

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5148854号
(P5148854)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.

C 1 2 M 3/00 (2006. 01)

F 1

C 1 2 M 3/00

Z

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2006-274874 (P2006-274874)
(22) 出願日 平成18年10月6日 (2006. 10. 6)
(65) 公開番号 特開2008-92811 (P2008-92811A)
(43) 公開日 平成20年4月24日 (2008. 4. 24)
審査請求日 平成21年9月16日 (2009. 9. 16)

(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 110000914
特許業務法人 安富国際特許事務所
(72) 発明者 冢島 大輔
東京都千代田区外神田四丁目14番1号
株式会社日立メディ
コ内
(72) 発明者 鈴木 力
東京都千代田区外神田四丁目14番1号
株式会社日立メディ
コ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細胞培養装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞を培養する培養容器と、単数の前記培養容器にて培養する細胞を撮像する、倒立顕微鏡と、前記細胞を撮像する時に前記細胞に光を照射する光源手段と、前記倒立顕微鏡を移動する倒立顕微鏡の移動手段と、を備える細胞培養装置において、
前記光源手段は、光学基板に複数の光源を1方向または2次元方向に配置されるとともに、前記光学基板を培養容器の直径以上の長さとし、前記倒立顕微鏡の位置に対応する前記光源を点灯させることを特徴とする細胞培養装置。

【請求項 2】

前記倒立顕微鏡の位置情報の伝達を受けるコントローラと、
前記コントローラからの位置情報に応じて、複数の光源のうちの特定の光源を点灯状態にする切り替え器と、
を含む請求項 1 に記載の細胞培養装置。

【請求項 3】

前記切り替え器は、複数の光源のうち倒立顕微鏡の真上の電源が点灯するように、複数の光源を制御する請求項 2 に記載の細胞培養装置。

【請求項 4】

前記培養容器は、培養容器移動手段によって移動させられ、
前記倒立顕微鏡は、自身の動きと培養容器の動きとが併さることで、培養容器全面を撮像する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の細胞培養装置。

10

20

【請求項 5】

前記培養容器の移動は、倒立顕微鏡の動きと直行する方向に、直線的、放物線的、または円弧上に動く、請求項 4 に記載の細胞培養装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、細胞培養容器内の細胞の培養状態を培養容器内の全面に涉って鮮明に観察するための観察技術およびそれを用いた細胞培養装置に関する。

【背景技術】

【0002】

10

細胞培養装置において細胞を培養する場合、培養過程にある細胞の状態を観察することが必要となる。そのため、細胞培養装置には培養容器内の細胞の可視光像を撮像する撮像装置が設けられている。この撮像装置は、個々の細胞レベルの解像力が必要とされるため、顕微鏡方式のものや、レンズとカメラを組み合わせる必要な解像力を得るものが知られている。以下、これらの撮像装置を顕微鏡と称す。

【0003】

可視光を対象物に対して直交するように照らし出す光学顕微鏡の種類については、型式の分類として、試料の上方から観察を行うタイプの正立顕微鏡、試料の下方から観察を行うタイプの倒立顕微鏡がある。正立顕微鏡は、プレパラートなどの固定された試料を観察するのに適しており、倒立顕微鏡は、シャーレに入った培養試料などを観察するのに適していることから、細胞培養装置に付属の顕微鏡は、生きた試料を観察するのに適した倒立型の形式をとることが多い。

20

【0004】

上記の如き顕微鏡は、解像力に重きを置くがゆえに撮影領域が狭く、1回の撮影では培養容器の培養面全域を撮像することができない。よって、複数回の撮影で培養面全域を撮影する方法を用いる。

【0005】

自動撮影が可能な細胞培養装置に搭載されている顕微鏡の多くは、一般の倒立顕微鏡同様に、培養器下方に顕微鏡を、上方に光源を固定し、観察対象となる培養器を支えるトレーを、顕微鏡と光源の間で稼働させるタイプがある(例えば特許文献1)。また、スキャナー方式で、培養器下方から顕微鏡を走査させて細胞画像を取得するタイプがある(例えば特許文献2)。また、顕微鏡の移動にあわせて、光源ランプも移動させる構造をとっているタイプがある(例えば特許文献3)。

30

【特許文献 1】特開2006-187206号公報

【特許文献 2】特開2002-85054号公報

【特許文献 3】特開2005-295818号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、顕微鏡と光源を固定し培養器を動かすタイプのものでは、ある程度の培養器の可動領域を確保する必要があることから、装置が大型化しやすい、あるいは、培養面積を小型化しなくてはならないという問題があり、また、スキャナー方式では、観察毎に培養器をスキャンしなくてはならないため、ライブ画像の観察などには不向きである。

40

また、顕微鏡の移動にあわせて、光源ランプを移動させる構造をとっているタイプの場合、装置構成が大掛かりで複雑になるため、コスト面、装置制御面等で課題が残っている。

【0007】

本発明の目的は、構造が簡単で且つその制御も容易な培養観察装置を備えた細胞培養装置を提供することに或る。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 8 】

前記課題を解決するために、本発明は以下の様に構成される。細胞を培養する培養容器と、単数の前記培養容器にて培養する細胞を撮像する、倒立顕微鏡と、前記細胞を撮像する時に前記細胞に光を照射する光源手段と、前記倒立顕微鏡を移動する倒立顕微鏡の移動手段と、を備える細胞培養装置において、前記光源手段は、光学基板に複数の光源を1方向または2次元方向に配置されるとともに、前記光学基板を培養容器の直径以上の長さとし、前記倒立顕微鏡の位置に対応する前記光源を点灯させる。

【 発明の効果 】

【 0 0 0 9 】

培養装置に搭載される顕微鏡において、培養器を撮影する際、光源から一定で安定した光量を確保することができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 0 】

本発明に係る培養装置は、図1に示すような構成をもつ。

細胞培養装置1は、細胞を培養する培養容器4と、細胞を撮像するための顕微鏡5と、顕微鏡5を移動させるための顕微鏡駆動装置6と、顕微鏡駆動装置6を制御するドライバ10と、顕微鏡5の位置情報に基いて光源基板に設けられた複数の光源3の特定光源に対する電源をオン状態にする切換え器7と、切り換え器7と光源3とを接続する光源配線9と、光源3を配列させた光源基板2と、これらを制御するコントローラ8とから構成される。また、培養装置は、コントローラ8に接続され、トラックボール又はキーボードからなる入力部20を備えている。

【 0 0 1 1 】

顕微鏡駆動装置6は、モータとボールねじ機構を有する駆動機構が備えられており、ボールねじ機構を介して顕微鏡5を2次元的に移動させることができる。また、ボールねじ機構には、ボールねじの回転量を検出し、それを顕微鏡5の位置情報に変換して検出するロータリーエンコーダなどからなる位置センサを有している。位置センサはボールねじの回転量を検出することにより、顕微鏡5の位置を2次元的に特定することができる。この顕微鏡5の位置情報は、ドライバ10を介してコントローラ8に伝達される。

【 0 0 1 2 】

ボールねじ機構は、らせん状の溝を有するボールねじと、その溝に沿って移動するスリーブとからなる。そのスリーブには顕微鏡5が設置されている。ボールねじを回転させることによりスリーブ及び顕微鏡5を直線的に移動させることができる。2つボールねじ機構をそれぞれ直角になるように備えることにより、スリーブ及び顕微鏡5を2次元的に移動させることができる。

【 0 0 1 3 】

図2～図4は、図1内の顕微鏡装置11、光源装置12、および培養容器4を示した図である。

以下、顕微鏡装置11、光源装置12を詳細に説明する。

図2の平面図に示すように光源装置12は、光源3と光源基板2とを有している。具体的には、複数の光源3が2次元的に配置されるよう、光源基板2に並設されている。図2では横方向に5つ、縦方向に4つの光源3が均等に並設されている。

【 0 0 1 4 】

光源3は、培養する細胞にとって有害な波長成分を有さないものがよい。たとえば、紫外線は細胞のDNAに損傷を与えたり、紫外線誘発アポトーシスを惹起し、結果的に細胞の癌化の原因になるといわれている。したがって、通常の細胞を培養するときは、光源3としてそのような成分を含むことは避けなければならない。

また、赤外線は熱を生じるために細胞にとってストレスとなりうる。逆に、特定の波長の光が細胞を活性化させることもあるので、積極的に光源3の波長が培養に有利なものとなるよう制御することもできる。光源3の波長やその成分比は、培養する細胞やその目的に合わせて変更できるようにしておくことが望ましい。

【 0 0 1 5 】

光源3の種類としては特に定めるものはないが、好ましくは、単色性の強いLEDなどの光源素子を用いるか、目的用途に応じて、水銀ランプ、キセノンランプ、タングステンランプ、ハロゲンランプなどの種類の光源3を用いることが望ましい。また、目的の波長を得るために、光源3と培養容器4の間に任意のフィルタを介在させてもよい。

【0016】

光源3間の距離については、撮像した際に光のムラができない距離であればよい。好ましくは1mm～10mm程度である。また光源3の個数については、培養容器4全体がカバーできるよう、1mm～10mm間隔で、使用する光源基板2全面に光源3が配置できるだけの個数が必要である。また、光源基板2の大きさは、使用する培養容器4と同等以上の大きさである。

【0017】

図3に示すように、顕微鏡5が移動するに伴い、光源3が駆動する形態を説明する。顕微鏡装置11は、顕微鏡5と、顕微鏡駆動装置6とを有している。その構成は、図3(A)のように2方向に動作可能なもので図3(B)のように、1方向に動作可能な顕微鏡駆動装置6を複数組み合わせ、動作可能なものでよい。

【0018】

ここで、顕微鏡装置11と光源装置12の組み合わせとしては、顕微鏡5の可動領域をカバーする形態の光源装置12を用いることが好ましい。また、顕微鏡装置11および光源装置12を用いる場合、顕微鏡駆動装置6の動きと直交する方向に、培養容器4を直線的あるいは放物線的あるいは円弧状に培養器を動かして、顕微鏡5の動きと培養容器4の動作を併せることで、培養容器4全面を観察できるようにしてもよい。光源基板2を用いる場合は、基板2の長さは、使用する培養容器4の直径以上の長さであることが好ましい。

【0019】

次に顕微鏡駆動装置6と光源3との動作関係を説明する。操作者がある特定の位置の培養状態を観察するために、入力部20から位置情報を入力すると、コントローラ8からドライバ10へ入力された位置情報に対応した駆動制御信号が出力され、モータによってボールねじ機構が駆動され、入力部20から入力された位置に顕微鏡5が移動される。位置センサは、ボールねじの回転による顕微鏡5の位置を読み取り、その位置情報をコントローラ8に伝達する。コントローラ8は、切り替え器7を介して複数の光源3のうち顕微鏡5の真上の光源3が点灯するように、複数の光源3を制御する。

【0020】

ここで、光源基板2の大きさを、例えば縦40mm、横70mmとする。光源基板2には、10mm間隔で光源3が配置されているとする。また、顕微鏡5は光源基板2の大きさに対応して縦方向40mm、横方向70mmの駆動範囲を持っている。顕微鏡5を座標(50, 20)の位置に移動させ細胞の状態を観察したい場合、顕微鏡5の中心位置を座標(50, 20)の位置になるように、顕微鏡5を顕微鏡駆動装置6により移動させる。なお、この座標の原点は、顕微鏡駆動装置6の左下の光源3の位置である。そして、ドライバ10は、顕微鏡駆動装置6の位置センサから取得される座標の位置をコントローラ8に伝達する。コントローラ8は、切り換え器7を介して座標(50, 20)に対応する複数の光源3のうち右から6個目、下から3個目の光源3を点灯させる。よって、顕微鏡5の真上の光源3を点灯させることができる。

【0021】

また、顕微鏡5を座標(39, 12)の位置に移動させ細胞の状態を観察したい場合、顕微鏡5の中心位置を座標(39, 12)の位置になるように、顕微鏡5を顕微鏡駆動装置6により移動させる。そして、ドライバ10は、顕微鏡駆動装置6の位置センサから取得される座標の位置をコントローラ8に伝達する。コントローラ8は、切り換え器7を介して座標(39, 12)に対応する複数の光源3のうち右から5個目、下から2個目の光源3を点灯させる。よって、顕微鏡5に最も近い光源3を点灯させることができる。

【0022】

また、図4に示すように、光源3を1方向に配列させ、顕微鏡5を1方向に動作可能なものでもよい。ここで、光源基板2の長さを、例えば50mmとする。光源基板2には、10mm間隔で光源3が配置されている。また、顕微鏡5は光源基板2の大きさに対応して横方向50mm以上

10

20

30

40

50

の駆動範囲を持っている。顕微鏡5を座標(20)の位置に移動させ細胞の状態を観察したい場合、顕微鏡5の中心位置を座標(20)の位置になるように、顕微鏡5を顕微鏡駆動装置6により移動させる。そして、ドライバ10は、顕微鏡駆動装置6の位置センサから取得される座標の位置をコントローラ8に伝達する。コントローラ8は、座標(20)に対応する複数の光源3のうち右から3個目の光源3を点灯させる。よって、顕微鏡5の真上の光源3を点灯させることができる。

【0023】

さらに、図4(C)に示すように、培養容器4を顕微鏡5の移動方向と直交する方向に移動させる機構を有していてもよい。培養容器4の下部には、例えば複数の車輪が設けられており、レール41とレール42上に複数の車輪が嵌め込まれている。また、培養容器4には複数の車輪を回転させるためのモータが設けられており、コントローラ8はこのモータを制御する。これにより、培養容器4を顕微鏡5の移動方向と直交する方向に移動させることができる。なお、培養容器4には、上述したモータとボールねじ機構を有する駆動機構を有していてもよい。コントローラ8は、培養容器4及び顕微鏡5を移動させることにより、培養容器4内の細胞の様子を把握することができる。

【0024】

図5は、図1の光源基板2及び顕微鏡駆動装置6であり、光源3の点灯例を示した図である。光源3の点灯方法については、図5に示すように、顕微鏡が5aの位置にあるときには3bは消灯し、顕微鏡5aの真上にある光源3aが点灯し、顕微鏡が5aから5bの位置に移動したとき、光源3aが消灯し、顕微鏡5bの真上にある光源3bが点灯する。

光源3の点灯のタイミングについては、図5において、顕微鏡が5aの位置に存在するときは、光源3aを点灯させ、顕微鏡が5aから5bの位置に移動する際、その中間点13を含む中間点付近を通過した時点で、光源3bが点灯し、光源3aが消灯する。

【0025】

また、光源3の点灯形式については、前述の点灯方法に従い、図6(A)のように顕微鏡5の真上の光源3のみを、顕微鏡5の動作にあわせて光源を点灯させてもよいし、図6(B)のように、顕微鏡5の真上にある光源3を中心に複数個、顕微鏡5の動きにあわせて点灯させてもよい。

具体的には、顕微鏡5を座標(30, 20)の位置に移動させ細胞の状態を観察したい場合、顕微鏡5の中心位置を座標(30, 20)の位置になるように、顕微鏡5を顕微鏡駆動装置6により移動させる。なお、この座標の原点は、顕微鏡駆動装置6の左下の光源3の位置である。そして、ドライバ10は、顕微鏡駆動装置6の位置センサから取得される座標の位置をコントローラ8に伝達する。コントローラ8は、切り換え器7を介して座標(30, 20)に対応する複数の光源3のうち右から2～6個目、下から1～5個目の光源3を点灯させる。よって、顕微鏡5の真上にある光源3を中心に複数個点灯させることができる。

【0026】

顕微鏡5を用いて撮像した画像の処理方法については特に定めるものはないが、好ましくは、顕微鏡5にCCDカメラ、画像処理ユニットなどを付属させて、顕微鏡5より取得した画像をリアルタイムで直接観察したり、写真やビデオ画像として保存できるようにしておくことが望ましい。

また、観察の対象となる培養容器4の材質については、光を透過する材質であれば特に限定はないが、好ましくは、ポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ガラスなどがよい。使用する顕微鏡5および撮像装置の倍率については特に定めるものはないが、望ましくは、細胞を明瞭に観察可能な、40～1000倍程度の拡大倍率が好ましい。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】本発明の培養装置の各構成手段の配置の概略を示す図。

【図2】本発明の光源装置および顕微鏡装置の概略を示す図。

【図3】本発明の光源装置および顕微鏡装置の概略を示す図。

【図4】本発明の光源装置および顕微鏡装置の概略を示す図。

【図 5】本発明の顕微鏡の動きに伴う光源の点灯方法を示す図。

【図 6】本発明の顕微鏡の動きに応じた光源の点灯形式を示す図。

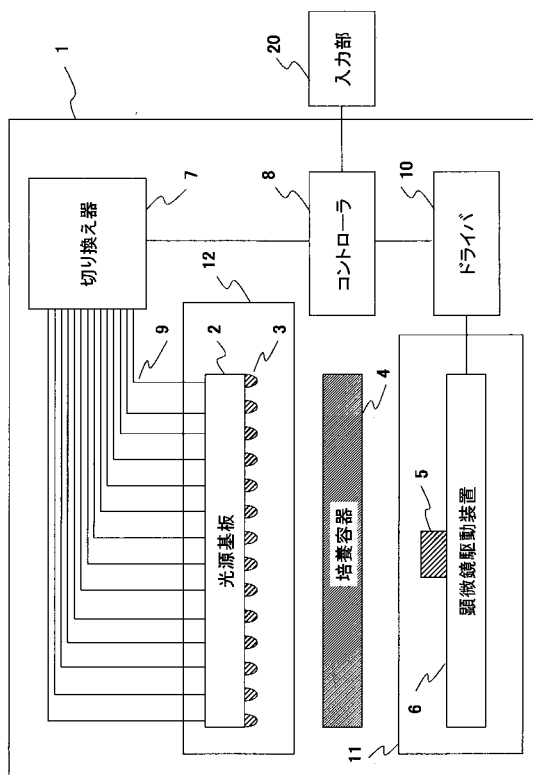
【符号の説明】

【 0 0 2 8 】

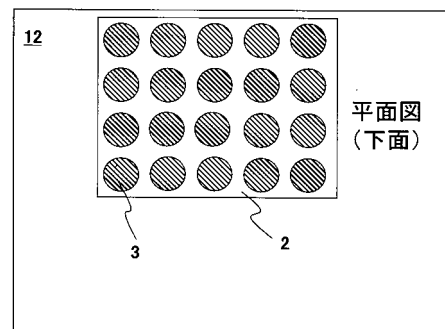
- 1 培養装置
- 2 光源基板
- 3 光源
- 4 培養容器
- 5 顕微鏡
- 6 顕微鏡駆動装置
- 7 切り換え器
- 8 コントローラ
- 9 光源配線
- 10 ドライバ
- 11 顕微鏡装置
- 12 光源装置
- 13 光源中間点

10

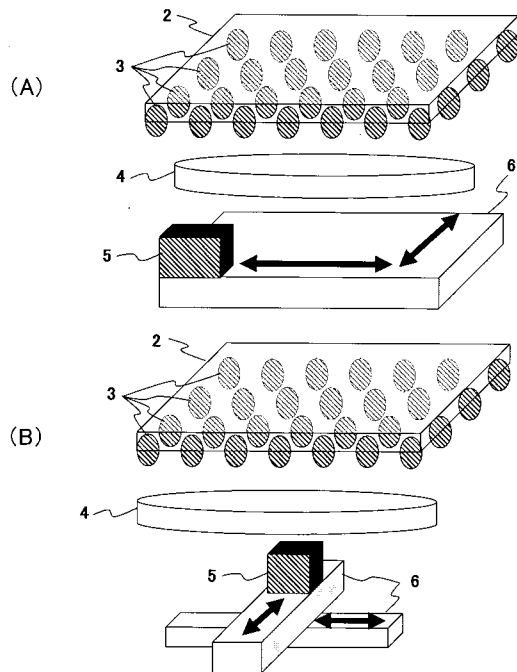
【図 1】



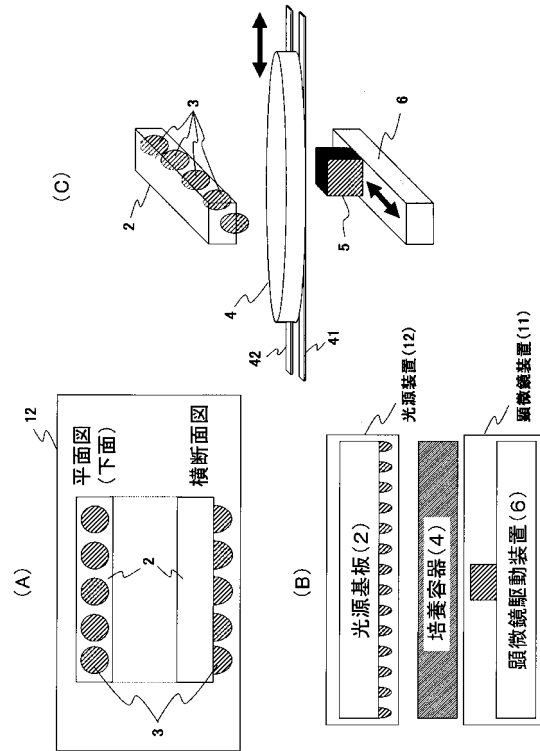
【図 2】



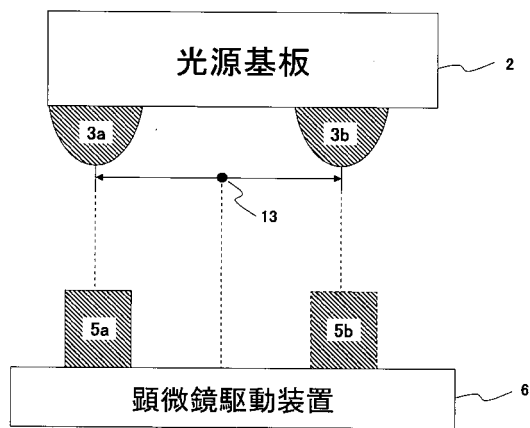
【図 3】



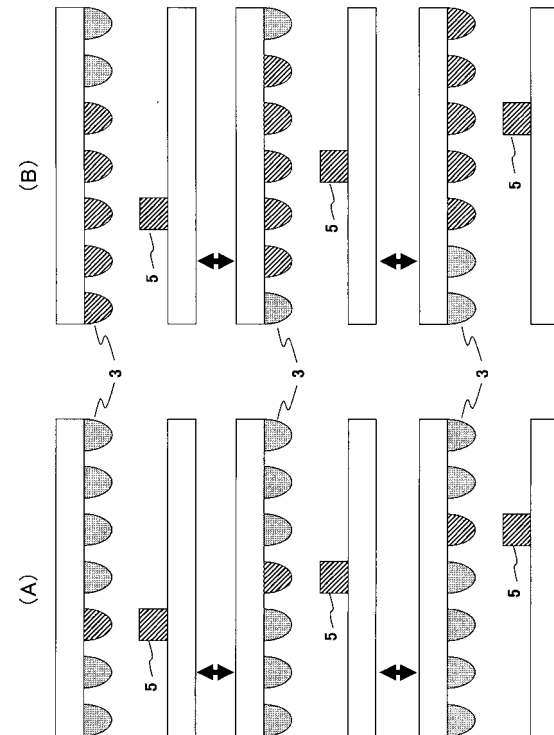
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 小林 正幸

東京都千代田区外神田四丁目14番1号

株式会社日立メディコ内

審査官 鈴木 崇之

(56)参考文献 特表2006-518185(JP,A)

国際公開第2005/059091(WO,A1)

特開2000-139445(JP,A)

特開2004-290062(JP,A)

特開2005-295818(JP,A)

国際公開第2006/051813(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C12M 3/00-10

WPI