

(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12月12日(12.12.2024)



(10) 国際公開番号

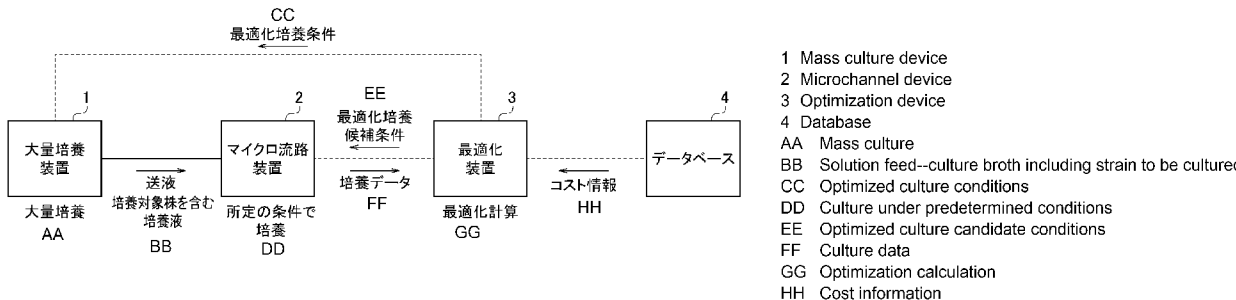
WO 2024/252556 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/34 (2006.01) C12M 1/36 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/021152
- (22) 国際出願日: 2023年6月7日(07.06.2023)
- (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: 日本電信電話株式会社 (NIPPON TELEGRAPH AND TELEPHONE CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008116 東京都千代田区大手町一丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 遠藤 伸 明 起 (ENDO Nobuaki); 〒1808585 東京都武蔵野市緑町3丁目9-1 1 1 N T T 知的財産センタ内 Tokyo (JP).
高谷 和 宏 (TAKAYA Kazuhiro); 〒1808585 東京都武蔵野市緑町3丁目9-1 1 1 N T T 知的財産センタ内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 三好 秀和, 外 (MIYOSHI Hidekazu et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門1丁目2番8号 虎ノ門琴平タワー Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, 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,

(54) Title: OPTIMIZATION SYSTEM, OPTIMIZATION DEVICE, OPTIMIZATION METHOD, AND PROGRAM

(54) 発明の名称: 最適化システム、最適化装置、最適化方法およびプログラム



(57) Abstract: Provided is an optimization system comprising a microchannel device 2 and an optimization device 3, wherein the microchannel device 2 is provided with: a solution feed part 21 for feeding a strain to be cultured during culture from a mass culture device 1; a culture part 28 for culturing the fed strain to be cultured under predetermined culture conditions; and a measurement part 26 for measuring culture data of the culture cultured in the culture part 28. The optimization device 3 is provided with: a calculation part 31 for calculating optimized culture candidate conditions on the basis of the culture data; and a setting part 32 for setting the optimized culture candidate conditions in the microchannel device 2.

(57) 要約: マイクロ流路装置2と、最適化装置3とを備える最適化システムであって、前記マイクロ流路装置2は、培養中の培養対象株を大量培養装置1から送液する送液部21と、送液された前記培養対象株を、所定の培養条件で培養する培養部28と、前記培養部28で培養された培養物の培養データを計測する計測部26と、を備え、前記最適化装置3は、前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部31と、前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置2に設定する設定部32と、を備える。

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)）

明 細 書

発明の名称：

最適化システム、最適化装置、最適化方法およびプログラム

技術分野

[0001] 本開示は、最適化システム、最適化装置、最適化方法およびプログラムに関する。

背景技術

[0002] 食品、環境浄化、バイオ燃料の生産など様々な用途で培養物が活用されている。従来の培養技術においては、過去のデータの分析、熟練者の経験などに基づいて培養条件を設定、調整することで、大量培養を行う。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：ワムシ講座第5回原生動物と細菌、http://ncse.fra.affrc.go.jp/15kouza/15kouza_w05.html

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、現在培養中の培養物の状態と、過去のデータ取得時の培養物の状態との間には乖離が存在する。このような乖離の結果、現在の培養物における最適化培養条件は、過去に別の培養物から得られた最適化培養条件とは必ずしも一致しないという問題がある。例えば、コンタミネーションおよび／または細菌叢（そう）のバランスの崩れによる培養状態の変化は、過去のデータに基づく培養条件の最適化を難しくする要因の一つである（非特許文献1）。このような問題が、再現性良く大量培養を行うことを困難にしている。

本開示は、上記の課題に鑑みてなされたものであり、本開示は、培養株の培養条件を最適化可能な技術を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本開示の一態様の最適化システムは、マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムであって、前記マイクロ流路装置は、培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する送液部と、送液された前記培養対象株を、所定の培養条件で培養する培養部と、前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する計測部と、を備え、前記最適化装置は、前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部と、前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部と、を備える。

[0006] 本開示の一態様の最適化装置は、マイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、前記マイクロ流路装置における最適化培養候補条件を算出する算出部と、

前記マイクロ流路装置における最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部と、を備える。

[0007] 本開示の一態様の最適化方法は、マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムが行う最適化方法であって、前記マイクロ流路装置は、培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する工程と、送液された前記培養対象株を、培養部において所定の培養条件で培養する工程と、前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する工程と、を行い、前記最適化装置は、前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する工程と、前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する工程と、を行い、前記送液する工程から、前記設定する工程を繰り返し行う。

[0008] 本開示の一態様のプログラムは、コンピュータをマイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部と、前記最適化培養候補条件を前記マイクロ流路装置に設定する設定部、として機能させる。

発明の効果

[0009] 本開示によれば、培養株の培養条件を最適化可能な技術を提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0010] [図1]図 1 は、実施形態の最適化システムの全体構成図である。
- [図2]図 2 は、実施形態のマイクロ流路装置および最適化装置の構成を示す機能ブロック図である。
- [図3]図 3 は、培養データの一例を示す図である。
- [図4]図 4 は、投入量データの一例を示す図である。
- [図5]図 5 は、最適化計算結果データの一例を示す。
- [図6]図 6 は、コスト情報データの一例を示す図である
- [図7]図 7 は、最適化処理の一例を示すフローチャートである。
- [図8]図 8 は、ハードウェア構成図である。

発明を実施するための形態

- [0011] 以下、本開示の実施の形態について図面を用いて説明する。
- [0012] <最適化システム>
- [0013] 図 1 は、実施形態の最適化システムの一例を示す全体構成図である。同図に示す最適化システムは、大量培養装置 1、マイクロ流路装置 2、最適化装置 3、およびデータベース 4 を有する。
- [0014] 大量培養装置 1 は培養株の大量培養を行う。大量培養装置 1 で培養される培養株の種類は、限定されない。培養株には、例えば、微細藻類、培養細胞、細菌、酵母等の微生物、原生動物、動物、植物の個体などが含まれる。大量培養装置 1 における培養の容量は特に限定されないが、マイクロ流路装置 2 で行われる培養の容量より大きい容量であることが好ましい。大量培養装置 1 は、培養株を培養するための一般的な構成（例えば、培養部、環境制御部、計測部、送液部、排液部、収獲部など）を備えるものとする。
- [0015] マイクロ流路装置 2 は、大量培養装置 1 から送液された培養株を、最適化装置 3 によって設定された所定の培養条件で培養し、これによって得られた培養データを最適化装置 3 に送信する。所定の培養条件には、初期培養条件、最適化装置 3 が設定した最適化培養候補条件が含まれる。
- 最適化装置 3 は、マイクロ流路装置 2 から取得した培養データに基づいて

、最適化培養候補条件を算出し、算出した最適化培養候補条件をマイクロ流路装置 2 に設定する。最適化装置 3 は、最適化培養候補条件を、大量培養装置 1 用に変換して最適化培養条件を算出し、大量培養装置 1 に設定してもよい。

本実施形態では、大量培養装置 1 において培養中の培養対象株の微量サンプルを、定期的にマイクロ流路装置 2 に送液する。マイクロ流路装置 2 では、このサンプルを様々な培養条件で培養して培養データを取得する。最適化装置 3 は、培養データを用いて最適化培養条件を算出し、最適化培養条件を大量培養装置の培養条件に反映させる。

データベース 4 は、コスト情報が記憶された記憶装置である。最適化装置 3 は、培養データとともに、コスト情報を用いて最適化培養条件を算出してもよい。培養データおよびコスト情報については後述する。

図 2 は、図 1 に示す最適化システムのマイクロ流路装置 2 と、最適化装置 3 の構成例を示す機能ブロック図である。

図示するマイクロ流路装置 2 は、送液部 2 1、制御部 2 2、計測部 2 6、環境制御部 2 7、培養部 2 8、および廃液リザーバ 2 5 E を備える。送液部 2 1 は、第 1 送液ポンプ 2 3、第 2 送液ポンプ 2 4、サンプルリザーバ 2 5 A、バッファリザーバ 2 5 B、培養液リザーバ 2 5 C、希釈液リザーバ 2 5 D を備える。

[0016] 第 1 送液ポンプ 2 3 は、例えば陽圧によって、リザーバ 2 5 A～D に含まれる培養株、培養液を培養部 2 8 に送液し、混合するために用いられる。第 2 送液ポンプ 2 4 は、例えば陰圧によって、大量培養装置 1 からマイクロ流路装置 2 の、例えばサンプルリザーバ 2 5 A に培養株を送液するために用いられる。

第 1 送液ポンプ 2 3 および第 2 送液ポンプ 2 4 には、例えば、空気圧ポンプまたはシリンジポンプを用いることができるが、これに限定されない。第 1 送液ポンプ 2 3 および第 2 送液ポンプ 2 4 は、大量培養装置 1 からサンプルリザーバ 2 5 A への、またはリザーバ 2 5 A～D から培養部 2 8 への送液

を駆動、制御、監視するために、バルブ、流路レギュレータ、流量センサなど様々なデバイスを含んでもよい。

サンプルリザーバ25Aは、大量培養装置1から送液された培養株を含む培養物を貯留する。バッファリザーバ25Bは、pHを調整するための緩衝液を貯留する。培養液リザーバ25Cは、エサ、栄養塩、炭素源などの培養液を貯留する。希釈液リザーバ25Dは、サンプル、緩衝液、培養液などを希釈するための希釈液を貯留する。

第1送液ポンプ23によって、これらのリザーバ25A～Dの内容物が培養部28に送液され、混合されることで、培養部28における培養条件の一部を設定することができる。ここで設定される培養条件（第1培養条件）のパラメータとしては、たとえばpH、栄養塩濃度、薬品量、塩分濃度、餌量などである。これらリザーバ25A～Dの溶液を送液し、混合することで変化させる培養条件パラメータの数は限定されないが、好ましくは環境制御部27で設定する培養環境条件（第2培養条件）のパラメータと合わせて、ベイズ最適化計算が収束し易いパラメータ数であることが好ましい。

制御部22は、マイクロ流路装置2の各部を制御する。例えば、制御部22は、第1送液ポンプ23および第2送液ポンプ24を制御する。制御部22は、計測部26から培養データを取得する。

[0017] 計測部26は、培養部28において培養された培養物を計測し、計測結果である培養データを制御部22に送出する。制御部22は、計測部26から出力された培養データを、最適化装置3に送信する。計測部26は、例えば、顕微鏡、イメージングシステム、温度計、圧力計、分圧計、pH計、温度計などを含んでもよい。ただし、これらに限定されない。

[0018] 環境制御部27は、培養部28の培養環境条件を制御する。環境制御部27によって制御される培養環境条件は特に限定されないが、例えば、温度、培養液用ガス濃度、圧力（およびCO₂、酸素、窒素などの分圧）、培養液流速、光照度、光波長などを含む。これら環境制御部27で変化させる培養環境条件パラメータの数は限定されないが、好ましくは送液部21によって設定

する培養条件のパラメータと合わせて、ベイズ最適化計算が収束し易いパラメータ数であることが好ましい。

[0019] 培養部 28 は、送液部 21 から送液された培養株と溶液を含む培養物を、環境制御部 27 で設定された培養環境条件で培養する。培養部 28 は、例えば微小な流路を備えた流路チップであってもよい。流路チップは、流路の中に培養株を滞留させて観察するための、補足部位を備えてもよい。流路チップは遮光のための遮光カバー、温度勾配を生じさせるための温度調節部を備えてもよい。培養部 28 は、流路チップに限定されない。培養部 28 における培養物の容量は、大量培養装置 1 における培養物の容量より小さいことが好ましい。

[0020] 廃液リザーバ 25 E は、計測部 26 による培養データ測定が終わった後の培養物を含む廃液を貯留するためのリザーバである。

[0021] 最適化装置 3 は、マイクロ流路装置 2 から取得した培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出し、当該最適化培養候補条件をマイクロ流路装置 2 に設定する。最適化装置 3 は、最適化培養候補条件から算出した最適化培養条件を大量培養装置 1 に設定してもよい。最適化装置 3 は、マイクロ流路装置 2 から取得した培養データを用いて算出したパラメータをマイクロ流路装置 2 に設定することを繰り返すことによって、ベイズ最適化または遺伝的アルゴリズムなどのブラックボックス最適化を用いた最適化を行い、最適化培養候補条件を算出する。

図 3 は、培養データの一例を示す図である。図示する培養データは、表形式で表現され、1 回の培養毎に、マイクロ流路装置 2 の培養結果と、マイクロ流路装置 2 の培養条件とを有する。

培養結果は、識別番号、計測日時、個体数、その他活性、サイズ、特定部位のサイズ、副産物量、残餌量、排泄物量、水質などを有する。

培養条件は、設定したパラメータについての、培養条件パターン番号と、当該パターン番号で設定した各種パラメータを有する。パラメータには、温度、栄養塩濃度、薬品濃度、pH、塩分濃度、培養液用ガス濃度、圧力（およ

び CO_2 、酸素、窒素などの分圧)、培養液流速、餌量、光照度、光波長などのなどが含まれる。

図示する最適化装置3は、算出部31と、設定部32と、記憶部33とを備える。算出部31は、マイクロ流路装置2の制御部22から培養データを受信する。算出部31は、培養データに基づいて、マイクロ流路装置2における最適化培養候補条件を算出する。また、算出部31は、算出した前記最適化培養候補条件で培養された培養物の培養データを取得し、当該培養データに基づいて、次の最適化培養候補条件を算出する。設定部32は、前記次の最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する。最適化培養候補条件の算出については後述する。

[0022] 算出部31は、算出されたマイクロ流路装置2の最適化培養候補条件から、大量培養装置1における投入物量の投入量への換算を行う。この換算によって、大量培養装置1における最適化培養条件を算出することができる。

図4は、算出部31が算出した投入量データの一例を示す図である。図示する投入量データは、表形式で表現されている。投入量データには、培養データの培養条件パターン番号毎に、各種の投入量が設定されている。培養液投入物としては、例えば、水、海水、栄養塩、薬品、培養液用ガス、餌などが含まれる。培養環境制御投入物としては、例えば、電気、培養環境制御用ガスなどが含まれる。

例えば、培養液投入物の栄養塩は、培養データの栄養塩濃度と、大量培養装置1の培養の容量とを用いて算出することができる。また、例えば、培養環境制御投入物の電気電力量は、あらかじめ実験的または理論的に算出した、マイクロ培養装置における設定パラメータ、培養データおよび電力量のデータのうち一つ以上と、大量培養環境における電気電力量の対応関係を用いて算出することができる。

[0023] 図5は、最適化装置3における、最適化計算結果データの構成例を示す。最適化計算結果データは例えば表形式であらわされ、計算日時、最適化された培養条件、最適化された培養条件を用いた培養結果などの項目(列)を有

する。このように算出部 3 1 が最適化計算結果を格納して保存することで、例えば実行結果の確認や分析に利用することができる。

[0024] 設定部 3 2 は、算出部 3 1 が算出した最適化培養候補条件をマイクロ流路装置 2 に設定する。具体的には、設定部 3 2 は、マイクロ流路装置 2 に最適化培養候補条件を送信する。マイクロ流路装置 2 の制御部 2 2 は、最適化培養候補条件となるように環境制御部 2 7 および第 1 送液ポンプ 2 3 および第 2 送液ポンプ 2 4 を制御する。

設定部 3 2 は、大量培養装置における最適化培養条件を大量培養装置 1 に設定してもよい。

記憶部 3 3 には、各種のデータが記憶される。例えば、記憶部 3 3 には、培養データ、投入量データ、最適化計算結果データなどが記憶される。

[0025] 図 6 は、コスト情報データの構成例を示す。コスト情報データは例えば表形式であらわされ、記録日時、培養物単価、各種の培養液投入物の単価と、各種の培養環境制御投入物の単価を有する。培養液投入物には、例えば、水、海水、栄養塩、薬品、培養液用ガス、餌などが含まれる。培養環境制御投入物には、電気、培養環境制御用ガスなど培養に必要な消耗品が含まれる。

[0026] <最適化処理>

[0027] 次に、図 7 のフローチャートを参照し、実施形態の最適化システムが行う最適化処理の一例について説明する。

[0028] ステップ S 1 において、最適化装置 3 の設定部 3 2 がマイクロ流路装置 2 の制御部 2 2 に培養条件を設定する。最初に初期培養条件が培養条件として設定され、ステップ S 6 において最適化培養候補条件を算出した後の繰り返しにおいては、前回算出した最適化培養候補条件が培養条件として設定される。

[0029] ステップ S 2 において、マイクロ流路装置 2 が、培養中の培養対象株を大量培養装置 1 から送液部 2 1 を介して取得する。培養対象株は、例えば、まずサンプルリザーバ 2 5 A へ送液され、その後、培養部 2 8 に送液される。他のリザーバ 2 5 B ~ 2 5 D に含まれる溶液も培養部 2 8 に送液される。培

養部 28 で、培養対象株と溶液とが混合される。

- [0030] ステップ S3 において、S1 で設定された培養条件で、培養株を培養する。培養環境条件の制御は環境制御部 27 によって行われる。環境制御部 27 によって制御される培養環境条件は特に限定されないが、例えば、温度、培養液用ガス濃度、圧力（および CO_2 、酸素、窒素などの分圧）、培養液流速、光照度、光波長を含む。計測部 26 は、培養部 28 において培養された培養物を計測し、培養データを取得する。計測部 26 が測定する培養データは、例えば、顕微鏡、イメージングシステムによって取得される画像データ、温度計、圧力計、分圧計、pH 計、温度計などによって取得されるセンサデータを含んでもよい。
- [0031] ステップ S4 において、マイクロ流路装置 2 は、最適化装置 3 に培養データを送信する。
- [0032] ステップ S5 において、最適化装置 3 の算出部 31 はデータベース 4 からコスト情報を取得してもよい。
- [0033] ステップ S6 において最適化装置 3 は、培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する。最適化装置 3 は、培養データとコスト情報に基づいて、最適化培養条件を算出してもよい。最適化培養候補条件の算出については、後述する。
- [0034] ステップ S7 において、最適化装置 3 が最適化計算の終了条件の判断を行う。最適化計算の終了条件は限定されないが、所定の回数最適化培養候補条件の算出を行ったことおよび／または、最適化する実験値および／または計算値が所定の値を上回った、または下回ったことであってもよい。あるいは目的関数値の前回からの改善が所定の値より小さくなることでもよい。最適化計算の終了条件をみたしている場合は、ステップ S1～S7 の培養条件の最適化を終え、ステップ S8 に進む。最適化計算の終了条件をみたしていなければステップ S1 に戻って、最適化装置 3 は、マイクロ流路装置 2 にステップ S6 で算出した最適化培養候補条件を設定し、ステップ S2 から S6 を繰り返す。

- [0035] ステップS 8において、ステップS 1～S 7で算出した最適化培養候補条件を大量培養装置1における最適化培養条件に変換し、前記大量培養装置1に設定する。最適化装置3は、算出されたマイクロ流路装置2における最適化培養候補条件における投入物量から、大量培養装置1における投入物量の投入量への換算を適宜行う。例えば、最適化装置3は、マイクロ流路装置2の培養条件パラメータごとの、大量培養装置1における培養に対応する所定の値（係数など）を最適化装置3の記憶部33に保持しておき、計算に利用することでこのような換算を行うことができる。
- [0036] ステップS 9において、大量培養装置1は、ステップS 8で設定された最適化培養条件を用いて培養株の大量培養を行う。
- [0037] ステップS 10において、大量培養の終了条件を満たしたかの判断が行われる。大量培養の終了条件は限定されないが、所定の回数最適化および／または大量培養を行ったこと、最適化する実験値および／または計算値が所定の値を上回った、または下回ったことであってもよく、目的関数値の直近の最適化における値の、前回の最適化における値からの改善が、所定の値より小さくなることでもよい。あるいは大量培養の終了条件は、所定の収量が達成されたこと、および／または所定の時間が経過したことであってもよい。大量培養の終了条件を満たした場合は大量培養を終了する。大量培養の終了条件を満たしていなければステップS 1に戻って培養条件の最適化が繰り返される。
- [0038] <最適化培養候補条件の算出>
- 以下に、図7のステップS 6の最適化装置3が行う最適化培養候補条件の算出について説明する。最適化培養候補条件は、所定の目的関数の値を最適化する培養条件であってもよい。この目的関数は、培養パラメータと、培養物収量、希望培養物収量と培養物収量との差の絶対値、または予想利益との関係を表すものであってもよいが、限定されない（図8）。
- [0039] 最適化培養候補条件の算出における培養パラメータは限定されないが、温度、pH、栄養塩濃度、薬品量、塩分濃度、培養液用ガス濃度、圧力（および

CO₂、酸素、窒素などの分圧)、培養液流速、餌量、光照度、光波長を含み得る。これらのパラメータはマイクロ流路装置2で設定あるいは測定し得るパラメータである。

[0040] (目的関数1)

最適化培養候補条件の算出に用いられる目的関数として、培養パラメータと培養物収量との関係を表す以下の関数を用いることができる。

目的関数 $f(x) = \text{培養物収量}$

パラメータ $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$: 温度、pH、栄養塩濃度、薬品量、塩分濃度、培養液用ガス濃度、圧力(およびCO₂、酸素、窒素などの分圧)、培養液流速、餌量、光照度、光波長など

例えば、このような目的関数を最大化するパラメータを求めることによって、培養物収量を最大化する培養条件を算出することができる。培養物収量は、例えば目的培養物が個体そのものであれば、例えば顕微鏡システムのカウンタ機能などで個体数をマイクロ流路装置2の計測部26で測定することによって計測し、最適化培養候補条件の算出に用いることができる。

[0041] (目的関数2)

最適化培養候補条件の算出に用いられる目的関数として、以下の関数を用いることができる。

目的関数 $f(x) = \text{abs}(\text{希望培養物収量} - \text{培養物収量})$

パラメータ $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$: 温度、pH、栄養塩濃度、薬品量、塩分濃度、培養液用ガス濃度、圧力(およびCO₂、酸素、窒素などの分圧)、培養液流速、餌量、光照度、光波長など

この関数は、希望培養物収量と培養物収量との差の絶対値を最小にする関数である。このような目的関数を最小化するパラメータを求めることによって、希望する培養量に最も近い培養量を実現する培養条件を算出することができる。培養物収量は、例えば目的培養物が個体そのものであれば、例えば顕微鏡システムのカウンタ機能などで個体数をマイクロ流路装置2で測定することによって計測し、最適化培養候補条件の算出に用いることができる。

希望培養物収量は、例えば最適化装置3に希望する収量を手動で設定することにより最適化培養候補条件の算出に用いることができる。

[0042] (目的関数3)

最適化培養候補条件の算出に用いられる目的関数として、以下の関数を用いることができる。

目的関数 $f(x) = \text{予想培養物売り上げ} - \text{培養物生産コスト}$

パラメータ $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$: 温度、pH、栄養塩濃度、薬品量、塩分濃度、培養液用ガス濃度、圧力(およびCO₂、酸素、窒素などの分圧)、培養液流速、餌量、光照度、光波長など

この関数は、予想利益(=予想培養物売上-培養物生産コスト)を最大化する関数である。このような目的関数を最大化するパラメータを求めることによって、予想利益を最大化する培養条件を算出することができる。予想培養物売上は例えば、培養物収量に予想培養物売値単価を乗じることで算出することができる。培養物生産コストは例えば、培養液コストに培養環境制御コストを加えることで算出することができる。培養物収量は、例えば目的培養物が個体そのものであれば、例えば顕微鏡システムのカウンタ機能などで個体数をマイクロ流路装置2で測定することによって計測し、最適化培養候補条件の算出に用いることができる。培養物単価は事前あるいはリアルタイムに、自前のデータあるいは外部から提供されたデータを用意し、データベース4にデータを保持する。培養液コストは水、海水、栄養塩、薬品、培養液用ガス、餌などの培養液投入物のコストである。培養液コストは対象の培養液投入物の投入量とその単価から求められる。培養液コストの対象投入物の投入量については、例えばマイクロ流路の培養条件パラメータごとの、大量培養装置1における培養に対応する値を定め、最適化装置3に保持し計算に利用する。対象投入物の単価については、事前あるいはリアルタイムに自前のデータあるいは外部から提供されたデータを用意し、データベース4に保持する。

[0043] 目的関数は、上記に記載した目的関数1～3以外に、培養パラメータと、

例えば活性、全体サイズ、特定部位のサイズ、副産物量、残餌量、排泄物量、水質の関係を表すものであってもよい。前記目的関数はこれらのいずれかを最大化あるいは最小化する培養条件を算出するために用いることができる。

[0044] 最適化培養候補条件の算出方法は限定されないが、ブラックボックス最適化法によって行い得る。ブラックボックス最適化法を用いて、具体的な形がわからない目的関数において最適な実験値をもたらすパラメータセットを、少ない計算コストで算出することができる。ブラックボックス最適化法の具体的な手法は限定されないが、ベイズ最適化法および／または遺伝的アルゴリズム法によって行い得る。

[0045] 最適化培養候補条件の算出にベイズ最適化法を用いる場合、最適化条件の算出にはガウス過程回帰 (Gaussian process regression) 法を用いることができる。ガウス過程回帰法においては、培養条件パラメータと、最適化した実験値および／または計算値 (限定されないが、培養物収量、希望収量と実現収量の差、コスト、予想利益を含む) との関係を表す目的関数を近似するために、ガウス過程 (Gaussian process) で表現された代理モデル (surrogate model) を用いる。この代理モデルの初期モデルは、算出部 31 が事前に得られた初期培養条件とその実験値に基づいて、ガウス過程回帰によって算出することができる。

この代理モデルから、パラメータ空間において探索すべき (培養条件の改善が見込まれる) 次の点を決定するための指標となる獲得関数 (acquisition function) を算出する。獲得関数に基づいて、次の探索点を決定する。使用する獲得関数の種類は特に限定されないが、例えば信用上限 (upper confidence bound)、改善確率 (probability of improvement)、改善期待値 (expected improvement) を用いることができる。

決定された培養パラメータは、最適化培養候補条件としてマイクロ流路装置 2 に設定され、マイクロ流路装置 2 において新たな培養データの取得が行われる。このようにして得られた培養データを算出部 31 がさらに取得し、

ガウス過程で表現された、新たな代理モデルのガウス過程回帰による算出に用いる。新たな代理モデルから、新たな獲得関数が算出され、これに基づいて新たな探索点が決定される。最適化計算に用いるサンプル数が増えるにつれて、代理モデルがうまく目的関数 $f(x)$ を近似していき、最終的に代理モデルから算出される代理関数を最大にする点が目的関数 $f(x)$ をも最大にする点となる。上記のような探索点の決定と培養データ取得のサイクルは、所定の目的（目的関数の特定の値、目的関数値の前回からの改善が所定の値より小さくなることなど）が達成されるまで繰り返される。前記所定の目的が達成された後、最適化培養候補条件は、大量培養装置における最適化培養条件の算出に用いられる。

[0046] 以上説明した本実施形態の最適化システムは、マイクロ流路装置2と、最適化装置3とを備える、マイクロ流路装置2は、培養中の培養対象株を大量培養装置1から送液する送液部21と、送液された前記培養対象株を、所定の培養条件で培養する培養部28と、培養部28で培養された培養物の培養データを計測する計測部26と、を備え、最適化装置3は、前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部31と、前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部32と、を備える。

これにより、本実施形態では、コンタミネーションおよび／または細菌叢バランスの変化などにより培養状態が変化しても、その培養状態に最適化した培養条件を算出し培養することができる。したがって、本実施形態によれば、大量培養の効率的な最適化を実現することができる。

また、本実施形態のマイクロ流路装置2は、小規模のサンプルで培養および計測が可能な装置であるため、本実施形態は、低コストで培養条件の最適化が可能である。

[0047] 上記説明した最適化装置3は、例えば、図8に示すような汎用的なコンピュータシステムを用いることができる。図示するコンピュータシステムは、CPU (Central Processing Unit、プロセッサ) 901と、メモリ902と、ストレージ903 (HDD : Hard Disk Drive、SSD : Solid State Drive) と、通

信装置 904 と、入力装置 905 と、出力装置 906 とを備える。メモリ 902 およびストレージ 903 は、記憶装置である。このコンピュータシステムにおいて、CPU 901 がメモリ 902 上にロードされた所定のプログラムを実行することにより、最適化装置 3 の機能が実現される。

最適化装置 3 は、1 つのコンピュータで実装されてもよく、あるいは複数のコンピュータで実装されても良い。また、最適化装置 3 は、コンピュータに実装される仮想マシンであっても良い。最適化装置 3 のプログラムは、HDD、SSD、USB (Universal Serial Bus) メモリ、CD (Compact Disc)、DVD (Digital Versatile Disc) などのコンピュータ読取り可能な記録媒体に記憶することも、ネットワークを介して配信することもできる。コンピュータ読取り可能な記録媒体は、例えば非一時的な (non-transitory) 記録媒体である。

なお、本発明は上記実施形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で数々の変形が可能である。

[0048] (項目 1)

マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムであって、前記マイクロ流路装置は、

培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する送液部と、

送液された前記培養対象株を、所定の培養条件で培養する培養部と、

前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する計測部と、を備え、

前記最適化装置は、

前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部と、

前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部と、を備える

最適化システム。

(項目 2)

大量培養装置を備え、

前記算出部は前記最適化培養候補条件に基づいて最適化培養条件を算出し

、

前記設定部は、前記大量培養装置に前記最適化培養条件を設定する、
項目 1 に記載の最適化システム。

(項目 3)

コスト情報が記憶されたデータベースを備え、
前記算出部は、前記培養データと前記コスト情報とに基づいて、前記最適化
培養候補条件を算出する

請求項 1 または 2 に記載の最適化システム。

(項目 4)

前記算出部は、前記最適化培養候補条件で培養された培養物の培養データ
を取得し、当該培養データに基づいて、次の最適化培養候補条件を算出し、
前記設定部は、前記次の最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に
設定する

項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の最適化システム。

(項目 5)

前記算出部は、ベイズ最適化または遺伝的アルゴリズムを用いて、前記培
養データから前記最適化培養候補条件を算出する

項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の最適化システム。

(項目 6)

マイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、前記マイクロ流路
装置における最適化培養候補条件を算出する算出部と、

前記マイクロ流路装置における最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路
装置に設定する設定部と、を備える

最適化装置。

(項目 7)

マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムが行う最適化
方法であって、

前記マイクロ流路装置は、

培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する工程と、
送液された前記培養対象株を、培養部において所定の培養条件で培養する工程と、
前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する工程と、を行い、
前記最適化装置は、
前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する工程と、
前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する工程と、
を行い、
前記送液する工程から、前記設定する工程を繰り返し行う
最適化方法。

(項目 8)

コンピュータを
マイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部と、
前記最適化培養候補条件を前記マイクロ流路装置に設定する設定部、
として機能させるためのプログラム。

(項目 9)

項目 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の最適化システムに用いるための項目 6
に記載の最適化装置。

(項目 10)

項目 8 のプログラムが記録された記憶部を備える、項目 1 ～ 5 のいずれか
一項に記載の最適化システム。

(項目 11)

項目 8 のプログラムが記録された記憶部を備える、項目 6 または 9 に記載
の最適化装置。

符号の説明

[0049] 1 大量培養装置

- 2 マイクロ流路装置
- 3 最適化装置
- 4 データベース
- 2 1 送液部
- 2 2 制御部
- 2 3 第 1 送液ポンプ
- 2 4 第 2 送液ポンプ
- 2 5 A サンプルリザーバ
- 2 5 B バッファリザーバ
- 2 5 C 培養液リザーバ
- 2 5 D 希釈液リザーバ
- 2 5 E 廃液リザーバ
- 2 6 計測部
- 2 7 環境制御部
- 2 8 培養部
- 3 1 算出部
- 3 2 設定部
- 3 3 記憶部

請求の範囲

- [請求項1] マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムであって、
- 前記マイクロ流路装置は、
- 培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する送液部と、
- 送液された前記培養対象株を、所定の培養条件で培養する培養部と、
- 前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する計測部と、
- を備え、
- 前記最適化装置は、
- 前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する算出部と、
- 前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部と、を備える
- 最適化システム。
- [請求項2] 大量培養装置を備え、
- 前記算出部は前記最適化培養候補条件に基づいて最適化培養条件を算出し、
- 前記設定部は、前記大量培養装置に前記最適化培養条件を設定する、
- 請求項1に記載の最適化システム。
- [請求項3] コスト情報が記憶されたデータベースを備え、
- 前記算出部は、前記培養データと前記コスト情報とに基づいて、前記最適化培養候補条件を算出する
- 請求項1に記載の最適化システム。
- [請求項4] 前記算出部は、前記最適化培養候補条件で培養された培養物の培養データを取得し、当該培養データに基づいて、次の最適化培養候補条件を算出し、

前記設定部は、前記次の最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する

請求項 1 に記載の最適化システム。

[請求項5] 前記算出部は、ベイズ最適化を用いて、前記培養データから前記最適化培養候補条件を算出する

請求項 1 に記載の最適化システム。

[請求項6] マイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、前記マイクロ流路装置における最適化培養候補条件を算出する算出部と、

前記マイクロ流路装置における最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する設定部と、を備える

最適化装置。

[請求項7] マイクロ流路装置と、最適化装置とを備える最適化システムが行う最適化方法であって、

前記マイクロ流路装置は、

培養中の培養対象株を大量培養装置から送液する工程と、

送液された前記培養対象株を、培養部において所定の培養条件で培養する工程と、

前記培養部で培養された培養物の培養データを計測する工程と、を行い、

前記最適化装置は、

前記培養データに基づいて、最適化培養候補条件を算出する工程と、

前記最適化培養候補条件を、前記マイクロ流路装置に設定する工程と、を行い、

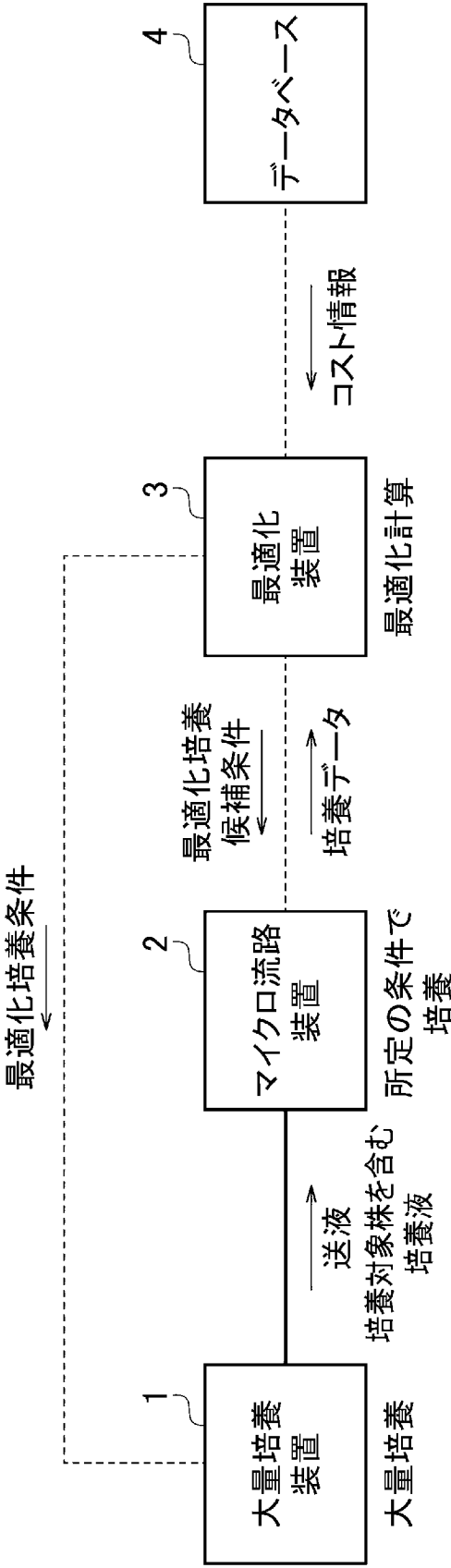
前記送液する工程から、前記設定する工程を繰り返し行う最適化方法。

[請求項8] コンピュータを

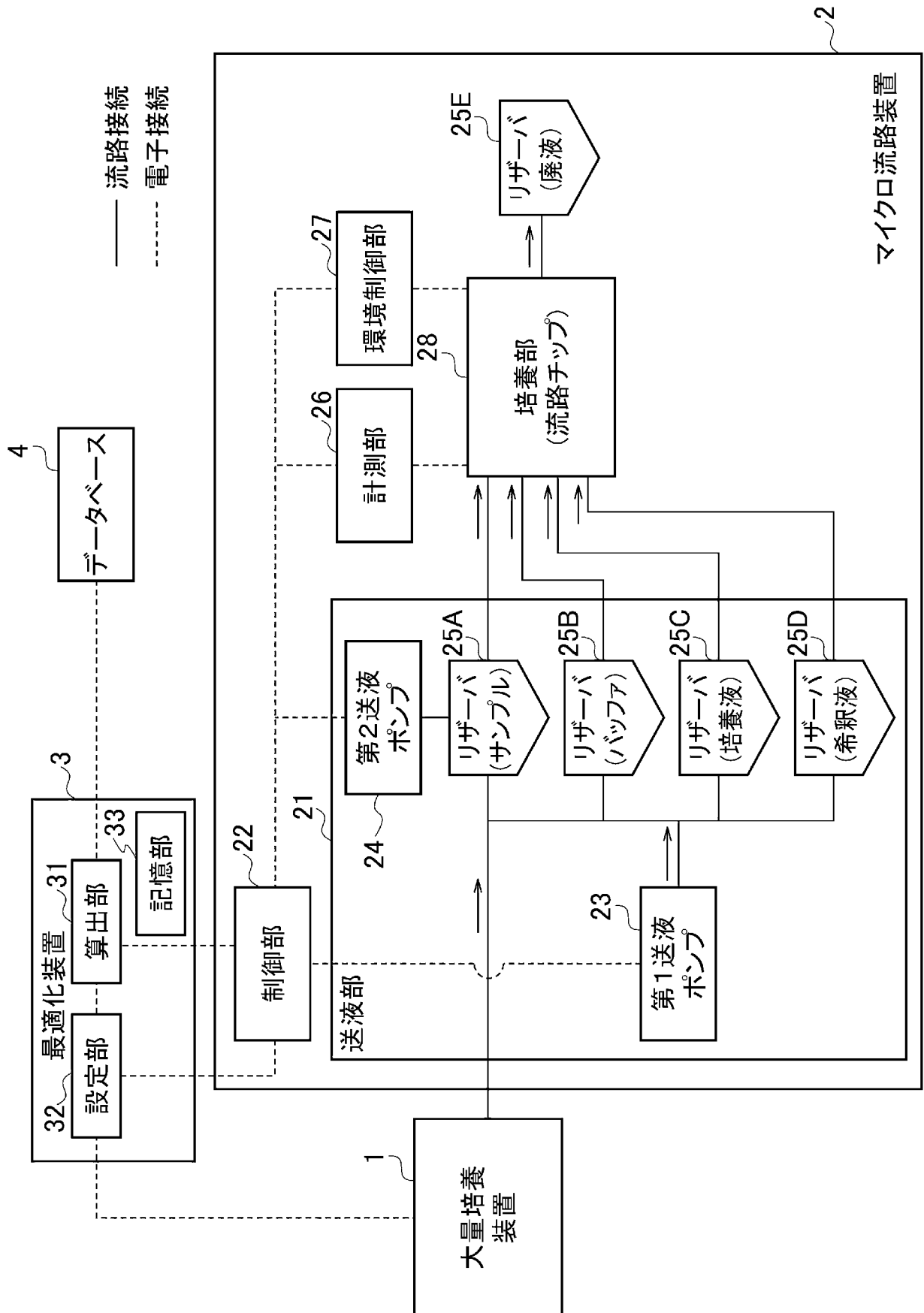
マイクロ流路装置から取得した培養データに基づいて、最適化培養

候補条件を算出する算出部と、
前記最適化培養候補条件を前記マイクロ流路装置に設定する設定部
、
として機能させるためのプログラム。

[図1]



[図2]



[illegible]

[図4]

培養条件番号	培養液投入物		培養環境制御投入物	
	栄養塩	...	電力	...
X1	qa1		qb1	
X2	qa2		qb2	
...	...		...	

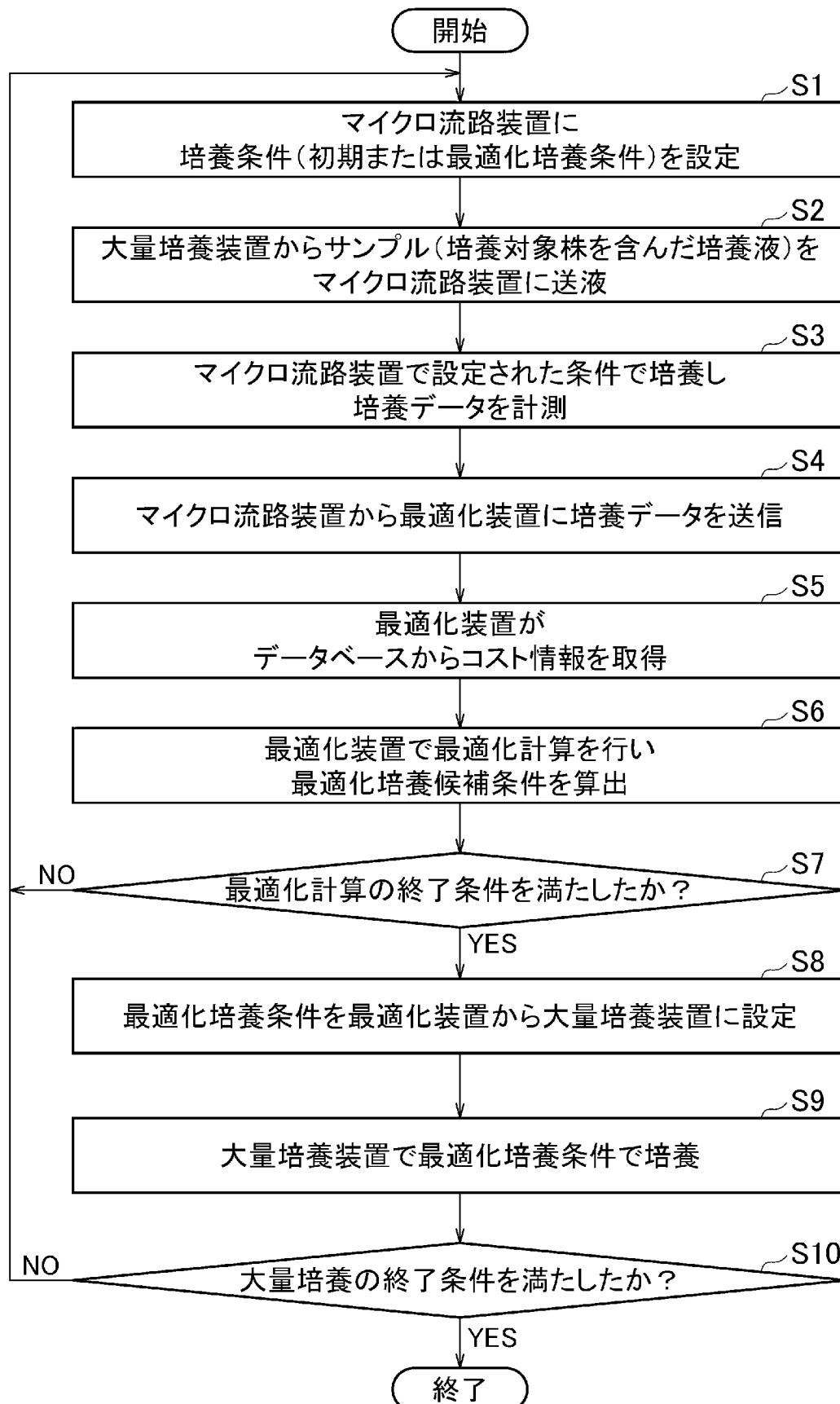
[図5]

計算日時	培養条件 x	培養結果 f
yyyymmddhhmmss1	rx1	rf1
yyyymmddhhmmss2	rx2	rf2
...	...	...

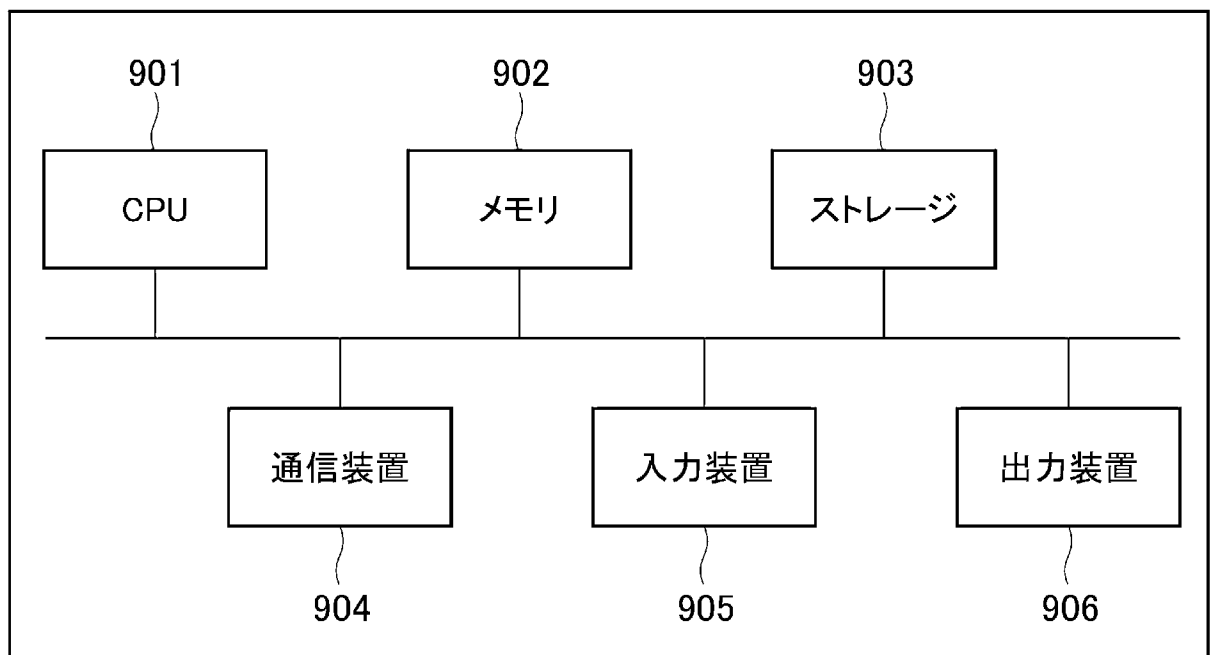
[図6]

記録日時	培養物単価	培養液投入物		培養環境制御投入物	
		栄養塩単価	...	電力単価	...
yyyymmddhhmmss1	cx1	ca1	...	cb1	...
yyyymmddhhmmss2	cx2	ca2	...	cb2	...
...	...	...	...	...	...

[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/021152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C12M 1/34*(2006.01)i; *C12M 1/36*(2006.01)i

FI: C12M1/34 D; C12M1/36

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; C12M1/36

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023

Registered utility model specifications of Japan 1996-2023

Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/163551 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 29 August 2019 (2019-08-29) claims, paragraphs [0020], [0024]-[0026], [0030], [0031], [0037], [0042], [0048], [0052], [0053]	6, 8
A	claims, paragraphs [0020], [0024]-[0026], [0030], [0031], [0037], [0042], [0048], [0052], [0053]	1-5, 7
A	WO 2022/168774 A1 (SHIMADZU CORPORATION) 11 August 2022 (2022-08-11) entire text	1-8



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

15 August 2023

Date of mailing of the international search report

22 August 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)

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

Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/021152

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2019/163551	A1	29 August 2019	(Family: none)	
WO	2022/168774	A1	11 August 2022	(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; C12M 1/36(2006.01)i FI: C12M1/34 D; C12M1/36		
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; C12M1/36		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2019/163551 A1 (富士フイルム株式会社) 29.08.2019 (2019-08-29) 請求の範囲、[0020]、[0024] - [0026]、[0030]、[0031]、[0037]、[0042]、[0048]、[0052]、[0053]	6, 8
A	請求の範囲、[0020]、[0024] - [0026]、[0030]、[0031]、[0037]、[0042]、[0048]、[0052]、[0053]	1-5, 7
A	WO 2022/168774 A1 (株式会社島津製作所) 11.08.2022 (2022-08-11) 全文	1-8
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15.08.2023		国際調査報告の発送日 22.08.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 馬場 亮人 4N 4043 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/021152

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2019/163551	A1	29.08.2019	(ファミリーなし)	
WO	2022/168774	A1	11.08.2022	(ファミリーなし)	