

(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
2024年9月6日(06.09.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/181469 A1

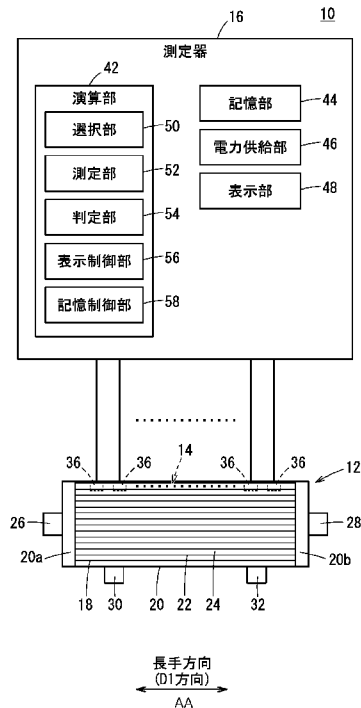
- (51) 国際特許分類:
C12M 1/34 (2006.01) G01N 27/22 (2006.01)
C12Q 1/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/007194
- (22) 国際出願日: 2024年2月28日(28.02.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-029014 2023年2月28日(28.02.2023) JP
特願 2023-029016 2023年2月28日(28.02.2023) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4 4 番 1 号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者: 大久保 到(OKUBO, Itaru); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). リュウ利明(LIU, Liming); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1 5 0 0 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人 桐朋 (TOHO INTERNATIONAL PATENT & LAW OFFICE); 〒1510053 東京都渋谷区代々木 2 丁目 1 番 1 号 新宿マインズタワー 1 6 階 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,

(54) Title: DISTRIBUTION MEASUREMENT DEVICE

(54) 発明の名称: 分布測定装置

FIG. 1



16 Measurement apparatus
42 Computation unit
44 Storage unit
46 Power supply unit
48 Display unit
50 Selection unit
52 Measurement unit
54 Determination unit
56 Display control unit
58 Storage control unit
AA Longitudinal direction (D1 direction)

(57) Abstract: A distribution measurement device (10) comprises: a plurality of electrodes (36, 136) that are provided inside a bioreactor (12); a selection unit (50, 150) that sequentially selects a pair of electrodes from among the plurality of electrodes; and a measurement unit (52, 152) that sequentially measures a physical quantity between the pairs of electrodes selected by the selection unit.

[続葉有]

KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, 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))

(57) 要約：分布測定装置（10）は、バイオリアクタ（12）内に備えられた複数の電極（36、136）と、複数の電極のうちから一対の電極を順次選択する選択部（50、150）と、選択部によって選択される一対の電極間の物理量を順次測定する測定部（52、152）と、を備える。

明 細 書

発明の名称：分布測定装置

技術分野

[0001] 本発明は、バイオリアクタの内部での細胞等の分布を測定する分布測定装置に関する。

背景技術

[0002] 特許第6381083号公報には、細胞培養中の培地内の細胞密度を測定する技術が開示されている。

発明の概要

[0003] 細胞培養を最適化すべく、バイオリアクタの内部での細胞の拡散状態を把握する技術が待望されている。

[0004] 本発明は上述した課題を解決することを目的とする。

[0005] (1) 本発明の分布測定装置は、バイオリアクタ内に備えられた複数の電極と、複数の前記電極のうちから一対の前記電極を順次選択する選択部と、前記選択部によって選択される一対の前記電極間の物理量を順次測定する測定部と、を備える。

[0006] (2) 上記項目(1)に記載の分布測定装置において、複数の前記電極は、前記バイオリアクタの長手方向に沿って配列されてもよい。

[0007] 上記項目(2)の発明では、複数対の電極によって、細胞濃度の測定範囲が、バイオリアクタ内に長手方向に沿って複数形成される。従って、本発明によれば、バイオリアクタの長手方向の細胞の分布を測定することができる。バイオリアクタの長手方向の細胞の分布は、細胞培養の最適化に資する。

[0008] (3) 上記項目(2)に記載の分布測定装置において、複数の前記電極によって構成される電極群は、複数の組電極を含み、複数の前記組電極が、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿って互いに離間して配されてもよい。

[0009] (4) 上記項目(2)又は(3)に記載の分布測定装置において、前記電極の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向と交差してもよい。

- [0010] (5) 上記項目(2)～(4)のいずれか1つに記載の分布測定装置において、前記物理量は、静電容量であってもよい。
- [0011] (6) 上記項目(2)～(5)のいずれか1つに記載の分布測定装置において、前記バイオリアクタ内には、中空糸が備えられており、前記中空糸の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿っていてもよい。
- [0012] (7) 上記項目(2)～(6)のいずれか1つに記載の分布測定装置において、前記バイオリアクタには、複数の給排ポートが備えられており、複数の前記給排ポートのうちの第1給排ポートは、前記バイオリアクタの一端に備えられ、複数の前記給排ポートのうちの第2給排ポートは、前記バイオリアクタの他端に備えられていてもよい。
- [0013] (8) 上記項目(2)～(6)のいずれか1つに記載の分布測定装置は、前記測定部によって測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布を示す情報を表示部に表示する表示制御部を更に備えてもよい。
- [0014] (9) 上記項目(2)～(8)のいずれか1つに記載の分布測定装置は、前記測定部によって測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布を示す情報を記憶部に記憶する記憶制御部を更に備えてもよい。
- [0015] (10) 上記項目(2)～(9)のいずれか1つに記載の分布測定装置において、前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布が均一になるように、前記バイオリアクタへの培地の流入速度及び前記バイオリアクタからの前記培地の流出速度のうちの少なくともいずれかを制御する制御部を更に備えてもよい。
- [0016] 上記構成では、制御部は、細胞の分布に基づいて、バイオリアクタの長手方向における細胞の分布が均一になるように制御する。バイオリアクタの長手方向における細胞の分布が均一である場合、バイオリアクタの内部の細胞に均等に栄養が行き渡る。従って、上記構成によれば、細胞培養の最適化に資することができる。

- [0017] (11) 上記項目(1)に記載の分布測定装置において、前記電極の長手方向は、前記バイオリアクタの長手方向に沿っていてもよい。
- [0018] 上記項目(11)の発明では、物理量を測定するための電極の長手方向がバイオリアクタの長手方向に沿っている。本発明によれば、電極の組み合わせを順次切り替えることにより、バイオリアクタの長手方向に交差する方向における細胞の分布を測定することができる。バイオリアクタの長手方向に交差する方向における細胞の分布は、細胞培養の最適化に資する。
- [0019] (12) 上記項目(11)に記載の分布測定装置において、前記物理量は、静電容量であってもよい。
- [0020] (13) 上記項目(11)又は(12)に記載の分布測定装置において、前記バイオリアクタ内には、中空糸が備えられており、前記中空糸の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿っていてもよい。
- [0021] (14) 上記項目(11)～(13)のいずれか1つに記載の分布測定装置は、前記測定部によって順次測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を表示部に表示する表示制御部を更に備えてもよい。
- [0022] (15) 上記項目(11)～(14)のいずれか1つに記載の分布測定装置は、前記測定部によって順次測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を記憶部に記憶する記憶制御部を更に備えてもよい。
- [0023] 本発明によれば、バイオリアクタの長手方向における細胞の分布、又は、バイオリアクタの長手方向に交差する方向における細胞の分布を測定することができる。

図面の簡単な説明

- [0024] [図1]図1は、第1実施形態に係る分布測定装置のブロック図である。
- [図2]図2A及び図2Bは、第1配置例における複数の電極の配置を示す模式図である。
- [図3]図3A及び図3Bは、第2配置例における複数の電極の配置を示す模式

図である。

[図4]図4 A及び図4 Bは、第3配置例における1つの組電極の配置を示す模式図である。

[図5]図5は、第4配置例における1つの組電極の配置を示す模式図である。

[図6]図6 A及び図6 Bは、第5配置例における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図7]図7 A及び図7 Bは、第5配置例における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図8]図8 A及び図8 Bは、第6配置例における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図9]図9は、第7配置例における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図10]図10 A及び図10 Bは、第7配置例における4つの電極の組み合わせのパターンを示す模式図である。

[図11]図11は、第1実施形態に係る分布測定装置の動作を示すフローチャートである。

[図12]図12は、第2実施形態に係る分布測定装置の流体回路図である。

[図13]図13は、第2実施形態に係る分布測定装置のブロック図である。

[図14]図14は、第2実施形態に係る分布測定装置の動作を示すフローチャートである。

[図15]図15は、第3実施形態に係る分布測定装置のブロック図である。

[図16]図16 A及び図16 Bは、第3実施形態における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図17]図17は、第3実施形態に係る分布測定装置の動作を示すフローチャートである。

[図18]図18は、第4実施形態における複数の電極の配置を示す模式図である。

[図19]図19 A及び図19 Bは、第5実施形態における複数の電極の配置を示す模式図である。

発明を実施するための形態

[0025] [1 第1実施形態]

[1-1 分布測定装置10の構成]

図1は、第1実施形態に係る分布測定装置10のブロック図である。第1実施形態に係る分布測定装置10は、バイオリアクタ12の長手方向の細胞の分布を測定することができる。細胞としては、例えば、ES細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞等が挙げられる。なお、細胞は、上述した細胞に限定されず、酵母等でもよい。分布測定装置10は、バイオリアクタ12と、電極群14と、測定器16とを備える。

[0026] バイオリアクタ12は、細胞培養装置（不図示）の構成要素である。バイオリアクタ12は、複数の中空糸膜18と、円筒状のハウジング20とを備える。複数の中空糸膜18は、ハウジング20の内部に收容されている。各々の中空糸膜18の長手方向は、バイオリアクタ12の長手方向に沿っている。すなわち、各々の中空糸膜18は、バイオリアクタ12の長手方向に沿って延びる。中空糸膜18は、例えば、高分子材料により構成されている。中空糸膜18は、複数の細孔（不図示）を有する。各々の中空糸膜18の第1端部は、ハウジング20の長手方向の第1端部20aに固着されている。各々の中空糸膜18の第2端部は、ハウジング20の長手方向の第2端部20bに固着されている。

[0027] バイオリアクタ12は、第1領域22と第2領域24とを備える。第1領域22は、各々の中空糸膜18の内部の空間である。第2領域24は、各々の中空糸膜18の外周面とハウジング20の内周面との間の空間である。第1領域22と第2領域24とは、各々の中空糸膜18の複数の細孔を介して互いに連通している。

[0028] ハウジング20は、第1ポート26（第1給排ポート）と、第2ポート28（第2給排ポート）と、第3ポート30と、第4ポート32とを備える。第1ポート26は、ハウジング20の第1端部20aに配される。第1ポート26は、各々の中空糸膜18の第1端部に接続されている。これにより、

第1ポート26は、第1領域22に連通する。第2ポート28は、ハウジング20の第2端部20bに配される。第2ポート28は、各々の中空糸膜18の第2端部に接続されている。これにより、第2ポート28は、第1領域22に連通する。

[0029] 第3ポート30及び第4ポート32は、ハウジング20の外周面に配される。第3ポート30は、第1ポート26と、ハウジング20の長手方向の中央部との間に配される。第4ポート32は、第2ポート28と、ハウジング20の長手方向の中央部との間に配される。第3ポート30及び第4ポート32の各々は、第2領域24に連通する。

[0030] 細胞を含む細胞懸濁液は、第1ポート26又は第2ポート28からバイオリアクタ12の内部（第1領域22）に供給される。培地は、第1ポート26又は第2ポート28からバイオリアクタ12の内部（第1領域22）に供給される。また、培地は、第3ポート30又は第4ポート32からバイオリアクタ12の内部（第2領域24）に供給される。バイオリアクタ12に供給された培地は、中空糸膜18の細孔を介して第1領域22と第2領域24との間を行き来し得る。

[0031] 電極群14は、複数（3つ以上）の電極36によって構成される。複数の電極36は、バイオリアクタ12の長手方向に沿ってバイオリアクタ12の内部に配列される。複数の電極36の配置については後述する。

[0032] 測定器16は、一对の電極36間の静電容量（又は誘電率、以下省略）を測定することが可能である。一对の電極36間の静電容量は、一对の電極36間の細胞濃度（細胞数、以下省略）に比例する物理量である。測定器16は、例えばインピーダンスアナライザ、LCRメータ等であってもよい。測定器16は、演算部42と、記憶部44と、電力供給部46と、表示部48とを備える。

[0033] 演算部42は、例えば、CPU（Central Processing Unit）、GPU（Graphics Processing Unit）等のプロセッサによって構成され得る。すなわち、演算部42は、処理

回路によって構成され得る。

[0034] 演算部42には、選択部50と、測定部52と、判定部54と、表示制御部56と、記憶制御部58とが備えられている。選択部50と、測定部52と、判定部54と、表示制御部56と、記憶制御部58との各々は、記憶部44に記憶されているプログラムが演算部42によって実行されることによって実現され得る。

[0035] なお、選択部50と、測定部52と、判定部54と、表示制御部56と、記憶制御部58との少なくとも一部が、ASIC (Application Specific Integrated Circuit)、FPGA (Field-Programmable Gate Array) 等の集積回路によって実現されるようにしてもよい。また、選択部50と、測定部52と、判定部54と、表示制御部56と、記憶制御部58との少なくとも一部が、ディスクリートデバイスを含む電子回路によって構成されるようにしてもよい。

[0036] 選択部50は、複数の電極36（電極群14）のうちから一对の電極36を順次選択する。測定部52は、選択部50の選択結果に基づいて電極36の切替制御を行う。更に、測定部52は、選択部50によって選択される一对の電極36間の静電容量を順次測定する。判定部54は、各種の判定を行う。表示制御部56は、表示制御を行う。例えば、表示制御部56は、測定部52によって測定される静電容量に基づいて、バイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布を示す情報を表示部48に表示する。記憶制御部58は、記憶制御を行う。例えば、記憶制御部58は、測定部52によって測定される静電容量に基づいて、バイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布を示す情報を記憶部44に記憶する。

[0037] 記憶部44は、不図示の揮発性メモリと、不図示の不揮発性メモリとによって構成され得る。揮発性メモリとしては、例えばRAM (Random Access Memory) 等が挙げられ得る。この揮発性メモリは、プロセッサのワーキングメモリとして使用され、処理又は演算に必要なデータ

等を一時的に記憶する。不揮発性メモリとしては、例えばROM（Read Only Memory）、フラッシュメモリ等が挙げられ得る。この不揮発性メモリは、保存用のメモリとして使用され、プログラム、テーブル、マップ等を記憶する。記憶部44の少なくとも一部が、上述したようなプロセッサ、集積回路等に備えられていてもよい。

[0038] 記憶部44は、演算部42の記憶制御部58による記憶制御に従ってバイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布を示す情報を記憶することが可能である。なお、記憶部44の一部は、測定器16の外部に設けられてもよい。

[0039] 電力供給部46は、一对の電極36間に電圧（又は電流）を印加可能な電力供給回路を備える。電力供給回路は、複数のスイッチを備える。各々のスイッチは、演算部42（測定部52）から出力される切替信号に応じて、電源（不図示）と各々の電極36との接続と切断とを切り替える。

[0040] 表示部48は、駆動回路とディスプレイとを備える。表示部48は、演算部42（表示制御部56）による表示制御に従って、バイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布を示す情報を表示することが可能である。例えば、表示部48は、各々の細胞濃度を数値化して表示してもよい。又は、表示部48は、各々の細胞濃度をグラフ化して表示してもよい。

[0041] [1-2 複数の電極36の配置]

以下で複数の電極36の配置について説明する。なお、以降の説明では、バイオリアクタ12の長手方向を、D1方向とも称する。また、バイオリアクタ12の径方向のうち、互いに直交する2つの方向をD2方向及びD3方向と称する。D2方向及びD3方向は、D1方向と直交する。

[0042] [A 第1配置例]

図2A及び図2Bは、第1配置例における複数の電極36の配置を示す模式図である。図2Aは、バイオリアクタ12の平面視におけるバイオリアクタ12と複数の電極36との位置関係を示す。図2Bは、バイオリアクタ12の正面視におけるバイオリアクタ12と複数の電極36との位置関係を示す。

す。

[0043] 図2Aで示すように、各々の電極36は、D2方向に沿って延びる。すなわち、各々の電極36は、D1方向と交差する方向に沿って延びる。各々の電極36は、バイオリアクタ12のハウジング20を貫通する。各々の電極36は、ハウジング20に対して絶縁されている。各々の電極36は、電力供給部46（図1）に接続される。

[0044] 図2Bで示すように、複数の電極36のうちの2つの電極36は、D3方向に沿って配列される。これらの2つの電極36は、ハウジング20（バイオリアクタ12）の軸線60を挟むようにして互いに離間する。静電容量の測定時に、これらの2つの電極36は、同時に選択される。2つの電極36のうちの一方は正極とされ、他方は負極とされる。つまり、静電容量の測定時に、これらの2つの電極36は対をなす。このように、1つの電極36に対して1つの電極36のみが予め対応付けられて対をなす2つの電極36を「組電極38」と称する。電極群14は、複数の組電極38を含む。複数の組電極38は、D1方向に沿って互いに離間して配される。例えば、組電極38は、D1方向に沿って等間隔に配される。

[0045] 電力供給部46（図1）が組電極38（一对の電極36）に電圧（又は電流）を印加すると、組電極38は、電極36間の細胞濃度に応じた電荷を蓄える。なお、組電極38を中心とする一定範囲で細胞濃度は略一定である。以上から、組電極38は、一定範囲の細胞濃度を測定するためのセンサ部材として機能する。この一定範囲を、測定範囲62と称する。測定範囲62は、組電極38の正極と負極との距離（電極間距離）と、各々の電極36の長さによって決まる。各々の電極36の長さや電極間距離は、測定範囲62が広くなるように設定されることが好ましい。電極36の数を少なくするという観点では、各々の電極36の長さや電極間距離は、測定範囲62が最大となるように設定されることが好ましい。更に、複数の組電極38は、互いに隣接する2つの測定範囲62が極力近接するように、D1方向に沿って配されることが好ましい。これらの条件が満たされることにより、最小数の組電

極 3 8 で、バイオリアクタ 1 2 内の D 1 方向の細胞濃度の分布を測定することができる。但し、これらの条件は、必須でない。

[0046] [B 第 2 配置例]

図 3 A 及び図 3 B は、第 2 配置例における複数の電極 3 6 の配置を示す模式図である。図 3 A は、バイオリアクタ 1 2 の平面視におけるバイオリアクタ 1 2 と複数の電極 3 6 との位置関係を示す。図 3 B は、バイオリアクタ 1 2 の正面視におけるバイオリアクタ 1 2 と複数の電極 3 6 との位置関係を示す。第 2 配置例に関しては、第 1 配置例と異なる部分を説明する。第 2 配置例は、1 つの組電極 3 8 に含まれる 2 つの電極 3 6 の配列方向が第 1 配置例と異なる。

[0047] 図 3 B で示すように、複数の電極 3 6 は、D 1 方向に沿って配列される。好ましくは、全ての電極 3 6 は、ハウジング 2 0 の軸線 6 0 と交差するように配される。例えば、全ての電極 3 6 は、ハウジング 2 0 の軸線 6 0 と直交するように配される。但し、全ての電極 3 6 又は一部の電極 3 6 は、軸線 6 0 からずれていてもよい。各々の電極 3 6 は、最も隣接する電極 3 6 と組電極 3 8（正極と負極）を形成する。このように、電極群 1 4 は、複数の組電極 3 8 を含む。複数の組電極 3 8 は、D 1 方向に沿って互いに離間して配される。例えば、組電極 3 8 は、D 1 方向に沿って等間隔に配される。

[0048] [C 第 3 配置例]

図 4 A 及び図 4 B は、第 3 配置例における 1 つの組電極 3 8 の配置を示す模式図である。図 4 A 及び図 4 B は、バイオリアクタ 1 2 の側面視におけるバイオリアクタ 1 2 と 1 つの組電極 3 8 との位置関係を示す。第 3 配置例は、第 1 配置例の変形例である。第 3 配置例に関しては、第 1 配置例と異なる部分を説明する。第 3 配置例は、1 つの組電極 3 8 を形成する 2 つの電極 3 6 の形状が第 1 配置例と異なる。

[0049] 図 4 A で示すように、各々の電極 3 6 は、バイオリアクタ 1 2 のハウジング 2 0 の内周面に沿って湾曲する。電極 3 6 は、ハウジング 2 0 の内周面に取り付けられる。電極 3 6 は、ハウジング 2 0 に対して絶縁される。電極 3

6は、リード線64を介して電力供給部46（図1）に接続される。図4Aで示すように、リード線64は、電極36の両端部から引き出されてもよい。図4Bで示すように、リード線64は、電極36の一部分から引き出されてもよい。

[0050] [D 第4配置例]

図5は、第4配置例における1つの組電極38の配置を示す模式図である。第4配置例は、第1配置例及び第3配置例の変形例である。第4配置例の組電極38は、第1配置例の組電極38（以下第1組電極38aと称する）と、第3配置例の組電極38（以下第3組電極38bと称する）とを含む。第1組電極38aは、第3組電極38bの電極間に配される。

[0051] 第4配置例において、電力供給部46は、第3組電極38bに電圧（又は電流）を印加し、第1組電極38aの静電容量を測定する。第4配置例によれば、電気二重層の影響を軽減することができる。

[0052] [E 第5配置例]

図6A、図6B、図7A及び図7Bは、第5配置例における複数の電極36の配置を示す模式図である。第5配置例は、第2配置例の変形例である。図6Aで示すように、第5配置例では、複数の電極36は、D1方向に沿って等間隔に配される。第5配置例の場合、選択部50（図1）は、任意の2つの電極36を選択することができる。

[0053] 選択部50は、図6Bで示すように、互いに隣接する2つの電極36を一对の電極36として順次選択してもよい。また、選択部50は、図7Aで示すように、1又は複数の電極36を挟む2つの電極36を一对の電極36として順次選択してもよい。また、選択部50は、図7Bで示すように、複数の測定範囲62が重なり合うように一对の電極36を順次選択してもよい。第5配置例によると、測定範囲62をD1方向、D2方向、D3方向に広げることができる。

[0054] [F 第6配置例]

図8A及び図8Bは、第6配置例における複数の電極36の配置を示す模

式図である。図 8 A は、バイオリアクタ 1 2 の平面視におけるバイオリアクタ 1 2 と複数の電極 3 6 との位置関係を示す。図 8 B は、バイオリアクタ 1 2 の正面視におけるバイオリアクタ 1 2 と複数の電極 3 6 との位置関係を示す。

[0055] バイオリアクタ 1 2 のハウジング 2 0 は、複数の凸部 6 6 を備える。複数の凸部 6 6 の各々は、ハウジング 2 0 の外周面（例えば上面）から同一方向（D 3 方向）に突出する。複数の凸部 6 6 は、D 1 方向に沿って互いに離間して配される。各々の凸部 6 6 は、中空である。各々の凸部 6 6 の先端には、蓋部 6 8 が着脱可能である。蓋部 6 8 は、凸部 6 6 に取り付けられた状態で D 2 方向と平行であり、D 3 方向と直交する。蓋部 6 8 には、2 つの電極 3 6 が配される。2 つの電極 3 6 の各々は、互いに平行である。例えば、各々の電極 3 6 は、D 2 方向に沿って延びる。蓋部 6 8 に配された 2 つの電極 3 6 は、組電極 3 8 を形成する。

[0056] [G 第 7 配置例]

図 9 は、第 7 配置例における複数の電極 3 6 の配置を示す模式図である。図 9 は、バイオリアクタ 1 2 の正面視におけるバイオリアクタ 1 2 と複数の電極 3 6 との位置関係を示す。図 1 0 A 及び図 1 0 B は、第 7 配置例における 4 つの電極 3 6 の組み合わせのパターンを示す模式図である。

[0057] 第 6 配置例と同様に、第 7 配置例において、バイオリアクタ 1 2 のハウジング 2 0 は、複数の凸部 6 6 を備える。第 7 配置例の凸部 6 6 の構造は、第 6 配置例の凸部 6 6 の構造と同じである。

[0058] 第 7 配置例において、複数の凸部 6 6 は 2 つのグループに分けられる。第 1 グループの各々の凸部 6 6（以下第 1 凸部 6 6 a と称する）は、ハウジング 2 0 の上面から D 3 方向に沿って突出する。第 2 グループの各々の凸部 6 6（以下第 2 凸部 6 6 b と称する）は、ハウジング 2 0 の下面から D 3 方向に沿って突出する。1 つの第 1 凸部 6 6 a と 1 つの第 2 凸部 6 6 b とは、D 3 方向に沿って配される。更に、第 1 凸部 6 6 a に含まれる 2 つの電極 3 6 のうちの一方と、第 2 凸部 6 6 b に含まれる 2 つの電極 3 6 のうちの一方は

、D3方向に沿って配される。同様に、第1凸部66aに含まれる2つの電極36のうちの他方と、第2凸部66bに含まれる2つの電極36のうちの他方は、D3方向に沿って配される。

[0059] 選択部50は、図10Aで示すように、D1方向に沿って配される2つの電極36を、一对の電極36として選択してもよい。また、選択部50は、図10Bで示すように、D3方向に沿って配される2つの電極36を、一对の電極36として選択してもよい。

[0060] [1-3 分布測定装置10の動作]

図11は、第1実施形態に係る分布測定装置10（図1）の動作を示すフローチャートである。

[0061] ステップS1において、選択部50は、複数の電極36のうちから一对の電極36を選択する。例えば、図2A等のように、予め組電極38が形成されている場合、選択部50は、静電容量の測定が終了していない組電極38を選択する。

[0062] ステップS2において、測定部52は、選択部50によって選択された一对の電極36に電力が供給されるように、電力供給部46の切替制御を行う。電力供給部46は、測定部52から出力される切替信号に従ってスイッチングを行い、一对の電極36間に電圧を印加する。測定部52は、選択された一对の電極36間の静電容量を測定する。

[0063] ステップS3において、判定部54は、全ての静電容量の測定が終了したか否かを判定する。全ての静電容量の測定が終了した場合（ステップS3：YES）、処理はステップS4に移行する。一方、一部の静電容量の測定が終了していない場合（ステップS3：NO）、処理はステップS1に戻る。

[0064] ステップS3からステップS4に移行すると、測定部52は、静電容量と細胞濃度との関係を示す検量線を使用して、各々の静電容量を細胞濃度に変換する。記憶部44は、予め検量線を記憶する。表示制御部56は、バイオリアクタ12の長手方向（D1方向）における細胞の分布を示す情報を表示するための表示制御を行う。表示部48は、表示制御に従って、細胞の分布

を示す情報を表示する。例えば、表示部 48 は、細胞の分布を示す情報としてグラフを表示してもよいし、数値を表示してもよい。一方、記憶制御部 58 は、バイオリアクタ 12 の長手方向（D1 方向）における細胞の分布を示す情報を記憶部 44 に記憶する。

[0065] 以上のように、第 1 実施形態では、複数対の電極 36 によって、細胞濃度の測定範囲 62 が、バイオリアクタ 12 内に D1 方向に沿って複数形成される。従って、第 1 実施形態によれば、バイオリアクタ 12 の長手方向の細胞の分布を測定することができる。バイオリアクタ 12 の長手方向の細胞の分布は、細胞培養の最適化に資する。

[0066] [2 第 2 実施形態]

[2-1 分布測定装置 10 の構成]

図 12 は、第 2 実施形態に係る分布測定装置 10 の流体回路図である。図 13 は、第 2 実施形態に係る分布測定装置 10 のブロック図である。第 2 実施形態に係る分布測定装置 10 は、バイオリアクタ 12 の長手方向における細胞の分布を測定することができる。更に、培養される細胞が浮遊細胞である場合、第 2 実施形態に係る分布測定装置 10 は、バイオリアクタ 12 の長手方向における細胞の分布を変化させることができる。

[0067] 第 2 実施形態に係る分布測定装置 10 は、細胞を培養する細胞培養装置に組み込まれてもよい。この場合、細胞培養装置の一部の構成要素が、分布測定装置 10 の構成要素としても使用されてもよい。なお、以下の説明では、第 1 実施形態と同一の機能を有する構成要素に同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0068] 図 12 で示すように、分布測定装置 10 は、培地供給部 72 と、廃液収容部 74 とを備える。培地供給部 72 は、培地が充填された医療用バッグを備える。廃液収容部 74 は、バイオリアクタ 12 から排出される廃液を回収可能な医療用バッグを備える。

[0069] 分布測定装置 10 は、供給流路 76 と、第 1 分流流路 78 と、第 2 分流流路 80 と、第 1 廃液流路 82 と、第 2 廃液流路 84 とを備える。各々の流路

は、液体が流れるチューブを備える。供給流路 76 は、培地供給部 72 と、第 1 分流流路 78 と、第 2 分流流路 80 とに接続される。第 1 分流流路 78 は、供給流路 76 と、バイオリアクタ 12 の第 1 ポート 26 とに接続される。第 2 分流流路 80 は、供給流路 76 と、バイオリアクタ 12 の第 2 ポート 28 とに接続される。第 1 廃液流路 82 は、バイオリアクタ 12 の第 3 ポート 30 と、廃液収容部 74 とに接続される。第 2 廃液流路 84 は、バイオリアクタ 12 の第 4 ポート 32 と、廃液収容部 74 とに接続される。

[0070] 分布測定装置 10 は、第 1 ポンプ 86 と、第 2 ポンプ 88 とを備える。第 1 ポンプ 86 は、供給流路 76 に配される。第 2 ポンプ 88 は、第 2 分流流路 80 に配される。第 1 ポンプ 86 は、供給流路 76 の培地に、第 1 分流流路 78 及び第 2 分流流路 80 に向かう方向の流動力を付与することが可能である。第 2 ポンプ 88 は、第 2 分流流路 80 の培地に、第 2 ポート 28 に向かう方向の流動力又は第 1 ポート 26 に向かう方向の流動力を付与することが可能である。

[0071] 分布測定装置 10 は、第 1 バルブ 90 と、第 2 バルブ 92 とを備える。第 1 バルブ 90 は、第 1 廃液流路 82 に配される。第 2 バルブ 92 は、第 2 廃液流路 84 に配される。第 1 バルブ 90 及び第 2 バルブ 92 は、流路（チューブ）を開閉可能なクランプを備える。

[0072] 図 13 で示すように、演算部 42 には、流体制御部 98（制御部）が備えられている。流体制御部 98 は、記憶部 44 に記憶されているプログラムが演算部 42 によって実行されることによって実現され得る。

[0073] 流体制御部 98 は、各種の動作信号を出力し、第 1 ポンプ 86 の動作と、第 2 ポンプ 88 の動作と、第 1 バルブ 90 の動作と、第 2 バルブ 92 の動作とを制御する。流体制御部 98 は、バイオリアクタ 12 への培地の流入速度及びバイオリアクタ 12 からの培地の流出速度のうちの少なくともいずれかを制御することが可能である。

[0074] 分布測定装置 10 は、ポンプ駆動回路 94 と、バルブ駆動回路 96 とを備える。ポンプ駆動回路 94 は、測定器 16（流体制御部 98）から出力され

る動作信号に応じて、第１ポンプ８６及び第２ポンプ８８に電力を供給する。バルブ駆動回路９６は、測定器１６（流体制御部９８）から出力される動作信号に応じて、第１バルブ９０及び第２バルブ９２に電力を供給する。

[0075] [２－２ 分布測定装置１０の動作]

図１４は、第２実施形態に係る分布測定装置１０の動作を示すフローチャートである。図１４で示す一連の処理は、細胞培養処理に含まれてもよい。例えば、細胞培養処理では、バイオリアクタ１２の内部の細胞を攪拌する細胞攪拌工程と、流路に残留する細胞をバイオリアクタ１２の内部に詰め込む細胞パック工程と、細胞を培養する細胞培養工程とが繰り返し実行される。

[0076] 図１４で示す一連の処理は、細胞パック工程で行われてもよい。図１２の矢印で示すように、細胞パック工程では、培地供給部７２から供給流路７６及び第１分流流路７８を介してバイオリアクタ１２に培地が供給される。同時に、細胞パック工程では、培地供給部７２から供給流路７６及び第２分流流路８０を介してバイオリアクタ１２に培地が供給される。これにより、第１分流流路７８及び第２分流流路８０に残留する細胞は、バイオリアクタ１２の内部に詰め込まれる。

[0077] 図１４で示すステップＳ１１～ステップＳ１３は、図１１で示すステップＳ１～ステップＳ３と同じである。従って、ここではステップＳ１１～ステップＳ１３の説明を省略する。

[0078] ステップＳ１３において、全ての静電容量の測定が終了した場合（ステップＳ１３：ＹＥＳ）、処理はステップＳ１４に移行する。ステップＳ１４において、判定部５４は、測定された各々の静電容量が所定範囲内か否かを判定する。所定範囲は、バイオリアクタ１２の内部で細胞が均一に拡散した状態での細胞濃度に基づいて設定される。細胞が均一に拡散した状態での細胞濃度を基準値と称する。例えば、所定範囲には、基準値よりも所定値だけ大きい上限値と、基準値よりも所定値だけ小さい下限値との間の範囲が設定される。記憶部４４は、予め所定範囲を記憶する。各々の静電容量が所定範囲内である場合（ステップＳ１４：ＹＥＳ）、図１４で示す一連の処理は終了

する。この場合、バイオリアクタ 12 の長手方向に沿った各々の位置の細胞濃度は略均一である。一方、少なくとも 1 つの静電容量が所定範囲外である場合（ステップ S 14 : NO）、処理はステップ S 15 に移行する。この場合、バイオリアクタ 12 の長手方向に沿った各々の位置の細胞濃度は不均一である。

[0079] ステップ S 14 からステップ S 15 に移行した場合、流体制御部 98 は、バイオリアクタ 12 の長手方向に沿った各々の位置の細胞濃度が均一になるように、各々のポンプと各々のバルブとを制御する。

[0080] 例えば、第 1 ポート 26 に近い位置の細胞濃度が、第 2 ポート 28 に近い位置の細胞濃度よりも高い場合がある。この場合、流体制御部 98 は、第 1 ポート 26 への培地の流入速度が第 2 ポート 28 への培地の流入速度よりも大きくなるように、第 1 ポンプ 86 及び第 2 ポンプ 88 を制御する。この場合、バイオリアクタ 12 の内部で、第 2 ポート 28 から第 1 ポート 26 に向かう流動力よりも、第 1 ポート 26 から第 2 ポート 28 に向かう流動力が大きくなる。更に、流体制御部 98 は、第 1 バルブ 90 を閉じ、第 2 バルブ 92 を開ける。すると、バイオリアクタ 12 の内部で、第 1 ポート 26 の近くに拡散する細胞の一部は、第 2 ポート 28 に向かって移動する。その結果、バイオリアクタ 12 の内部での細胞濃度の偏りが是正される。バイオリアクタ 12 の内部で余剰となった培地は、第 2 廃液流路 84 を介して廃液収容部 74 に排出される。

[0081] 一方、第 2 ポート 28 に近い位置の細胞濃度が、第 1 ポート 26 に近い位置の細胞濃度よりも高い場合がある。この場合、流体制御部 98 は、第 2 ポート 28 への培地の流入速度が第 1 ポート 26 への培地の流入速度よりも大きくなるように、第 1 ポンプ 86 及び第 2 ポンプ 88 を制御する。この場合、バイオリアクタ 12 の内部で、第 1 ポート 26 から第 2 ポート 28 に向かう流動力よりも、第 2 ポート 28 から第 1 ポート 26 に向かう流動力が大きくなる。更に、流体制御部 98 は、第 2 バルブ 92 を閉じ、第 1 バルブ 90 を開ける。すると、バイオリアクタ 12 の内部で、第 2 ポート 28 の近くに

拡散する細胞の一部は、第1ポート26に向かって移動する。その結果、バイオリアクタ12の内部での細胞濃度の偏りが是正される。バイオリアクタ12の内部で余剰となった培地は、第1廃液流路82を介して廃液収容部74に排出される。

[0082] ステップS15の処理が開始されてから所定条件が成立する場合に、ステップS11以降の処理が再度実行される。例えば、ステップS15での培地の供給量が所定量を超えた場合、又は、ステップS15の実行時間が所定時間を超えた場合に、ステップS11以降の処理が再度実行される。

[0083] 以上のように、第2実施形態では、流体制御部98は、細胞の分布に基づいて、バイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布が均一になるように、各々のポンプ及び各々のバルブを制御する。バイオリアクタ12の長手方向における細胞の分布が均一である場合、バイオリアクタ12の内部の細胞に均等に栄養が行き渡る。従って、第2実施形態によれば、細胞培養の最適化に資することができる。

[0084] [3 第3実施形態]

[3-1 分布測定装置10の構成]

図15は、第3実施形態に係る分布測定装置10のブロック図である。第3実施形態に係る分布測定装置10は、バイオリアクタ12の長手方向と交差する方向における細胞の分布を測定することができる。細胞としては、例えば、ES細胞、iPS細胞、間葉系幹細胞等が挙げられる。なお、細胞は、上述した細胞に限定されず、酵母等でもよい。分布測定装置10は、バイオリアクタ12と、電極群114と、測定器16とを備える。

[0085] 第3実施形態（及び第4実施形態、第5実施形態）の説明において、第1実施形態及び第2実施形態と同一の構成には同一の符号を付し、その説明を省略する。

[0086] 電極群114は、複数（3つ以上）の電極136によって構成される。各々の電極136は、バイオリアクタ12の内部に配される。各々の電極136の長手方向は、バイオリアクタ12の長手方向に沿っている。すなわち、

各々の電極 1 3 6 は、バイオリアクタ 1 2 の長手方向に沿って延びる。複数の電極 1 3 6 の配置については後述する。

[0087] 測定器 1 6 は、一对の電極 1 3 6 間の静電容量（又は誘電率、以下省略）を測定することが可能である。一对の電極 1 3 6 間の静電容量は、一对の電極 1 3 6 間の細胞濃度（細胞数、以下省略）に比例する物理量である。測定器 1 6 は、例えばインピーダンスアナライザ、LCRメータ等であってもよい。測定器 1 6 は、演算部 1 4 2 と、記憶部 1 4 4 と、電力供給部 1 4 6 と、表示部 1 4 8 とを備える。

[0088] 演算部 1 4 2 は、例えば、CPU（Central Processing Unit）、GPU（Graphics Processing Unit）等のプロセッサによって構成され得る。すなわち、演算部 1 4 2 は、処理回路によって構成され得る。

[0089] 演算部 1 4 2 には、選択部 1 5 0 と、測定部 1 5 2 と、判定部 1 5 4 と、表示制御部 1 5 6 と、記憶制御部 1 5 8 とが備えられている。選択部 1 5 0 と、測定部 1 5 2 と、判定部 1 5 4 と、表示制御部 1 5 6 と、記憶制御部 1 5 8 との各々は、記憶部 1 4 4 に記憶されているプログラムが演算部 1 4 2 によって実行されることによって実現され得る。

[0090] なお、選択部 1 5 0 と、測定部 1 5 2 と、判定部 1 5 4 と、表示制御部 1 5 6 と、記憶制御部 1 5 8 との少なくとも一部が、ASIC（Application Specific Integrated Circuit）、FPGA（Field-Programmable Gate Array）等の集積回路によって実現されるようにしてもよい。また、選択部 1 5 0 と、測定部 1 5 2 と、判定部 1 5 4 と、表示制御部 1 5 6 と、記憶制御部 1 5 8 との少なくとも一部が、ディスクリートデバイスを含む電子回路によって構成されるようにしてもよい。

[0091] 選択部 1 5 0 は、複数の電極 1 3 6（電極群 1 1 4）のうちから一对の電極 1 3 6 を順次選択する。測定部 1 5 2 は、選択部 1 5 0 の選択結果に基づいて電極 1 3 6 の切替制御を行う。更に、測定部 1 5 2 は、選択部 1 5 0 に

よって選択される一対の電極 1 3 6 間の静電容量を順次測定する。判定部 1 5 4 は、各種の判定を行う。表示制御部 1 5 6 は、表示制御を行う。例えば、表示制御部 1 5 6 は、測定部 1 5 2 によって測定される静電容量に基づいて、バイオリアクタ 1 2 の長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を表示部 1 4 8 に表示する。記憶制御部 1 5 8 は、記憶制御を行う。例えば、記憶制御部 1 5 8 は、測定部 1 5 2 によって測定される静電容量に基づいて、バイオリアクタ 1 2 の長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を記憶部 1 4 4 に記憶する。

[0092] 記憶部 1 4 4 は、不図示の揮発性メモリと、不図示の不揮発性メモリとによって構成され得る。揮発性メモリとしては、例えば R A M (R a n d o m A c c e s s M e m o r y) 等が挙げられ得る。この揮発性メモリは、プロセッサのワーキングメモリとして使用され、処理又は演算に必要なデータ等を一時的に記憶する。不揮発性メモリとしては、例えば R O M (R e a d O n l y M e m o r y) 、フラッシュメモリ等が挙げられ得る。この不揮発性メモリは、保存用のメモリとして使用され、プログラム、テーブル、マップ等を記憶する。記憶部 1 4 4 の少なくとも一部が、上述したようなプロセッサ、集積回路等に備えられていてもよい。

[0093] 記憶部 1 4 4 は、演算部 1 4 2 の記憶制御部 1 5 8 による記憶制御に従ってバイオリアクタ 1 2 の長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を記憶することが可能である。なお、記憶部 1 4 4 の一部は、測定器 1 6 の外部に設けられてもよい。

[0094] 電力供給部 1 4 6 は、一対の電極 1 3 6 間に電圧（又は電流）を印加可能な電力供給回路を備える。電力供給回路は、複数のスイッチを備える。各々のスイッチは、演算部 1 4 2 （測定部 1 5 2 ）から出力される切替信号に応じて、電源（不図示）と各々の電極 1 3 6 との接続と切断とを切り替える。

[0095] 表示部 1 4 8 は、駆動回路とディスプレイとを備える。表示部 1 4 8 は、演算部 1 4 2 （表示制御部 1 5 6 ）による表示制御に従って、バイオリアクタ 1 2 の長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を表示する

ことが可能である。例えば、表示部 148 は、各々の細胞濃度を数値化して表示してもよい。又は、表示部 148 は、各々の細胞濃度をグラフ化して表示してもよい。

[0096] [3-2 複数の電極 136 の配置]

以下で複数の電極 136（電極群 114）の配置について説明する。なお、以降の説明では、バイオリアクタ 12 の長手方向を、D1 方向とも称する。また、バイオリアクタ 12 の径方向のうち、互いに直交する 2 つの方向を D2 方向及び D3 方向と称する。D2 方向及び D3 方向は、D1 方向と直交する。

[0097] 図 16A 及び図 16B は、第 3 実施形態における複数の電極 136 の配置を示す模式図である。図 16A で示すように、各々の電極 136 は、D1 方向に沿って延びる。各々の電極 136 は、D1 方向に関して、同じ位置に配される。各々の電極 136 は、リード線 164 を介して電力供給部 146（図 15）に接続される。図 16B で示すように、複数の電極 136 のうちの 2 つの電極 136 の各々からハウジング 20（バイオリアクタ 12）の軸線 60 までの距離は等しい。これらの 2 つの電極 136 は、ハウジング 20 の軸線 60 を挟むようにして互いに離間する。すなわち、これらの 2 つの電極 136 と、ハウジング 20 の軸線 60 とは、ハウジング 20（バイオリアクタ 12）の径方向（例えば D3 方向）に沿って配列される。静電容量の測定時に、これらの 2 つの電極 136 は、同時に選択される。2 つの電極 136 のうちの一方は正極とされ、他方は負極とされる。つまり、静電容量の測定時に、これらの 2 つの電極 136 は対をなす。このように、1 つの電極 136 に対して 1 つの電極 136 のみが予め対応付けられて対をなす 2 つの電極 136 を「組電極 138」と称する。バイオリアクタ 12 の内部には、電極 136 間の距離（電極間距離）が異なる複数の組電極 138 が備えられる。

[0098] 図 16A 及び図 16B で示すように、複数の組電極 138（複数の電極 136）は、同一方向（D3 方向）に沿って配列される。すなわち、複数の電極 136 は、バイオリアクタ 12 の長手方向（D1 方向）に直交する方向（

D 3 方向) に沿って配列される。なお、複数の電極 1 3 6 は、D 3 方向以外に、バイオリアクタ 1 2 の長手方向 (D 1 方向) に交差する方向に沿って配列されてもよい。

[0099] 電力供給部 1 4 6 (図 1 5) が組電極 1 3 8 (一对の電極 1 3 6) に電圧 (又は電流) を印加すると、組電極 1 3 8 は、電極 1 3 6 間の細胞濃度に応じた電荷を蓄える。なお、組電極 1 3 8 を中心とする一定範囲で細胞濃度は略一定である。以上から、組電極 1 3 8 は、一定範囲の細胞濃度を測定するためのセンサ部材として機能する。この一定範囲を、測定範囲 1 6 2 と称する。図 1 6 B で示すように、測定範囲 1 6 2 は、側面視において、ハウジング 2 0 の軸線 6 0 を中心とする略円形状である。

[0100] 図 1 6 A 及び図 1 6 B で示される実施形態では、バイオリアクタ 1 2 の内部に 4 つの組電極 1 3 8 が備えられる。なお、組電極 1 3 8 の数は 2 つ以上であればよい。各々の電極 1 3 6 は、ハウジング 2 0 の軸線 6 0 を中心とする 4 つの同心円のいずれか 1 つに配される。第 1 組電極 1 3 8 a に含まれる各々の電極 1 3 6 は、最も径が小さい円上に配される。つまり、第 1 組電極 1 3 8 a の電極間距離は、4 つの組電極 1 3 8 の電極間距離のうちで最も小さい。第 2 組電極 1 3 8 b に含まれる各々の電極 1 3 6 は、2 番目に径が小さい円上に配される。つまり、第 2 組電極 1 3 8 b の電極間距離は、4 つの組電極 1 3 8 の電極間距離のうちで 2 番目に小さい。第 3 組電極 1 3 8 c に含まれる各々の電極 1 3 6 は、3 番目に径が小さい円上に配される。つまり、第 3 組電極 1 3 8 c の電極間距離は、4 つの組電極 1 3 8 の電極間距離のうちで 3 番目に小さい。第 4 組電極 1 3 8 d に含まれる各々の電極 1 3 6 は、最も径が大きい円上に配される。つまり、第 4 組電極 1 3 8 d の電極間距離は、4 つの組電極 1 3 8 の電極間距離のうちで最も大きい。第 4 組電極 1 3 8 d の各々の電極 1 3 6 は、ハウジング 2 0 の内周面に接触してもよい。

[0101] バイオリアクタ 1 2 の内部には、4 つの組電極 1 3 8 によって 4 つの測定範囲 1 6 2 が形成される。第 1 組電極 1 3 8 a の測定範囲 1 6 2 (第 1 測定範囲 1 6 2 a) は、最も小さい。第 2 組電極 1 3 8 b の測定範囲 1 6 2 (第

2測定範囲162b)は、第1測定範囲162aよりも一回り大きい。第3組電極138cの測定範囲162(第3測定範囲162c)は、第2測定範囲162bよりも一回り大きい。第4組電極138dの測定範囲162(第4測定範囲162d)は、第3測定範囲162cよりも一回り大きい。

[0102] ここで、第1測定範囲162aを第1分布範囲166aとも称する。また、第2測定範囲162bのうち第1測定範囲162a以外の範囲を第2分布範囲166bと称する。また、第3測定範囲162cのうち第2測定範囲162b以外の範囲を第3分布範囲166cと称する。また、第4測定範囲162dのうち第3測定範囲162c以外の範囲を第4分布範囲166dと称する。これらの4つの分布領域における細胞濃度は、バイオリアクタ12の長手方向と直交する断面の細胞の分布を示す。

[0103] 各々の測定範囲162における細胞数は、各々の測定範囲162における静電容量により取得可能である。第1分布範囲166aにおける細胞数は、第1測定範囲162aにおける静電容量により取得可能である。第2分布範囲166bにおける細胞数は、第2測定範囲162bにおける細胞数から第1測定範囲162aにおける細胞数を減算することにより取得可能である。第3分布範囲166cにおける細胞数は、第3測定範囲162cにおける細胞数から第2測定範囲162bにおける細胞数を減算することにより取得可能である。第4分布範囲166dにおける細胞数は、第4測定範囲162dにおける細胞数から第3測定範囲162cにおける細胞数を減算することにより取得可能である。

[0104] [3-3 分布測定装置10の動作]

図17は、第3実施形態に係る分布測定装置10の動作を示すフローチャートである。

[0105] ステップS21において、選択部150は、複数の電極136のうちから一対の電極136を選択する。例えば、図16B等のように、予め組電極138が形成されている場合、選択部150は、静電容量の測定が終了していない組電極138を選択する。

- [0106] ステップS 2 2において、測定部 1 5 2は、選択部 1 5 0によって選択された一对の電極 1 3 6に電力が供給されるように、電力供給部 1 4 6の切替制御を行う。電力供給部 1 4 6は、測定部 1 5 2から出力される切替信号に従ってスイッチングを行い、一对の電極 1 3 6間に電圧を印加する。測定部 1 5 2は、選択された一对の電極 1 3 6間の静電容量を測定する。
- [0107] ステップS 2 3において、判定部 1 5 4は、全ての静電容量の測定が終了したか否かを判定する。全ての静電容量の測定が終了した場合（ステップS 2 3：Y E S）、処理はステップS 2 4に移行する。一方、一部の静電容量の測定が終了していない場合（ステップS 2 3：N O）、処理はステップS 2 1に戻る。
- [0108] ステップS 2 3からステップS 2 4に移行すると、測定部 1 5 2は、静電容量と細胞濃度との関係を示す検量線を使用して、各々の静電容量を細胞濃度に変換する。記憶部 1 4 4は、予め検量線を記憶する。図 1 6 A及び図 1 6 Bで示す電極 1 3 6の配置の場合、測定部 1 5 2は、第 1 測定範囲 1 6 2 a～第 4 測定範囲 1 6 2 dの各々の細胞濃度に基づいて、第 1 分布範囲 1 6 6 a～第 4 分布範囲 1 6 6 dの各々の細胞数を取得する。
- [0109] ステップS 2 5において、表示制御部 1 5 6は、バイオリアクタ 1 2の長手方向（D 1 方向）に交差する方向における細胞の分布を示す情報を表示するための表示制御を行う。表示部 1 4 8は、表示制御に従って、細胞の分布を示す情報を表示する。例えば、表示部 1 4 8は、細胞の分布を示す情報としてグラフを表示してもよいし、数値を表示してもよい。一方、記憶制御部 1 5 8は、バイオリアクタ 1 2の長手方向（D 1 方向）に交差する方向における細胞の分布を示す情報を記憶部 1 4 4に記憶する。
- [0110] 以上のように、第 3 実施形態では、静電容量を測定するための電極 1 3 6の長手方向がバイオリアクタ 1 2の長手方向に沿っている。第 3 実施形態によれば、電極 1 3 6の組み合わせを順次切り替えることにより、バイオリアクタ 1 2の長手方向に交差する方向における細胞の分布を測定することができる。バイオリアクタ 1 2の長手方向に交差する方向における細胞の分布は

、細胞培養の最適化に資する。

[0111] [4 第4実施形態]

図18は、第4実施形態における複数の電極136の配置を示す模式図である。図18で示すように、バイオリアクタ12の長手方向（D1方向）に関して、複数の位置の各々に、複数の電極136（複数の組電極138）が配されてもよい。

[0112] 第4実施形態によれば、更にバイオリアクタ12の長手方向（D1方向）の細胞の分布を測定することができる。

[0113] [5 第5実施形態]

図19A及び図19Bは、第5実施形態における複数の電極136の配置を示す模式図である。第5実施形態において、電極群114は、8つの小電極群170を含む。8つの小電極群170の各々は、複数の電極136を含む。図19A及び図19Bでは、各々の小電極群170は、4つの電極136を含む。各々の電極136の長手方向は、バイオリアクタ12の長手方向に沿っている。すなわち、各々の電極136は、バイオリアクタ12の長手方向に沿って延びる。各々の電極136は、電力供給部146（図15）に接続される。各々の電極136は、D1方向に関して、同じ位置に配される。

[0114] 各々の小電極群170において、複数の電極136と、ハウジング20の軸線60とは、ハウジング20（バイオリアクタ12）の径方向に沿って配列される。各々の小電極群170の配列方向は、隣接する小電極群170の配列方向に対して、ハウジング20の軸線60を中心にして45度ずれている。

[0115] 第5実施形態では、選択部150（図15）は、2つの電極136をランダムに選択して一对の電極136とすることができる。例えば、選択部150は、図19Aで示すように、1つの小電極群170のうちから互いに隣接する2つの電極136を一对の電極136として順次選択してもよい。また、選択部150は、図19Bで示すように、1つの小電極群170のうちから

ら1又は複数の電極136を挟む2つの電極136を一对の電極136として順次選択してもよい。また、選択部150は、図19Bで示すように、1つの小電極群170のうちから複数の測定範囲162が重なり合うように一对の電極136を順次選択してもよい。選択部150は、第3実施形態と同様に、軸線60を挟むようにして互いに離間する2つの電極136を選択してもよい。

[0116] 第5実施形態によれば、一对の電極136を様々な組み合わせで形成することができる。従って、第5実施形態によれば、バイオリアクタ12の長手方向に交差する方向における細胞の分布を、第3実施形態よりも詳細に測定することができる。

[0117] なお、本発明は、上述した開示に限らず、本発明の要旨を逸脱することなく、種々の構成を採り得る。

請求の範囲

- [請求項1] バイオリアクタ内に備えられた複数の電極と、
複数の前記電極のうちから一対の前記電極を順次選択する選択部と、
、
前記選択部によって選択される一対の前記電極間の物理量を順次測定する測定部と、
を備える、分布測定装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の分布測定装置において、
複数の前記電極は、前記バイオリアクタの長手方向に沿って配列される、分布測定装置。
- [請求項3] 請求項2に記載の分布測定装置において、
複数の前記電極によって構成される電極群は、複数の組電極を含み、
、
複数の前記組電極が、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿って互いに離間して配される、分布測定装置。
- [請求項4] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記電極の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向と交差する、分布測定装置。
- [請求項5] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記物理量は、静電容量である、分布測定装置。
- [請求項6] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記バイオリアクタ内には、中空糸が備えられており、
前記中空糸の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿っている、分布測定装置。
- [請求項7] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記バイオリアクタには、複数の給排ポートが備えられており、
複数の前記給排ポートのうちの第1給排ポートは、前記バイオリアクタの一端に備えられ、

複数の前記給排ポートのうちの第2給排ポートは、前記バイオリアクタの他端に備えられている、分布測定装置。

[請求項8] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記測定部によって測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布を示す情報を表示部に表示する表示制御部を更に備える、分布測定装置。

[請求項9] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記測定部によって測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布を示す情報を記憶部に記憶する記憶制御部を更に備える、分布測定装置。

[請求項10] 請求項2に記載の分布測定装置において、
前記バイオリアクタの前記長手方向における細胞の分布が均一になるように、前記バイオリアクタへの培地の流入速度及び前記バイオリアクタからの前記培地の流出速度のうちの少なくともいずれかを制御する制御部を更に備える、分布測定装置。

[請求項11] 請求項1に記載の分布測定装置において、
前記電極の長手方向は、前記バイオリアクタの長手方向に沿っている、分布測定装置。

[請求項12] 請求項11に記載の分布測定装置において、
前記物理量は、静電容量である、分布測定装置。

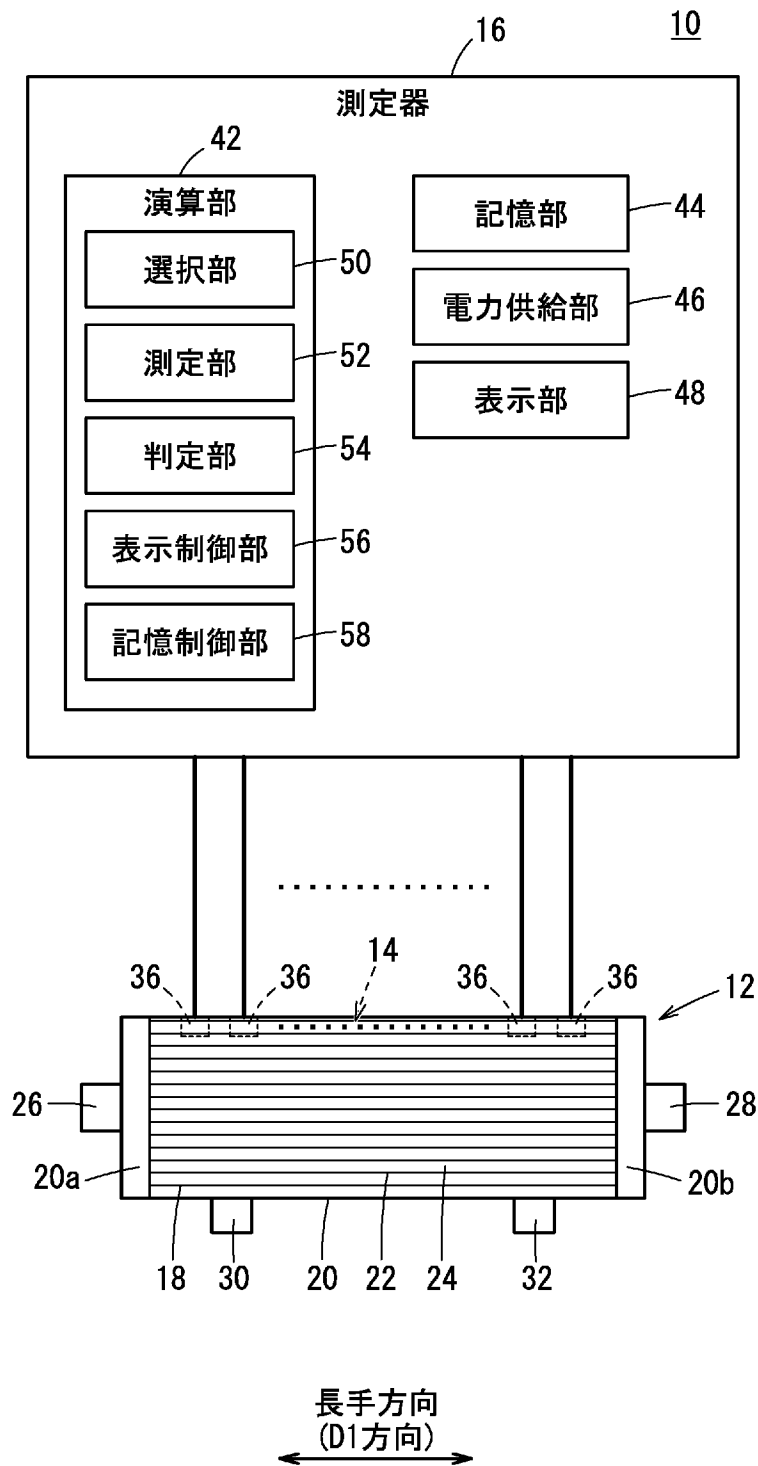
[請求項13] 請求項11に記載の分布測定装置において、
前記バイオリアクタ内には、中空系が備えられており、
前記中空系の長手方向は、前記バイオリアクタの前記長手方向に沿っている、分布測定装置。

[請求項14] 請求項11に記載の分布測定装置において、
前記測定部によって順次測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を表示部に表示する表示制御部を更に備える、分布測定装置。

- [請求項15] 請求項11に記載の分布測定装置において、
- 前記測定部によって順次測定される前記物理量に基づいて、前記バイオリアクタの前記長手方向に交差する方向における細胞の分布を示す情報を記憶部に記憶する記憶制御部を更に備える、分布測定装置。

[図1]

FIG. 1



[図2]

FIG. 2A

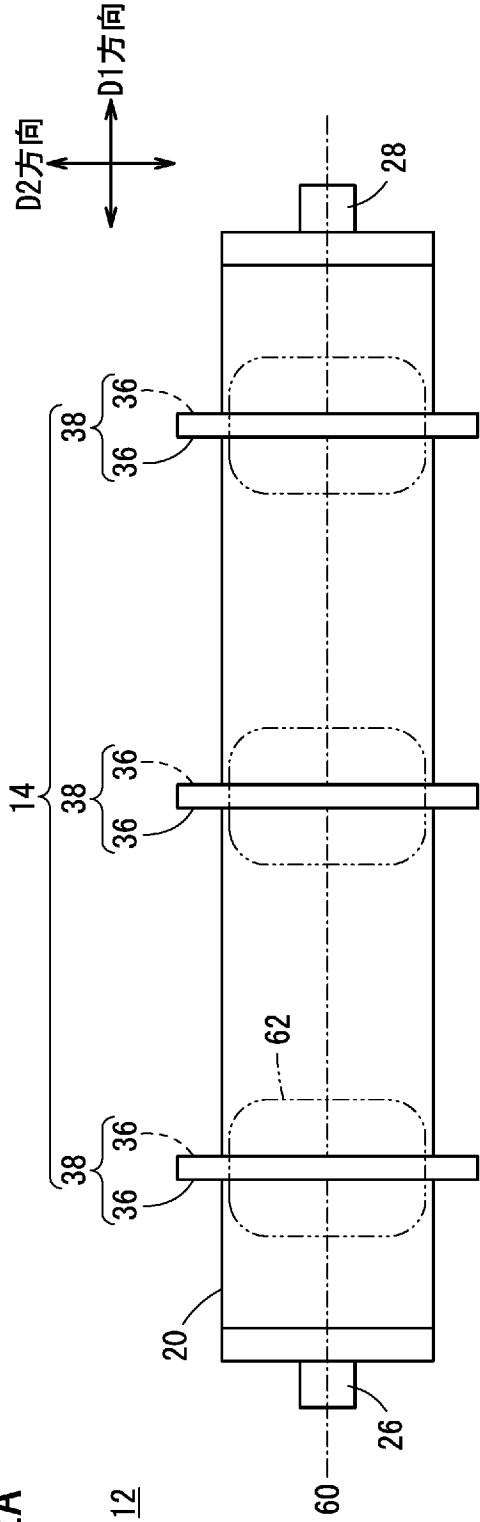
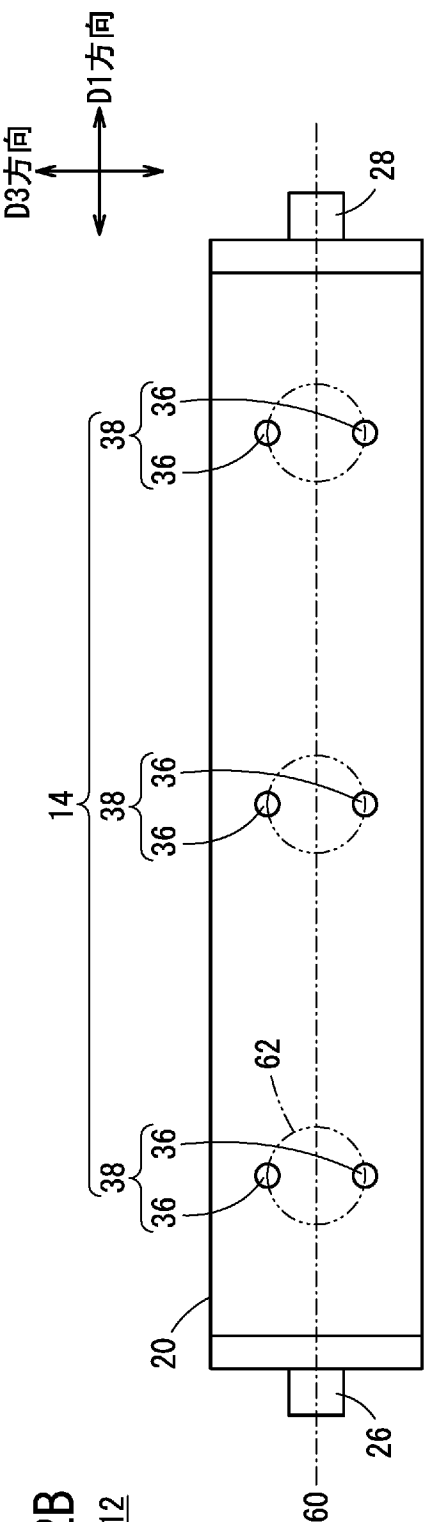
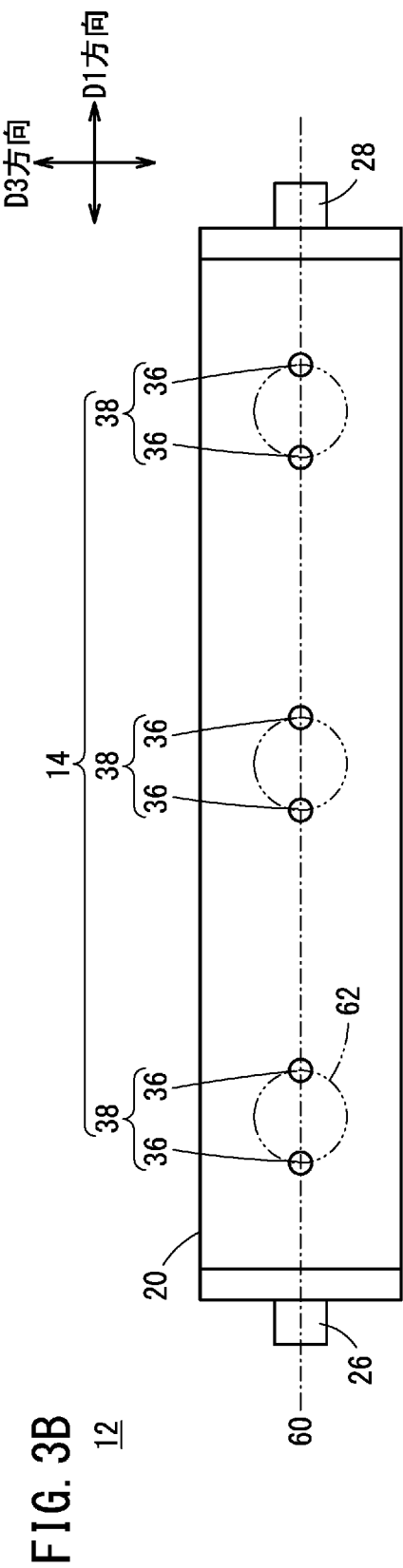
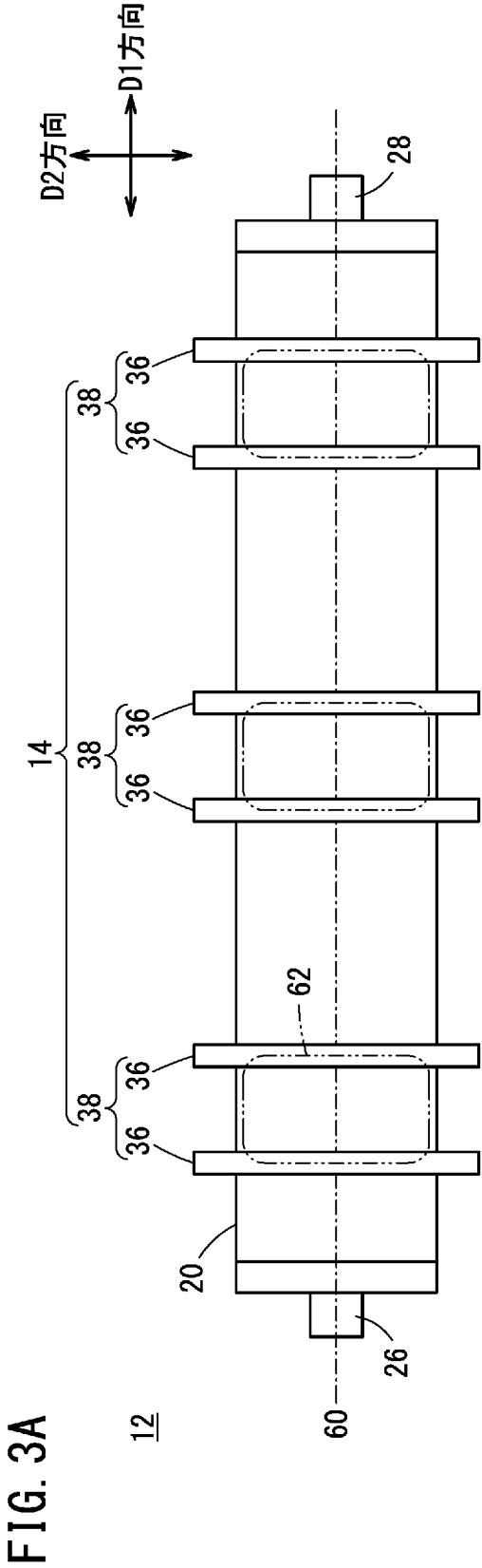


FIG. 2B



[図3]



[図4]

FIG. 4A

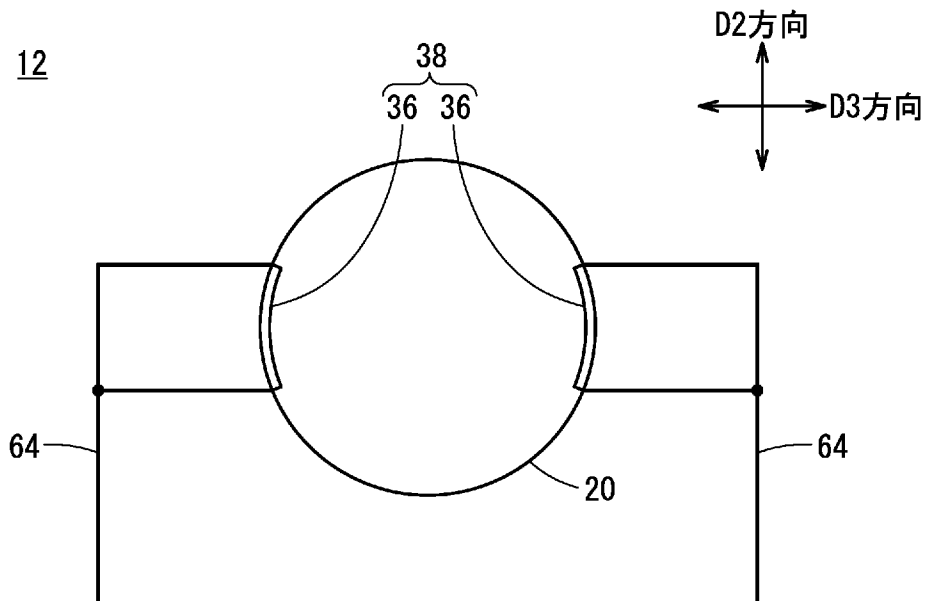
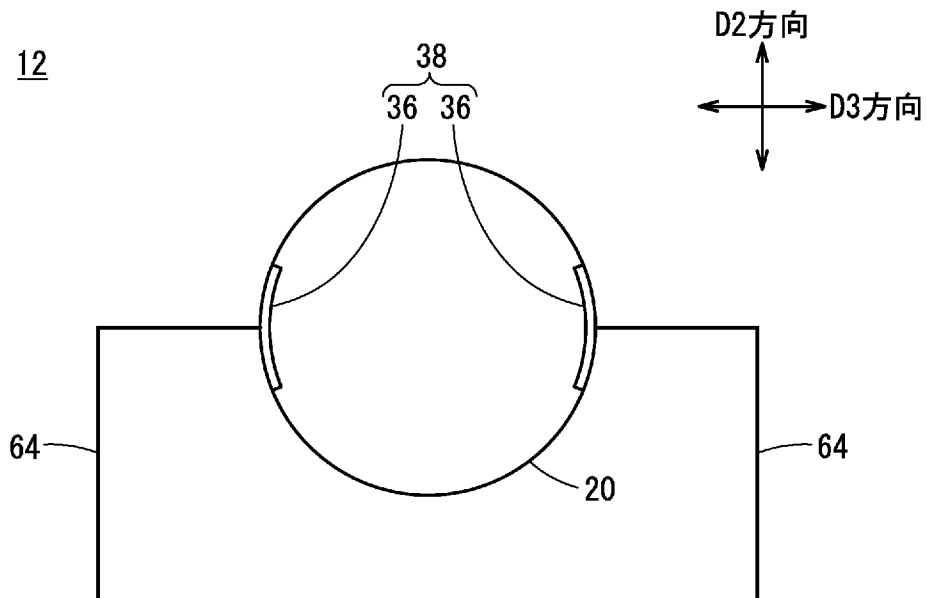
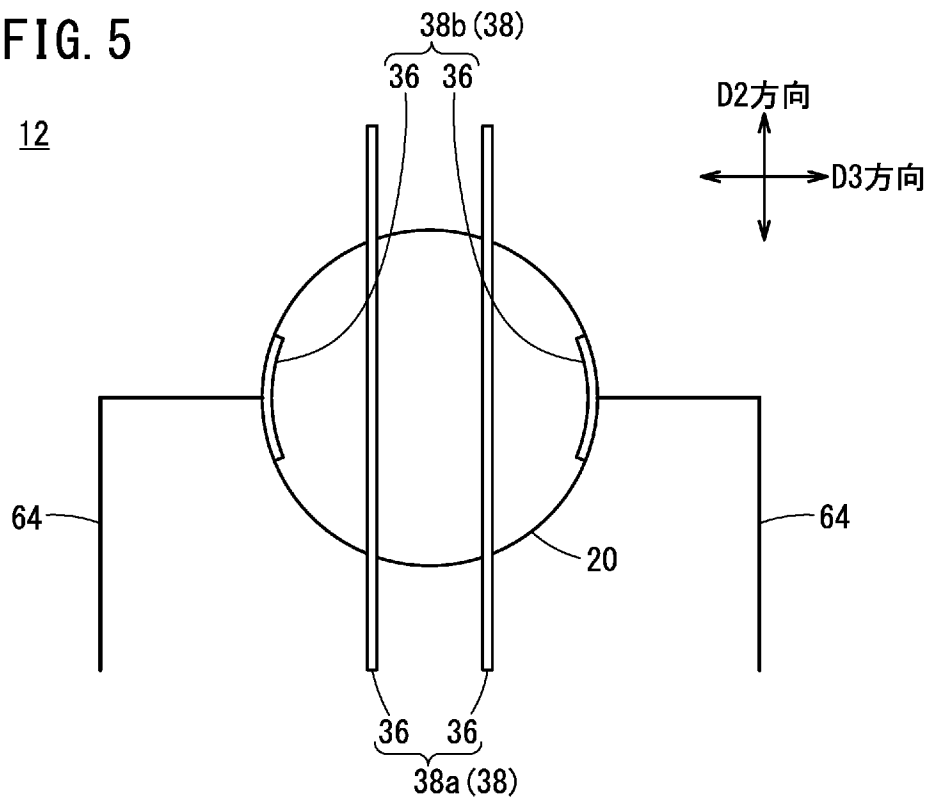


FIG. 4B

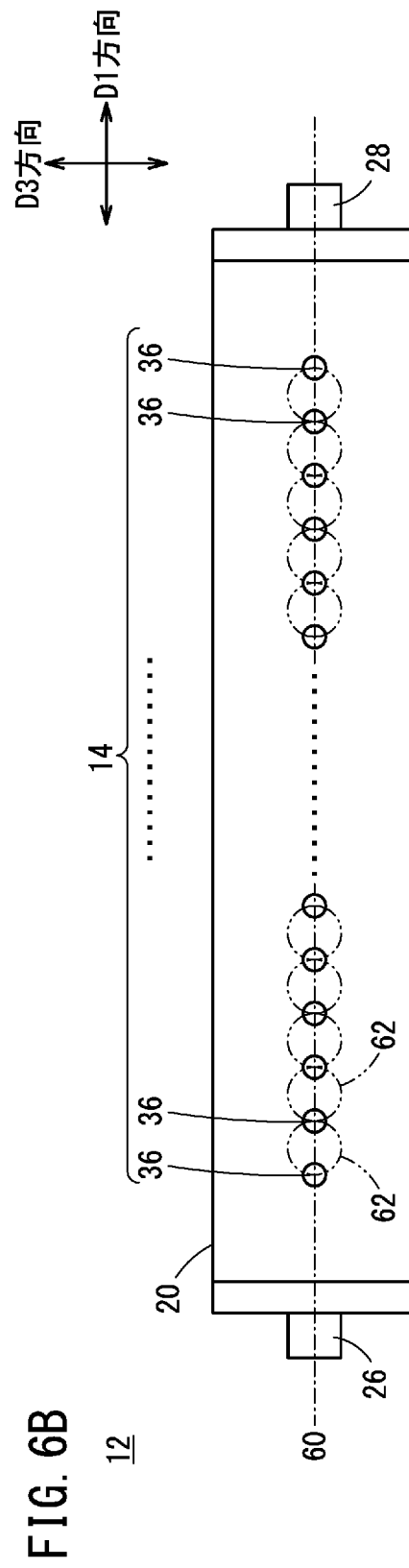
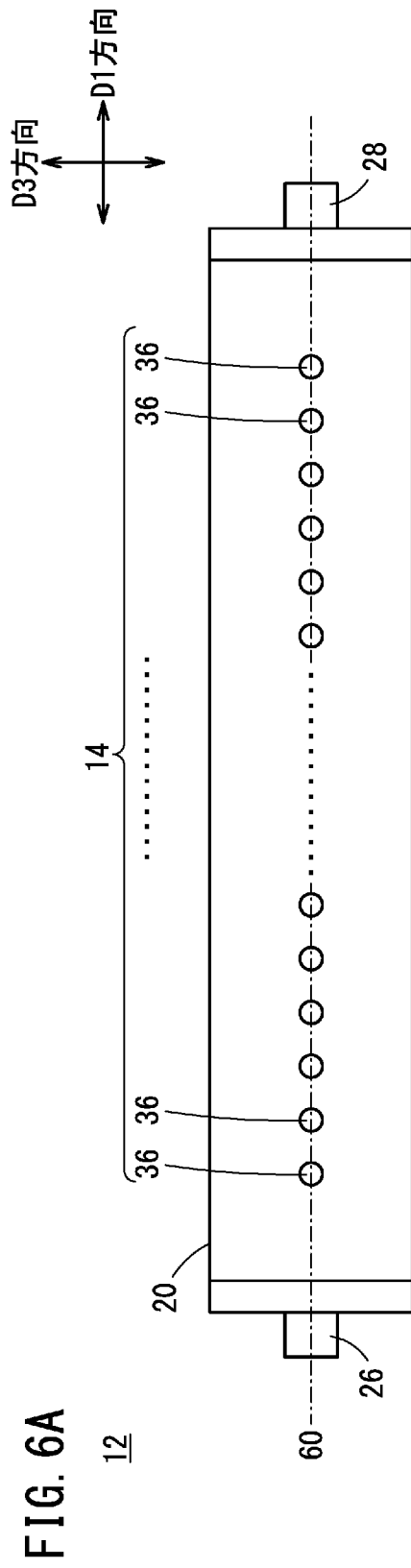


[図5]

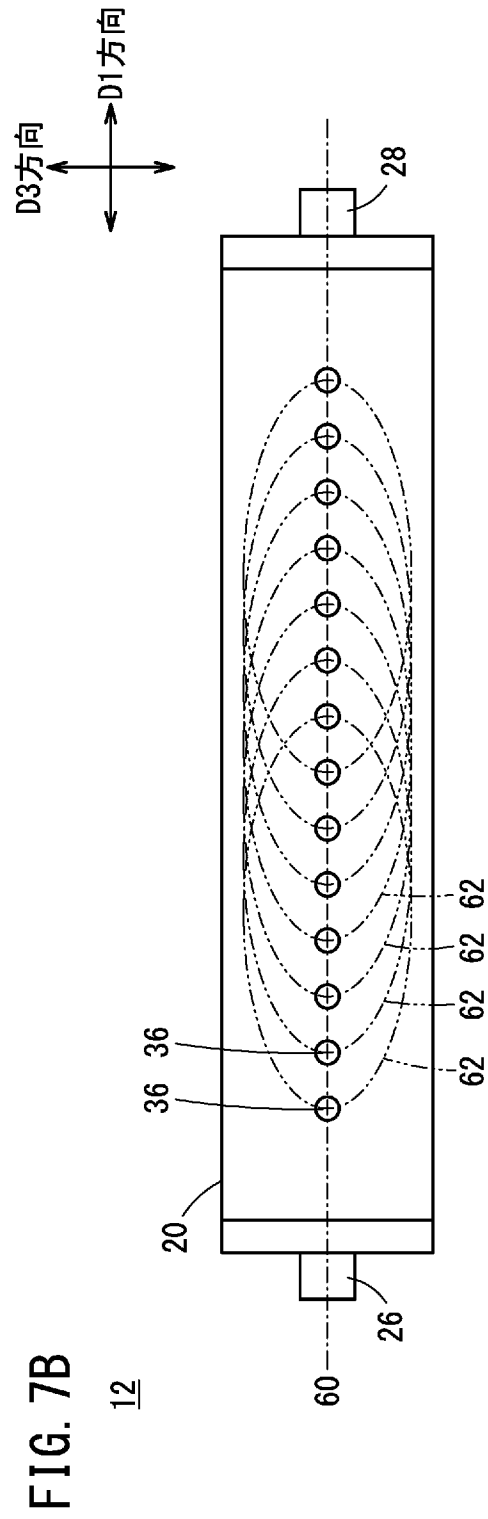
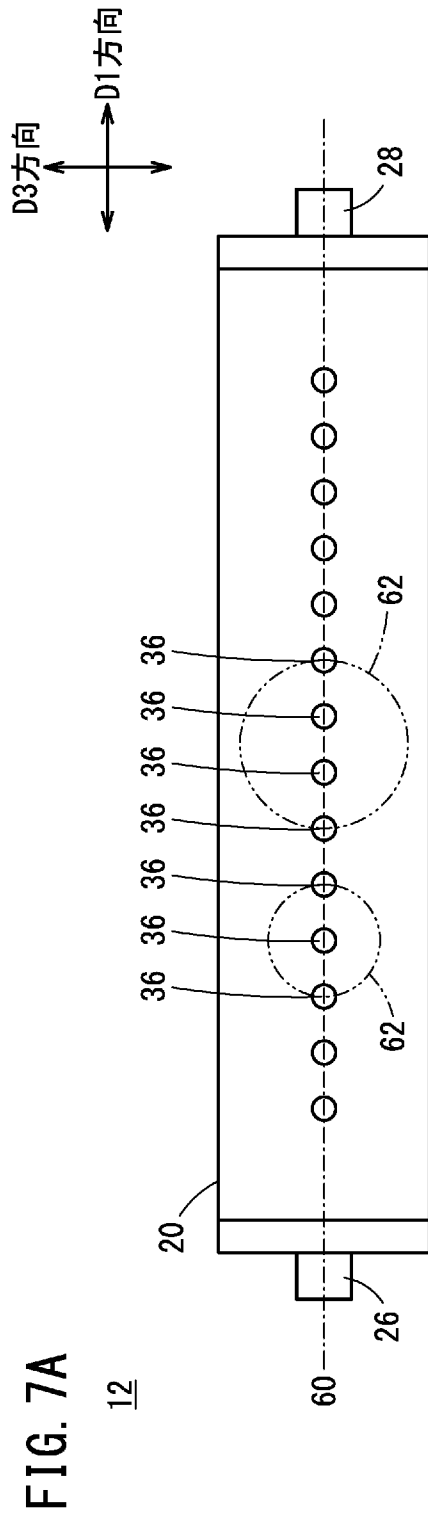
FIG. 5

12

[図6]



[図7]



[図8]

FIG. 8A

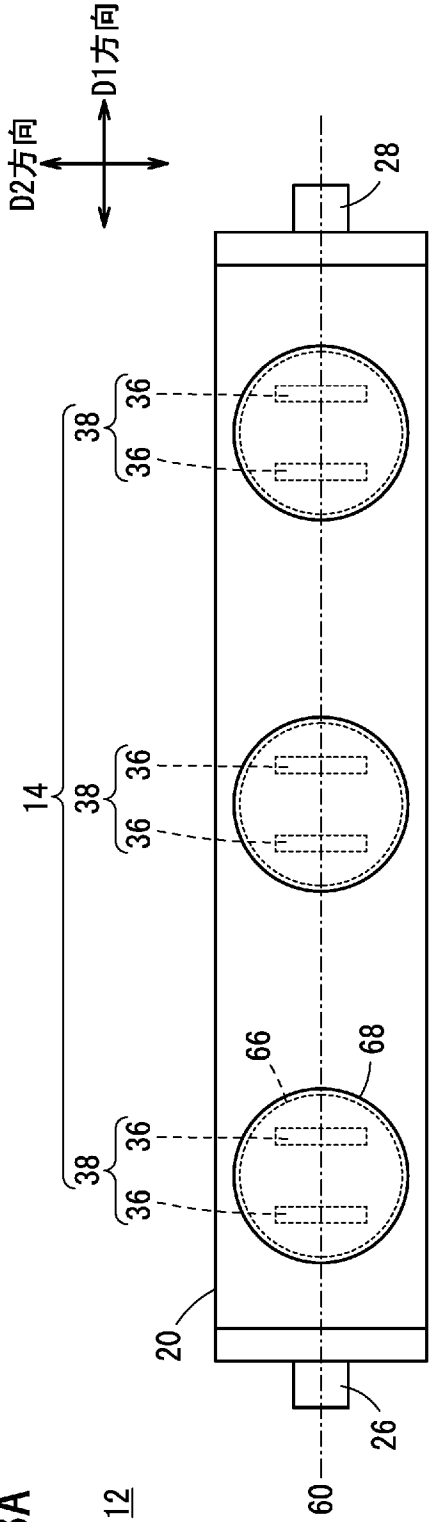
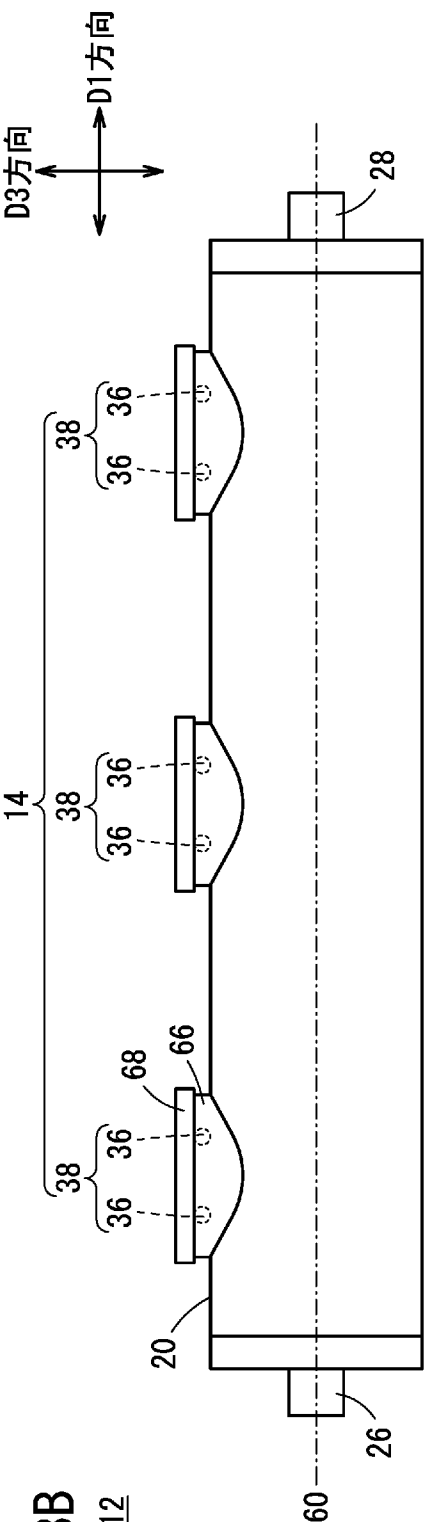
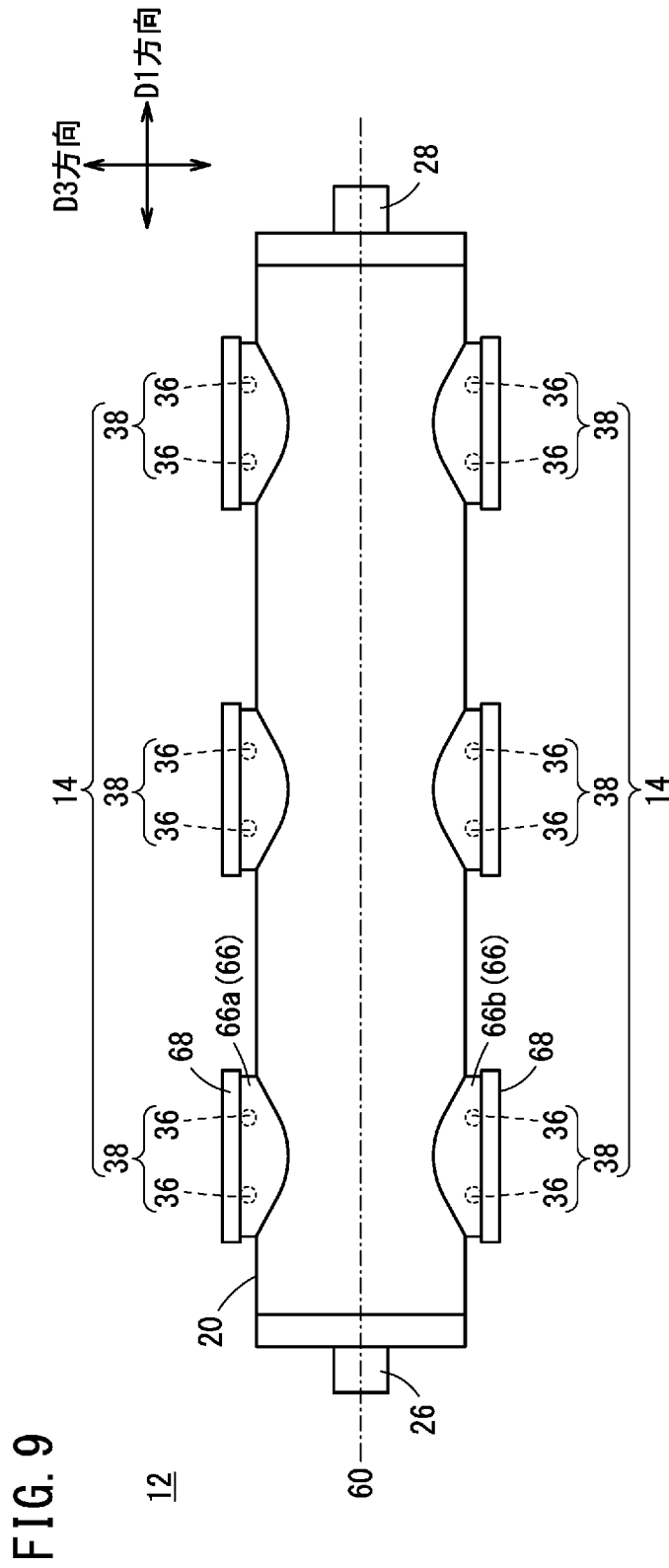


FIG. 8B



[図9]



[図10]

FIG. 10A

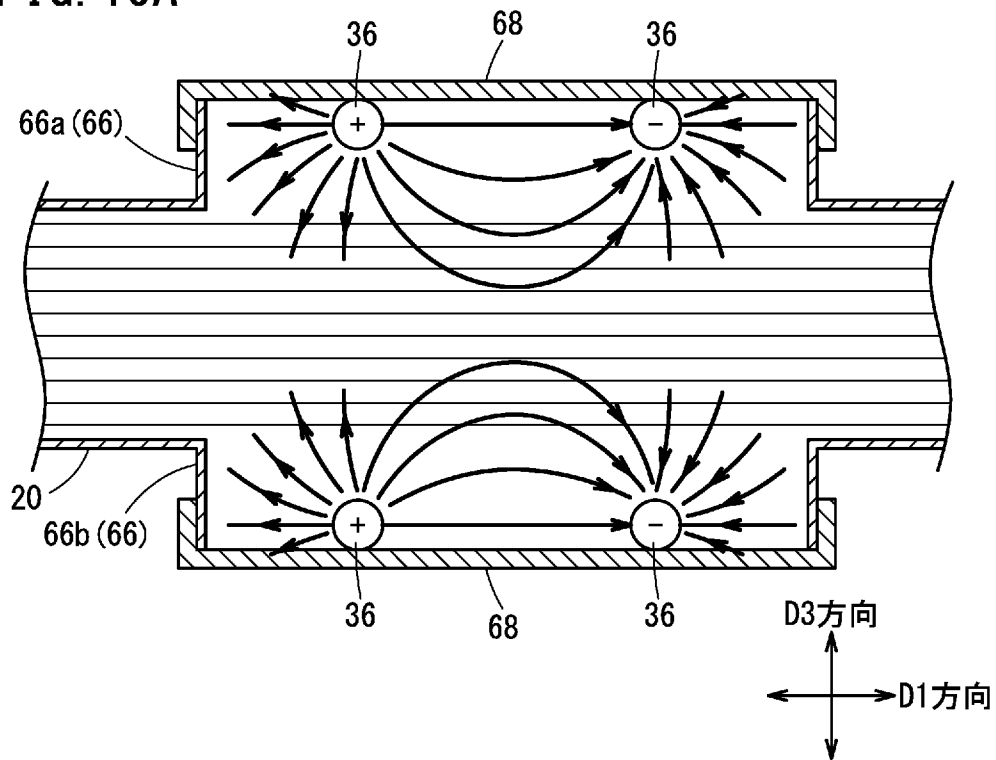
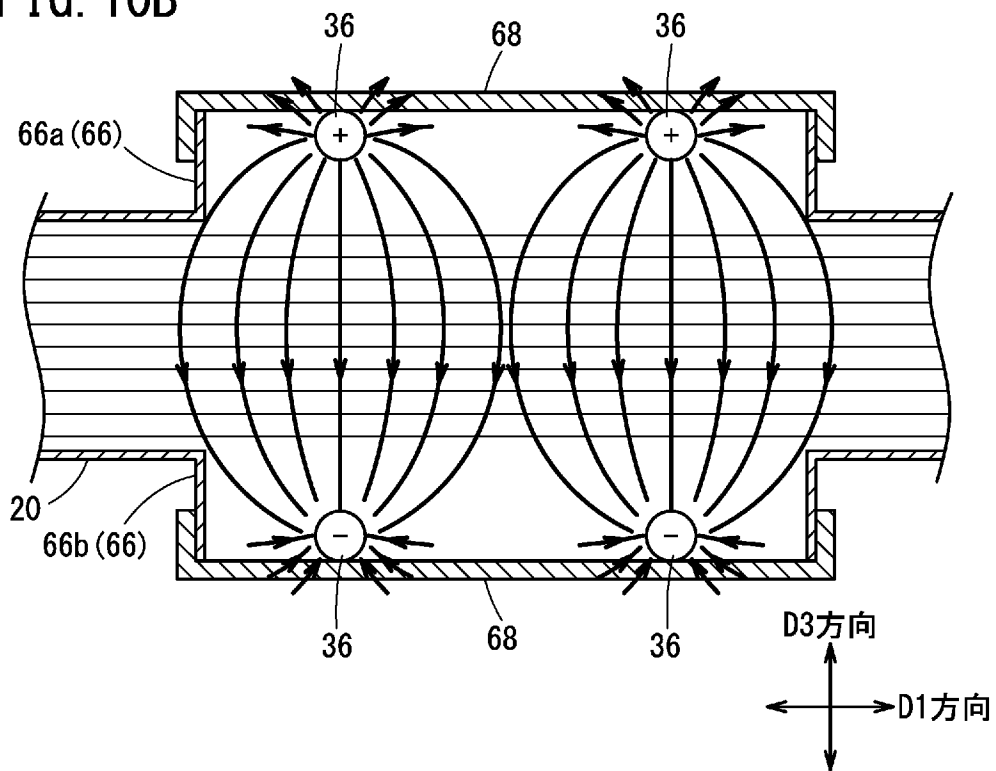
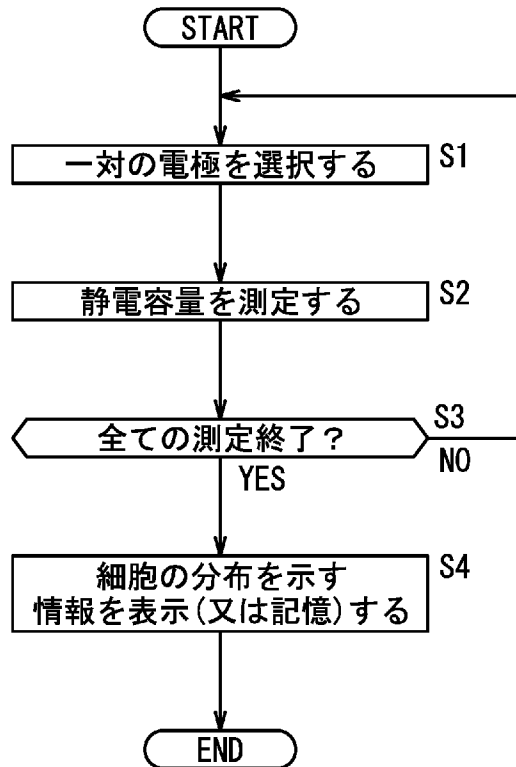


FIG. 10B



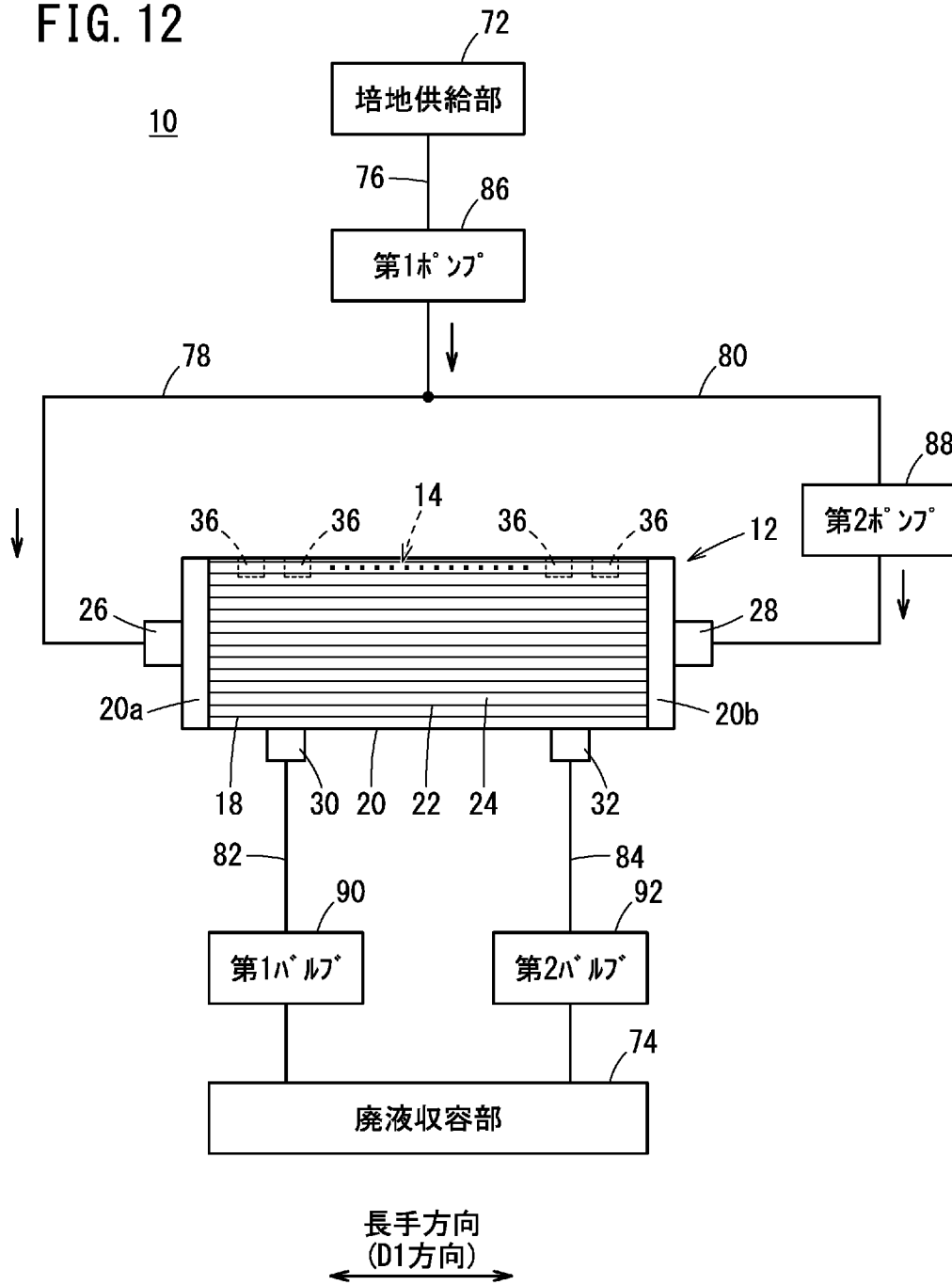
[図11]

FIG. 11



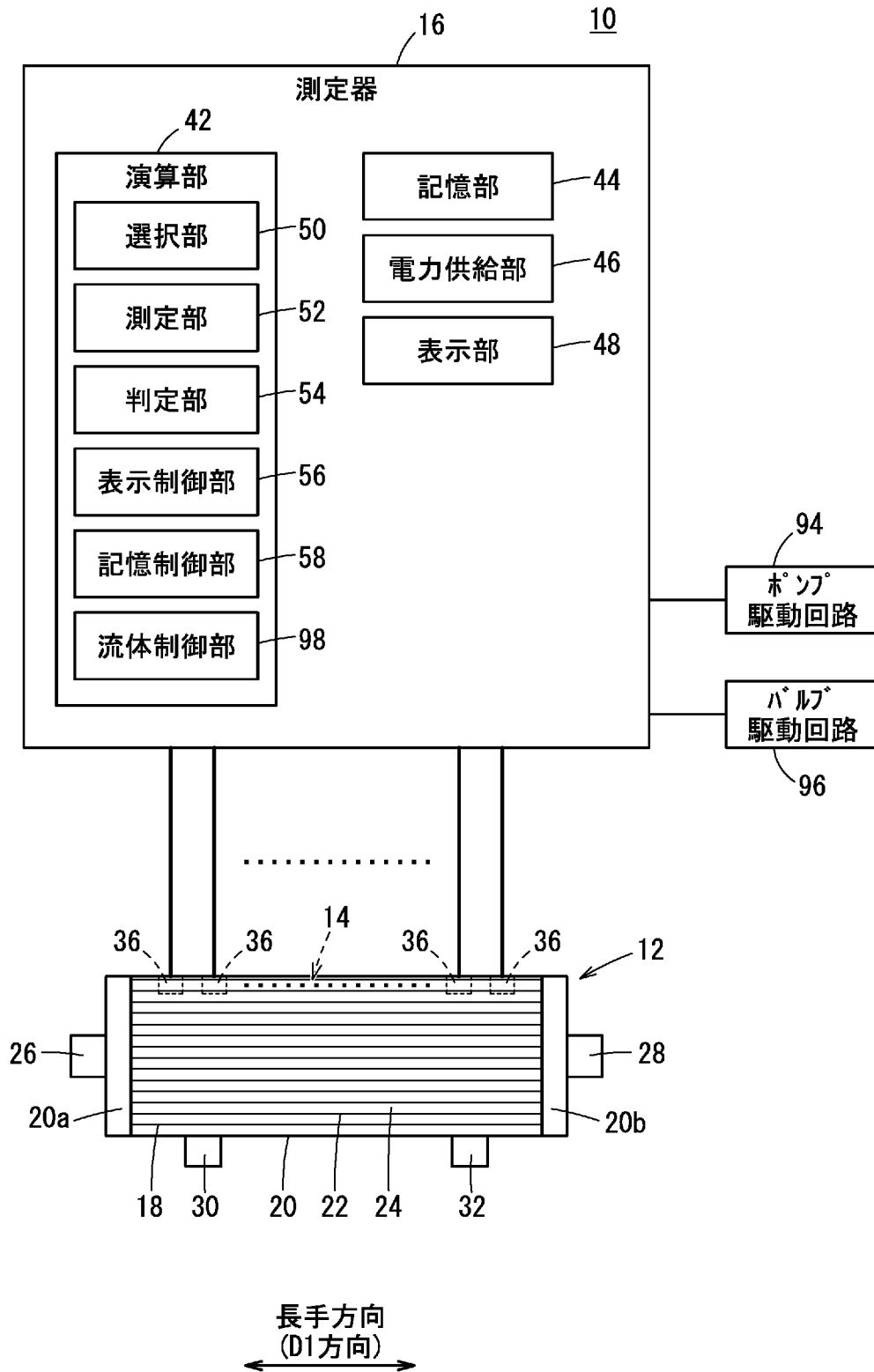
[図12]

FIG. 12



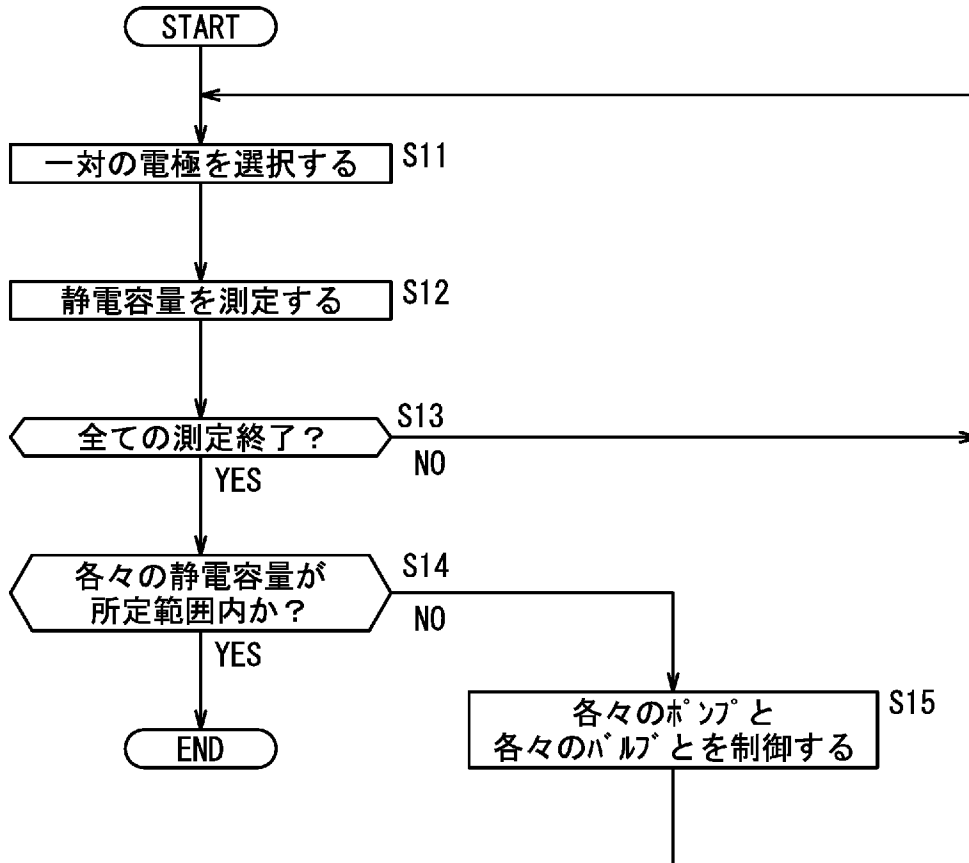
[図13]

FIG. 13



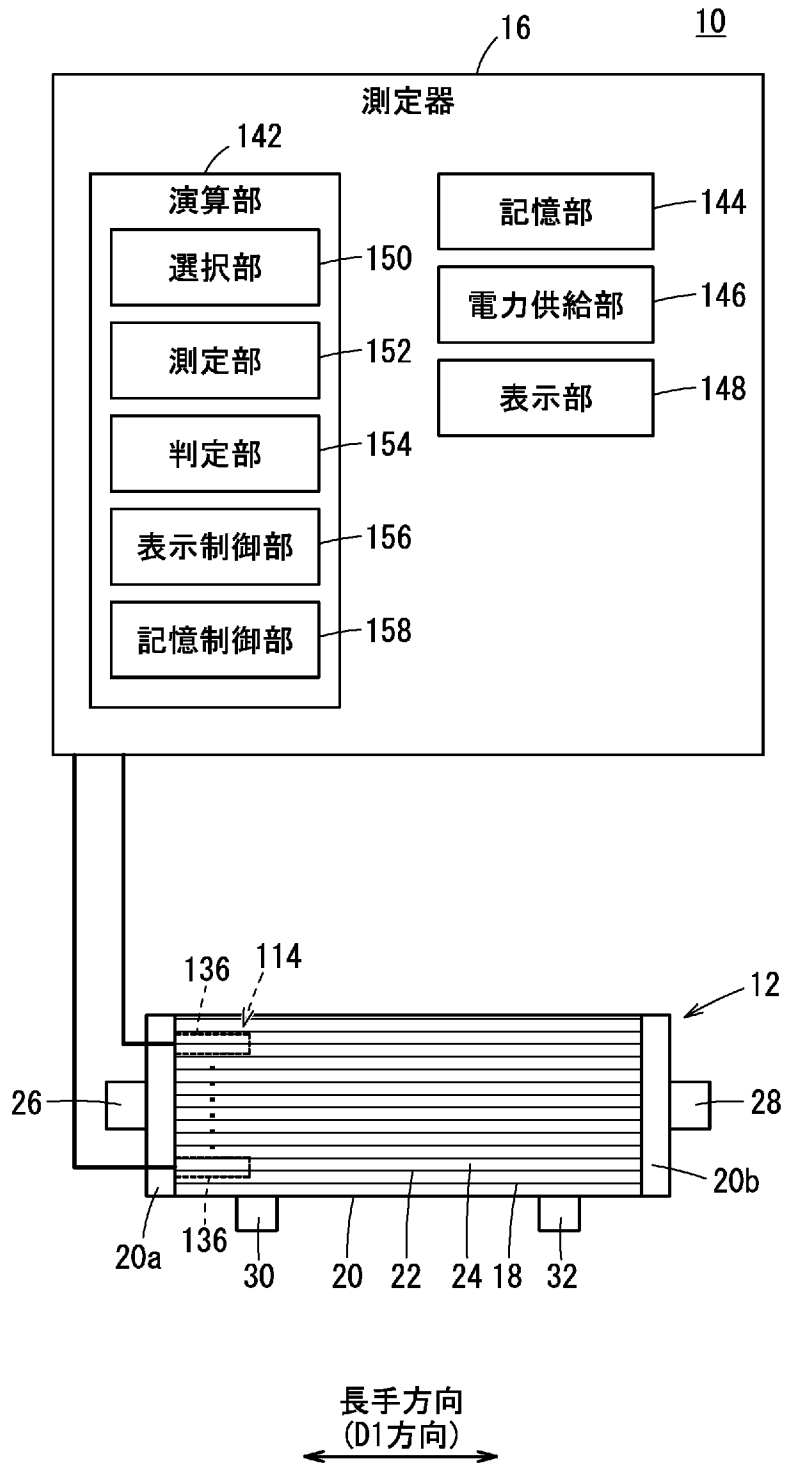
[図14]

FIG. 14



[図15]

FIG. 15



[図16]

FIG. 16A

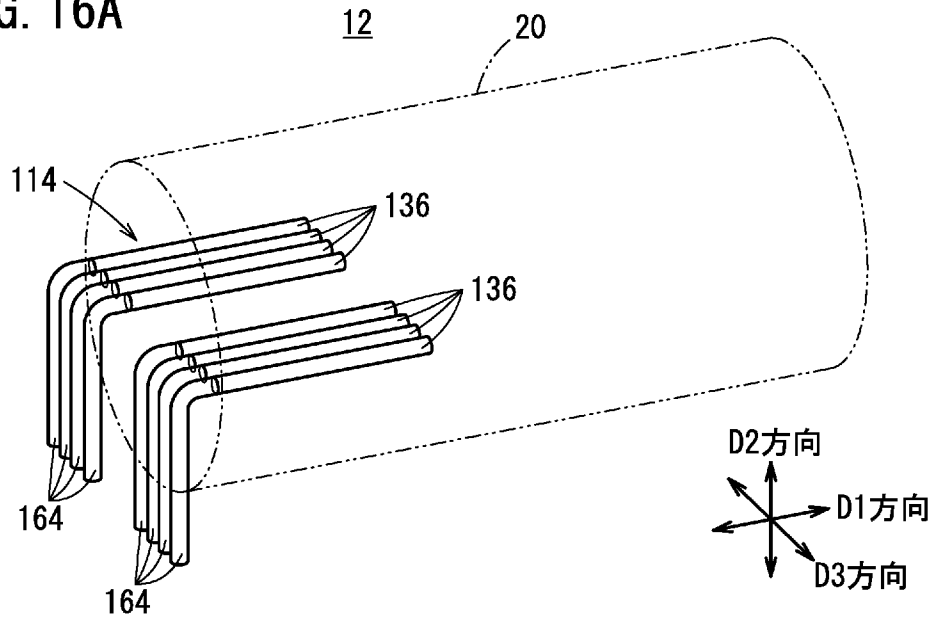
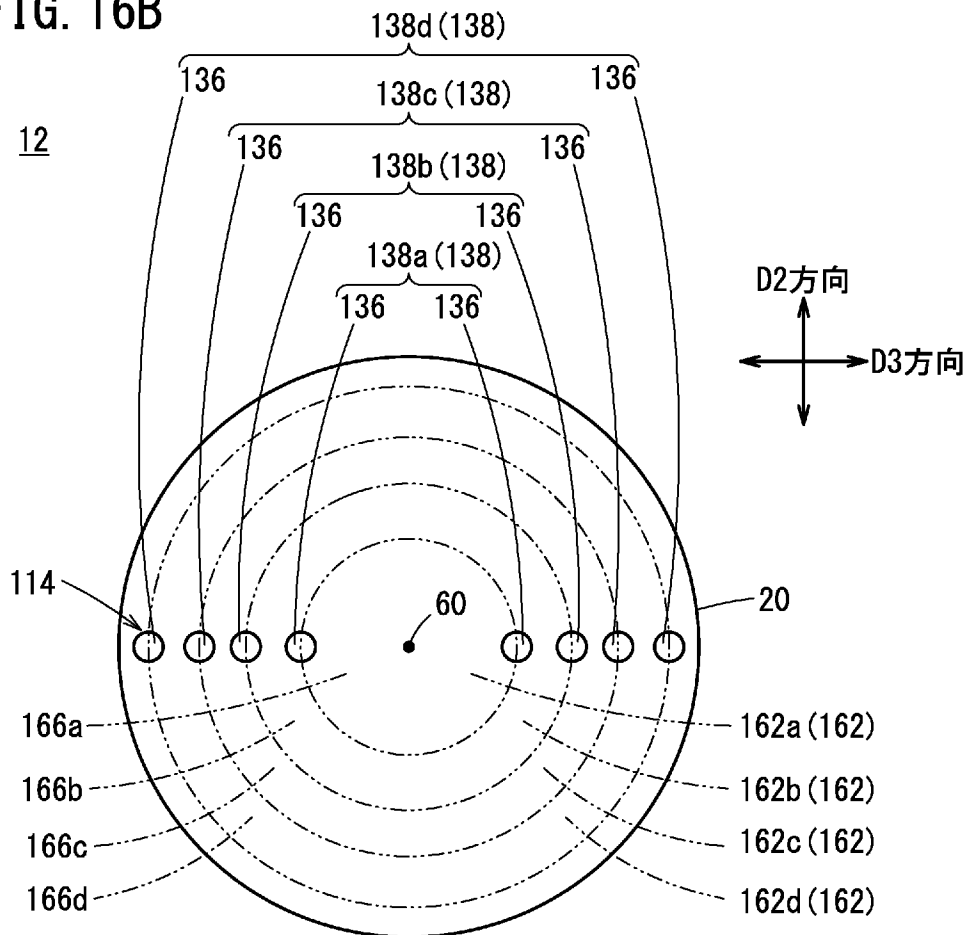
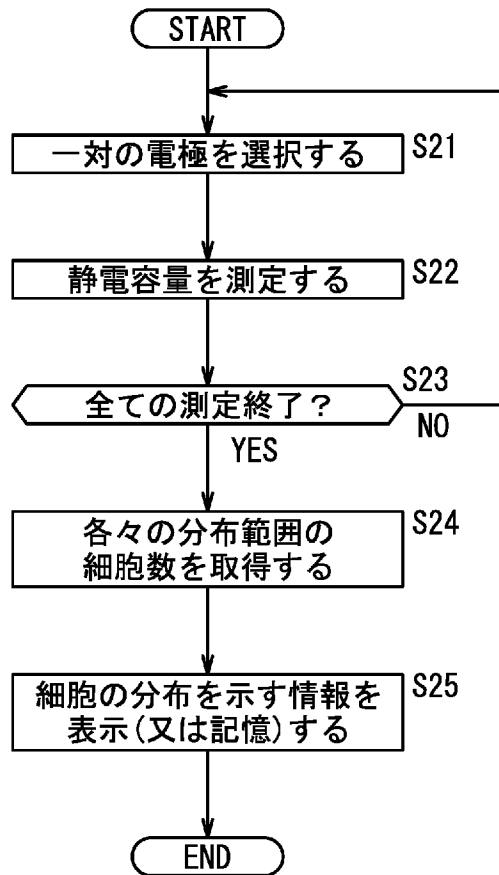


FIG. 16B



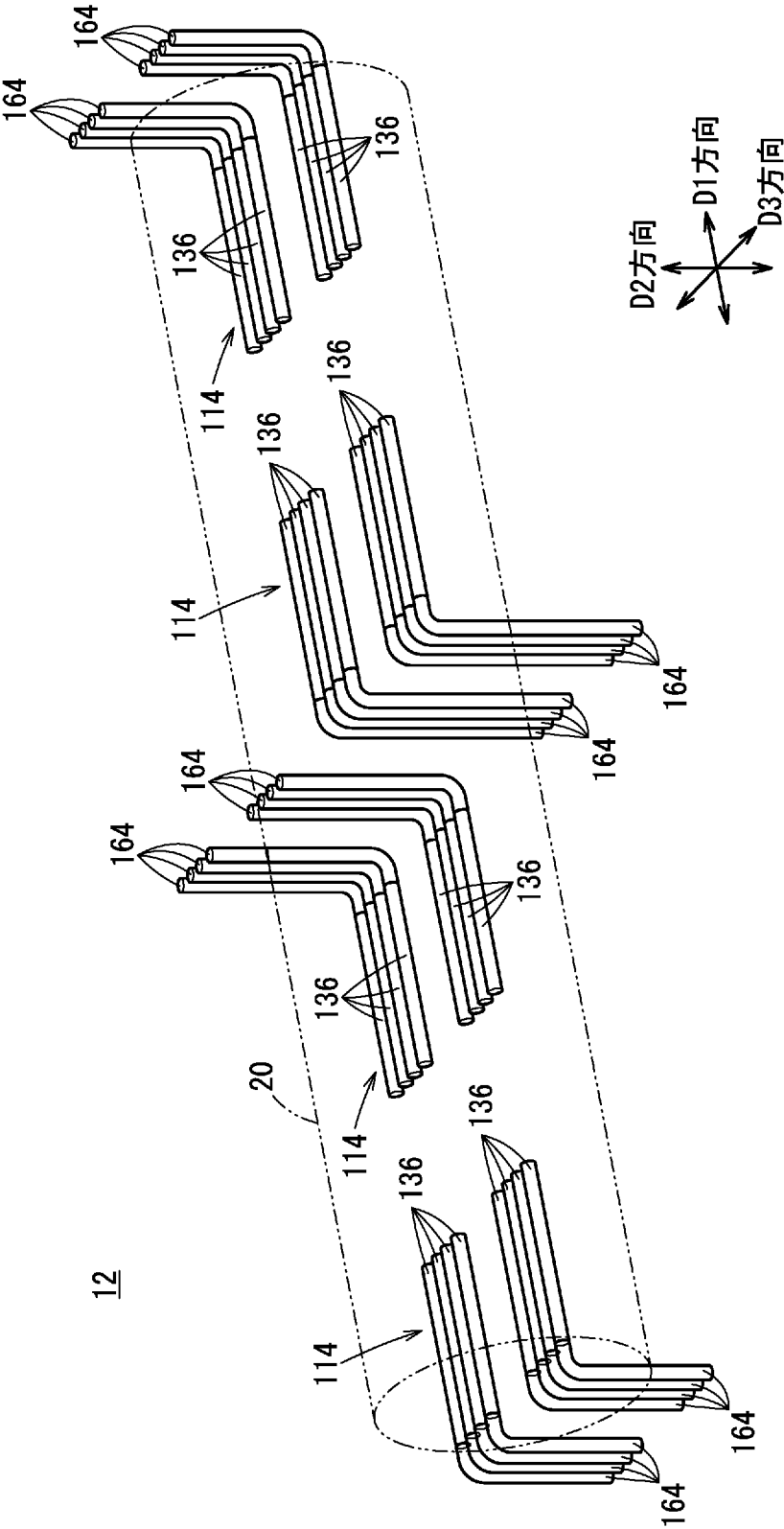
[図17]

FIG. 17



[図18]

FIG. 18



[図19]

FIG. 19B

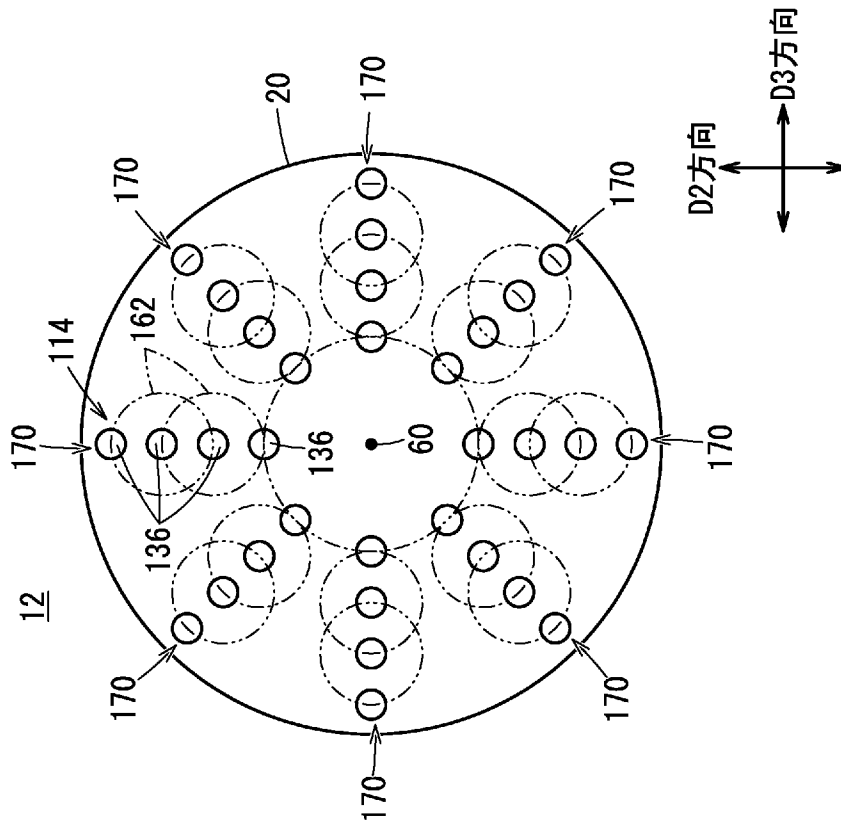
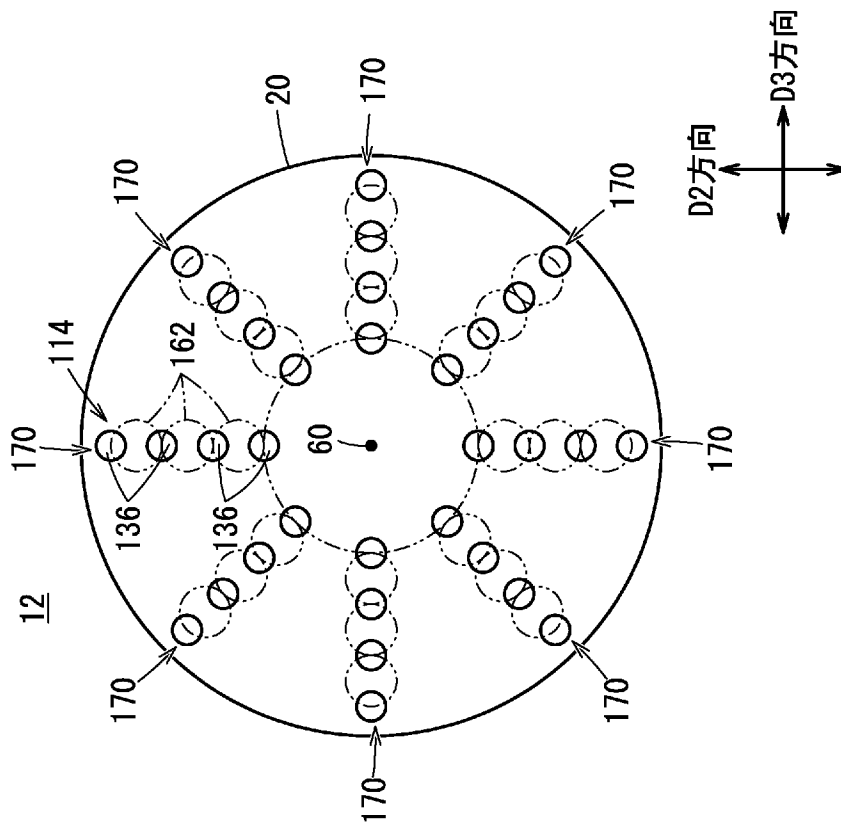


FIG. 19A



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/007194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C12M 1/34*(2006.01)i; *C12Q 1/02*(2006.01)i; *G01N 27/22*(2006.01)i

FI: C12M1/34 A; G01N27/22 C; C12Q1/02; C12M1/34 D; G01N27/22 Z

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)

C12M1/34; C12Q1/02; G01N27/22

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 1971-2024

Registered utility model specifications of Japan 1996-2024

Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/065401 A1 (SHOWA DENKO MATERIALS CO., LTD.) 31 March 2022 (2022-03-31) paragraphs [0040]-[0070], fig. 1-6	1-5, 7-12, 14, 15
A		6, 13
A	WO 2016/013395 A1 (HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) 28 January 2016 (2016-01-28) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2018-126104 A (T & C TECHNICAL KK) 16 August 2018 (2018-08-16) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2021-016359 A (KANEKA CORP.) 15 February 2021 (2021-02-15) entire text, all drawings	1-15
P, A	JP 2023-144814 A (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) 11 October 2023 (2023-10-11) entire text, all drawings	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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

10 April 2024

Date of mailing of the international search report

23 April 2024

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/JP2024/007194

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2022/065401	A1	31 March 2022	US 2023/0374439 A1 pp. 4-8, fig. 1-6 EP 4219675 A1	
WO	2016/013395	A1	28 January 2016	US 2017/0191019 A1 entire text, all drawings	
JP	2018-126104	A	16 August 2018	(Family: none)	
JP	2021-016359	A	15 February 2021	(Family: none)	
JP	2023-144814	A	11 October 2023	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
C12M 1/34(2006.01)i; C12Q 1/02(2006.01)i; G01N 27/22(2006.01)i
FI: C12M1/34 A; G01N27/22 C; C12Q1/02; C12M1/34 D; G01N27/22 Z

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））
C12M1/34; C12Q1/02; G01N27/22

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 1971-2024年
日本国実用新案登録公報 1996-2024年
日本国登録実用新案公報 1994-2024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); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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	WO 2022/065401 A1 (昭和電工マテリアルズ株式会社) 31.03.2022 (2022 - 03 - 31) [0040]-[0070]、図1-6	1-5, 7-12, 14, 15
A		6, 13
A	WO 2016/013395 A1 (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 28.01.2016 (2016 - 01 - 28) 全文、全図	1-15
A	JP 2018-126104 A (株式会社ティ・アンド・シー・テクニカル) 16.08.2018 (2018 - 08 - 16) 全文、全図	1-15
A	JP 2021-016359 A (株式会社カネカ) 15.02.2021 (2021 - 02 - 15) 全文、全図	1-15
P, A	JP 2023-144814 A (テルモ株式会社) 11.10.2023 (2023 - 10 - 11) 全文、全図	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、一般的技术水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“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
10. 04. 2024

国際調査報告の発送日
23. 04. 2024

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）
太田 雄三 4N 3959
電話番号 03-3581-1101 内線 3891

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/JP2024/007194

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2022/065401	A1	31.03.2022	US 2023/0374439 A1 p. 4-8, Fig. 1-6 EP 4219675 A1	
WO	2016/013395	A1	28.01.2016	US 2017/0191019 A1 全文、全図	
JP	2018-126104	A	16.08.2018	(ファミリーなし)	
JP	2021-016359	A	15.02.2021	(ファミリーなし)	
JP	2023-144814	A	11.10.2023	(ファミリーなし)	