

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4731987号  
(P4731987)

(45) 発行日 平成23年7月27日 (2011.7.27)

(24) 登録日 平成23年4月28日 (2011.4.28)

(51) Int. Cl. F 1  
**C 1 2 M 1/00 (2006.01)** C 1 2 M 1/00 C  
**C 1 2 M 3/00 (2006.01)** C 1 2 M 3/00 Z

請求項の数 4 (全 10 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2005-139983 (P2005-139983)                  (22) 出願日 平成17年5月12日 (2005.5.12)                  (65) 公開番号 特開2006-314250 (P2006-314250A)                  (43) 公開日 平成18年11月24日 (2006.11.24)                  審査請求日 平成20年4月28日 (2008.4.28)</p>	<p>(73) 特許権者 000000941                  株式会社カネカ                  大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号                  (74) 代理人 100098017                  弁理士 吉岡 宏嗣                  (72) 発明者 中里 真太郎                  東京都千代田区内神田一丁目1番14号                  株式会社日立メデイ                  コ内                  審査官 石丸 聡</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動培養装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬品容器から細胞の培養器へ薬品を供給する薬品供給手段と、与えられた培養スケジュールに従って前記薬品供給手段を制御する制御装置とを備えた自動培養装置において、前記薬品容器内の薬品量を検出する検出手段を設け、前記制御装置は、前記検出手段の検出信号に基づいて前記薬品容器内の薬品残量を求め、求めた薬品残量が前記培養スケジュールを遂行するのに必要な薬品使用量を賄えるか否かを判定する判定手段を備え、

該判定手段が、前記薬品残量が前記薬品使用量を賄えないと判定したとき、警報を発する警報手段を備えたことを特徴とする自動培養装置。

【請求項2】

薬品容器から細胞の培養器へ薬品を供給する薬品供給手段と、与えられた培養スケジュールに従って前記薬品供給手段を制御する制御装置とを備えた自動培養装置において、前記薬品容器内の薬品量を検出する検出手段を設け、前記制御装置は、前記検出手段の検出信号に基づいて前記薬品容器内の薬品残量を求め、求めた薬品残量が前記培養スケジュールを遂行するのに必要な薬品使用量を賄えるか否かを判定する判定手段、を備えるとともに、前記薬品容器内の前記薬品残量が設定値以下に達したとき、警報を発する警報手段を有することを特徴とする自動培養装置。

【請求項3】

前記制御装置は、前記判定手段が、前記薬品残量が前記薬品使用量を賄えると判定したとき、前記培養スケジュールの遂行を許可する許可手段を備えたことを特徴とする請求項

1又は2に記載の自動培養装置。

【請求項4】

前記制御装置は、前記薬品容器内の薬品残量の変化に基づいて、前記薬品の供給量を計測する薬品供給量計測手段を有することを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項に記載の自動培養装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞の培養試験を行う自動培養装置に関する。

【背景技術】

10

【0002】

細胞培養試験においては、培養器内の培地の交換や、継代培養のための他の培養器への再播種などといった煩雑な作業を手作業で行っているのが現状であり、熟練した作業が必要である。そこで、細胞培養試験を自動で行わせる自動培養装置が提案されている（例えば、特許文献1）。この特許文献1に記載の自動培養装置は、プログラマブルなCPUにより培養スケジュールに従って装置を制御していることから、培養スケジュールを容易にカスタマイズすることが可能である。

一般に、細胞培養試験は、通常数週間の長期にわたり、その間、培養スケジュールに応じて培地内の薬品を交換することを含め、複数種類の薬品を使用する。また、培養試験の途中で薬品の残量が不足すると培養試験を継続できないことから、最初からやり直さねばならなくなることがある。したがって、自動培養装置の薬品容器には培養スケジュールに必要な薬品を十分に充填しておくことが望ましい。一方、培養に必要な薬品は高価なため、培養スケジュールで必要とされる量のみを薬品容器に充填することが望まれる。そこで、自動培養試験を開始する際に、薬品容器内の薬品残量が培養スケジュールを遂行するのに必要な量が充填されているか否かを確認する必要がある。

20

【0003】

ところで、薬品容器内の薬品残量は、薬品容器内の初期充填量から培養スケジュールで使用した薬品使用量を差し引けば確認することができるが、特許文献1の装置の場合は、ペリスタポンプの回転数に基づいて送液量を求めているので、求めた送液量に誤差が含まれていれば、薬品容器内の薬品残量に誤差が生じることになる。

30

【0004】

一方、送液量を正確に検出するため、送液チューブの途中に薬品の送液量を検出する装置を取り付ける方法も考えられるが（特許文献2）、容量の異なる複数個の計量装置を取り付ける必要があるため、装置が複雑となるという問題がある。

【0005】

【特許文献1】特開平2004-016194号公報

【特許文献2】特開平2004-89095号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

40

上述したように、従来は、自動培養試験を開始する際に、薬品容器内の薬品残量が培養スケジュールを遂行するのに必要な量が充填されているか否かを、自動的に確認することについて考慮されていないことから、培養試験の途中で薬品の残量が不足して培養試験を継続できなくなる場合がある。

【0007】

このような問題は、自動培養試験を開始する際に限らず、培養試験の途中で培養スケジュールを変更することがあるから、培養スケジュールの変更の際にも、変更後の培養スケジュールを遂行するのに必要な薬品残量を自動的に確認する必要がある。

【0008】

本発明は、薬品容器内の薬品残量が培養スケジュールを遂行するのに必要な使用量を賄

50

えるか否かを自動的に判定可能にすることを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、薬品容器から細胞の培養器へ薬品を供給する薬品供給手段と、与えられた培養スケジュールに従って前記薬品供給手段を制御する制御装置とを備えた自動培養装置において、前記薬品容器内の薬品量を検出する検出手段を設け、前記制御装置は、前記検出手段の検出信号に基づいて前記薬品容器内の薬品残量を求め、求めた残量が前記培養スケジュールを遂行するのに必要な薬品使用量を賄えるか否かを判定する判定手段を備えることを特徴とする。

【0010】

すなわち、薬品容器内の薬品量を検出し、これに基づいて薬品容器内の薬品残量を求めていることから、正確に薬品残量を求めることができる。一方、薬品の使用量は培養スケジュールによって一義的に求めることができるから、薬品残量と薬品使用量を比べれば、その培養スケジュールを遂行できるか否かを正確又は適切に判定できる。その結果、ユーザーは安心して、自動培養装置による培養試験を行うことができる。

【0011】

この場合において、薬品残量が薬品使用量を賄えると判定したときは、培養スケジュールの遂行を許可するようにし、薬品残量が薬品使用量を賄えないと判定したときは、警報を発する警報手段を備え、ユーザーに通知する。これにより、培養試験の失敗を防ぐことができる。また、薬品残量が設定値以下に達したとき、警報を発する警報手段を設けることができる。これにより、培養スケジュールの遂行中に何らかの原因により薬品の残量不足が発生しても、ユーザーにその対応を促すことができる。

【0012】

また、制御装置は、薬品容器内の薬品残量の変化に基づいて、薬品の供給量を計測する薬品供給量計測手段を有する構成とすることができる。これにより、培養スケジュールに従って供給した薬品供給量を正確に計測できる。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、薬品容器内の薬品残量が培養スケジュールを遂行するのに必要な使用量を賄えるか否かを判定できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下、本発明を適用してなる自動培養装置の一実施形態について図1及至図6を参照して説明する。

【0015】

図1は、本発明を適用してなる自動培養装置の一実施形態を示す図である。図1に示すように、本実施形態の自動培養装置1は、細胞培養を行う培養器2と、培養器2を収容するインキュベータ3と、培養器2に供給する薬品が貯留されている薬品容器である複数(図示例では3個)の薬品リザーブタンク4を有する薬品庫5を備えて構成されている。薬品リザーブタンク4には、頂部から底部に向けて挿入された送液チューブ6が取り付けられ、送液チューブ6にはピンチ弁7が設けられている。ピンチ弁7の下流側の送液チューブ6は共通の送液チューブ8に接続され、送液チューブ8はしごきポンプ9を介して培養器1に薬品を注入可能に設けられている。また、送液チューブ6が共通に接続された部分の送液チューブ8には、エアパージチューブ18が接続され、このエアパージチューブ18には、フィルタ19と電磁弁20を介してクリーンなパージ空気が供給されるようになっている。これらによって本実施形態の薬品供給手段が構成されている。

【0016】

培養器2の使用済みの薬品は、ピンチ弁10を介してしごきポンプ11で吸引され、廃液タンク12に排出されるようになっている。ピンチ弁10としごきポンプ11は制御用CPU13によって制御されるようになっている。制御用CPU13には、ユーザインタ

10

20

30

40

50

ーフェース装置 14 が接続されている。また、培養器 2 内を撮影するため、CCDカメラ 15 が設けられている。

【0017】

薬品リザーブタンク 4 は、それぞれ未使用の薬品が貯留され、それぞれ架台 21 の上に載置されている。架台 21 の脚には重量センサー 17 が取り付けられている。なお、重量センサー 17 は、周知の歪みセンサーなどにより架台 21 の脚の歪みを検出することにより、架台 21 に加わる重量を検出するようになっている。

【0018】

次に、本実施形態の自動培養装置 1 の詳細構成について動作とともに説明する。制御用 CPU 13 は、自動培養装置 1 内の各部を培養スケジュールに従って制御し、培養器 2 内の細胞の培養を行うようになっている。インキュベータ 3 は、培養器 2 内の細胞の培養に適した温度及び CO<sub>2</sub> 濃度などの培養環境を自動で調整可能に形成されている。

10

【0019】

制御用 CPU 13 は、ユーザインターフェース装置 14 などから与えられる培養スケジュールに従って、例えば、培地交換や継代処理等の操作に合わせて、必要な薬品が貯留された薬品リザーブタンク 4 のピンチ弁 10 を開き、しごきポンプ 9 を駆動して送液チューブ 8 を介して培養器 2 に必要量の薬品を注入する。これにより、培養器 2 内で細胞の培養が行われる。また、培養スケジュールに従ってピンチ弁 10 を開いてしごきポンプ 11 を駆動して、培養器 2 内の使用済の薬品を廃棄する。このような操作は、培養スケジュールに従って、培養器 2 内の薬品を同一の薬品に交換したり、異なる薬品に交換するなど、繰り返行われる。

20

【0020】

ここで、本発明の特徴部に係る構成及び動作を説明する。一般に、培養スケジュールは数週間の長期にわたって継続して行わなければならないことから、その間に薬品残量が不足すると培養試験を継続できないことになる。そこで、本実施形態では、培養スケジュールを開始する前に、薬品リザーブタンク 4 内に必要な薬品量が充填されているか否かを自動で確認するようにしている。図 2 に、薬品リザーブタンク 4 の未使用の薬品残量の検出し、薬品リザーブタンク 4 の薬品残量が培養スケジュールで使用する薬品の使用量を賄えるか否かの判定を行う制御 CPU 13 の処理手順のフローチャートを示す。

【0021】

図 2 に示すように、制御 CPU 13 は、判定動作の開始の指令を受けて、ユーザーがユーザインターフェース装置 14 を介して設定した培養スケジュールを読み込む (S1)。そして、読み込んだ培養スケジュールで使用する各薬品  $i$  ごとの総使用量  $q_i$  を求める (S2)。次に、各薬品リザーブタンク 4 に設けられた各重量センサー 17 の出力信号を取り込み、薬品リザーブタンク 4 の重量を差し引いて、薬品リザーブタンク 4 内の薬品の重量を求め、薬品の比重に基づいて現在の各薬品残量  $Q_i$  を求める (S3)。そして、各薬品ごとに総使用量  $q_i$  と薬品残量  $Q_i$  を比較し、その培養スケジュールを遂行するに際して、各薬品リザーブタンク 4 内の薬品が足りるか否かを判定する (S4)。足りない場合は、ユーザインターフェース装置 14 の画面に警告を表示し、ユーザーに対応を促す (S5)。足りる場合は、ユーザインターフェース装置 14 の培養開始ボタンを有効にする (S6)。

30

40

【0022】

このように、本実施形態によれば、培養スケジュールの開始に際して、薬品リザーブタンク 4 の重量を検出して未使用の薬品残量を求めていることから、薬品残量を正確に検出することができる。その結果、培養スケジュールに必要な薬品使用量を賄えるか否かを適切に判定できるから、何らかの原因で薬品の残量不足が発生した場合、ユーザーに液量不足を知らせて対応を促すことにより、薬品不足による培養試験の失敗を防止できる。

【0023】

一方、ユーザーにより培養開始ボタンが操作されると、培養スケジュールに従った培養制御が開始され、制御 CPU 13 により培養器 2 への薬品供給が自動で行われる。このと

50

きの薬品供給量の制御のフローチャートを図3に示す。制御用CPU13は重量センサー17の検出信号を取り込んで送液開始時の薬品残量Qiを検出する(S11)。次いで、培養スケジュールに従って、今回の薬品供給量を培養器2に送液した場合の送液終了時の薬品残量Qeを定める(S12)。そして、ピンチ弁7を開いてしごきポンプ9を駆動して培養器2への薬品の供給を開始する(S13、S14)。次に、送液している間、重量センサー17の検出信号を取り込んで薬品残量Qiを検出し(S15)、薬品残量Qiが送液終了時の薬品残量Qeに達したか否かを監視する(S16)。そして、薬品残量Qiが薬品残量Qeに達した時点で、しごきポンプ10を停止するとともに(S17)、ピンチ弁7を閉じる(S18)。これにより、本実施形態によれば、薬品リザーブタンク4の重量に基づいて、薬品の供給量を計測しているから、しごきポンプ10等の薬品供給手段に空気が混入しても、正確な液量を培養器2に供給することができる。なお、図示していないが、制御CPU13は、電磁弁20を開いて送液チューブ8及びしごきポンプ9にパージ空気を供給して、送液チューブ8及びしごきポンプ9内に残っている薬品を培養器2に追い出して、コンタミネーションを起こすことがないようにしている。

(培養スケジュールの例)

ここで、図4及至図6を参照し、本実施形態の自動培養装置を用いて実施する具体的な培養スケジュールによる培養制御の例を説明する。

#### 【0024】

図4は、培養スケジュールに従った培養処理全体の流れ図である。図示のように、制御用CPU13は、細胞培養の開始指令が入力されると、培養スケジュールに従って培養を実行させる(S21)。次いで、培地交換予定日になったか否かを判定し(S22)、培地交換予定日ではない場合は継代処理予定日になったか否かを判定する(S23)。継代処理予定日になっていなければ、ステップS21に戻ってステップS22、S23を繰り返す。

#### 【0025】

ステップS22の判定で、培地交換予定日になった場合は、培地交換処理を実行する(S26)。この培地交換処理は、図5に示した培地交換スケジュール変更のフローチャートを参照して後述する。培地交換処理を終了すると、ステップS21に戻ってステップS22、S23の処理を繰り返す。

#### 【0026】

ステップS16の判定で、継代処理予定日になったと判定された場合は、継代処理が行われる(S24)。この継代処理は、図6に示した継代処理スケジュール変更のフローチャートを参照して後述する。継代処理を終了すると、ステップS25において培養スケジュールによる培養が終了したか否かを判定する(S25)。培養終了の場合は、細胞の回収を行い(S27)、培養スケジュールの処理を終了し、培養終了でない場合はステップS21に戻ってステップS22～S25の処理を繰り返す。

#### 【0027】

ここで、図5を参照してステップS26の培地交換処理の手順を説明する。制御用CPU13は、CCDカメラ15により撮影された培養器2内の画像に基づいて細胞の状態を観察し(S31)、細胞の増えが悪いか否かを判定する(S32)。増えが悪いか否かは、ユーザーが設定した培養スケジュール内の培地交換細胞数と撮影した培養器内の細胞数を比較して判定される。増えが良い場合は、薬品リザーブタンク4内の薬品残量を検出し(S34)、次いで、薬品残量が十分であるか否かを判定し(S36)、薬品残量が十分である場合は、培地交換を行って(S41)、培地交換処理を終了して図4の処理に戻る。ステップS36の判定で、薬品残量が十分でない場合は、ステップ40に進んでユーザーインターフェース装置16に薬品残量警告を出してユーザーに対応を促し(S40)、培地交換処理を終了して図4の処理に戻る。なお、薬品残量警告が出たとき、ユーザーは培養スケジュールを変更したり、薬品を補充することなどの対応をする。

#### 【0028】

一方、ステップS32の判定で、増えが悪い場合は、スケジュールを1日延ばす(S3

10

20

30

40

50

3)。次いで、薬品リザーブタンク4内の薬品残量を検出し(S35)、1日延ばされた培養スケジュールによる薬品使用量と薬品残量を比較し、培地交換及び継代処理の可能な回数を計算する(S37)。その結果に基づいて、薬品残量が十分であるか否かの判定を行う(S38)。薬品残量が十分である場合は、培地交換と継代処理の可能な回数をユーザインターフェース装置16に表示し(S39)、培地交換処理を終了して図4の処理に戻る。なお、薬品残量が十分でない場合は、ステップ40に進んでユーザに対応を促し、培地交換処理を終了して図4の処理に戻る。ユーザの対応は、前述したとおりである。

【0029】

次に、図6を参照して図4のステップS24の継代処理の処理手順を説明する。制御用CPU13は、CCDカメラ15により撮影された培養器2内の画像に基づいて細胞の状態を観察し(S51)、細胞の増えが悪いが否か判定する(S52)。増えが悪いが否かは、ユーザーが設定した培養スケジュールの細胞密度と撮影した培養器12内の細胞密度を比較し判定される。細胞の増えが悪い場合は、培地交換に変更するか否かの判定がされ(S53)、増えが良い場合、培養を終了するか否かの判定がされる(S54)。

【0030】

ステップS53における培地交換をすべきか否かの判定は、培養器12内の細胞密度が、ユーザーが設定した培養スケジュールの継代処理密度の割合を満たすか否かにより判定される。培地交換に変更する場合、培地交換にスケジュールが変更され(S64)、図4の処理に戻る。一方、培地交換に変更しない場合、スケジュールを1日延ばし(S55)、薬品リザーブタンク4の薬品残量検出が行われ(S56)、薬品残量から変更されたスケジュールの培地交換及び継代処理の可能な回数が計算され(S58)、薬品残量が十分であるか否かの判定がされる(S60)。薬品残量が十分である場合は、ユーザインターフェース装置16に培地交換及び継代処理の可能な回数を表示して(S63)、図4の処理に戻る。薬品残量が十分でない場合は、ユーザインターフェース装置14に薬品残量の警告を出して(S64)、ユーザーに対応を促し、継代処理を終了して図4に戻る。ユーザの対応は、前述したとおりである。

【0031】

一方、ステップS52の判定で、細胞の増えが悪くないと判定された場合は、まず、培養終了か否かの判定がされる(S54)。この判定は、培養された全体の細胞の細胞密度が、ユーザーが設定した培養スケジュールの培養終了の細胞密度に達しているか否かにより判定される。培養終了の場合は、図4のステップS27に進んで、細胞の回収を行う。

【0032】

ステップS54の判定が、培養終了でない場合、薬品リザーブタンク4内の薬品残量を検出され(S57)、薬品残量が十分か否かが判定される(S59)。薬品残量が十分である場合は、継代処理が行われ(S62)、図4の処理に戻る。薬品残量が十分でない場合は、ユーザインターフェース装置16に薬品残量警告を出してユーザーに対応を促し(S65)、継代処理を終了して図4に戻る。

【0033】

図4乃至図6の例で説明したように、培養途中に当初の培養スケジュールを変更しなければならないことがあり、使用する薬品量が変化する。そこで、培養スケジュールを変更して実施する前に、薬品リザーブタンク4内の薬品残量を確認し、培養スケジュールで使用する薬品の使用量を賄えるか否か判定している。また、図4乃至図6の例では、培養開始時に設定した培養スケジュールを途中で自動変更しているが、ユーザーは培養途中に、培養スケジュールを任意に変更することも可能である。この場合も、培養スケジュールを遂行するのに必要な薬品残量が足りるか否かの判定が行われ、適切な培養スケジュールへ変更することができる。

【0034】

また、図1に示す本発明の実施形態の自動培養装置1は、本発明の説明に必要な構成を示したに過ぎず、ユーザーの要求に合わせ、検出器等のカスタマイズを自由に行うことができる。例えば、薬品リザーブタンク4内の薬品残量を検出するための重量センサー17

10

20

30

40

50

に代えて、薬品リザーブタンク 4 内の液面を検出する液面検出センサーを設け、液面に基づいて薬品リザーブタンク 4 内の薬品残量を検出するようにしてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】本発明を適用してなる自動培養装置の一実施形態の系統構成図である。

【図2】本発明の特徴部である薬品残量を検出して培養スケジュールで使用する薬品使用量を賄えるか否かの判定処理手順の一実施形態のフローチャートである。

【図3】薬品供給量の制御手順の一例のフローチャートである。

【図4】本発明を適用してなる自動培養装置の培養処理の手順の一例を示すフローチャートである。

10

【図5】培養スケジュールの変更を含む培地交換処理手順の一例を示すフローチャートである。

【図6】培養スケジュールの変更を含む継代処理手順の一例を示すフローチャートである。

【符号の説明】

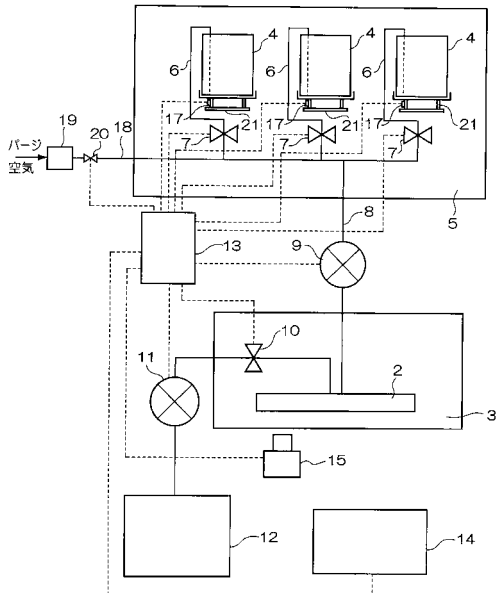
【0036】

- 1：自動培養装置
- 2：培養器
- 3：インキュベータ
- 4：薬品リザーブタンク
- 5：薬品庫
- 6：送液チューブ
- 7：ピンチ弁
- 8：送液チューブ
- 9：しごきポンプ
- 10：ピンチ弁
- 11：しごきポンプ
- 12：廃液タンク
- 13：制御用CPU
- 14：ユーザインターフェース装置
- 15：CCDカメラ
- 16：連通管
- 17：重量センサー

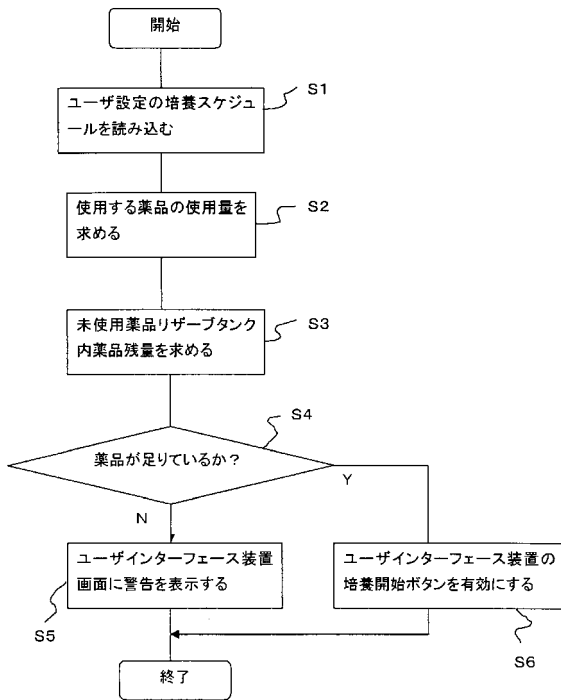
20

30

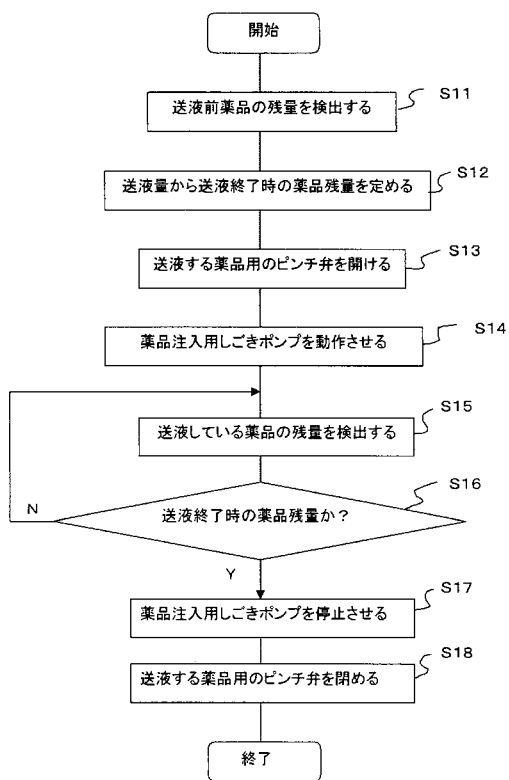
【図1】



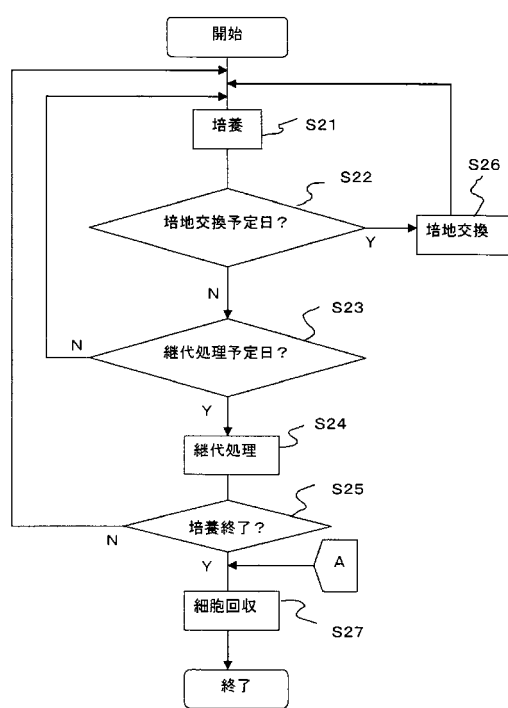
【図2】



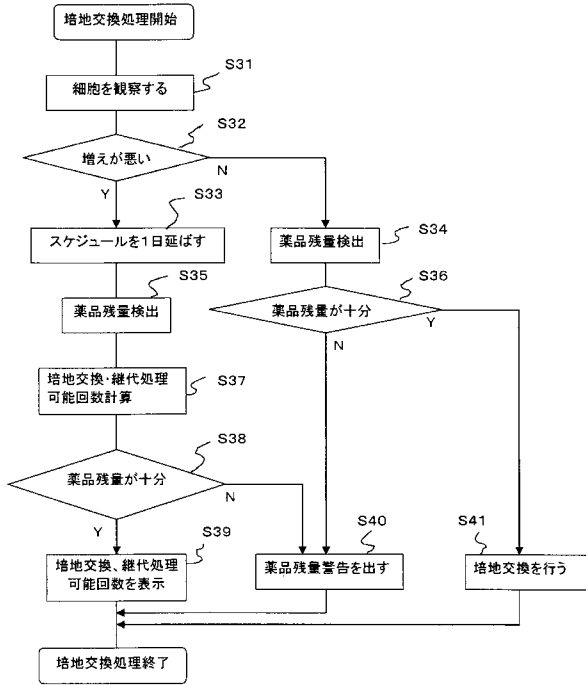
【図3】



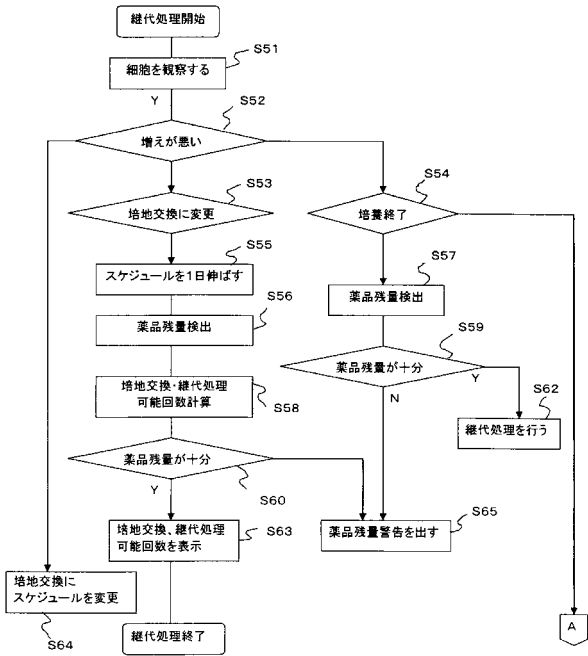
【図4】



【図5】



【図6】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2001-275659(JP,A)  
特開平05-123156(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00

C12M 3/00

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)