

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-13191

(P2019-13191A)

(43) 公開日 平成31年1月31日(2019.1.31)

(51) Int.Cl.

C12M 1/34 (2006.01)

F1

C12M 1/34

B

テーマコード(参考)

4B029

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2017-133899 (P2017-133899)  
 (22) 出願日 平成29年7月7日(2017.7.7)

(71) 出願人 000000376  
 オリパス株式会社  
 東京都八王子市石川町2951番地  
 (74) 代理人 100074099  
 弁理士 大菅 義之  
 (72) 発明者 小林 三奈  
 東京都八王子市石川町2951番地 オリ  
 ンパス株式会社内  
 (72) 発明者 服部 敏征  
 東京都八王子市石川町2951番地 オリ  
 ンパス株式会社内  
 (72) 発明者 有賀 尚洋  
 東京都八王子市石川町2951番地 オリ  
 ンパス株式会社内

最終頁に続く

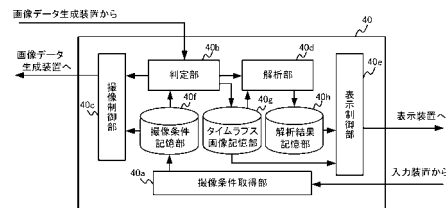
(54) 【発明の名称】 培養細胞解析システム、培養細胞解析方法、及び、プログラム

(57) 【要約】

【課題】 接着細胞を正しく解析する。

【解決手段】 培養細胞解析システム1は、接着細胞を含む生体試料を撮像し画像データを生成する画像データ生成装置20と、判定部40bと、解析部40dを備える。判定部40bは、接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定する。解析部40dは、画像データ生成装置20が生成した画像データであって、判定部40bによる判定結果に基づいて特定される接着状態の生体試料の画像データである、解析対象データを解析する。

【選択図】 図3



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

接着細胞を含む生体試料を撮像し画像データを生成する画像データ生成装置と、  
前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定する判定部と、  
前記画像データ生成装置が生成した画像データであって、前記判定部による判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析する解析部と、を備える  
ことを特徴とする培養細胞解析システム。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の培養細胞解析システムにおいて、  
前記判定部は、基準時刻からの経過時間に基づいて、前記接着細胞の状態を判定することを特徴とする培養細胞解析システム。

10

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の培養細胞解析システムにおいて、  
前記判定部は、前記画像データ生成装置が生成した画像データに基づいて、前記接着細胞の状態を判定することを特徴とする培養細胞解析システム。

**【請求項 4】**

請求項 3 に記載の培養細胞解析システムにおいて、  
前記判定部は、  
前記画像データ生成装置が生成した画像データから前記生体試料の画像のコントラストを算出し、  
算出した前記コントラストに基づいて、前記接着細胞の状態を判定することを特徴とする培養細胞解析システム。

20

**【請求項 5】**

請求項 3 に記載の培養細胞解析システムにおいて、  
前記判定部は、  
前記画像データ生成装置が生成した画像データから前記接着細胞の形態を特定し、  
前記特定した形態に基づいて、前記接着細胞の状態を判定することを特徴とする培養細胞解析システム。

30

**【請求項 6】**

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の培養細胞解析システムにおいて、さらに、  
前記画像データ生成装置を制御する撮像制御部を備え、  
前記撮像制御部は、前記接着細胞の状態が前記接着状態であると前記判定部が判定すると、予め設定された時間間隔で前記生体試料を撮像するように前記画像データ生成装置を制御し、  
前記解析部は、前記判定部が前記接着細胞の状態が前記接着状態であると判定した後に前記画像データ生成装置が生成した画像データを、前記解析対象データとして特定することを特徴とする培養細胞解析システム。

40

**【請求項 7】**

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項に記載の培養細胞解析システムにおいて、さらに、  
予め設定された時間間隔で前記生体試料を撮像するように前記画像データ生成装置を制御する撮像制御部を備え、  
前記解析部は、前記判定部による判定結果に基づいて、前記画像データ生成装置が生成した画像データの中から前記解析対象データを特定することを特徴とする培養細胞解析システム。

**【請求項 8】**

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項に記載の培養細胞解析システムにおいて、さらに

50

、  
前記解析部による解析結果を表示装置に表示させる表示制御部を備えることを特徴とする培養細胞解析システム。

【請求項 9】

接着細胞を含む生体試料を撮像して画像データを生成し、  
前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定し、  
生成した画像データであって、前記接着細胞の状態についての判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析することを特徴とする培養細胞解析方法。

【請求項 10】

コンピュータに、  
接着細胞を含む生体試料の画像データを取得し、  
前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定し、  
取得した画像データであって、前記接着細胞の状態についての判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析する処理を実行させることを特徴とするプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書の開示は、培養細胞解析システム、培養細胞解析方法、及び、プログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

生化学分野では、管理された環境下で培養中の培養細胞を繰り返し撮像し、得られたデータを解析する解析システムが知られている。このような解析システムは、例えば、特許文献 1 に記載されている。特許文献 1 には、培養環境情報と解析条件の情報と解析結果情報とを関連付けて記憶することが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2007 - 20422 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ところで、培養容器に付着して増殖する接着細胞（付着細胞とも呼ばれる）は、培養細胞の一種である。接着細胞の培養では、接着細胞を新しい培地を含む容器に移す継代（植え継ぎとも呼ばれる。）が行われると、接着細胞は、新たな容器に付着するまでの間その容器内を浮遊した状態となる。この状態で取得された画像を用いて解析を行うと、接着細胞の細胞数等が正しく計数されず、解析精度が劣化してしまう。

【0005】

以上のような実情を踏まえ、本発明の一側面に係る目的は、接着細胞を正しく解析する技術を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一態様に係る培養細胞解析システムは、接着細胞を含む生体試料を撮像し画像データを生成する画像データ生成装置と、前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定する判定部と、前記画像データ生成装置が生成した画像データであって、前記判定部による判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析する解析部と、を備える。

10

20

30

40

50

## 【0007】

本発明の一態様に係る培養細胞解析方法は、接着細胞を含む生体試料を撮像して画像データを生成し、前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定し、生成した画像データであって、前記接着細胞の状態についての判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析する。

## 【0008】

本発明の一態様に係るプログラムは、コンピュータに、接着細胞を含む生体試料の画像データを取得し、前記接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定し、取得した画像データであって、前記接着細胞の状態についての判定結果に基づいて特定される前記接着状態の前記生体試料の画像データである、解析対象データを解析する処理を実行させる。

10

## 【発明の効果】

## 【0009】

上記の態様によれば、接着細胞を正しく解析する技術を提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】第1の実施形態に係る培養細胞解析システム1の構成を例示した図である。

【図2】サーバ40のハードウェア構成を例示した図である。

【図3】サーバ40の機能ブロック図の一例である。

【図4】第1の実施形態に係る培養細胞解析処理の一例を示すフローチャートである。

【図5】タイムラプス制御処理の一例を示すフローチャートである。

20

【図6】入力画面の一例である。

【図7】解析結果の表示例である。

【図8】従前の解析結果の表示例である。

【図9】第2の実施形態に係る培養細胞解析処理の一例を示すフローチャートである。

【図10】入力画面の別の例である。

【図11】サーバ90の機能ブロック図の一例である。

【図12】第3の実施形態に係る培養細胞解析処理の一例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】

## 【0011】

## [第1の実施形態]

30

図1は、本実施形態に係る培養細胞解析システム1の構成を例示した図である。図2は、サーバ40のハードウェア構成を例示した図である。培養細胞解析システム1は、マイクロプレート30などに収容されている生体試料を撮像し、得られたデータを解析するシステムである。対象とする生体試料は、接着細胞を含む生体試料である。

## 【0012】

培養細胞解析システム1は、生体試料を撮像し画像データを生成する画像データ生成装置20と、少なくとも画像データ生成装置20で生成された画像データに基づいて解析処理を行うサーバ40と、を備えている。画像データ生成装置20とサーバ40は、例えばUSB(Universal Serial Bus)ケーブルなどの有線ケーブルで接続されている。画像データ生成装置20とサーバ40は、相互にデータをやり取りできるように構成されてい

40

ればよく、有線に限らず無線により通信可能に接続されてもよい。

## 【0013】

培養細胞解析システム1は、さらに、解析結果を表示する表示装置である液晶ディスプレイ50と、撮像条件を入力する入力装置であるキーボード60を備えてもよい。解析結果は、例えば、接着細胞の細胞数、密度などを含んでいる。また、撮像条件とは、タイムラプス観察のための撮像制御処理(以降、タイムラプス制御処理と記す。)についての条件であり、例えば、画像データサイズ、撮像開始までの待機時間(以降、開始遅延時間とも記す。)、撮像時間間隔(以降、スキャン間隔とも記す。)、撮像回数(以降、スキャン回数とも記す。)などである。

## 【0014】

50

なお、培養細胞解析システム 1 の利用者は、ノート型コンピュータ 70、タブレット型コンピュータ 80、スマートフォンなどのクライアント端末を用いて、培養細胞解析システム 1 に無線又は有線の少なくとも一方を通じてアクセスしてもよい。その場合、クライアント端末は、解析結果を表示する表示装置であり、撮像条件を入力する入力装置である。

#### 【0015】

画像データ生成装置 20 は、例えば、図 1 に示すように、マイクロプレート 30 が配置されたインキュベータ 10 内に設置される。マイクロプレート 30 は、それぞれが収容部である複数のウェル 31 を有して、各ウェル 31 には生体試料が収容されている。インキュベータ 10 は、培養環境を維持又は制御する装置であり、ここでは、マイクロプレート 30 に収容された生体試料を培養する培養器である。

10

#### 【0016】

なお、図 1 では、マイクロプレート 30 がインキュベータ 10 内の支持板上に載置されることで、画像データ生成装置 20 から離間して配置された例を示したが、マイクロプレート 30 は、支持板を介すことなく画像データ生成装置 20 の上面に直接載置してもよい。また、生体試料の培養容器は、マイクロプレート 30 に限らず、例えば、フラスコ、ディッシュなどであってもよい。

#### 【0017】

画像データ生成装置 20 は、イメージセンサ 22 と、イメージセンサ 22 の周囲に配置された複数の照明用 LED 光源 23 と、温度センサ 24 を備えている。イメージセンサ 22 は、例えば、CCD (Charge-Coupled Device) イメージセンサ、CMOS (Complementary MOS) イメージセンサなどである。イメージセンサ 22 及び複数の照明用 LED 光源 23 は、撮影領域 21 下を移動自在に設けられている。温度センサ 24 は、インキュベータ 10 内の温度を測定するセンサである。なお、画像データ生成装置 20 は、インキュベータ 10 内の環境を測定する他のセンサを備えても良い。

20

#### 【0018】

サーバ 40 は、例えば、標準的なコンピュータである。サーバ 40 は、図 2 に示すように、プロセッサ 41、メモリ 42、ストレージ 43、インタフェース装置 44、及び、可搬記憶媒体 46 が挿入される可搬記憶媒体駆動装置 45 を備え、これらがバス 47 によって相互に接続されている。

30

#### 【0019】

プロセッサ 41 は、例えば、CPU (Central Processing Unit)、MPU (Micro Processing Unit)、DSP (Digital Signal Processor) などであり、プログラムを実行してプログラムされた処理を行う。メモリ 42 は、例えば、RAM (Random Access Memory) であり、プログラムの実行の際に、ストレージ 43 または可搬記憶媒体 46 に記憶されているプログラムまたはデータを一時的に記憶する。

#### 【0020】

ストレージ 43 は、例えば、ハードディスク、フラッシュメモリであり、主に各種データやプログラムの記憶に用いられる。インタフェース装置 44 は、サーバ 40 以外の装置 (例えば、画像データ生成装置 20、液晶ディスプレイ 50、キーボード 60、ノート型コンピュータ 70、タブレット型コンピュータ 80 など) と信号をやり取りする回路である。

40

#### 【0021】

可搬記憶媒体駆動装置 45 は、光ディスクやコンパクトフラッシュ (登録商標) 等の可搬記憶媒体 46 を収容するものである。可搬記憶媒体 46 は、ストレージ 43 を補助する役割を有する。ストレージ 43 及び可搬記憶媒体 46 は、それぞれプログラムを記憶した非一過性のコンピュータ読取可能記憶媒体の一例である。

#### 【0022】

図 2 に示す構成は、サーバ 40 のハードウェア構成の一例であり、サーバ 40 はこの構成に限定されるものではない。サーバ 40 は、汎用装置ではなく専用装置であってもよい

50

。サーバ40は、プログラムを実行するプロセッサの代わりに又は加えて、ASIC (Application Specific Integrated Circuit) やFPGA (Field Programmable Gate Array) などの電気回路を備えてもよく、それらの電気回路により、後述する処理の全部または一部が行われてもよい。

#### 【0023】

図3は、サーバ40の機能ブロック図の一例である。サーバ40は、撮像条件取得部40a、判定部40b、撮像制御部40c、解析部40d、表示制御部40e、撮像条件記憶部40f、タイムラプス画像記憶部40g、及び、解析結果記憶部40hを備えている。

#### 【0024】

撮像条件取得部40aは、入力装置であるキーボード60を用いて利用者が入力した撮像条件を取得し、撮像条件記憶部40fに記憶させる。撮像条件取得部40aは、例えば、画像データサイズ、開始遅延時間、スキャン間隔、スキャン回数を撮像条件として取得してもよく、これらを撮像条件記憶部40fに記憶させてもよい。

#### 【0025】

判定部40bは、ウェル31に収容された生体試料に含まれる接着細胞の状態が接着状態か浮遊状態かを判定する。接着状態とは、接着細胞が容器表面等に接着している状態のことをいい、浮遊状態とは、接着細胞が容器表面等に接着しておらず培養液内で浮遊している状態のことをいう。具体的には、判定部40bは、基準時刻からの経過時間に基づいて、接着細胞の状態を判定してもよい。この場合、継代から接着細胞が接着状態になるまでに要する時間を開始遅延時間として予め撮像条件記憶部40fに記憶しておくことが望ましい。これにより、判定部40bは、基準時刻(例えば、継代した時刻)からの経過時間と開始遅延時間を比較することで、接着細胞の状態を判定することができる。

#### 【0026】

撮像制御部40cは、撮像条件記憶部40fに記憶された撮像条件に従って、画像データ生成装置20を制御する。具体的には、撮像制御部40cは、接着細胞の状態が接着状態であると判定部40bが判定すると、タイムラプス制御処理を開始し、予め設定された時間間隔で生体試料を撮像するように画像データ生成装置20を制御してもよい。この場合、予め設定された時間間隔は、撮像条件としてスキャン間隔として予め撮像条件記憶部40fに記憶しておくことが望ましい。これにより、撮像制御部40cは、撮像条件記憶部40fからスキャン間隔を読み出して、読み出したスキャン間隔で生体試料を撮像するように画像データ生成装置20を制御してもよい。

#### 【0027】

解析部40dは、解析対象データを解析し、解析結果記憶部40hに記憶させる。解析対象データは、画像データ生成装置20が生成した画像データであって、判定部40bによる判定結果に基づいて特定される接着状態の生体試料の画像データである。なお、接着状態の生体試料の画像データとは、接着状態にある接着細胞を撮像することで生成された画像データのことである。具体的には、解析部40dは、判定部40bが接着細胞の状態が接着状態であると判定した後に画像データ生成装置20が生成した画像データを、解析対象データとして特定してもよい。解析部40dが行う解析処理は、特に限定しないが、例えば、接着細胞の数を計数する処理、接着細胞の密度を算出する処理などを含んでもよい。

#### 【0028】

表示制御部40eは、解析部40dによる解析結果を表示装置である液晶ディスプレイ50に表示させる。表示制御部40eは、例えば、接着細胞の細胞数、密度など液晶ディスプレイ50に表示させてもよく、これらの時間変化をグラフ形式で表示させてもよい。

#### 【0029】

撮像条件記憶部40fは、撮像条件取得部40aが取得した撮像条件を記憶する。タイムラプス画像記憶部40gは、判定部40bが接着細胞の状態が接着状態であると判定した後に画像データ生成装置20が生成した画像データを記憶する。解析結果記憶部40h

10

20

30

40

50

は、解析部 40d による解析結果を記憶する。

【0030】

サーバ 40 では、プロセッサ 41 がメモリ 42 にロードされたプログラムを実行することで、図 3 に示す各種機能が実現される。ただし、図 3 に示す各種機能部は、ソフトウェアを用いて実現されるものに限られず、例えば、それぞれ専用の回路で構成されてもよい。

【0031】

以上のように構成された培養細胞解析システム 1 では、判定部 40b が接着細胞の状態を判定することで、接着状態の生体試料の画像データであると特定された画像データを解析対象として解析部 40d が解析処理を行うことができる。従って、培養細胞解析システム 1 によれば、接着細胞が浮遊状態にあることに起因して生じる解析上の不都合を回避することが可能であり、接着細胞を正しく解析することができる。

【0032】

図 4 は、本実施形態に係る培養細胞解析処理の一例を示すフローチャートである。図 5 は、タイムラプス制御処理の一例を示すフローチャートである。図 6 は、入力画面の一例である。図 7 は、解析結果の表示例である。図 8 は、従前の解析結果の表示例である。以下、図 4 から図 8 を参照しながら、培養細胞解析システム 1 で行われる培養細胞解析処理について具体的に説明する。

【0033】

図 4 に示す培養細胞解析処理が開始されると、まず、サーバ 40 は、撮像条件を取得する（ステップ S10）。ここでは、サーバ 40 は、例えば、液晶ディスプレイ 50 に図 6 に示す入力画面 100 を表示させる。そして、利用者がキーボード 60 を用いて入力画面 100 上で撮像条件を入力すると、サーバ 40 は、入力された撮像条件を取得しメモリ 42 又はストレージ 43 である撮像条件記憶部 40f に記憶させる。なお、図 6 には、ドロップダウンリスト 101 を操作することで画像データサイズを、ドロップダウンリスト 102 を操作することで開始遅延時間を、ドロップダウンリスト 103 を操作することでスキャン間隔を、ドロップダウンリスト 104 を操作することでスキャン回数を選択する例が示されている。

【0034】

次に、サーバ 40 は、接着細胞の状態を判定する（ステップ S20）。ここでは、サーバ 40 は、培養細胞解析処理開始からステップ S10 で取得した開始遅延時間だけ経過しているかに基づいて、接着細胞の状態を判定する。サーバ 40 は、培養細胞解析処理開始から開始遅延時間経過しているときには接着細胞の状態が接着状態であると判定し、経過していないときには接着細胞の状態が浮遊状態であると判定する。

【0035】

サーバ 40 は、接着細胞の状態が接着状態でないとは判定すると（ステップ S30NO）、一定時間待機し（ステップ S40）、ステップ S20 及びステップ S30 の処理を繰り返す。一方、サーバ 40 は、接着細胞の状態が接着状態であると判定すると（ステップ S30YES）、図 5 に示すタイムラプス制御処理を行う（ステップ S50）。

【0036】

タイムラプス制御処理では、サーバ 40 は、現在の時刻が撮像時刻に達しているか否かを判定する（ステップ S51）。ここでは、サーバ 40 は、ステップ S10 で取得したスキャン間隔に基づいて撮像時刻を算出する。そして、現在の時刻が撮像時刻に達していると判定すると、サーバ 40 は、撮像指示を画像データ生成装置 20 へ出力する（ステップ S52）。その後、サーバ 40 は、画像データ生成装置 20 から画像データを受信し（ステップ S53）、画像データを解析対象データとしてストレージ 43 であるタイムラプス画像記憶部 40g に記憶する（ステップ S54）。最後に、サーバ 40 は、タイムラプス制御処理を終了するか否かを判定する（ステップ S55）。ここでは、サーバ 40 は、ステップ S51 からステップ S55 までの処理の繰り返し回数がステップ S10 で取得したスキャン回数に達していないときには、タイムラプス制御処理を終了しないと判定

10

20

30

40

50

し、ステップ S 5 1 からステップ S 5 5 の処理を繰り返す。一方、サーバ 4 0 は、繰り返し回数がスキャン回数に達しているときには、タイムラプス制御処理を終了する。

【 0 0 3 7 】

タイムラプス制御処理が終了すると、サーバ 4 0 は、画像データを解析する（ステップ S 6 0 ）。ここでは、サーバ 4 0 は、タイムラプス画像記憶部 4 0 g から画像データを読み出し、読み出した画像データを解析対象データとして解析する。サーバ 4 0 は、さらに、解析結果をストレージ 4 3 である解析結果記憶部 4 0 h に記憶する。

【 0 0 3 8 】

最後に、サーバ 4 0 は、解析結果を表示する（ステップ S 7 0 ）。ここでは、サーバ 4 0 は、解析結果記憶部 4 0 h から解析結果を読み出し、読み出した解析結果を液晶ディスプレイ 5 0 に表示させる。図 7 に示すグラフ G 1 は、ステップ S 7 0 で液晶ディスプレイ 5 0 に表示される解析結果の一例であり、接着細胞数の時間変化を示している。グラフのピーク P 1、P 2 は、それぞれ継代のタイミングを示している。なお、図 8 に示すグラフ G 2 は、比較例として示した従来解析システムにおける解析結果の一例である。

10

【 0 0 3 9 】

従来解析システムと培養細胞解析システム 1 とを比較すると、以下のような違いがある。従来解析システムでは、接着細胞の状態を判定することなく解析処理が行われる。このため、図 8 に示されるように、液晶ディスプレイ 5 0 には、浮遊状態にある期間と接着状態にある期間の両方の期間についての解析結果が表示されることになる。浮遊状態にある期間の解析結果は、解析精度の点で接着状態にある期間の解析結果よりも劣る。このため、従来解析システムで得られる解析結果の全体としての精度は必ずしも高くない。

20

【 0 0 4 0 】

これに対して、培養細胞解析システム 1 では、接着細胞の状態を判定し、接着状態にある接着細胞の画像データを解析する。このため、図 7 に示すように、液晶ディスプレイ 5 0 には、浮遊状態にある期間の解析結果だけが表示される。接着状態では、細胞数の計数等、種々の解析を高い精度で行うことができる。このため、培養細胞解析システム 1 によれば、従来解析システムよりも高精度な解析結果を利用者に提供することができる。

【 0 0 4 1 】

また、接着細胞の解析の目的が接着細胞の生育状態をモニタすることであるとすると、浮遊状態における接着細胞の解析結果は、接着状態における接着細胞の解析結果に比べて重要度が低い。これは、接着細胞が接着状態で増殖する細胞であるからである。このため、比較的重要度が低い浮遊状態にある接着細胞の画像データの解析を省略し、より重要度が高い接着状態にある接着細胞の画像データを解析する培養細胞解析システム 1 は、解析効率の点でも、従来解析システムに比べて優れている。

30

【 0 0 4 2 】

また、培養細胞解析システム 1 では、接着細胞の状態が接着状態である判定された後にタイムラプス制御処理が開始される。このため、ストレージ 4 3 に格納されているタイムラプス画像は、接着状態の画像である。これにより、タイムラプス画像を参照して接着細胞の成育状態を確認する利用者の作業量を抑えることができる。従って、培養細胞解析システム 1 は、従来解析システムに比べて、利用者の作業効率を改善することができる。

40

【 0 0 4 3 】

[ 第 2 の実施形態 ]

本実施形態に係る培養細胞解析システムは、判定部 4 0 b での接着細胞の状態の判定方法が異なる点が、培養細胞解析システム 1 とは異なる。本実施形態では、判定部 4 0 b は、画像データ生成装置 2 0 が生成した画像データに基づいて、接着細胞の状態を判定する。

【 0 0 4 4 】

より具体的には、判定部 4 0 b は、例えば、画像データから生体試料の画像のコントラストを算出し、算出したコントラストに基づいて接着細胞の状態を判定してもよい。画像データ生成装置 2 0 は、接着状態にある接着細胞が良好に観察できるようにフォーカス位

50

置を予め接着面（例えば、ウェル 3 1 の底面）に合わせた状態で使用される。このため、接着細胞が接着状態にあると画像のコントラストが高くなり、浮遊状態にあると画像のコントラストが低くなる。より厳密には、接着細胞は生体試料内に複数存在するため、生体試料内の接着細胞に占める接着状態にある接着細胞の割合が高いほど画像のコントラストが高くなる。このように、接着細胞の状態と画像のコントラストの間には強い相関があることから、判定部 4 0 b は画像のコントラストに基づいて接着細胞の状態を判定してもよい。

#### 【 0 0 4 5 】

また、判定部 4 0 b は、例えば、画像データ生成装置 2 0 が生成した画像データから接着細胞の形態を特定し、特定した形態に基づいて接着細胞の状態を判定してもよい。接着細胞の形態の一例は、接着細胞の形状である。例えば、浮遊状態で球形状の細胞は、接着状態では接着により変形するため、球形状とは異なる歪な形状（例えば、楕円など）となる。このように、接着細胞の状態と接着細胞の形状の間には強い相関があることから、判定部 4 0 b は、画像処理により接着細胞の輪郭を検出して形状を特定し、特定した形状に基づいて接着細胞の状態を判定してもよい。

10

#### 【 0 0 4 6 】

図 9 は、本実施形態に係る培養細胞解析処理の一例を示すフローチャートである。図 1 0 は、入力画面の別の例である。以下、図 9 及び図 1 0 を参照しながら、培養細胞解析システムで行われる培養細胞解析処理について具体的に説明する。

20

#### 【 0 0 4 7 】

図 9 に示す培養細胞解析処理が開始されると、まず、サーバ 4 0 は、撮像条件を取得する（ステップ S 1 0 0）。ここでは、サーバ 4 0 は、例えば、液晶ディスプレイ 5 0 に図 1 0 に示す入力画面 2 0 0 を表示させる。そして、利用者がキーボード 6 0 を用いて入力画面 2 0 0 上で撮像条件を入力すると、サーバ 4 0 は、入力された撮像条件を取得しメモリ 4 2 又はストレージ 4 3 である撮像条件記憶部 4 0 f に記憶させる。なお、図 1 0 には、ドロップダウンリスト 1 0 1 を操作することで画像データサイズを、スライダ 2 0 1 を操作することで接着状態と判定するための閾値となる画像のコントラストを、ドロップダウンリスト 1 0 3 を操作することでスキャン間隔を、ドロップダウンリスト 1 0 4 を操作することでスキャン回数を選択する例が示されている。

30

#### 【 0 0 4 8 】

次に、サーバ 4 0 は、撮像指示を画像データ生成装置 2 0 へ出力する（ステップ S 1 1 0）。その後、サーバ 4 0 は、画像データ生成装置 2 0 から画像データを受信し（ステップ S 1 2 0）、画像データを事前解析する（ステップ S 1 3 0）。事前解析処理は、この例では、画像のコントラストを算出する処理である。

#### 【 0 0 4 9 】

なお、接着細胞の形状に基づいて接着細胞の状態を判定する場合であれば、事前解析処理は、接着細胞の形状を特定する処理であってもよい。また、事前解析処理は、形状を特定し、さらに、所定の形状（又は所定の形状以外）の接着細胞の割合を算出する処理であってもよい。

40

#### 【 0 0 5 0 】

事前解析が終了すると、サーバ 4 0 は、接着細胞の状態を判定する（ステップ S 1 4 0）。ここでは、サーバ 4 0 は、ステップ S 1 3 0 での事前解析結果に基づいて、接着細胞の状態を判定する。この例では、サーバ 4 0 は、ステップ S 1 3 0 で算出した画像のコントラストがステップ S 1 0 0 で取得したコントラストの閾値以上のときには接着細胞の状態が接着状態であると判定し、閾値未満のときには接着細胞の状態が浮遊状態であると判定する。

#### 【 0 0 5 1 】

サーバ 4 0 は、接着細胞の状態が接着状態でないと判定すると（ステップ S 1 5 0 N O）、一定時間待機し（ステップ S 1 6 0）、ステップ S 1 1 0 からステップ S 1 5 0 の処理を繰り返す。一方、サーバ 4 0 は、接着細胞の状態が接着状態であると判定すると（ス

50

テップ S 1 5 0 Y E S )、タイムラプス制御処理を行い(ステップ S 1 7 0)、タイムラプス制御処理で取得した画像データを解析し(ステップ S 1 8 0)、解析結果を表示して(ステップ S 1 9 0)、培養細胞解析処理を終了する。なお、ステップ S 1 7 0 からステップ S 1 9 0 の処理は、図 4 のステップ S 5 0 からステップ S 7 0 の処理と同様である。

【 0 0 5 2 】

本実施形態に係る培養細胞解析システムによっても、培養細胞解析システム 1 と同様の効果を得ることができる。即ち、従来 of 解析システムよりも高精度な解析結果を利用者に提供することができる。また、解析効率、及び、利用者の作業効率の点において、従来の解析システムに比べて優れている点も、培養細胞解析システム 1 と同様である。

【 0 0 5 3 】

さらに、本実施形態に係る培養細胞解析システムでは、生体試料を撮像して生成された画像データに基づいて接着細胞の状態を判定する。つまり、画像データから実際の接着細胞の状態を確認し、その確認結果に基づいて接着細胞の状態を判定する。このため、本実施形態に係る培養細胞解析システムによれば、培養細胞解析システム 1 よりも高い精度で接着細胞の状態を判定することができる。

【 0 0 5 4 】

また、培養細胞解析システム 1 では、高い判定精度を確保するためには、開始遅延時間をある程度長めに見積もって設定することが想定される。これに対して、本実施形態に係る培養細胞解析システムでは、接着細胞の状態を監視し接着状態になると直ぐにタイムラプス制御処理が開始されるため、培養細胞解析システム 1 よりも早期に観察を開始し解析結果を得ることができる。

【 0 0 5 5 】

[ 第 3 の実施形態 ]

本実施形態に係る培養細胞解析システムは、サーバ 4 0 の代わりにサーバ 9 0 を備える点、及び、タイムラプス制御処理後にタイムラプス制御処理で得られた画像データから解析対象データを特定し特定された解析対象データを解析する点が、第 1 及び第 2 の実施形態に係る培養細胞解析システムとは異なる。

【 0 0 5 6 】

図 1 1 は、サーバ 9 0 の機能ブロック図の一例である。サーバ 9 0 は、撮像条件取得部 9 0 a、判定部 9 0 b、撮像制御部 9 0 c、解析部 9 0 d、表示制御部 9 0 e、撮像条件記憶部 9 0 f、タイムラプス画像記憶部 9 0 g、及び、解析結果記憶部 9 0 h を備えている。

【 0 0 5 7 】

撮像条件取得部 9 0 a、表示制御部 9 0 e、撮像条件記憶部 9 0 f、解析結果記憶部 9 0 h は、図 3 の撮像条件取得部 4 0 a、表示制御部 4 0 e、撮像条件記憶部 4 0 f、解析結果記憶部 4 0 h と同様である。

【 0 0 5 8 】

撮像制御部 9 0 c は、撮像条件記憶部 9 0 f に予め設定された時間間隔(スキャン間隔)で生体試料を撮像するように画像データ生成装置 2 0 を制御する。この点は、撮像制御部 4 0 c と同様である。ただし、撮像制御部 9 0 c は、撮像条件取得部 9 0 a により撮像条件が取得されると直ちにタイムラプス制御処理を開始する点が、撮像制御部 4 0 c とは異なっている。

【 0 0 5 9 】

タイムラプス画像記憶部 9 0 g は、タイムラプス制御処理で取得された画像データを記憶する。この点は、タイムラプス画像記憶部 4 0 g と同様である。ただし、タイムラプス画像記憶部 9 0 g は、接着細胞の状態によらずに、画像データ生成装置 2 0 が生成した画像データを記憶する点が、タイムラプス画像記憶部 4 0 g とは異なっている。

【 0 0 6 0 】

判定部 9 0 b は、タイムラプス画像記憶部 9 0 g に記憶された画像データを読み出して、読み出した画像データに基づいて接着細胞の状態を判定する。なお、判定方法は、第 2

10

20

30

40

50

の実施形態に係る判定部 40b での判定方法と同様である。即ち、画像のコントラストに基づいて接着細胞の状態を判定してもよく、接着細胞の形状に基づいて接着細胞の状態を判定してもよい。

【0061】

解析部 90d は、判定部 90b による判定結果に基づいて、画像データ生成装置 20 が生成した画像データの中から解析対象データを特定する。そして、特定した解析対象データを解析し、解析結果記憶部 90h に記憶させる。

【0062】

図 12 は、本実施形態に係る培養細胞解析処理の一例を示すフローチャートである。以下、図 12 を参照しながら、培養細胞解析システムで行われる培養細胞解析処理について具体的に説明する。

10

【0063】

図 12 に示す培養細胞解析処理が開始されると、まず、サーバ 90 は、撮像条件を取得し（ステップ S200）、その後、タイムラプス制御処理を行う（ステップ S210）。なお、ステップ S200、ステップ S210 の処理は、図 9 のステップ S100、S170 と同様である。

【0064】

次に、サーバ 90 は、タイムラプス制御処理で取得した画像データをタイムラプス画像記憶部 90g から読み出して、事前解析し（ステップ S220）、接着細胞の状態を判定する（ステップ S230）。なお、ステップ S220、ステップ S230 の処理は、図 9

20

【0065】

その後、サーバ 90 は、ステップ S230 での判定結果に基づいて、タイムラプス画像記憶部 90g に記憶されている画像データから解析対象データを特定する（ステップ S240）。

【0066】

最後、サーバ 90 は、特定された解析対象データを解析し（ステップ S250）、解析結果を表示して（ステップ S260）、培養細胞解析処理を終了する。なお、ステップ S250 及びステップ S260 の処理は、図 9 のステップ S180 及びステップ S190 の処理と同様である。

30

【0067】

本実施形態に係る培養細胞解析システムによっても、第 1 の実施形態及び第 2 の実施形態に係る培養細胞解析システムと同様に、従来 of 解析システムよりも高精度な解析結果を利用者に提供することができる。

【0068】

本実施形態に係る培養細胞解析システムでは、タイムラプス観察を行うタイミングに制約されることなく、任意のタイミングで解析処理を行うことができる。このため、例えば、別の解析システムで取得された画像データを解析することもできる。

【符号の説明】

【0069】

40

10	インキュベータ
20	画像データ生成装置
21	撮影領域
22	イメージセンサ
23	照明用 LED 光源
24	温度センサ
30	マイクロプレート
31	ウェル
40、90	サーバ
40a、90a	撮像条件取得部

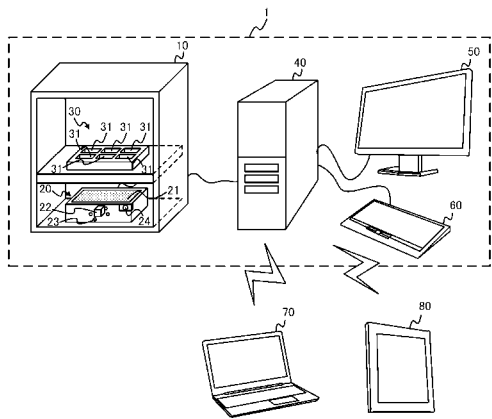
50

- 40 b、90 b 判定部
- 40 c、90 c 撮像制御部
- 40 d、90 d 解析部
- 40 e、90 e 表示制御部
- 40 f、90 f 撮像条件記憶部
- 40 g、90 g タイムラプス画像記憶部
- 40 h、90 h 解析結果記憶部
- 41 プロセッサ
- 42 メモリ
- 43 ストレージ
- 44 インタフェース装置
- 45 可搬記憶媒体駆動装置
- 46 可搬記憶媒体
- 47 バス
- 50 液晶ディスプレイ
- 60 キーボード
- 70 ノート型コンピュータ
- 80 タブレット型コンピュータ
- 100、200 入力画面
- 101、102、103 ドロップダウンリスト
- 201 スライダ
- G1、G2 グラフ

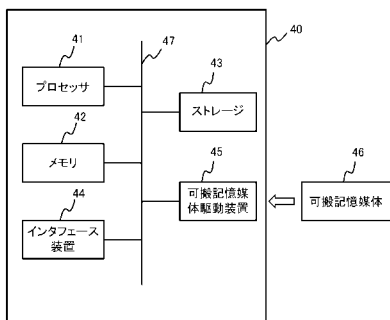
10

20

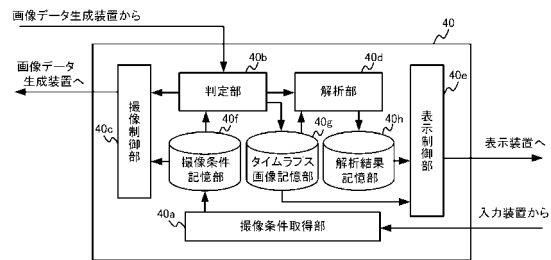
【図1】



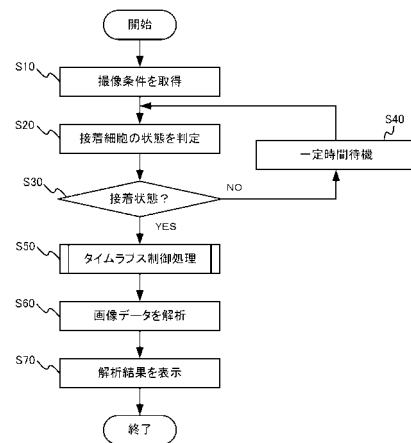
【図2】



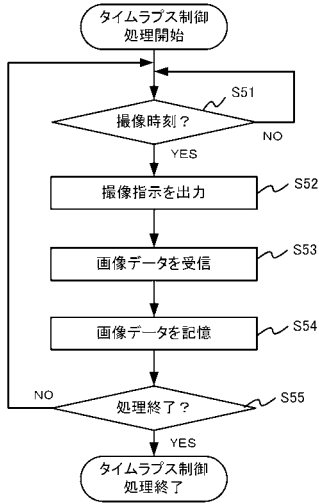
【図3】



【図4】



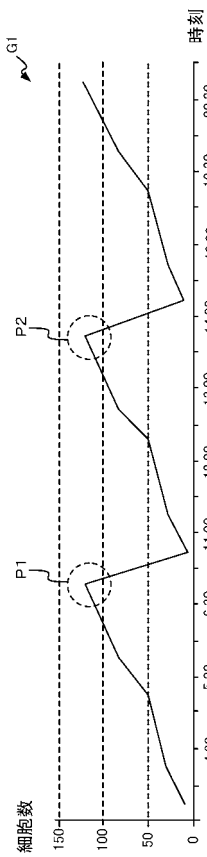
【 図 5 】



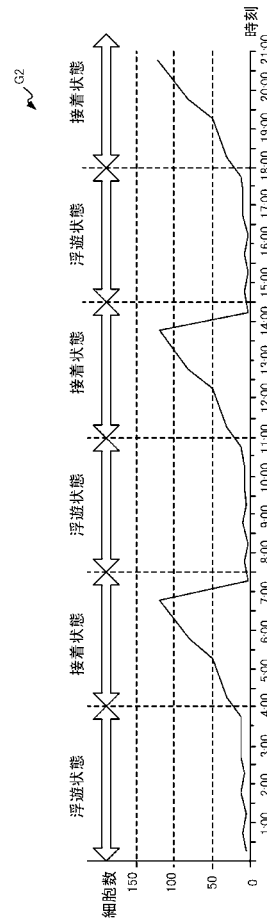
【 図 6 】

画像取得条件	
画像データサイズ	640×480
開始遅延時間(hh:mm)	04:00
スキャン間隔(hh:mm)	00:30
スキャン回数	100
<input type="button" value="OK"/> <input type="button" value="Cancel"/>	

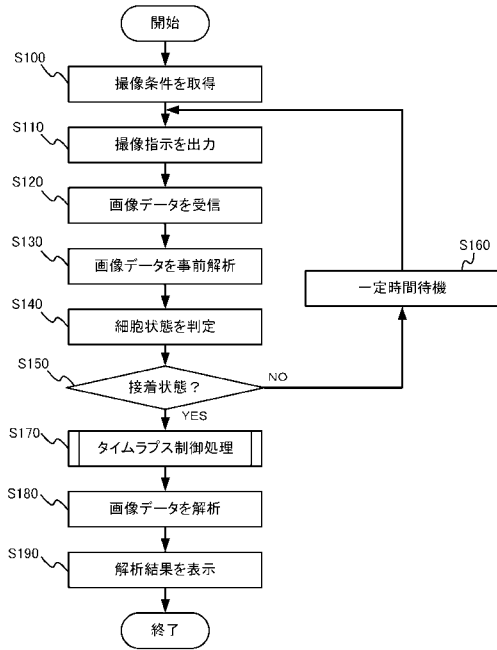
【 図 7 】



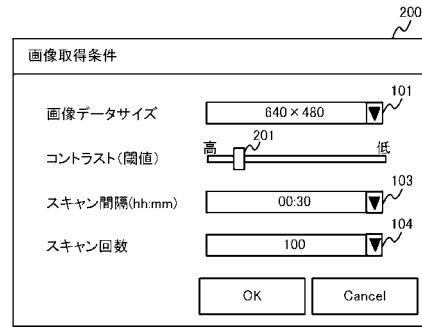
【 図 8 】



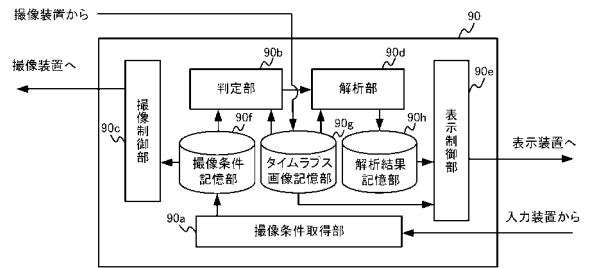
【 図 9 】



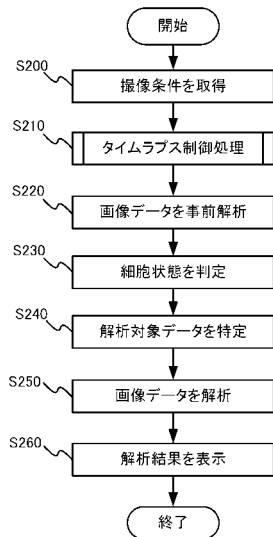
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 櫻井 歩

東京都八王子市石川町2 9 5 1 番地 オリンパス株式会社内

Fターム(参考) 4B029 AA07 BB11 CC01 CC02 FA03