL を Z 方向に吐出する。液滴 DL には、1 個以上の細胞が含まれる。

[0026] 移動機構 22 は、収容部 20 の上端に接続されている。移動機構 22 は、収容部 20 及び滴下部 21 を、X 方向、Y 方向、及び Z 方向に移動させる。すなわち、移動機構 22 は、滴下部 21 をウェル 12 に対して相対的に変位させる。

[0027] 撮像装置 4 は、例えば、収容部 20 に接続されており、収容部 20 及び滴下部 21 と一体的に移動する。撮像装置 4 は、液滴 DL が滴下される（すなわち細胞が播種される）ウェル 12 の底面 14 を撮像して画像を生成する。例えば、撮像装置 4 は、可視光により撮像を行うイメージセンサである。なお、ウェル 12 の底面 14 に照明光を照射する光源が設けられていてもよい。撮像装置 4 は、落射方式であってもよいし、透過方式であってもよい。

[0028] コントローラ 5 は、滴下部 21 の圧電素子を駆動することにより液滴 DL を滴下させる滴下制御と、移動機構 22 を駆動することにより滴下部 21 を移動させる移動制御と、撮像装置 4 に撮像動作を行わせる撮像制御とを行う。

[0029] 情報処理装置 6 は、パーソナルコンピュータ等の一般的なコンピュータにより構成されている。情報処理装置 6 は、撮像装置 4 により取得される画像に基づいてウェル 12 内における電極位置を検出して滴下位置を決定する。情報処理装置 6 は、決定した滴下位置に液滴 DL を滴下するようにコントローラ 5 に指示を与える。

[0030] 図 2 は、MEA プレート 10 の一例を示す。MEA プレート 10 は、基板 11 上に複数のウェル 12 が配列されたマルチウェルプレートである。図 2

に示すMEAプレート10は、48個のウェル12を有する。なお、MEAプレート10に設けられたウェル12の数は、48個に限定されず、24個、96個等であってもよい。

[0031] ウェル12は、上部に開口13（図1参照）が形成された略円筒形状の容器である。ウェル12は、本開示の技術に係る「細胞培養器」の一例である。

[0032] 図3は、ウェル12の底面14の構成例を示す。ウェル12の底面14には、微小電極アレイ30が埋め込まれている。微小電極アレイ30は、2次元アレイ状に配列された複数の測定電極31を有する。図3に示す例では、微小電極アレイ30は、4×4に正方配列された16個の測定電極31を有する。測定電極31は、ウェル12の底面14に露出しており、播種された細胞に接触する。測定電極31は、直径が数10マイクロメートルである。測定電極31の各々は、配線32を介して電位計測装置の電位測定回路に接続される。

[0033] ウェル12の底面14には、微小電極アレイ30の他に、参照電極33が設けられている。参照電極33は、計測対象である細胞が接触しないように、底面14の外縁に沿って、微小電極アレイ30の周囲に配置されている。参照電極33には、基準電位としてのグランド電位が付与される。測定電極31と参照電極33との電位差から細胞外電位が計測される。播種される1つの細胞は、測定電極31の大きさよりも小さい。1つの測定電極31上には、複数の細胞（2～3個程度の細胞）が播種される。

[0034] また、ウェル12の底面14には、細胞に刺激を与えるための刺激電極34が設けられている。但し、細胞に刺激を与えることは必須ではなく、ウェル12に刺激電極34が設けられていなくてもよい。

[0035] 図4は、情報処理装置6の構成の一例を示す。情報処理装置6は、プロセッサ40、記憶部41、入力部42、表示部43、通信I/F44、及びバス45を有する。プロセッサ40は、記憶部41に格納されたプログラム46及び各種データを読み出して処理を実行することにより、各種の機能を実

現するコンピュータである。プロセッサ４０は、例えば、ＣＰＵ（Central Processing Unit）である。

[0036] 記憶部４１は、プロセッサ４０が処理を実行する際のプログラム４６及び各種データを格納する記憶装置である。記憶部４１は、例えば、ＲＡＭ（Random Access Memory）、ＲＯＭ（Read Only Memory）、又はストレージを含む。ＲＡＭは、例えば、プロセッサ４０のワークエリア等として用いられる揮発性メモリである。ＲＯＭは、例えば、プログラム４６及び各種データを保持するフラッシュメモリ等の不揮発性メモリである。ストレージは、例えば、ＨＤＤ（Hard Disk Drive）、ＳＳＤ（Solid State Drive）等の大容量の記憶装置であり、ＯＳ（Operating System）、各種データ等を記憶する。なお、記憶部４１は、情報処理装置６に接続される外部機器として構成されていてもよい。

[0037] 入力部４２は、キーボード、タッチパッド、マウス等の入力装置である。表示部４３は、液晶ディスプレイ等のディスプレイ装置である。入力部４２及び表示部４３は、情報処理装置６に接続される外部機器として構成されていてもよい。プロセッサ４０は、通信Ｉ／Ｆ４４を介してコントローラ５と通信する。

[0038] 図５は、プロセッサ４０及びコントローラ５に構成される機能の一例を示す。コントローラ５には、上述の滴下制御を行う滴下制御部５Ａと、上述の移動制御を行う移動制御部５Ｂと、上述の撮像制御を行う撮像制御部５Ｃとが構成されている。これらは、ハードウェアとソフトウェアとのいずれにより構成されていてもよい。また、コントローラ５は、情報処理装置６に組み込まれていてもよい。

[0039] プロセッサ４０は、主制御部５０、画像取得部５１、電極位置検出部５２、及び滴下位置決定部５３として機能する。これらの機能は、プロセッサ４０がプログラム４６（図４参照）に基づいて処理を実行することにより実現される。これらの機能は、ハードウェアによって実現されたものであってもよい。

- [0040] 主制御部 50 は、コントローラ 5 及びプロセッサ 40 内の各種機能を統括的に制御する。また、主制御部 50 は、入力部 42 から入力される操作信号の受け付け、及び表示部 43 に各種情報を表示する表示制御を行う。
- [0041] 主制御部 50 は、ディスペンサ 3 がウェル 12 に液滴 DL を滴下する前に、撮像制御部 5C に指示を与えて、撮像装置 4 にウェル 12 の底面 14 を撮像させる。画像取得部 51 は、撮像装置 4 により生成された画像を取得する。
- [0042] 電極位置検出部 52 は、画像取得部 51 により取得された画像に基づいて複数の測定電極 31 及び参照電極 33 の位置を検出し、検出情報を滴下位置決定部 53 に入力する。複数の測定電極 31 及び参照電極 33 の位置は、ウェル 12 ごとにばらつきがあるため、電極位置検出部 52 により正確な位置を検出する。
- [0043] 滴下位置決定部 53 は、電極位置検出部 52 から入力された検出情報に基づき、液滴 DL の滴下位置を決定する。具体的には、滴下位置決定部 53 は、参照電極 33 上に細胞を載せることなく、測定電極 31 上に細胞を載せることを可能とする位置を滴下位置として決定する。基準電位が付与される参照電極 33 上に細胞が載っていると電位計測装置による計測波形にオフセット等の影響を及ぼす可能性があるため、電極位置検出部 52 は、参照電極 33 上に細胞の載せることのないように滴下位置を決定する。
- [0044] 主制御部 50 は、滴下位置決定部 53 によって決定された滴下位置に基づいて、移動制御部 5B に指示を与えることにより滴下部 21 を滴下位置の上方に配置させたうえで、滴下制御部 5A に指示を与えることにより、滴下位置に液滴 DL を滴下させる。
- [0045] なお、電極位置検出部 52 は、複数の測定電極 31 及び参照電極 33 の位置に加えて、刺激電極 34 の位置を検出してもよい。この場合、滴下位置決定部 53 は、参照電極 33 及び刺激電極 34 に細胞を載せることなく、測定電極 31 上に細胞を載せることを可能とする位置を滴下位置として決定する。刺激電極 34 上に細胞が載っていると、刺激電極 34 から細胞に付与され

る刺激が所望の強度にならず、電位計測装置による計測波形に影響を及ぼす可能性があるためである。

[0046] 図6は、滴下位置決定部53により決定される滴下位置の一例を示す。図6に示すように、滴下位置決定部53は、電極位置の検出情報に基づき、参照電極33上に細胞が載らないように、各測定電極31上に滴下位置DPを決定する。

[0047] 図7は、細胞播種装置2の処理の流れの一例を示す。なお、図7は、1つのウェル12に対して細胞の播種を行う場合の処理の流れを示している。

[0048] 主制御部50は、細胞播種装置2にMEAプレート10がセットされた状態で、入力部42から開始指示を受信すると、撮像制御部5Cに指示を与えて、撮像装置4にウェル12の底面14を撮像させる（ステップS10）。撮像装置4により生成された画像は、コントローラ5を介して情報処理装置6へ送信される。

[0049] 情報処理装置6では、撮像装置4から送信された画像が画像取得部51により取得され、画像取得部51が取得した画像に基づいて電極位置検出部52により電極位置が検出される（ステップS11）。そして、電極位置検出部52により検出された電極位置の検出情報に基づいて、滴下位置決定部53により滴下位置DPが決定される（ステップS12）。本実施形態では、滴下位置決定部53により複数の滴下位置DPが決定される。

[0050] 主制御部50は、移動制御部5Bに指示を与えることにより、複数の滴下位置DPのうちの1つの滴下位置DPの上方に滴下部21が位置するように、滴下部21を移動させる（ステップS13）。そして、主制御部50は、滴下制御部5Aに指示を与えることにより液滴DLを滴下させる（ステップS14）。

[0051] 主制御部50は、ステップS14で滴下した滴下位置DPが最終の滴下位置であるか否か（すなわち、滴下位置決定部53により決定された複数の滴下位置DPのすべてに滴下したか否か）を判定する（ステップS15）。

[0052] 主制御部50は、最終の滴下位置でないと判定した場合には（ステップS

15 : NO)、処理をステップS 13に戻し、次の滴下位置D Pの上方に滴下部21を移動させる。ステップS 15で最終の滴下位置であると判定されるまでの間、ステップS 13及びS 14が繰り返し実行される。主制御部50は、最終の滴下位置であると判定した場合には(ステップS 15 : YES)、処理を終了させる。

[0053] なお、主制御部50は、播種対象のウェル12を変更しながら、MEAプレート10に含まれるすべてのウェル12に対して、ステップS 10～S 15の処理を行う。

[0054] 以上のように、本開示の技術によれば、ウェル12の底面14を撮像することにより得られた画像に基づいて電極位置を検出し、電極位置の検出情報に基づいて滴下位置を決定するので、精度よく細胞を播種することができる。

[0055] 図8は、細胞播種装置2により液滴DLが滴下されたウェル12の底面14の一例を示す。液滴DLの各々には、1個以上の細胞が含まれる。液滴DLは、底面14に滴下された後、自重で扁平することにより平面形状が大きくなる(すなわち拡大する)。また、液滴DLに含まれる細胞は、接着性細胞であり、測定電極31に接着する。

[0056] 図9は、毒性評価の評価フローを示す。毒性評価に際して、まず、MEAプレート10が細胞播種装置2にセットされ、各ウェル12に細胞の播種が行われる(ステップS 20)。次に、MEAプレート10が細胞播種装置2から取り出され、各ウェル12に培養液が注入された後、培養装置で培養が行われる(ステップS 21)。培養は、1週間程度の期間行われる。培養により、播種された細胞が起眠し、複数の細胞が互い結合することにより1つの挙動を示す細胞群(例えば、自発的に拍動する心筋シート)が形成される。

[0057] 次に、MEAプレート10が培養装置から取り出され、電位計測装置によって細胞外電位の計測が行われる(ステップS 22)。ステップS 22では、培養液への薬剤候補化合物の添加が行われ、薬剤候補化合物の添加前後の

波形の変化を解析することにより、毒性評価が行われる。

[0058] 次に、上記実施形態の各種変形例について説明する。

[0059] [第1変形例]

上記実施形態では、電極位置の検出情報に基づいて滴下位置を決定しているが、第1変形例では、滴下位置に加えて滴下量を決定する。

[0060] 図10は、第1変形例に係るプロセッサ40及びコントローラ5に構成される機能を示す。本変形例では、プロセッサ40には、主制御部50、画像取得部51、電極位置検出部52、及び滴下位置決定部53に加えて、滴下量決定部54が実現される。滴下量決定部54は、電極位置検出部52によって検出された電極位置の検出情報に基づいて、滴下部21による液滴DLの滴下量（すなわち液滴DLの体積）を決定する。

[0061] 具体的には、滴下量決定部54は、図11に示すように、電極位置の検出情報に基づいて、測定電極31と参照電極33との最短距離Lを算出する。そして、滴下量決定部54は、最短距離Lに基づき、滴下された液滴DLが拡大して参照電極33に達することのない液滴量を決定する。

[0062] 本変形例では、記憶部41に参照テーブル55が記憶されている。参照テーブル55には、滴下量と液滴DLの拡大後の大きさとの関係が記憶されている。本実施形態では、図12に示すように、滴下量と液滴DLの拡大後の半径（以下、拡大半径という。）が記憶されている。滴下量決定部54は、最短距離Lを算出した後、参照テーブル55を参照し、液滴DLの拡大半径が、最短距離Lの一定の割合となる滴下量を決定する。

[0063] 本変形例では、主制御部50は、滴下制御部5Aを介して滴下部21の圧電素子を制御することにより、滴下部21から滴下される液滴DLの体積を、滴下量決定部54により決定された滴下量とする。

[0064] 第1変形例に係る細胞播種装置のその他の構成は、上記実施形態に係る細胞播種装置2の構成と同様である。

[0065] 本変形例によれば、電極位置の検出情報に基づき、滴下位置に加えて滴下量を決定するので、より精度よく細胞を播種することができる。

[0066] なお、実際にディスペンサ 3 により滴下された後の液滴 D L の拡大半径には、一定のばらつきが生じる。これは、ディスペンサ 3 により滴下される液滴 D L の量のばらつきなどに起因する。このため、参照テーブル 5 5 には、液滴 D L の拡大半径（平均値）に加えて、拡大半径のばらつきを表す情報（例えば、標準偏差）が記憶されていてもよい。この場合、滴下量決定部 5 4 は、拡大半径のばらつきを考慮して滴下量を決定する。例えば、滴下量決定部 5 4 は、拡大半径（平均値）に標準偏差を加えた値が、最短距離 L の一定の割合となる滴下量を決定する。

[0067] また、液滴 D L の拡大半径は、液滴 D L とウェル 1 2 の底面 1 4 との接触角に応じて変化する。接触角とは、液滴 D L の接線と、底面 1 4 とのなす角をいう。接触角が小さいほど、拡大半径は大きくなる。接触角は、細胞懸濁液の主成分、底面 1 4 のコーティングの種類などに応じて変化する。このため、参照テーブル 5 5 には、接触角に関連する情報に応じた複数の拡大半径が記憶されていてもよい。また、入力部 4 2 を介して、接触角に関連する情報を入力可能とし、入力された情報に基づいて主制御部 5 0 が参照テーブル 5 5 に記憶された拡大半径を補正してもよい。

[0068] なお、拡大半径は、参照テーブル 5 5 に記憶されたデータに限られず、滴下量に依存する関数として規定されていてもよい。また、拡大半径は、滴下量及び接触角に関連する情報に依存する関数として規定されていてもよい。

[0069] [第 2 変形例]

第 1 変形例では、電極位置の検出情報に基づき、滴下位置に加えて滴下量を決定しているが、第 2 変形例では、決定された滴下量をさらにユーザが変更可能とする。

[0070] 図 1 3 は、第 2 変形例に係るプロセッサ 4 0 及びコントローラ 5 に構成される機能を示す。第 2 変形例は、主制御部 5 0 に滴下量変更部 5 6 が構成されている点が、第 1 変形例と異なる。

[0071] 滴下量変更部 5 6 は、滴下量決定部 5 4 により決定された滴下量を取得し、決定された滴下量に基づいて想定される液滴 D L の拡大後の大きさを、表

示部43を介してユーザに提示する。ユーザは、入力部42を用いて滴下量を変更することができる。滴下量変更部56は、滴下量を変更する操作が行われた場合、滴下部21に滴下させる滴下量を変更する。

[0072] 図14は、表示部43に表示されるGUI (Graphical User Interface) 画面60の一例を示す。滴下量変更部56は、想定される液滴DLの拡大後の大きさの提示、及び滴下量の変更を可能とするために、図14に示すGUI画面60を表示部43に表示させる。GUI画面60は、画像表示領域61と、変更操作領域62と、決定ボタン63と、によって構成されている。

[0073] 滴下量変更部56は、画像取得部51が取得した画像を画像表示領域61に表示させる。また、滴下量変更部56は、滴下量決定部54により決定された滴下量に基づいて想定される液滴DLの拡大後の領域（以下、想定領域という。）70を表示させる。本変形例では、想定領域70は円形である。滴下量変更部56は、上述の参照テーブル55から滴下量決定部54が取得した液滴DLの拡大半径に基づいて、想定領域70の大きさを決定する。

[0074] 滴下量変更部56は、変更操作領域62に、滴下量決定部54により決定された滴下量を含む複数の滴下量を表示させる。ユーザは、カーソル64を操作することにより、滴下量を選択する選択操作を行うことができる。滴下量変更部56は、滴下量が選択されると、想定領域70の大きさを、選択された滴下量に応じた大きさに変更する。ユーザは、想定領域70の大きさを確認しながら、想定領域70を所望の大きさとするように滴下量を選択することができる。ユーザは、決定ボタン63をクリックすることにより最終的な滴下量を決定する決定操作を行うことができる。

[0075] 図15は、滴下量変更部56による滴下量変更処理の流れの一例を示す。まず、滴下量変更部56は、滴下量決定部54により決定された滴下量を取得する（ステップS20）。また、滴下量を決定する際に、参照テーブル55から滴下量決定部54が取得した液滴DLの拡大半径を取得する（ステップS21）。

[0076] 滴下量変更部56は、ステップS20で取得した液滴量と、ステップS2

1で取得した液滴DLの拡大半径とに基づいて、図14に示すGUI画面60を生成して表示部43に表示させる（ステップS22）。滴下量変更部56は、ユーザがGUI画面60に基づいて滴下量を選択する選択操作があったか否かを判定する（ステップS23）。

[0077] 滴下量変更部56は、選択操作があった場合には（ステップS23：YES）、想定領域70の大きさを、選択された滴下量に応じた大きさに変更する（ステップS24）。滴下量変更部56は、選択操作がなかった場合には（ステップS23：NO）、決定操作があったか否かを判定する（ステップS25）。

[0078] 滴下量変更部56は、決定操作がなかった場合には（ステップS25：NO）、処理をステップS23に戻す。滴下量変更部56は、決定操作があった場合には（ステップS25：YES）、滴下量を変更して（ステップS26）、処理を終了する。なお、滴下量変更部56は、ユーザが選択した液滴量が、滴下量決定部54により決定された滴下量である場合には、液滴量を変更しない。

[0079] 本変形例では、主制御部50は、滴下制御部5Aを介して滴下部21の圧電素子を制御することにより、滴下部21から滴下される液滴DLの体積を、滴下量変更部56により変更された滴下量とする。

[0080] 本変形例によれば、電極位置の検出情報に基づき、滴下位置に加えて滴下量を決定し、さらにユーザが滴下量を変更することが可能であるので、より精度よく細胞を播種することができる。

[0081] また、上述のように参照テーブル55には、液滴DLの拡大半径（平均値）に加えて、拡大半径のばらつきを表す情報（例えば、標準偏差）が記憶されている場合には、ばらつきを考慮した大きさの想定領域を表示部43に表示してもよい。例えば、図16に示すように、拡大半径（平均値）に対応する想定領域70と、拡大半径（平均値）に標準偏差 δ を付加した半径に対応する想定領域71と、拡大半径（平均値）から標準偏差 δ を減じた半径に対応する想定領域72とを表示部43に表示してもよい。

[0082] また、想定領域 70, 71, 72 のうちいずれの想定領域を表示するかをユーザが選択としてもよい。例えば、図 17 に示すように、GUI 画面 60 に、拡大半径のばらつきを選択可能する選択操作領域 65 を設ける。主制御部 50 は、「0」がクリックされると想定領域 70 を選択し、「+ σ 」がクリックされると想定領域 71 を選択し、「- σ 」がクリックされると想定領域 72 を選択する。図 17 は、「+ σ 」がクリックされた場合を例示している。これにより、ユーザは、拡大半径のばらつき度合いを確認しながら、滴下量を決定することができる。

[0083] [その他の変形例]

上記実施形態及び各変形例では、撮像装置 4 を可視光により撮像を行うイメージセンサとしている。これに代えて、撮像装置 4 は、ウェル 12 の底面 14 にレーザ光を照射し、測定電極 31 及び参照電極 33 を含む電極により反射されるレーザ光の反射光を受光することにより撮像を行うレーザ方式のセンシング装置であってもよい。

[0084] 上記実施形態及び各変形例では、ディスペンサ 3 を、圧電方式としているが、圧電方式に限られず、加圧方式等のディスペンサを用いてもよい。また、本開示の滴下装置には、いわゆるバイオ 3D プリンタが含まれる。

[0085] 上述した主制御部 50、画像取得部 51、電極位置検出部 52、滴下位置決定部 53、滴下量決定部 54、及び滴下量変更部 56 といった各種の処理を実行する処理部 (processing unit) のハードウェア的な構造は、例えば、以下に示すような各種のプロセッサ (processor) である。

[0086] 各種のプロセッサには、CPU、プログラマブルロジックデバイス (PLD : Programmable Logic Device)、専用電気回路等が含まれる。CPU は、周知のとおりソフトウェア (プログラム) を実行して各種の処理部として機能する汎用的なプロセッサである。PLD は、FPGA (Field Programmable Gate Array) 等の、製造後に回路構成を変更可能なプロセッサである。専用電気回路は、ASIC (Application Specific Integrated Circuit) 等の特定の処理を実行させるために専用に設計された回路構成を有するプロセッ

サである。

[0087] 1つの処理部は、これら各種のプロセッサのうちの1つで構成されてもよいし、同種又は異種の2つ以上のプロセッサの組み合わせ（例えば、複数のFPGAや、CPUとFPGAの組み合わせ）で構成されてもよい。また、複数の処理部を1つのプロセッサで構成してもよい。複数の処理部を1つのプロセッサで構成する例としては、第1に、1つ以上のCPUとソフトウェアの組み合わせで1つのプロセッサを構成し、このプロセッサが複数の処理部として機能する形態がある。第2に、システムオンチップ（SoC：System On Chip）等に代表されるように、複数の処理部を含むシステム全体の機能を1つのICチップで実現するプロセッサを使用する形態がある。このように、各種の処理部は、ハードウェア的な構造として、上記各種のプロセッサを1つ以上用いて構成される。

[0088] さらに、これらの各種のプロセッサのハードウェア的な構造は、より具体的には、半導体素子等の回路素子を組み合わせた電気回路（circuitry）である。

[0089] 本開示は、上記実施形態に限らず、本開示の要旨を逸脱しない限り種々の構成を採用し得ることはもちろんである。さらに、本開示は、プログラムに加えて、プログラムを非一時的に記憶する、コンピュータで読み取り可能な記憶媒体にもおよぶ。

[0090] 上記説明によって以下の技術を把握することができる。

[付記項1]

底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に細胞懸濁液の液滴を滴下する滴下装置と、

前記滴下装置に設けられ、前記底面を撮像して画像を生成する撮像装置と、

前記画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する情報処理装

置と、

を備える細胞播種装置。

[付記項 2]

前記情報処理装置は、前記検出情報に基づいて、前記滴下位置と、前記液滴の滴下量とを決定する、

付記項 1 に記載の細胞播種装置。

[付記項 3]

前記情報処理装置は、前記滴下量と前記液滴の拡大後の大きさとの関係に基づいて、滴下された前記液滴が拡大して前記参照電極に達することのない前記滴下量を決定する、

付記項 2 に記載の細胞播種装置。

[付記項 4]

前記情報処理装置は、決定した前記滴下量に基づいて想定される前記液滴の拡大後の大きさをユーザに提示し、ユーザによる操作に基づいて前記滴下量を変更する、

付記項 2 に記載の細胞播種装置。

[付記項 5]

前記撮像装置は、可視光により撮像を行うイメージセンサ、又は、レーザ方式のセンシング装置である、

付記項 1 から付記項 4 のうちいずれか 1 項に記載の細胞播種装置。

[付記項 6]

前記参照電極は、複数の前記測定電極が 2 次元アレイ状に配列されてなる微小電極アレイの周囲に配置されている、

付記項 1 から付記項 5 のうちいずれか 1 項に記載の細胞播種装置。

[付記項 7]

前記細胞は、心筋細胞又は神経細胞である、

付記項 1 から付記項 6 のうちいずれか 1 項に記載の細胞播種装置。

[付記項 8]

底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理装置であって、

プロセッサを備え、

前記プロセッサは、撮像装置が前記底面を撮像することにより生成した画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する、

情報処理装置。

[付記項 9]

底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理方法であって、

撮像装置が前記底面を撮像することにより生成した画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する、

情報処理方法。

請求の範囲

- [請求項1] 底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に細胞懸濁液の液滴を滴下する滴下装置と、
前記滴下装置に設けられ、前記底面を撮像して画像を生成する撮像装置と、
前記画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する情報処理装置と、
を備える細胞播種装置。
- [請求項2] 前記情報処理装置は、前記検出情報に基づいて、前記滴下位置と、前記液滴の滴下量とを決定する、
請求項1に記載の細胞播種装置。
- [請求項3] 前記情報処理装置は、前記滴下量と前記液滴の拡大後の大きさとの関係に基づいて、滴下された前記液滴が拡大して前記参照電極に達することのない前記滴下量を決定する、
請求項2に記載の細胞播種装置。
- [請求項4] 前記情報処理装置は、決定した前記滴下量に基づいて想定される前記液滴の拡大後の大きさをユーザに提示し、ユーザによる操作に基づいて前記滴下量を変更する、
請求項2に記載の細胞播種装置。
- [請求項5] 前記撮像装置は、可視光により撮像を行うイメージセンサ、又は、レーザ方式のセンシング装置である、
請求項1に記載の細胞播種装置。
- [請求項6] 前記参照電極は、複数の前記測定電極が2次元アレイ状に配列されてなる微小電極アレイの周囲に配置されている、
請求項1に記載の細胞播種装置。
- [請求項7] 前記細胞は、心筋細胞又は神経細胞である、

請求項 1 に記載の細胞播種装置。

[請求項8] 底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理装置であって、

プロセッサを備え、

前記プロセッサは、撮像装置が前記底面を撮像することにより生成した画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する、

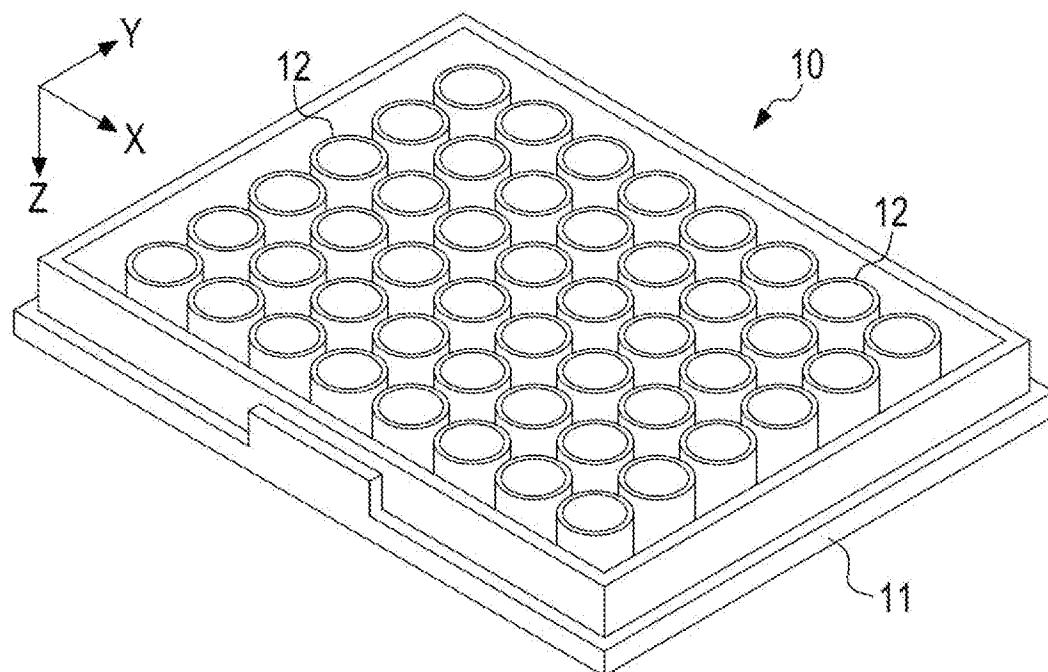
情報処理装置。

[請求項9] 底面に測定電極及び参照電極が配置された細胞培養器に、滴下装置により滴下する細胞懸濁液の液滴の滴下量を決定する情報処理方法であって、

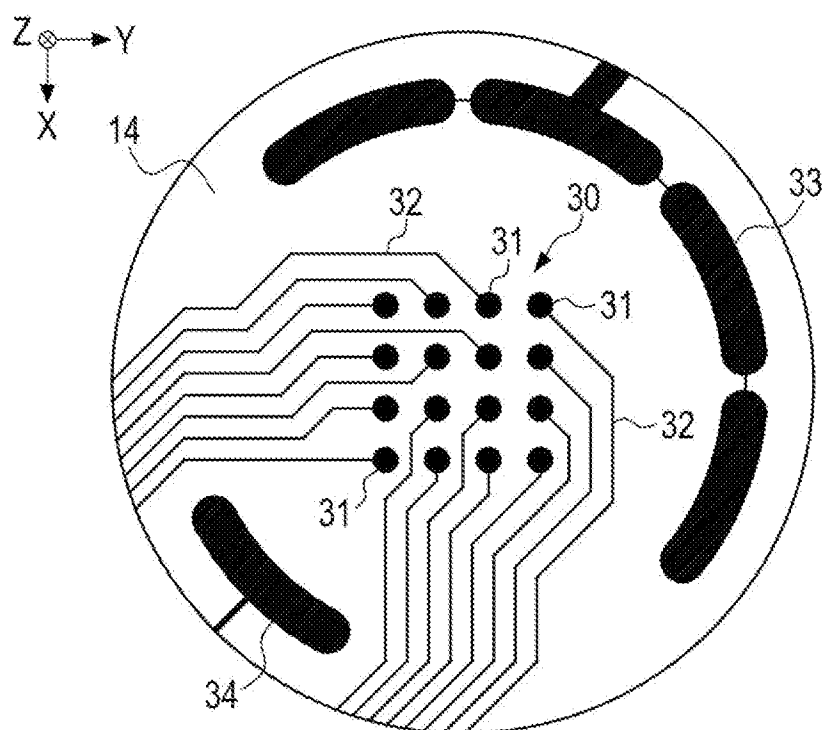
撮像装置が前記底面を撮像することにより生成した画像に基づいて前記測定電極及び前記参照電極の位置を検出し、検出情報に基づいて、前記参照電極に細胞を載せることなく、前記測定電極に前記細胞を載せることを可能とする前記液滴の滴下位置を決定する、

情報処理方法。

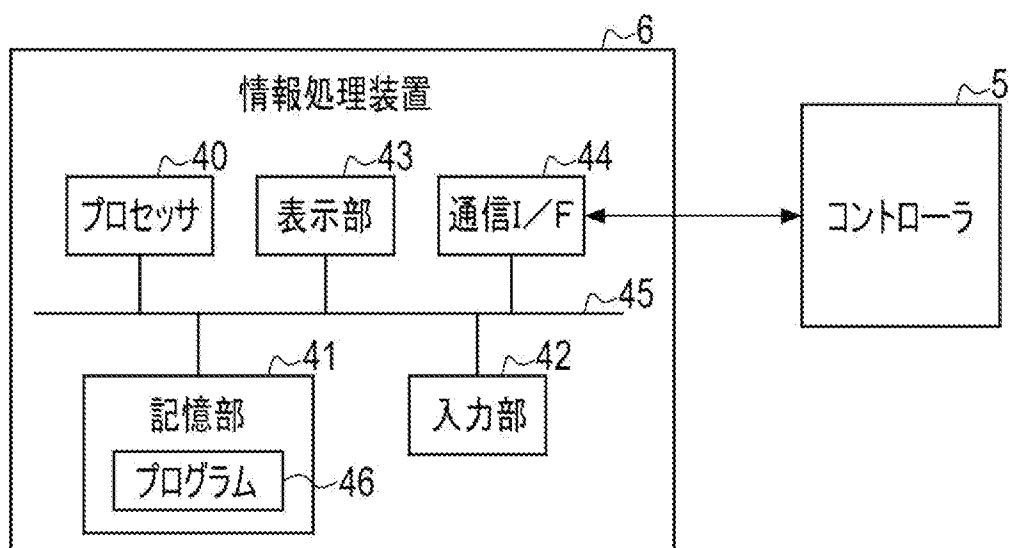
[図2]



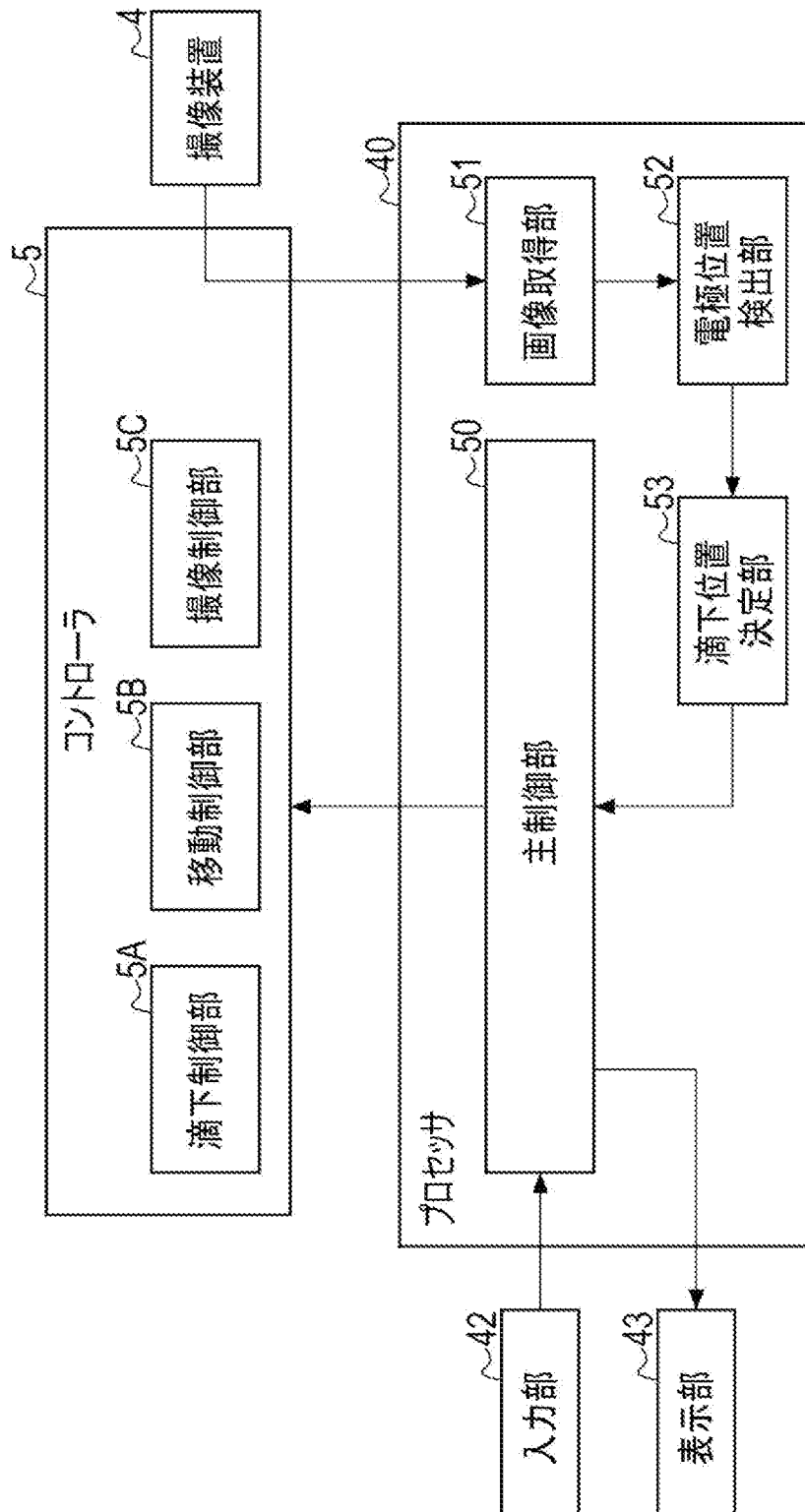
[図3]



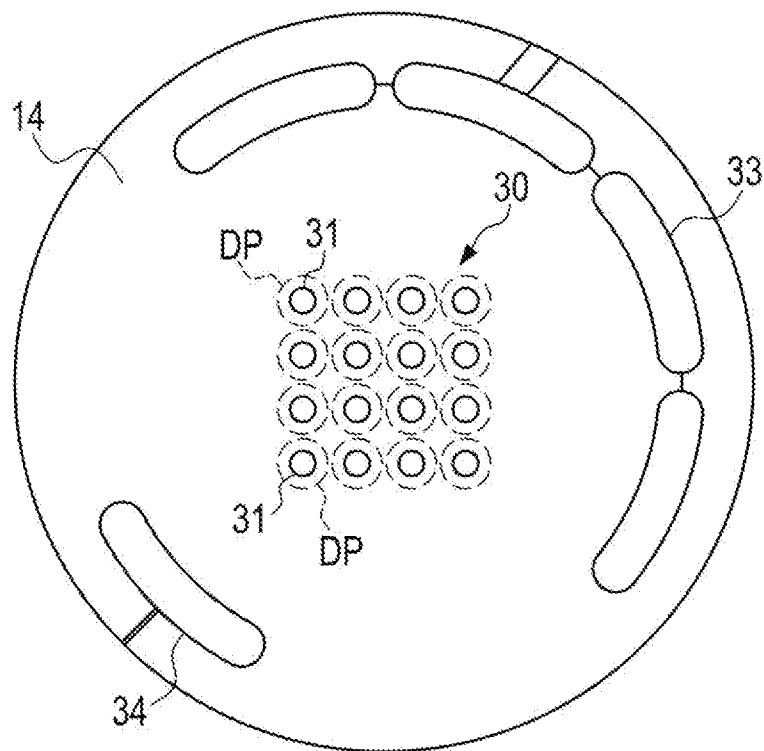
[図4]



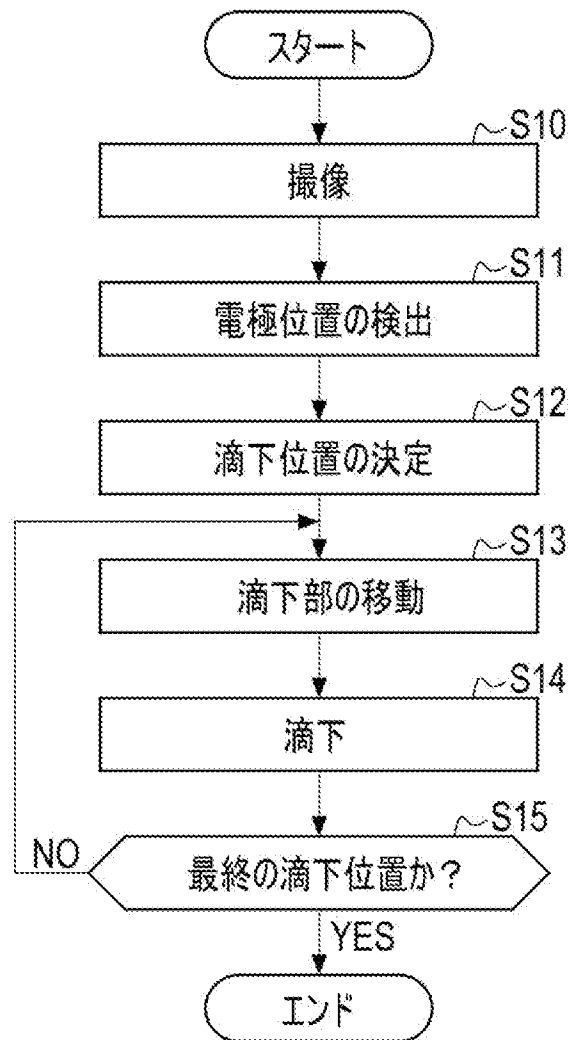
[図5]



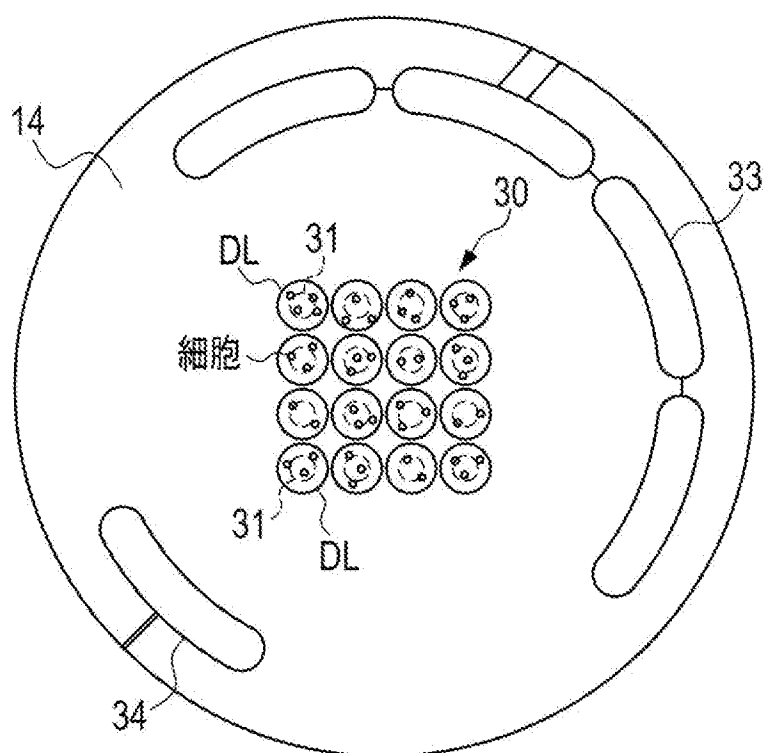
[図6]



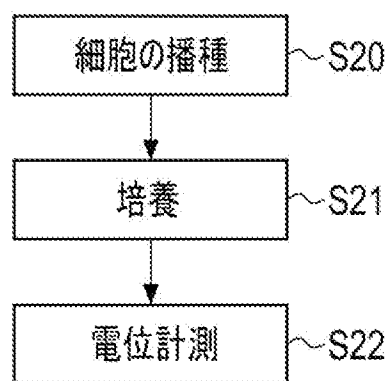
[図7]



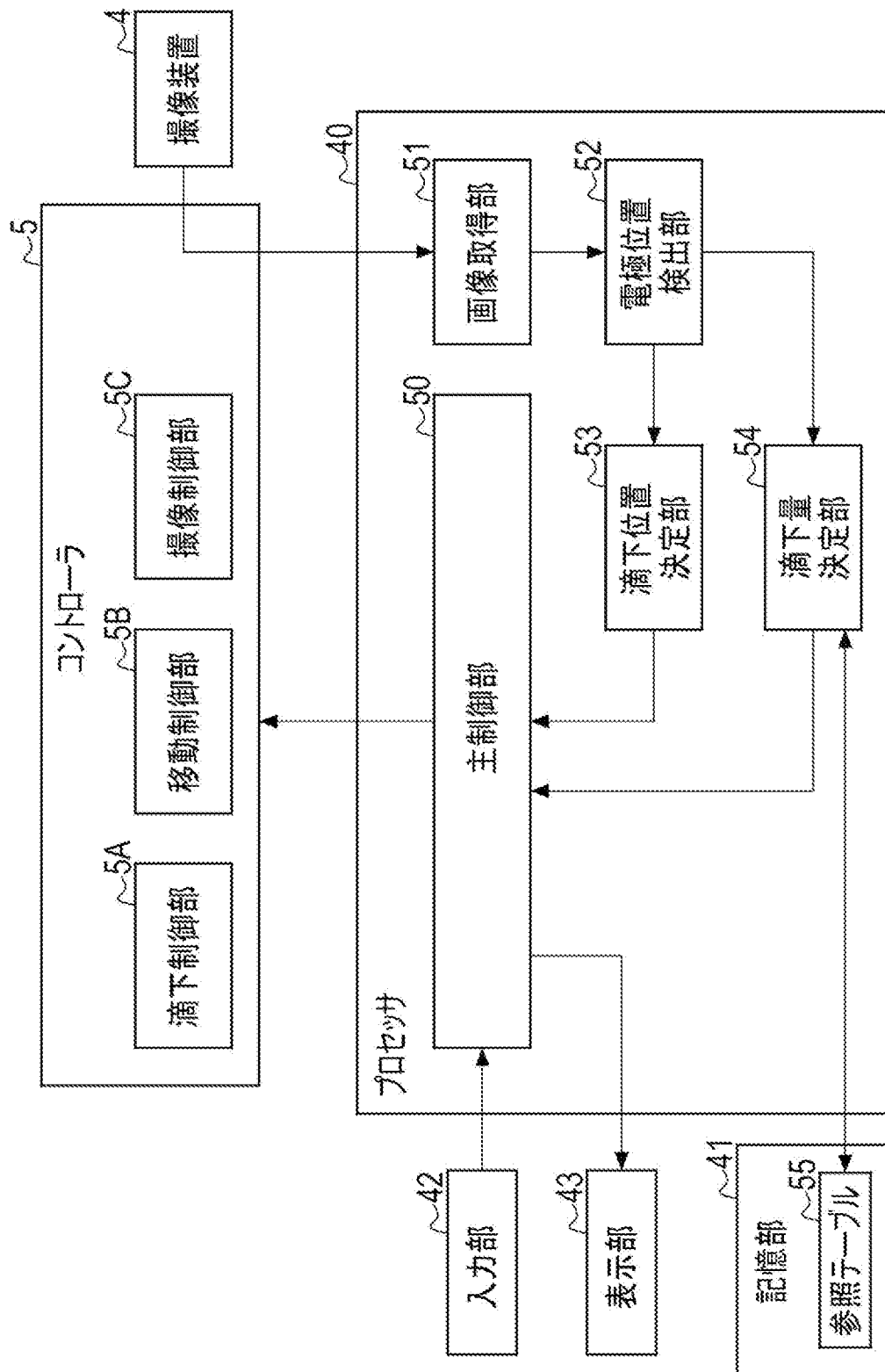
[図8]



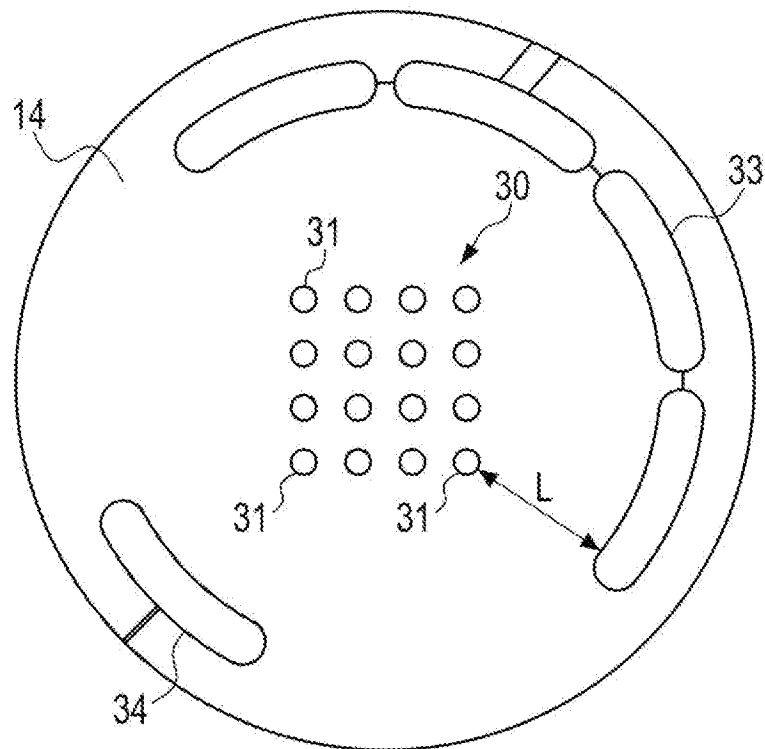
[図9]



[図10]



[図11]

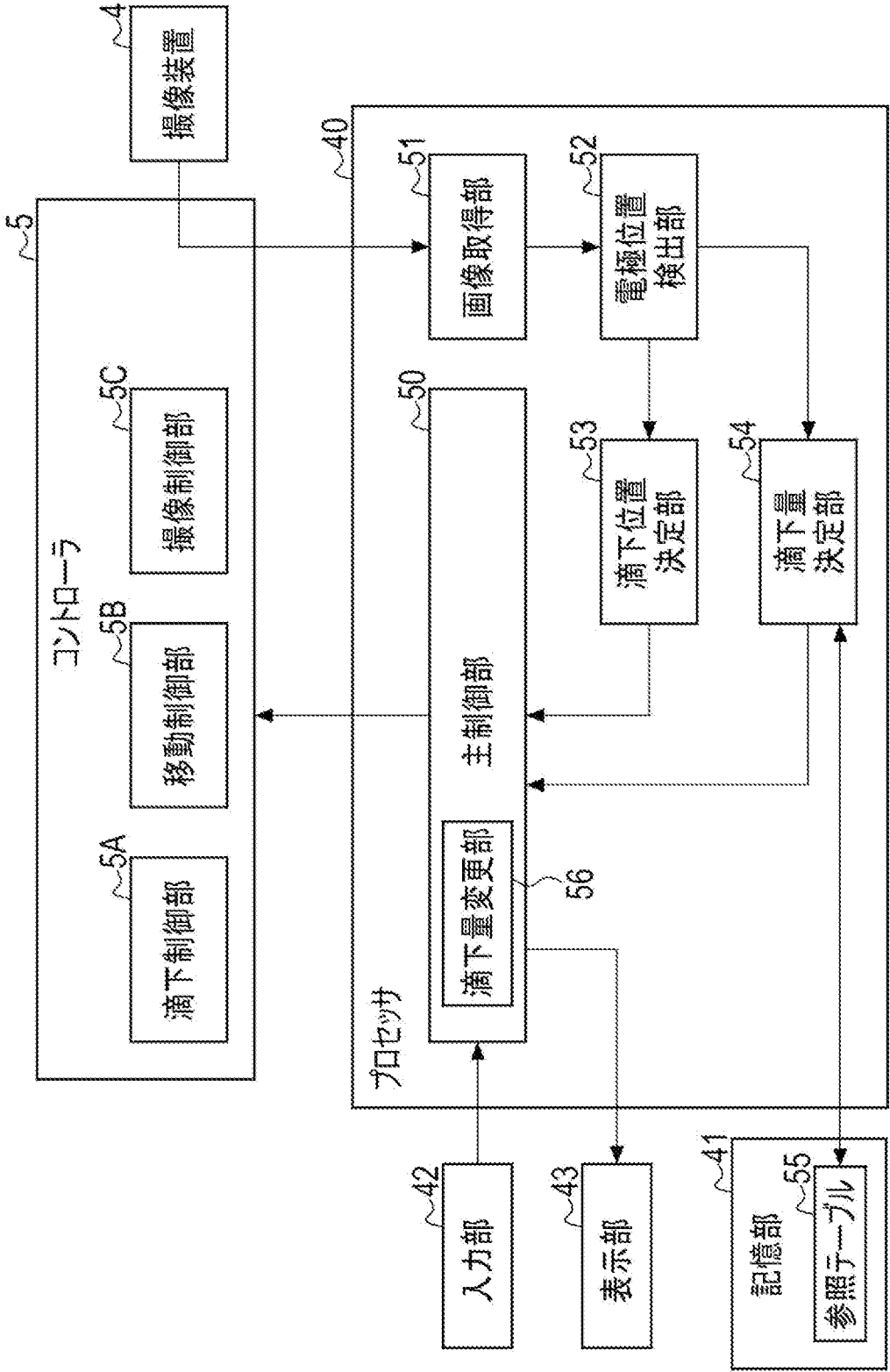


[図12]

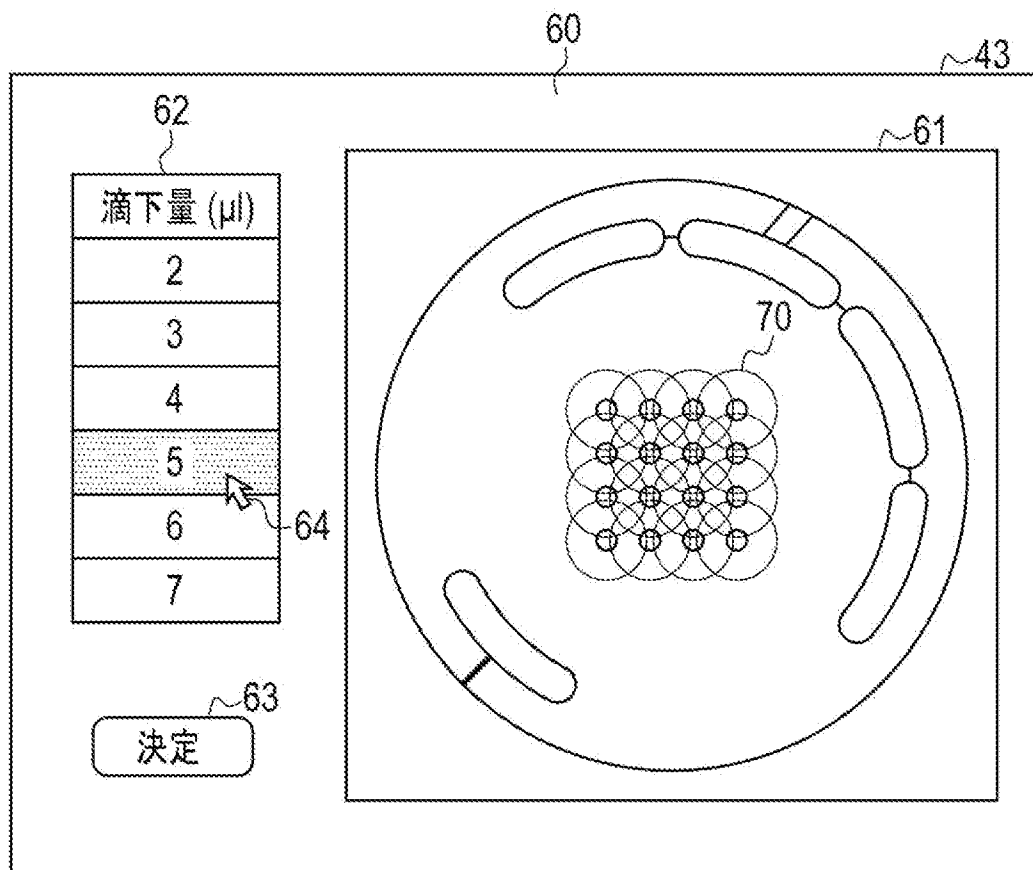
55

滴下量 (μl)	液滴の拡大半径 (μm)
...	...
...	...
...	...

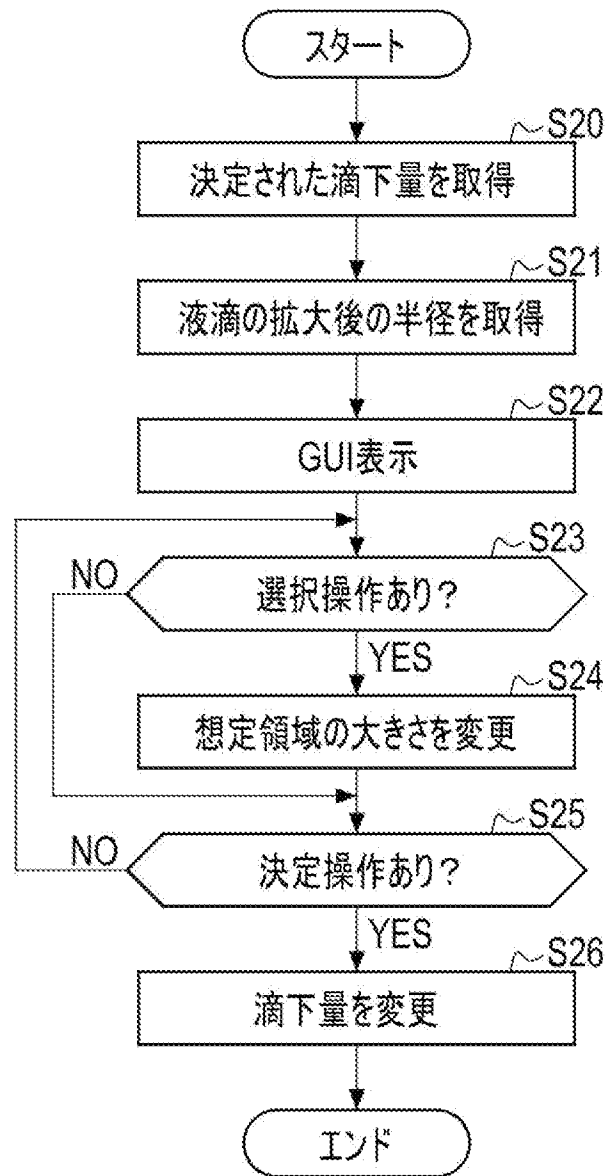
[図13]



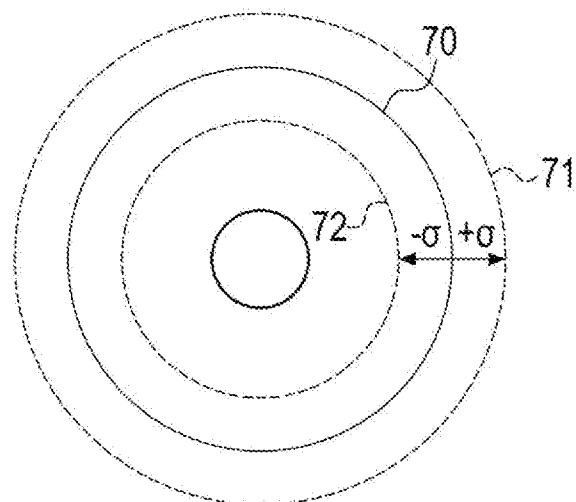
[図14]



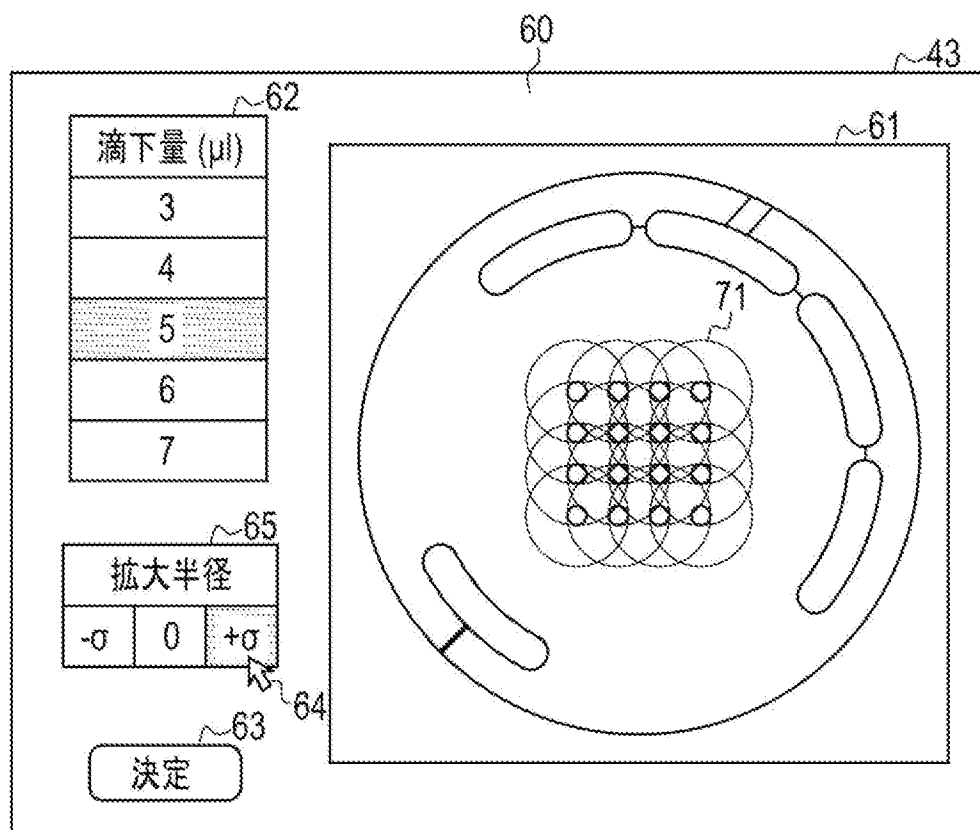
[図15]



[図16]



[図17]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/014107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C12M 1/00*(2006.01)i; *C12M 1/26*(2006.01)i; *C12Q 1/02*(2006.01)n

FI: C12M1/00 A; C12M1/26; C12Q1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12M1/00; C12M1/26; C12Q1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023

Registered utility model specifications of Japan 1996-2023

Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-081482 A (ONCHIP CELLOMICS CONSORTIUM) 30 March 2006 (2006-03-30) claim 1, paragraphs [0020], [0022], [0023], [0028], [0051]	1-9
A	JP 2021-136998 A (RICOH CO LTD) 16 September 2021 (2021-09-16) entire text	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 June 2023

Date of mailing of the international search report

13 June 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)

3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915

Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/014107

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2006-081482	A	30 March 2006	US 2007/0059763 A1 fifth embodiment, examples 2, 6	
JP	2021-136998	A	16 September 2021	US 2021/0277345 A1 entire text	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12M 1/00(2006.01)i; C12M 1/26(2006.01)i; C12Q 1/02(2006.01)n FI: C12M1/00 A; C12M1/26; C12Q1/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12M1/00; C12M1/26; C12Q1/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2006-081482 A (有限責任中間法人 オンチップ・セロミクス・コンソーシアム) 30.03.2006 (2006 - 03 - 30) 請求項1、[0020]、[0022]、[0023]、[0028]、[0051]	1-9
A	JP 2021-136998 A (株式会社リコー) 16.09.2021 (2021 - 09 - 16) 全文	1-9
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01.06.2023	国際調査報告の発送日 13.06.2023	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 長谷川 強 4N 1783 電話番号 03-3581-1101 内線 3446	

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/014107

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2006-081482	A	30.03.2006	US	2007/0059763	A1	
				Fifth Embodiment , Example 2, Example 6			
JP	2021-136998	A	16.09.2021	US	2021/0277345	A1	
				全文			