

(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
2016年8月11日(11.08.2016)



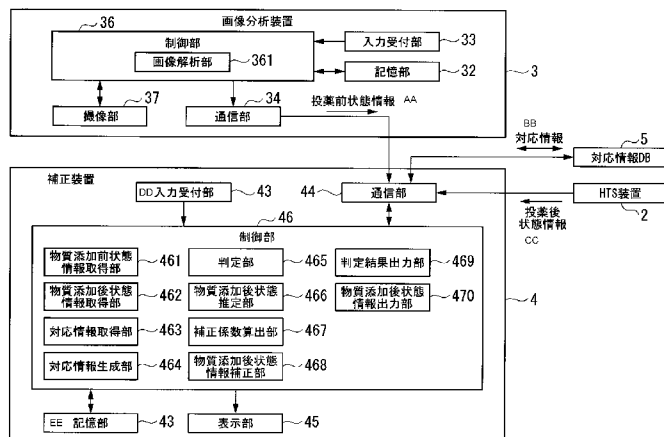
(10) 国際公開番号
WO 2016/125282 A1

- (51) 国際特許分類:
C12Q 1/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/053227
- (22) 国際出願日: 2015年2月5日(05.02.2015)
- (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: 株式会社ニコン(NIKON CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 清田 泰次郎(KIYOTA Yasujiro); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 魚住 孝之(UOZUMI Takayuki); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 新倉 慶一(NIKURA Keiichi); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外(SHIGA Masatake et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2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, 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: CORRECTION DEVICE, DRUG SCREENING SYSTEM, PROGRAM, METHOD FOR PRODUCING DRUG, AND DRUG

(54) 発明の名称: 補正装置、創薬スクリーニングシステム、プログラム、薬品の製造方法、及び薬品



- 2 HTS device
3 Image analysis device
4 Correction device
5 Corresponding information database
EE Storage section
33 DD Input reception section
34 Communication section
36 Control section
37 Imaging section
45 Display section
361 Image analysis section
461 Section of acquiring information on condition before addition of substance
462 Section of acquiring information on condition after addition of substance
463 Corresponding information acquisition section
464 Corresponding information production section
465 Determination section
466 Section of estimating condition after addition of substance
467 Correction coefficient calculation section
468 Section of correcting information on condition after addition of substance
469 Determined result output section
470 Section of outputting information on condition after addition of substance
AA Information on condition before administration of drug
BB Corresponding information
CC Information on condition after administration of drug

(57) Abstract: A correction device is provided with: a first acquisition section for acquiring first condition information that indicates the condition of a first cell before the addition of a substance to the first cell; and a correction section for correcting information that indicates the condition of the first cell after the addition of the substance to the first cell on the basis of second condition information that indicates the condition of a second cell before the addition of the substance to the second cell, information that indicates the condition of the second cell after the addition of the substance to the second cell and the first condition information.

(57) 要約: 補正装置は、第1細胞に対する物質の添加が行われる前の第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得部と、第2細胞に物質の添加が行われる前の第2細胞の状態を示す第2状態情報と、第2細胞に物質の添加が行われた後の第2細胞の状態を示す情報と、第1状態情報とに基づいて、第1細胞に物質の添加が行われた後の第1細胞の状態を示す情報を補正する補正部と、を備える。

WO 2016/125282 A1

WO 2016/125282 A1



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(3))

明 細 書

発明の名称：

補正装置、創薬スクリーニングシステム、プログラム、薬品の製造方法、及び薬品

技術分野

[0001] 本発明は、補正装置、創薬スクリーニングシステム、プログラム、薬品の製造方法、及び薬品に関する。

背景技術

[0002] 例えば細胞の培養工程において、培養に必要な物質を添加する工程がある。また、例えば培養中の細胞に対して物質を添加し、添加した物質に対する細胞の応答を評価する技術が研究・開発されている。

[0003] これに関し、高速に大量の細胞の薬剤に対する応答を評価する H T S (High Throughput Screening) 分析法が知られている（特許文献 1 参照）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開 2 0 1 1 - 1 3 5 8 8 4 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、従来の細胞アッセイ、例えば H T S 分析法、H C A (High Contents Analysis) 分析法等では、評価結果が、添加した物質に対する応答により生じた結果であるのか、細胞に対して物質の添加が行われる前の細胞の状態により生じた結果であるのかを区別することができないことがあり、分析精度の向上が困難であった。

[0006] 本発明は、上記問題に鑑みてなされたものであり、分析精度を向上させることができる補正装置、創薬スクリーニングシステム、プログラム、薬品の製造方法、及び薬品を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0007] 上記問題を解決するために、本発明の一態様は、第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得部と、第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正部と、を備えることを特徴とする補正装置である。
- [0008] また、上記問題を解決するために、本発明の一態様は、上記の補正装置と、前記第1細胞に物質を添加する物質添加装置と、前記第1細胞を観察する細胞観察装置と、を備えることを特徴とする創薬スクリーニングシステムである。
- [0009] また、上記問題を解決するために、本発明の一態様は、コンピューターに、第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得ステップと、第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正ステップと、を実行させるプログラムである。
- [0010] また、上記問題を解決するために、本発明の一態様は、第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得ステップと、第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正ステップと、を有することを特徴とする薬品の製造方法である。
- [0011] また、上記問題を解決するために、本発明の一態様は、上記に記載の薬品の製造方法により製造された薬品である。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、分析精度を向上させることができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]本実施形態に係る分析システムの構成の一例を示す図である。

[図2]対応情報に含まれる情報の一例を示す図である。

[図3]分析システムによる第1細胞の分析における第1細胞の投薬前状態情報と第1細胞の投薬後状態情報とがそれぞれ生成されるまでの流れの一例を模式的に示す図である。

[図4]分析システム1による第1細胞の分析において扱われる4つの状態の関係性を例示する図である。

[図5]画像分析装置と補正装置の機能構成の一例を示す図である。

[図6]補正装置の制御部が行う投薬可否判定処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図7]補正装置の制御部が行う第1細胞の投薬後状態情報の補正処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図8]互いに薬剤種が異なる5つの薬剤A～Eに対する第1細胞の応答を例示する図である。

発明を実施するための形態

[0014] <実施形態>

以下、本発明の実施形態について、図面を参照して説明する。図1は、本実施形態に係る分析システム1の構成の一例を示す図である。分析システム1は、HTS分析装置2と、画像分析装置3と、補正装置4と、対応情報DB(DataBase)5を備える。分析システム1は、HTS分析法によって分析対象となる細胞の分析を行う。細胞の分析とは、当該細胞に対して物質を添加し、添加した物質に対する細胞の応答を評価することを示す。なお、以下では、当該物質として、薬剤を例に挙げて説明するが、当該物質は薬剤に限られず、他の物質であってもよい。

[0015] 分析対象となる細胞とは、例えば、肝細胞等のヒトの臓器を構成する細胞

や神経細胞、i P S (induced Pluripotent Stem) 細胞やE S (Embryonic Stem) 細胞等の幹細胞等であるが、他の細胞であってもよく、ヒトとは異なる動物の細胞であってもよく、植物の細胞であってもよい。

[0016] 以下では、説明の便宜上、図1に示したウェルプレートWPが備える複数のウェルWL (1, ..., n ; nは2以上の整数) 毎に播種された1以上の細胞をまとめて第1細胞と称し、分析システム1が第1細胞に対してHTS分析法によって分析を行う場合について説明する。以下では、説明の便宜上、HTS分析法による第1細胞の分析を、単に第1細胞の分析と称して説明する。また、以下では、ウェルと称した場合、ウェルWLのうちのいずれか1つのウェルを示すとする。

[0017] 分析システム1が行う第1細胞の分析とは、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に播種された第1細胞に対する分析である。また、分析される第1細胞の総数は、数千～数百万個程度である。第1細胞の分析では、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に播種された第1細胞に対して所定の薬剤を添加し、所定の薬剤が添加された第1細胞を所定期間培養する。

[0018] また、本実施の形態において第1細胞の分析では、第1細胞に対して所定の薬剤が添加されたことにより生成された新規生理活性化合物の量を示す指標を、所定期間培養された当該第1細胞に対して、例えば、蛍光試薬を添加することにより検出する。すなわち、第1細胞の分析では、蛍光試薬が添加された第1細胞が発する蛍光強度によって検出することにより第1細胞を検出する。

[0019] 分析システム1は、第1細胞の分析において、蛍光試薬が第1細胞に対して添加された後のウェルプレートWPが備える複数のウェル毎の輝度を光電子増倍管によって検出する。ウェルの輝度とは、ウェル内において平均された輝度を示す。この分析システム1が光電子増倍管によって検出するウェル毎の輝度が、この一例において各ウェルに播種された第1細胞に所定の薬剤が添加された後の第1細胞の状態を示す指標である。この指標は、換言すると、第1細胞に対する当該薬剤の添加による第1細胞の応答である。つまり

、分析システム 1 は、第 1 細胞の分析において、ウェル毎の輝度を第 1 細胞の応答を示す指標として提示（出力、表示）する。

[0020] 本実施形態における分析システム 1 は、このような第 1 細胞の分析において、分析精度を向上させる。この分析精度を向上させる方法により、例えば、ユーザーは、創薬スクリーニングにおいて、第 1 細胞に対して有効な薬剤（薬品）を複数の薬剤の中から精度よく選別することができる。その結果、精度が悪いことに起因する実験回数の増大や投薬に係るコストを抑制し、選別された第 1 細胞に有効な薬剤をより安価により早く製造することができる。すなわち、当該方法を含む薬剤の製造方法は、第 1 細胞に有効な薬剤を、精度よく、そしてより安価により早く製造することができる。以下では、分析システム 1 が第 1 細胞の分析において分析精度を向上させる方法について詳しく説明する。

[0021] なお、以下では、説明の便宜上、ある細胞 X に対して所定の薬剤を添加することを、細胞 X に対して投薬を行うと称して説明する。また、以下では、第 1 細胞に対して投薬が行われた後の第 1 細胞の状態を示す指標を、第 1 細胞に対して投薬が行われた後の第 1 細胞の状態と称して説明する。

[0022] このように、本実施形態では、創薬スクリーニングにおける薬剤の添加の例で説明するが、本願発明はこれに限定されるものではなく、例えば、幹細胞からの分化工程におけるタンパクや遺伝子等の物質の添加或いは導入に対しても適用可能である。

すなわち、本願発明は、細胞に対して何らかの物質を添加或いは導入する工程を含む分野で適用可能なものである。

[0023] この一例において、分析システム 1 は、H T S 分析装置 2 と補正装置 4 が有線により通信可能に接続されている。なお、H T S 分析装置 2 と補正装置 4 は、無線により通信可能に接続されていてもよい。また、画像分析装置 3 と補正装置 4 は、有線により通信可能に接続されている。なお、画像分析装置 3 と補正装置 4 は、無線により通信可能に接続されていてもよい。また、補正装置 4 と対応情報 D B 5 は、有線により通信可能に接続されている。な

お、補正装置4と対応情報DB5は、無線により通信可能に接続されていてもよい。

[0024] HTS分析装置2は、ある細胞種の細胞X（この一例において、第1細胞や、後述する第2細胞）に対して投薬が行われた後の細胞Xの状態（すなわち、前述の輝度）を検出する。以下では、説明の便宜上、HTS分析装置2により細胞Xに対して投薬が行われた後の細胞Xの状態を検出することを、HTS分析装置2による分析と称して説明する。HTS分析装置2は、検出した情報であって、細胞Xに対して投薬が行われた後の細胞Xの状態を示す情報を補正装置4に出力（送信）する。以下では、説明の便宜上、細胞Xに対して投薬が行われた後の細胞Xの状態を、細胞Xの投薬後状態と称し、細胞Xに対して投薬が行われた後の細胞Xの状態を示す情報を、細胞Xの投薬後状態情報と称して説明する。

[0025] ここで、細胞種とは、組織や動物種によって分類されるものであり、例えば、ヒト子宮頸癌細胞、ヒト腎臓細胞、マウス線維芽細胞等である。また、細胞株とは、細胞種（組織や動物種）が同じであっても、由来や遺伝子型の違いによって分類されるものであり、例えば、HeLa細胞、HeLa S3細胞、QG-U細胞等である。より具体的には、例えば、細胞種が子宮頸癌細胞の場合、細胞株には、HeLa細胞（由来：30代黒人）、QG-U細胞（由来：日本人子宮頸部癌）、HeLa S3細胞（由来：HeLaの垂株の一つでコロニー形成率が非常に高いことで知られる。）がある。また、細胞種として腎臓細胞の場合、細胞株には、HEK293細胞（由来：ヒト胎児腎細胞）、HEK293T細胞（由来：由来：HeLaの垂株の一つ。SV40 large T antigenを発現しているヒト胎児腎細胞）、HeLa S3細胞（由来：HeLaの垂株の一つ。MoMLVのgag/polを発現するパッケージング細胞株で知られる）がある。

[0026] 画像分析装置3は、撮像部37を備える顕微鏡であり、撮像部37で撮像された画像を解析する解析部（例えば、後述する画像解析部361）を備えるものである。なお、解析部は、顕微鏡とは別体に設けられてもよく、例え

ば、P C (Personal Computer) 等であってもよい。画像分析装置 3 は、ユーザーから受け付けられた操作に基づいて、H T S 分析装置 2 による分析が行われる前の細胞 X (すなわち、投薬が行われる前の細胞 X) の画像を撮像部 3 7 により撮像する。撮像部 3 7 により撮像される画像は、例えば、位相差画像である。以下では、説明の便宜上、撮像部 3 7 により撮像される画像が位相差画像である場合について説明する。画像分析装置 3 は、撮像された画像に基づいて、H T S 分析装置 2 による分析が行われる前の細胞 X の状態を検出する。なお、画像分析装置 3 で分析される画像は、細胞へのダメージが少ない位相差画像が適しているが、これに限られず、例えば、蛍光試薬を添加し取得した蛍光画像や、明視野観察画像、暗視野観察画像、微分干渉観察画像等の非侵襲観察により得られる画像であってもよい。

[0027] 細胞 X に対して投薬が行われる前の細胞 X の状態は、この一例において、各ウェル内における複数の細胞 X のうちの生細胞数と、各ウェル内における複数の細胞 X のうちの死細胞数と、各ウェル内の細胞 X の良し悪しを示す情報と、各ウェル内の異物数とによって表される。生細胞数とは、生きている細胞の数を示す。死細胞数とは、死んでいる細胞の数を示す。細胞 X の良し悪しは、例えば、レベル 1 ~ レベル N (N は、2 以上の整数であり、例えば、5) までの 2 以上の段階によって表される。この一例において、レベル 1 が最も悪いことを表し、レベル N が最も良いことを表す。また、細胞 X の良し悪しが当該 2 以上の段階のいずれに該当するかは、各ウェル内における播種の失敗の有無や、細胞 X の形、細胞 X が形成する集団の疎密等によって決定される。異物とは、異型細胞や、ウェル内のゴミ等を示す。

[0028] 画像分析装置 3 は、播種の失敗の有無や、細胞 X の形、複数の細胞 X が形成する集団の疎密、異物等を、記憶部 3 2 に予め記憶されたリファレンス画像に基づくパターンマッチング等の手法によって検出する。すなわち、画像分析装置 3 は、撮像部 3 7 から取得した位相差画像から検出した細胞の形や細胞の集まり度合い、細胞以外の物体等をリファレンス画像と比較することにより、播種の失敗の有無や、細胞 X の形、細胞 X の疎密、異物等を検出す

る。なお、画像分析装置 3 は、パターンマッチング以外の他の手法によって播種の失敗の有無や、細胞 X の形、細胞 X の疎密、異物、培地の量、pH、培地の良否等を検出する構成であってもよい。また、画像分析装置 3 は、細胞単体毎に、細胞の形状、細胞の面積、細胞の輝度等を検出してもよい。また、画像分析装置 3 は、複数の細胞からなる細胞集団毎に、細胞間距離を測定することで細胞の凝集や細胞の分散状態、細胞の密度等を検出してもよい。なお、細胞の凝集や細胞の分散状態は、ウェルへの細胞の播種の失敗の有無の判断指標となる。

[0029] 以下では、説明の便宜上、HTS 分析装置 2 を用いた例を示し、HTS 分析装置 2 による分析が行われる前の細胞 X の状態を画像分析装置 3 によって検出することを、画像分析装置 3 による分析と称して説明する。画像分析装置 3 は、検出した情報であって、HTS 分析装置 2 による分析が行われる前（すなわち、投薬が行われる前）の細胞 X の状態を示す情報に、撮像部 37 により当該細胞 X が撮像された位相差画像を対応付けて補正装置 4 に出力（送信）する。

[0030] 以下では、説明の便宜上、投薬が行われる前の細胞 X の状態を、細胞 X の投薬前状態と称し、細胞 X の投薬前状態を示す情報を、細胞 X の投薬前状態情報と称して説明する。また、以下では、細胞 X の投薬前状態情報と称した場合、細胞 X の投薬前状態情報には、細胞 X に投薬が行われる前の細胞 X が撮像された位相差画像が対応付けられているとして説明する。

[0031] 撮像部 37 は、例えば、集光された光を電気信号に変換する撮像素子である CCD (Charge Coupled Device) や CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 等を備えたカメラである。

[0032] 補正装置 4 は、HTS 分析装置 2 から第 1 細胞の投薬後状態情報を取得する。また、補正装置 4 は、画像分析装置 3 から第 1 細胞の投薬前状態情報を取得する。第 1 細胞の投薬前状態情報は、第 1 状態情報の一例である。また、補正装置 4 は、対応情報 DB 5 から対応情報を取得する。対応情報とは、第 2 細胞の投薬前状態情報と、第 2 細胞の投薬後状態情報とが対応付けられ

た情報である。

[0033] 第2細胞とは、例えば、過去に画像分析装置3とHTS分析装置2のそれぞれにより分析が行われた細胞を示し、好ましくは第1細胞の細胞種と細胞種が同一の細胞である。第2細胞は、細胞腫が第1細胞の細胞種と同一の細胞であるものの他、例えば、細胞集団の密集度合が第1細胞の細胞集団の密集度合と略同一又は類似している細胞や、細胞集団の密度が第1細胞の細胞集団の密度と略同一又は類似している細胞、細胞集団の細胞間距離が第1細胞の細胞集団の細胞間距離と略同一又は類似している細胞、細胞集団の細胞数が第1細胞の細胞集団の細胞数と略同一又は類似している細胞、異物の存在の有無等が第1細胞の細胞集団における異物の存在の有無と略同一又は類似している細胞等であってもよい。すなわち、対応情報とは、第2細胞に対して投薬が行われた前後の状態が対応付けられた情報であり、第2細胞の細胞種と細胞種が同一の細胞に対して何らかの薬剤を投薬した場合の薬剤に対する応答の出方と、当該細胞の投薬前状態とを表す情報である。好ましくは対応情報とは、第1細胞の細胞種と細胞種が同一の第2細胞に対して投薬が行われた前後の状態が対応付けられた情報であり、第2細胞の細胞種と細胞種が同一の細胞に対して何らかの薬剤を投薬した場合の薬剤に対する応答の出方と、当該細胞の投薬前状態との相関を表す情報である。

[0034] 補正装置4は、画像分析装置3から取得した第1細胞の投薬前状態情報と、対応情報DB5から取得した対応情報とに基づいて、第1細胞の投薬後状態を推定する。補正装置4は、推定した第1細胞の投薬後状態に基づいて、HTS分析装置2から取得した第1細胞の投薬後状態情報を補正するための補正係数を算出する。補正装置4は、算出した補正係数に基づいて、HTS分析装置2から取得した第1細胞の投薬後状態情報を補正する。これにより、補正装置4は、第1細胞の投薬前状態に起因する第1細胞の投薬後状態情報のばらつき（誤差、ノイズ）を補正することができ、その結果、分析精度を向上させることができる。

[0035] また、補正装置4は、推定した前述の第1細胞の投薬後状態に基づいて投

薬可否判定を行う。補正装置4は、投薬可否判定により、第1細胞に対して投薬を行うべきか否かを判定する。換言すると、補正装置4は、ウェルに播種された第1細胞の投薬前状態が分析に適さない状態であるか否かを判定する。分析に適さない状態とは、推定された第1細胞の投薬後状態が、第1細胞に対する投薬の影響が第1細胞の投薬後状態に反映されない状態、又は第1細胞に対する投薬の影響が第1細胞の投薬後状態に過剰に反映されてしまう状態である。補正装置4は、例えば、分析に適さない状態であるか否かを、所定条件を満たすか否かによって判定する。所定条件には、以下に示した条件1)～条件4)が含まれる。

[0036] 条件1) ウェル内の細胞数が所定の閾値未満であること

条件2) ウェル内の細胞に対するパターンマッチング等で、細胞状態が悪いものと認識された細胞数が所定数以上であること

条件3) 視野内に異常な物体が発見されること

条件4) 培地の状態が悪いと判断されること

[0037] 補正装置4は、ウェルに播種された第1細胞の投薬前状態が上記の条件1)～条件4)のうちいずれか1つを満たす場合、分析に適さない状態であると判定する。条件1)を満たす状態は、例えば、播種時の細胞数が足りなかった場合や、細胞の状態が悪くて細胞が接着しなかった場合、播種後の培養が上手くいかなかった場合等に生じる。このような場合、第1細胞の投薬後状態は、第1細胞に添加した薬剤に有意な効果が無かった場合であっても、第1細胞に添加した薬剤に有意な効果があったかのような状態として検出されてしまう。例えば、細胞数を減少させることを目的とする化合物、すなわち対象細胞の活性を阻害するような化合物を薬剤として第1細胞に添加した場合、当該薬剤に有意な効果が無かったとしても、第1細胞の投薬後状態が、当該薬剤に有意な効果があったかのような状態として検出されてしまうことがある。このような理由から、第1細胞の投薬前状態は、上記の条件1)を満たしている場合、分析に適さない状態と考えられる。

[0038] また、条件2)を満たす状態は、例えば、投薬前の段階で第1細胞の状態

が悪くなっている（例えば、マイコプラズマ感染を起こしている）等の場合に生じることがある。このような場合、条件 1）を満たす状態と同様に、第 1 細胞の投薬後状態は、第 1 細胞に添加した薬剤に有意な効果が無かった場合であっても、第 1 細胞に添加した薬剤に有意な効果があったかのような状態として検出されてしまう。従って、第 1 細胞の投薬前状態は、上記の条件 2 を満たしている場合、分析に適さない状態と考えられる。

[0039] また、条件 3）を満たす状態は、例えば、カビ等が混入した場合等に生じる。このような場合、混入したカビ等の異常な物体は、第 1 細胞に対して添加する薬剤と何らかの反応を起こす可能性があり、想定と異なる薬剤効果、すなわちノイズを発生させてしまう場合がある。従って、第 1 細胞の投薬前状態は、上記の条件 3 を満たしている場合、分析に適さない状態と考えられる。

[0040] また、条件 4）を満たす状態は、例えば、pH 等の培地の状態に異常がある（所望の実験条件を満たすように整えられていない）場合等に生じる。このような場合、条件 3 を満たす状態と同様に、培地の状態の異常は、第 1 細胞に対して添加する薬剤と何らかの反応を起こす可能性があり、想定と異なる薬剤効果、すなわちノイズを発生させてしまう場合がある。従って、第 1 細胞の投薬前状態は、上記の条件 4 を満たしている場合、分析に適さない状態と考えられる。

[0041] このように上記の条件 1～条件 4 のうちのいずれか 1 つが満たされた場合、すなわち所定条件が満たされた場合、補正装置 4 は、第 1 細胞の投薬前状態が分析に適さない状態である、すなわち投薬すべきではないと判定する。一方、所定条件が満たされない場合、補正装置 4 は、第 1 細胞の投薬前状態が分析に適した状態、すなわち投薬すべきであると判定する。

[0042] 補正装置 4 は、例えば、当該投薬可否判定の結果を、表示部に表示させる。これにより、ユーザーは、投薬すべきではないウェル内の第 1 細胞に対して投薬することを抑制することができる。すなわち、補正装置 4 は、不必要な投薬に係る金銭的・時間的コストの増大を抑制することができる。また、

第1細胞の状態が分析に適さない状態のまま第1細胞に投薬を行うと、分析システム1は、第1細胞の所定の薬剤に対する応答を誤って検出してしまう場合がある。補正装置4の投薬可否判定は、このような誤検出を抑制し、その結果、分析精度を向上させることができる。

[0043] また、補正装置4は、画像分析装置3とHTS分析装置2のそれぞれにより第1細胞に対する分析が行われるより前に、予め対応情報を生成する。より具体的には、補正装置4は、画像分析装置3から参照する細胞となる第2細胞の投薬前状態情報を取得する。また、補正装置4は、HTS分析装置2から第2細胞の投薬後状態情報を取得する。補正装置4は、画像分析装置3から取得した第2細胞の投薬前状態情報と、HTS分析装置2から取得した第2細胞の投薬後状態情報とを対応付けた対応情報を生成する。補正装置4は、生成した対応情報を、対応情報DB5に記憶させる。

[0044] 対応情報DB4は、前述した対応情報を記憶するサーバー（データベースサーバー）である。ここで、図2を参照して、対応情報DB5が記憶する対応情報について説明する。図2は、対応情報に含まれる情報の一例を示す図である。図2に示したように対応情報には、第2細胞の投薬前状態情報D1と、第2細胞の投薬後状態情報D2とが含まれる。

[0045] また、第2細胞の投薬前状態情報D1は、図2に示したように、第2細胞の投薬前状態情報D3に対して、第2細胞に対して投薬が行われる前の第2細胞が撮像された位相差画像P1が対応付けられている。位相差画像P1は、画像分析装置3の撮像部37により撮像された位相差画像である。

[0046] 投薬前状態情報D3は、ウェル毎に割り当てられたウェルネームと、各ウェルを識別するウェルナンバー（例えば、ウェルID）と、各ウェル内における細胞Xのうちの生細胞数と、各ウェル内における細胞Xのうちの死細胞数と、各ウェル内の細胞Xの良し悪しを示す情報に加え細胞の培養状態、例えば播種時の細胞密度、細胞の凝集やゴミ、細胞の浮遊状態、細胞数、各ウェル内の異物数とを含む。なお、投薬前状態情報D3には、細胞名、継代等それまでの培養状態情報、播種数、培地情報（名称、濃度等）、容器情報等

のうちの一部又は全部が含まれてもよい。

[0047] 投薬後状態情報D2は、ウェル毎に割り当てられたウェルネームと、各ウェルを識別するウェルナンバーと、第2細胞に対して例えば蛍光試薬を添加した際のウェル毎の輝度を示す情報とを含む。また、投薬後状態情報D2には、ウェルの輝度を示す情報に代えて、蛍光試薬とは異なる他の試薬を添加した際の細胞の発光状態を示す情報を含んでいてもよい。

[0048] ここで、図3は、分析システム1による第1細胞の分析、例えば、薬品スクリーニング時に用いる薬品等の物質が添加される第1細胞の分析における第1細胞の投薬前状態情報と第1細胞の投薬後状態情報とがそれぞれ生成されるまでの流れの一例を模式的に示す図である。まず、第1細胞は、ユーザーによってウェルプレートWPが備える複数のウェルWL毎に播種される。ここで、ユーザーとは、分析システム1により第1細胞の分析を行う分析者や研究者等であるが、作業等他の身分の者であってもよい。

[0049] 次に、ユーザーは、第1細胞が各ウェルに播種されたウェルプレートWPを画像解析部361の撮像部37が撮像可能な範囲に配置し、画像分析の準備を行う。次に、画像分析装置3は、受け付けられたユーザーからの操作に基づいて、撮像部37によりウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に播種された第1細胞の位相差画像を撮像する。次に、画像分析装置3は、撮像部37が撮像した位相差画像に基づいて画像分析を行い、図2に示した第1細胞の投薬前状態情報D1をウェル毎に生成する。

[0050] 次に、ユーザーは、画像分析装置3に配置されていたウェルプレートWPをHTS分析装置2に配置し、HTS分析の準備を行う。この画像分析装置3からHTS分析装置2へのウェルプレートの搬送は、手動でも良く、又は画像分析装置3とHTS分析装置2とを一体化した分析装置を構築し、ウェルプレートWPを自動搬送する搬送装置を設け、自動搬送する構成であってもよい。次に、HTS分析装置2は、受け付けられたユーザーからの操作に基づいて、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に播種された第1細胞に対して投薬を行い、所定時間だけ第1細胞を培養する。次に、HTS分

析装置 2 は、投薬が行われた第 1 細胞が播種されたウェルに対して、蛍光試薬を添加する。次に、H T S 分析装置 2 は、蛍光試薬が添加された各ウェルの輝度を光電子増倍管によって検出し、図 2 に示した第 1 細胞の投薬後状態情報 D 2 をウェル毎に生成する。

[0051] ここで、図 4 は、分析システム 1 による第 1 細胞の分析において扱われる 4 つの状態の関係性を例示する図である。当該 4 つの状態とは、すなわち、第 1 細胞の投薬前状態と、第 1 細胞の投薬後状態と、第 2 細胞の投薬前状態と、第 2 細胞の投薬後状態とを示す。

[0052] なお、図 4 において、時間の流れは、図 4 の上から下（投薬前から投薬後）に流れているものとして説明する。分析システム 1 は、第 1 細胞の分析を行う前に、予め第 2 細胞に対して分析を行うことにより対応情報（データベース）を生成する。

[0053] 前述したように、第 1 細胞と第 2 細胞とは、細胞種が同じである。従って、第 1 細胞に対して投薬を行った場合の投薬に対する第 1 細胞の応答（すなわち、第 1 細胞の投薬後状態）は、第 2 細胞に対して投薬を行った場合の投薬に対する第 2 細胞の応答（すなわち、第 2 細胞の投薬後状態）と相関があるはずである。

[0054] ただし、この相関は、第 1 細胞の投薬前状態と、第 2 細胞の投薬前状態とを略同じにする（すなわち、実験における初期条件を揃える）ことによって得られる相関である。分析システム 1 は、この相関を得るため（すなわち、初期条件を揃えるため）、画像分析装置 3 による第 1 細胞の分析と、H T S 分析装置 2 による第 1 細胞の分析を行う。また、分析システム 1 は、この相関を利用し、第 2 細胞の投薬後状態情報に基づいて第 1 細胞の投薬後状態情報の補正を行う。

[0055] 次に、図 5 を参照して、画像分析装置 3 と補正装置 4 の機能構成について説明する。図 5 は、画像分析装置 3 と補正装置 4 の機能構成の一例を示す図である。

画像分析装置 3 は、記憶部 3 2 と、入力受付部 3 3 と、通信部 3 4 と、制

御部 36 と、撮像部 37 を備える。

[0056] 記憶部 32 は、例えば、HDD (Hard Disk Drive) や SSD (Solid State Drive)、EEPROM (Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory)、ROM (Read-Only Memory)、RAM (Random Access Memory) などを含み、画像分析装置 3 が処理する各種情報や画像、プログラム等を格納する。なお、記憶部 32 は、画像分析装置 3 に内蔵されるものに代えて、USB 等のデジタル入出力ポート等によって接続された外付け型の記憶装置でもよい。

[0057] 入力受付部 33 は、例えば、キーボードやマウス、タッチパッド、その他の入力装置である。なお、入力受付部 33 は、表示部として機能することでタッチパネルとして構成されてもよい。

通信部 34 は、例えば、USB 等のデジタル入出力ポートやイーサネット（登録商標）ポート等を含んで構成される。

[0058] 制御部 36 は、画像分析装置 3 の全体を制御する。また、制御部 36 は、入力受付部 33 により受け付けられたユーザーからの操作に基づいて、撮像部 37 により撮像部 37 が撮像可能な範囲を撮像する。ユーザーは、ウェルプレート WP を当該範囲内に配置し、入力受付部 33 を介して撮像部 37 に細胞（この一例において、第 1 細胞や第 2 細胞）を撮像させる。

[0059] また、制御部 36 は、画像解析部 361 を備える。制御部 36 が備える画像解析部 361 は、例えば、図示しない CPU が、記憶部 32 に記憶された各種プログラムを実行することで実現される。また、画像解析部 361 は、LSI (Large Scale Integration) や ASIC (Application Specific Integrated Circuit) 等のハードウェア機能部であってもよい。

[0060] 画像解析部 361 は、撮像部 37 により撮像された位相差画像を取得する。画像解析部 361 は、取得した位相差画像に基づいて細胞 X の投薬前状態を検出する。細胞 X の投薬前状態を検出する際、画像解析部 361 は、記憶部 32 に予め記憶されたりファレンス画像を読み込み、読み込んだリファレンス画像と、取得した位相差画像とに基づいて細胞 X の投薬前状態を検出す

る。

画像解析部 361 は、検出した細胞 X の投薬前状態情報を記憶部 32 に記憶させる。画像解析部 361 は、補正装置 4 からの要求に応じて、細胞 X の投薬前状態情報を記憶部 32 から読み込み、読み込んだ細胞 X の投薬前状態情報を、通信部 34 を介して補正装置 4 に出力（送信）する。

[0061] 補正装置 4 は、記憶部 42 と、入力受付部 43 と、通信部 44 と、表示部 45 と、制御部 46 を備える。

記憶部 42 は、例えば、HDD や SSD、EEPROM、ROM、RAM などを含み、補正装置 4 が処理する各種情報や画像、プログラム等を格納する。なお、記憶部 42 は、補正装置 4 に内蔵されるものに代えて、USB 等のデジタル入出力ポート等によって接続された外付け型の記憶装置でもよい。

[0062] 入力受付部 43 は、例えば、キーボードやマウス、タッチパッド、その他の入力装置である。なお、入力受付部 43 は、表示部として機能することでタッチパネルとして構成されてもよい。

通信部 44 は、例えば、USB 等のデジタル入出力ポートやイーサネット（登録商標）ポート等を含んで構成される。

表示部 45 は、液晶ディスプレイパネル、あるいは、有機 EL（ElectroLuminescence）ディスプレイパネルである。

[0063] 制御部 46 は、補正装置 4 の全体を制御する。制御部 46 は、物質添加前状態情報取得部 461 と、物質添加後状態情報取得部 462 と、対応情報取得部 463 と、対応情報生成部 464 と、判定部 465 と、物質添加後状態推定部 466 と、補正係数算出部 467 と、物質添加後状態情報補正部 468 と、判定結果出力部 469 と、物質添加後状態情報出力部 470 とを備える。

[0064] 制御部 46 が備えるこれらの機能部のうちの一部又は全部は、例えば、図示しない CPU が、記憶部 42 に記憶された各種プログラムを実行することで実現される。また、制御部 46 が備えるこれらの機能部のうちの一部又は

全部は、ＬＳＩやＡＳＩＣ等のハードウェア機能部であってもよい。

[0065] 物質添加前状態情報取得部４６１は、画像分析装置３から細胞Ｘの投薬前状態情報を取得する。

物質添加後状態情報取得部４６２は、ＨＴＳ分析装置２から細胞Ｘの投薬後状態情報を取得する。

[0066] 対応情報取得部４６３は、対応情報ＤＢ５から対応情報を取得する。

対応情報生成部４６４は、物質添加前状態情報取得部４６１が画像解析部３６１から取得した第２細胞の投薬前状態情報と、物質添加後状態情報取得部４６２がＨＴＳ分析装置２から取得した第２細胞の投薬後状態情報とに基づいて対応情報を生成する。

[0067] 判定部４６５は、物質添加後状態推定部４６６が推定した第１細胞の投薬後状態情報に基づいて投薬可否判定を行う。

物質添加後状態推定部４６６は、物質添加前状態情報取得部４６１が画像解析部３６１から取得した第１細胞の投薬前状態情報と、対応情報取得部４６３が対応情報ＤＢ５から取得した対応情報とに基づいて、第１細胞の投薬後状態を推定する。以下では、説明の便宜上、物質添加後状態推定部４６６が推定した第１細胞の投薬後状態を示す情報を、第１細胞の投薬後状態推定情報と称して説明する。物質添加後状態推定部４６６は、推定部の一例である。

[0068] 補正係数算出部４６７は、物質添加後状態推定部４６６が推定した第１細胞の投薬後状態推定情報に基づいて、物質添加後状態情報取得部４６２が取得した第１細胞の投薬後状態情報を補正するための補正係数を算出する。補正係数算出部４６７は、算出部の一例である。

物質添加後状態情報補正部４６８は、補正係数算出部４６７が算出した補正係数に基づいて、物質添加後状態情報取得部４６２が取得した第１細胞の投薬後状態情報を補正する。

[0069] 判定結果出力部４６９は、判定部４６５による投薬可否判定の結果を示す情報を表示部４５に表示させる。

物質添加後状態情報出力部470は、物質添加後状態情報補正部468が補正した第1細胞の投薬後状態情報を表示部45に表示させる。

[0070] 次に、図6を参照して、補正装置4の制御部46が行う投薬可否判定処理の流れについて説明する。図6は、補正装置4の制御部46が行う投薬可否判定処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[0071] なお、図6に示したフローチャートにおいて、ステップS100からステップS140までの処理は、ウェルプレートWPのうちの1つのウェルに対して行われる処理として説明するが、複数のウェルに対して並列に行われてもよい。その場合、ステップS140において表示部45に表示される投薬可否判定の結果は、例えば、ウェル毎に表示される。

[0072] まず、物質添加前状態情報取得部461は、入力受付部43が受け付けたユーザーからの操作に基づいて、第1細胞の投薬前状態情報取得の要求を、通信部44を介して画像解析部361に送信する。そして、物質添加前状態情報取得部461は、画像解析部361から第1細胞の投薬前状態情報を取得する（ステップS100）。

[0073] 次に、対応情報取得部463は、入力受付部43が受け付けたユーザーからの操作に基づいて、対応情報取得の要求を、通信部44を介して対応情報DB5に送信する。そして、対応情報取得部463は、対応情報DB5から対応情報を取得する（ステップS110）。

[0074] 次に、物質添加後状態推定部466は、物質添加前状態情報取得部461が取得した第1細胞の投薬前状態情報と、対応情報取得部463が取得した対応情報とに基づいて、第1細胞の投薬後状態を推定する（ステップS120）。ここで、物質添加後状態推定部466による第1細胞の投薬後状態の推定処理について説明する。

[0075] 物質添加後状態推定部466は、第1細胞の投薬前状態情報と略同じ状態を示す第2細胞の投薬前状態情報を対応情報から抽出する。略同じ状態とは、例えば、第1細胞の投薬前状態情報と、第2細胞の投薬前状態情報とが、所定適合率以上で一致することを示す。所定適合率とは、例えば、80%以

上であるが、他のパーセンテージであってもよい。物質添加後状態推定部466は、抽出した第2細胞の投薬前状態情報に対応付けられた第2細胞の投薬後状態情報のうち、最頻出の第2細胞の投薬後状態情報が示す投薬後状態を、第1細胞の投薬後状態として推定する。なお、物質添加後状態推定部466は、抽出した第2細胞の投薬前状態情報に対応付けられた第2細胞の投薬後状態情報に基づく他の統計量によって第1細胞の投薬後状態を推定する構成であってもよい。

[0076] 次に、判定部465は、物質添加後状態推定部466が推定した第1細胞の投薬後状態推定情報に基づいて、投薬可否判定を行う（ステップS130）。ここで、判定部465による投薬可否判定処理について説明する。判定部465は、第1細胞の投薬後状態推定情報が所定条件を満たすか否かを判定する。物質添加後状態推定部466は、第1細胞の投薬後状態推定情報が所定条件を満たす場合、投薬するべきではないと判定する。一方、物質添加後状態推定部466は、第1細胞の投薬後状態推定情報が所定条件を満たさない場合、投薬すべきであると判定する。

[0077] 次に、判定結果出力部469は、判定部465が判定した結果を表示部45に表示させる（ステップS140）。

このように、ステップS100からステップS140までの処理を行うことにより、補正装置4は、第1細胞の投薬前状態情報に基づいて、第1細胞に対して投薬を行うべきか否かを判定する。その結果、補正装置4は、不必要な投薬に係る金銭的・時間的コストの増大を抑制することができる。

[0078] 次に、図7を参照して、補正装置4の制御部46が行う第1細胞の投薬後状態情報の補正処理の流れについて説明する。図7は、補正装置4の制御部46が行う第1細胞の投薬後状態情報の補正処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[0079] まず、制御部46は、入力受付部43が受け付けたユーザーからの操作に基づいて、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎にステップS200からステップS230までの処理を繰り返し行う（ステップS190）。物

物質添加前状態情報取得部461は、ステップS190において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬前状態情報取得の要求を、通信部44を介して画像解析部361に送信する。物質添加前状態情報取得部461は、当該要求を、前述したウェルナンバーに基づいて行う。そして、物質添加前状態情報取得部461は、画像解析部361からステップS190において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬前状態情報を取得する（ステップS200）。

[0080] 次に、物質添加後状態情報取得部462は、ステップS190において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態情報取得の要求を、通信部44を介してHTS分析装置2に送信する。物質添加後状態情報取得部462は、当該要求を、前述したウェルナンバーに基づいて行う。そして、物質添加前状態情報取得部461は、HTS分析装置2からステップS190において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態情報を取得する（ステップS210）。

[0081] 次に、対応情報取得部463は、対応情報取得の要求を、通信部44を介して対応情報DB5に送信する。そして、対応情報取得部463は、対応情報DB5から対応情報を取得する（ステップS220）。

[0082] 次に、物質添加後状態推定部466は、物質添加前状態情報取得部461が取得した第1細胞の投薬前状態情報と、対応情報取得部463が取得した対応情報とに基づいて、ステップS190において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態を推定する（ステップS230）。そして、物質添加後状態推定部466は、ステップS210において取得された第1細胞の投薬前状態情報と、ステップS230において推定した第1細胞の投薬後状態推定情報とを対応付ける。以下では、説明の便宜上、この対応付けられた情報を、対応推定情報と称して説明する。

[0083] ステップS200からステップS230までの繰り返し処理が終了した後、補正係数算出部467は、物質添加後状態推定部466が推定した第1細胞の投薬後状態推定情報に基づいて、物質添加後状態情報取得部462が取

得した第1細胞の投薬後状態情報を補正するための補正係数を算出する（ステップS240）。

[0084] ここで、補正係数算出部467による補正係数の算出処理について説明する。なお、ステップS240における補正係数の算出処理の説明において、説明の便宜上、第1細胞の投薬前状態情報を投薬前状態情報と称し、第1細胞の投薬後状態情報を投薬後状態情報と称し、第1細胞の投薬後状態推定情報を投薬後状態推定情報と称して説明する。

[0085] 補正係数算出部467は、ステップS200からステップS230までの繰り返し処理によって得られた対応推定情報から、投薬前状態情報（又は投薬後状態推定情報）が重複しているものを除外する。以下では、この一例において、除外されずに残った対応推定情報が、投薬後状態推定情報X1と、投薬後状態推定情報X2と、投薬後状態推定情報X3とをそれぞれ含む3つの対応推定情報であった場合であり、且つ投薬後状態推定情報X1が最も輝度の高い投薬後状態推定情報であった場合について説明する。

[0086] 補正係数算出部467は、最も輝度の高い投薬後状態推定情報X1の輝度を基準とする。なお、当該基準は、他の投薬後状態推定情報であってもよい。補正係数算出部467は、基準とした輝度に対する投薬後状態推定情報X1～X3のそれぞれの輝度の比を算出する。例えば、投薬後状態推定情報X2の輝度が投薬後状態推定情報X1の輝度の50%であり、投薬後状態推定情報X3の輝度が投薬後状態推定情報X1の輝度の80%であった場合、輝度の比は、以下に示したように算出される。

[0087] 投薬後状態推定情報X1の輝度：投薬後状態推定情報X2の輝度：投薬後状態推定情報X3の輝度＝1：0.5：0.8

[0088] この輝度の比に基づいて、補正係数算出部467は、投薬後状態推定情報X1に対応付けられた投薬前状態情報が示す投薬前状態と状態が同じ第1細胞の投薬後状態情報に対する補正係数を1とする。また、補正係数算出部467は、投薬後状態推定情報X2に対応付けられた投薬前状態情報が示す投薬前状態と状態が同じ第1細胞の投薬後状態情報に対する補正係数を0.5

とする。また、補正係数算出部467は、投薬後状態推定情報X3に対応付けられた投薬前状態情報が示す投薬前状態と投薬前状態が同じ第1細胞の投薬後状態情報に対する補正係数を0.8とする。

[0089] このように、補正係数算出部467は、対応推定情報に含まれる投薬後状態推定情報に基づいて、ウェル毎の第1細胞の投薬前状態による第1細胞の投薬後状態への影響を補正係数として表す。なお、本実施形態において、制御部46は、補正係数算出部467が補正係数を算出する構成として説明したが、これに代えて、予め用意された補正值データテーブルを用いて補正量を定める構成であってもよい。

[0090] 次に、物質添加後状態情報補正部468は、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に、ステップS260を繰り返し行う（ステップS250）。物質添加後状態情報補正部468は、物質添加前状態情報取得部461が取得した第1細胞の投薬前状態情報の中から、ステップS250において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬前状態情報を抽出する。

[0091] 物質添加後状態情報補正部468は、補正係数算出部467により算出された補正係数から、抽出した投薬前状態情報であった第1細胞の投薬後状態情報に対する補正係数を抽出する。物質添加後状態情報補正部468は、抽出した補正係数と、ステップS250において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態情報とに基づいて、当該投薬後状態情報を補正する（ステップS260）。

[0092] 例えば、物質添加後状態情報補正部468は、ステップS250において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態情報に対して、抽出した補正係数を乗算することにより、当該投薬後状態情報を補正する。なお、物質添加後状態情報補正部468は、抽出した補正係数と、ステップS250において選択されたウェルに播種された第1細胞の投薬後状態情報とに基づく他の手法（例えば、乗算以外の他の四則演算法や重みを用いた算出法等）によって当該投薬後状態情報を補正する構成であってもよい。

[0093] ここで、図8を参照して、物質添加後状態情報補正部468による補正処

理が行われる場合と行われない場合とを比較する。図 8 は、互いに薬剤種が異なる 5 つの薬剤 A～E に対する第 1 細胞の応答を例示する図である。グラフ D T 1 とグラフ D T 2 には、物質添加後状態情報補正部 4 6 8 による補正処理を行わない分析システム Z により得られたグラフを示す。

[0094] また、グラフ D T 3 とグラフ D T 4 には、分析システム 1 により得られたグラフを示す。また、以下では、グラフ D T 1 は、分析システム Z による 1 回目の第 1 細胞に対する分析（実験）による結果であり、グラフ D T 3 は、分析システム 1 による 1 回目の第 1 細胞に対する分析（実験）による結果であるとして説明する。また、グラフ D T 2 は、分析システム Z による 2 回目の第 1 細胞に対する分析（実験）による結果であり、グラフ D T 4 は、分析システム 1 による 2 回目の第 1 細胞に対する分析（実験）による結果であるとして説明する。

[0095] 各グラフ内には、薬剤 A～E のそれぞれに対する第 1 細胞の応答として、薬剤 A～E のそれぞれに対応するヒストグラムが描かれている。また、各グラフ内のヒストグラムの高さ（すなわち、各グラフの縦軸）は、ウェルプレート W P が備える複数のウェル毎に得られた第 1 細胞の投薬後状態情報についての平均値を表す。当該平均値は、すなわち、各ウェルの輝度の平均値であり、第 1 細胞に対して投薬が行われた後の各薬剤に対する第 1 細胞の応答を表す指標である。また、当該ヒストグラムに付随する誤差棒は、平均誤差の範囲を表す。

[0096] 図 8 に示したように、分析システム Z により得られたグラフ D T 1 におけるヒストグラム間の値の大小関係と、グラフ D T 2 におけるヒストグラム間の値の大小関係とは、一致しない。例えば、グラフ D T 1 において、最も高い値のヒストグラムは、薬剤 B に対応付けられたヒストグラムであり、次に高い値のヒストグラムは、薬剤 E に対応付けられたヒストグラムである。これに対し、グラフ D T 2 において、最も高い値のヒストグラムは、薬剤 A に対応付けられたヒストグラムであり、次に高い値のヒストグラムは、薬剤 C に対応付けられたヒストグラムである。

[0097] このようにグラフD T 1 とグラフD T 2 を比較して分かる通り、分析システムZにより得られる分析（実験）結果は、分析（実験）を行う毎にばらついてしまう。また、分析システムZでは、第1細胞に対する投薬が行われる前の第1細胞の状態に関する情報が分析において考慮されていない。このため、分析システム1 Zにより得られる分析（実験）結果は、誤差棒により表される平均誤差の範囲が広く、第1細胞の応答が最も高い薬剤がどの薬剤であるのかを知るためには、より多くの実験を繰り返す必要がある。より多くの実験を繰り返した場合、投薬に係る金銭的・時間的コストは増大してしまう。

[0098] 一方、図8に示したように、分析システム1により得られたグラフD T 3 におけるヒストグラム間の値の大小関係と、グラフD T 4 におけるヒストグラム間の値の大小関係とは、一致する。例えば、グラフD T 3 において、最も高い値のヒストグラムは、薬剤Bに対応付けられたヒストグラムであり、次に高い値のヒストグラムは、薬剤Eに対応付けられたヒストグラムである。これに対し、グラフD T 4 においても、最も高い値のヒストグラムは、薬剤Bに対応付けられたヒストグラムであり、次に高い値のヒストグラムは、薬剤Eに対応付けられたヒストグラムである。また、グラフD T 3 及びグラフD T 4 に示したヒストグラムに付随する誤差棒により表される範囲は、グラフD T 1 及びグラフD T 2 に示したヒストグラムに付随する誤差棒により表される範囲よりも狭い。

[0099] 図8において説明したこれらのグラフD T 3 及びグラフD T 4 に現れる特徴は、分析システム1により第1細胞の投薬後状態情報が、第1細胞の投薬前状態情報に基づいて補正されたことにより現れた結果である。すなわち、分析システム1は、補正装置4による第1細胞の投薬前状態情報に基づいた第1細胞の投薬後状態情報の補正により、分析精度を向上させることができる。

[0100] ステップS 2 6 0 の繰り返し処理を終了した後、物質添加後状態情報出力部4 7 0 は、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に、ステップS 2

60において補正された第1細胞の投薬後状態情報を表示部45に表示させる(ステップS270)。次に、対応情報生成部464は、ウェルプレートWPが備える複数のウェル毎に、第1細胞の投薬前状態情報と、ステップS260において補正された第1細胞の投薬後状態情報とを対応付けた対応情報を生成する(ステップS280)。次に、対応情報生成部464は、ステップS280において生成した対応情報を対応情報DB5に記憶させる(ステップS290)。

[0101] 以上説明したように、本実施形態の補正装置4は、第1細胞に対する投薬(物質の添加)が行われる前の第1細胞の状態を示す第1状態情報(第1細胞の投薬前状態情報)を取得し、第2細胞に物質の添加が行われる前の第2細胞の状態を示す第2状態情報(第2細胞の投薬前状態情報)と、第2細胞に物質の添加が行われた後の第2細胞の状態を示す情報(第2細胞の投薬後状態情報)と、第1状態情報とに基づいて、第1細胞に物質の添加が行われた後の第1細胞の状態を示す情報(第1細胞の投薬後状態情報)を補正する。これにより、補正装置4は、分析精度を向上させることができる。

[0102] なお、本願発明の補正装置、及びプログラムは、創薬スクリーニング装置、創薬スクリーニングシステムに適用することができ、薬品の製造装置、製造工程に本願発明の補正装置、プログラムを採用し、薬品を製造することが可能である。創薬スクリーニングシステムには、補正装置4に加えて、例えば、第1細胞に薬剤を添加する薬剤添加装置(物質添加装置の一例)と、第1細胞を観察する細胞観察装置とが含まれる。なお、創薬スクリーニングシステムには、他の装置が含まれてもよい。薬剤添加装置(物質添加装置)は、例えば、ピペット等により第1細胞に対して薬剤を添加する装置であるが、第1細胞に薬剤を添加する他の装置であってもよい。細胞観察装置は、例えば、顕微鏡等により第1細胞を観察する装置であるが、第1細胞を観察する他の装置であってもよい。なお、細胞観察装置による第1細胞の観察とは、例えば、第1細胞の培養と、第1細胞の撮像と、第1細胞が撮像された画像から第1細胞の状態の検出・分析とのうちの一部又は全部を含むが、これ

に限られず、第1細胞に対する他の作業を含んでもよい。また、細胞観察装置による第1細胞の観察には、第1細胞に対する他の作業が含まれてもよい。

[0103] なお、本発明の実施形態における補正装置4の各処理を実行するためのプログラムをコンピューター読み取り可能な記録媒体に記録して、当該記録媒体に記録されたプログラムをコンピューターシステムに読み込ませ、実行することにより、上述した種々の処理を行ってもよい。

[0104] なお、ここでいう「コンピューターシステム」とは、OSや周辺機器等のハードウェアを含むものであってもよい。また、「コンピューターシステム」は、WWWシステムを利用している場合であれば、ホームページ提供環境（あるいは表示環境）も含むものとする。また、「コンピューター読み取り可能な記録媒体」とは、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、ROM、フラッシュメモリ等の書き込み可能な不揮発性メモリ、CD-ROM等の可搬媒体、コンピューターシステムに内蔵されるハードディスク等の記憶装置のことをいう。

[0105] さらに「コンピューター読み取り可能な記録媒体」とは、インターネット等のネットワークや電話回線等の通信回線を介してプログラムが送信された場合のサーバやクライアントとなるコンピューターシステム内部の揮発性メモリ（例えばDRAM）のように、一定時間プログラムを保持しているものも含むものとする。また、上記プログラムは、このプログラムを記憶装置等に格納したコンピューターシステムから、伝送媒体を介して、あるいは、伝送媒体中の伝送波により他のコンピューターシステムに伝送されてもよい。ここで、プログラムを伝送する「伝送媒体」は、インターネット等のネットワーク（通信網）や電話回線等の通信回線（通信線）のように情報を伝送する機能を有する媒体のことをいう。また、上記プログラムは、前述した機能の一部を実現するためのものであってもよい。さらに、前述した機能をコンピューターシステムにすでに記録されているプログラムとの組み合わせで実現できるもの、いわゆる差分ファイル（差分プログラム）であってもよい。

[0106] 以上、本発明の実施形態について図面を参照して詳述したが、具体的な構成はこの実施形態に限られるものではなく、この発明の要旨を逸脱しない範囲の設計等も含まれる。

符号の説明

[0107] 1…分析システム、2…H T S分析装置、3…画像分析装置、4…補正装置、5…対応情報D B、32、42…記憶部、33、43…入力受付部、34、44…通信部、36、45…表示部、37…撮像部、46…制御部、361…画像解析部、461…物質添加前状態情報取得部、462…物質添加後状態情報取得部、463…対応情報取得部、464…対応情報生成部、465…判定部、466…物質添加後状態推定部、467…補正係数算出部、468…物質添加後状態情報補正部、469…判定結果出力部、470…物質添加後状態情報出力部

請求の範囲

- [請求項1] 第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得部と、
- 第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正部と、
- を備えることを特徴とする補正装置。
- [請求項2] 前記第2細胞は、前記第1細胞の細胞種と細胞種が同一である、
- ことを特徴とする請求項1に記載の補正装置。
- [請求項3] 前記第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報は、対応情報として、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と対応付けられている、
- ことを特徴とする請求項1又は2に記載の補正装置。
- [請求項4] 前記第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報とを取得する第2取得部を備える、
- ことを特徴とする請求項1から3のうちいずれか一項に記載の補正装置。
- [請求項5] 前記第1取得部により取得された前記第1状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報とに基づいて補正係数を算出する算出部を備え、
- 前記補正部は、前記算出部が算出した前記補正係数に基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する、
- ことを特徴とする請求項1から4のうちいずれか一項に記載の補正

装置。

[請求項6] 前記第1状態情報と、前記第2状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を推定する推定部を備え、

前記算出部は、前記推定部により推定された前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態に基づいて前記補正係数を算出する、

請求項5に記載の補正装置。

[請求項7] 前記第1取得部により取得された前記第1状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加を行うか否かを判定する判定部と、

前記判定部の判定結果を出力する判定結果出力部と、

を備えることを特徴とする請求項1から6のうちいずれか一項に記載の補正装置。

[請求項8] 前記補正部により補正された前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を出力する状態情報出力部を備える、

ことを特徴とする請求項1から7のうちいずれか一項に記載の補正装置。

[請求項9] 請求項1から8のうちいずれか一項に記載の補正装置と、
前記第1細胞に物質を添加する物質添加装置と、
前記第1細胞を観察する細胞観察装置と、
を備えることを特徴とする創薬スクリーニングシステム。

[請求項10] コンピューターに、
第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得ステップと、

第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正ステップと、
を実行させるプログラム。

[請求項11]

第1細胞に対する物質の添加が行われる前の前記第1細胞の状態を示す第1状態情報を取得する第1取得ステップと、

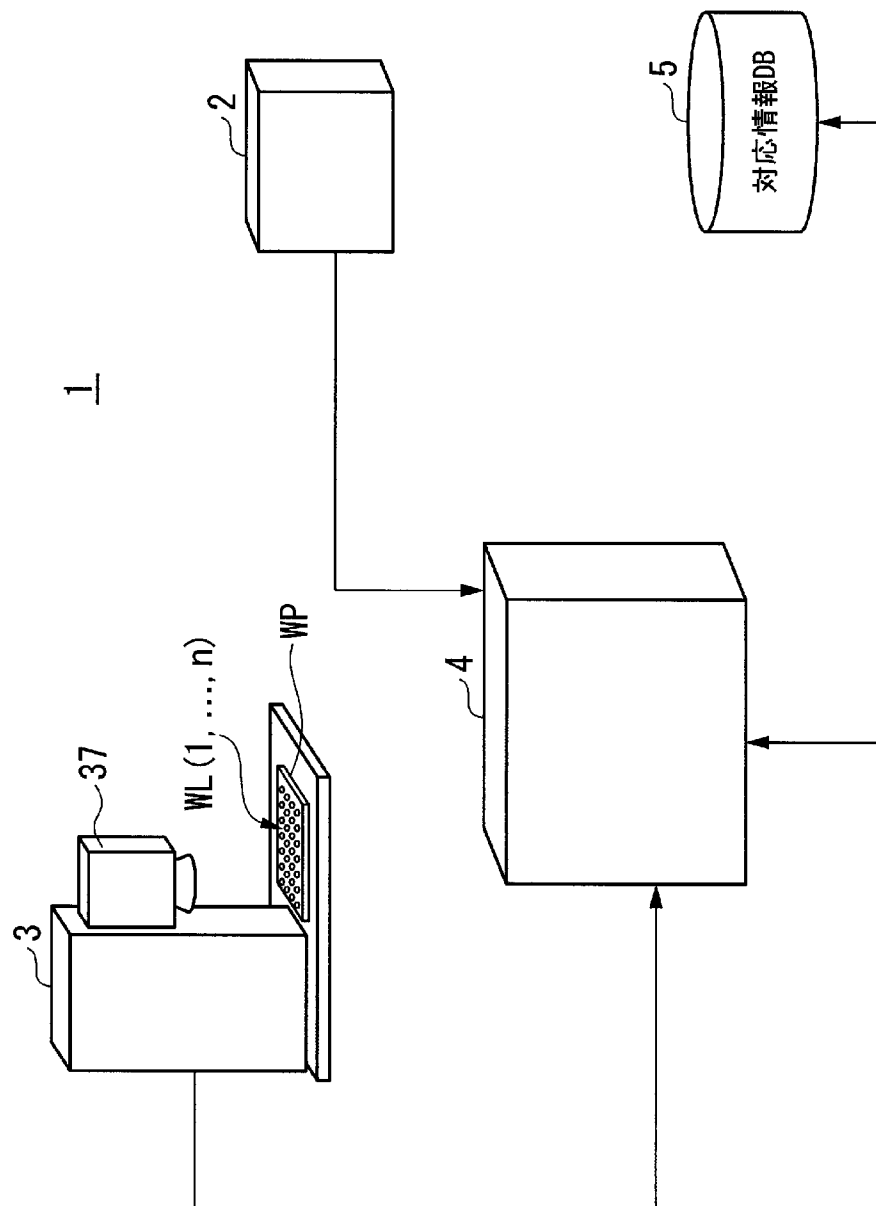
第2細胞に物質の添加が行われる前の前記第2細胞の状態を示す第2状態情報と、前記第2細胞に物質の添加が行われた後の前記第2細胞の状態を示す情報と、前記第1状態情報とに基づいて、前記第1細胞に物質の添加が行われた後の前記第1細胞の状態を示す情報を補正する補正ステップと、

を有することを特徴とする薬品の製造方法。

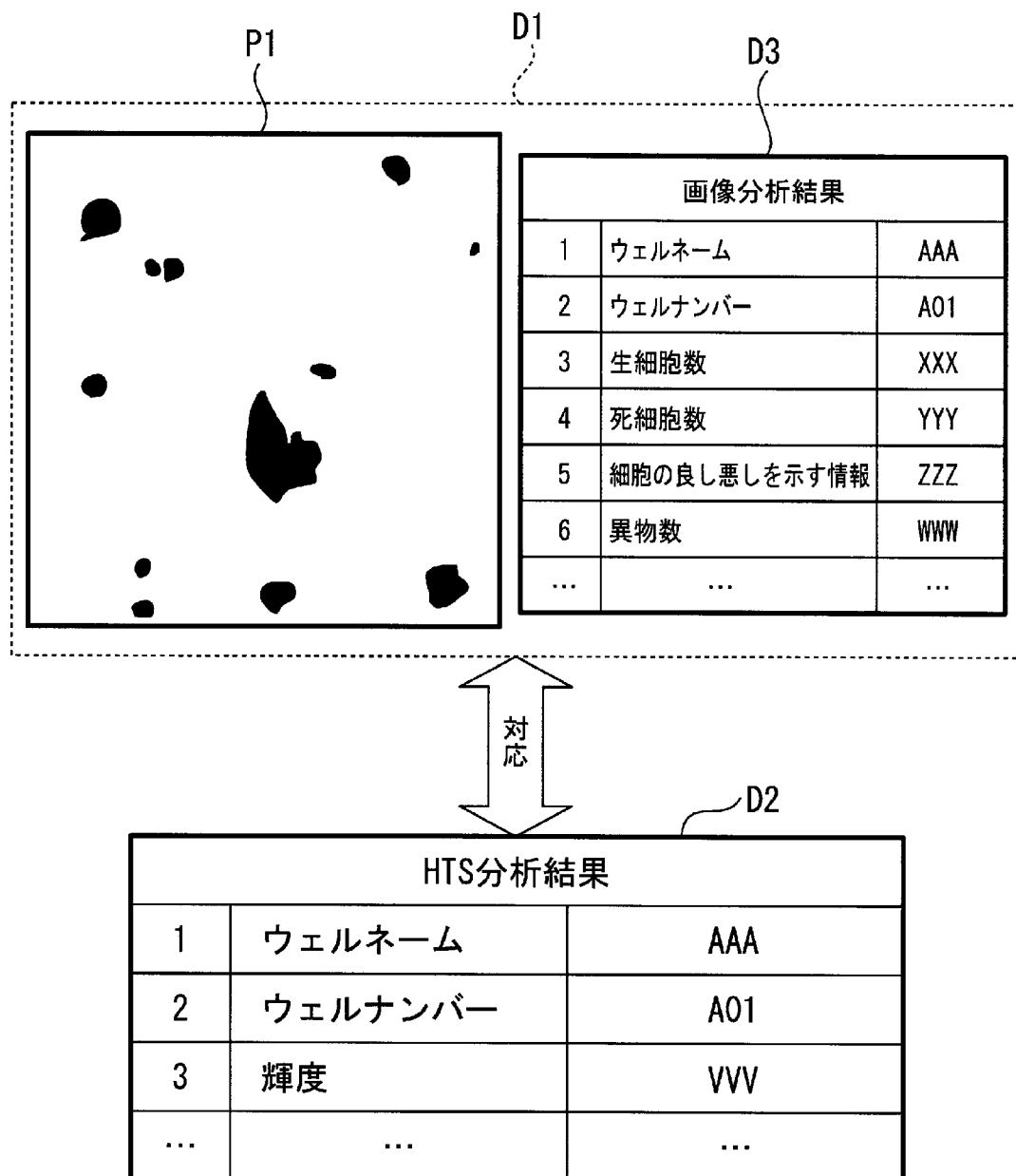
[請求項12]

請求項11に記載の薬品の製造方法により製造された薬品。

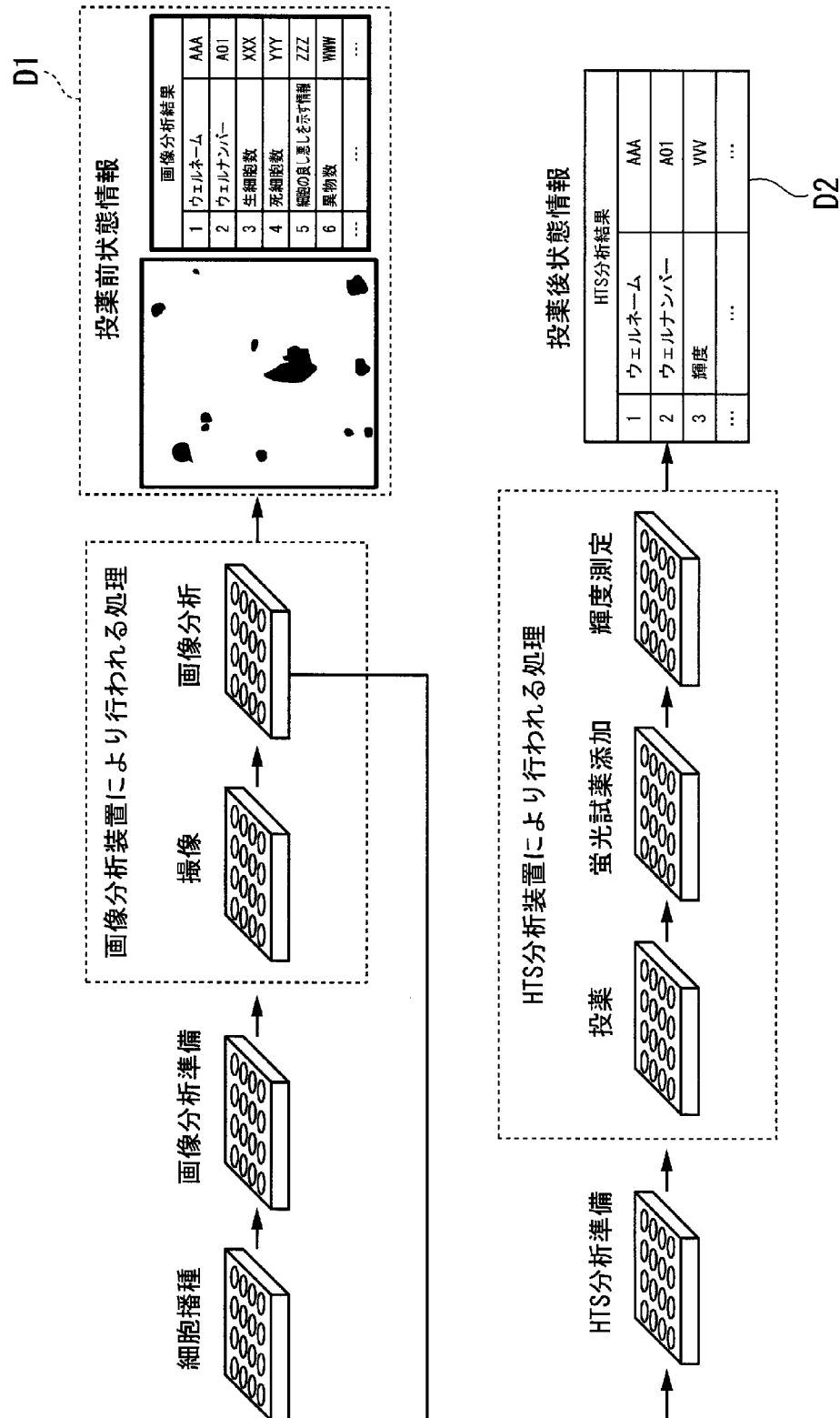
[図1]



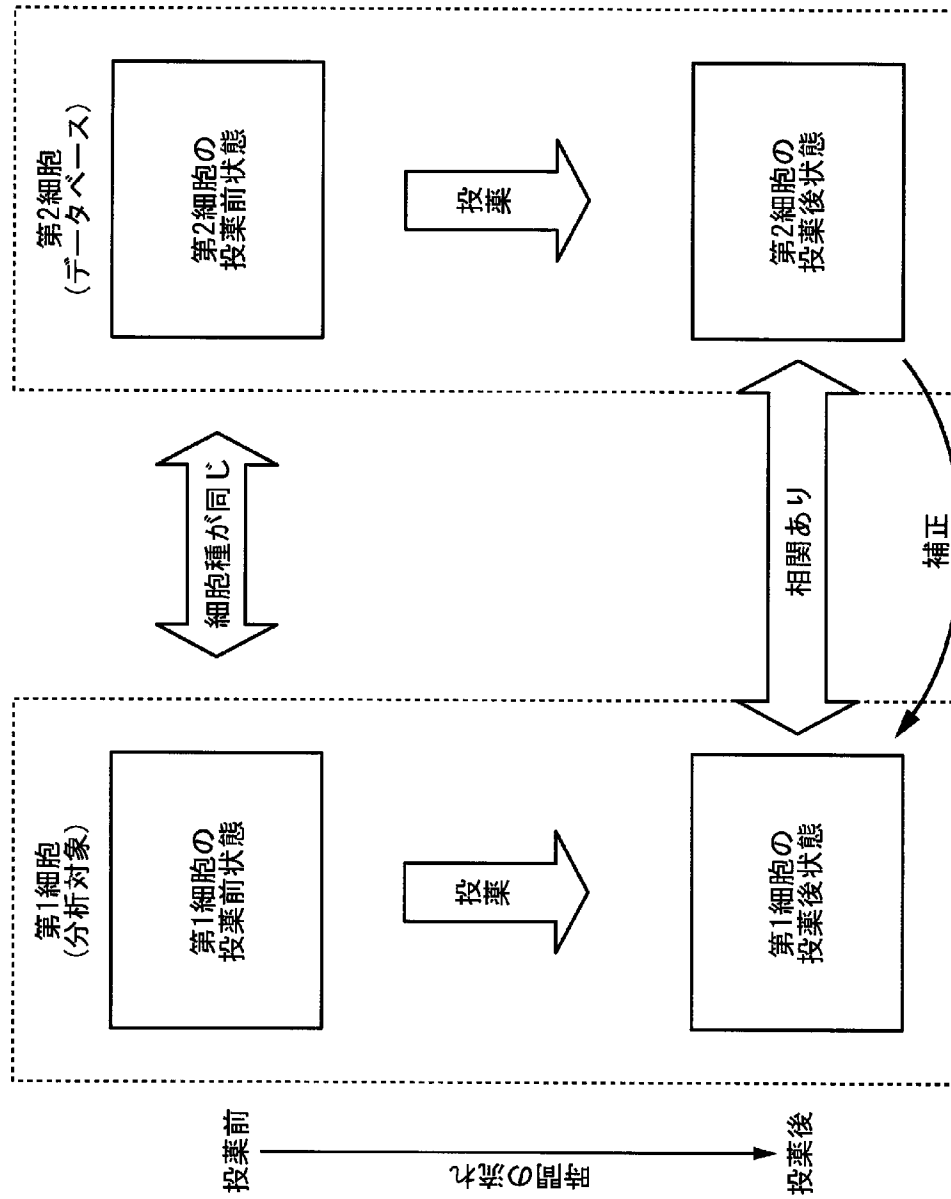
[図2]



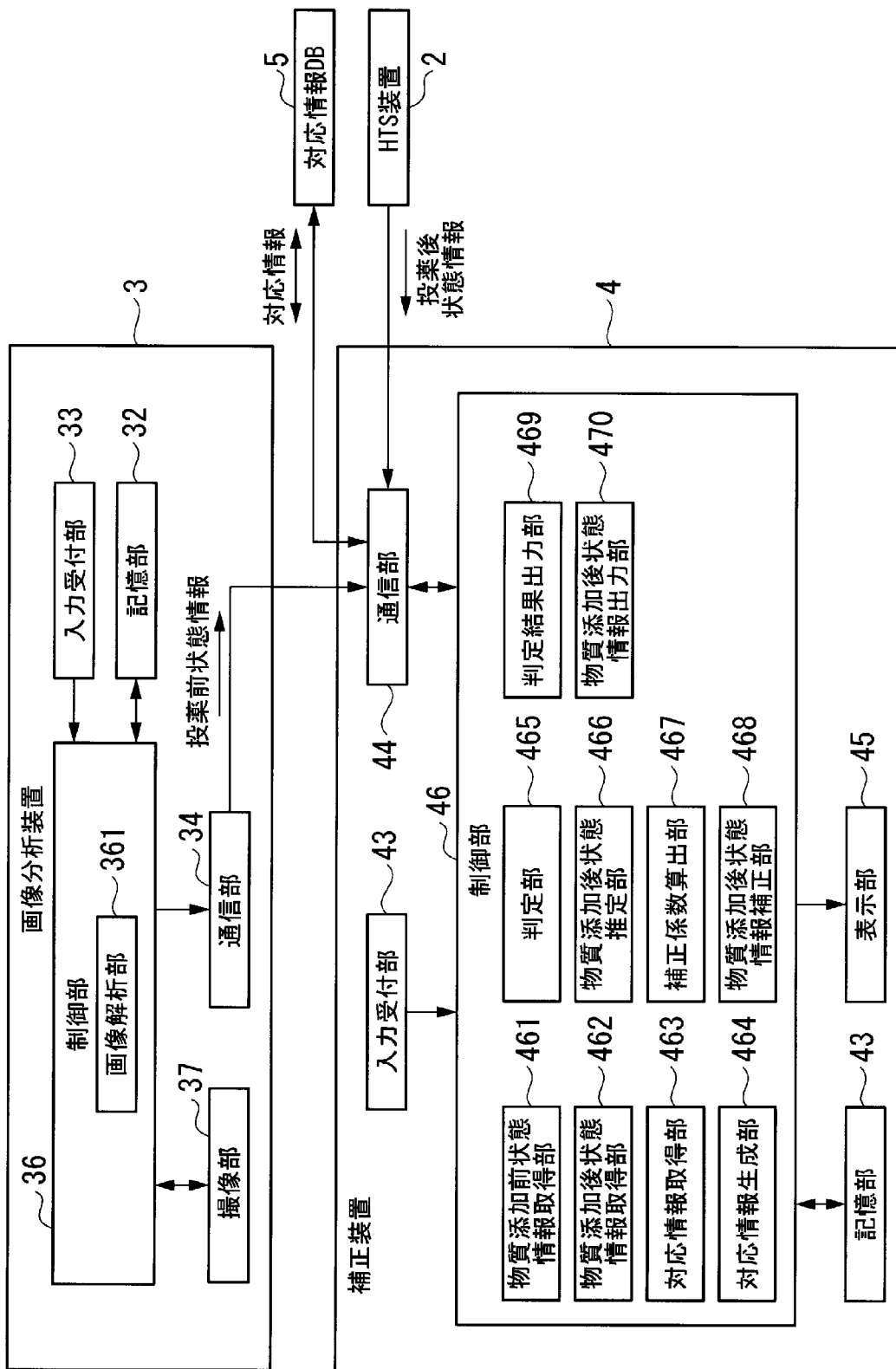
[図3]



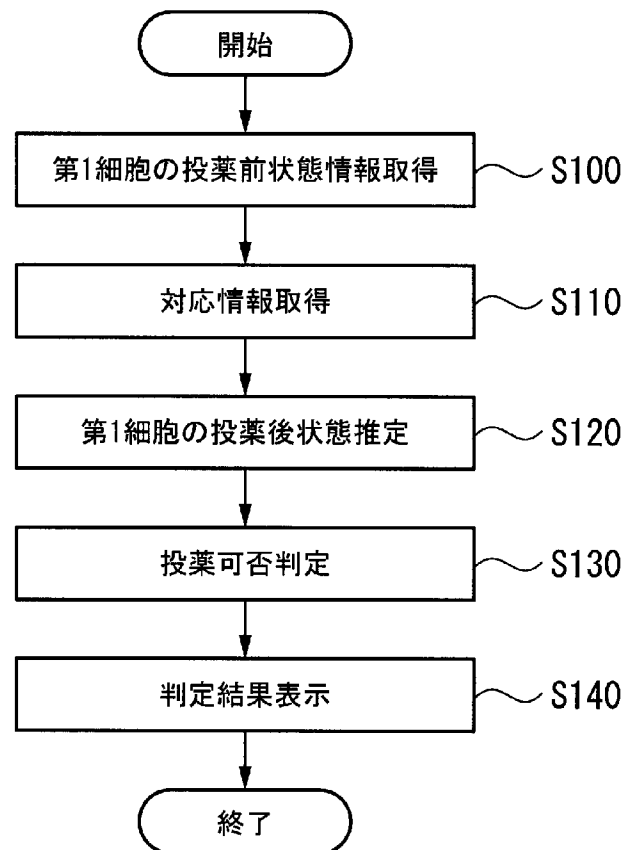
[図4]



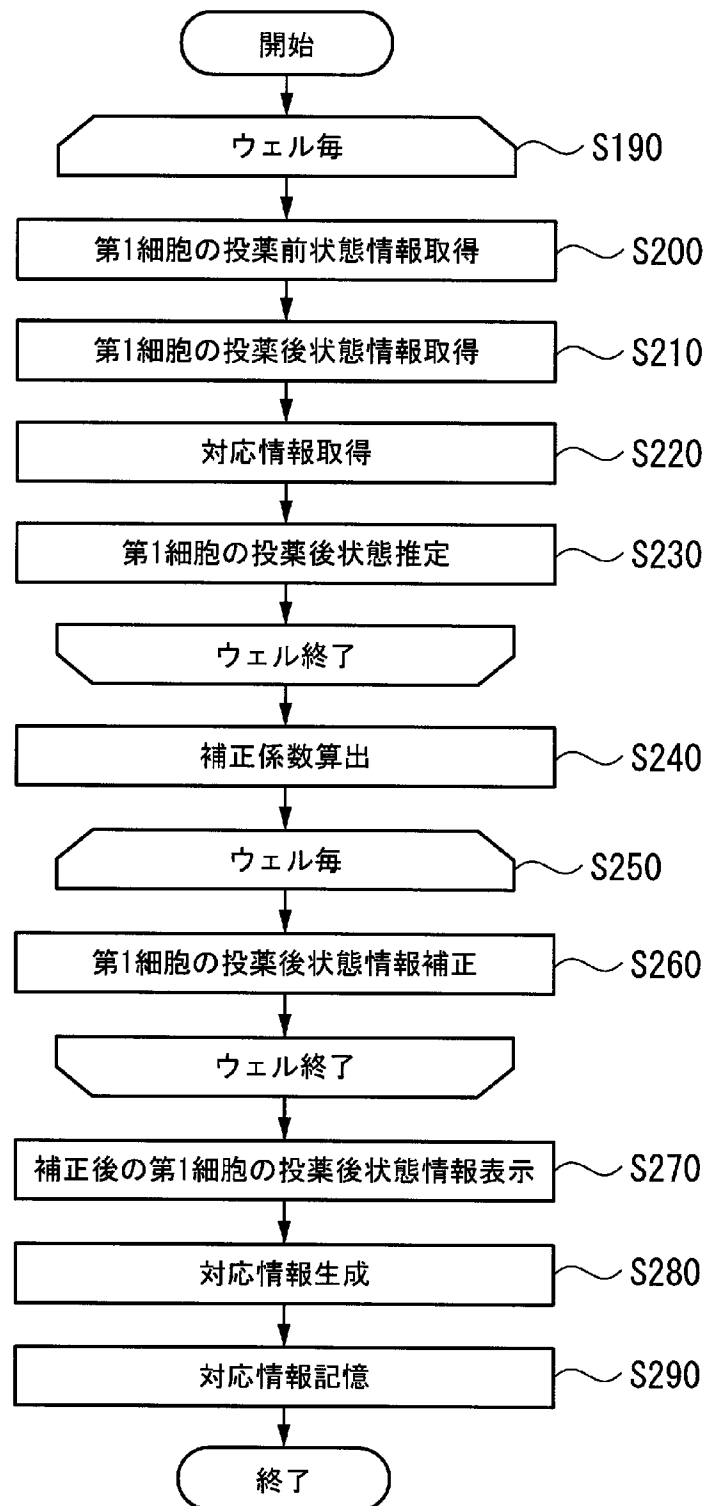
[図5]



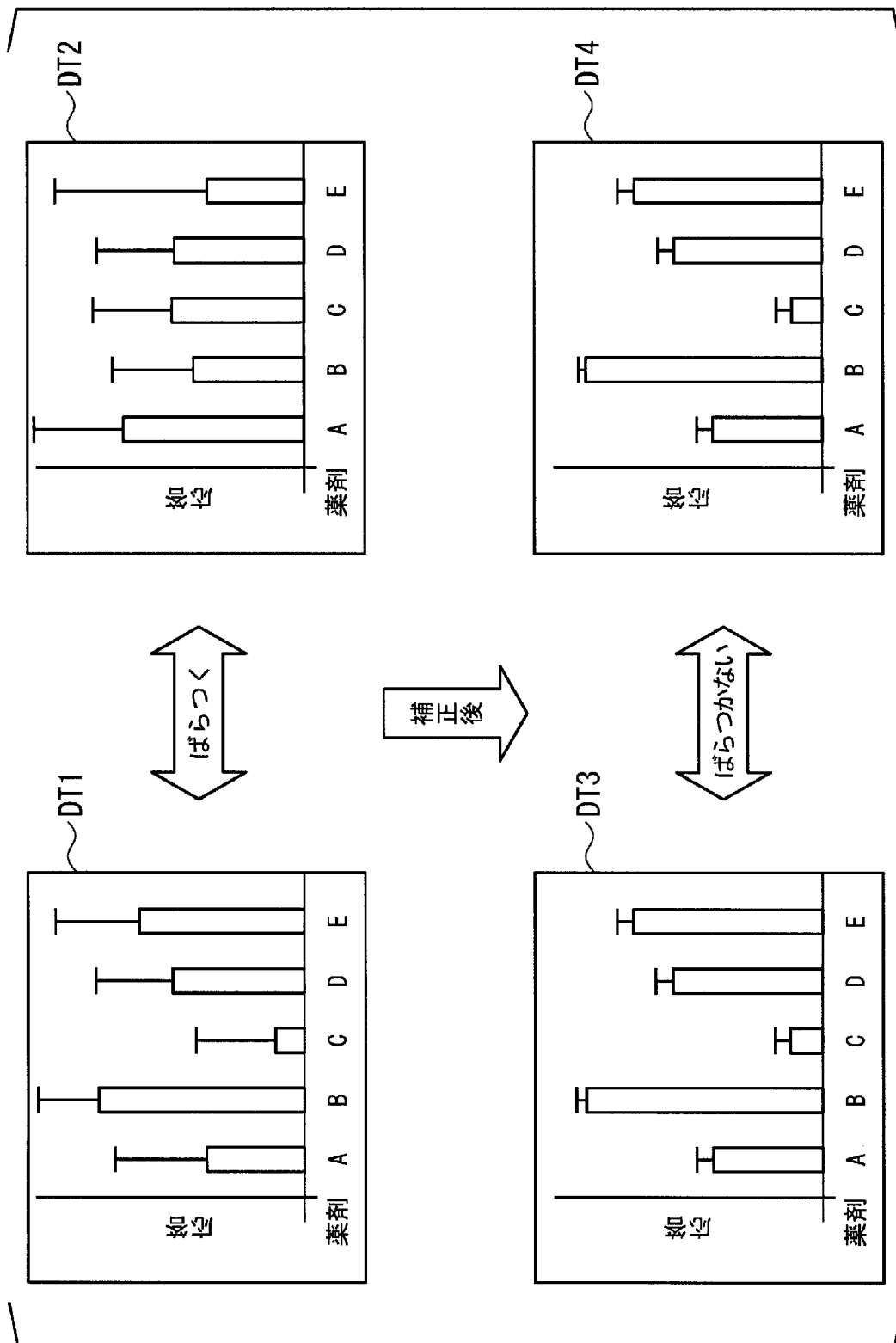
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12Q1/02(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)

C12Q1/02

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), PubMed, CiNii

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MATSUOKA, F. et al., Morphology-based prediction of osteogenic differentiation potential of human mesenchymal stem cells, PLOS ONE, 2013, Vol.8, No.2, e55082, pages 1-12, page 1, abstract, page 4, right column, line 1 to page 7, left column, 4th line from the bottom, fig. 1, 5, 10	1-12
X/Y	OKADA, N. et al., Non-invasive quantitative screening using cellular morphology for drug screening, The Japanese Tissue Culture Association Dai 87 Kai Taikai Satellite Symposium Yoshishu, 2014, page 63, P-15, lines 7 to 23	12/1-12

☒ 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
21 April 2015 (21.04.15)

Date of mailing of the international search report
12 May 2015 (12.05.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053227

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Hiroto SASAKI et al., "Image-based cell evaluation method using image-processing for cell-based assay in drug screening", [online], 2014, Abstracts of 134th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, 30AA-pm04S [retrieval date 17 April 2015 (17.04.2015)], Internet<URL: http://nenkai.pharm.or.jp/134/pc/ipdfview.asp?i=2156 >, 8th to 1st lines from the bottom	12/1-12
X/Y	Norihiro OKADA et al., "Development of phenotype-based screening method using cell image analysis for drug discovery", Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Biotechnology, Japan, 2013, vol.65, page 148, 2P-175, lines 6 to 11	12/1-12
Y	Atsuki TAKAHASHI et al., "Construction of morphology profiling and quality control method for hADSC using cell image analysis", Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Biotechnology, Japan, 2013, vol.65, page 77, 1P-239, 8th to 1st lines from the bottom	1-12
Y	Hiroto SASAKI et al., "Characterization of prediction models for hBMSCs differentiation", Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Biotechnology, Japan, 2013, vol.65, page 77, 1P-240, 6th to 1st lines from the bottom	1-12
Y	Yoshihide NAGURA et al., "A prediction of cell differentiation using cell morphology for the industrialization of regenerative medicine", Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Biotechnology, Japan (Heisei 21 Nendo), 2009, page 151, 1Kp11, 8th to 1st lines from the bottom	1-12
Y	Ryuji KATO et al., "Non-label image cytometry using cell morphology for the industrialization of regenerative medicine", Abstracts of the Annual Meeting of the Society for Biotechnology, Japan (Heisei 22 Nendo), 2010, page 171, 3P-2094, 8th to 1st lines from the bottom	1-12
Y	Yoshihide NAGURA et al., "Saisei Iryo Jitsuyoka no Tameno Keitai ni yoru Saibo Bunkado no Yosoku", [online], The Society of Chemical Engineers, Japan Dai 74 Nenkai Yoshishu, 2009, S108 [retrieval date 17 April 2015 (17.04.2015)], Internet< https://www.jstage.jst.go.jp/article/scej/2009/0/2009_0_693/_pdf >, left column, 11th line from the bottom to right column, 1st line from the bottom	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053227

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-239778 A (Nagoya University), 01 December 2011 (01.12.2011), entire text (Family: none)	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C12Q1/02(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. 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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)、PubMed、CiNii

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
Y	MATSUOKA, F. et al., Morphology-based prediction of osteogenic differentiation potential of human mesenchymal stem cells, PLOS ONE, 2013, Vol.8, No.2, e55082, pages 1-12, 第1頁要約, 第4頁右欄第1行～第7頁左欄下から第4行, 図1, 図5, 図10.	1-12
X/Y	OKADA, N. et al., Non-invasive quantitative screening using cellular morphology for drug screening, 日本組織培養学会第87回大会サテライトシンポジウム要旨集, 2014, p.63, P-15, 第7行～第23行.	12/1-12

☒ 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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 1 . 0 4 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 5 . 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100-8915
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）

白井 美香保

4 N

4 5 0 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 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/Y	佐々木 寛人, 他, 創薬スクリーニングに向けた Cell-based assay のための画像処理解析による細胞評価法, [online], 2014, 日本薬学会第 1 3 4 年会要旨集, 30AA-pm04S [検索日 2015.04.17], インターネット<URL: http://nenkai.pharm.or.jp/134/pc/ipdfview.asp?i=2156 >, 下から第 8 行～第 1 行.	12/1-12
X/Y	岡田 法大, 他, 創薬探索のための画像情報を用いた Phenotype-Based Screening 法の開発, 日本生物工学会大会講演要旨集, 2013, Vol.65, P.148, 2P-175, 第 6 行～第 1 1 行.	12/1-12
Y	高橋 厚妃, 他, 細胞画像情報解析による幹細胞プロファイリングおよび品質判断方法の構築, 日本生物工学会大会講演要旨集, 2013, Vol.65, P.77, 1P-239, 下から第 8 行～第 1 行.	1-12
Y	佐々木 寛人, 他, 幹細胞分化予測における細胞形態情報モデリング法の最適化, 日本生物工学会大会講演要旨集, 2013, Vol.65, P.77, 1P-240, 下から第 6 行～第 1 行.	1-12
Y	名倉 良英, 他, 再生医療実用化のための形態による筋芽細胞分化度の予測, 日本生物工学会大会講演要旨集 (平成 2 1 年度), 2009, p.151, 1Kp11, 下から第 8 行～第 1 行.	1-12
Y	加藤 竜司, 他, 再生医療実用化のための細胞形態によるノンラベルイメージサイトメトリー, 日本生物工学会大会講演要旨集 (平成 2 2 年度), 2010, p.171, 3P-2094, 下から第 8 行～第 1 行.	1-12
Y	名倉 良英, 他, 再生医療実用化のための形態による細胞分化度の予測, [online], 化学工学会第 7 4 年会要旨集, 2009, S108 [検索日 2015.04.17], インターネット< https://www.jstage.jst.go.jp/article/scej/2009/0/2009_0_693/_pdf >, 左欄下から第 1 1 行～右欄下から第 1 行.	1-12
A	JP 2011-239778 A (国立大学法人名古屋大学) 2011.12.01, 全文 (ファミリーなし)	1-12