

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6868552号
(P6868552)

(45) 発行日 令和3年5月12日 (2021.5.12)

(24) 登録日 令和3年4月14日 (2021.4.14)

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

請求項の数 4 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2017-506446 (P2017-506446)	(73) 特許権者	000115991
(86) (22) 出願日	平成28年3月3日 (2016.3.3)		ロート製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2016/056678		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(87) 国際公開番号	W02016/147897	(74) 代理人	100074332
(87) 国際公開日	平成28年9月22日 (2016.9.22)		弁理士 藤本 昇
審査請求日	平成31年1月7日 (2019.1.7)	(74) 代理人	100114432
(31) 優先権主張番号	特願2015-54654 (P2015-54654)		弁理士 中谷 寛昭
(32) 優先日	平成27年3月18日 (2015.3.18)	(74) 代理人	100138416
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		弁理士 北田 明
		(72) 発明者	小池 哲央
			大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
			ロート製薬株式会社内
		(72) 発明者	瀧本 正博
			大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
			ロート製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 培養細胞製品の製造装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞培養容器を収容するインキュベータと、
 内部を無菌状態に維持でき、前記インキュベータから送られた細胞培養容器を処理するためのアイソレータと、
 前記細胞培養容器にて培養された細胞を小分けして投入するために必要となる、製品容器を含む複数種の容器等の物品及び試薬を前記アイソレータに搬入可能なパスボックスと、
 を備え、
 前記アイソレータは、
 前記インキュベータから取り出した細胞培養容器内の細胞の増殖度合いを確認すべく該細胞培養容器を観察位置まで移動させるための、複数台の第1ロボットアームを備える観察部と、
 前記観察部に連設され、該観察部で観察された細胞培養容器のうちの所定数の細胞を有する細胞培養容器内の細胞を、前記パスボックスから搬入された多数の製品容器に移し替えるための各種処理を行う、複数台の第2ロボットアームを備える処理部と、
 前記移し替えた多数の製品容器を取り出すための取出口と、
 を備えており、

前記複数台の第1ロボットアームの各々の回動範囲は前記インキュベータに面し、

前記複数台の第2ロボットアームの各々の回動範囲は前記パスボックス及び前記取出口に面し、

10

20

隣り合う前記第1ロボットアーム同士の回動範囲、隣り合う前記第1ロボットアームと前記第2ロボットアームの回動範囲、隣り合う前記第2ロボットアーム同士の回動範囲、の各々は物品の受け渡しが可能となるように重なっていることを特徴とする培養細胞製品の製造装置。

【請求項2】

前記処理部は、
前記第2ロボットアームにより、前記第1ロボットアームから受け取った細胞培養容器に収容されている細胞含有液体を遠沈管に移し替える第1移し替え処理手段と、
前記第2ロボットアームにより、前記遠沈管を遠心分離機にかけて細胞と液体とを分離させる分離処理手段と、
前記第2ロボットアームにより、前記分離処理手段で分離された液体の少なくとも一部を遠沈管から取り除いてから、遠沈管に保存液を投入し、この状態で遠沈管内の所定数の細胞を前記多数の製品容器に移し替える第2移し替え手段と、
を備えていることを特徴とする請求項1に記載の培養細胞製品の製造装置。

10

【請求項3】

前記処理部は、前記第2ロボットアームが前記インキュベータから取り出した細胞培養容器内の培地を交換する培地交換処理手段を備え、
該培地交換処理手段は、前記第2ロボットアームが前記第1ロボットアームから受け取った前記細胞培養容器が備える蓋を開放して該細胞培養容器内の培地を廃棄し、新たな培地を該細胞培養容器内に供給してから、該細胞培養容器に蓋をして前記第1ロボットアームに戻すように構成されていることを特徴とする請求項1又は2に記載の培養細胞製品の製造装置。

20

【請求項4】

前記アイソレータは、前記多数の製品容器を搬出するための取出口を、物品及び試薬を搬入するための前記パスボックスとは別個に備えることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の培養細胞製品の製造装置。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、日本国特願2015-054654号に基づく優先権を主張し、引用によって本願明細書の記載に組み込まれる。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、培養された培養細胞を多数の容器に小分けした培養細胞製品を大量生産するための培養細胞製品の製造装置に関する。

【背景技術】

【0003】

近年、人体の様々な部位の組織、細胞、受精卵等を用いて細胞培養を行い、再生医療に使用することが実用化されている。この細胞培養は、培養中に細胞等が細菌等に汚染されないようにすることが重要である。そのため、内部が無菌状態に維持できる構成の筐体内で、ロボットを用いて細胞の培養が行えるようにした自動培養装置が既に提案されている（例えば、特許文献1）。

40

【0004】

上記自動培養装置は、筐体内に、細胞を培養する培養容器を格納するためのインキュベータ、薬品を保存するための冷蔵保管庫、遠心分離機、培養に必要な薬液容器や培養容器等の各種容器の他、それらを取り扱う1台の操作ロボットを配置して構成されている。

【0005】

ところで現在、再生医療が脚光を浴びてきていることにより、再生医療等に用いることができる細胞を大量に培養し、培養細胞製品を大量生産することが望まれている。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】日本国特開2009-291104号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記特許文献1の構成では、操作ロボットが細胞を単に培養するだけの処理しか行っていない。そのため、培養された細胞の取り出しを人手作業で行わなければならない。よって、大量生産ができず、再生医療の普及が進まないという不都合があった。

10

【0008】

そこで、本発明は、かかる事情に鑑みてなされたもので、細胞を大量に培養し、大量に培養した細胞を小分けして大量の培養細胞製品の生産が行える培養細胞製品の製造装置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】

【0009】

本発明に係る培養細胞製品の製造装置は、細胞培養容器を収容するインキュベータと、内部を無菌状態に維持でき、前記インキュベータから送られた細胞培養容器を処理するためのアイソレータと、前記細胞培養容器にて培養された細胞を小分けして投入するために必要となる、製品容器を含む複数種の容器等の物品及び試薬を前記アイソレータに搬入可能なパスボックスと、を備え、前記アイソレータは、前記インキュベータから取り出した細胞培養容器内の細胞の増殖度合いを確認すべく該細胞培養容器を観察位置まで移動させるための、1台又は複数台の第1ロボットアームを備える観察部と、前記観察部に連設され、該観察部で観察された細胞培養容器のうちの所定数の細胞を有する細胞培養容器内の細胞を、前記パスボックスから搬入された多数の製品容器に移し替えるための各種処理を行う、1台又は複数台の第2ロボットアームを備える処理部と、前記移し替えた多数の製品容器を取り出すための取出口と、を備えていることを特徴とする。

20

【0010】

また、本発明に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記処理部が、前記第2ロボットアームにより、前記第1ロボットアームから受け取った細胞培養容器に収容されている細胞含有液体を遠沈管に移し替える第1移し替え処理手段と、前記第2ロボットアームにより、前記遠沈管を遠心分離機にかけて細胞と液体とを分離させる分離処理手段と、前記第2ロボットアームにより、前記分離手段で分離された液体の少なくとも一部を遠沈管から取り除いてから、遠沈管に保存液を投入し、この状態で遠沈管内の所定数の細胞を前記多数の製品容器に移し替える第2移し替え手段と、を備えていてもよい。

30

【0011】

また、本発明に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記処理部が、前記第2ロボットアームが前記インキュベータから取り出した細胞培養容器内の培地を交換する培地交換処理手段を備え、該培地交換処理手段は、前記第2ロボットアームが前記第1ロボットアームから受け取った前記細胞培養容器が備える蓋を開放して該細胞培養容器内の培地を廃棄し、新たな培地を該細胞培養容器内に供給してから、該細胞培養容器に蓋をして前記第1ロボットアームに戻すように構成されていてもよい。

40

【0012】

また、本発明に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記第2ロボットアームは、前記複数種の容器が備える回転式の蓋を開閉するためのプログラムが記憶されていてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、本発明の培養細胞製品の製造装置の正面図である。

【図2】図2は、同製造装置の平面図である。

50

【図 3】図 3 は、同製造装置を取出口側から見た図である。

【図 4】図 4 は、ロボットアームで容器の蓋を開ける直前の状態を示す説明図である。

【図 5】図 5 は、凍結状態の細胞を起眠させて播種する処理を示すフローチャートである。

【図 6 A】図 6 A は、凍結状態の細胞を起眠させて播種する処理を示すフローチャートである。

【図 6 B】図 6 B は、凍結状態の細胞を起眠させて播種する処理を示すフローチャートである。

【図 7】図 7 は、凍結状態の細胞を起眠させて播種する処理を示すフローチャートである。

【図 8】図 8 は、培養した細胞を回収して継代処理を行うフローチャートである。

【図 9】図 9 は、培養した細胞を回収して継代処理を行うフローチャートである。

【図 10】図 10 は、培養した細胞を回収して継代処理を行うフローチャートである。

【図 11】図 11 は、培養した細胞を回収して継代処理を行うフローチャートである。

【図 12】図 12 は、継代処理後の培養した細胞を回収して小分けして製品化していく処理を示すフローチャートである。

【図 13】図 13 は、継代処理後の培養した細胞を回収して小分けして製品化していく処理を示すフローチャートである。

【図 14】図 14 は、継代処理後の培養した細胞を回収して小分けして製品化していく処理を示すフローチャートである。

【図 15】図 15 は、継代処理後の培養した細胞を回収して小分けして製品化していく処理を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明の一実施形態に係る培養細胞製品の製造装置（以下、製造装置という）、及び、この製造装置により実施される培養細胞製品の製造方法について説明する。尚、以下の説明における前後左右の説明は、左右に関しては図 1 及び図 2 に示された状態に対応しており、前後に関しては、図 2 における下方が「前方」に対応し、同上方が「後方」に対応する（方向は図 2 にも記載している）。

【0015】

図 1～図 3 に、本実施形態の製造装置が示されている。この製造装置は、細胞培養容器（以下において培養容器という）1 を収容する複数台のインキュベータ 2 と、内部を無菌状態に維持でき、インキュベータ 2 から送られた培養容器 1 を処理するための横長状のアイソレータ 3 と、培養容器 1 にて培養された細胞を小分けして投入するために必要となる物品及び試薬をアイソレータ 3 に搬入可能な複数（図 2 では 2 台）のパスボックス 4 を備えている。培養容器 1 としては、例えば多層に細胞を培養することができるハイパーラスコ（日本国所在のコーニングインターナショナル（株）製）を用いることができる。各部は図 1 に概略的に示す制御装置 X によって制御される。制御装置 X は製造装置に一体に備えられていてもよいし、製造装置とは別体でケーブルや無線によって接続されたもの（例えばパーソナルコンピュータ）であってもよい。また、制御装置 X が製造装置に一体に備えられ、オペレータが操作する制御装置 X の操作部（例えばタブレット端末）だけを製造装置と別体にしてもよい。

【0016】

インキュベータ 2 は、図 1 に示すように上下 2 段に積み重ねた状態で設けられ、図 2 に示すようにアイソレータ 3 の左端 1 箇所とアイソレータ 3 の後側の左端部 2 箇所の合計 3 箇所に設けられ、全部で 6 台備えている。上段及び下段のインキュベータ 2、2 は、同一構成であり、各インキュベータ 2 は、ケーシング 2 A 内に多数の培養容器 1 を収容可能なラック（図示せず）を備えている。ケーシング 2 A は、一側面から培養容器 1 を出し入れることができるように一側面が開放された箱型形状である。そのケーシング 2 A の一側面の開口を閉じる 2 枚の扉 2 B、2 C が開閉自在にケーシング 2 A に取り付けられている

10

20

30

40

50

。例えば、内側の扉 2 C を、透明な材料で構成することによって、外側の扉 2 B を開放するだけで、収容されている培養容器 1 の収容数や細胞の培養状態を内側の扉 2 C で開口を閉じた状態で確認することができる。また、インキュベータ 2 の内部には、培養雰囲気調整するための二酸化炭素ガスが供給されるように構成されている。また、インキュベータ 2 内のラックに収容されている培養容器 1 は、図示していない送出し機構により、アイソレータ 3 内に設けている複数の載置台 5 上へ送り出されるように構成されている。載置台 5 は、インキュベータ 2 に対応して同数の 6 個配置されている。

【0017】

前記のように、アイソレータ 3 は横長状（本実施形態では平面視長形状）であって、アイソレータ 3 の短手側の側面（本実施形態では左側面）に 1 組（上下 2 台）のインキュベータ 2 が位置し、長手側の側面（本実施形態では後側面）に複数組（本実施形態では 2 組（4 台））のインキュベータ 2 が位置する。この構成により、培養細胞数を減らすことなく製造装置を小型化できる。

【0018】

アイソレータ 3 は、インキュベータ 2 から取り出した培養容器 1 の増殖度合いを確認すべく培養容器 1 を観察位置まで移動させるための、2 台の第 1 ロボットアーム 6, 7 を備える観察部 8 と、観察部 8 に連設され、観察部 8 で観察された培養容器 1 のうちの所定数の細胞を有する培養容器 1 内の細胞を、パスボックス 4, 4 から搬入された多数の製品容器 9（例えばバイアル瓶、図 1 の拡大図参照）に移し替えるための各種処理を行う、3 台の第 2 ロボットアーム 10, 11, 12 を備える処理部 13 と、移し替えた多数の製品容器 9 を取り出すための取出口 14 とを備えている。アイソレータ 3 の前後壁には、アイソレータ 3 内にオペレータが手を入れて作業をすることができる多数の作業用グローブ（図示せず）が取り付けられる。図 2 に示すように、5 台のロボットアーム 6, 7, 10, 11, 12 は、アイソレータ 3 の長手方向に沿い、左右方向に延びる一直線上に配置されている。

【0019】

左右方向基準で左側の第 1 ロボットアーム 6 は、アイソレータ 3 の短手側の側面（本実施形態では左側面）に位置する 1 組のインキュベータ 2 と、長手側の側面（本実施形態では後側面）に位置するうちで左側 1 組のインキュベータ 2 とに対応しており、これらインキュベータ 2 に収容される培養容器 1 を取り扱うことができる（各ロボットアームの届く範囲（平面視）を図 2 に二点鎖線の円で示している）。また、右側の第 1 ロボットアーム 7 は、アイソレータ 3 の長手側の側面に位置するうちで右側 1 組のインキュベータ 2 に対応しており、このインキュベータ 2 に収容される培養容器 1 を取り扱うことができる。

【0020】

また、左右方向基準で左側の第 2 ロボットアーム 10 及び中側の第 2 ロボットアーム 11 は、アイソレータ 3 の長手側の側面（本実施形態では後側面）に位置するうちで左側のパスボックス 4 に対応しており、このパスボックス 4 に収容される（または収容されていた）物品及び試薬を取り扱うことができる。

【0021】

また、右側の第 2 ロボットアーム 12 は、アイソレータ 3 の長手側の側面（本実施形態では後側面）に位置するうちで右側のパスボックス 4 と、製品容器 9 の搬出用のボックス 22 とに対応しており、このパスボックス 4 に収容される（または収容されていた）物品及び試薬、ボックス 22 に収容される製品容器 9 を取り扱うことができる。

【0022】

更に、図 2 に示した二点鎖線の円が重なり合っていることで示されるように、5 台のロボットアーム 6, 7, 10, 11, 12 は、相互に物品の受け渡しが可能な位置関係に配置されている。

【0023】

このように、アイソレータ 3 内に各ロボットアーム 6, 7, 10, 11, 12 が位置することにより、各ロボットアーム 6, 7, 10, 11, 12 はインキュベータ 2、アイソ

10

20

30

40

50

レータ 3、パスボックス 4、ボックス 22 の各々に対して、目的に適した動作が可能である。このため、作業効率を向上でき、培養細胞製品を大量生産することに資することができる。

【0024】

本実施形態における第 1 ロボットアーム 6, 7 及び第 2 ロボットアーム 10, 11, 12 は、同一構成であるため、左端に位置する第 1 ロボットアーム 6 についてのみ説明する。第 1 ロボットアーム 6 は、多関節型のロボットアームからなり、アイソレータ 3 のベース部材 15 に固定される固定部 6A と、固定部 6A の先端部に縦軸回りで回転自在なベース部 6B と、このベース部 6B の先端部に横軸回りで揺動自在な第 1 アーム 6C と、第 1 アーム 6C の先端部に横軸回りで揺動自在な第 2 アーム 6D と、第 2 アーム 6D の先端部に横軸回りで揺動自在な第 3 アーム 6E と、第 3 アーム 6E の先端部に対向して取り付けられた一対の把持部 6F, 6F とを備えている。一対の把持部 6F, 6F は、接近及び離間可能に構成されている。このように構成された多関節型の第 1 ロボットアーム 6, 7 は、インキュベータ 2 から送り出された培養容器 1 を一対の把持部 6F, 6F で掴んで（図 1 参照）観察位置にある顕微鏡 16 まで移動させる。第 2 ロボットアーム 10, 11, 12 は、前記培養容器 1 の他、図 1 に示す遠沈管 17、調合タンク 18 等を掴んで各種処理を行うことができるようになっている。

10

【0025】

観察位置にある顕微鏡 16 は、2 台の第 1 ロボットアーム 6, 7 の間に配置されている。このように顕微鏡 16 を配置することによって、左側の第 1 ロボットアーム 6 で培養容器 1 を顕微鏡 16 まで移動させて細胞を観察し、観察した結果、所定数の細胞を有すると判断された培養容器 1 を右側の第 1 ロボットアーム 7 で掴んで処理部 13 側へ迅速に移動させることができる。要するに、左側の第 1 ロボットアーム 6 は、主として顕微鏡 16 まで培養容器 1 を移動させる作業を行い、右側の第 1 ロボットアーム 7 は、所定数の細胞を有すると判断された培養容器 1 を処理部 13 側へ移動させる作業を行うことによって、作業の迅速化を図ることができる。所定数の細胞を有しているとの判断は、製造装置のオペレータ（人）が目視にて細胞数を数えることによって判断してもよいし、アイソレータ 3 に設けられたカメラで撮像した画像を解析して自動的に細胞数を算出し、その算出した細胞数によって制御装置 X が自動的に判断してもよい。尚、右側の第 1 ロボットアーム 7 に対向位置するインキュベータ 2 から送り出される培養容器 1 は、右側の第 1 ロボットアーム 7 で掴んで顕微鏡 16 まで移動させることになる。また、処理部 13 にも細胞を観察するための顕微鏡 25 が設置されている。この顕微鏡 25 で観察する血球計算盤等の対象物は、右端の第 2 ロボットアーム 12 が掴んで移動させることになる。

20

30

【0026】

また、観察後の培養容器 1 は、右側の第 1 ロボットアーム 7 から処理部 13 の左端に配置された第 2 ロボットアーム 10 に直接渡すことにより搬送されるだけではない。観察後の培養容器 1 は、例えば第 2 ロボットアーム 10 が処理作業中である場合に、搬送装置 19 によって処理部 13 の左端の第 2 ロボットアーム 10 又は処理部 13 の左右中央に配置された第 2 ロボットアーム 11 が把持できる位置まで搬送される。この搬送装置 19 は、アイソレータ 3 の前側壁に沿って設けられ、アイソレータ 3 の観察部 8 の右端部から処理部 13 の左右中央部まで搬送することができる搬送長さに設定されている。従って、右側の第 1 ロボットアーム 7 が観察後の培養容器 1 を搬送装置 19 の搬送始端部に渡すと、搬送装置 19 は、2 台の第 2 ロボットアーム 10 又は 11 が把持できる位置まで培養容器 1 を搬送する。

40

【0027】

この搬送装置 19 は、観察部 8 に位置する少なくとも 1 台のロボットアーム（本実施形態では第 1 ロボットアーム 7）と処理部 13 に位置する複数のロボットアーム（本実施形態では 2 台の第 2 ロボットアーム 10, 11）とに対応して設けられる。第 1 ロボットアーム 7 は第 2 ロボットアーム 10 に対して直接物品の受け渡しが可能である。そして搬送装置 19 は、直接物品の受け渡しができない第 1 ロボットアーム 7 と第 3 ロボットアーム

50

11とに対して物品の受け渡しを可能とする。このため、第2ロボットアーム10が作動中で、第1ロボットアーム7から第2ロボットアーム10を介して第3ロボットアーム11に物品の受け渡しが不可能な場合でも、第1ロボットアーム7から搬送装置19を介して第3ロボットアーム11に物品の受け渡しが可能である。このことから、アイソレータ3内で並行して（複数ルートで）物品を搬送できる。よって、アイソレータ3内での作業効率を向上できるので生産性を向上できる。

【0028】

処理部13には、3台の第2ロボットアーム10、11、12が同一間隔で配置され、その間隔は、2台の第1ロボットアーム6、7同士の間隔よりも小さい間隔に設定して、第2ロボットアーム10、11又は11、12同士で行う各種の処理スピードが速くなるようにしている。図4に示すように、各第2ロボットアーム10、11、12の近傍位置でかつ各第2ロボットアーム10、11、12よりも下方位置に、移動不能な固定型の補助アーム20を設置している。補助アーム20は、固定部材21に固定された固定部20Aと、固定部20Aに接近及び離間可能に取り付けられた一対の把持部20B、20B（図4では手前しか図示していない）とを備えている。図4では、例えば、調合タンク18の上端部を第2ロボットアーム10、11、12で掴んでから、補助アーム20の一対の把持部20B、20Bで掴める位置まで移動して補助アーム20の一対の把持部20B、20Bで調合タンク18の下端部を掴むことになる。このようにすれば、一台の第2ロボットアーム10、11、12で、調合タンク18の蓋18Aを開けたり閉じたりすることができる。また、第2ロボットアーム10、11、12には、複数種の容器に備える回転式の蓋を開閉するためのプログラムが記憶されており、第2ロボットアーム10、11、12で複数種の容器に備える回転式の蓋を開閉することができる。このため、製造装置で用いる容器を同一種類の容器に統一しなくても済み、培養細胞製品の製造装置を容易に実現することができる。尚、第1ロボットアーム6、7においても前記プログラムを記憶しておいてもよい。

【0029】

また、処理部13の後側壁には、2つのパスボックス4、4が連設されている。一方（左側）のパスボックス4は、左端に位置する第2ロボットアーム10と中央に位置する第2ロボットアーム11との間から製品容器9、培養容器1、遠沈管17を含む複数種の容器や薬剤が入った容器である調合タンク18等の物品が搬入されるように配置されている。他方（右側）のパスボックス4は、右端に位置する第2ロボットアーム12へ前記物品が搬入されるように配置されている。

【0030】

前記のようにアイソレータ3は横長状であって、アイソレータ3の長手側の側面（本実施形態では後側面）に複数（本実施形態では2つ）のパスボックス4が位置する。この構成により、アイソレータ3に搬入すべき物品量を制限することなく製造装置を小型化できる。

【0031】

取出口14の開口は、右端に位置する第2ロボットアーム12が容易に入り込むことができる程度の大きさに構成され、取出口14には、開閉自在な電動シャッター（図示せず）が設けられるとともに、取出口14からアイソレータ3の外部へ移動された製品容器9を一旦置いておくための空間を形成するためのボックス22が連設されている。

【0032】

観察部8及び処理部13のそれぞれには、不要となった培地、洗浄液等を回収するためのステンレス製の回収容器23を備えている。回収容器23は、上端に上端側ほど拡径された回収筒23Aを備えている。この回収容器23は、観察部8及び処理部13に設けられたガイド機構24によって、回収筒23Aの開口が観察部8及び処理部13に形成した排出口の真下に位置するセット位置と、回収筒23Aの開口が排出口から外れて回収容器23を移動できる退避位置とに位置変更可能に構成されている。

【0033】

処理部13は、第2ロボットアーム10により、前記第1ロボットアーム7から受け取った培養容器1に収容されている細胞含有液体を遠沈管17に移し替える第1移し替え処理手段と、第2ロボットアーム10により、遠沈管17を遠心分離機26にかけて細胞と液体とを分離させる分離処理手段と、第2ロボットアーム10により、分離処理手段で分離された液体の少なくとも一部を遠沈管17から取り除いてから遠沈管17に保存液（凍結保存液）を投入した状態で遠沈管17内の所定数の細胞を多数の製品容器9に移し替える第2移し替え手段とを備えている。尚、本実施形態の説明における「細胞含有液体」は、単に「細胞を含有する液体」を意味しており、特定の状態の液体に限定されない。

【0034】

また、処理部13は、第1ロボットアーム7がインキュベータ2から取り出した培養容器1内の培地を交換する培地交換処理手段を備え、培地交換処理手段は、第2ロボットアーム10が第1ロボットアーム7から受け取った培養容器1が備える蓋を開放して培養容器1内の培地を廃棄し、新たな培地を細胞培養容器1内に供給してから、蓋をして第1ロボットアーム7に戻すように構成されている。

【0035】

前記のような構成を備えている処理部13は、凍結している細胞を起眠して播種するための第1処理、細胞を回収して多数の培養容器に播種する第2処理（継代処理）、継代処理されて培養された培養容器の細胞を回収し回収した細胞を小分けして製品容器9に移し替えて取出口14から搬出する第3処理を行えるようになっている。それらの処理をフローチャートに基づいて説明する。尚、以下に説明する処理内容はあくまでも一例であって、この例のみに限定されない。よって、個々の処理順序の入れ替え、処理内容の一部の省略または置換、処理内容の付加が可能である。

【0036】

第1処理を、図5～図7のフローチャートに基づいて説明する。このフローチャートにおいて確認、判断、記憶は、オペレータ又は制御装置Xが行い、その他の操作は、第2ロボットアーム10、11、12が行う。特記のない処理は、第2ロボットアーム10、11、12によって行うものとする。

【0037】

まず、遠沈管17を取って所定量の培地を遠沈管17に入れる（S1）。次に、完全に解凍する前に複数のクライオチューブ（生物試料等の保存用チューブ）内の所定量の懸濁液をそれぞれ混ぜて（攪拌して）（S2）から、全てのクライオチューブ内の所定量の懸濁液を遠沈管17に入れる（S3）。各クライオチューブ内に残っている細胞を取るために各クライオチューブに所定量の培地を入れて混ぜた（攪拌した）のち遠沈管17に入れる（洗浄、S4）。前記洗浄を所定回行って次の工程に移る（S5）。オペレータは、遠沈管17内の細胞懸濁液量をカメラで撮像して確認する。オペレータは、その液量を制御装置Xに記憶させる（S6）。液量の記憶後に遠沈管17内の液を混ぜる（攪拌する）（S7）。続いて、マイクロプレートに遠沈管17内の所定量の液を移し（S8）てから、マイクロプレートに所定量の染色細胞液を添加して混ぜる（攪拌する）（S9）。マイクロプレート内の所定量の液を血球計算盤に入れる（S10）。オペレータは、カメラで撮像して生（存）細胞数と死細胞数をカウントし（S11）、生（存）細胞数が所定数以上であるかを確認し（S12）、所定数未満であれば、その結果を制御装置Xへ入力し、細胞処理へ移行する（S13）。生（存）細胞数が所定数以上である場合、又は細胞処理を行ってからは、測定が所定回行われたかどうかを制御装置Xが、確認する（S14）。測定が所定回行われたことを確認すると、制御装置Xは、生細胞数、死細胞数、式に従い生細胞濃度と死細胞濃度、播種必要細胞数、必要細胞懸濁液量を算出し記憶する（S15）。続いて、遠沈管17内の液を混ぜる（攪拌する）（S16）。オペレータは、濃度が所定濃度以上になっているかどうかを確認し（S17）、次の工程に移る。濃度が所定濃度以上になっていない場合には、濃度処理を行って（S18）から、次の工程に移る。

【0038】

細胞処理は、図6Aに示すように、遠沈管17に所定量の培地を添加し（S19）てか

10

20

30

40

50

ら、遠心分離機 2 6 へ遠沈管 1 7 を投入して遠心分離を行う (S 2 0)。遠心分離後に遠沈管 1 7 の上清を所定量除去した (S 2 1) 後、遠沈管 1 7 に所定量の培地を添加する (S 2 2)。オペレータは、遠沈管 1 7 の残液量をカメラで撮像して測定し、その液量を制御装置 X に記憶させるとともに第 2 ロボットアームは液を混ぜる (攪拌する) (S 2 3)。マイクロプレートに遠沈管 1 7 内の所定量の液を移し (S 2 4) てから、マイクロプレートに所定量の染色細胞液を添加して混ぜる (攪拌する) (S 2 5)。次に、マイクロプレート内の所定量の液を血球計算盤に入れた (S 2 6) 後、オペレータは、カメラで撮像して生 (存) 細胞数と死細胞数をカウントした (カウント回数を 1 回目とする、S 2 7) 後、ステップ S 1 4 へ移行する。

【0039】

濃度処理は、図 6 B に示すように、遠心分離機 2 6 へ遠沈管 1 7 を投入して再遠心分離を行って (S 2 8) から、遠沈管 1 7 に所定量の培地を添加し (S 2 9)、遠心分離機 2 6 へ遠沈管 1 7 を投入して遠心分離を行う (S 3 0)。遠心分離を行った後、遠沈管 1 7 の上清を所定量除去し (S 3 1)、ステップ S 3 2 へ移行する。

【0040】

遠沈管 1 7 内の濃度が所定濃度以上になっている場合又は濃度処理が終了した後は、図 7 に示すように、遠沈管 1 7 内が播種用細胞懸濁液量となるように培地を添加して混ぜる (攪拌する) (S 3 2)。次に、所定量の培地を懸濁容器に入れ (S 3 3) てから、遠沈管 1 7 内の所定量の播種用細胞懸濁液 (細胞含有液体) を懸濁容器に入れて混ぜる (攪拌する) (S 3 4)。続いて、所定数の培養容器 1 に懸濁容器の播種用細胞懸濁液を入れて (S 3 5) から、培養容器 1 内が所定量の培地になるように培養容器 1 に培地を入れる (S 3 6)。この後、オペレータは、顕微鏡 2 5 で培養容器 1 内に細胞が播種されていることを確認し、細胞が播種されていると確認すると、製造装置に設けられている OK ボタンを押す。OK ボタンを押すと、第 2 ロボットアーム 1 0, 1 1, 1 2 及び第 1 ロボットアーム 6, 7 により培養容器 1 をインキュベータ 2 に入れて培養を開始し (S 3 7)、処理が終了する。

【0041】

次に、第 2 処理 (継代処理) を図 8 ~ 図 1 1 のフローチャートに基づいて説明する。この場合も、フローチャートにおいて確認、判断、記憶は、オペレータ又は制御装置 X が行い、その他の操作は、第 2 ロボットアーム 1 0, 1 1, 1 2 が行う。特記のない処理は、第 2 ロボットアーム 1 0, 1 1, 1 2 によって行うものとする。

【0042】

まず、第 1 ロボットアーム 6, 7 を介して培養容器 1 をインキュベータ 2 から取り出し (S 5 0)、細胞が所定量増殖しているかどうかを確認し (S 5 1)、増殖していない場合には、第 1 ロボットアーム 6, 7 を介してインキュベータ 2 に培養容器 1 を戻す (S 5 2)。増殖している場合には、次に、培養容器 1 内の培地を回収し (S 5 3) てから、洗浄液 (例えばリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)) を培養容器 1 内に注入する (S 5 4)。続いて、培養容器 1 内の洗浄液を除去する (S 5 5)。この後、培養容器 1 内に細胞剥離液 (例えばトリプシン等の酵素が含まれた液) を注入する (S 5 6)。そして、第 1 ロボットアーム 6, 7 を介して培養容器 1 をインキュベータ 2 内に所定時間戻し (S 5 7) てから、第 1 ロボットアーム 6, 7 を介して培養容器 1 をインキュベータ 2 内から取り出し、オペレータは、細胞の剥離状態をカメラで確認する (S 5 8)。オペレータは、培養容器 1 において細胞が剥がれていると判断する (S 5 9) と、製造装置に設けられている OK ボタンを押す。OK ボタンを押すと、培養容器 1 内の細胞含有剥離液を遠沈管 1 7 に入れ (S 6 0) てから、培養容器 1 内に所定量の培地を添加する (S 6 1)。添加後、培養容器 1 内の洗浄液を遠沈管 1 7 に入れる (S 6 2)。ステップ S 6 1 ~ ステップ S 6 2 の洗浄を所定回行ってから次のステップへ移行する (S 6 3)。次に、遠沈管 1 7 内の液を混ぜて (攪拌して) (S 6 4) から、マイクロプレートに遠沈管 1 7 内の所定量の液を移す (S 6 5)。続いて、マイクロプレートに所定量の染色細胞液を入れて混ぜて (攪拌して) (S 6 6) から、マイクロプレート内の所定量の液を血球計算盤に入れる (S 6 7)

10

20

30

40

50

。この後、オペレータは、カメラで撮像して生（存）細胞数と死細胞数をカウントする（S 6 8）。ステップ S 6 4～ステップ S 6 8までの測定を2回以上行い（S 6 9）、オペレータは、2回とも生（存）細胞数が所定数以上であるかどうかを確認する（S 7 0）。生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認されるまで、測定を行う。測定回数が所定回を超える場合には、処理を終了する（S 6 9）。生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認できると、オペレータは、製造装置に設けられているOKボタンを押す。OKボタンを押すと、遠沈管17に所定量の培地を添加し（S 7 1）てから、遠沈管17を遠心分離機26に投入して遠心分離する（S 7 2）。遠沈管17の上清を所定量除去し（S 7 3）てから、2本の遠沈管17のうちの一方の遠沈管17に他方の遠沈管17の細胞含有液を入れる（S 7 4）。排出した側の遠沈管17に洗浄液を入れて細胞含有液が入った側の遠沈管17に細胞含有洗浄液を入れる（洗浄）（S 7 5）。洗浄を所定回行って（S 7 6）から、遠沈管17に所定量の培地を添加し（S 7 7）て、遠沈管17を遠心分離機26に投入し遠心分離する（S 7 8）。遠心分離後、遠沈管17の上清を所定量除去して液を混ぜる（攪拌する）（S 7 9）。オペレータは、遠沈管17内の細胞懸濁液の残量をカメラで撮像して制御装置Xに記憶させる（S 8 0）。次に、ピペットで遠沈管17内の液を混ぜて（攪拌して）（S 8 1）から、マイクロプレートに遠沈管17内から所定量の液を移す（S 8 2）。液を移した後、マイクロプレートに所定量の培地を添加し希釈倍率を記憶する（S 8 3）。希釈倍率を記憶後は、マイクロプレートから所定量の希釈溶液を別のマイクロプレートに移し（S 8 4）てから、マイクロプレートに所定量の染色細胞液を添加して混ぜる（攪拌する）（S 8 5）。この後、マイクロプレートの所定量の液を血球計算盤に注入する（S 8 6）。オペレータは、カメラで撮像して生（存）細胞数と死細胞数をカウントする（S 8 7）。このとき、オペレータは、生（存）細胞が所定数以上になっているかどうかを確認する（S 8 8）。

【0043】

オペレータが、生（存）細胞が所定数未満であると判断した場合には、遠沈管17内の所定量の液をマイクロプレートに移し（S 8 9）てから、マイクロプレートに所定量の培地を添加して混ぜる（攪拌する）とともに希釈倍率を記憶する（S 9 0）。次に、マイクロプレートから所定量の希釈溶液を別のマイクロプレートに移し（S 9 1）てから、希釈液を入れたマイクロプレートに所定量の染色細胞液を添加して混ぜる（攪拌する）（S 9 2）。続いて、マイクロプレートから所定量の液を血球計算盤に注入する（S 9 3）。オペレータは、血球計算盤を顕微鏡25の下で生（存）細胞数と死細胞数とをカウントして記憶し（S 9 4）、ステップ S 9 5へ移行する。

【0044】

オペレータは、ステップ S 8 7における1回目のカウント時に、生（存）細胞が所定数以上になっていると判断する（S 8 8の「Yes」）、又は、ステップ S 8 9～S 9 4を経ると、生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認される（S 9 6）まで、所定回カウントを行う（S 9 5）。ステップ S 9 5においてカウントが1回、またはステップ S 9 6において生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認されない場合はステップ S 8 1に戻る。尚、測定回数が所定回を超える場合には、処理を終了する（S 9 5）。生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認できると、オペレータは、製造装置に設けられているOKボタンを押す。OKボタンを押すと、濃度が所定%以上になっているかを確認する（S 9 7）。濃度が所定%以上になっていない場合には、濃度調整を行う。つまり、遠沈管17を遠心分離機26に投入し再遠心分離する（S 9 8）。次に、遠沈管17に所定量の培地を添加し（S 9 9）てから、遠沈管17を遠心分離機26に投入し遠心分離（S 100）する。遠心分離後、遠沈管17の上清を所定量除去し（S 101）て、濃度を所定%以上にする処理を終了する。

【0045】

濃度が所定%以上になっている場合又は濃度を所定%以上にする処理が終了すると、遠沈管17内が播種用細胞懸濁液量となるように培地を添加して混ぜる（攪拌する）（S 102）。次に、培地を懸濁容器に入れ（S 103）てから、遠沈管17内の所定量の播種

10

20

30

40

50

用細胞懸濁液を懸濁容器に入れて混ぜる（攪拌する）（S104）。続いて、所定数の培養容器1に懸濁容器の播種用細胞懸濁液を入れ（S105）た後、培養容器1内が所定量の培地になるように培養容器1に培地を入れる（S106）。この後、オペレータは、顕微鏡25で培養容器1内に細胞が播種されていることを確認し、確認ができると、製造装置に設けられているOKボタンを押す。OKボタンを押すと、第1ロボットアーム6, 7を介して培養容器1をインキュベータ2に入れて培養を開始し（S107）、処理を終了する。

【0046】

次に、第3処理を図12～図15のフローチャートに基づいて説明する。この場合も、フローチャートにおいて確認、判断、記憶は、オペレータ又は制御装置Xが行い、その他の操作は、第2ロボットアーム10, 11, 12が行う。特記のない処理は、第2ロボットアーム10, 11, 12によって行うものとする。

【0047】

まず、第1ロボットアーム6, 7を介して培養容器1をインキュベータ2から取り出し（S120）、細胞が所定量増殖しているかどうかを確認し（S121）、増殖していない場合には、第1ロボットアーム6, 7を介してインキュベータ2に培養容器1を戻す（S122）。増殖している場合には、次に、培養容器1内の培地を除去し（S123）てから、洗浄液を培養容器1内に注入する（S124）。続いて、培養容器1内の洗浄液を回収する（S125）。この後、培養容器1内に細胞剥離液を注入する（S126）。そして、第1ロボットアーム6, 7を介して培養容器1をインキュベータ2内に所定時間戻し（S127）てから、第1ロボットアーム6, 7を介して培養容器1をインキュベータ2内から取り出し、オペレータは、細胞の剥離状態をカメラで確認する（S128）。オペレータは、細胞が剥がれていると判断する（S129）と、製造装置に設けられているOKボタンを押す。そうでない場合、再び第1ロボットアーム6, 7を介して培養容器1をインキュベータ2内に所定時間戻す（S127）。OKボタンを押すと、複数（ここでは2つ）の培養容器1内の細胞含有剥離液を1本の遠沈管17に入れ（集約し）（S130）てから、2つの培養容器1内に所定量の洗浄液を入れる（S131）。添加後、培養容器1内の洗浄液を遠沈管17に入れて混ぜる（攪拌する）（S132）。次に、マイクロプレートに遠沈管17内の所定量の液を移す（S133）。続いて、マイクロプレートに所定量の染色細胞液を入れて混ぜて（攪拌して）（S134）から、マイクロプレート内の所定量の液を血球計算盤に入れる（S135）。この後、オペレータは、カメラで撮像して生（存）細胞数と死細胞数をカウントする（S136）。ステップS133～ステップS136までの測定を2回以上行い（S137）、オペレータは、2回とも生（存）細胞数が所定数以上であるかどうかを確認する（S138）。この確認は、生産できる細胞の総数を確認するためである。この確認をした方がよいが、この確認を省略して、後のステップS162だけで済ませてもよい。生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認されるまで、測定を行う。測定回数が所定回を超える場合には、処理を終了する（S137）。生（存）細胞数が所定数以上になっていることが2回確認できると、オペレータは、製造装置に設けられているOKボタンを押す。OKボタンを押すと、遠沈管17を遠心分離機26に投入して遠心分離する（S139）。遠沈管17の上清を所定量除去し（S140）てから、オペレータは、遠沈管17内の液量と生（存）細胞数をカメラで撮像する。オペレータは、液量と生（存）細胞数を制御装置Xに記憶させる（S141）。次に、複数本の遠沈管17の細胞含有液体を1本の遠沈管17に集める（集約する）（S142）。このとき、細胞含有液体が集められた前記1本を除くそれぞれの遠沈管17に残っている細胞を1本の遠沈管17に集めるために、各遠沈管17に洗浄液を入れてから、それら細胞含有洗浄液を1本の遠沈管17に入れる（洗浄）（S143）。この洗浄を所定回行って（S144）から、遠沈管17を遠心分離機26に投入して遠心分離する（S145）。遠心分離後、遠沈管17の上清を所定量除去し（S146）、オペレータは、遠沈管17内の細胞懸濁液の残量をカメラで撮像して制御装置Xに記憶させる（S147）。次に、遠沈管17に所定量の凍結保存液を添加して混ぜて（攪拌して）（S

10

20

30

40

50

148) から、遠沈管 17 を遠心分離機 26 に投入して遠心分離する (S149)。遠心分離後、遠沈管 17 の上清を所定量除去し (S150)、オペレータは、遠沈管 17 内の残液量をカメラで撮像して測定し、制御装置 X に記憶させる (S151)。続いて、遠沈管 17 に所定量の凍結保存液を添加し、オペレータはその添加量を制御装置 X に記憶させる (S152)。

【0048】

次に、オペレータは、遠沈管 17 内の保存液中の溶剤 (例えば DMSO (ジメチルスルホキシド)) の濃度が所定%以上になっているかどうかを確認する (S153)。遠沈管 17 内の濃度が所定%以上になっていない場合には、濃度調整を行う。つまり、遠沈管 17 に所定量の凍結保存液を添加して混ぜて (撈拌して) (S154) から、ステップ S149～ステップ S152 までの処理を行ってから次の処理に移る。遠沈管 17 内の濃度が所定%以上になっている場合、又は遠沈管 17 に所定量の凍結保存液を添加して混ぜて (撈拌して) (S154) から、ステップ S149～ステップ S152 までの処理を行った後には、ピペットで遠沈管 17 内の液を混ぜて (撈拌して) (S155) から、マイクロプレートに遠沈管 17 内から所定量の液を移す (S156)。液を移した後、マイクロプレートに所定量の希釈溶液を添加し希釈倍率を記憶する (S157)。希釈倍率を記憶後は、マイクロプレートから所定量の希釈溶液を別のマイクロプレートに移し (S158) てから、マイクロプレートに所定量の染色細胞液 (例えばトリパンブルー) を添加して混ぜる (撈拌する) (S159)。この後、マイクロプレートの所定量を血球計算盤に注入する (S160)。オペレータは、カメラで撮像して生 (存) 細胞数と死細胞数をカウントする (S161)。このとき、オペレータは、生 (存) 細胞が所定数以上になっているかどうかを確認する (S162)。この確認は、処理中に細胞が死する場合があることから、最終の生存細胞数の確認と最終の製品容器に詰める際に必要となる液量を確定するために濃度を確認するためである。

【0049】

オペレータが、生 (存) 細胞が所定数未満であると判断した場合には、遠沈管 17 内の所定量の液をマイクロプレートに移し (S163) てから、マイクロプレートに所定量の洗浄液を注入して混ぜる (撈拌する) とともに希釈倍率を記憶する (S164)。次に、マイクロプレートから所定量の希釈溶液を別のマイクロプレートに移し (S165) てから、希釈液を入れたマイクロプレートに所定量の染色細胞液を添加して混ぜる (撈拌する) (S166)。続いて、マイクロプレートから所定量の液を血球計算盤に注入する (S167)。オペレータは、血球計算盤を顕微鏡 25 の下で生 (存) 細胞数と死細胞数とをカウントして記憶し (S168)、ステップ S169 へ移行する。

【0050】

オペレータは、ステップ S161 における 1 回目のカウント時に、生 (存) 細胞が所定数以上になっていると判断する (S162 の「Yes」)、又は、ステップ S163～S168 を経ると、生 (存) 細胞数が所定数以上になっていることが 2 回確認される (S170) まで、所定回カウントを行う (S169)。ステップ S169 においてカウントが 1 回、またはステップ S170 において生 (存) 細胞数が所定数以上になっていることが 2 回確認されない場合はステップ S155 に戻る。尚、測定回数が所定回を超える場合には、処理を終了する (S169)。生 (存) 細胞数が所定数以上になっていることが 2 回確認できると、オペレータは、製造装置に設けられている OK ボタンを押す。OK ボタンを押すと、生 (存) 細胞数、生 (存) 細胞濃度、液量を制御装置 X に記憶させる (S171)。続いてオペレータは、凍結する細胞数、凍結細胞濃度、分注量から作製できる凍結する容器 (製品容器 9) の本数を算出し制御装置 X に記憶させる (S172)。そして遠沈管 17 に、最終状態である培養細胞製品の規定された凍結細胞濃度となる量の凍結保存液を添加し、その添加量を制御装置 X に記憶させる (S173)。次に、遠沈管 17 内の液を混ぜて (撈拌して) (S174) から、遠沈管 17 内の液を所定量ずつ容器 (製品容器 9) に入れる (S175)。入れ終わったら、容器 (製品容器 9) に蓋をし (S176)、オペレータは、蓋が閉まっているかどうかをカメラで確認 (S177) する。尚この

時点では、蓋はまだ仮止め状態である。ステップ S 1 7 7 で蓋が閉まっていることが確認されなかった場合はステップ S 1 7 6 に戻る。容器（製品容器 9）に液を入れる作業が所定回数になったと制御装置 X が判断すると（S 1 7 8）、処理を終了する。尚、入れ終わった容器（製品容器 9）は、取出口 1 4 からボックス 2 2 内へ移動させる。ステップ S 1 7 8 で容器（製品容器 9）に液を入れる作業が所定回数になったと制御装置 X が判断しなかった場合はステップ S 1 7 4 に戻る。

【0051】

尚、フローチャートには記載していないが、ボックス 2 2 内へ移動された容器（製品容器 9）はオペレータによりボックス 2 2 から出され、前記蓋のかしめ及びラベル貼付がなされて培養細胞製品が完成する。この培養細胞製品は冷凍され、冷凍状態のまま流通する（医療機関や研究機関に運ばれる）。

10

【0052】

前述した第 3 処理にて、製造装置は、培養容器 1 により培養された細胞を取り出す取り出し工程（フローチャート記載の S 1 2 0 ～ S 1 4 7 に相当）と、前記取り出された細胞が含まれる細胞含有液体における該細胞の密度を調整する細胞密度調整工程（同 S 1 4 9 ～ S 1 7 1 に相当）と、前記密度の調整がなされた細胞含有液体を複数の製品容器 9 へ小分けして投入する小分け工程（同 S 1 7 5 ～ S 1 7 8 に相当）とを実行して、培養細胞製品を完成させる。尚、これら工程とフローチャート記載の各処理との関係はあくまでも一例に過ぎず、前記対応関係に限定されない（以下の対応関係も同じ）。

【0053】

20

前記細胞密度調整工程の実行により、製造された培養細胞製品の品質を均一にできるため、製造された培養細胞製品は高品質（具体的には、培養細胞製品中の生（存）細胞の数が均一であること）となる。

【0054】

また、前記細胞密度調整工程は、前記取り出し工程により取り出された複数の細胞の一部又は全部を観察して生（存）細胞数を計数することを製造装置が支援する計数支援工程（フローチャート記載の S 1 5 5 ～ S 1 6 1、S 1 6 3 ～ S 1 6 8 に相当）と、前記計数により得られた生（存）細胞数の数量に対応した量の保存液（凍結保存液）を、前記取り出された細胞に添加する保存液添加工程（同 S 1 7 3 に相当）とを含む。計数支援工程の実行により、オペレータ等により行われる計数を製造装置の支援を受けて迅速に行うことができる。そして、計数支援工程を経て得られた生（存）細胞数の数量により保存液の量が決定される。よって、所定の生（存）細胞密度に調整された液体を迅速に得られる。

30

【0055】

また、前記小分け工程を実行するに先立ち、製造装置は、前記計数により得られた生（存）細胞数の数量に基づいて製品容器 9 の数量を導出する容器数導出工程（フローチャート記載の S 1 7 2 に相当）を実行する。この工程で、用意すべき製品容器 9 の数量が小分け工程の前に定まるため、迅速に製品容器 9 への小分け投入を行うことができる。なお、本実施形態では算出により製品容器 9 の数量が導出されていたが、計算によらない導出であってもよい。

【0056】

40

また、前記細胞密度調整工程の前と、前記小分け工程の前とに懸濁工程（フローチャート記載の S 1 4 8、S 1 7 4 に相当）が実行される。この懸濁工程は、前記細胞含有液体を攪拌することにより、前記細胞が均等に分散した状態の懸濁液とする工程である。懸濁工程を経た懸濁液は培養された細胞が均等に分散した状態となっているので、細胞密度調整工程及び小分け工程にて取り出される生存細胞の密度を均一にできる。このため、培養細胞製品の品質を均一化に寄与できる。

【0057】

尚、本発明に係る培養細胞製品の製造装置は、上記実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。

【0058】

50

前記実施形態では、観察部 8 に 2 台のロボットアーム 6, 7 を設け、処理部 13 に 3 台のロボットアーム 10, 11, 12 を設けたが、観察部 8 に少なくとも 1 台のロボットアームを設け、処理部 13 にも少なくとも 1 台のロボットアームを設けて実施することができる。

【0059】

また、前記実施形態では、アイソレータ 3 を横長状のものから構成したが、正方形状や円形状のものから構成してもよい。また、屈曲した形状で構成してもよい。

【0060】

また、前記実施形態では、細胞を観察するために顕微鏡 16, 25 を用いたが、顕微鏡に限定されず、観察対象の細胞をとらえた画像を拡大できる種々の画像拡大装置を用いることができる。画像拡大装置を用いることにより、生（存）細胞数の計数を正確に行うことができる。

10

【0061】

前記実施形態に関する構成と作用につき、以下にまとめて記載する。前記実施形態に係る培養細胞製品の製造装置は、細胞培養容器 1 を収容するインキュベータ 2 と、内部を無菌状態に維持でき、前記インキュベータ 2 から送られた細胞培養容器 1 を処理するためのアイソレータ 3 と、前記細胞培養容器 1 にて培養された細胞を小分けして投入するために必要となる、製品容器 9 を含む複数種の容器等の物品及び試薬を前記アイソレータ 3 に搬入可能なバスボックス 4 と、を備え、前記アイソレータ 3 は、前記インキュベータ 2 から取り出した細胞培養容器 1 内の細胞の増殖度合いを確認すべく該細胞培養容器 1 を観察位置まで移動させるための、1 台又は複数台の第 1 ロボットアーム 6, 7 を備える観察部 8 と、前記観察部 8 に連設され、該観察部 8 で観察された細胞培養容器 1 のうちの所定数の細胞を有する細胞培養容器 1 内の細胞を、前記バスボックス 4 から搬入された多数の製品容器 9 に移し替えるための各種処理を行う、1 台又は複数台の第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 を備える処理部 13 と、前記移し替えた多数の製品容器 9 を取り出すための取出口 14 と、を備えていることを特徴とする。

20

【0062】

かかる構成によれば、観察部 8 と処理部 13 とを分けることによって、第 1 ロボットアーム 6, 7 で観察位置まで移動された細胞培養容器 1 内の細胞を観察している間でも、観察部 8 から処理部 13 に移動させた細胞培養容器 1 内の細胞を第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 で多数の製品容器 9 に移し替えるための各種の処理を行うことができ、迅速な処理が行える。これにより細胞を大量に培養して培養した大量の細胞を小分けして多数の製品容器 9 に投入し、取出口 14 から取り出すことができる。

30

【0063】

また、前記実施形態に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記処理部 13 が、前記第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 により、前記第 1 ロボットアーム 6, 7 から受け取った細胞培養容器 1 に収容されている細胞含有液体を遠沈管 17 に移し替える第 1 移し替え処理手段と、前記第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 により、前記遠沈管 17 を遠心分離機 26 にかけて細胞と液体とを分離させる分離処理手段と、前記第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 により、前記分離手段で分離された液体の少なくとも一部を遠沈管 17 から取り除いてから、遠沈管 17 に保存液を投入し、この状態で遠沈管 17 内の所定数の細胞を前記多数の製品容器 9 に移し替える第 2 移し替え手段と、を備えていてもよい。

40

【0064】

かかる構成によれば、処理部 13 が、第 1 移し替え処理手段、分離処理手段、第 2 移し替え手段を備えることによって、第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 が細胞培養容器 1 から細胞含有液体を遠沈管 17 へ移してから所定数の細胞を多数の製品容器 9 に移し替えることができる。

【0065】

また、前記実施形態に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記処理部 13 が、前記第 2 ロボットアーム 10 ~ 12 が前記インキュベータ 2 から取り出した細胞培養容器 1

50

内の培地を交換する培地交換処理手段を備え、該培地交換処理手段は、前記第２ロボットアーム１０～１２が前記第１ロボットアーム６，７から受け取った前記細胞培養容器１が備える蓋を開放して該細胞培養容器１内の培地を廃棄し、新たな培地を該細胞培養容器１内に供給してから、該細胞培養容器１に蓋をして前記第１ロボットアーム６，７に戻すように構成されていてもよい。

【００６６】

かかる構成によれば、第１ロボットアーム６，７で観察位置まで移動された細胞培養容器１内の細胞を観察している間でも、観察部８から処理部１３に移動させた細胞培養容器１を第２ロボットアーム１０～１２で培地交換処理することができる。

【００６７】

また、前記実施形態に係る培養細胞製品の製造装置においては、前記第２ロボットアーム１０～１２は、前記複数種の容器が備える回転式の蓋を開閉するためのプログラムが記憶されていてもよい。

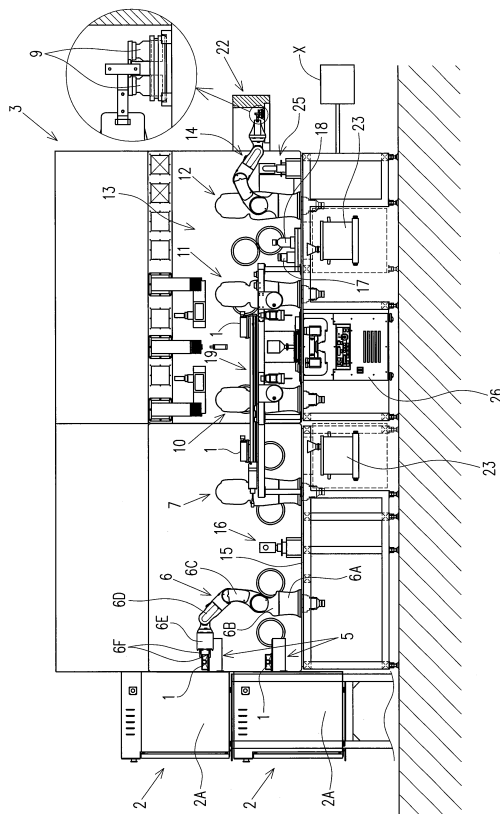
【００６８】

かかる構成によれば、第２ロボットアーム１０～１２で複数種の容器に備える回転式の蓋を開閉することができるので、同一種類の容器にしくなくても済み、培養細胞製品の製造装置を容易に実現することができる。

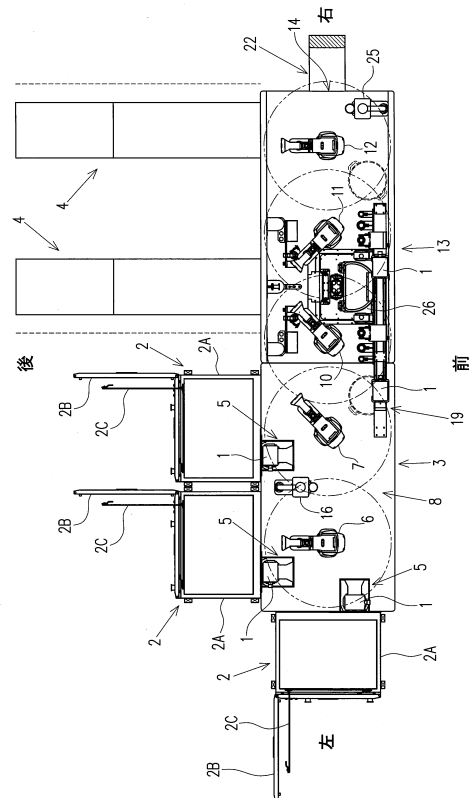
【００６９】

以上の如く、前記実施形態では、観察部８と処理部１３とを分けることによって、処理スピードアップを図ることができるため、細胞を大量に培養して、大量に培養した細胞を小分けして大量の培養細胞製品の生産が行える培養細胞製品の製造装置を提供することができる。

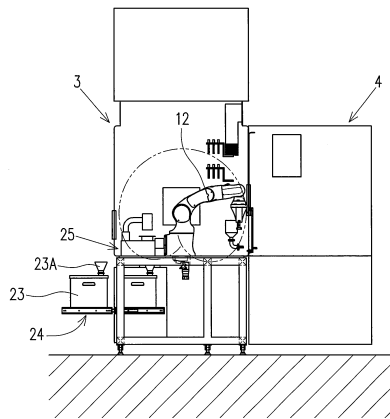
【図１】



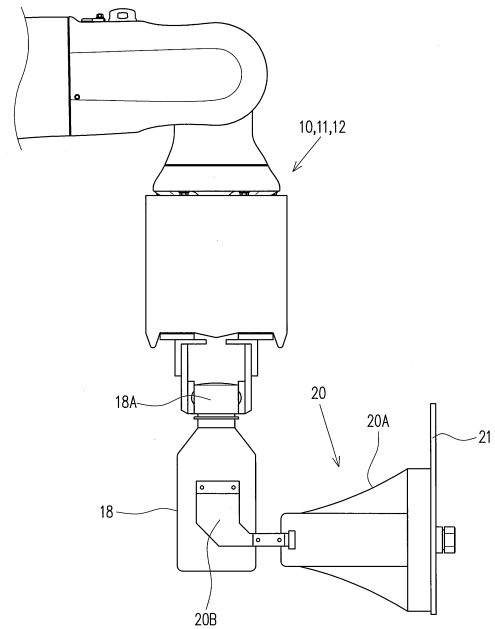
【図２】



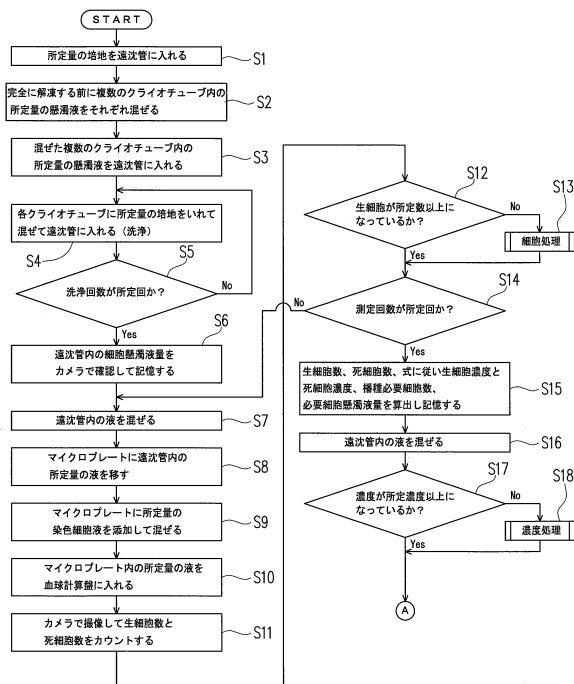
【図 3】



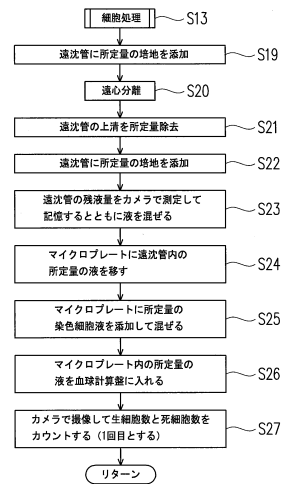
【図 4】



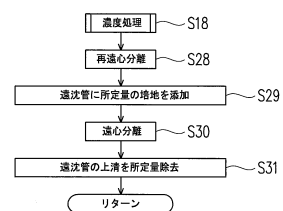
【図 5】



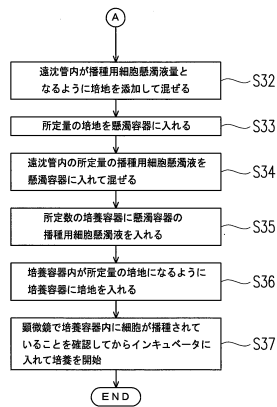
【図 6 A】



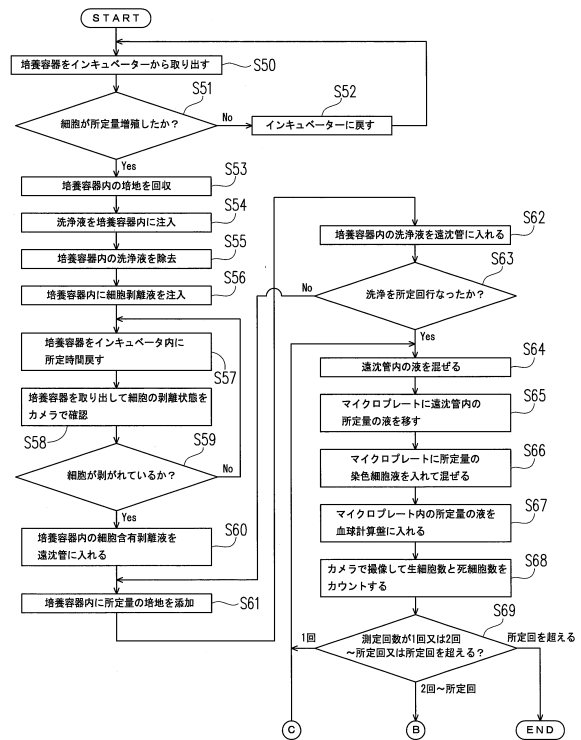
【図 6 B】



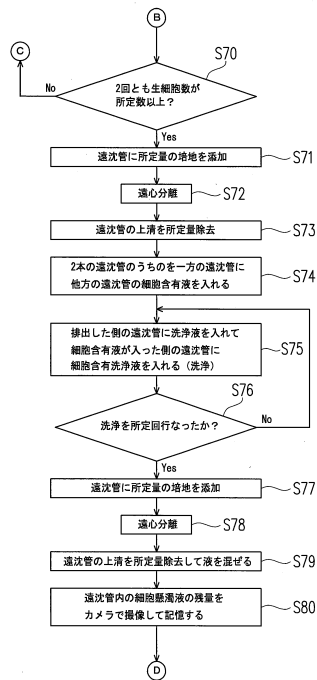
【図 7】



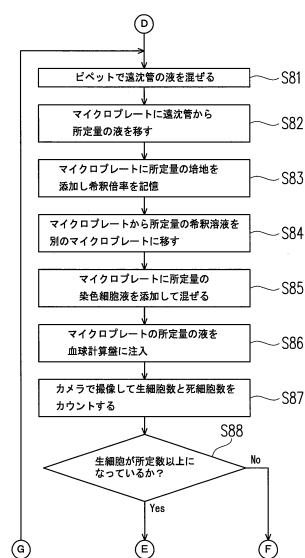
【図 8】



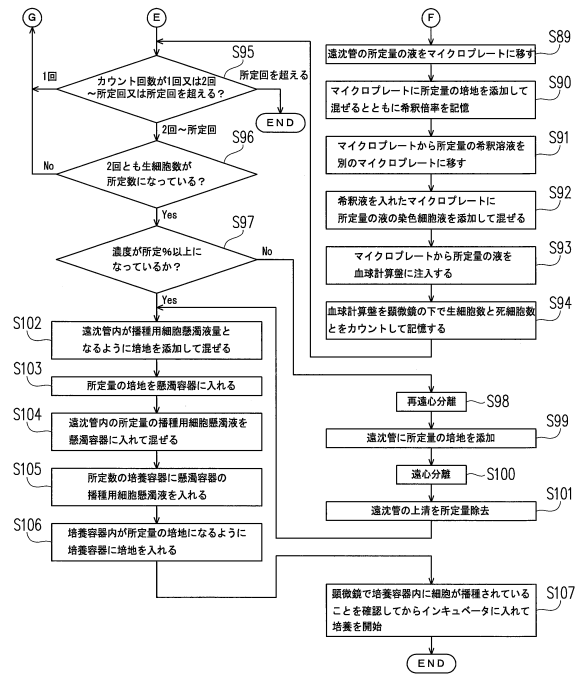
【図 9】



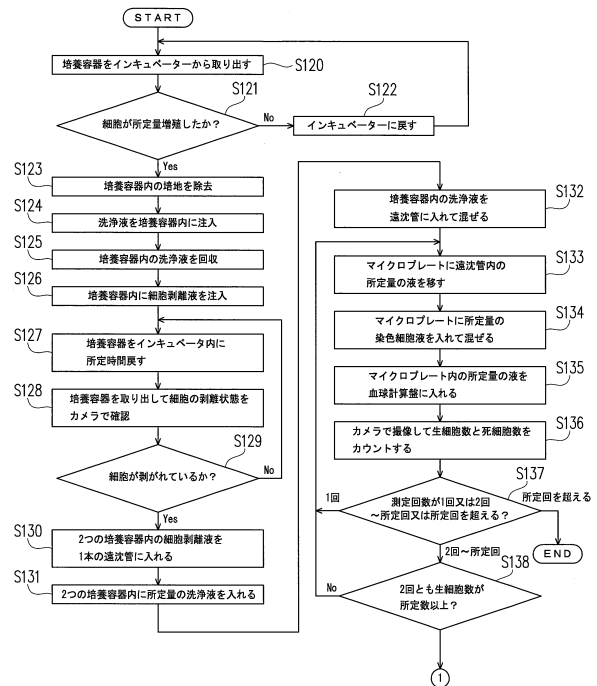
【図 10】



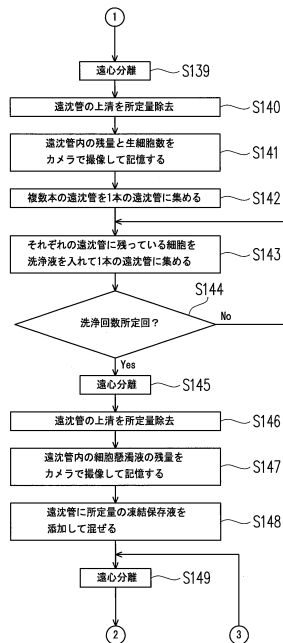
【図 1 1】



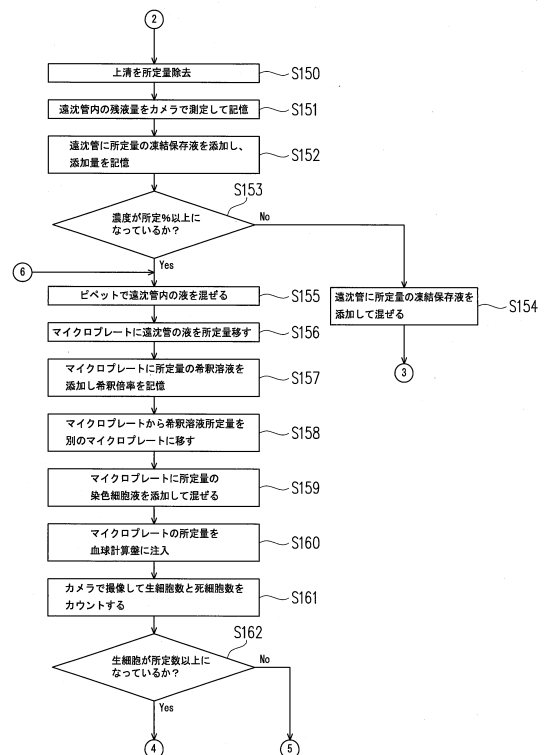
【図 1 2】



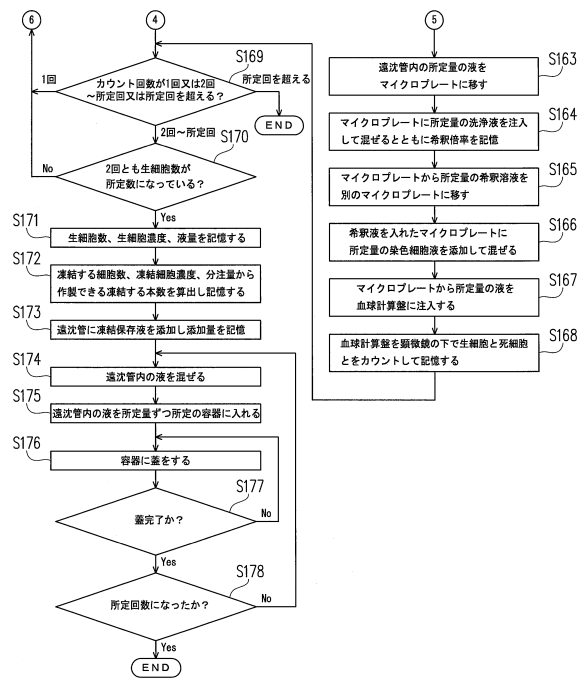
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 15】



フロントページの続き

(72)発明者 八木 良樹

京都府久世郡久御山町田井新荒見24番地1 マイクロニクス株式会社内

審査官 中野 あい

(56)参考文献 特開2006-223207 (JP, A)

中嶋勝己、外4名, 幹細胞の自動培養システム, 生物工学会誌, 2014, Vol.92, No.9, p.473-478

中嶋勝己、外4名, 接着性細胞の自動培養装置の開発, Inflamm. Regen., 2009, Vol.29, No.2, p.131-134

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00-3/10

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)