

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日

2016 年 8 月 4 日 (04.08.2016)



W O P O I P C T



(10) 国際公開番号

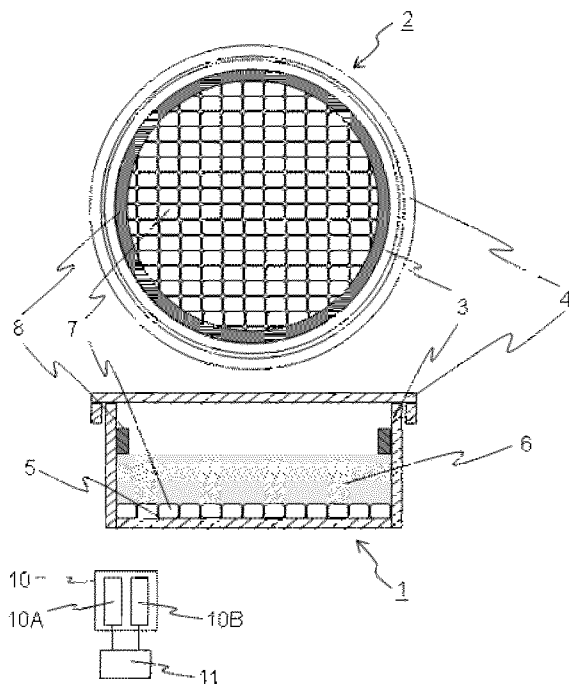
W O 2016/121095 A 1

- (51) 国際特許分類 :  
C12M 3/00 (2006.01) C12M 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP20 15/052667
- (22) 国際出願日 : 2015 年 i 月 30 日 (30.01.2015)
- (25) 国際出願の言語 : 日本語
- (26) 国際公開の言語 : 日本語
- (71) 出願人 : 株式会社日立製作所 (HITACHI, LTD.)  
[JP/JP]; 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目  
6 番 6 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者 : 周 広斌 (ZHOU Guangbin); 〒1008280 東  
京都千代田区丸の内一丁目 6 番 6 号 株式会社  
日立製作所内 Tokyo (JP). 木山 政晴 (KIYAMA  
Masaharu); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁  
目 6 番 6 号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).  
五十嵐 由美子 (GARASHI Yumiko); 〒1008280 東  
京都千代田区丸の内一丁目 6 番 6 号 株式会  
社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人 : ポーレル特許業務法人 (POLAIRE I.P.C.);  
〒1030025 東京都中央区日本橋茅場町二丁目 1  
3 番 1 1 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW,  
MZ, NA, RW, 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,  
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

- (54) Title: CULTURE VESSEL, MEASUREMENT DEVICE, CULTURE METHOD, AND CULTURE DEVICE
- (54) 発明の名称 : 培養容器、計測装置、培養方法、及び培養装置

図 1



(57) Abstract: Provided are a culture vessel and a measurement device both for measuring the thickness of a cell sheet in a non-destructive manner while performing culture. A culture vessel equipped with a lid 4 is provided with a floating tool 8 which is to be placed in the inside of the culture vessel, wherein the floating tool is so configured as to rise by the action of a culture medium in the culture vessel. The culture vessel is a component of a cell sheet thickness measurement device, and the cell sheet thickness measurement device is also equipped with a sensor head 10 which has both a light-emitting element 10A and a light-receiving element 10B and which can detect the change in position of the floating tool in the height direction and a controller 11 which can process signals coming from the sensor head.

(57) 要約 : 培養しながら非破壊的に細胞シート厚さを計測する培養容器と計測装置を提供する。蓋 4 を有する培養容器は、その内部に設置される浮き具 8 を備え、浮き具は培養容器内の培地により浮上する構造を有する。また、この浮き具の高さ方向の位置変化を検出する発光素子 10A と受光素子 10B を有するセンサヘッド 10 と、センサヘッドの信号を処理するコントローラ 11 とを備える細胞シート厚さ計測装置を構成する。



W 2016/121095 1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告 (条約第 21 条<sub>3</sub>)

## 明 細 書

発明の名称 : 培養容器、計測装置、培養方法、及び培養装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、細胞培養及び細胞シート厚さを計測する技術に関する。

### 背景技術

[0002] 再生医療は障害や欠損を起こした細胞・組織・臓器の根本的治療を実現する革新的な医療として注目されている。再生医療に用いる再生組織は、患者自身あるいは他者の体内から採取した細胞を体外において精製し、増幅や組織化等の加工工程を経て製造し、患者体内へ移植する。組織工学技術は年々進歩しており、単一種の細胞をシート化する方法や複数の細胞種を立体的に配置し、人工的に器官を構築する方法が開発されている。特に細胞シートを用いた角膜、食道再生治療は進んでいる。細胞シートの移植前、移植に適する細胞シートの細胞数、生細胞率、厚さなどを計測評価し、基準をクリアしたものだけ移植に使用する。その中、細胞シートの厚さは作製した数枚の細胞シート中からサンプルを選んで破壊的な評価を行なわれてきた。

[0003] 特許文献1には、培養容器中の培地に基準物質を入れて屈折率に基づいて細胞の厚さを算出する方法が提案されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1 : 特開2009\_106272号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、上記特許文献に記載されている細胞の厚さ評価方法では、細胞の密集状態（コンフルエント）、または何層の細胞が重なる状態の細胞シートへの適用は困難であった。

[0006] 本発明の目的は、上記の課題を解決するための培養容器、計測装置、培養方法、及び培養装置を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

- [0007] 上記の目的を達成するため、本発明においては、蓋と、側壁と、培養面と、その内部に設置され、前記培養面上の培地により浮上可能な浮き具とを備える培養容器を提供する。
- [0008] また、上記の目的を達成するため、本発明においては、蓋と、側壁と、培養面と、その内部に設置され、培養面上の培地により浮上可能な浮き具とを備える培養容器と、培養容器の外部に設置され、浮き具の培養容器内部の高さ方向の位置変化を計測するセンサヘッドと、センサヘッドの計測信号を処理するコントローラとを備える計測装置を提供する。
- [0009] 更に、上記の目的を達成するため、本発明においては、培養面上の培地により浮上可能な浮き具をその内部に備える培養容器の外部に設置され、浮き具の培養容器内部の高さ方向の位置変化を計測するセンサヘッドの計測信号に基づき、高さ方向の位置変化を計測しながら、細胞培養シートを培養する培養方法を提供する。
- [0010] また更に、上記の目的を達成するため、本発明においては、培養面上の培地により浮上可能な浮き具をその内部に備える培養容器と、培養容器の外部に設置され、浮き具の培養容器内部の高さ方向の位置変化を計測するセンサヘッドと、センサヘッドの計測信号を処理するコントローラと、培養容器への培地の排出・注入を行う培地交換ユニットと、培養容器への混合ガスの排出・注入を行う混合ガス交換ユニットと、コントローラと培地交換ユニットと混合ガス交換ユニットを制御する制御部とを備える培養装置を提供する。

## 発明の効果

- [0011] 本発明によれば、培養しながら非破壊的に細胞シートの厚さを計測することが可能となる。

## 図面の簡単な説明

- [0012] [図1] 実施例1に係る培養容器の一構成例を示す図である。
- [図2] 実施例1に係る細胞シート厚さの計測原理を示す図である。
- [図3] 実施例1に係る細胞シート厚さ計測装置の一処理フロー例を示す図であ

る。

[図4] 実施例 1 に係る培養容器の他の構成例を示す図である。

[図5] 実施例 1 に係る培養容器の他の構成例を示す図である。

[図6] 実施例 1 に係る培養容器の他の構成例を示す図である。

[図7] 実施例 2 に係る培養容器ベースの構成例を示す図である。

[図8] 実施例 2 に係るセンサヘッド移動機構の構成例を示す図である。

[図9] 実施例 3 に係る培養装置の概略構成例を示す図である。

[図10] 実施例 3 に係る培養装置の制御系構成を示す図である。

## 発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の種々の実施例を図面に従い説明する。なお、各実施例に対応する図面において、同一構成物は同一の数番を付した。

### 実施例 1

[0014] 実施例 1 は、培養しながら非破壊的に細胞シートの厚さを計測することを可能とする細胞培養容器、並びにそれを用いた細胞シート厚さ計測装置の実施例である。図 1 に基づいて、実施例 1 に係る培養容器と計測装置の一構成例を説明する。本実施例は、内部に設置される浮き具を有する培養容器の実施例であり、また、浮き具の高さ方向の位置変化を検出する発光素子と受光素子を有するセンサヘッドと、センサヘッドの信号を処理するコントローラとを備える細胞シート厚さ計測装置の実施例である。

[0015] 図 1 において、1 は培養容器の正面断面図、2 は培養容器の平面図、3 は培養容器の側壁、4 は培養容器の蓋、5 は培養容器の培養面、6 は培地、7 は細胞、8 は浮輪型の浮き具、10 はセンサヘッド、10A は発光素子、10B は受光素子、11 は細胞シート厚さ計測装置として機能するコントローラである。

[0016] 本実施例の培養容器は、培養容器の側壁 3、培養容器の蓋 4、培養容器の培養面 5、その内部に設置される浮き具 8 により構成される。浮き具 8 は、培養容器内の培地により浮上する構造と、培養容器外部から容器内部におけるその高さ方向の位置変化を計測するための印、すなわち、位置検出用参照

部を有している。この印或いは位置検出用参照部は、例えば、浮き具として用いる樹脂に色素を含ませ、その底面を利用する、或いは浮き具の底面を着色することで形成可能である。

[001 7] この培養容器の培養空間内に培地 6 を注入し、細胞 7 を培養する。浮輪型の浮き具 8 は培養容器内に配置され、培地 6 により浮上可能である。浮き具 8 は後で詳述するように培養容器と同様の樹脂等で構成される。本実施例の細胞シート厚さ計測装置は、上述した培養容器と、さらにセンサヘッド 10 とコントローラ 11 を備えて構成される。センサヘッド 10 は発光素子 10 A、受光素子 10 B により構成される。このセンサヘッド 10 は、浮き具 8 に光を照射する発光素子 10 A と、浮き具からの反射光等の二次光を受信する受光素子 10 B とを有する。発光素子 10 A から照射光線が発射され、浮き具 8 に当たって反射される反射光線は受光素子 10 B に検出できる。浮き具 8 の高さ位置が変動すると、受光素子 10 B に検出される反射光線 9 B の角度が変わるため、この角度の変化により浮き具 8 の高さ位置変化を割り出すことが可能となる。

[001 8] 以下、図 2 を用いて本実施例の細胞シート培養における細胞シート厚さの計測原理を順次説明する。

図 2 の (A) は、図 1 に示した実施例の細胞播種前の図である。培地と細胞がない状態の浮き具 8 の位置を  $T_0$  として計測する。次に、図 2 の (B) に示すように、細胞 7 と培地 6 を培養容器に注入し細胞を培養する。細胞が密集状態 (コンフルエント) となり、細胞シートが形成される。培地がある状態では、浮き具 8 は培地の浮力により浮上する。図 2 の (C) は、培地排出後の図を示している。培地が排出後、浮き具 8 の下面が細胞シートの上面に接する状態となる。この状態の浮き具 8 の高さ位置を  $T_1$  として計測し、 $T_1$  と図 2 の (A) で計測した  $T_0$  の差分は細胞シートの厚さとなる。さらに、図 2 の (D) に示すように、培養を続けると細胞シートが厚くなり、その結果浮き具 8 の高さ位置  $T_2$  が大きくなる。つまり、本実施例の構成の培養容器と計測装置を用いることにより、浮き具 8 の高さ位置  $T$  の変化により

、細胞シートの厚さを培養しながら計測することが可能となる。

[0019] 図3は、本実施例の培養容器と計測装置を用いて、細胞シート培養における細胞シート厚さ計測方法の一例を示すフロー図である。なお、このフローチャートの処理は、上述したコントローラ、或いは後で説明する制御端末で実行されるソフトウェアによって実現される。同図において、培養工程が開始されると、細胞播種の前に浮き具の高さ方向の初期位置を計測する（ST1）。その後、培養容器に細胞の懸濁液を注入し細胞を播種し（ST2）、さらに温度湿度など条件を調整し細胞を培養する（ST3）。

[0020] 続いて、所定培地交換時間になると、培養容器内の古い培地を培養容器から排出する（ST4）。それにより、浮き具が細胞上面に接し、浮き具の高さ方向の位置を計測する（ST5）。ST5とST1の計測差により細胞シートの厚さを割り出す（ST6）。そして所定細胞シートの厚さに達しているかを判別し（ST7）、所定値に達してなければ新培地を培養容器に注入し（ST8）、浮き具の高さ方向の位置を計測する（ST9）。ST9とST5の計測差により注入培地の深さを割り出し（ST10）、培養を継続する（ST11）。このことは、浮き具の高さ方向を計測する本実施例の構成によれば、培養された細胞シートの厚さを計測することに加え、注入した培地の深さを適宜計測することができるので、注入する培地量を調整することにより、効率的な細胞シート培養を行うことができる。上述したステップST4→ST11を順次実行することにより、細胞シートを所定の厚さまで培養する。ST7で細胞シートが所定の厚さになったことを確認した後、新しい培地を培養容器に注入して（ST12）、培養を終了する。

[0021] 図4、図5は本実施例で用いる浮き具の変形例を示す図である。図4は十字型浮き具12、図5は網型浮き具13の例を示す。このような形状の浮き具をもちいれば、細胞シートの外周だけではなく培養容器の中心部を含めた全面の厚さ分布を計測することが可能となる。

[0022] 図6は本実施例で用いるセンサヘッドの設置位置の変形例を示す図であり、センサヘッド10を培養容器の上部に設置する構成図である。センサヘッ

ド10は培養容器の上部に設置しても前記と同様に細胞シートの厚さを計測することが可能となる。なお、センサヘッド10は培養容器の側面に設置しても同様な計測は可能であることは言うまでもない。

[0023] 本実施例の細胞シート厚さ計測装置においては、浮き具部材は培地より比重の低い材料を使用することが望ましい。細胞培養によく使われている例えばポリスチレン（PS）、ポリカーボネート（PC）を利用する場合では、比重を培地の比重1より小さくするため、浮き具を中空構造や発泡構造で形成することが望ましい。さらに、上述の培養容器部材、浮き具部材を樹脂などの耐高湿度性、滅菌処理対応可能な材料を使用することが望ましい。それにより、ア線など滅菌対応とすることができ、理化学用途と再生医療用途に適用可能となる。

[0024] 本実施例のセンサヘッドは、レーザー光を利用する場合、培養する細胞への影響を低減するため、レーザー光は波長が350nm〜1000nmのパルス照射が望ましい。

[0025] なお、本実施例では、浮き具の高さ位置検出にレーザー光等の光を用いたが、磁場、電場および接触式の原理にも適用できる。また、センサヘッドの定点計測を例として挙げたが、センサヘッドを可動機構に設置すれば、細胞シートの任意点の計測も可能である。更に、本実施例では、円形の培養皿を例として挙げたが、同様の原理で四角等の他の形状の培養皿にも適用できる。また更に、本実施例では、単層培養を例として挙げたが、同様の原理で2層培養の培養容器にも適用できる。

[0026] 以上詳述した実施例1の培養容器、計測装置によれば、培養しながら細胞シート厚さを非破壊的に計測することが可能となる。

## 実施例 2

[0027] 実施例2として、同時に複数個の細胞培養容器が設置される培養容器ベースにおける細胞シート厚さ計測を実施する計測装置の実施例を説明する。

図7は実施例2に係る培養容器ベースの一構成例を示す図である。同図において、センサヘッド10等の培養容器ベース14以外の部分については実



施例 1 と同様の構成を備えるので、ここでは説明を省略する。本実施例の細胞シート厚さ計測用のセンサヘッドは、培養容器ベース 14 中に埋め込む構造となる。センサ信号を処理するコントローラ 11 は 1 個で複数のセンサヘッド 10 の信号を処理することより、それぞれ培養容器の細胞シートの厚さをほぼ同時に計測することが可能となる。すなわち、コントローラ 11 は、複数の培養容器の浮き具の高さ方向の位置変化を同時に計測するようセンサヘッドを制御している。

[0028] 図 8 は実施例 2 に係る培養容器ベースの他の構成例を示す図である。同図において、15 はセンサヘッド X 軸移動機構、15 A はセンサヘッド X 軸移動機構の移動方向、16 はセンサヘッド Y 軸移動機構、16 A はセンサヘッド Y 軸移動機構の移動方向である。一個の細胞シート厚さ計測用センサヘッド 10 は、センサヘッド X 軸移動機構 15 とセンサヘッド Y 軸移動機構 16 に搭載され、培養容器の底面の任意位置に移動して、複数の培養容器の細胞シートの厚さを計測することができる。すなわち、複数の培養容器と、一つのセンサヘッドを複数の培養容器各々の位置に移動する移動機構を備え、コントローラは、複数の培養容器の浮き具の高さ方向の位置変化を順次計測するよう移動機構を制御する。なお、同様の原理で移動機構が培養容器の上部に設置してもよい。

[0029] 実施例 2 によれば、複数の細胞シートを同時に培養しながら細胞シート厚さを非破壊的に計測することが可能となる。

### 実施例 3

[0030] 実施例 3 は、以上説明した各実施例の培養容器、及び細胞シート厚さ計測装置を用いる細胞シートの培養方法、培養装置の実施例である。すなわち、本実施例は、上述した培養容器への培地排出・注入を行う培地交換ユニット、混合ガス排出・注入を行う混合ガス交換ユニットを用いて培地交換を行い、細胞シートを培養する培養方法、培養装置の実施例であり、培養面上の培地により浮上可能な浮き具をその内部に備える培養容器と、培養容器の外部に設置され、浮き具の培養容器内部の高さ方向の位置変化を計測するセンサ

ヘッドと、センサヘッドの計測信号を処理するコントローラと、培養容器への培地の排出・注入を行う培地交換ユニットと、培養容器への混合ガスの排出・注入を行う混合ガス交換ユニットと、コントローラと培地交換ユニットと混合ガス交換ユニットを制御する制御部とを備え、培地交換を行いながら、細胞シートを培養する自動培養装置の実施例である。

[0031] 図9は、本実施例の自動細胞培養装置の全体概略構成の一例を示す図である。図9の培養装置において、17は顕微鏡、17Aは観察光源、17Bはレンズ、18は培養容器の培地排出口、19は培養容器の培地注入口、20は培地交換ユニット、21は混合ガスの排気口、22は混合ガスの送気口、23は混合ガス交換ユニット、24はインキュベータ、25は温度制御ユニット、26は湿度制御ユニット、27は清浄度制御ユニット、28は各ユニットを制御する制御部としての制御端末である。なお、図9、図10において、コントローラ11が制御端末28に制御される別構成物として示されているが、コントローラ11と制御端末28を一体で構成された制御部とすることもできる。

[0032] 図10は、本実施例の培養装置の制御系の一構成例を示すブロック図である。通常の中央処理部（CPU）や記憶部、入出カインタフェース部、ネットワークインタフェース部等を備えるコンピュータ構成のパーソナルコンピュータ（PC）などを用いた制御端末28により、先に説明した培地交換ユニット20、混合ガス交換ユニット23、温度制御ユニット25、湿度制御ユニット26、清浄度制御ユニット27が制御される。制御部としての制御端末28による細胞培養の処理フローの要部は、図3で説明した細胞シート厚さ計測フローと一致する。制御端末28は、予め記憶部に記憶された制御用のソフトウェアを実行することにより、細胞シートの培養、厚さ計測等を行うよう制御する。そして、細胞シート厚さ計測装置として機能するコントローラ11より、計測された細胞シート厚さのデータが、図示を省略した入出カインタフェース部から制御端末28に入力され、図3のST7で説明したように、制御端末28で細胞シート厚さが所定厚さに達したか否かを判別さ

れる。更に、顕微鏡 17 より培養された細胞の顕微鏡画像が入力され、制御端末 28 内、或いはネットワークインタフェース部を介して外部のサーバに送信され、種々の画像処理用のソフトウェアにより画像処理が実行される。

[0033] 本実施例の培養装置は、上述した実施例 1、2 同様、細胞シート厚さを非破壊的に計測しながら細胞培養を可能とすると共に、自動細胞播種、自動培地交換、自動観察などの機構を備えることにより、より均一な培養品質を管理することができる。

[0034] 以上、本発明の種々の実施例を説明したが、本発明の特徴を損なわない限り、本発明は上記した実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想の範囲内で考えられるその他の様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明のより良い理解のために詳細に説明したのであり、必ずしも説明の全ての構成を備えるものに限定されものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることが可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

[0035] 更に、上述した各構成、機能、制御端末等は、それらの一部又は全部を実現するソフトウェアを作成する例を説明したが、それらの一部又は全部を例えば集積回路で設計する等によりハードウェアで実現しても良いことは言うまでもない。

## 符号の説明

- [0036]
- 1 培養容器の正面断面
  - 2 培養容器の平面
  - 3 培養容器の側壁
  - 4 培養容器の蓋
  - 5 培養容器の培養面
  - 6 培地
  - 7 細胞

- 8 浮輪型の浮き具
- 9 A 照射光線
- 9 B 反射光線
- 10 センサヘッド
- 11 コントローラ
- 12 十字型の浮き具
- 13 網型の浮き具
- 14 培養容器ベース
- 15 センサヘッドX軸移動機構
- 16 センサヘッドY軸移動機構
- 17 顕微鏡
- 18 培養容器の排出口
- 19 培養容器の注入口
- 20 培地交換ユニット
- 21 混合ガスの排気口
- 22 混合ガスの送気口
- 23 混合ガス交換ユニット
- 24 インキュベータ
- 25 温度制御ユニット
- 26 湿度制御ユニット
- 27 清浄度制御ユニット
- 28 制御端末

### 請求の範囲

- [請求項1] 蓋と、側壁と、培養面と、その内部に設置され、前記培養面上の培地により浮上可能な浮き具と、を備える、  
ことを特徴とする培養容器。
- [請求項2] 請求項1に記載の培養容器であって、  
前記浮き具は、前記培養容器外部から高さ方向の位置変化を計測する印を有する、  
ことを特徴とする培養容器。
- [請求項3] 請求項1に記載の培養容器であって、  
前記浮き具は、中空構造または発泡構造を有する、  
ことを特徴とする培養容器。
- [請求項4] 蓋と、側壁と、培養面と、その内部に設置され前記培養面上の培地により浮上可能な浮き具とを備える培養容器と、  
前記培養容器の外部に設置され、前記浮き具の前記培養容器内部の高さ方向の位置変化を計測するセンサヘッドと、  
前記センサヘッドの計測信号を処理するコントローラと、を備える、  
ことを特徴とする計測装置。
- [請求項5] 請求項4に記載の計測装置であって、  
前記浮き具は、前記センサヘッドにより前記高さ方向の位置変化を計測する印を有する、  
ことを特徴とする計測装置。
- [請求項6] 請求項4に記載の計測装置であって、  
前記浮き具は、中空構造または発泡構造を有する、  
ことを特徴とする計測装置。
- [請求項7] 請求項4に記載の計測装置であって、  
前記センサヘッドは、前記浮き具にレーザー光を照射する発光素子と、  
前記浮き具からの反射レーザー光を受信する受光素子とを有する、  
ことを特徴とする計測装置。

- [請求項8] 請求項4に記載の計測装置であつて、  
複数の前記培養容器と、それぞれ対応する複数の前記センサヘッドを  
備え、  
前記コントローラは、複数の前記浮き具の高さ方向の位置変化を同時  
に計測するように制御する、  
ことを特徴とする計測装置。
- [請求項9] 請求項4に記載の計測装置であつて、  
複数の前記培養容器と、一つの前記センサヘッドと、前記センサヘッ  
ドを複数の前記培養容器各々の位置に移動する移動機構を備え、  
前記コントローラは、複数の前記浮き具の高さ方向の位置変化を順次  
計測するように前記移動機構を制御する、  
ことを特徴とする計測装置。
- [請求項10] 培養面上の培地により浮上可能な浮き具をその内部に備える培養容器  
の外部に設置され、前記浮き具の前記培養容器内部の高さ方向の位置  
変化を計測するセンサヘッドの計測信号に基づき、前記高さ方向の位  
置変化を計測しながら、細胞培養シートを培養する、  
ことを特徴とする細胞培養シートの培養方法。
- [請求項11] 請求項10に記載の培養方法であつて、  
前記浮き具は、前記センサヘッドにより前記高さ方向の位置変化を計  
測する印を有する、  
ことを特徴とする培養方法。
- [請求項12] 請求項10に記載の培養方法であつて、  
前記浮き具は、中空構造または発泡構造を有する、  
ことを特徴とする培養方法。
- [請求項13] 培養面上の培地により浮上可能な浮き具をその内部に備える培養容器  
と、  
前記培養容器の外部に設置され、前記浮き具の前記培養容器内部の高  
さ方向の位置変化を計測するセンサヘッドと、

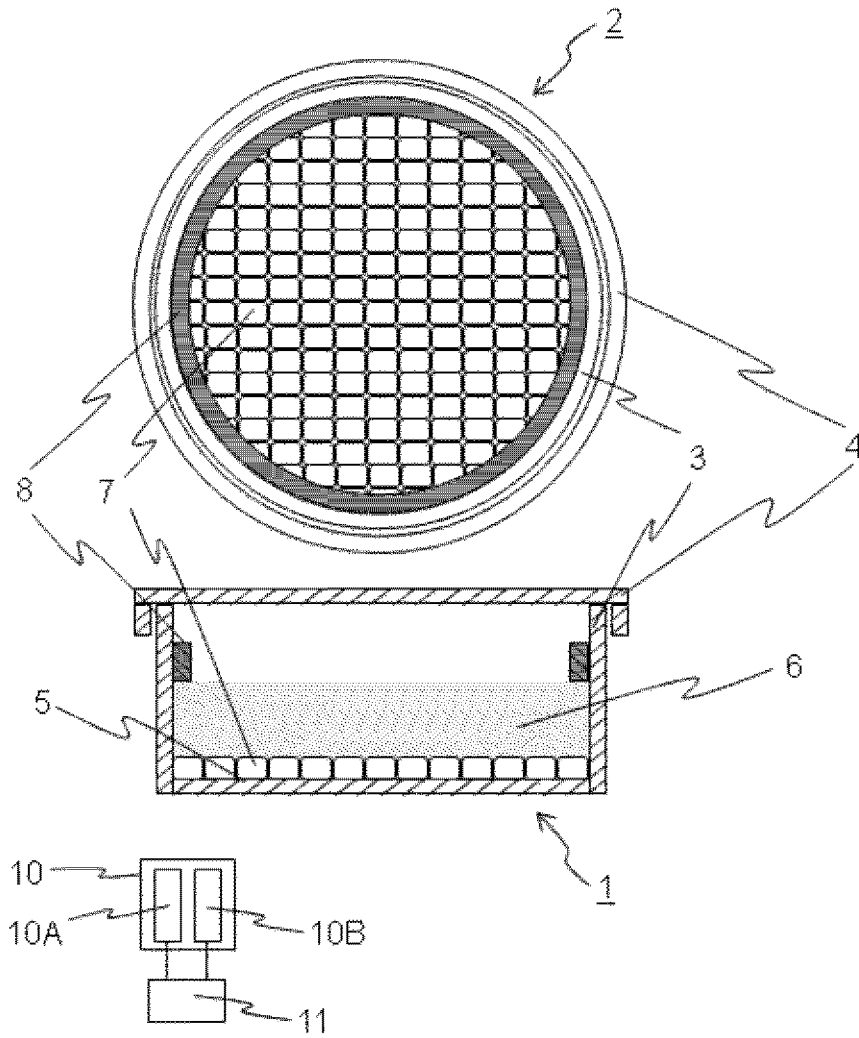
前記センサヘッドの計測信号を処理するコントローラと、  
前記培養容器への前記培地の排出・注入を行う培地交換ユニットと、  
前記培養容器への混合ガスの排出・注入を行う混合ガス交換ユニットとを、  
前記コントローラと、前記培地交換ユニットと、前記混合ガス交換ユニットを制御する制御部と、を備える、  
ことを特徴とする培養装置。

[請求項 14] 請求項 13 に記載の培養装置であって、  
前記培養容器で培養される細胞の顕微鏡画像を前記制御部に出力する顕微鏡を更に備える、  
ことを特徴とする培養装置。

[請求項 15] 請求項 13 に記載の培養装置であって、  
複数個の前記培養容器と、少なくとも一個の前記センサヘッドを備え、  
前記コントローラは、複数の前記培養容器の前記計測信号を順次処理する、  
ことを特徴とする培養装置。

[図1]

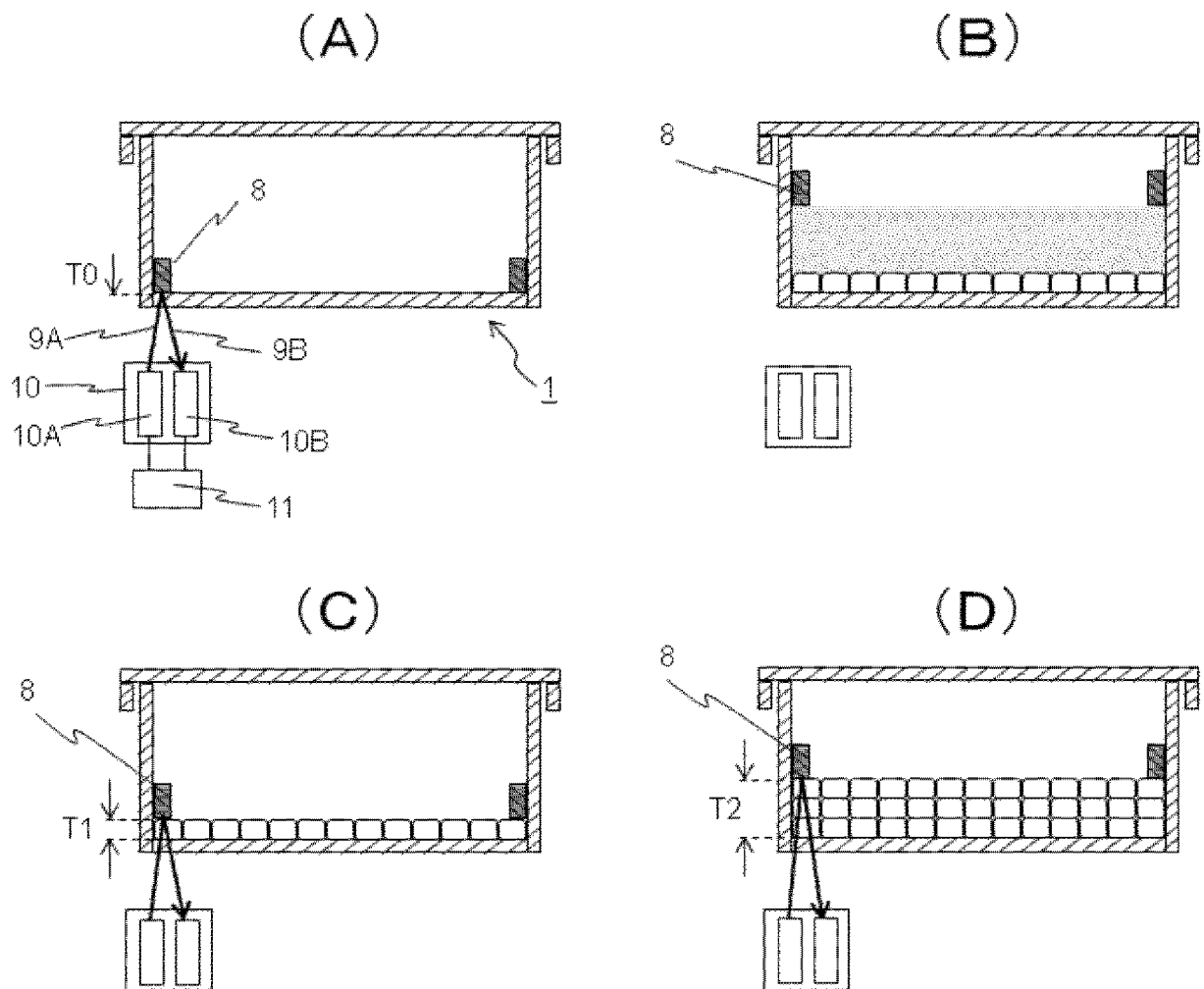
図 1





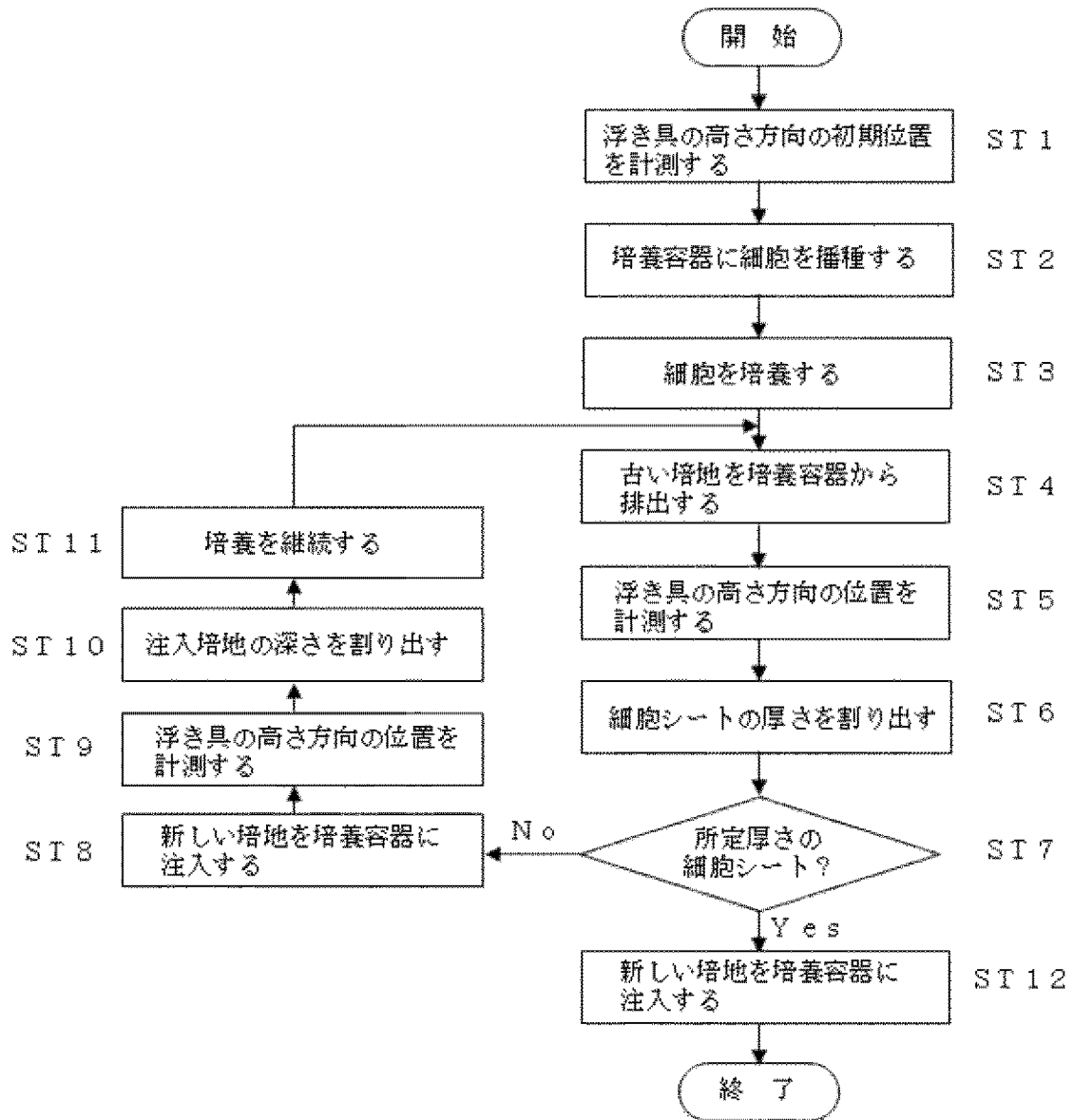
[図2]

図2



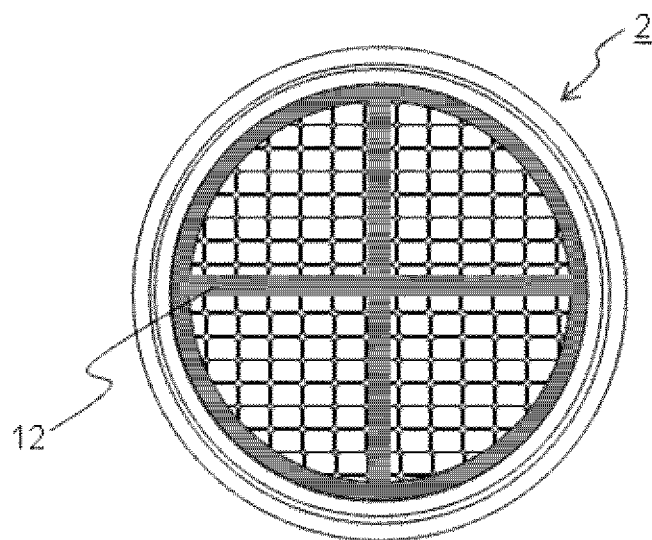
[図3]

図3



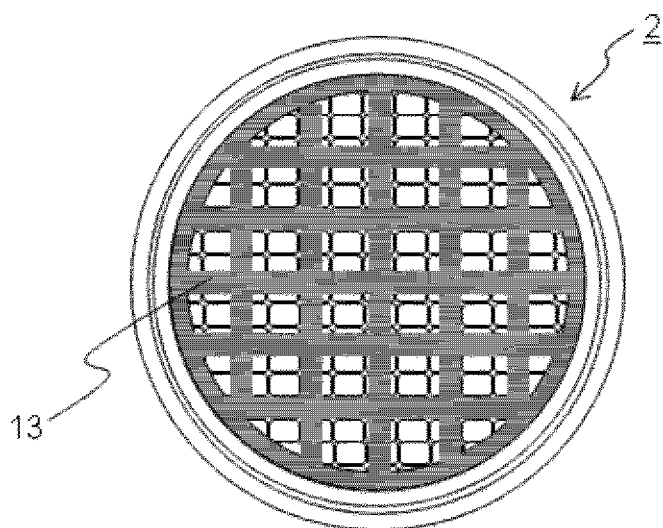
[図4]

図4



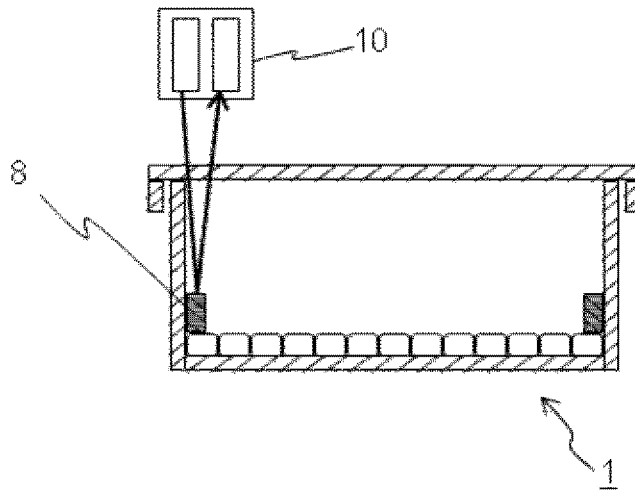
[図5]

図5



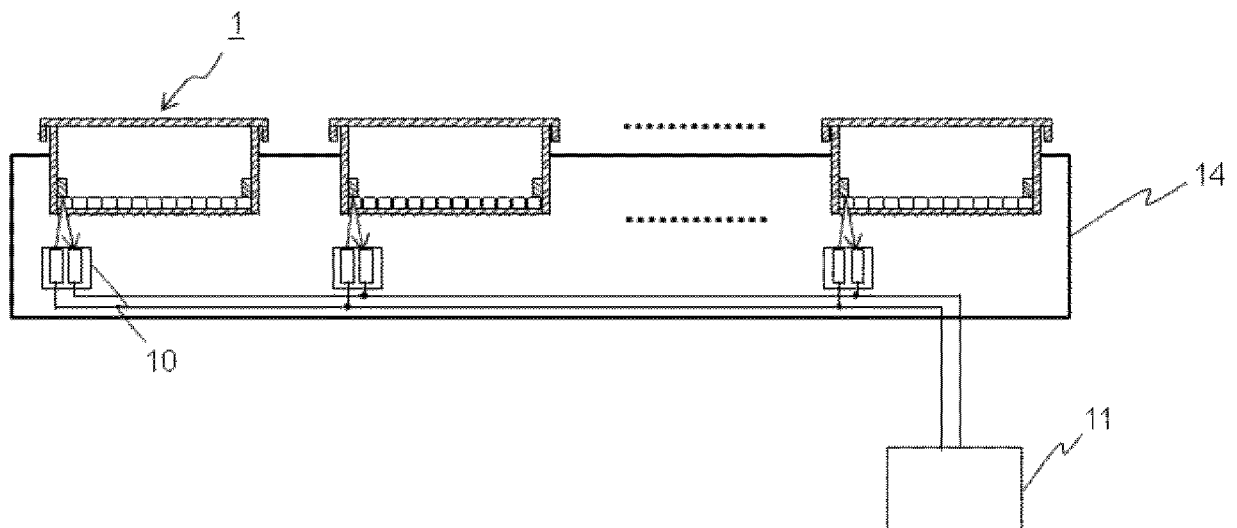
[図6]

図6



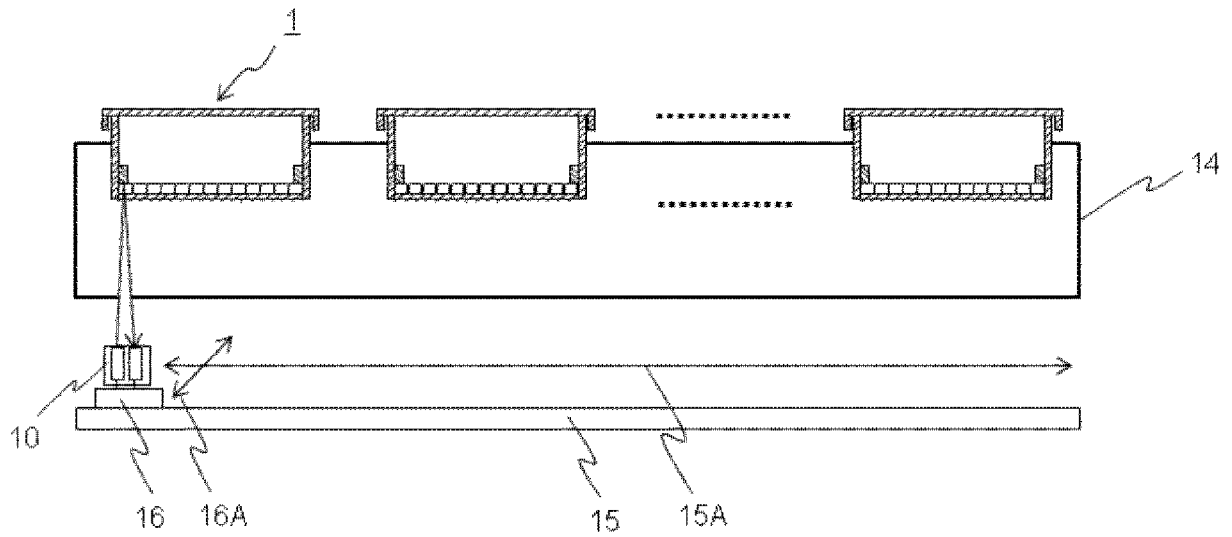
[図7]

図7



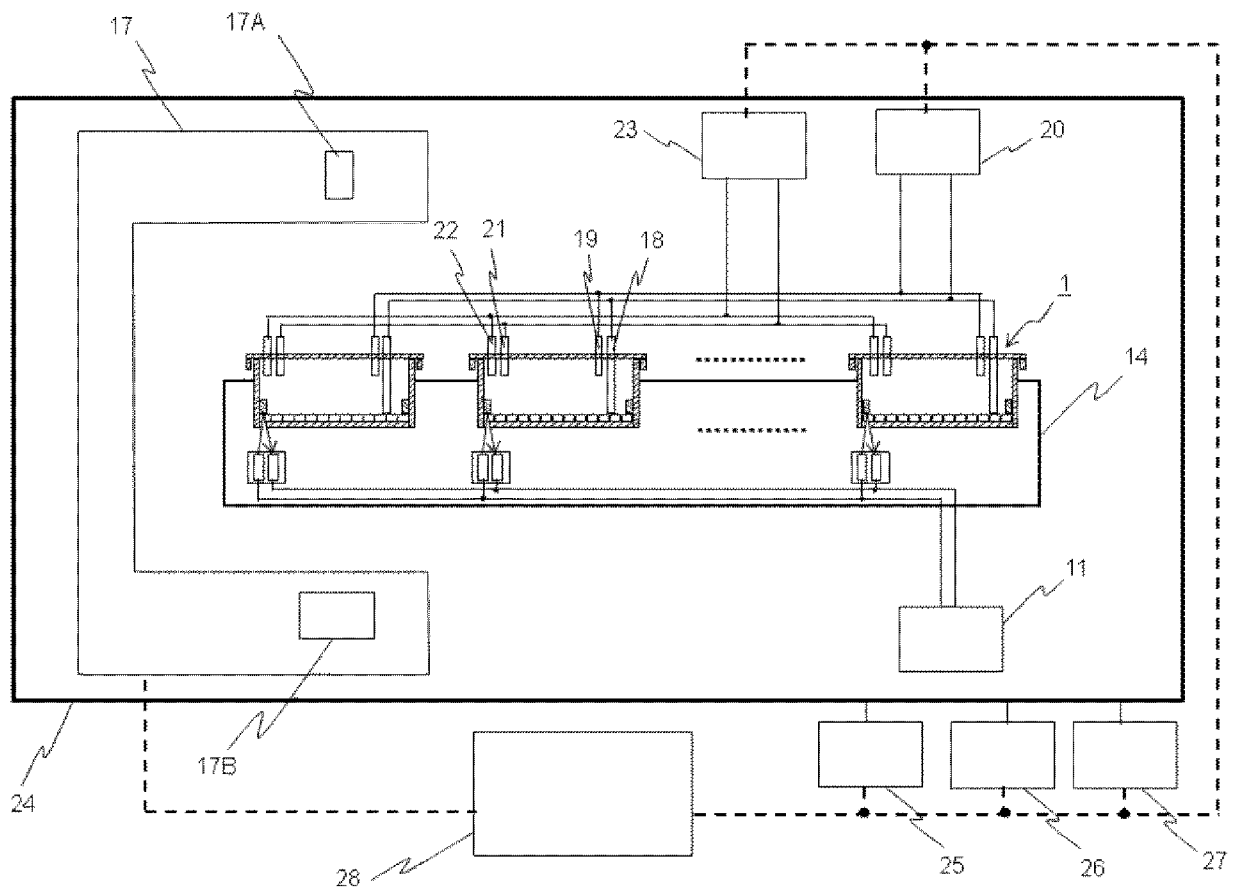
[図8]

図8



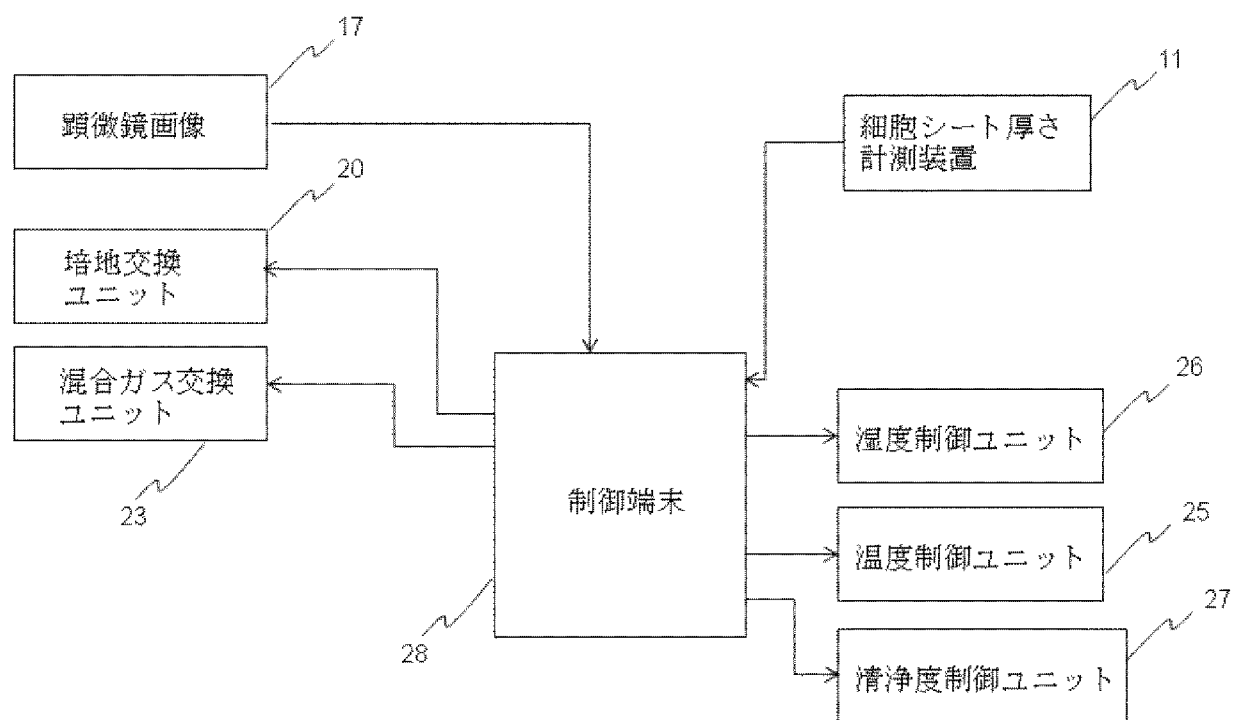
[図9]

図9



[図10]

図10



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 015 / 052667

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M3/00 (2006.01) i, C12M1 / 00 (2006.01) i

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)

C12M3 / 00, C12M1 / 00

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

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

JST Plus / JMEDPlus / JST 7580 (JDreaml I I)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-106273 A (Olympus Corp.), 21 May 2009 (21.05.2009), & US 2009/0097016 A1 & EP 2048222 A1	1-15
A	JP 2012-029605 A (Terumo Corp.), 16 February 2012 (16.02.2012), (Family: none)	1-15
A	JP 2012-147713 A (Terumo Corp.), 09 August 2012 (09.08.2012), (Family: none)	1-15



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

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09 April 2015 (09.04.15)Date of mailing of the international search report  
21 April 2015 (21.04.15)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigasaka, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C) )

Int.Cl. C12M3/00 (2006. 01) i, C12M1/00 (2006. 01) i

## 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 (I P C) )

Int.Cl. C12M3/00, C12M1/00

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

## 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 (JDreamHI)

## 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
A	JP 2009-106273 A (オリンパス株式会社) 2009. 05. 21, & US 2009/0097016 A1 & EP 2048222 A1	1-15
A	JP 2012-029605 A (テルモ株式会社) 2012. 02. 16, (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2012-147713 A (テルモ株式会社) 2012. 08. 09, (ファミリーなし)	1-15

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、一般的技術水準を示すもの
- 「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

- 「F」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矛盾するものではなく、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
- 「Z」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松田 芳子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 8

4 B

3 1 2 6