

(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
2019年9月26日(26.09.2019)



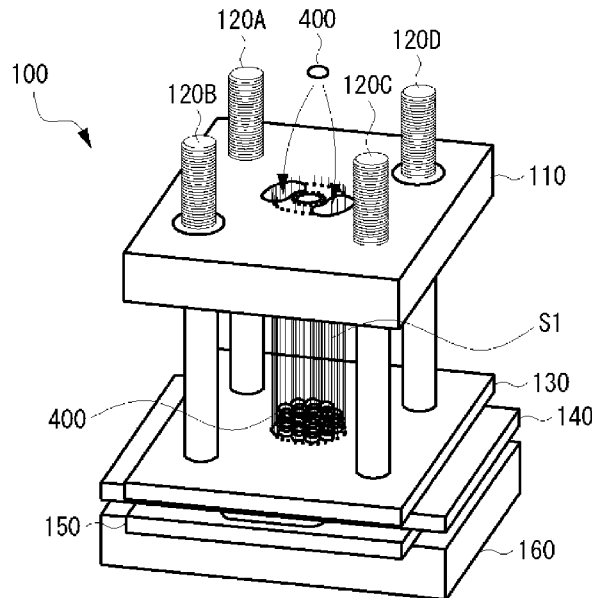
(10) 国際公開番号

WO 2019/180776 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 3/00 (2006.01) *C12N 5/071* (2010.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/010795
- (22) 国際出願日: 2018年3月19日(19.03.2018)
- (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: ティッシュバイネット株式会社(TISSUEBYNET CORPORATION) [JP/JP];
〒1150041 東京都北区岩淵町24-27-804 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 大野 次郎(ONO Jiro); 〒1150041 東京都
北区岩淵町24-27-804 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 片寄 恭三 (KATAYOSE Kyozo);
〒1040032 東京都中央区八丁堀二丁目5番
1号 東京建設会館 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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,

(54) Title: PRODUCTION DEVICE, PRODUCTION SYSTEM AND PRODUCTION METHOD FOR CELL STRUCTURE

(54) 発明の名称: 細胞構造体の製造装置、製造システムおよび製造方法



(57) Abstract: Provided are: a production device by which a cell structure having a three-dimensional structure is produced using a plurality of linear members; a production system therefor; and a production method therefor. The production device 100 comprises a top plate 110, pins 120A to 120D, a first slide plate 130, a second slide plate 140, a stopper 150, a base plate 160, an outer peripheral needle-shaped member 170 and an inner peripheral needle-shaped member 180. Cell aggregates 400 are put into a three-dimensional tubular space S1 that is defined by the outer peripheral needle-shaped member 170 and the inner peripheral needle-shaped member 180. Then, the top plate 110 is pressed downward on the accumulated cell aggregates 400. Thus, the cell aggregates 400 are immersed in a culture solution 210 and stuck together



WO 2019/180776 A1

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), 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))

so that a tubular cell structure 500 is produced using the three-dimensional space S1 as a mold.

(57) 要約: 複数の線状の部材を用いて3次元構造の細胞構造体を製造する製造装置、製造システムおよび製造方法を提供する。製造装置100は、トップ板110と、ピン120Aないし120D、第1スライド板130、第2スライド板140、ストッパー150、ベース板160、外周針状部材170、内周針状部材180とを含む。外周針状部材170と内周針状部材180によって規定される管状の3次元空間S1に細胞凝集体400を投入し、蓄積した細胞凝集体400の上部にトップ板110を押し下げる。細胞凝集体400は、培養液210の中に浸されると互いに接着し、3次元空間S1を型とした管状の細胞構造体500が製造される。

明 細 書

発明の名称：

細胞構造体の製造装置、製造システムおよび製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、細胞凝集体を用いた3次元細胞構造体もしくは3次元細胞構築物の製造に関し、特に、垂直方向に形成されたストリップ状、線状の部材を用いた3次元細胞構造体の装置方法に関する。

背景技術

[0002] 世界的な人口増加と長寿命化に従い医療行為への要求・要望・需要は高まるばかりであるが、近年は新たな手法として細胞を利用した再生医療が注目されている。個々の細胞をそのまま体内に注入する医療手法はすでに他分野にて実用化されている。この手法の施術は簡易であるが、注入した細胞が所望の部位に定着しにくいという課題がある。

[0003] これに対して、大量の細胞を融合させて立体的構造体に作製する手法が開発されてきている。細胞をシャーレ、ゲル状の支持体、針状の支持体などで任意の形状に空間的に保持し、立体構造体を作成する手法である。この手法の用途には大きく二つがあげられる。

[0004] 一つ目は人体移植目的とした人工組織や人工臓器の作製である。人工組織はその一部分を機能が発現する形で作製されたもので、人体移植が最終目的である。ただし、人体への移植までには相応の評価認定が必要となり、長期的な取り組みが必要である。現状では複雑な形状をした臓器を直接作製することは難しく、単純な形状の臓器（血管など）を作成するにとどまっている。

[0005] 二つ目は、これらの3次元細胞構造体を用いた毒性検査、薬剤効果判定、病理判定、発生学などを試験片としての活用法である。ヒト細胞のみを用いて3次元細胞構造体を作成し体内の環境を再現もしくは近い環境下にて上記の試験をすることで、体内を模した実験が体外で可能となる。これにより効

率的な創薬研究、パーソナライズした投薬診断、各器官発生の観察研究などが可能になる。特にがんの投薬においてはその時期と効果予測判定が難しいが、例えば本技術を利用患者のがん組織にて作成された試験片を体外でまず投薬試験評価判定をすることで、薬効果の見極めの指標となることが期待される。

[0006] 細胞には、浮遊系細胞と足場依存の接着性細胞の2種類がある。前者には、血液系や免疫系の細胞が属し、後者には臓器や皮膚、骨などの細胞が属する。接着性細胞は、在溶液中で浮いている状態では長期間の生存はできず、ガラスシャーレやハイドロゲルなどの足場に付着することで生存及び増殖させる必要がある。接着性の細胞を非接着の環境下に置くと、細胞は足場を求めて相互に接着し、細胞凝集体が形成され、さらに細胞凝集体同士を何らかの手法で相互に接触した環境下に置くと、それらが接着、融合しさらに大きな3次元細胞構造体を構成する。この現象は広く知られており、非特許文献1～6はこれらの具体的実施例を示すものである。非特許文献1にあるように細胞凝集体（本文献内ではClusterとも表記される）が融合する現象は古く1960年代から知られている。特に非特許文献6にて示されるのは、3次元細胞構造体を「積木ブロック (Building Block)」として扱うアイデアを示しており、多様な細胞が利用可能であることを示唆している。

[0007] 細胞塊 (Spheroid) は、細胞のみで構成されたおおむね円形の凝集体、細胞凝集体凝集体 (Cell Aggregate) は、細胞塊及び細胞とそれ以外の物質で構成された凝集体を示すものとする。

[0008] 特許文献1は、担体を用いることなく細胞だけで任意の形状の組織を作成することができる組織プラグ製造方法を開示する。具体的には、底面のみに培養液が通過できる微細孔を有するチャンバー内に細胞凝集体を入れ、細胞凝集体の一部が気相に接する程度の量の培養液がチャンバー内に含まれるようにして、チャンバー内の培養液よりも過剰量の培養液中で細胞凝集体を培養させるものである。

[0009] また、3次元細胞構造体を製造する方法として、特許文献2に示すバイオ

プリンターのノズルから細胞凝集体を平面上に分注していくディスペンス方式や、特許文献3に示す針状の支持体に細胞塊を貫通させる剣山方式が知られている。さらに特許文献4は、透過性シート上で平面培養した培養細胞を他の平面培養した培養細胞上にシートごと積層し、立体的な細胞を製造する方法を開示している。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特許第4 1 2 2 2 8 0号

特許文献2：米国特許第8 8 5 2 9 3 2号公報

特許文献3：特許第4 5 1 7 1 2 5号公報（国際出願番号PCT/J P 2 0 0 8 / 0 5 6 8 2 6号）

特許文献4：国際公開WO 2 0 0 5 / 0 4 7 4 9 6号公報

非特許文献1：PLOS ONE, Journal. Pone. 0136681, “Scaffold-Free Tubular Tissues Created by a Bio-3D printer Undergo Remolding and Endothelialization when Implanted in Rat Aortae”, Manabu Itoh et al, September 1, 2015

非特許文献2：Gordon R, Goel NS, Steinberg MS, Wiseman LL. A rheological mechanism sufficient to explain the kinetics of cell sorting. J Theor Biol. 1972; 37:43-73. [PubMed: 4652421]

非特許文献3：Jakab K, Damon B, Marga F, Doaga O, Mironov V, Kosztin I, Markwald R, Forgacs G. Relating cell and tissue mechanics: implications and applications. Dev. Dyn. 2008; 237:2438-2449. [PubMed: 18729216]

非特許文献4：Jakab K, Neagu A, Mironov V, Markwald RR, Forgacs G. Engineering biological structures of prescribed shape using self-assembling multicellular systems. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101:2864-2869. [PubMed: 14981244]

非特許文献5：Perez-Pomares JM, Foty RA. Tissue fusion and cell sorting

g in embryonic development and disease:biomedical implications. Bioessays. 2006; 28:809-821. [PubMed: 16927301]

非特許文献6: "Organ printing: Tissue spheroids as building blocks" Biomaterials. Vladimir Mironov, Richard P. Visconti, Vladimir Kasynov, Gabor Forgacs, Christopher J. Drake, and Roger R. Markwald, 2009 April ; 30(12):2164-2174. doi:10.1016

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 特許文献2に示すディスペンス方式の多くは、バイオインクと呼ばれる細胞塊とハイドロゲルやコラーゲンなどの繋ぎ材を混ぜ合わせたものを平面上に吐出していく手法、もしくはハイドロゲルやコラーゲンなどの固まりやすい形状保持可能な材料にてあらかじめ作成した足場 (Scaffold) の内部に細胞塊を注入して3次元細胞構造体手法であるが、細胞間の接触が妨げられる欠点がある。また、この手法で作製された3次元細胞構造体の形状は、繋ぎ材の形状保持力に依存するため、3次元細胞構造体の大きさや形状 (特に高さ方向) に制限が課される。さらに3次元細胞構造体内に繋ぎ材が残存するので、繋ぎ材が細胞に与える悪影響を排除しきれないという課題が残り、人体移植時、もしくは効果判定時に追加の評価確認が必要となる。また、特許文献3に示す剣山方式は、針状の支持体による形状が制約される。

[0012] 本発明は、このような従来課題を解決し、複数の線状の部材を用いて3次元構造の細胞構造体を製造する製造装置、製造システムおよび製造方法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

[0013] 本発明に係る細胞構造体の製造装置は、細胞構造体の製造装置であって、少なくとも1つの上側部材と、少なくとも1つの下側部材と、前記上側部材と前記下側部材との間に配置され複数の線状の部材であって、各線状の部材の一方の端部が前記上側部材によって支持され、他方の端部が前記下側部材によって支持される、前記複数の線状の部材とを有し、前記複数の線状の部

材は3次元空間を規定し、当該空間には複数の細胞凝集体が収容可能である。

[0014] ある実施態様では、前記複数の線状の部材は、概ね第1の面を規定する第1の線状の部材と、前記第1の面から離間された概ね第2の面を規定する第2の線状の部材とを含み、第1の面と第2の面との間によって形成された空間内に細胞凝集体を収容する。ある実施態様では、前記第1の面は、前記細胞構造体の外側の形状を規定し、前記第2の面は、前記細胞構造体の内側の形状を規定する。ある実施態様では、前記第1の面および前記第2の面は円形である。ある実施態様では、前記空間内に収容された細胞凝集体は、前記複数の線状の部材を介して培地等の液体に晒される。ある実施態様では、前記上側部材は、概ね平坦な部材を含み、当該平坦な部材には、前記空間内に前記細胞凝集体を投入するための投入孔が形成される。ある実施態様では、製造装置はさらに、前記上側部材と前記下側部材との間に前記複数の線状の部材を貫通する複数の貫通孔が形成されたスライド部材を含み、前記スライド部材は、前記上側部材と前記下側部材との間で移動可能である。ある実施態様では、製造装置はさらに、前記上側部材と前記下側部材を連絡する複数の支柱を含み、前記スライド部材は、前記複数の支柱にガイドされて前記上側部材に接近または離間する方向に移動可能である。ある実施態様では、前記複数の支柱の少なくとも1つには、前記スライド部材の移動を規制する規制部材が設けられる。ある実施態様では、請求項前記第1および第2の線状の部材は、血管の構造を規定する。ある実施態様では、前記第1および第2の線状の部材は、心臓の弁の構造を規定する。ある実施態様では、前記複数の線状の部材は、3次元プリンタにより製造された部材である。ある実施態様では、前記複数の線状の部材は、半導体製造に用いられるようなワイヤーボンディング方式により製造された部材である。ある実施態様では、前記複数の線状の部材は、型枠による成型により製造された部材である。

[0015] 本発明に係る製造システムは、上記構成の製造装置と、前記製造装置を収容可能であり、前記製造装置内の細胞凝集体に栄養を与える培地を収容する

容器と、前記培地を循環させるポンプとを有する。ある実施態様では、前記製造システムは、前記容器を震盪させる震盪手段を含む。ある実施態様では、前記製造システムは、任意に特定の部位に培地供給する手段を含む。

[0016] 本発明に係る細胞構造体の製造方法は、上記構成の製造装置を利用した細胞構造体の製造方法であって、前記空間に複数の細胞凝集体を供給するステップと、前記細胞凝集体を培養し、前記細胞凝集体を融合するステップと、前記融合させられた細胞凝集体から前記複数の線状の部材を離脱させるステップと、を有する。ある実施態様では、前記スライド部材を移動させることにより細胞凝集体から複数の線状の部材を離脱させる。ある実施態様では、前記複数の線状の部材を離脱させるステップは、線状の部材を個別に離脱させるステップを含む。

発明の効果

[0017] 本発明によれば、少なくとも1つの上側部材と少なくとも1つの下側部材とによって支持された複数の線状の部材により3次元空間を形成し、その空間内に複数の細胞凝集体を収容するようにしたので、複数の線状の部材により任意の形状または構造の細胞凝集体を容易に製造することができる。

図面の簡単な説明

- [0018] [図1]本発明の実施例に係る細胞構造体の製造装置を示す斜視図である。
[図2]本発明の実施例に係る細胞構造体の製造装置の分解斜視図を示す図である。
[図3]本発明の実施例に係るトップ板を説明する図である。
[図4]本発明の実施例に係るピンを説明する図である。
[図5]本発明の実施例に係る第1スライド板を説明する図である。
[図6]本発明の実施例に係る第2スライド板を説明する図である。
[図7]本発明の実施例に係るストッパーを説明する図である。
[図8]本発明の実施例に係るベース板を説明する図である。
[図9]本発明の実施例に係る針状部材を説明する図である。
[図10]本発明の実施例に係る管状の3次元空間を説明する図である。

- [図11]本発明の実施例に係る細胞構造体の製造方法を示すフロー図である。
- [図12]本発明の実施例に係る細胞凝集体の投入を説明する図である。
- [図13]本発明の実施例に係るトップ板の下降を説明する図である。
- [図14A]細胞凝集体の培養例を示す図である。
- [図14B]複数のノズルを用いた培養例を示す図である。
- [図14C]複数のノズルを持ち同時に別系統の培地を供給する培養例を示す図である。
- [図15A]製造された細胞構造体を取り出す様子を説明する図である。
- [図15B]製造された細胞構造体を取り出す様子を説明する図である。
- [図16]他の実施例に係る細胞構造体の製造装置を示す斜視図である。
- [図17]他の実施例に係る細胞構造体の製造装置の分解斜視図を示す図である。
- [図18]他の実施例に係る細胞構造体の形状を例示する図である。
- [図19A]他の実施例に係る細胞構造体の成型を説明する図である。
- [図19B]他の実施例に係る細胞構造体の成型を説明する模式的な断面図である。
- [図20A]他の実施例に係る細胞凝集体の培養例を示す図である。
- [図20B]他の実施例に係る複数のノズルを用いた培養例を示す図である。
- [図20C]他の実施例に係る複数のノズルを持ち同時に別系統の培地を供給する培養例を示す図である。
- [図21]他の実施例に係る細胞構造体の製造方法を示すフロー図である。

発明を実施するための形態

- [0019] 本発明の実施の形態に係る3次元細胞構築物の製造装置は、垂直方向に配置された複数の線状または針状の部材により細胞凝集体の3次元構造を規定し、3次元構造に応じた立体形状の細胞構造体を製造する。線状または針状の部材は、任意の形状に加工されることができ、かつ細胞構造体からの引き抜きが容易になるように、ステンレス等の鋼材、プラスチック、生体分解材料、その他の軟質の材料から構成される。ある実施態様では、製造装置に供給された複数の細胞凝集体は、栄養成分を含んだ溶液により培養され、1つ

の細胞構造体に融合される。また、線状または針状の部材は、3次元プリンタを用いて任意の形状に作成することができる。3次元プリンタは、3次元データに基づき任意の3次元構造を規定する部材を生成する。また、線状または針状の部材は求められる形状を有した型枠を用いて成型することもできる。また、半導体製造時の配線につかわれるワイヤボンダーの手法を用いて作成することもできる。なお、図面のスケールは、本発明を理解するために誇張されており、必ずしも実際の製品等の大きさとは同一ではない点に留意すべきである。

実施例

- [0020] 次に、本発明の実施例について図面を参照して説明する。本実施例では、3次元細胞構築物の製造装置を用いて、管状（チューブ状）の細胞構造体を製造する例について説明する。管状の細胞構造体は、例えば、血管である。
- [0021] 図1は、本発明の実施例に係る細胞構造体の製造装置を示す斜視図であり、図2は、本発明の実施例に係る細胞構造体の製造装置の分解斜視図を示す図である。本実施例の細胞構造体の製造装置100は、トップ板110と、4つのピン120Aないし120D（以下、総称してピン120と呼ぶことがある）と、略矩形形状の第1スライド板130、略矩形形状の第2スライド板140、ストッパー150、ベース板160、外周針状部材170、内周針状部材180とを含んで構成される。
- [0022] 図3は、トップ板の斜視図であり、図3（A）は、トップ板110を上方から見た図、図3（B）は、トップ板110を下方から見た図である。トップ板110は、長さX1、Y1、厚さD1を有する概ね矩形形状の平坦な板状部材から構成される。トップ板110には、4つのコーナー部近傍に、概ね円形状の貫通孔112A、112B、112C、112D（以下、総称して貫通孔112と呼ぶことがある）が形成されている。対角線上の一对の貫通孔112A、112Cの径W1は、他方の対角線上の一对の貫通孔112Bおよび112Dの径W2よりも小さい。
- [0023] トップ板110の中央付近には、略楕円形上の一对の投入孔114A、1

14B（以下、総称して投入孔114と呼ぶことがある）が形成される。投入孔114は、トップ板110を貫通し、好ましくは、投入孔114は、表面側の径が裏面側の径よりも大きいすり鉢状を有する。一对の投入孔114A、114Bの間には、培地循環穴116が形成される。培地循環穴116は、略円状の貫通孔であり、投入孔114に挟まれるような位置する。トップ板110にはさらに、図9に示すような外周針状部材170を挿入しかつ支持するための複数の針穴118Aと、内周針状部材180を挿入しかつ支持するための複数の針穴118Bとが形成されている。針孔118A、118Bは、培地循環穴116のほぼ同心円上に配置された貫通孔である。

[0024] 図4に、1つのピンを例示する。ピン120は、長さL1、径W3の細長い円柱状の部材であり、例えば、鋼材から構成される。径W3は、貫通孔112A、112Cの径W1とほぼ同径若しくはそれらよりも若干小さく、ピン120は、貫通孔112を貫通することができる。ピン120の両端には、雄ネジ部122、124が形成され、雄ネジ部122には、これと噛み合うリング部材126が取り付けられる。リング部材126は、ピン120の径W3とほぼ同等の内径W4を有し、回転することによりその位置を可変することができる。リング部材126は、雄ネジ部122の軸方向の長さL1-1の範囲で移動することができる。なお、リング部材126はピン120と固定されていてもよい。

[0025] リング部材126の外径W5は、貫通孔112B、112Dの径W2とほぼ同径若しくはそれらよりも若干小さく、リング部材126は、貫通孔112B、112Dを貫通することができる。リング部材126は、図2で示すように、ピン120B、120Dに装着され、ピン120A、ピン120Cには装着されない。雄ネジ部124は、後述するベース板160に取付けられる。

[0026] 図5に、第1スライド板を示す。第1スライド板130は、長さX2、Y2、厚さD2の略矩形状の平坦な板状部材である。第1スライド板130には、トップ板110の貫通孔112A、112B、112C、112Dと整

合する位置に、4つの同じサイズの貫通孔132A、132B、132C、132D（以下、総称して貫通孔132と呼ぶことがある）が形成され、これらの貫通孔内に、ピン120A、120B、120C、120Dが挿入される。第1スライド板130は、貫通孔132内に挿入されたピン120をガイドにして、ピン120の軸方向に移動することができる。また、第1スライド板130の中心付近には、針穴118Aおよび針穴118Bに整合する位置に、外周針状部材170および内周針状部材180を挿入可能な複数の針穴134Aおよび134B（以下、総称して針穴134と呼ぶことがある）が形成される。さらに、針穴134Bの内側には、略円状の貫通孔である培地循環穴135が形成される。

[0027] 図6に、第2スライド板を示す。第2スライド板140は、長さ X_3 、 Y_3 、厚さ D_3 の略矩形状の板状部材である。ある実施態様では、第1スライド板130との関係において、 $X_3 < X_2$ 、 $Y_3 > Y_2$ である。第2スライド板140には、第1スライド板130の4つの貫通孔132A、132B、132C、132Dと整合する位置に、ほぼ同じサイズの貫通孔142A、142B、142C、142D（以下、総称して貫通孔142と呼ぶことがある）が形成され、これらの貫通孔142内に、それぞれピン120A、120B、120C、120Dが挿入される。また、第2スライド板140の中心付近には、第1スライド板130と同様に、針穴118Aおよび針穴118Bに整合する位置に、外周針状部材170および内周針状部材180を挿入しかつ支持するための複数の針穴144Aおよび144B（以下、総称して針穴144と呼ぶことがある）が形成される。さらに、針穴144Bの内側には、略円状の貫通孔である培地循環穴145が形成される。

[0028] 図7に、ストッパーを示す。ストッパー150は、図7（A）に示すように、把持部152、培地循環穴154、ピン120を通過可能なスライドガイド156Aおよび156B（以下、総称してスライドガイド156と呼ぶことがある）を含む。把持部152は、図1に示す製造装置100で把握されるように、第2スライド板140とベース板160の間から若干突出して

おり、把持部152を引っ張ることによって、ストッパー150を製造装置100から引き抜くことができる。培地循環穴154は、培養液を細胞構造体に供給するための貫通孔である。スライドガイド156は、細長状のガイドであり、細長状のガイドの一端が開口している。従って、当該開口を介して、スライドガイド156Aにピン120Aおよび120Bを、スライドガイド156Bにピン120Cおよび120Dを通すことができる。ストッパー150は、このような構造を有することにより、例えば、図1に示すような製造装置100が組み上がっている状態であっても、第2スライド板140とベース板160の間に抜き差しすることができる。

[0029] 図7(B)は、ストッパー150と他の部材との関係を示す図である。ストッパー150の上には、外周針状部材170および内周針状部材180が配置される。好ましくは、培地循環穴154が内周針状部材180の内側に入るように配置される。外周針状部材170および内周針状部材180は、針穴134および針穴144を介して、第1スライド板130および第2スライド板140を貫通する。従って、ストッパー150と第2スライド板140によって外周針状部材170および内周針状部材180が固定され、第1スライド板130を移動させても、針状部材は固定される。

[0030] 図8に、ベース板を示す。ベース板160は、長さX4、Y4、厚さD4の略矩形状の部材である。ベース板160には、ほぼ同径の雌ネジ部162A、162B、162C、162D（以下、総称して雌ネジ部162と呼ぶことがある）が設けられており、それぞれ、ピン120A、120B、120C、120Dの雄ネジ部124に対応する。ピン120は、雌ネジ部162によってベース板160にネジ固定され、垂直方向に保持される。また、ベース板160の中心には、径W6の貫通孔164が設けられており、ストッパー150を引き抜いた状態であれば、貫通孔164から外周針状部材170および内周針状部材180を引き抜くことができる。

[0031] 図9に、針状部材を示す。外周針状部材170は、複数の針状部材172を円形状に配置し、針状部材172の一端は、ほぼ直角に折り曲げられ、他

端は、針穴144A、134A、118Aを貫通することができる。内周針状部材180は、複数の針状部材182を円形状に配置し、針状部材182の一端は、ほぼ直角に折り曲げられ、他端は、針穴144B、134B、118Bを貫通することができる。これらの針状部材により、トップ板110と第1スライド板130の間に管状の3次元空間が形成される。針状部材は、例えば、ステンレス材、プラスチック材、生体分解材などから構成される。針状部材の断面形状は任意であるが、細胞凝集体からの離脱を容易にするために例えば円形状もしくは楕円形状であり、かつその太さは一様であることが望ましい。但し、断面形状が三角形や角柱状であってもよい。また、針状部材の表面は、細胞凝集体からの離脱を容易にするための非接着性のある材質がコーティングされてもよい。

[0032] 図10は、本発明の実施例に係る管状の3次元空間を説明する図である。図10(A)は、製造装置100の外周針状部材170および内周針状部材180を取り出した図である。内周針状部材180は、外周針状部材170の内部空間に挿入され、内周針状部材180および外周針状部材170によって、管状の3次元空間S1が形成される。図10(B)は、図10(A)の俯瞰図である（針状部材の折り曲げ部は省略されている）。後述する細胞構造体の製造方法により、3次元空間S1に細胞凝集体が供給されることにより、管状の細胞構造体が製造される。従って、管状の細胞構造体の外径は、外周針状部材170の径W7によって規定され、内径は、内周針状部材180の径W8によって規定されることになる。空間S2は、管状の細胞構造体のスペース空間となる。なお、図10(B)では、外周針状部材170の一部を拡大しており、針状部材同士の間隔L2は、供給される細胞凝集体よりも小さい。すなわち、間隔L2は、細胞凝集体が漏れ出ない程度の間隔である。これは、内周針状部材180の針状部材同士の間隔についても同様である。間隔L2は、細胞凝集体が漏れ出ない程度の間隔であれば良く、必ずしもすべての針状部材同士の間隔を一定にする必要はない。なお、針状部材同士の間隔L2は、後述する培養液210を通すことは可能であるため、針

状部材の間から栄養の入った培地を供給することができる。

[0033] 次に、本実施例に係る製造装置100を用いた細胞構造体の製造方法について説明する。図11は、本発明の実施例に係る細胞構造体の製造方法を示すフロー図である。細胞構造体の製造方法は、まず、細胞凝集体（スフェロイド）を製造装置100の投入孔114から供給する（S100）。図12は、本発明の実施例に係る細胞凝集体の投入を説明する図である。針状部材同士の間隔L2よりも大きい細胞凝集体400を投入孔114から投入すると、管状の3次元空間S1に細胞凝集体400が蓄積していく。次に、ある程度、細胞凝集体400を蓄積したところで、図13に示すように、トップ板110をZ1方向に下降させ、細胞凝集体400を互いに密着させ、かつ動き回らないようにする（S102）。

[0034] 次に、管状に蓄積させた細胞凝集体を培養する（S104）。図14Aは、細胞凝集体の培養例を示す図である。蓄積された細胞凝集体400は、製造装置100ごと容器200に入れられる。容器200には、細胞凝集体400を培養するための養分が溶け込んだ培養液210が入っており、細胞凝集体400に養分を供給する。好ましくは、循環用ポンプ300を用意し、チューブ320で培養液を吸い上げて、チューブ310から培養液を吐き出すことにより培養液210を循環させることができる。チューブ310の先端には、ノズル330が接続されており、培地循環穴116、135、145を介して培養液を循環させることで、細胞凝集体全体に培養液を行き渡らせることができる。さらに好ましくは、容器200を震盪させる振動アクチュエータ220を用意し、容器200を震盪させながら培養するようにしても良い。なお、細胞凝集体400を培養する際は、図14Aに示す製造システムを、培養に適した温度、湿度、光量などで管理することが好ましい。

[0035] 図14Bは、複数のノズルを用いた培養例を示す図である。この場合、培地循環穴116に挿入されるノズル330Aに加え、細胞凝集体400の周囲から培地を供給するノズル330Bおよびノズル330Cが設けられる。同図に示す製造システムでは、チューブ320から吸い上げられた培養液は

、再びチューブ310を介して3つのノズル330A、330B、330Cから排出される。循環用ポンプ300は、吸い上げた培地を濾過する機能を備えるものであってもよい。また、ノズル330Bおよびノズル330Cは、任意の位置に配置可能な固定機構を持ち、細胞凝集体400の任意の部位に効率的に培養液を供給するようにしてもよい。また、ノズル330B及びノズル330Cは、アクチュエーターなどの駆動装置または駆動機構により任意の軌道あるいは位置に移動できるようにしてもよい。

[0036] 図14Cは、複数のノズルを持ち同時に別系統で培地を供給する例を示す図である。同図に示す製造システムでは、別系統の循環用ポンプ300Aおよび300Bを有し、それぞれのポンプには、吐出用のチューブ310A、310Bと、吸い上げ用のチューブ320A、320Bとが接続されている。チューブ320Aから吸い上げられた培地は、チューブ310Aを介してノズル330Aから吐出される。また、チューブ320Bから吸い上げられた培地は、チューブ310Bを介してノズル330Bおよび330Cから吐出される。この場合、細胞凝集体400の任意の特定の部位に培地を供給することができることに加え、ノズル330Bおよびノズル330Cは別系統のタンクに接続されているため、いずれか一方の循環用ポンプのみを起動させることも可能である。また、ノズル330B及びノズル330Cは、アクチュエーターなどの駆動装置または駆動機構により任意の軌道あるいは位置に移動できるようにしてもよい。

[0037] 細胞凝集体400は、S104の培養により互いに接着し、3次元空間S1に沿った細胞構造体に成長していく。図15Aおよび図15Bは、製造された細胞構造体を取り出す様子を説明する図である。図15Aに示すように、細胞凝集体400が細胞構造体500に成長すると、まずは、トップ板110が取り外される(S106)。次に、第1スライド板130をZ2方向にスライドさせながら、外周針状部材170および内周針状部材180から細胞構造体500を引き抜いていく(S108)。このとき、針状部材から細胞構造体500が抜きにくい場合には、ストッパー150をZ3方向に引

き抜き、貫通孔164から針状部材を1つまたは複数本ずつ取り出すことができる。細胞構造体500が容易に針状部材から引き抜かれる場合には、図15B(A)に示すように、ストッパー150を抜かず、第1スライド板130をスライドさせることで細胞構造体500を抜き取ることができる。図15B(A)のように引き抜けば、外周針状部材170および内周針状部材180が製造装置100に組み込まれた状態で残るため、再度、針状部材を針穴に通す手間を省くことができる。このようにして、第1スライド板130上に管状の細胞構造体500が製造される。図15B(B)は、製造された細胞構造体を例示する図である。

[0038] 細胞構造体500が製造装置100から取り出される際、細胞構造体500が針状部材と接着してしまうことを防ぐため、外周針状部材170および内周針状部材180は、例えば、ステンレス、ナイロン、ポリエステルなどの材料から構成され、大きさは、直径10 μ m程度であることが好ましい。さらに好ましくは、P-HEMA等の非接着剤を針状部材にコーティングし、エタノール等によって消毒する。さらに好ましくは、トップ板110と細胞構造体500の接触面、第1スライド板130と細胞構造体500の接触面などに、予め非接着剤を塗布しておき、細胞構造体500を取り出しやすいようにしても良い。

[0039] 上記実施例では、2組の外周針状部材170と内周針状部材180とを用い、それぞれが血管の外周面と内周面の輪郭を規定するようにしたが、これは一例であり、3組またはそれ以上の針状部材によりさらに複雑な形状を有する細胞構造体の輪郭、形状を規定することができる。さらに針状部材により規定する輪郭または輪郭面は、球面または曲面に限らず、直線的なものであってもよく、例えば、角柱状の細胞構造体、多角形状の細胞構造体などの輪郭または形状を規定することも可能である。

[0040] さらに上記実施例では、外周針状部材170および内周針状部材180の端部をトップ板および第2スライド板の貫通孔内に直接挿入することで、これらの針状部材の支持を行ったが、これは一例であり、例えば、専用の支持

部材等を介して間接的にトップ板および第2スライド板に取付けるようにしてもよい。

[0041] 次に、本発明の他の実施例について図面を参照して説明する。他の実施例では、3次元細胞構築物の製造装置を用いて、弁部を有する細胞構造体を製造する例について説明する。弁部を有する細胞構造体は、例えば、心臓弁を模した細胞構造体である。

[0042] 図16は、本発明の他の実施例に係る細胞構造体の製造装置を示す斜視図であり、図17は、当該他の実施例に係る細胞構造体の製造装置の分解斜視図を示す図である。本実施例に係る細胞構造体の製造装置100Aは、上部枠体610、下部枠体620、上部枠体610および下部枠体620に設けられた培地循環穴630A、630B、630C、630D、630E（以下、総称して培地循環穴630と呼ぶことがある）、下部枠体620に設けられた投入孔640A、640B、640C（以下、総称して投入孔640と呼ぶことがある）、第1外側針状部材650、弁成型針状部材上部660、弁成型針状部材中部670、弁成型針状部材下部680、第2外側針状部材690とを含む。上部枠体610と下部枠体620は、図16や図17に示すように、3つのピースから構成される。これは、上部枠体610や下部枠体620を三次元プリンタ等での製造を容易にするため、それぞれのピースを接合して上部枠体610や下部枠体620が構成される。但し、必ずしも各ピースに分割される必要はなく、上部枠体610および下部枠体620がそれぞれ1つの部材から構成されてもよい。

[0043] 第1外側針状部材650、弁成型針状部材上部660、弁成型針状部材中部670は、図17(B)に示すように、上部枠体610の面（下部枠体620と対向する面）に固定される。固定は、第1の実施例のときと同様に、上部枠体610に複数の貫通孔を形成し、そこに針状部材が挿入される。弁成型針状部材下部680、第2外側針状部材690は、図17(C)に示すように、下部枠体620の面（上部枠体610と対向する面）に同様の方法で固定される。本実施例に係る細胞構造体の製造装置100Aは、このような

針状部材により3次元構造の輪郭を規定し、複雑な形状を有する心臓弁の細胞構造体を製造することができる。

[0044] 図18は、本実施例に係る心臓弁の細胞構造体の例示する図である。管状の細胞構造体700は、その管状の部分から内側に延在する複数の弁部710を備えている(図18(A))。図18(B)に拡大されるように、弁部710は、3つの弁710A、710B、710Cから構成される。

[0045] 図19Aは、本実施例に係る細胞構造体の成型を説明する図である。弁部710は、凸型の弁成型針状部材下部680と、扇状に末広がる弁成型針状部材中部670との間の空間によって、その輪郭が規定される。図19Bは、本実施例に係る細胞構造体の成型を説明するための模式的な断面図である。図19B(A)は、製造装置100Aの上部枠体610と下部枠体620とが分離した状態を示している。上部枠体610と下部枠体620を組み合わせることで、図16に示すような製造装置100Aとなる。ここには図示しないが、上部枠体610と下部枠体620は、図1に示すようなピン120によって位置を調整され、かつ間隔を調整される。

[0046] 図19B(B)は、細胞凝集体400を投入孔640から投入した状態を示している。細胞凝集体400は、第1外側針状部材650、第2外側針状部材690によって規定される細胞構造体700の管の厚さ部分に蓄積していき、ある程度の量が蓄積されると、弁成型針状部材下部680と弁成型針状部材中部670によって規定される弁部710を成型する空間に蓄積される。空間S1は、その一端に培地循環穴630E、当該一端に対向する他端に培地循環穴630Dを有する空間であり、培養液210を循環させることができる。また、空間S2およびS3は、培地循環穴630(AまたはBまたはC)と通じており、これらの空間にも培養液210を供給することができる。なお、細胞凝集体400を投入する投入孔640は、下部枠体620に設けられているため、図19Bでは、下部枠体620が図面上部に記載されている点に留意する。

[0047] 図20Aは、本実施例に係る細胞凝集体の培養例を示す図である。製造装

置 100A は、図 14A で示した製造システムのように培養液 210 中に浸漬される。ノズル 300 からは、循環用ポンプ 300 から供給される培養液が吐出しており、培地循環穴 630E から 630D にかけて培養液を循環させることができる。図 20B は、本実施例に係る複数のノズルを用いた培養例を示す図である。この場合、培地循環穴 630E に挿入されるノズル 330A に加え、細胞凝集体 400 の周囲から培地を供給するノズル 330B およびノズル 330C が用いられる。また、図 14B で示した製造システムと同様に、それぞれのノズルを任意の位置に固定することができる。図 20C は、本実施例に係る複数のノズルを持ち同時に別系統の培地を供給する培養例を示す図である。図 20 に示す製造システムでは、図 14C で示した製造システムと同様に、別系統の循環用ポンプ 300A および 300B を用いた培養が可能である。図 20B および図 20C で示したノズル 330B および 330C は、好ましくは、培地循環穴 630 の近傍に固定され、空間 S2 および S3 に培養液 210 を供給する。

[0048] 図 21 は、本実施例に係る複数のノズルを持ち同時に別系統の培地を供給する培養例を示すフローである。まず、製造装置 100A の投入孔 640 から細胞凝集体 400 を投入する (S200)。その後、図 20A ないし図 20C に示すように培地内で培養し (S202)、上部枠体 610 および下部枠体 620 を細胞構造体 700 から離すように除去する。

[0049] 以上、本発明の好ましい実施の形態について詳述したが、本発明は、特定の実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲に記載された本発明の要旨の範囲内において、種々の変形・変更が可能である。

符号の説明

[0050] 100、100A : 製造装置	110 : トップ板
112 : 貫通孔	114 : 投入孔
116 : 培地循環穴	118 : 針穴
120 : ピン	122 : 雄ネジ部
124 : 雄ネジ部	126 : リング部材

130	: 第1スライド板	132	: 貫通孔
134	: 針穴	135	: 培地循環穴
145	: 培地循環穴	140	: 第2スライド板
142	: 貫通孔	144	: 針穴
150	: ストッパー	152	: 把持部
154	: 培地循環穴	156	: スライドガイド
160	: ベース板	162	: 雌ネジ部
164	: 貫通孔	170	: 外周針状部材
172	: 針状部材	180	: 内周針状部材
182	: 針状部材	200	: 容器
210	: 培養液	220	: 振動アクチュエータ
300	: 循環用ポンプ	310	: チューブ
320	: チューブ	330	: ノズル
400	: 細胞凝集体	500	: 細胞構造体
610	: 上部枠体	620	: 下部枠体
630	: 培地循環穴	640	: 投入孔
650	: 第1外側針状部材	660	: 弁成型針状部材上部
670	: 弁成型針状部材中部	680	: 弁成型針状部材下部6
80			
690	: 第2外側針状部材	700	: 細胞構造体
710	: 弁部		

請求の範囲

- [請求項1] 細胞構造体の製造装置であって、
少なくとも1つの上側部材と、
少なくとも1つの下側部材と、
前記上側部材と前記下側部材との間に配置され複数の線状の部材であって、各線状の部材の一方の端部が前記上側部材によって支持され、他方の端部が前記下側部材によって支持される、前記複数の線状の部材とを有し、
前記複数の線状の部材は3次元空間を規定し、当該空間には複数の細胞凝集体が収容可能である、製造装置。
- [請求項2] 前記複数の線状の部材は、概ね第1の面を規定する第1の線状の部材と、前記第1の面から離間された概ね第2の面を規定する第2の線状の部材とを含み、第1の面と第2の面との間によって形成された空間内に細胞凝集体を収容する、請求項1に記載の製造装置。
- [請求項3] 前記第1の面は、前記細胞構造体の外側の形状を規定し、前記第2の面は、前記細胞構造体の内側の形状を規定する、請求項2に記載の製造装置。
- [請求項4] 前記第1の面および前記第2の面は球面または曲面である、請求項2または3に記載の製造装置。
- [請求項5] 前記空間内に収容された細胞凝集体は、前記複数の線状の部材を介して培地等の液体に晒される、請求項1ないし4いずれか1つに記載の製造装置。
- [請求項6] 前記上側部材は、概ね平坦な部材を含み、当該平坦な部材には、前記空間内に前記細胞凝集体を投入するための投入孔が形成される、請求項1ないし5いずれか1つに記載の製造装置。
- [請求項7] 製造装置はさらに、前記上側部材と前記下側部材との間に前記複数の線状の部材を貫通する複数の貫通孔が形成されたスライド部材を含み、前記スライド部材は、前記上側部材と前記下側部材との間で移動可

能である、請求項 1 ないし 6 いずれか 1 つに記載の製造装置。

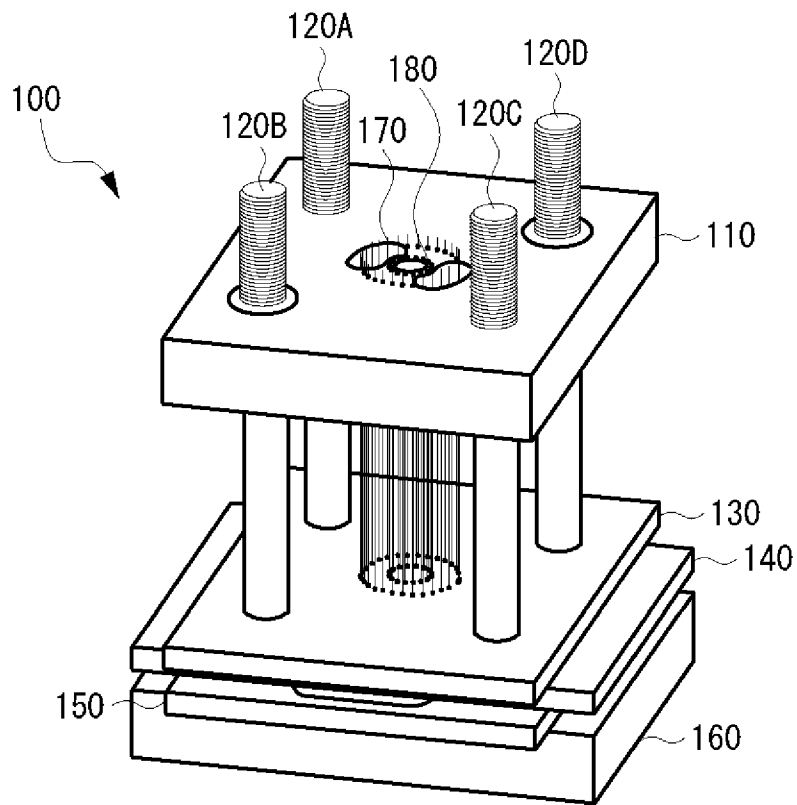
- [請求項8] 製造装置はさらに、前記上側部材と前記下側部材を連絡する複数の支柱を含み、前記スライド部材は、前記複数の支柱にガイドされて前記上側部材に接近または離間する方向に移動可能である、請求項 1 ないし 7 いずれか 1 つに記載の製造装置。
- [請求項9] 前記複数の支柱の少なくとも 1 つには、前記スライド部材の移動を規制する規制部材が設けられる、請求項 8 に記載の製造装置。
- [請求項10] 前記第 1 および第 2 の線状の部材は、血管の構造を規定する、請求項 2 または 3 に記載の製造装置。
- [請求項11] 前記第 1 および第 2 の線状の部材は、心臓の弁の構造を規定する、請求項 2 または 3 に記載の製造装置。
- [請求項12] 前記複数の線状の部材は、3次元プリンタにより製造された部材である、請求項 1 ないし 11 いずれか 1 つに記載の製造装置。
- [請求項13] 前記複数の線状の部材は、半導体製造に使われるようなワイヤーボンディング方式により製造された部材である、請求項 1 ないし 12 いずれか 1 つに記載の製造装置。
- [請求項14] 前記複数の線状の部材は、型枠による成型により製造された部材である、請求項 1 ないし 13 いずれか 1 つに記載の製造装置。
- [請求項15] 請求項 1 ないし 14 いずれか 1 つに記載の製造装置と、前記製造装置を収容可能であり、前記製造装置内の細胞凝集体に栄養を与える培地を収容する容器と、前記培地を循環させるポンプとを有する、細胞構造体を製造するための製造システム。
- [請求項16] 前記製造システムは、前記容器を震盪させる震盪手段を含む、請求項 15 に記載の製造システム。
- [請求項17] 前記製造システムは、任意に特定の部位に培地を供給する手段を含む、請求項 15 または 16 に記載の製造システム。
- [請求項18] 請求項 1 ないし 14 いずれか 1 つに記載の製造装置を利用した細胞構造体の製造方法であって、

前記空間に複数の細胞凝集体を供給するステップと、
前記細胞凝集体を培養し、前記細胞凝集体を融合するステップと、
前記融合さされた細胞凝集体から前記複数の線状の部材を離脱させるステップと、
を有する製造方法。

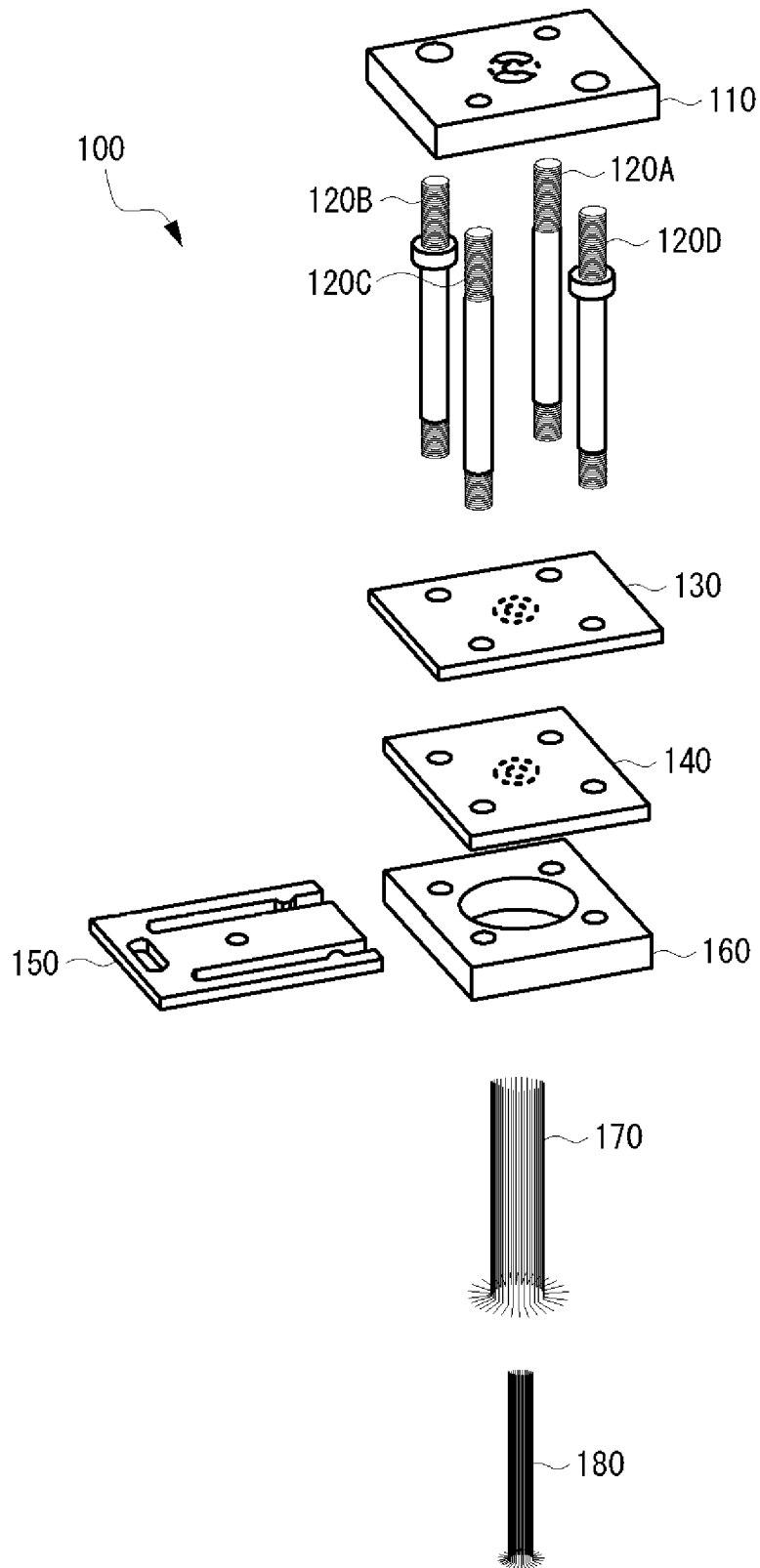
[請求項19] 前記スライド部材を移動させることにより細胞凝集体から複数の線状の部材を離脱させる、請求項18に記載の製造方法。

[請求項20] 前記複数の線状の部材を離脱させるステップは、線状の部材を個別に離脱させるステップを含む、請求項18または19に記載の製造方法。
。

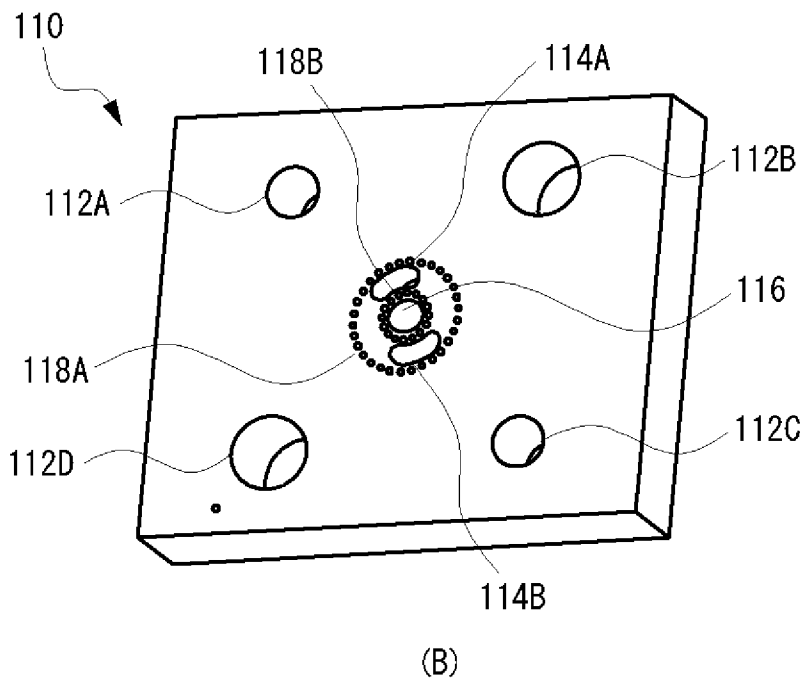
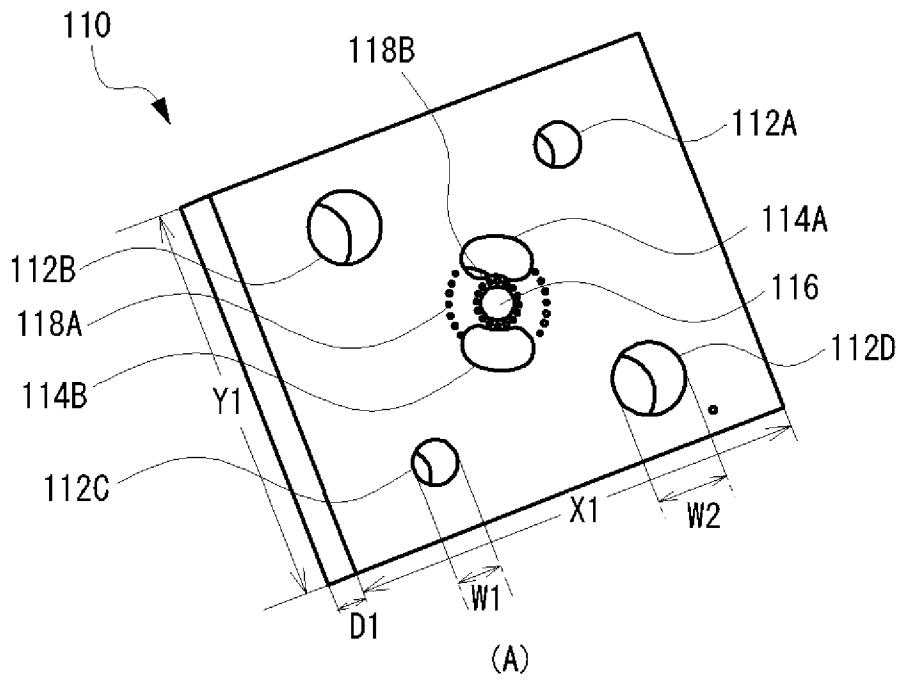
[図1]



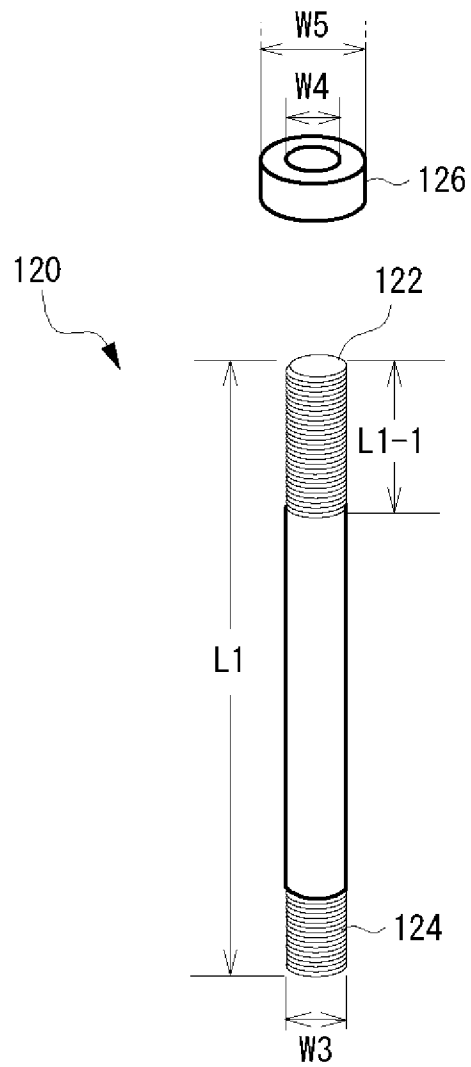
[図2]



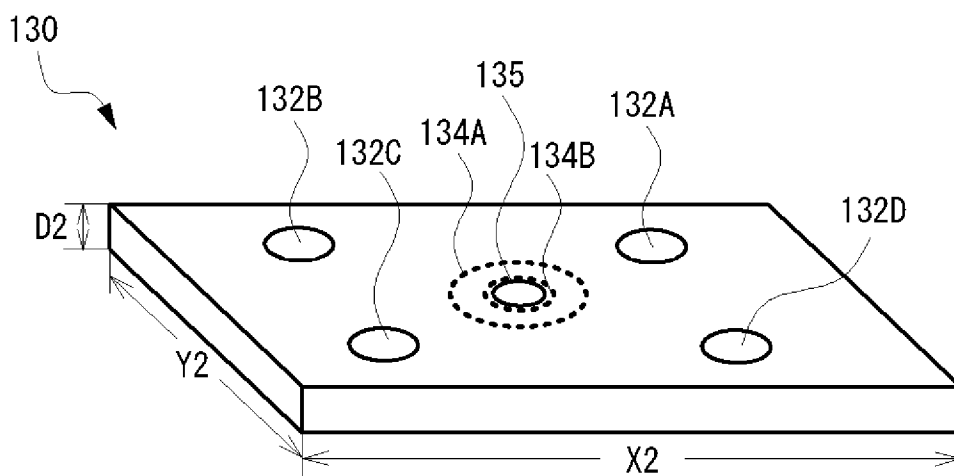
[図3]



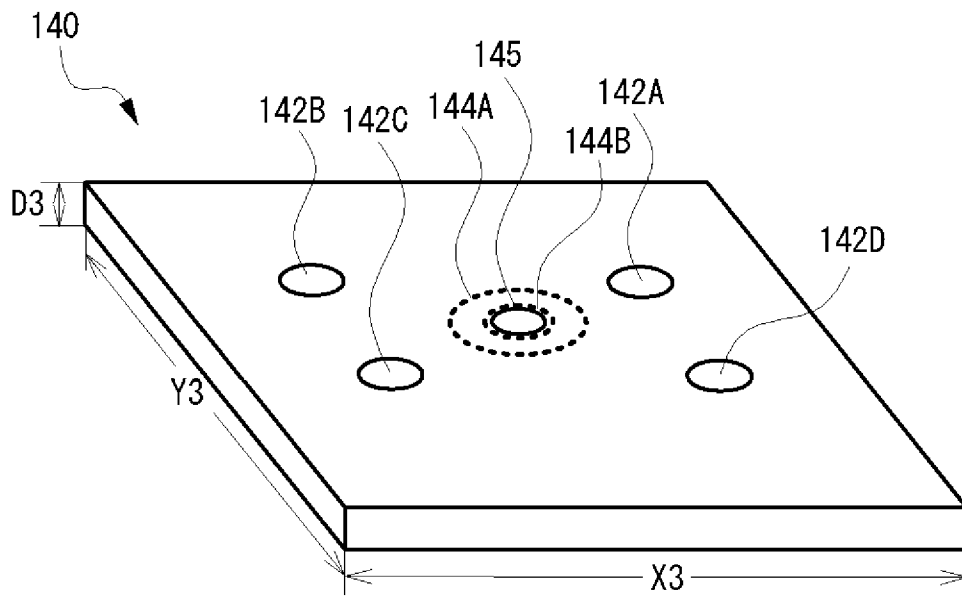
[図4]



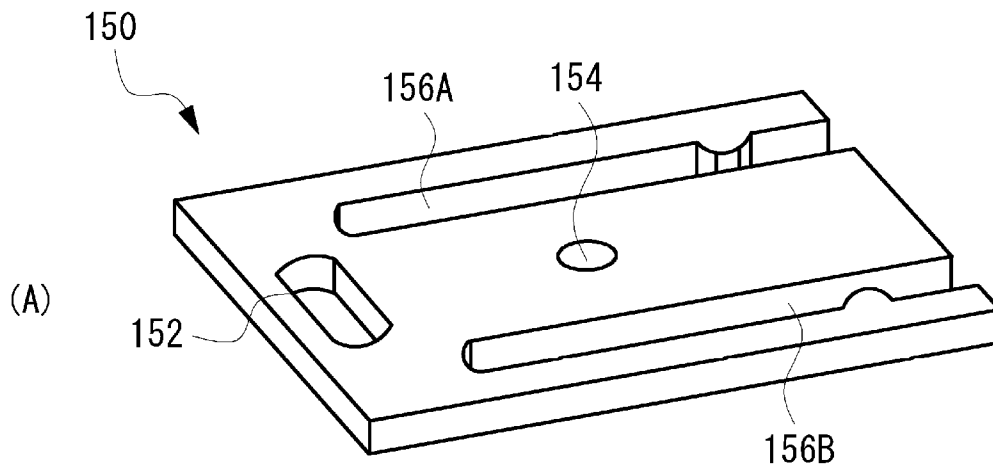
[図5]



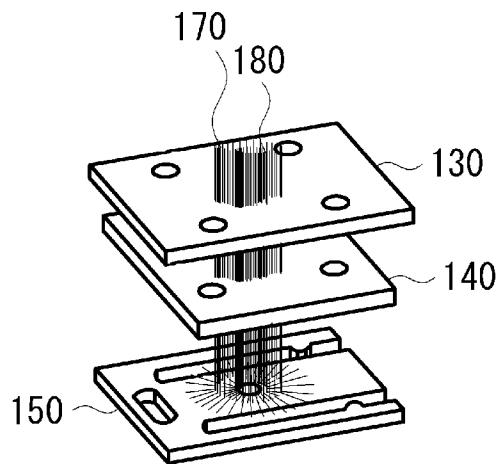
[図6]



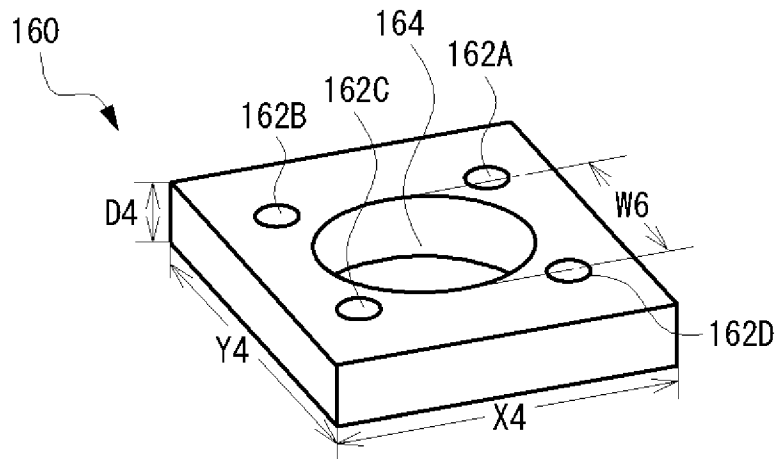
[図7]



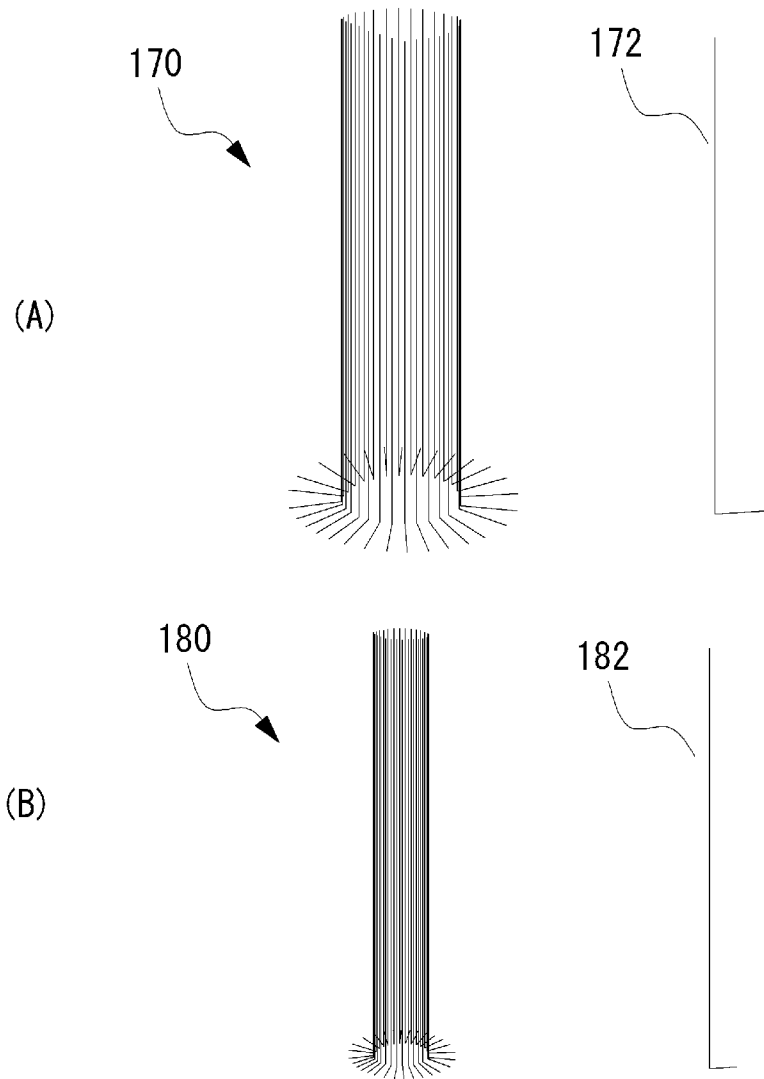
(B)



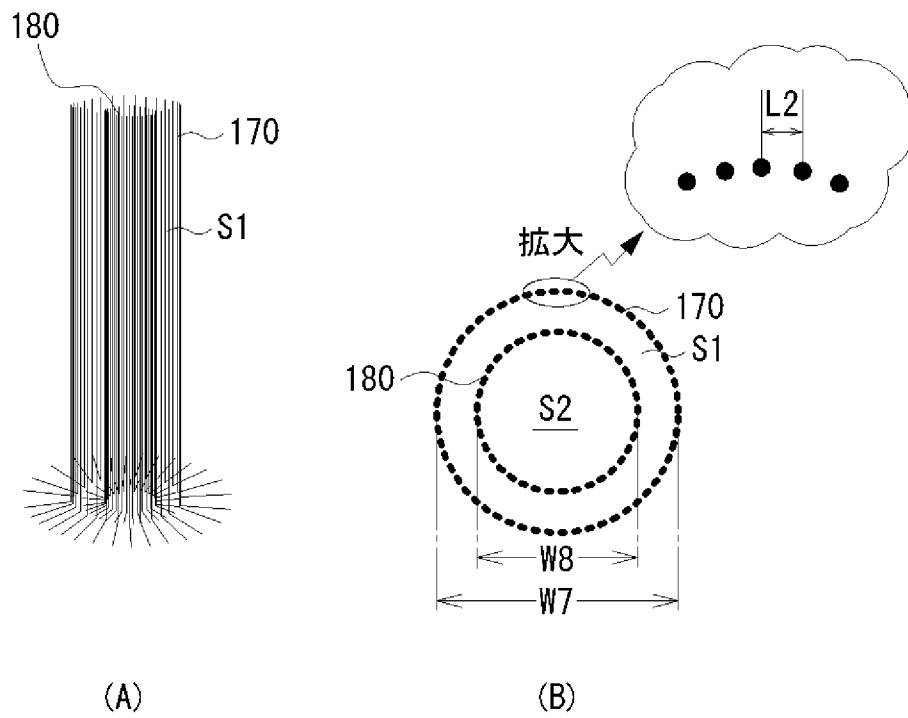
[図8]



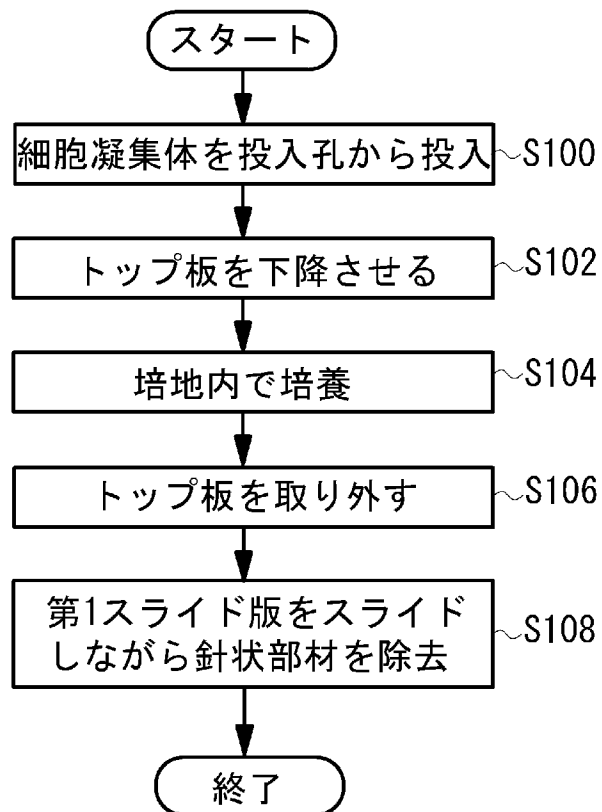
[図9]



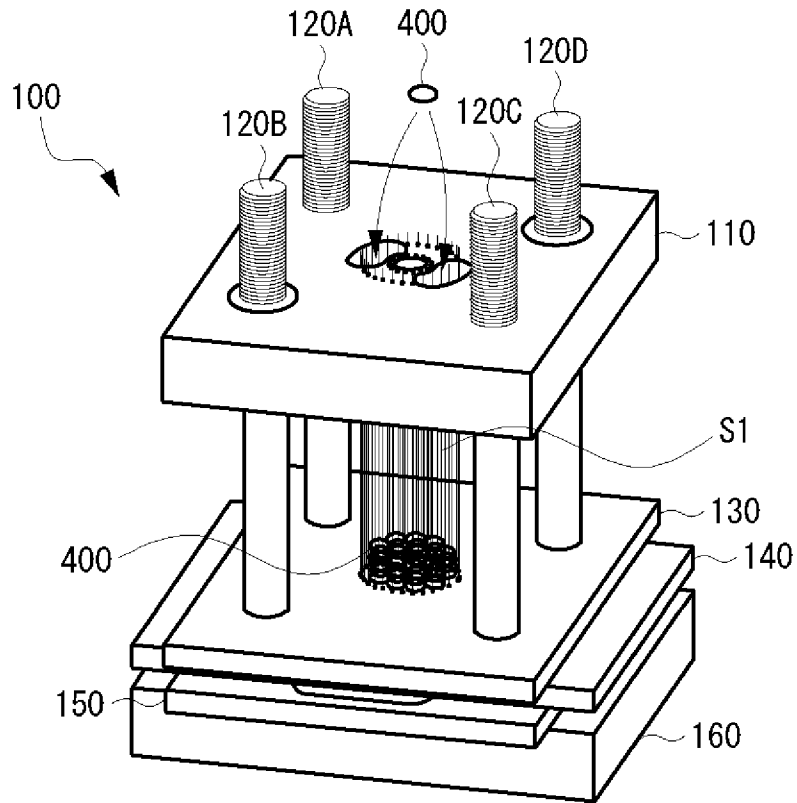
[図10]



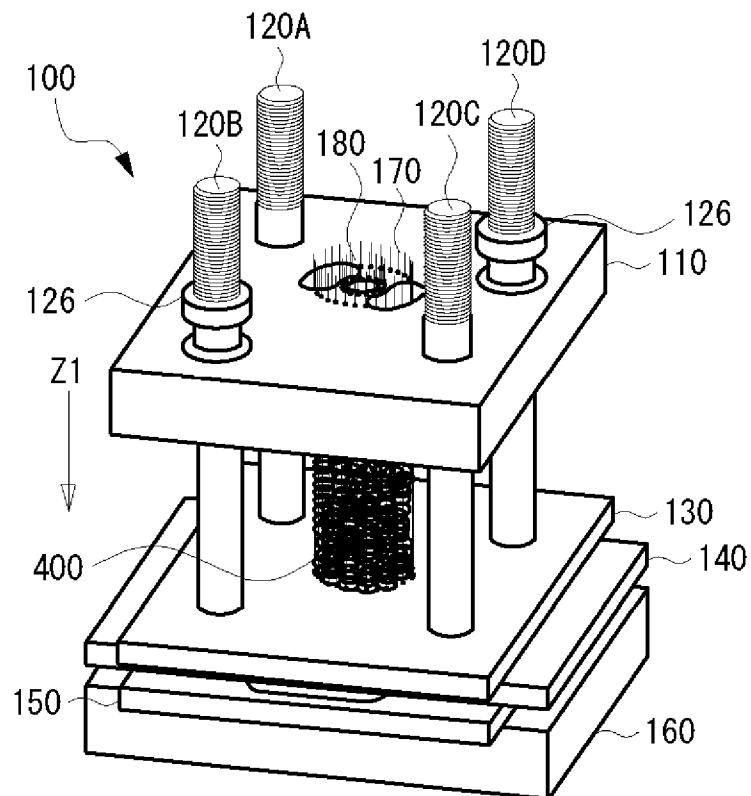
[図11]



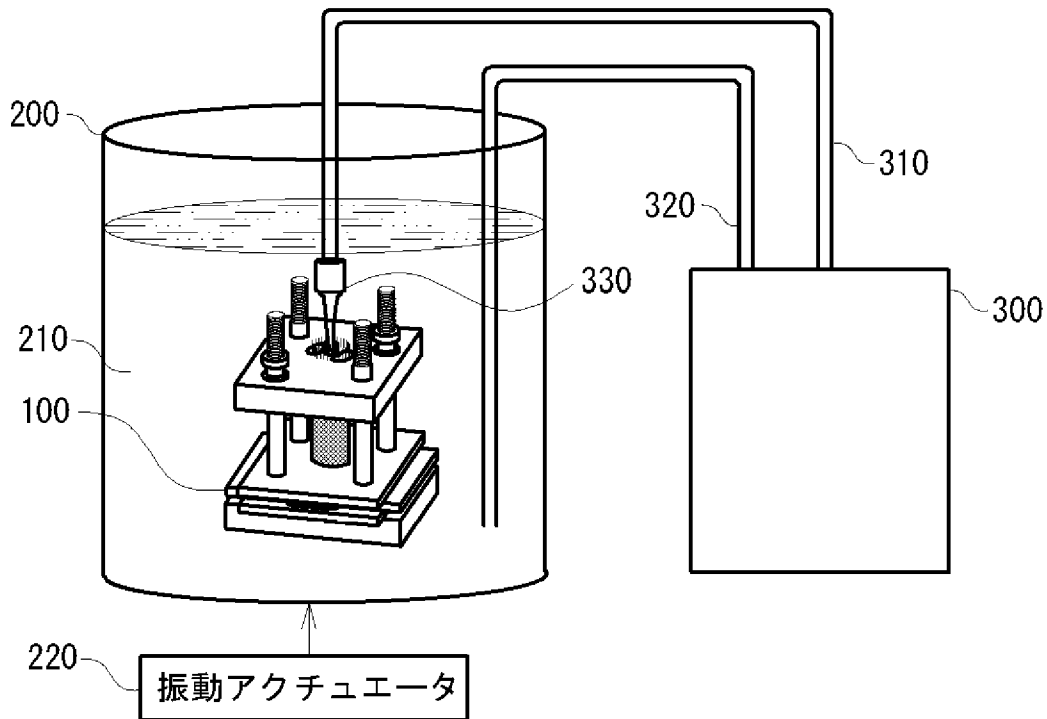
[図12]



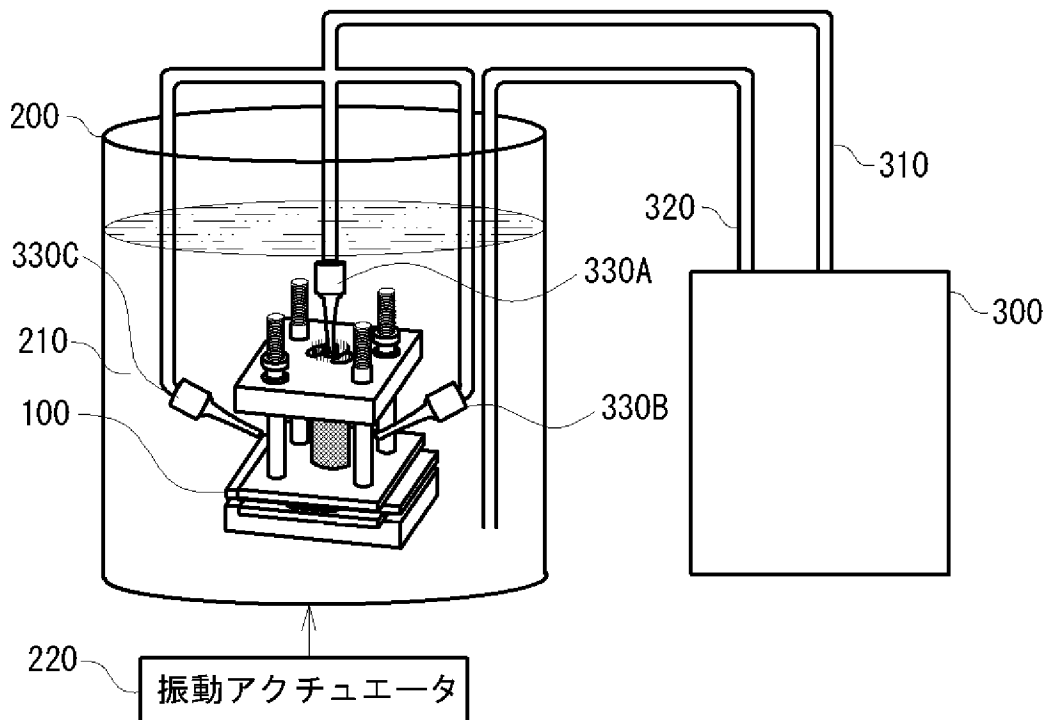
[図13]



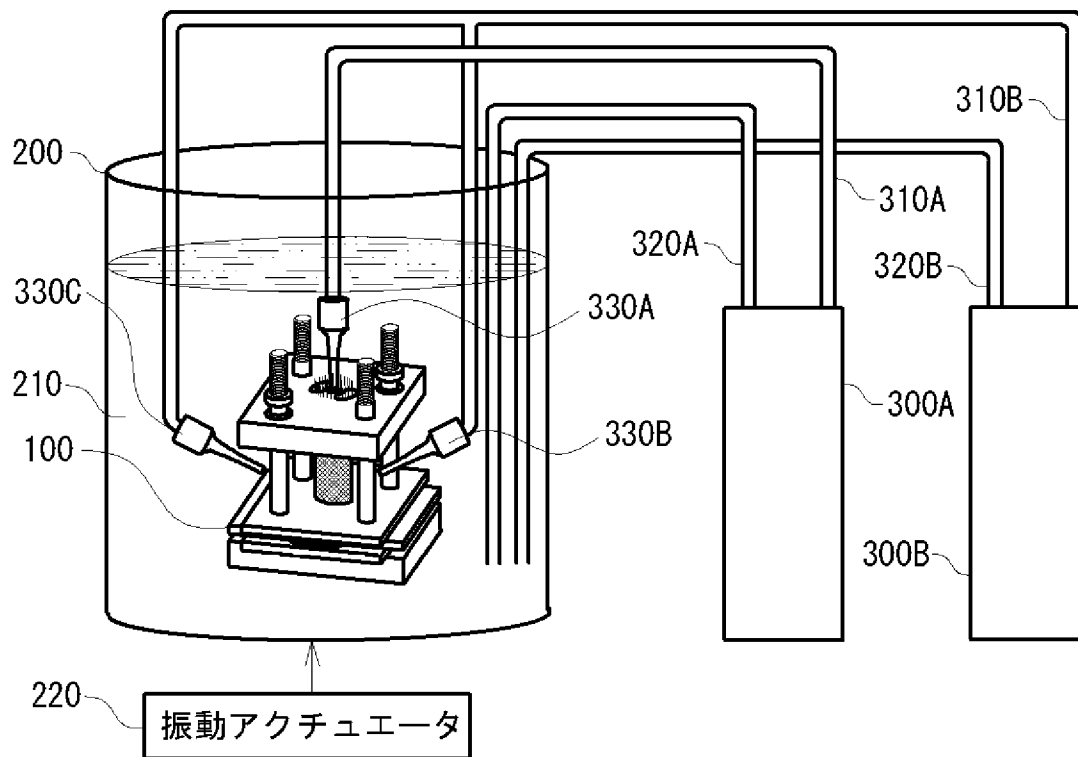
[図14A]



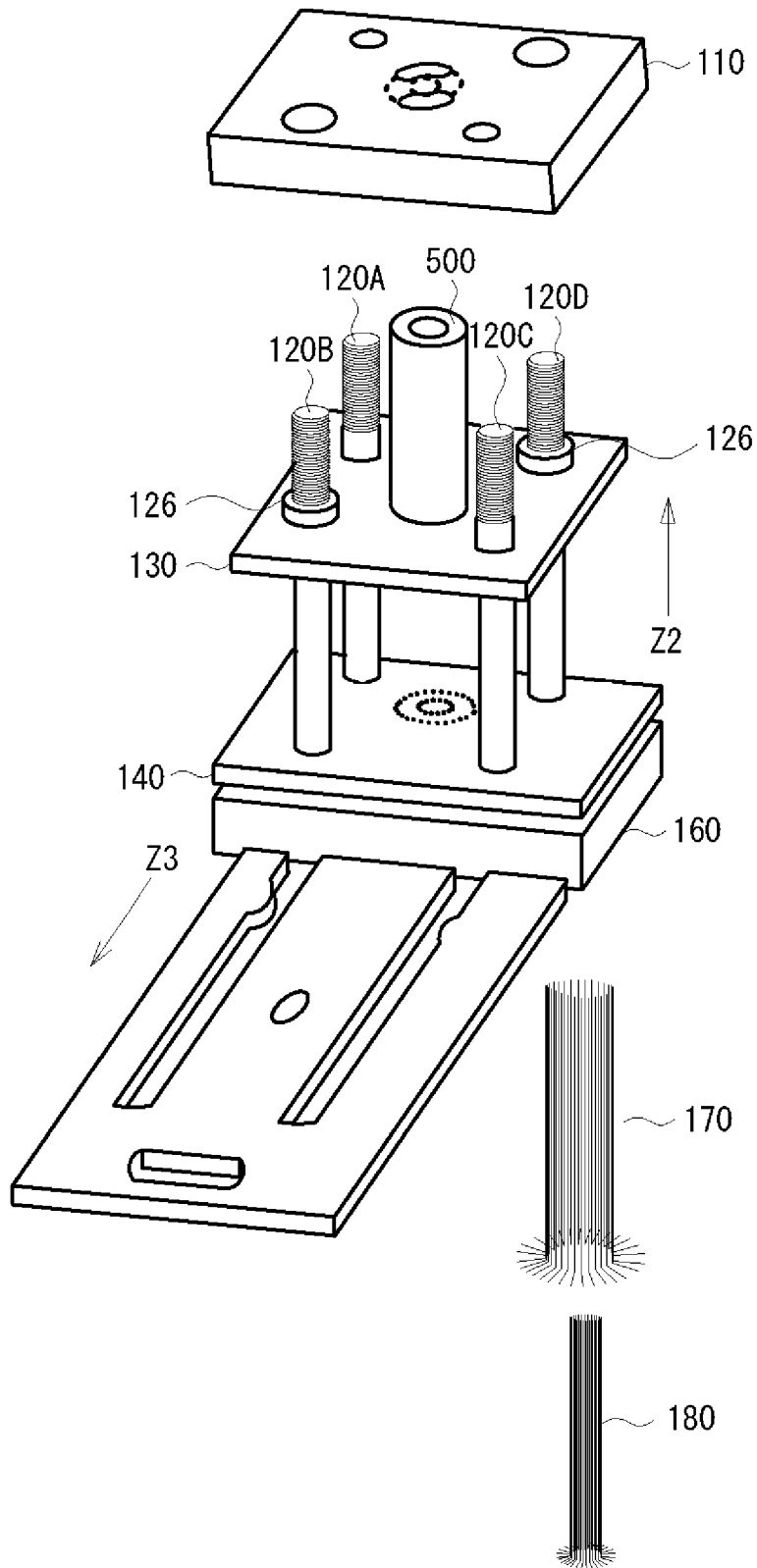
[図14B]



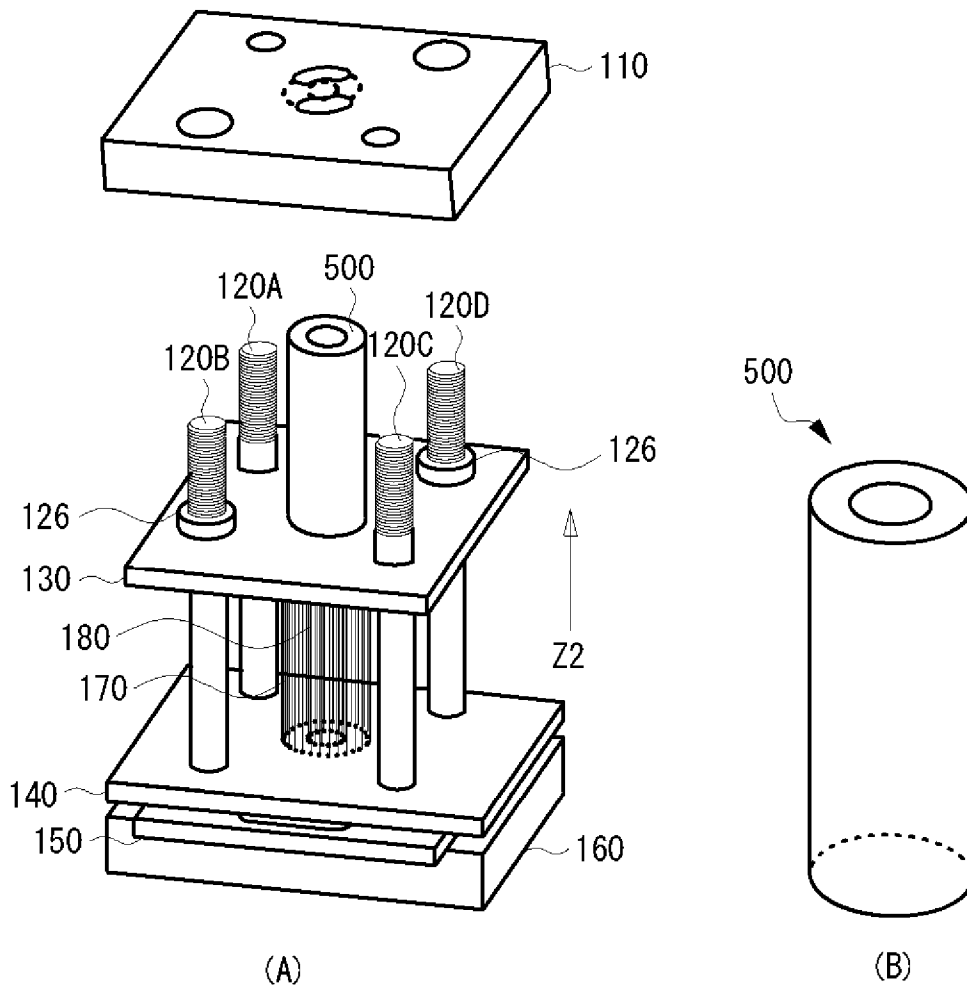
[図14C]



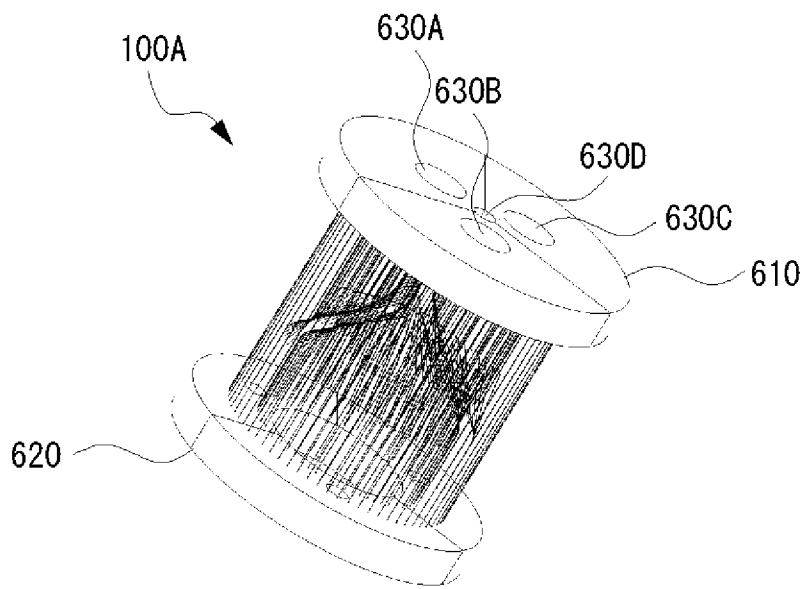
[図15A]



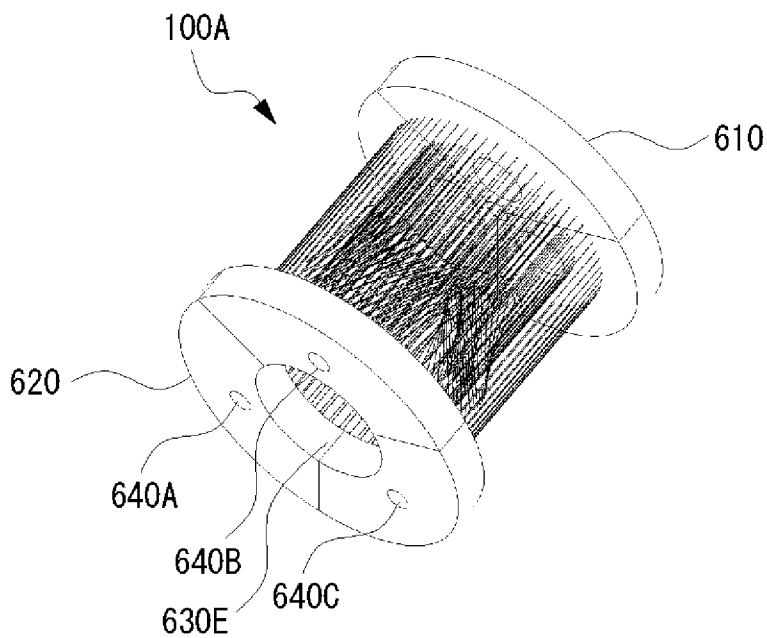
[図15B]



[図16]

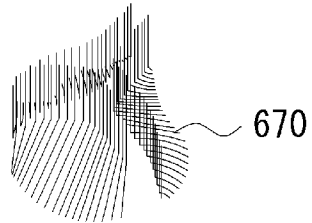
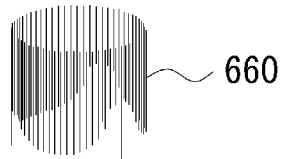
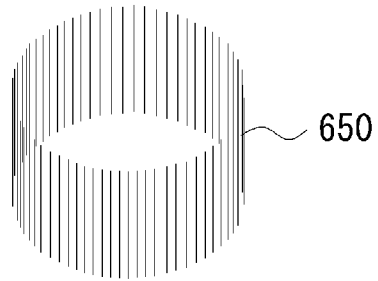
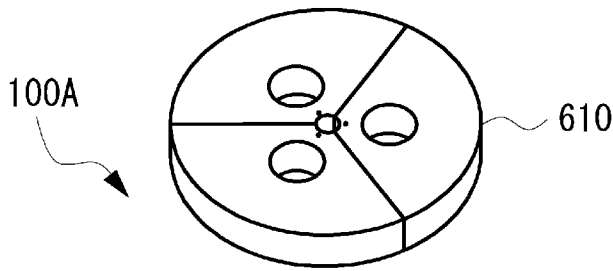


(A)

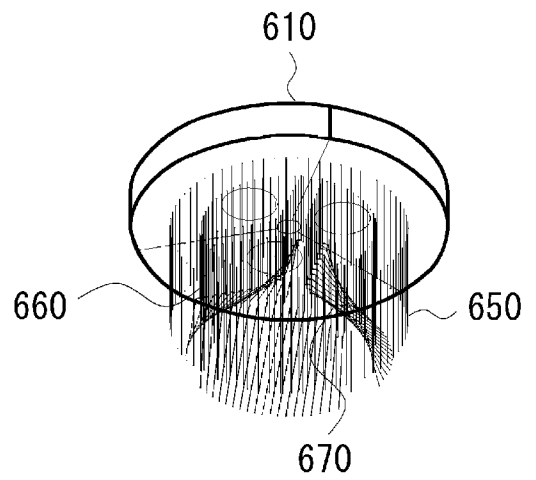
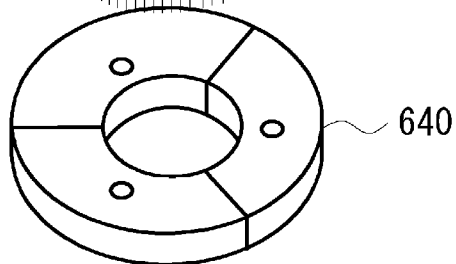
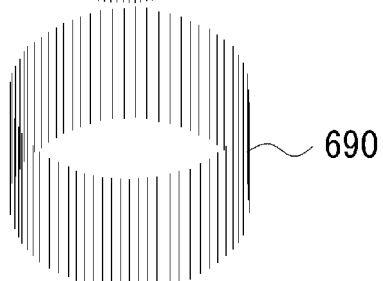
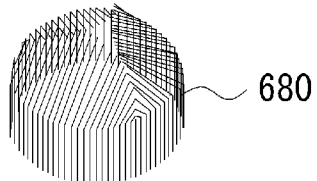


(B)

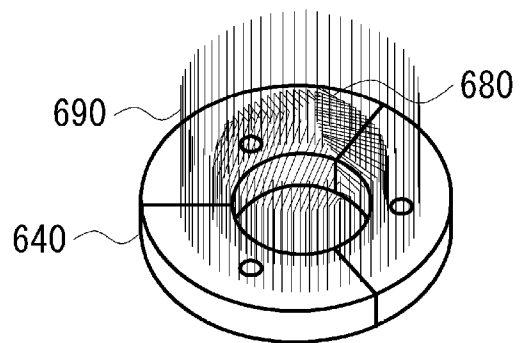
[図17]



(A)

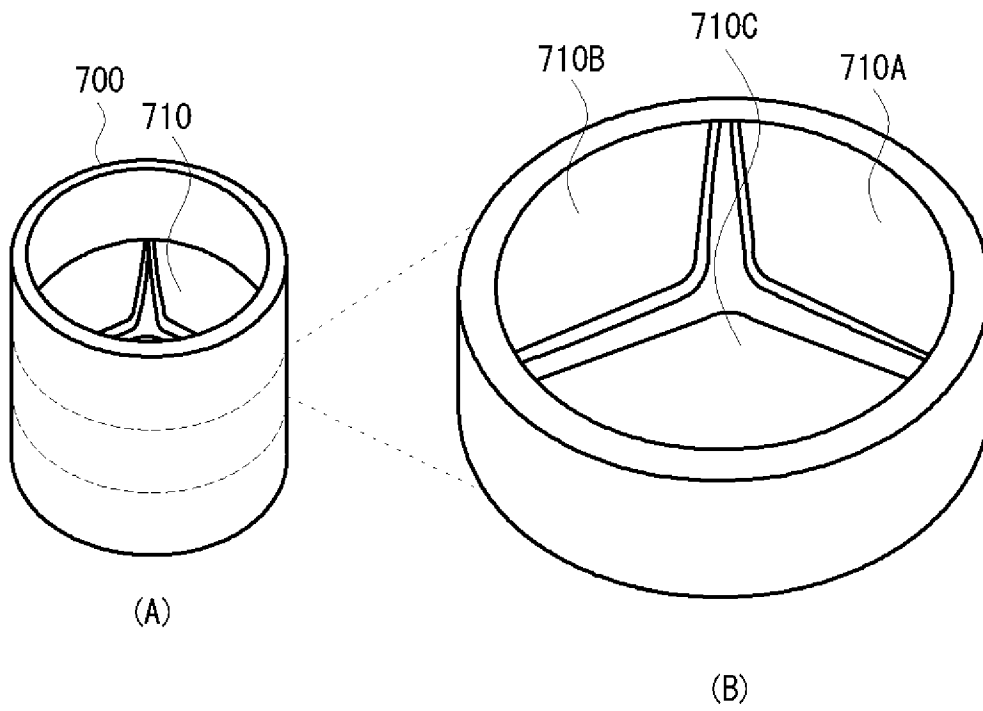


(B)

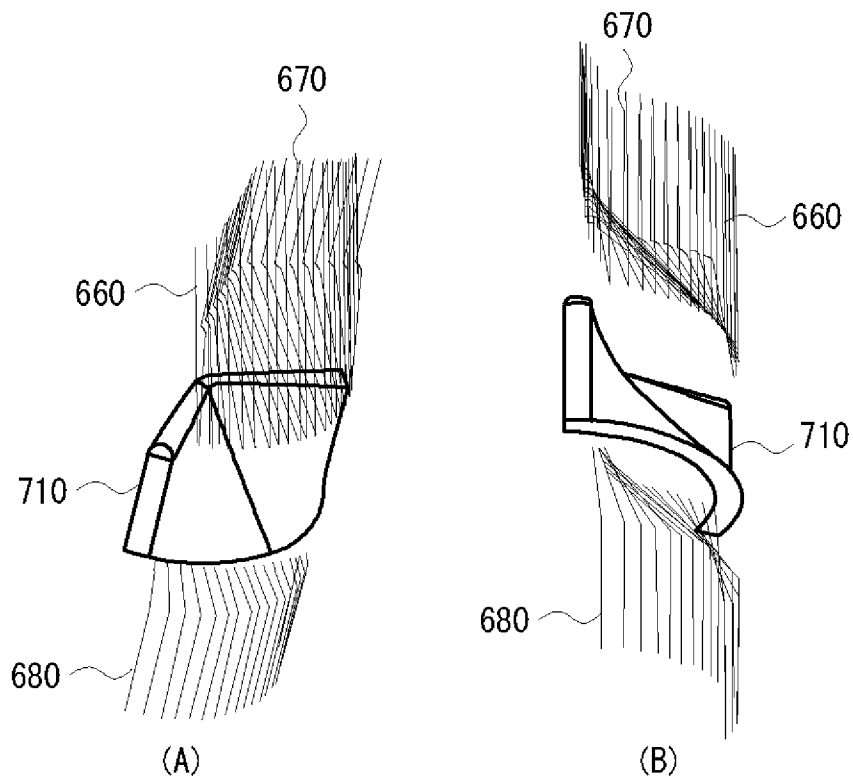


(C)

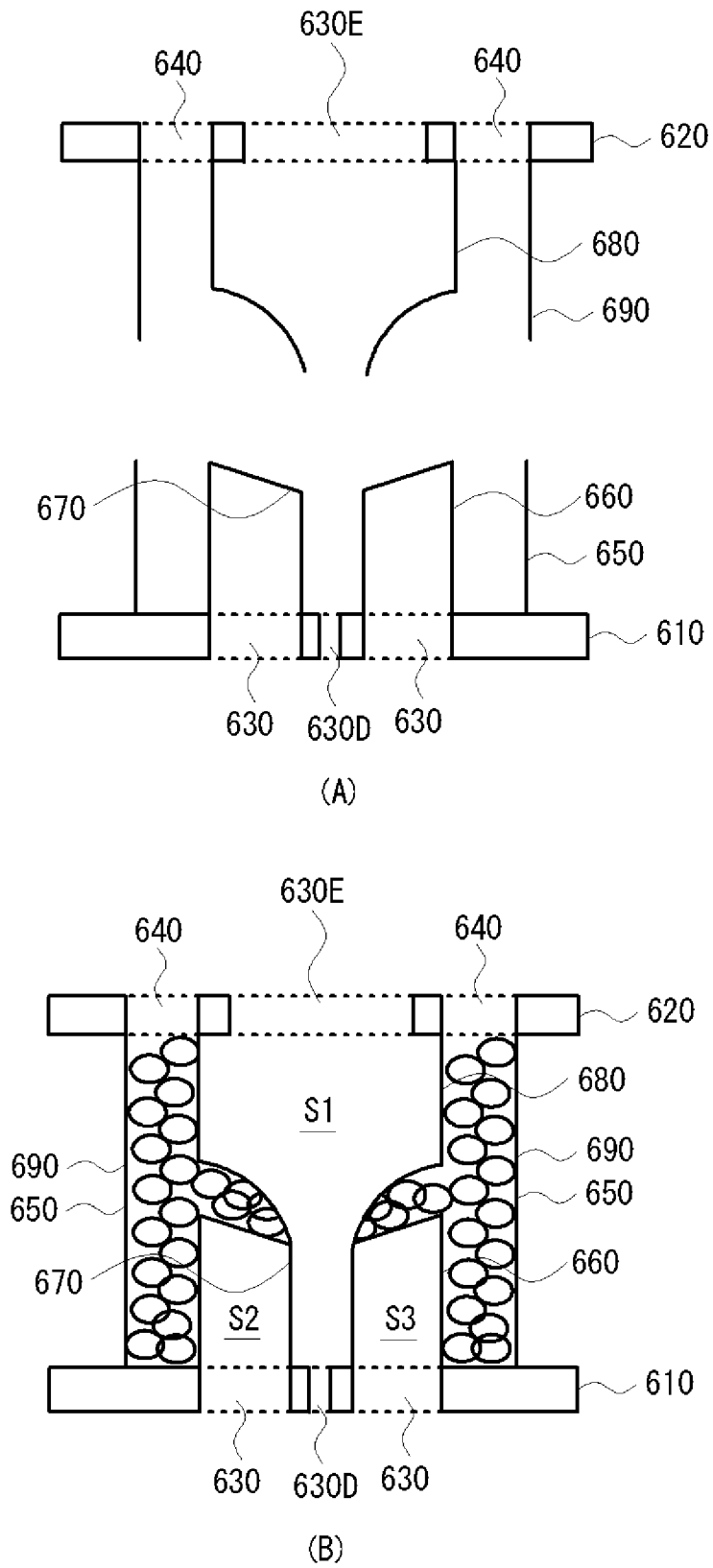
[図18]



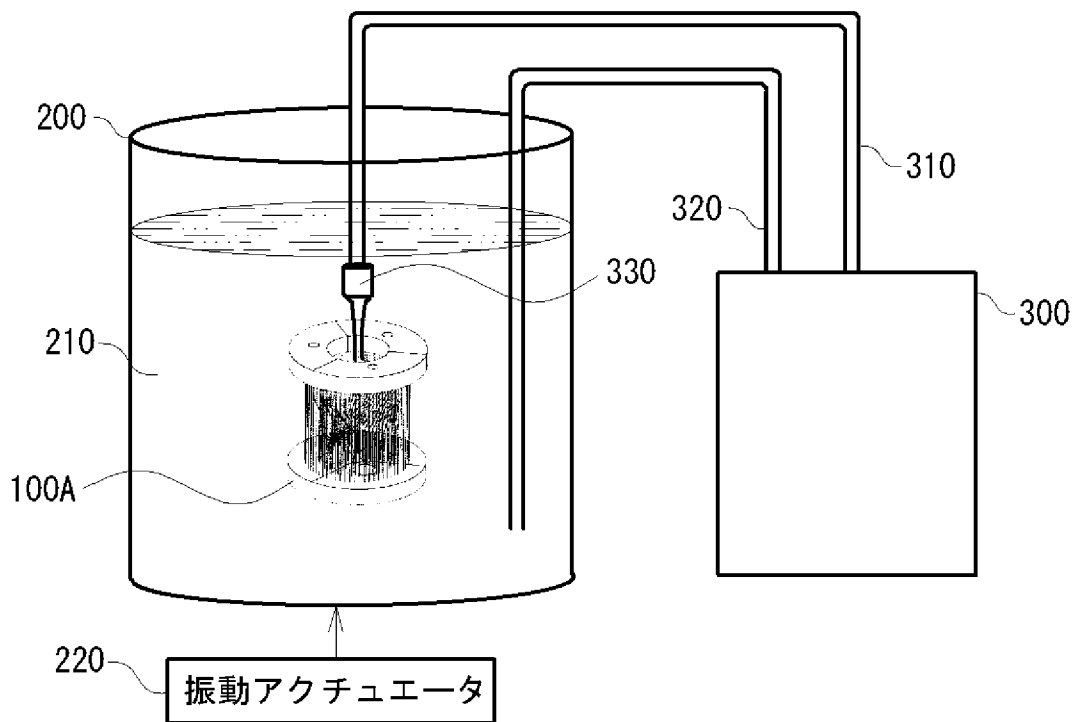
[図19A]



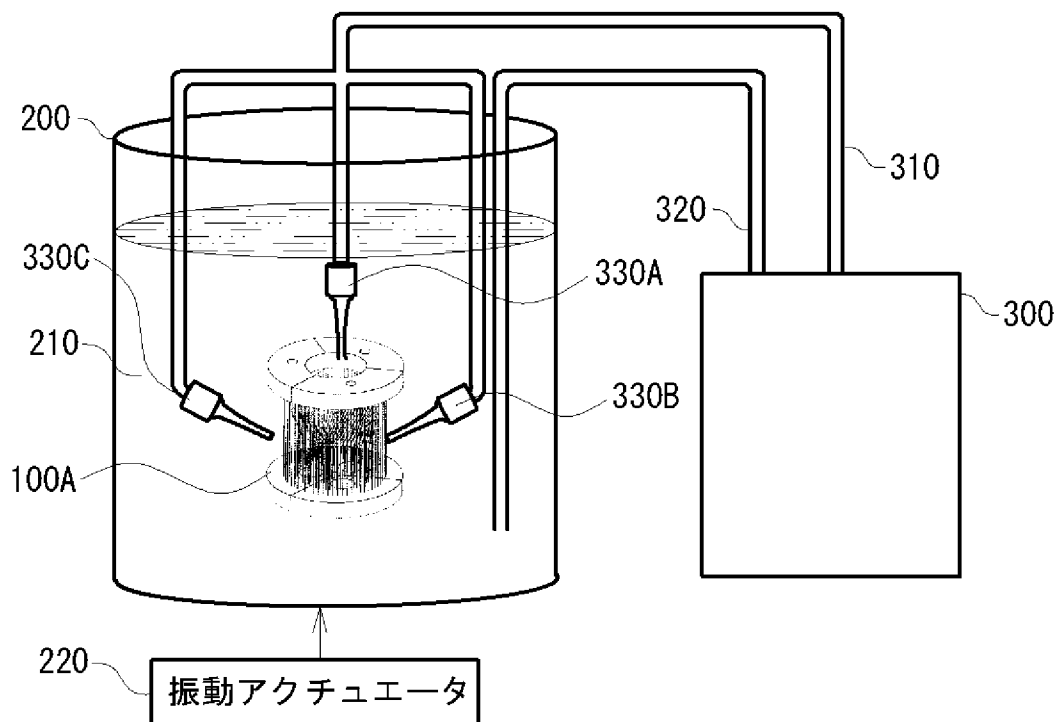
[図19B]



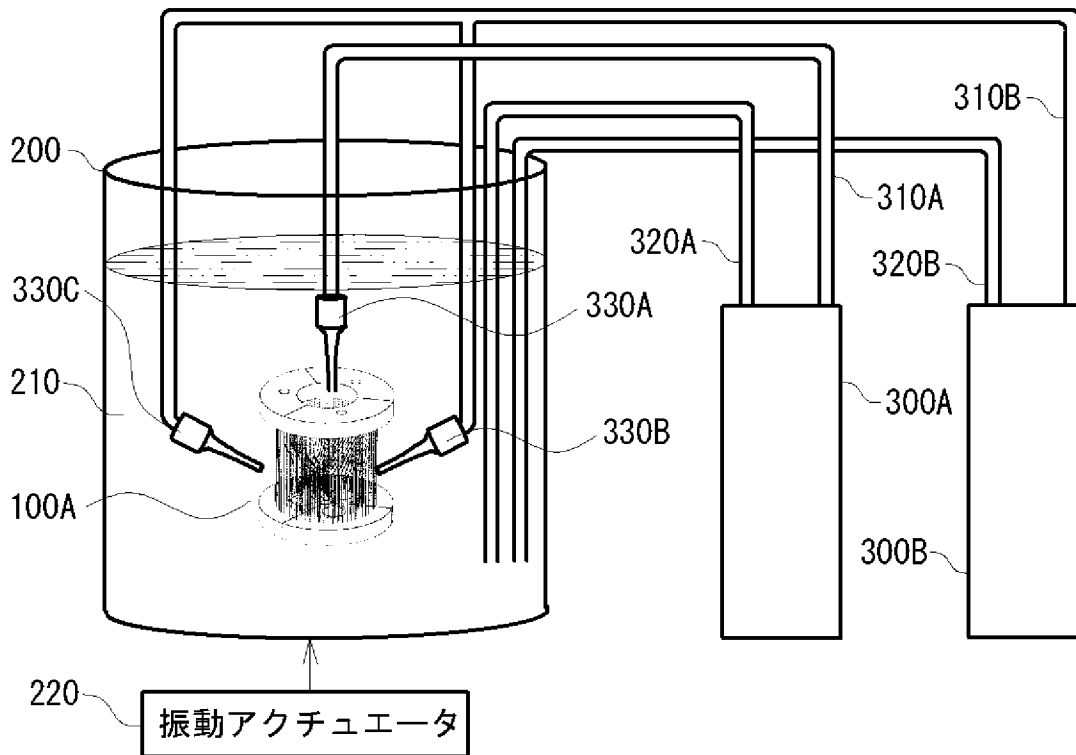
[図20A]



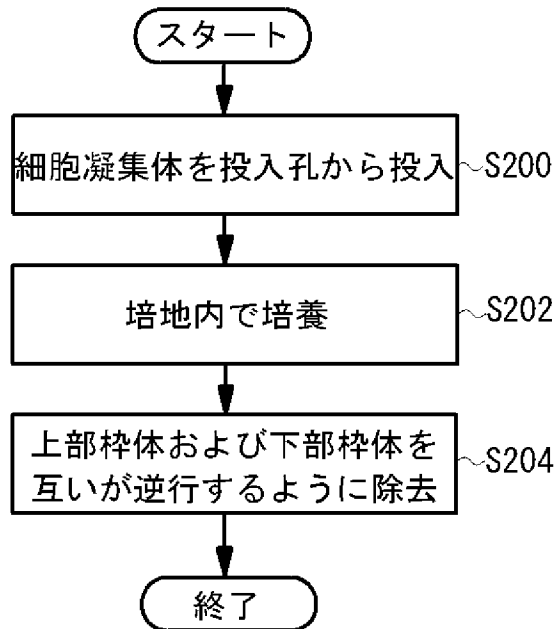
[図20B]



[図20C]



[図21]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/010795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. C12M3/00 (2006.01) i, C12N5/071 (2010.01) 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)

Int. Cl. C12M1/00-3/10, C12N1/00-7/08

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 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

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

JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2008/123614 A1 (KYUSHU UNIVERSITY) 16 October 2008, page 8, lines 6-10, page 8, lines 16-28, page 9, line 25 to page 10, line 7, page 13, line 26 to page 14, line 9, page 17, lines 10-15, page 17, line 24 to page 18, line 14, fig. 1F & US 2011/0200559 A1, paragraphs [0051]-[0055], [0071], examples, fig. 1F & EP 2130910 A1 & CN 101679947 A & KR 10-2010-0014544 A & KR 10-2015-0036810 A & TW 200848512 A	1-4, 10-18, 20 5-9, 19
X A	WO 2018/029970 A1 (CYBERDYNE INC.) 15 February 2018, paragraphs [0032], [0036]-[0064], fig. 1-3 (Family: none)	1, 5-6, 12, 14-15, 17-18 2-4, 7-11, 13, 16, 19-20

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
11.06.2018

Date of mailing of the international search report
19.06.2018

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 REPORTInternational application No.
PCT/JP2018/010795

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2004-321065 A (NANO PHOTON KK) 18 November 2004, paragraphs [0035], [0051], [0052], [0058], fig. 6, 7 (Family: none)	1-5, 10-12, 14-18 6-9, 13, 19-20
A	JP 2015-213452 A (DAINIPPON PRINTING CO., LTD.) 03 December 2015, fig. 5 (Family: none)	1-20
A	MOLDOVAN NI et al., Principles of the Kenzan Method for Robotic Cell Spheroid-Based Three-Dimensional Bioprinting, Tissue Eng. Part B Rev., 2017, 23 (3), pp. 237-244, ISSN 1937-3368	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12M3/00(2006.01)i, C12N5/071(2010.01)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 (IPC))

Int.Cl. C12M1/00-3/10, C12N1/00-7/08

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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), CPlus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

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 A	WO 2008/123614 A1 (国立大学法人九州大学) 2008.10.16, 8頁6-10行、8頁16-28行、9頁25行-10頁7行、13頁26行-14頁9行、17頁10-15行、17頁24行-18頁14行、図1F & US 2011/0200559 A1, [0051] - [0055], [0071], Examples, Fig. 1F & EP 2130910 A1 & CN 101679947 A & KR 10-2010-0014544 A & KR 10-2015-0036810 A & TW 200848512 A	1-4, 10-18, 20 5-9, 19

☑ 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

11.06.2018

国際調査報告の発送日

19.06.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

竹内 祐樹

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4B

5082

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 A	WO 2018/029970 A1 (CYBERDYNE株式会社) 2018.02.15, [0032]、[0036] – [0064]、図1 – 3 (ファミリーなし)	1, 5-6, 12, 14-15, 17-18 2-4, 7-11, 13, 16, 19-20
X A	JP 2004-321065 A (ナノフォトン株式会社) 2004.11.18, [0035]、[0051] – [0052]、[0058]、 図6 – 7 (ファミリーなし)	1-5, 10-12, 14-18 6-9, 13, 19-20
A	JP 2015-213452 A (大日本印刷株式会社) 2015.12.03, 図5 (ファミリーなし)	1-20
A	MOLDOVAN NI et al., Principles of the Kenzan Method for Robotic Cell Spheroid-Based Three-Dimensional Bioprinting, Tissue Eng. Part B Rev., 2017, 23(3), pp.237-244, ISSN 1937-3368	1-20