

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7531201号
(P7531201)

(45)発行日 令和6年8月9日(2024.8.9)

(24)登録日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		F I		
C 1 2 M	1/02 (2006.01)	C 1 2 M	1/02	A
C 1 2 M	3/02 (2006.01)	C 1 2 M	3/02	
C 1 2 N	1/00 (2006.01)	C 1 2 N	1/00	B
C 1 2 N	5/02 (2006.01)	C 1 2 N	5/02	
C 1 2 N	5/071(2010.01)	C 1 2 N	5/071	
請求項の数 18 (全42頁)				
(21)出願番号	特願2018-553371(P2018-553371)	(73)特許権者	517343966	
(86)(22)出願日	平成29年4月12日(2017.4.12)		スライブ バイオサイエンス, インコーポレイテッド	
(65)公表番号	特表2019-511230(P2019-511230 A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 1 5, ピパリー, カミングス センター 1 0 0, スイート 4 0 7 - ピー	
(43)公表日	平成31年4月25日(2019.4.25)	(74)代理人	100078282	
(86)国際出願番号	PCT/US2017/027239		弁理士 山本 秀策	
(87)国際公開番号	WO2017/180762	(74)代理人	100113413	
(87)国際公開日	平成29年10月19日(2017.10.19)		弁理士 森下 夏樹	
審査請求日	令和2年4月8日(2020.4.8)	(74)代理人	100181674	
審判番号	不服2022-17514(P2022-17514/J 1)		弁理士 飯田 貴敏	
審判請求日	令和4年11月1日(2022.11.1)	(74)代理人	100181641	
(31)優先権主張番号	62/321,691		弁理士 石川 大輔	
(32)優先日	平成28年4月12日(2016.4.12)	(74)代理人	230113332	
(33)優先権主張国・地域又は機関				
最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 細胞を培養するための容器

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞を培養するためのシステムであって、
培養されるべき細胞の懸濁液を含む所定の体積の液体を保持するように配列されている容器本体であって、前記容器本体は、変形可能な部分を有し、前記変形可能な部分は、懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記所定の体積の液体の移動を生成するように配列されており、前記変形可能な部分は、元の形状として平面形状を有する、容器本体と、
前方位置と後退位置との間で選択的に移動可能な少なくとも1つの可動部材を有する変形プレートであって、前記前方位置では、前記少なくとも1つの可動部材が前記変形可能な部分を変形させ、前記後退位置では、前記少なくとも1つの可動部材が前記変形可能な部分を变形させることなく、前記変形可能な部分の前記平面形状を維持する、変形プレートと、
前記後退位置から前記前方位置に移動するように、かつ、前記変形可能な部分を横断して選択的に移動するように、前記少なくとも1つの可動部材を作動させるためのアクチュエータであって、これにより、前記変形可能な部分を変形させることにより、懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記所定の体積の液体の複数の互いに異なる流動方向への移動を生成する、アクチュエータと
を備える、システム。

【請求項 2】

前記システムは、コントローラをさらに備え、前記コントローラは、前記コントローラ

内のプログラムに従って前記アクチュエータに命令するためのものである、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記変形可能な部分は、前記容器本体の基部に配置されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記変形可能な部分は、前記容器本体と一体的に形成されている、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記変形可能な部分は、前記少なくとも 1 つの可動部材が前記変形プレートの上部表面を超えて延在する前方位置に前記少なくとも 1 つの可動部材が移動されたときに、前記少なくとも 1 つの可動部材によって変形される、請求項 1 に記載のシステム。

10

【請求項 6】

前記変形可能な部分の形状は、円形、楕円形、長方形、三角形、正方形のうちの 1 つである、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記変形可能な部分の変形にตอบสนองして、前記所定の体積の液体が移動される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記変形可能な部分は、前記容器本体の内部に向かう方向に変形される、請求項 1 に記載のシステム。

20

【請求項 9】

前記コントローラは、前記前方位置までの移動の回数、変形の持続時間、変形の強度、前記変形可能な部分の平面内の変形のパターンを制御するように、前記アクチュエータに命令する、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記変形可能な部分は、前記容器本体の基部および側壁に配置されており、第 2 の変形可能な部分は、前記容器本体の側壁に配置されている、請求項 9 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記変形可能な部分は、変形のパターンにตอบสนองして、前記所定の体積の液体の移動を生成するように配列されている、請求項 1 に記載のシステム。

30

【請求項 12】

細胞を培養する方法であって、

培養されるべき懸濁液内の細胞を含む所定の体積の液体を変形可能な部分を有する容器内に設置することであって、前記変形可能な部分は、元の形状として平面形状を有する、ことと、

前方位置と後退位置との間で少なくとも 1 つの可動部材を選択的に移動させることであって、前記前方位置では、前記少なくとも 1 つの可動部材が前記変形可能な部分を変形させ、前記後退位置では、前記少なくとも 1 つの可動部材が前記変形可能な部分を変形させることなく、前記変形可能な部分の前記平面形状を維持する、ことと、

40

前記後退位置から前記前方位置に移動するように、かつ、前記変形可能な部分を横断して選択的に移動するように、前記少なくとも 1 つの可動部材を作動させることであって、これにより、前記変形可能な部分を変形させることにより、懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記所定の体積の液体の複数の互いに異なる流動方向への移動を生成する、ことと

を含む、方法。

【請求項 13】

作動させることは、コントローラ内のプログラムに従って前記コントローラを用いてアクチュエータに命令することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

50

前記コントローラは、前記前方位置までの移動の回数、変形の持続時間、変形の強度、前記変形可能な部分の平面内の変形のパターンを制御するように、前記アクチュエータに命令する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を変形可能な部分を有する容器内に設置することは、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を容器本体の側壁および基部のうちの少なくとも一方に配置されている変形可能な部分を有する容器内に設置することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記少なくとも 1 つの可動部材を用いて前記変形可能な部分を変形させることは、前記少なくとも 1 つの可動部材が前記容器の上部に向かって延在する前方位置に前記少なくとも 1 つの可動部材を移動させることを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記少なくとも 1 つの可動部材を用いて前記変形可能な部分を変形させることは、前記少なくとも 1 つの可動部材を用いて前記変形可能な部分に接触することにより、前記変形可能な部材を容器本体の内部に向かって移動させることを含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 つの可動部材を用いて前記変形可能な部分を変形させることは、前記変形可能な部分における変形パターンを作成することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本出願は、2016年4月12日に出願された“VESSEL FOR CULTURING CELLS”と題する米国仮出願番号第62/321,691号に基づく米国特許法第119条(e)項の下の特許を主張しており、この仮出願は、その全体が参考として本明細書中に援用される。

【0 0 0 2】

分野

種々の側面は、細胞を培養するための容器と、懸濁液中の細胞を攪拌および維持するためのそのような容器を使用する方法とに関する。いくつかの側面は、細胞培養インキュベータ内でのそのような容器を使用することと、そのようなインキュベータを使用するための方法とに関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

細胞培養容器（例えば、スピナーフラスコおよび磁気スターラ）は、細胞を含む液体を掻き混ぜるために使用され、細胞は、攪拌器の回転を介して、懸濁液中で攪拌され、維持される。細胞培養は、研究および臨床状況の両方において有用な技法である。例えば、哺乳類細胞の培養は、多くの場合、クローン細胞株の確立、組織調製、インビトロ受精調製、または幹細胞の集団の増殖のために実施される。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

要旨

スピナーフラスコおよび磁気スターラ等の細胞を培養するために使用される現在利用可能な容器は、攪拌器（例えば、それぞれ、インペラまたは磁気スターラバー）を使用して、液体の移動を誘発し、これは、順に、液体中の細胞を移動させる。本回転は、細胞を攪拌し、また、懸濁液中の細胞を維持し得る。いくつかの実施形態では、攪拌器（および流体）の回転は、剪断応力を細胞に印加する。残念ながら、細胞は、剪断応力を受けやすく

50

、その結果、細胞培養の間、溶解し得る。いくつかの実施形態では、より小さい容器（例えば、フラスコおよび/またはピーカ）が、使用され、これは、そうでなければより大きい容器内で使用される不必要な培地体積の無駄を回避し得る。しかしながら、そのような実施形態では、より小さい容器内で培養される細胞は、より大きい容器内より頻繁に溶解を被る。

【0005】

本出願人は、容器の一部の変形を介して培養容器内の液体を移動させることによって、種々の利点の実現され得ることを実現した。故に、本明細書に開示される実施形態は、変形に応答して、懸濁液中の細胞を攪拌し、維持するために十分な液体の移動を生成する、変形可能部分を有する容器を提供する。いくつかの実施形態では、変形可能部分上の異なる変形パターン（例えば、変形の波）は、液体の移動を容器内に誘発するために使用される。いくつかの実施形態では、液体が、変形可能部分の変形を介して移動されるにつれて細胞に印加される剪断応力は、低減され、これは、液体中の細胞の溶解の頻度を最小限にし得る。

10

【0006】

一側面によると、本書は、細胞を培養するための容器を提供する。いくつかの実施形態では、容器は、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように配列される、容器本体であって、懸濁液中の細胞を維持するために十分な液体の体積の移動を生成するように配列される、変形可能部分を有する、容器本体を含む。いくつかの実施形態では、変形可能部分は、容器の基部上に位置するが、変形可能部分は、別の部分（例えば、容器の側壁）上に位置してもよい。

20

【0007】

いくつかの実施形態では、変形のパターンは、容器の変形可能部分（例えば、容器の底部の一部）上の変形の波を含んでもよいが、他のパターンも、液体の体積の移動を誘発するために作成されてもよい。例えば、変形パターンは、円形状であってもよい。

【0008】

いくつかの実施形態では、変形は、ユーザを介して、容器の変形可能部分に手動で印加される。他の実施形態では、変形は、自動化される。例えば、いくつかの実施形態では、容器は、容器の変形可能部分を変形させるように構成される1つまたはそれを上回る可動部材を有する、変形プレート上に設置されてもよい。

30

【0009】

いくつかの実施形態では、本書は、細胞を培養するための容器を提供する。いくつかの実施形態では、容器は、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように配列される、容器本体であって、基部および側壁を有し、基部の少なくとも一部は、変形可能である、容器本体を含む。基部における変形のパターンにตอบสนองして、細胞は、細胞に印加される剪断応力を最小限にしながら、懸濁液中に維持される。

【0010】

さらに別の実施形態によると、本書は、細胞を培養するためのシステムを提供する。いくつかの実施形態では、本システムは、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように配列される本体を有する、容器であって、変形可能部分を有する、容器本体と、変形可能部分を変形させ、懸濁液中の細胞を維持するために十分な液体の体積の移動を生成するように構成される、1つまたはそれを上回る可動部材とを含む。

40

【0011】

さらに別の実施形態では、本書は、細胞を培養する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を変形可能部分を有する容器内に設置するステップと、懸濁液中の細胞を維持するために十分な液体の体積の移動を生産生成するために変形可能部分を変形させるステップとを含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、変形可能部分は、容器と一体的に形成されるか、またはそこに恒久的に取り付けられる。他の実施形態では、変形可能部分は、容器に除去可能に取り

50

付けられてもよい。

【 0 0 1 3 】

前述の概念および以下に議論される付加的概念は、任意の好適な組み合わせで配列されてもよく、本開示は、本点において限定されないことを理解されたい。

【 0 0 1 4 】

本教示の前述および他の側面、実施形態、ならびに特徴は、付随の図面と併せて以下の説明からより完全に理解されることができる。

本願明細書は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

細胞を培養するための容器であって、

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように配列される、容器本体であって、前記懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記液体の体積の移動を生成するように配列される、変形可能部分を有する、容器本体を備える、容器。

10

(項目 2)

前記容器本体は、基部および側壁を備える、項目 1 に記載の容器。

(項目 3)

前記変形可能部分は、前記基部および側壁のうちの少なくとも 1 つ上に位置する、項目 1 に記載の容器。

(項目 4)

前記変形可能部分は、前記容器本体と一体的に形成される、項目 1 に記載の容器。

20

(項目 5)

前記変形可能部分は、前記容器本体に除去可能に取付可能である、項目 1 に記載の容器。

(項目 6)

前記変形可能部分の形状は、円形、楕円形、長方形、三角形、および正方形のうちの 1 つである、項目 3 に記載の容器。

(項目 7)

前記変形可能部分の変形に応答して、前記液体の体積は、移動される、項目 1 に記載の容器。

(項目 8)

前記変形可能部分は、前記容器本体の内部に向かう方向に変形される、項目 1 に記載の容器。

30

(項目 9)

第 2 の変形可能部分をさらに備える、項目 1 に記載の容器。

(項目 1 0)

前記変形可能部分は、前記容器本体の基部および側壁のうちの一方上に位置し、前記第 2 の変形可能部分は、前記容器本体の基部および側壁の他方上に位置する、項目 9 に記載の容器。

(項目 1 1)

前記変形可能部分は、変形のパターンに応答して、前記液体の体積の移動を生成するように配列される、項目 1 に記載の容器。

40

(項目 1 2)

前記変形可能部分を変形させ、前記液体の体積の移動を生成するように構成される、1 つまたはそれを上回る可動部材を有する、変形プレートと組み合わせられる、項目 1 に記載の容器。

(項目 1 3)

細胞を培養するための容器であって、

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように構成される、容器本体であって、基部および側壁を有し、前記基部の少なくとも一部は、変形可能である、容器本体を備え、

50

前記基部における変形のパターンに応答して、前記細胞は、前記細胞に印加される剪断応力を最小限にしながら、懸濁液中に維持される、容器。

(項目 14)

前記基部の部分全体が、変形可能である、項目 13 に記載の容器。

(項目 15)

前記変形のパターンは、波、円形、および蛇行パターンのうちの 1 つを含む、項目 13 に記載の容器。

(項目 16)

前記基部における変形のパターンに応答して、前記変形可能部分は、前記容器本体の内部に向かう方向に変形される、項目 13 に記載の容器。

10

(項目 17)

前記側壁の少なくとも一部は、変形可能である、項目 13 に記載の容器。

(項目 18)

前記容器本体は、円筒形に成形される、項目 13 に記載の容器。

(項目 19)

細胞を培養するためのシステムであって、

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を保持するように構成される、本体を有する、容器であって、変形可能部分を有する、容器本体と、

前記変形可能部分を変形させ、前記懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記液体の体積の移動を生成するように配列される、1 つまたはそれを上回る可動部材と、

20

を備える、システム。

(項目 20)

筐体および上部表面を有する、変形プレートをさらに備え、前記可動部材は、前記筐体内に配置される、項目 19 に記載のシステム。

(項目 21)

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材は、前方位置に移動し、前記変形可能部分に接触し、それを変形させる、項目 20 に記載のシステム。

(項目 22)

前記前方位置では、前記 1 つまたはそれを上回る可動部材は、前記上部表面を通して延在する平面を越えて延在する、項目 21 に記載のシステム。

30

(項目 23)

コントローラをさらに備え、前記コントローラは、前記 1 つまたはそれを上回る可動部材に、前記変形可能部分を変形させるように命令する、項目 19 に記載のシステム。

(項目 24)

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を移動させるように配列される、アクチュエータをさらに備える、項目 19 に記載のシステム。

(項目 25)

前記コントローラは、前記 1 つまたはそれを上回る可動部材に、所定のシーケンスの変形を実施するように命令する、項目 23 に記載のシステム。

(項目 26)

40

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材は、前記変形可能部分における変形パターンを作成するように配列される、項目 23 に記載のシステム。

(項目 27)

前記変形パターンは、波、円形、および蛇行パターンのうちの 1 つを含む、項目 26 に記載のシステム。

(項目 28)

細胞を培養する方法であって、

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を変形可能部分を有する容器内に設置するステップと、

前記懸濁液中の細胞を維持するために十分な前記液体の体積の移動を生産生成するため

50

に、前記変形可能部分を変形させるステップと、
を含む、方法。

(項目 29)

前記変形可能部分を変形させるステップは、前記変形可能部分を手動で変形させること
を含む、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記容器を 1 つまたはそれを上回る可動部材を有する変形プレート上に設置するステッ
プをさらに含み、前記変形可能部分を変形させるステップは、前記 1 つまたはそれを上回
る可動部材を用いて前記変形可能部分を変形させることを含む、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を変形可能部分を有する容器内に設置する
ステップは、培養されるべき細胞を含む所定の体積の液体を容器本体の側壁および基部の
うちの少なくとも 1 つ上の変形可能部分を有する容器内に設置することを含む、項目 28
に記載の方法。

(項目 32)

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を用いて前記変形可能部分を変形させることは、
前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を前記上部表面を通して延在する平面を越えて延在
する前方位置に移動させることを含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を用いて前記変形可能部分を変形させることは、
前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を用いて前記変形可能部分に接触し、前記変形可能
部材を容器本体の内部に向かって移動させることを含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 34)

前記 1 つまたはそれを上回る可動部材を用いて前記変形可能部分を変形させることは、
前記変形可能部分における変形パターンを作成することを含む、項目 30 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0015】

付随の図面は、正確な縮尺で描かれることを意図するものではない。図面では、種々の
図に図示されるそれぞれ同じまたはほぼ同じ構成要素は、同様の番号によって表され得る
。明確性の目的のために、全ての構成要素が、全ての図面において標識されない場合があ
る。本発明の種々の実施形態が、ここで、一例として、付随の図面を参照して説明される。

【0016】

【図 1】図 1 A および 1 B は、細胞を培養するために使用される先行技術容器の略図であ
る。

【図 2 A】図 2 A は、一実施形態による、細胞を培養するための容器の略図である。

【図 2 B】図 2 B - 2 E は、変形可能部分の種々の配列を伴う、図 2 A の容器の基部の略
図である。

【図 2 C】図 2 B - 2 E は、変形可能部分の種々の配列を伴う、図 2 A の容器の基部の略
図である。

【図 2 D】図 2 B - 2 E は、変形可能部分の種々の配列を伴う、図 2 A の容器の基部の略
図である。

【図 2 E】図 2 B - 2 E は、変形可能部分の種々の配列を伴う、図 2 A の容器の基部の略
図である。

【図 3】図 3 は、可動部材を介した容器の変形可能部分内の変形を介して容器内で混合さ
れている液体の略図である。

【図 4】図 4 は、図 3 のシステムの断面側面図である。

【図 5】図 5 A - 5 D は、変形可能部分に印加される変形パターンの略図である。

【図 6】図 6 は、操作場所上に撮像機、マニピュレータ、および変形可能部分を伴う容器
を有する、細胞培養インキュベータの例証的实施形態の概略である。

【図 7】図 7 - 8 は、細胞培養インキュベータの例証的实施形態の概略であって、図 7 は

10

20

30

40

50

、第2の撮像機を有する、細胞培養インキュベータの概略を示し、図8は、細胞培養インキュベータの概略を示し、撮像場所および操作場所は、同一場所である。

【図8】図7-8は、細胞培養インキュベータの例証的实施形態の概略であって、図7は、第2の撮像機を有する、細胞培養インキュベータの概略を示し、図8は、細胞培養インキュベータの概略を示し、撮像場所および操作場所は、同一場所である。

【図9】図9は、細胞培養インキュベータのさらなる構成要素を描写する、概略である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

細胞（例えば、スピナーフラスコおよび磁気スターラ）を培養するために使用される現在利用可能な容器は、液体の移動を誘発するために、回転撹拌器に依拠する。例えば、液体は、細胞を撹拌し、懸濁液中の細胞を維持する、インペラまたは磁気スターラを介して回転され得る。いくつかの実施形態では、撹拌器および液体の回転は、剪断応力を細胞に印加する。残念ながら、細胞は、そのような剪断応力を受けやすくあり得、そのような実施形態では、細胞を溶解させ得る。そのような溶解はまた、より大きい培養容器よりもより小さい培養容器において高頻度で見られ得る。そのような実施形態では、細胞溶解は、細胞培養の完全性を損なわせ、結果を役に立たないものにし得る。

【0018】

本出願人は、容器の一部の変形を介して容器内の液体を移動させることによって、種々の利点の実現され得ることを実現している。したがって、本書に開示される実施形態は、変形にตอบสนองして、懸濁液中の細胞を維持するために十分な液体中の移動を誘発する、変形可能部分を有する容器を提供する。いくつかの実施形態では、異なる変形パターン（例えば、変形の波）が、容器の変形可能部分に印加され、液体の移動を誘発してもよい。

【0019】

本明細書で使用されるように、容器の「変形可能部分」は、少なくとも部分的に、容器の内部に向かって変形（例えば、移動）され、液体の移動を容器内で誘発可能な容器の一部を指す。いくつかの実施形態では、変形可能部分は、変形後、変形可能部分がその元の形状に戻るように、保形性である。理解され得るように、その元の形状では、変形可能部分は、平面であって、容器の非変形および/または変形不可能部分と連続的であり得る。例えば、基部の少なくとも一部が変形可能である、ある実施形態では、元の変形可能部分の形状は、基部の残り（例えば、変形不可能である基部の部分および/または変形可能であるがまだ変形されていない部分）と連続的であるものである。いくつかの実施形態では、変形可能部分は、依然として、変形可能部分が変形されることを可能にしながら、十分に剛性であって、培養容器の形状（例えば、ビーカの形状における）を維持する。

【0020】

いくつかの実施形態では、容器の変形可能部分の変形は、手動で印加されてもよい（例えば、ユーザの手を介して印加される）。他の実施形態では、変形は、変形プレートの可動部材を介して印加されてもよい。例えば、容器は、容器の変形可能部分を変形させるためにプレートから外向きに延在し得る可動部材を有するプレート上に設置されてもよい。

【0021】

いくつかの実施形態では、変形可能部分を伴う培養容器は、細胞を1つまたはそれを上回る細胞培養容器内でインキュベートするための内部チャンバを伴うインキュベータキャビネットを有する、細胞培養インキュベータ内で使用されてもよい。そのような実施形態では、培養容器は、マニピュレータ場所（例えば、変形プレート）に設置されてもよく、マニピュレータ場所は、変形可能部分を変形させるように配列される。そのような実施形態では、マニピュレータ（ピペット等）が、細胞培養の間、所定の体積の液体を容器の内外に移送するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットはまた、外部環境から内部チャンバへのドア開口部を有する。撮像機が、内部チャンバ内の細胞を撮像するために使用されてもよい。細胞培養容器移送デバイスが、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を内部チャンバ内の場所間で移動させるために使用されて

10

20

30

40

50

もよい。

【0022】

本明細書で使用されるように、「インキュベータキャビネット」は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を保持するように構成される1つまたはそれを上回るチャンバを含む、筐体である。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、移送チャンバと、内部チャンバとを含み、その一方または両方は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を保持するように構成される。いくつかの実施形態では、インキュベータは、1つまたはそれを上回るガス源（例えば、圧縮ガスシリンダまたはオゾン発生器）、管類（例えば、水、蒸留水、脱イオン水、細胞培養培地、空気、二酸化炭素、オゾン、および酸素等の1つまたはそれを上回る液体もしくはガスを伝達する）、空気流量機構（例えば、弁、解放弁、ピン孔、ガス調整器、および質量流量調整器）、圧力機構（例えば、乾燥スクロールポンプ、回転式ポンプ、運動量移送ポンプ、拡散ポンプ、またはダイヤフラムポンプ等のポンプ；吸引管；真空システム；および空気送風機）、環境モニタおよび制御（例えば、二酸化炭素、酸素、およびオゾン等のガスの濃度を感知および/または制御するためのガスセンサおよび/またはモニタ；熱源またはシンク；温度モニタおよび制御；湿度モニタ；ガススクラバ；空気フィルタ；粒子状物質を測定するための器具類；圧力ゲージ；および流量計）、ドア（例えば、開口部またはパネル）、窓（例えば、インキュベータキャビネットの内側の面積を視認するためのガラス、プラスチック、複合材、または他の実質的に透明材料から作製される光学窓）、ポート（例えば、1つまたはそれを上回るガスもしくは液体の導入または除去を可能にする）、光源（例えば、ランプ、電球、レーザ、およびダイオード）、光学要素（例えば、顕微鏡対物レンズ、ミラー、レンズ、フィルタ、開口、波プレート、窓、偏光器、ファイバ、ビームスプリッタ、およびビームコンバイナ）、撮像要素（例えば、バーコード読取機、カメラ等）、電気要素（例えば、回路、ケーブル、電源コード、ならびにバッテリー、ジェネレータ、および直流または交流電流供給源等の電力供給源）、コンピュータ、機械的要素（例えば、モータ、ホイール、歯車、ロボット要素、ならびに空気圧アクチュエータ、電磁アクチュエータ、カムを伴うモータ、圧電アクチュエータ、および送りねじを伴うモータ等のアクチュエータ）、および制御要素（例えば、スピンホイール、ボタン、キー、トグル、スイッチ、カーソル、ねじ、ダイヤル、画面、およびタッチ画面）等の1つまたはそれを上回る他の要素を含んでもよい。いくつかの実施形態では、これらの他の要素のうちの1つまたはそれを上回るものは、インキュベータの一部であるが、インキュベータキャビネットの外部にある。いくつかの実施形態では、これらの他の要素のうちの1つまたはそれを上回るものは、インキュベータキャビネット内に含まれる。

【0023】

本明細書で使用されるように、「内部チャンバ」は、インキュベータキャビネット内に配置される、チャンバである。内部チャンバは、1つまたはそれを上回る窓（例えば、インキュベータキャビネットの内側の面積を視認するためのガラス、プラスチック、複合材、または他の実質的に透明材料から作製される光学窓）を含んでもよい。内部チャンバは、少なくとも1つのドア（例えば、内部チャンバの内外へのアイテムの移送を可能にする）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのドアは、内部チャンバと移送チャンバとの間に配置されてもよい。ある実施形態では、インターロックは、ドアが望ましくない時間に開放しないように防止し得る（例えば、インキュベータキャビネットの一部が周囲環境に開放されているとき、汚染物質が内部チャンバに進入し得ないように）。内部チャンバは、任意の適切なサイズおよび幾何学形状であってもよい。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、1つまたはそれを上回るパーティションを含み、内部チャンバの異なる領域を画定してもよい。1つまたはそれを上回る内部チャンバまたはそのパーティションは、異なる環境条件を有してもよい。内部チャンバの内側の環境（例えば、空気圧力、ガス内容物、温度、光、および湿度）は、1つまたはそれを上回るメータ、モニタ、センサ、制御、ポンプ、弁、開口、および/または光源によって測定および/または制御されてもよい。いくつかの実施形態では、内部チャンバは、気密

10

20

30

40

50

または密閉シールを、例えば、1つまたはそれを上回る窓またはドアの周囲に有してもよい。特定の実施形態では、グリース等のシーラントおよび/またはOリング、ガスケット、隔壁、KF、LF、QF、クイックカップリング、または他のシール機構等の機械的要素が、1つまたはそれを上回る気密シールを確立するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、溝、凹部、突出部、および/または成型プラスチック要素は、1つまたはそれを上回る気密シールの確立を促進し得る。

【0024】

内部チャンバは、任意の有用な材料から作製されてもよい。いくつかの実施形態では、内部チャンバは、1つまたはそれを上回るプラスチック、ポリマー、金属、またはガラスを含んでもよい。

【0025】

本明細書で使用されるように、「ドア」は、開放されると、2つまたはそれを上回る環境もしくは領域間の連通を可能にし、閉鎖されると、2つまたはそれを上回る環境もしくは領域間の連通を防止する、要素である。ドアは、スライドドア、ポケットドア、スイングドア、ヒンジドア、回転ドア、枢動ドア、または折畳ドア等の任意のタイプであってもよい。ドアは、手動で、機械的に、または電氣的に動作されてもよい。例えば、オペレータは、ドアまたはその要素（例えば、ハンドル）を手動で握持する、引動する、押動する、および/またはそれと別様に物理的に相互作用することによって、または機械的制御（例えば、ボタン、トグル、スピンホイール、キー、スイッチ、カーソル、ねじ、ダイヤル、画面、またはタッチ画面）を動作させることによって、ドアを開閉してもよい。ある実施形態では、ドアは、コンピュータ等によって、電気またはデジタル制御によって制御されてもよい。ドアは、自動的開放式ドアであってもよい。例えば、ドアは、ドアが開放または閉鎖しているかどうかを検出する、および/またはドアが開閉するときを制御する、圧力、赤外線、運動、または遠隔センサ等のセンサを含んでもよい。ドアは、機械的、空気圧、電気、または他の手段によって開放してもよい。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るドアは、1つまたはそれを上回るロック機構を含んでもよい。特定の環境では、1つまたはそれを上回るドアは、1つまたはそれを上回るインターロック（例えば、ピン、バー、またはロック等の機械的インターロックもしくはスイッチ等の電氣的インターロック）を含み、1つまたはそれを上回るドアが望ましくない時間に開放しないように防止する（例えば、1つまたはそれを上回るチャンバが外側環境に開放されるとき）。

【0026】

1つまたはそれを上回るアイテムを移動させるための移送デバイスが、アイテムを移送チャンバと内部チャンバとの間で移動させるために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、移送デバイスは、アイテムを操縦するためのコンベヤベルトまたは他の類似デバイスを備える。移送デバイスによって移動され得る、アイテムの非限定的実施例は、細胞培養容器、ピペット、コンテナ、シリンジ、および他の材料、ならびに細胞の培養において利用される器具を含む。いくつかの実施形態では、1つを上回る移送デバイスが、含まれてもよい。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る移送デバイスが、移送チャンバおよび/または内部チャンバ内に位置する。いくつかの実施形態では、移送デバイスは、1つまたはそれを上回るロボット要素を含んでもよい。例えば、移送デバイスは、1つまたはそれを上回るアイテム（例えば、ピペット）を把持する、持ち上げる、押動する、握持する、摺動する、回転させる、平行移動させる、解放する、上昇させる、降下させる、および/または傾斜させることが可能な1つまたはそれを上回るロボットアームを備えてもよい。

【0027】

いくつかの実施形態では、移送デバイスは、細胞培養容器移送デバイスである。本明細書で使用されるように、「細胞培養容器移送デバイス」は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を第1の場所から第2の場所に移送することができる、デバイスを指す。いくつかの実施形態では、移送デバイスは、内部チャンバ内に係留される。ある実施形態では、移送デバイスは、1つまたはそれを上回るアイテムをインキュベータキャビネット内の複

10

20

30

40

50

数の場所へまたはそこから移送してもよい。例えば、細胞培養容器移送デバイスは、細胞培養容器を移送チャンバから内部チャンバ、および/または貯蔵場所から撮像場所に移動させるために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、1つまたはそれを上回るアイテムを移動させるための1つを上回る移送デバイス（例えば、アイテムをチャンバ間およびその中で移送するための別個の手段）を含む。細胞培養容器移送デバイスは、弁（例えば、電磁または空気圧弁）、歯車、モータ（例えば、電気またはステッパモータ）、段（例えば、x y または x y z 段）、ピストン、ブレーキ、ケーブル、ボールねじアセンブリ、ラックピニオン配列、グリッパ、アーム、枢動点、継手、平行移動要素、または他の機械的もしくは電氣的要素等の1つまたはそれを上回る要素を含んでもよい。いくつかの実施形態では、細胞培養容器移送デバイスは、1つまたはそれを上回るロボット要素を含んでもよい。例えば、細胞培養容器移送デバイスは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を把持する、持ち上げる、押動する、握持する、摺動する、回転させる、並進させる、解放する、上昇させる、降下させる、および/または傾斜させることが可能なロボットアームを含んでもよい。ある場合には、細胞培養容器移送デバイスは、選択的かつ解放可能に、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を把持する。ある実施形態では、細胞培養容器移送デバイスは、機械的グリッパに結合されるアームを含んでもよい。例えば、アームは、機械的グリッパを細胞培養容器を解放可能に把持するための一端またはその近傍に含み、他端またはその近傍においてインキュベータの表面または要素に固着して結合されてもよい。いくつかの実施形態では、ロボットアームは、機械的グリッパがアームおよびアームに沿った1つまたはそれを上回る枢動および/または平行移動継手に結合し、アームの一部の可撓性回転および平行移動を可能にする、枢動点を含む。このように、ロボットアームは、インキュベータキャビネット（例えば、内部チャンバ内の貯蔵アレイ）内の異なる水平および垂直位置において、1つまたはそれを上回る細胞培養容器にアクセスしてもよい。

【0028】

いくつかの実施形態では、細胞培養容器移送デバイスは、自動化された移送デバイスである。例えば、自動化された移送デバイスは、細胞培養容器をインキュベータの内部チャンバ内の貯蔵場所からインキュベータの内部チャンバ内の撮像場所に移動させるようにプログラムされるコンピュータによって制御される、ロボットアームであってもよい。いくつかの実施形態では、細胞培養容器移送デバイスは、手動で動作される。例えば、インキュベータの内部チャンバの内側に位置するロボットアームは、細胞培養容器をインキュベータの内部チャンバ内の貯蔵場所からインキュベータの内部チャンバ内の撮像場所に移動させるために、インキュベータの内部チャンバの外側の場所からユーザ制御用ジョイスティックによって動作されてもよい。

【0029】

本明細書で使用されるように、「細胞培養容器」は、筐体と、細胞を培養するための1つまたはそれを上回るチャンバとを含む、デバイスである。いくつかの実施形態では、筐体は、フレームである。フレームは、蓋に結合されてもよい。1つまたはそれを上回るチャンバは、1つまたはそれを上回る膜を含む、細胞培養培地を含んでもよい。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、細胞の成長を助長するための栄養素を含んでもよい。ある実施形態では、細胞培養容器は、1つまたはそれを上回る細胞もしくはその群を完全に封入してもよい。細胞培養容器の筐体は、1つまたはそれを上回る細孔もしくは開口部を含み、細胞培養容器とその周囲環境との間のガスの移送を可能にしてもよい。細胞培養容器の非限定的実施例は、フラスコ、懸濁液培養フラスコ、スピナーフラスコ、プレート、ペトリ皿、および/またはバッグを含む。ある実施形態では、細胞培養容器は、透明または光学的にクリアな窓を含む。例えば、細胞培養容器の筐体に結合される蓋は、例えば、顕微鏡または他の撮像機を用いて、細胞を視認するための光学的にクリアな部分を含んでもよい。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、実質的に非反射性である、1つまたはそれを上回る部分を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、バーコード化される。したがって、いくつかの実施形態では、インキュベータは、バーコード読取機を含

10

20

30

40

50

む。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、特定の目的のため、例えば、細胞を成長させる、細胞を分化する、細胞を特定のアッセイ条件に曝す等のために、所望の1つまたはそれを上回る試薬とともに事前にキット化されてもよい。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養容器は、実験に先立って、細胞培養上で特定の実験を実施するために有用な試薬（例えば、細胞成長培地、成長因子、選択剤、標識剤等）を含む。事前にキット化された細胞培養容器は、試薬の添加を要求しない、細胞培養の準備ができた容器を提供することによって、実験プロトコルを促進し得る。例えば、患者からの前駆細胞が、自家細胞療法のために分化された細胞の集団を増殖させる目的のために、細胞分化のための試薬で事前にキット化された細胞培養容器に添加されてもよい。事前にキット化された細胞培養容器は、任意の適切な温度で貯蔵されることができ、これは、事前にキット化された細胞培養容器内の試薬の推奨される貯蔵パラメータによって判定される。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養貯蔵容器は、使用に先立って約 - 8 0 ~ 約 3 7 の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養貯蔵容器は、使用に先立って約 - 8 0 ~ 約 2 0 の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養貯蔵容器は、使用に先立って約 - 2 0 ~ 約 4 の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養貯蔵容器は、使用に先立って約 4 ~ 約 3 7 の温度で貯蔵される。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養容器は、使い捨てである。いくつかの実施形態では、事前にキット化された細胞培養容器は、再使用可能および/または再充填可能である。

10

20

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用されるように、「貯蔵場所」は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器が貯蔵される場所（例えば、インキュベータキャビネット内）を指す。例えば、1つまたはそれを上回る細胞培養容器は、貯蔵場所に貯蔵され、後に、異なる場所（例えば、撮像場所）に移送されてもよい。貯蔵場所は、インキュベータの内部チャンバキャビネット内に配置されてもよい。貯蔵場所は、複数の細胞培養容器を貯蔵するために構成されてもよい。例えば、貯蔵場所は、1つまたはそれを上回る貯蔵アレイ、ラック、棚、分類棚、整理棚、トレイ、スロット、または他の位置もしくは機構を含んでもよい。いくつかの実施形態では、貯蔵場所は、細胞培養容器を水平に貯蔵するように構成されてもよい一方、他の実施形態では、細胞培養容器を垂直に貯蔵するように構成されてもよい。例えば、貯蔵場所は、相互にわたって垂直にスタックされた細胞培養容器を受容するための複数のスロットを含んでもよい。貯蔵場所は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、または任意の他の数の細胞培養容器を保持するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、貯蔵場所は、100を上回る細胞培養容器を保持するように構成されてもよい。いくつかの実施形態では、貯蔵場所は、1つまたはそれを上回る貯蔵アレイ、ラック、棚、分類棚、整理棚、トレイ、スロット、または他の位置もしくは機構を移動させるための機構を含んでもよい。例えば、貯蔵場所は、1つまたはそれを上回るモータおよび可動段（例えば、x y または x y z 段）を含み、貯蔵ラックを内部チャンバ内の1つの位置から内部チャンバ内の別の位置に移動させ、例えば、異なる場所内に貯蔵される1つまたはそれを上回る細胞培養容器へのアクセスを促進してもよい。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を移動させるための1つまたはそれを上回る細胞培養容器移送デバイスを含んでもよい。

30

40

【 0 0 3 2 】

貯蔵場所は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を固着して保持もしくは受容するように構成されてもよい。例えば、貯蔵場所の1つまたはそれを上回る構成要素は、1つまたはそれを上回る接着剤、磁気、電気、および/または機械的構成要素（例えば、スナップ、締結具、ロック、留め金、ガasket、リング、隔壁、ばね、および他の係合部材）を有する、1つまたはそれを上回るロック機構を含んでもよい。いくつかの実施形態で

50

は、貯蔵場所および／または細胞培養容器は、１つまたはそれを上回る溝もしくは凹部を含んでもよい、および／または成型プラスチック片を伴ってもよい。例えば、細胞培養容器は、貯蔵場所における１つまたはそれを上回る対応する溝、孔、または凹部の中への挿入のために成型される、１つまたはそれを上回る突出特徴（例えば、リムまたはノブ）を含んでもよい。ある場合には、細胞培養容器は、貯蔵場所における１つまたはそれを上回る対応する突出特徴に嵌合するように成型される、１つまたはそれを上回る溝、孔、もしくは凹部を含んでもよい。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用されるように、「撮像機」は、光（例えば、伝送または散乱された光）、色、形態、またはいくつかの要素もしくはそれらの組み合わせ等の他の検出可能パラメータを測定するための撮像デバイスを指す。撮像機はまた、撮像デバイスと称され得る。ある実施形態では、撮像機は、１つまたはそれを上回るレンズ、ファイバ、カメラ（例えば、電荷結合素子カメラまたはＣＭＯＳカメラ）、開口、ミラー、光源（例えば、レーザまたはランプ）、または他の光学要素を含む。撮像機は、顕微鏡であってもよい。いくつかの実施形態では、撮像機は、明視野顕微鏡である。他の実施形態では、撮像機は、ホログラフィック撮像機または顕微鏡である。他の実施形態では、撮像機は、蛍光撮像機または顕微鏡である。

10

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用されるように、「蛍光顕微鏡」は、細胞または他の生物学的実体の表面内および／または上のいずれかに存在する蛍光性マーカから放出される光を検出可能であって、該マーカが、異なる波長の光の吸収に応答して、光を具体的波長で放出する、撮像デバイスを指す。

20

【 0 0 3 5 】

本明細書で使用されるように、「明視野顕微鏡」は、サンプルを照明し、サンプルによって吸収された光に基づいて画像を生成する、撮像機である。任意の適切な明視野顕微鏡が、本明細書に提供されるインキュベータキャビネットと組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用されるように、「ホログラフィック撮像機」は、電磁放射の強度および位相情報（例えば、波正面）の両方を測定することによって、オブジェクト（例えば、サンプル）についての情報を提供する、撮像機である。例えば、ホログラフィック顕微鏡は、サンプルを通して通過後に伝送される光ならびにサンプルを通して伝送される光のビームと基準ビームを組み合わせることによって取得される干渉パターン（例えば、位相情報）の両方を測定する。

30

【 0 0 3 7 】

ホログラフィック撮像機はまた、１つまたはそれを上回る放射検出器を介して、別個の基準ビームに干渉せず、かつ実質的にコヒーレントな源と放射検出器との間の任意の屈折または反射光学要素の有無を問わず、撮像されるべきオブジェクトによって直接回折または散乱された実質的にコヒーレントな源から、電磁放射のパターンを記録する、デバイスであり得る。

【 0 0 3 8 】

40

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、単一撮像機を含む。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、２つの撮像機を含む。いくつかの実施形態では、２つの撮像機は、同一タイプの撮像機（例えば、２つのホログラフィック撮像機または２つの明視野顕微鏡）である。いくつかの実施形態では、第１の撮像機は、明視野顕微鏡であって、第２の撮像機は、ホログラフィック撮像機である。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、２つを上回る撮像機を備える。いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、３つの撮像機を備える。いくつかの実施形態では、３つの撮像機を有する、細胞培養インキュベータは、ホログラフィック顕微鏡、明視野顕微鏡、および蛍光顕微鏡を備える。

【 0 0 3 9 】

50

本明細書で使用されるように、「撮像場所」は、撮像機が1つまたはそれを上回る細胞を撮像する、場所である。例えば、撮像場所は、光源の上方および/または1つまたはそれを上回る光学要素（例えば、レンズ、開口、ミラー、対物レンズ、および光コレクタ）と垂直整合して配置されてもよい。

【0040】

本明細書で使用されるように、「基準マーク」は、1つまたはそれを上回る構成要素の整合を促進する、特徴を指す。いくつかの実施形態では、基準マークは、蛍光性培地または印刷もしくはエンボス加工された蛍光性材料にわたって1つまたはそれを上回る孔開口を含んでもよい。他の実施形態では、基準マークは、グリッド、ライン、または記号を含んでもよい。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る細胞培養容器は、1つまたはそれを上回る基準マークを含み、1つまたはそれを上回る細胞培養容器と撮像機の整合を促進する。いくつかの実施形態では、基準マークは、移送デバイスおよびロボットデバイスを含む、可動部分と関連付けられてもよい。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、撮像機と実質的に整合される。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、少なくとも1つの基準マークの使用を介して、撮像機と実質的に整合される。本明細書で使用されるように、用語「実質的に整合される」は、1つまたはそれを上回る要素が、実質的に重複する、同じである、および/または相互に並ぶことを含意する。1つまたはそれを上回る場所（例えば、撮像場所）における1つまたはそれを上回る細胞培養容器の実質的整合は、取得されるべき細胞培養容器の重複画像を可能にすることによって、サンプルの分析を促進し得る。例えば、細胞培養容器は、第1の撮像機によって、第1の撮像場所において撮像され、続いて、第2の撮像機によって、第2の撮像場所において撮像されてもよい。個別の撮像機の撮像場が、実質的に整合される場合、第1および第2の撮像機によって記録される画像は、分析のために組み合わせられてもよい（「ともにステッチングされる」）。1つまたはそれを上回る細胞培養容器上に存在する、1つまたはそれを上回る基準マークは、実質的整合を促進し得る。ある場合には、1つまたはそれを上回る撮像または他の場所（例えば、操作または保守場所）に存在する、1つまたはそれを上回る基準マークは、実質的整合を促進し得る。

20

【0042】

本明細書で使用されるように、「細胞を操作するためのマニピュレータ」は、内部チャンバ内の細胞を操作するためのデバイスを指す。マニピュレータは、1つまたはそれを上回るニードル、毛細管、ピペット、および/またはマイクロマニピュレータを含んでもよい。例えば、マニピュレータは、細胞ピッカを含んでもよい。細胞を操作するためのマニピュレータは、所定の基準に基づいて、第1の場所に存在する望ましい細胞またはその群を検出し、所望の細胞またはその群を第1の場所から第2の場所に移送することによって動作し得る。細胞ピッカは、手動または自動化された分析に基づいて、望ましいまたは望ましくない（例えば、事前に分化された細胞間引き）細胞またはその群を検出する、取り上げる、および/または移送してもよい。いくつかの実施形態では、撮像機によって生成された情報は、分析され、望ましいまたは望ましくない細胞を検出してよい。細胞ピッカは、次いで、望ましいまたは望ましくない細胞を第2の場所に移送してもよい。例えば、撮像機は、撮像場所における細胞培養容器内または上の細胞を撮像し、画像は、望ましいもしくは望ましくない細胞またはその群を識別するために使用されてもよい。細胞ピッカは、次いで、例えば、各所望の細胞または複数の細胞にニードル、毛細管、ピペット、またはマイクロマニピュレータで接触し、その第1の場所から内部チャンバ内の細胞培養容器または他の場所内または上の第2の場所に細胞もしくは複数の細胞の移動をもたらすことによって、望ましいまたは望ましくない細胞を移送してもよい。いくつかの実施形態では、細胞の第1の場所は、細胞培養容器内または上であってもよい。特定の実施形態では、細胞ピッカは、細胞を細胞培養容器内または上の第1の場所から同一細胞培養容器上の第2の場所に移送する。他の実施形態では、細胞ピッカは、細胞を第1の細胞培養容器内または上の第1の場所から第2の細胞培養容器内もしくは上の第2の場所に移送する。

30

40

50

ある他の実施形態では、細胞ピッカは、細胞を細胞培養容器内または上の第 1 の場所から細胞培養容器内もしくは上ではない内部チャンバ内の第 2 の場所に移送する。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、マニピュレータは、少なくとも 1 つのマイクロ電極を含む。本明細書で使用されるように、用語「マイクロ電極」は、電気刺激を細胞に送達するために使用される、電気導体を指す。例えば、マイクロ電極は、エレクトロポレーションによって、遺伝子材料を細胞の中へ送達するために使用されることができる。いくつかの実施形態では、マニピュレータは、少なくとも 1 つのマイクロ注入器を含む。概して、マイクロ注入器は、細胞の膜を穿刺し、細胞の中への遺伝子材料の導入のための導管としての役割を果たすことが可能な鋭的中空構造を形成するように引き延ばされている、ガラスマイクロピペットである。

10

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、マニピュレータは、手動で動作される。例えば、インキュベータの内部チャンバキャビネットの内側に位置する細胞ピッカを有する、は、マニピュレータは、インキュベータの内部チャンバキャビネットの外側に位置するユーザ指示用ジョイスティックに電子的にリンクされ、それによって制御されてもよい。いくつかの実施形態では、ユーザ指示用ジョイスティックは、ディスプレイデバイスに接続される。いくつかの実施形態では、ディスプレイデバイスは、インキュベータの内部チャンバキャビネットの内側の撮像デバイスによって捕捉された画像を示す。

【 0 0 4 5 】

20

いくつかの実施形態では、マニピュレータは、自動化される。例えば、インキュベータキャビネットの内部チャンバの内側のマニピュレータは、インキュベータのキャビネットの外側のコントローラに電子的に接続されてもよく、これは、マニピュレータに指示する、コンピュータに電子的に接続される。例えば、コントローラは、マニピュレータに、真空をマニピュレータに流動的に接続される 1 つまたはそれを上回るピペット先端に印加するように命令してもよい。

【 0 0 4 6 】

細胞を操作するためのマニピュレータの 1 つまたはそれを上回る要素は、操作に先立って、例えば、滅菌組成物または方法（例えば、エタノールまたはオゾンガス、UV 光、過酸化水素）を使用して、滅菌されてもよい。

30

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用されるように、「操作場所」は、細胞が細胞を操作するためのマニピュレータ（例えば、細胞ピッカ）によって操作される、場所を指す。ある実施形態では、操作場所は、撮像場所と同一であってもよい。

【 0 0 4 8 】

一側面によると、細胞培養インキュベータは、撮像場所および操作場所を伴う、インキュベータキャビネットを含む。細胞培養容器の細胞は、撮像機によって撮像場所で撮像され、マニピュレータによって操作場所で操作される。いくつかの実施形態では、撮像場所および操作場所は、インキュベータキャビネット内の 2 つの明確に異なる場所である。細胞培養インキュベータは、細胞培養容器を撮像場所と貯蔵場所との間で移動させる、移送デバイスを含んでもよい。他の実施形態では、撮像場所および操作場所は、培養容器の細胞が操作場所において撮像されるように同一である。

40

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、撮像機は、マニピュレータと併用されてもよい。例えば、撮像機は、撮像場所における細胞培養容器内または上の細胞を撮像し、画像は、望ましい細胞またはその群を識別するために使用されてもよい。撮像場所内に常住してもよい、またはそうではなくてもよい、細胞ピッカは、次いで、例えば、各所望の細胞または複数の細胞にニードル、毛細管、ピペット、またはマイクロマニピュレータで接触し、その第 1 の場所から細胞培養容器内または上の第 2 の場所もしくは内部チャンバ内の他の場所への細胞または複数の細胞の移動をもたらすことによって、望ましいまたは望ましくない細胞を

50

移送してもよい。いくつかの実施形態では、細胞ピッカは、細胞を細胞培養容器内または上の第 1 の場所から同一細胞培養容器上の第 2 の場所に移送する。他の実施形態では、細胞ピッカは、細胞を第 1 の細胞培養容器内または上の第 1 の場所から第 2 の細胞培養容器内または上の第 2 の場所に移送する。ある他の実施形態では、細胞ピッカは、細胞を細胞培養容器内または上の第 1 の場所から細胞培養容器内もしくは上にない内部チャンバ内の第 2 の場所に移送する。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネット内の単一場所が、撮像場所および操作場所としての役割を果たしてもよい。一実施形態では、細胞は、マニピュレータによって操作されるにつれて撮像される。いくつかの実施形態では、撮像場所および操作場所は、インキュベータキャビネット内の別個の場所にあってもよい。

10

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、マニピュレータは、その位置を報告し、細胞培養容器の底に触れたときを判定することを可能にする、センサを含む。いくつかの実施形態では、撮像機は、再現性および正確度を達成するために、マニピュレータを誘導するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、マニピュレータにおけるコンプライアンス（例えば、ばね反応性）が、極限の機械的正確度の必要性を緩和するために使用されてもよい。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、1 つまたはそれを上回るマニピュレータは、本書に説明されるように、1 つまたはそれを上回るピペットを操作するために使用される。いくつかの実施形態では、マニピュレータは、ピペット先端をピペット上に設置する、および / またはそこから除去するために使用される。

20

【 0 0 5 3 】

ここで図に目を向けると、図 1 A および 1 B は、先行技術による、培養容器を図示する。図 1 A に示されるように、一実施例では、培養容器は、液体の中心近傍で回転（R 1 として標識された矢印参照）されるインペラ（3 0 4）を介して、液体（3 0 2）の移動を誘発する、スピナーフラスコ（3 0 0 a）である。いくつかの実施形態では、インペラ（3 0 4）は、歯車駆動式モータ（図示せず）を介して回転されてもよい。図 1 B に示されるように、別の実施例では、培養容器は、容器の底部上に静置する磁気スターラバー（3 0 6）の回転（R 2 として標識された矢印参照）を介して液体（3 0 2）の移動を誘発する、磁気スターラバー（3 0 0 b）を含む。理解されるように、磁気スターラバーは、スターラプレート 3 0 8 内の回転磁石 3 1 0 または定常電磁石（図示せず）のセットのいずれかによって発生された回転磁場を介して回転されてもよい。

30

【 0 0 5 4 】

図 2 A は、本書による、所定の体積の液体の移動を容器内で誘発するように配列される変形可能部分を伴う、培養容器（5 0 0）を図示する。図 2 に示されるように、一実施形態では、容器（5 0 0）は、側壁（5 1 2）と、基部（5 1 4）と、開放上部（5 1 6）とを伴う、本体（5 1 1）を有する。そのような実施形態では、容器本体（5 1 1）は、細胞を伴う所定の体積の液体（5 0 2）を保持するように配列される。いくつかの実施形態では、蓋（図示せず）が、容器本体（5 1 1）上に設置され、開放上部（5 1 6）を被覆してもよい。理解されるように、図 2 における容器は、円筒形に成形された本体（5 1 1）を有するが、他の成形される容器も、他の実施形態では、使用されてもよい。

40

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、容器本体（5 1 1）の少なくとも一部は、変形可能である。例えば、図 2 A に示されるように、基部（5 1 4）の部分（5 1 8）が、変形可能であってもよい。いくつかの実施形態では、変形可能部分（5 1 8）は、基部（5 1 4）の内側面積内に位置してもよいが、変形可能部分（5 1 8）はまた、基部（5 1 4）の別の好適な面積内に位置してもよい。いくつかの実施形態では、基部（5 1 4）全体が、変形可能であるように構成される。

【 0 0 5 6 】

50

いくつかの実施形態では、図 2 A および 2 B に示されるように、変形可能部分 (5 1 8) は、円形状であってもよい。変形可能部分はまた、図 2 C および 2 D に示されるように、正方形または三角形形状である、もしくは理解されるように、別の好適な形状 (例えば、長方形、楕円形) を有してもよい。

【 0 0 5 7 】

1 つのみの変形可能部分が、図 2 A に示されるが、基部 (5 1 4) は、他の実施形態では、2 つまたはそれを上回る変形可能部分 (5 1 8) を有してもよい。例えば、図 2 E に図示されるように、いくつかの実施形態では、基部 (5 1 4) は、2 つの変形可能部分 (5 1 8) を有してもよい。理解されるように、そのような実施形態では、2 つまたはそれを上回る変形可能部分は、同一サイズである必要はない。すなわち、第 1 の変形可能部分は、第 2 の変形可能部分より大きくてもよい。2 つまたはそれを上回る変形可能部分はまた、同一形状を有する必要はない。例えば、第 1 の変形可能部分は、長方形であってもよい一方、第 2 の変形可能部分は、円形であってもよい。

10

【 0 0 5 8 】

容器本体は、基部の一部のみが変形可能であるように示されるが、容器本体の他の部分も、変形可能であってもよいことを理解されたい。例えば、側壁の一部または側壁の 2 つもしくはそれを上回る部分が、変形可能であってもよい。いくつかの実施形態では、側壁全体が、変形可能であってもよい。

【 0 0 5 9 】

他の実施形態では、容器本体は、変形可能部分 (例えば、1 つまたはそれを上回る変形可能部分) を側壁および基部の両方上に含んでもよい。そのような実施形態では、側壁および基部は、同一数、サイズ、または形状を有する、変形可能部分を含む必要はない。例えば、基部全体が、変形可能であってもよいが、側壁は、1 つのみのより小さい正方形形状の変形可能部分を含んでもよい。

20

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、変形可能部分は、プラスチックまたはエラストマ材料もしくはポリマー等の可撓性材料から作製される。理解されるように、他の好適な材料もまた、使用されてもよい。いくつかの実施形態では、変形可能部分を形成するために使用される材料のタイプ、厚さ、および / または性質は、同一であってもよいが、もしくは変形可能部分毎に変動してもよい。例えば、変形可能部分は、外側面積のものより薄い内側面積を有してもよい。そのような変形可能部分はまた、外側面積のものより小さいヤング率 (例えば、変形をより受ける) を内側面積に伴う材料 (例えば、プラスチック) から作製されてもよい。他の実施形態では、第 1 の変形可能部材は、第 1 の厚さを有する第 1 の材料から形成されてもよく、第 2 の変形可能部材は、第 2 の厚さを有する第 1 の材料から形成されてもよく、第 1 および第 2 の厚さは、異なる。

30

【 0 0 6 1 】

理解されるように、変形可能部分を形成するために使用されるサイズ、形状、数、および材料は、液体に印加される変形の強度および場所を調整するために使用されてもよい。そのような実施形態では、これは、流体移動の強度および方向に影響を及ぼし得る。例えば、より可撓性である変形可能部分は、より強制的変形が流体流動を誘発するために成されることを可能にし得る。別の実施例では、水平方向の流体流動が、所望される場合、変形可能部分は、容器本体の側壁上に位置付けられてもよい。いくつかの実施形態では、側壁内のより多くの変形可能部分は、より多くの変形が水平方向における流体流動を誘発することを可能にし得る。類似方式において、より大きい変形可能部分は、1 つのより大きい変形および / またはいくつかのより小さい変形がそのような流体流動を誘発することを可能にし得る。

40

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、変形可能部分は、容器本体と一体的に形成される。例えば、容器本体は、単一プラスチック材料から構成されてもよく、変形可能部分は、容器本体の残りより薄いおよびより可鍛性にされる。変形可能部分はまた、容器本体の残りとは異なる

50

材料から作製されてもよく、変形可能部分は、そこに取り付けられる（例えば、糊、溶接、熱シール等を介して）。

【 0 0 6 3 】

他の実施形態では、変形可能部分は、容器本体に除去可能に取り付けられてもよい。例えば、容器本体の基部は、変形可能部分がそこにスナップ嵌合または螺合される、開口部を含んでもよい。他の実施形態では、容器本体の基部は、1つまたはそれを上回る変形可能部分を伴う基部または側壁が、それぞれ、対応する側壁または基部（例えば、変形可能部分を有してもよい、またはそうではなくてもよい）に取り付けられ得るように、側壁から分離可能であってもよい。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、側壁およびいくつかの異なる基部を有する、キットが、調製されてもよく、各基部は、異なる形状、サイズ、ならびに数、および/または変形可能部分を形成するために使用される材料で形成される。理解されるように、ユーザは、所望の数および/または形状の変形可能部分を伴う基部を選択してもよく、その後、基部を側壁に取り付けてもよい（例えば、螺合可能に取り付ける）。ユーザはまた、変形可能部分を形成するために使用される所望の材料を伴う基部を選択し、基部を側壁に取り付けてもよい。そのような実施形態では、ユーザは、所望のレベルの変形（および流体流動移動）を送達するであろう、基部を選定してもよく、細胞培養のために、そのような基部を側壁に取り付けてもよい。

【 0 0 6 5 】

キットは、1つの側壁および種々の基部とともに説明されたが、他の実施形態では、キットは、1つの基部と、選択するための異なる変形可能部分を伴ういくつかの側壁を有し、細胞培養のための基部に取り付けてもよい。別の実施形態では、キットは、それぞれ、選択するための異なる変形可能部分を有する、いくつかの基部およびいくつかのキットを有し、相互に取り付けてもよい。

【 0 0 6 6 】

一側面によると、変形可能部分は、懸濁液中の細胞を維持するために十分な液体の体積の移動を誘発するように配列される。本明細書で使用されるように、懸濁液中の細胞を維持することは、液体中で移動する細胞を指す。すなわち、細胞は、容器本体の基部まで落下しない。理解されるように、そのような実施形態では、容器本体内の液体の体積は、細胞がもはや容器本体の基部上に静置しないように、細胞を撈拌するために十分な速度で移動される。

【 0 0 6 7 】

別の側面によると、変形可能部分は、自動的に、変形プレート（520）等を介して変形され、液体移動を生成してもよい。例えば、図3および4に示されるように、容器（500）の基部（514）は、変形プレート（520）の上部表面（522）上に設置されてもよく、変形プレート（520）は、アクチュエータ（526）によって移動可能な可動部材（524）を有する。いったん変形プレート（520）が、係合される（例えば、オンにされる）と、可動部材（524）は、上部表面（522）を越えて前方位置に移動し、変形可能部材（514）に接触し、それを変形させてもよい。理解されるように、上部表面（522）は、可動部材がそこから外向きに延在することを可能にする、可撓性材料（例えば、エラストマ材料）から形成されてもよい。いくつかの実施形態では、上部表面（522）は、上部表面がその元の構成に戻るように保形性である、材料から形成される。

【 0 0 6 8 】

図3および4は、変形プレート（520）の可動部材（524）を介して生成された変形可能部分518の変形（528）を図示する。これらの図に示されるように、変形（528）は、容器本体（511）の内部に向かって延在する。また、これらの図に示されるように、変形は、また、Dとして標識された矢印によって図示されるように容器本体（511）の内部に向かって、液体の移動を生じさせる。例えば、変形（528）は、液体中

10

20

30

40

50

のさざ波効果を生じさせ得る。

【 0 0 6 9 】

1つのみの可動部材が、図3および4に示されるが、変形プレートは、他の実施形態では、2つまたはそれを上回る可動部材を有してもよいことを理解されたい。そのような実施形態では、可動部材は、同一アクチュエータに取り付けられ、それによって作動されてもよいが、各可動部材はまた、その独自の対応するアクチュエータを有してもよい。また、理解されるように、可動部材は、直接または間接的に、アクチュエータに接続されてもよい。

【 0 0 7 0 】

容器は、外向きに（例えば、垂直方向に）延在し、基部上の変形可能部分を変形させる、可動部材を伴って、変形プレートの上部に示されるが、変形可能部分が側壁に位置する、実施形態では、容器は、外向きに（例えば、水平方向に）延在し、側壁上の変形可能部分を変形させる、可動部材を伴って、筐体に隣接して設置されてもよい。

10

【 0 0 7 1 】

図3に戻ると、アクチュエータ（526）は、コントローラに動作可能に接続され、これは、アクチュエータに、可動部材（527）を移動させるように命令する。例えば、ユーザコマンド（例えば、変形プレート上の開始ボタンの押下）に応答して、コントローラは、アクチュエータに、可動部材を前方位置と後退位置との間で移動させるように命令してもよい。理解されるように、前方位置では、アクチュエータは、変形プレート（520）の上部表面（522）を通して通過する平面P - Pを越えて外向きに延在してもよい。後退位置では、可動部材（528）は、変形プレートの筐体（529）内の上部表面（522）の下方に留まる。

20

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、コントローラ（527）は、アクチュエータ（526）に、可動部材（524）を移動させ、変形可能部分を1回のみ変形させるように命令する。そのような実施形態では、ユーザは、ユーザコマンド（例えば、プレート上の開始ボタンを押下する）を提供し続け、可動部材を移動させ続けなければならない。他の実施形態では、ユーザコマンドに応答して、コントローラ（527）は、アクチュエータ（526）に、所定のシークエンスの変形が生じるプログラムを行うように命令してもよい。

【 0 0 7 3 】

30

いくつかの実施形態では、プログラムは、変形可能部分を変形させるための時間（例えば、3時間）または実施する設定変形回数（例えば、1000回の変形）を設定してもよい。他の実施形態では、プログラムは、変形の頻度（例えば、10回の変形/分）および/または変形の強度（例えば、強）を設定してもよい。例えば、ユーザは、変形可能部分が変形され、したがって、細胞が攪拌される、強度を制御してもよい。理解されるように、強度および頻度に関して、プログラムは、アクチュエータに、プログラムの持続時間にわたって同一強度および頻度で変形可能部分を変形させるように命令してもよい。しかしながら、変形の強度および頻度は、所望の液体移動に応じて変化されてもよい。例えば、変形は、低速および低頻度から開始し、より強くかつより頻繁になってもよい。

【 0 0 7 4 】

40

図4に示されるように、一実施形態では、可動部材は、変形可能部分（518）の同一場所において、前方位置と後退位置との間で繰り返し移動させることによって、変形可能部分（518）を変形させてもよい。他の実施形態では、いったん可動部材が前方位置に来ると、アクチュエータ（526）は、可動部材（524）を変形可能部分（518）を横断して異なる方向に移動させてもよい。すなわち、可動部材は、変形部分（518）を横断して変形（530）のパターンを作成してもよい。例えば、図5Aに示されるように、いくつかの実施形態では、可動部材（524）は、波状変形パターン（530）を作成するように移動されてもよい。図5Cに示されるように、他の実施形態では、可動部材（524）は、円形変形パターン（530）を作成するように回転されてもよい。可動部材（524）はまた、図5Dに示されるように、蛇行変形パターン（530）を作成するよ

50

うに移動されてもよい。理解されるように、他の変形パターンが、他の実施形態では、使用されてもよい。さらに理解されるように、変形パターンは、細胞を攪拌するために、ある方向の流動（例えば、流動プロファイル）を液体中に作成するように選定されてもよい。

【0075】

2つまたはそれを上回る可動部材を有する実施形態では、各可動部材は、変形可能部材を横断して変形パターン（530）を作成してもよい。いくつかの実施形態では、可動部材は、変形可能部材（518）を横断して同一変形パターン（530）を作成してもよい。例えば、図5Bに示されるように、2つの波状変形パターンが、作成されている。理解されるように、第1および第2の可動部材によって作成された変形パターンは、他の実施形態では、同一である必要はない。

10

【0076】

図7は、1つまたはそれを上回る変形可能部分（518）を伴う容器（500）が細胞培養インキュベータ内で使用される、実施形態を図示する。細胞培養インキュベータは、容器（500）等の1つまたはそれを上回る細胞培養容器内の細胞のインキュベーションのための内部チャンバ（1100）を有する、インキュベータキャビネットを含む。インキュベータキャビネットは、外部環境とインキュベータキャビネットとの間の連通を可能にするために開閉する、外部ドア（1101）を含む。いくつかの実施形態では、外部ドアは、開閉し、外部環境と内部チャンバとの間の連通を可能にする。内部チャンバは、容器（500）等の1つまたはそれを上回る細胞培養容器を保持するように構成される。1つまたはそれを上回る細胞培養容器は、貯蔵場所（1102）内に貯蔵される。いくつかの実施形態では、貯蔵場所は、自立式構造である。例えば、貯蔵場所は、培養容器を装填および装填解除するために、インキュベータの内部チャンバから除去されることができる、試験管または培養フラスコラックであってもよい。いくつかの実施形態では、貯蔵場所は、内部チャンバの表面に添着される。例えば、貯蔵場所は、内部チャンバの壁または床に接続され、したがって、インキュベータキャビネットから除去されることが不可能である、一連のラックまたは棚であってもよい。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を移動させるための細胞培養容器移送デバイス（1103）を含む。細胞培養移送デバイスは、インキュベータの内部チャンバの任意の適切な表面に添着されてもよい。例えば、細胞培養容器移送デバイスは、内部チャンバの上部または天井に添着されてもよい。代替として、細胞培養容器移送デバイスは、内部チャンバの側壁に添着されてもよい。いくつかの実施形態では、細胞培養容器移送デバイスは、内部チャンバの壁に添着されない。例えば、細胞培養容器移送デバイスは、内部チャンバの周囲に移動されることができる、車輪付き三脚または他のモバイル構造上に静置してもよい。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、移送デバイスは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を貯蔵場所（1102）から撮像場所（1105）または操作場所（1107）に移動させる。移送デバイス（1103）はまた、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を撮像場所（1105）から操作場所（1107）に、または操作場所（1107）から撮像場所（1105）に移動させることができる。撮像または操作が完了すると、移送デバイス（1103）は、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を撮像場所（1105）または操作場所（1107）から貯蔵場所（1102）に移動させる。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、第1の撮像場所（1105）および操作場所（1107）を含む。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る撮像場所は、撮像機と反対の内部チャンバの表面上に位置する。いくつかの実施形態では、撮像場所は、プラットフォーム、自立式であるか、または内部チャンバの表面に添着されるかのいずれかである。いくつかの実施形態では、プラットフォームは、移動可能である。例えば、可動プラットフォームは、プラットフォームが、撮像機に関連して、左、

50

右、前方、後方、上、または下に移動されることを可能にする、2つまたはそれを上回るロッドに添着されてもよい。いくつかの実施形態では、可動プラットフォームは、モータ式である。

【0080】

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、容器が第1の撮像場所（1105）にあるとき、細胞培養容器の細胞を撮像する、第1の撮像機（1104）を含む。いくつかの実施形態では、第1の撮像機は、明視野顕微鏡である。いくつかの実施形態では、第1の撮像機は、ホログラフィック顕微鏡である。

【0081】

いくつかの実施形態では、マニピュレータ（1106）は、容器が操作場所（1107）にあるとき、細胞培養容器の細胞を操作する。いくつかの実施形態では、マニピュレータは、ニードル、毛細管、ピペット、および/またはマイクロマニピュレータのアレイを有する。例えば、マニピュレータは、細胞ピッカを含んでもよい。いくつかの実施形態では、マニピュレータは、細胞ピッカを有する。概して、操作場所は、本明細書に説明されるように、多くの特性を撮像場所と共有する。

【0082】

図6に示されるように、一実施形態では、変形可能部分（518）を伴う容器（500）は、操作場所（1107）上に設置され、液体（502）と細胞を混合してもよい。そのような実施形態では、操作場所（1107）は、本明細書に説明されるように、変形可能部分（518）を変形させる（例えば、事前に規定された変形パターン（530）に従って）1つまたはそれを上回る可動部材（524）を伴う、変形プレートを含んでもよい。

【0083】

図7は、細胞培養インキュベータの別の例証的实施形態を描写する。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、第2の撮像機（1108）を有する。第2の撮像場所は、操作場所（1107）またはその近傍にあってもよい。いくつかの実施形態では、第2の撮像場所および操作場所（1107）は、同一場所である。いくつかの実施形態では、第2の撮像機（1108）は、細胞がマニピュレータ（1106）によって操作される間、細胞培養容器の細胞を撮像する。いくつかの実施形態では、第2の撮像機は、明視野顕微鏡である。いくつかの実施形態では、第2の撮像機は、ホログラフィック顕微鏡である。

【0084】

図8は、細胞培養インキュベータの1つの例証的实施形態を描写する。いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、同一場所（1105）である、撮像場所および操作場所を有する。

【0085】

図9は、細胞培養インキュベータのさらなる構成要素の例証的实施形態を描写する。理解されるように、さらなる構成要素は、前の実施形態または図のうちの1つに別様に列挙または図示されていない、インキュベータの任意の構成要素である。いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、バーコード化された細胞培養容器（1109）を含む。したがって、いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、インキュベータの内部チャンバキャビネットの内側に位置する、バーコードスキャナ（1110）を有する。いくつかの実施形態では、バーコード読取機は、コンピュータ（1111）と通信し、バーコードが走査された細胞培養容器についての情報を中継する。ある場合には、バーコードスキャナは、内部チャンバの任意の表面に添着されてもよい。例えば、バーコードスキャナは、撮像場所（1105）に近接近して、内部チャンバの壁に添着されることができる。

【0086】

いくつかの実施形態では、細胞培養インキュベータは、内部チャンバ内の環境条件を測定する、少なくとも1つのプローブおよび/または少なくとも1つのセンサ（1113）を含む。環境条件を測定するためのプローブの実施例は、限定ではないが、温度プローブ

10

20

30

40

50

、圧力プローブ、二酸化炭素（ CO_2 ）センサ、酸素（ O_2 ）センサ、および相対湿度センサを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのプローブおよび／または少なくとも1つのセンサが、器具筐体（1112）内に位置する。少なくとも1つのプローブおよび／または少なくとも1つのセンサは、コントローラ（1114）に接続される。いくつかの実施形態では、コントローラ（1114）は、コンピュータ（1111）と通信する。加えて、コントローラ（1114）は、流体分注システム（1115）と通信してもよい。例えば、 CO_2 センサが、内部チャンパ内の低 CO_2 レベルを示す場合、コントローラ（1114）は、内部チャンパの CO_2 レベルを増加させるために、流体分注システム（1116）に、 CO_2 ガスを内部チャンパの中に注入するように指示してもよい。

【0087】

理解されるように、コントローラ（1114）はまた、操作場所（1107）と通信し、1つまたはそれを上回る可動部材（524）を移動させ、容器（例えば、容器基部（514））の変形可能部分（518）を変形させ、液体（502）を容器内で混合させてもよい。そのような実施形態では、コントローラは、攪拌器に、プログラムに従って1つまたはそれを上回る可動部材を移動させるように命令してもよい。

自動化された細胞培養

【0088】

本書は、細胞を制御条件下（例えば、無菌および／または滅菌条件下）で培養、操作、および／または監視するためのインキュベータおよび方法に関する。いくつかの側面では、インキュベータおよび方法は、自動化された構成要素を含む。いくつかの側面では、インキュベータおよび方法は、長期細胞培養のために有用である（例えば、組み換えタンパク質の発現のために細胞を成長および維持するため、または埋込等の治療用途のための細胞を成長および／または分化する）。いくつかの実施形態では、細胞培養は、本明細書に説明されるインキュベータ内の容器（500）等の培養容器の中で成長される。そのような実施形態における液体の混合は、容器本体（514）の変形可能部分（518）を変形させることによって実施されてもよい。

培養容器

【0089】

容器（500）等の細胞培養容器は、真核または原核細胞を含む、異なるタイプの細胞を培養するために構成されてもよい。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳類細胞（例えば、ヒト細胞、イヌ細胞、ウシ細胞、ヒツジ細胞、ネコ細胞、またはウサギ、マウス、もしくはラット細胞等の齧歯類細胞）である。いくつかの実施形態では、細胞は、昆虫細胞、鳥類細胞、微生物細胞（例えば、*Saccharomyces cerevisiae*、*Kluyveromyces lactis*、または*Pischiapastoris*細胞等の酵母細胞、または*Escherichia coli*、*Bacillus subtilis*、または*Corynebacterium*細胞等の細菌細胞）、昆虫細胞（例えば、*Drosophila*細胞またはSf9もしくはSf21細胞）、植物細胞（例えば、藻類細胞）、または任意の他のタイプの細胞である。

【0090】

いくつかの実施形態では、細胞は、天然生成物（例えば、タキソール、顔料、脂肪酸、バイオ燃料等）を生成するために培養される。いくつかの実施形態では、細胞は、組み換え生成物（例えば、抗体、ホルモン、成長因子、または他の治療用ペプチドもしくはタンパク質等の組み換えタンパク質生成物）を発現させるために培養される。いくつかの実施形態では、細胞は、対象内の欠失または欠乏している細胞、組織、もしくは器官機能を提供または補完するために、対象（例えば、ヒト対象）の中への埋込等の治療用の使用のために増殖および／または分化される。

【0091】

いくつかの実施形態では、細胞は、不死化細胞株に由来する。細胞株の非限定的実施例は、ヒト細胞、例えば、HeLa細胞、前立腺癌細胞（例えば、DU145、PC3、および／またはLnCap細胞）、乳癌細胞（例えば、MCF-7、MDA-MB-438

10

20

30

40

50

、および/またはT47D細胞)、急性骨髄性白血病細胞(例えば、THP-1細胞)、
膠芽腫細胞(例えば、U87細胞)、神経芽腫細胞(例えば、SHSY5Y細胞)、骨癌
細胞(例えば、Saos-2細胞)、および慢性骨髄性白血病細胞(例えば、KBM-7
細胞)を含む。いくつかの実施形態では、細胞株は、霊長類細胞株、齧歯類細胞株(例
えば、ラットまたはマウス細胞株)、イヌ細胞株、ネコ細胞株、Zebrafish細胞株
、Xenopus細胞株、植物細胞株、または任意の他の細胞を含む。いくつかの実施形
態では、細胞は、ヒト293細胞(例えば、293-TまたはHEK293細胞)、ネズ
ミ3T3細胞、チャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞、CML-T1細胞、また
はJurkat細胞である。

【0092】

いくつかの実施形態では、細胞は、初代細胞、フィーダ細胞、または幹細胞である。い
くつかの実施形態では、細胞は、対象(例えば、ヒト対象)から単離される。いくつかの
実施形態では、細胞は、組織または生検サンプルから単離された初代細胞である。いくつ
かの実施形態では、細胞は、造血細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、幹細胞
、例えば、胚性幹細胞、間葉系幹細胞、癌幹細胞等である。いくつかの実施形態では、細
胞は、限定ではないが、固形組織および器官を含む、組織または器官(例えば、ヒト組織
または器官)から単離される。いくつかの実施形態では、細胞は、胎盤、臍帯、骨髓、肝
臓、臍帯血を含む血液、または任意の他の好適な組織から単離されることができ
る。いく
つかの実施形態では、患者特異的細胞が、培養(例えば、細胞増殖および随意に分化のた
めに)および同一患者または異なる患者の中への後続再埋込のために患者から単離される
。故に、いくつかの実施形態では、本明細書に説明されるインキュベータ内で成長される
細胞は、同種または自家療法のために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、本明
細書に開示されるインキュベータ内で成長される細胞は、免疫療法を提供する目的のため
に、遺伝子的に修飾され、増殖され、および患者の中に再導入されてもよい(例えば、キ
メラ抗原受容体療法(CAR-T)またはCRISPR/Cas修飾細胞の送達)。

【0093】

いくつかの実施形態では、初代細胞培養は、上皮細胞(例えば、角膜上皮細胞、乳房上
皮細胞等)、線維芽細胞、筋芽細胞(例えば、ヒト骨格筋筋芽細胞)、ケラチノサイト、
内皮細胞(例えば、微小血管内皮細胞)、経細胞、平滑筋細胞、造血細胞、胎盤細胞、
またはその2つもしくはそれを上回るものの組み合わせを含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、細胞は、組み換え細胞(例えば、ハイブリドーマ細胞または
1つまたはそれを上回る組み換え生成物を発現する細胞)。いくつかの実施形態では、細
胞は、1つまたはそれを上回るウイルスに感染している。

初代細胞単離

【0095】

いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に提供されるインキュベータ内でのエク
スビボ培養のために組織または生物学的サンプルから単離される。いくつかの実施形態では
、細胞(例えば、白血球)が、血液から単離される。いくつかの実施形態では、細胞は、
物理的および/または酵素的崩壊を使用して、組織または生物学的サンプルから解放され
る。いくつかの実施形態では、コラゲナーゼ、トリプシン、またはプロナーゼ等の1つま
たはそれを上回る酵素が、細胞外基質を消化させるために使用される。いくつかの実施形
態では、組織または生物学的サンプルは、培養培地内に設置され(例えば、物理的または
酵素的崩壊の有無を問わず)、解放され、培養培地中で成長される、細胞は、さらなる培
養のために単離されることができ
る。

細胞培養

【0096】

本明細書で使用されるように、細胞培養は、制御条件(例えば、エクスビボ)下で細胞
を維持および/または成長させるための手順を指す。いくつかの実施形態では、細胞は、
細胞成長および複製を助長するための条件、組み換え生成物の発現を助長するための条件

10

20

30

40

50

、分化を助長するための条件（例えば、1つまたはそれを上回る組織特異的細胞タイプに）、またはその2つもしくはそれを上回るの組み合わせ下で培養される。

【0097】

いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、懸濁液中の細胞を培養するために構成される。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、粘着細胞を培養するために構成される。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、2Dまたは3D細胞培養のために構成される。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、1つまたはそれを上回る表面またはマイクロ担体を含み、細胞成長を支持する。いくつかの実施形態では、これらは、細胞外基質成分（例えば、コラーゲン、フィブリン、および/またはラミニン成分）でコーティングされ、接着性質を増加させ、成長および分化のために必要とされる他の信号を提供する。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、ポリアクリルアミドまたはポリエチレングリコール（PEG）ゲル等の1つまたはそれを上回る合成ヒドロゲルを含み、細胞成長を支持する。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、埋設された栄養素（例えば、ある細菌または酵母培養のために、例えば、ゲルまたは藻類）を伴う、固体支持体を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養容器は、液体培養培地を含む。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、細胞は、任意の好適な培養培地のうちの1つ内で培養される。異なる範囲のpH、グルコース濃度、成長因子、および他のサプリメントを有する、異なる培養培地が、異なる細胞タイプまたは異なる用途のために使用されることができる。いくつかの実施形態では、Dulbecco's Modified Eagle培地、Minimum Essential培地、RPMI培地、HAもしくはHAT培地、またはLife Technologiesもしくは他の商業的供給源から利用可能な他の培地等のカスタム細胞培養培地または市販の細胞培養培地が、使用されることができる。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、血清（例えば、ウシ胎児血清、仔ウシ血清、ウマ血清、ブタ血清、または他の血清）を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、血清がない。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、ヒト血小板溶解物（hPL）を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、1つまたはそれを上回る抗生物質（例えば、アクチノマイシンD、アンピシリン、カルベニシリン、セフトキシム、ホスミドマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ペニシリン、ペニシリンストレプトマイシン、ポリミキシンB、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、または任意の他の好適な抗生物質もしくはその2つもしくはそれを上回る任意の組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、1つまたはそれを上回る塩類（例えば、平衡塩類、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム等）を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、炭酸水素ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、細胞培養培地は、1つまたはそれを上回る緩衝剤（例えば、HEPESまたは他の好適なバッファ）を含む。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るサプリメントが、含まれる。サプリメントの非限定的実施例は、還元剤（例えば、2-メルカプトエタノール）、アミノ酸、コレステロールサプリメント、ビタミン、トランスフェリン、界面活性剤（例えば、非イオン界面活性剤）、CHOサプリメント、初代細胞サプリメント、酵母溶液、またはその2つもしくはそれを上回るものの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る成長または分化因子は、細胞培養培地に添加される。成長または分化因子（例えば、WNT系タンパク質、BMP系タンパク質、IGF系タンパク質等）は、個々にまたは組み合わせて、例えば、特定系統への分化を引き起こす異なる因子を含む分化混合物として、添加されることができる。成長または分化因子および液体培地の他の側面は、インキュベータ内で統合される自動化された液体ハンドラを使用して添加されることができる。

20

30

40

【0099】

いくつかの側面では、本明細書に説明されるデバイスおよび方法は、細胞成長のために適切な温度およびガス混合物を提供および維持する。細胞成長条件は、異なる細胞タイプに関して異なり、本明細書に説明されるデバイスは、異なる条件を維持するようにプログ

50

ラムされることができることを理解されたい。いくつかの実施形態では、約 37 および 5 % CO₂ の条件が、哺乳類細胞に関して使用される。

【0100】

いくつかの実施形態では（例えば、付着細胞培養のため）、培養培地は、直接、吸引によって除去され、新しい培地と交換されることができる。いくつかの実施形態では（例えば、非付着 / 懸濁液培養のために）、培地変更は、細胞培養物を遠心分離し、古い培養培地を除去し、それと新しい培地を交換することを伴うことができる。いくつかの実施形態では、遠心分離機が、インキュベータの内部チャンバ内に位置する。いくつかの実施形態では、培養容器は、連続培地交換を可能にする。いくつかの実施形態では、本明細書に説明されるインキュベータは、培養培地の異なる側面を処理、交換、供給、および / または維持し、細胞を支持するために使用され得る、1つまたはそれを上回る構成要素を含んでもよい。インキュベータは、廃棄培地を含むリザーバおよび / または新しい培地を含むリザーバを含んでもよい。そのようなリザーバは、（例えば、一時的貯蔵のために）インキュベータの内側の冷蔵庫またはインキュベータの冷蔵区分内に存在してもよい。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るリザーバが、インキュベータの外側に提供され、液体ハンドラユニット（例えば、吸引器を有する液体ハンドラユニット）またはインキュベータ内の一時的リザーバから供給または引出するために、配管が、インキュベータ空間の内外に提供され、細胞給送、培地変更、および他の関連必要性を促進する。懸濁細胞に関して、デバイス（例えば、細胞分画を促進するための遠心分離機）が、インキュベータ内に提供され、細胞を廃棄培地から分離し、本明細書に提供されるインキュベータの一部として自動化された培地変更を促進してもよい。いくつかの実施形態では、本書は、細胞培養の最適成長のために、細胞培養条件を自動的に監視および調節可能である、コンピュータに接続された細胞培養インキュベータを備える、システムを提供する。

【0101】

いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に説明されるインキュベータ内で継代される。いくつかの実施形態では、細胞培養物は、分裂され、細胞培養物のサブセットは、さらなる成長のために、新しい培養容器に移送される。いくつかの実施形態では（例えば、付着細胞培養のために）、細胞は、新しい培養容器に移送されることに先立って、表面から剥離される（例えば、機械的に、例えば、優しい搔爬を使用して、および / または酵素的に、例えば、トリプシン - EDTA もしくは 1つまたはそれを上回る他の酵素を使用し）。いくつかの実施形態では（例えば、懸濁細胞培養のために）、小体積の細胞培養が、新しい培養容器に移送される。

【0102】

いくつかの実施形態では、細胞培養は、本明細書に説明されるインキュベータおよび容器内での培養の間、他の方法で操作される。例えば、細胞培養は、核酸（例えば、DNA または RNA）でトランスフェクトされる、またはウイルス感染に暴露されてもよい（例えば、組み換えウイルス粒子を使用して、DNA または RNA を送達する）。

【0103】

無菌技法は、使用され、成長および操作の間、細胞培養の汚染を防止または最小限にすることができる。いくつかの実施形態では、細胞培養のために使用される機器（例えば、ピペット、流体取扱デバイス、操作デバイス、他の自動化、またはロボットデバイス等）は、適切な技法を使用して滅菌される。非限定的技法は、本明細書に説明されるように、熱暴露（例えば、高圧蒸気殺菌）、表面消毒（例えば、アルコール、漂白剤、または他の消毒剤を使用して）、照射、および / または消毒ガス（例えば、オゾン、過酸化水素等）への暴露を含む。いくつかの実施形態では、培地は、適切な技法を使用して滅菌される。非限定的技法は、熱暴露（例えば、高圧蒸気殺菌）、抗菌 / 抗ウイルス処置、濾過、および / または照射を含む。

【0104】

いくつかの実施形態では、細胞培養の操作は、無菌条件下、例えば、消毒され、空気が濾過され、潜在的汚染物質を除去した環境（例えば、インキュベータチャンバ）内で実施

10

20

30

40

50

される。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態では、細胞培養は、GMP準拠培地またはGMP準拠液体取扱機器を使用して、標準作業手順（SOP）と併せて方法を実施することを含め、GMP準拠条件下で成長および維持される。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、細胞培養は、監視および/または評価され、汚染を検出することができる。いくつかの実施形態では、異なるタイプの微生物からの細胞による汚染が、検出されることができる。いくつかの実施形態では、マイコプラズマ、細菌、酵母、またはウイルスによる哺乳類細胞培養の汚染は、任意の好適な技法を使用して検出されることができる。いくつかの実施形態では、細胞培養汚染は、汚染（例えば、細菌または酵母による）の特性であって、培養物中で成長されている細胞（例えば、哺乳類細胞）の特性ではない、pH、濁度等の1つまたはそれを上回る培養性質の変化または変化率をアッセイすることによって検出されることができる。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る分子検出アッセイ（例えば、PCR、ELISA、RNA標識、または他の酵素技法）または細胞ベースのアッセイが、汚染（例えば、マイコプラズマ、細菌、酵母、ウイルス、または他の汚染）を検出するために使用されることができる。

10

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、細胞培養は、類似タイプの細胞による汚染（例えば、異なるヒト細胞または異なる哺乳類細胞によって汚染されたヒト細胞株）を検出するように監視および/または評価されることができる。いくつかの実施形態では、細胞培養およびその潜在的汚染は、DNAシーケンシングまたはDNAフィンガプリント法（例えば、短鎖縦列反復配列 - STR - フィンガプリント法）、アイソザイム分析、ヒトリンパ球抗原（HLA）判定、染色体分析、核型分析、細胞形態、または他の技法を使用して評価されることができる。

20

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるデバイスおよび方法を使用して生成される細胞は、後の使用および/または輸送のために、それらを冷凍して保存することができる。いくつかの実施形態では、細胞は、成長および/または分化後、凍結に先立って、凍結保存組成物と混合される。凍結保存組成物は、細胞培養容器に添加されることができる、または細胞は、細胞培養容器から凍結保存容器に凍結保存組成物とともに移送されることができる。凍結保存組成物中に含まれる得る凍結保護物質の非限定的実施例は、DMSO、グリセロール、PEG、スクロース、トレハロース、およびデキストロースを含む。いくつかの実施形態では、凍結装置が、インキュベータ内またはそれに近接して存在し、細胞培養から単離された細胞の凍結を促進してもよい。

30

細胞培養インキュベータ：

【 0 1 0 9 】

本書は、制御条件下（例えば、無菌および/または滅菌条件下）で細胞を培養、操作、および/または監視するためのインキュベータおよび方法に関する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される細胞培養インキュベータは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器内の細胞のインキュベーションのための内部チャンバを画定する、インキュベータキャビネットを含み、内部チャンバは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を保持するように構成される。ある場合には、移送チャンバから内部チャンバへの内部ドアに加え、インキュベータは、外部環境から直接内部チャンバに開放し、例えば、インキュベータが動作していない時間の間、例えば、インキュベータの保守の間、内部チャンバへの代替アクセスを提供する、少なくとも1つの外部ドア（例えば、1、2、3、4、またはそれを上回る外部ドア）を含む。いくつかの実施形態では、インキュベータは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を貯蔵するための内部チャンバ内の貯蔵場所を含む。いくつかの実施形態では、細胞培養容器移送デバイスが、1つまたはそれを上回る細胞培養容器を第1の撮像場所から貯蔵場所および/または貯蔵場所から第1の撮像場所に移動させるために

40

50

インキュベータ内に提供される。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、直方体形状である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、 $1 \text{ フィート}^2 \sim 16 \text{ フィート}^2$ の範囲内の長方形占有面積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、最大約 1 フィート^2 、 2 フィート^2 、 3 フィート^2 、 4 フィート^2 、 5 フィート^2 、 6 フィート^2 、 7 フィート^2 、 8 フィート^2 、 9 フィート^2 、 10 フィート^2 、 11 フィート^2 、 12 フィート^2 、 13 フィート^2 、 14 フィート^2 、 15 フィート^2 、または 16 フィート^2 の長方形占有面積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、 $1 \text{ フィート}^3 \sim 100 \text{ フィート}^3$ の範囲内の総チャンバ体積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、最大約 1 フィート^3 、 5 フィート^3 、 10 フィート^3 、 25 フィート^3 、 50 フィート^3 、または 100 フィート^3 のチャンバ体積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、 $0.09 \text{ m}^2 \sim 1.78 \text{ m}^2$ の範囲内の長方形占有面積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、最大約 0.1 m^2 、 0.2 m^2 、 0.3 m^2 、 0.4 m^2 、 0.5 m^2 、 0.6 m^2 、 0.7 m^2 、 0.8 m^2 、 0.9 m^2 、 1.0 m^2 、 1.1 m^2 、 1.2 m^2 、 1.3 m^2 、 1.4 m^2 、 1.5 m^2 、 1.6 m^2 、または 1.7 m^2 の長方形占有面積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、 $0.03 \text{ m}^3 \sim 3 \text{ m}^3$ の範囲内の総チャンバ体積を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータまたはインキュベータキャビネットは、最大約 0.03 m^3 、 0.1 m^3 、 0.3 m^3 、 1 m^3 、または 3 m^3 のチャンバ体積を有する。

材料

【0111】

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、単壁式である。いくつかの実施形態では、インキュベータは、二重壁式である。いくつかの実施形態では、断熱材が、インキュベータのキャビネットの二重壁間に提供され、キャビネットからの熱損失を制御し、キャビネット内の温度制御を促進する。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットの外壁は、シート金属、例えば、 $14 \sim 20$ の冷間圧延鋼を含む。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットの内壁（例えば、チャンバ表面）は、電解研磨ステンレス鋼を含む。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットの内壁（例えば、チャンバ表面）は、チタン、コバルト-クロム、タンタル、白金、ジルコニウム、ニオブ、ステンレス鋼、およびその合金等の耐腐食性材料を含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットのチャンバ表面は、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）等のポリマー材料、またはパイレンの商標名で公知のポリマー材料を含む。いくつかの実施形態では、チャンバ表面は、ポリマー表面コーティングの中に組み込まれる銅または銀もしくは抗微生物化合物等、抗微生物性を有してもよい。

監視機器

【0112】

いくつかの実施形態では、インキュベータの内側の環境は、インキュベータの内側の（例えば、1つまたはそれを上回る内部チャンバ内の）温度、湿度、二酸化炭素、酸素、および他のガス状成分（例えば、オゾンおよび過酸化水素等の滅菌ガス）を制御するように構成され得る、制御システムによって制御される。いくつかの実施形態では、制御システムは、各内部チャンバ内の環境条件（例えば、温度、湿度、二酸化炭素、酸素および他のガス状成分）を別個に制御する。例えば、敏感な機械的、電子的、および光学構成要素を保護するために、内部チャンバの湿度は、貯蔵場所を有する内部チャンバより低いレベルに維持されてもよい。いくつかの実施形態では、インキュベータはさらに、所定のセンサ

10

20

30

40

50

を伴う監視システムを具備する。監視デバイスの実施例は、限定ではないが、酸素モニタ、二酸化炭素モニタ、オゾンガス検出器、過酸化水素モニタ、およびマルチガスモニタを含む。例えば、いくつかの実施形態では、インキュベータは、有利には、温度、空気純度、汚染レベル、pH、湿度、N₂、CO₂、O₂、および光を含み得る、細胞成長に関連する異なるパラメータに応答する複数のセンサを含む。本監視システムを用いて、インキュベータ内のパラメータは、センサを使用して、培養またはプロセスの持続時間にわたって測定されることができる。いくつかの実施形態では、センサによって測定されたパラメータは、本明細書に議論されるように、さらなる処理のために、監視システムによって、回線を介して、コンピュータ制御式監視および制御システムに伝送される。

【0113】

いくつかの実施形態では、環境監視システムは、本明細書に説明されるインキュベータと併用されることができる。いくつかの実施形態では、温度、空気組成物（例えば、CO₂濃度、O₂濃度等）、および/またはシステムの湿度の測定を提供する、1つまたはそれを上回るセンサが、インキュベータと関連付けられる（例えば、インキュベータキャビネット内に嵌合される）ことができる。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るそのようなセンサは、インキュベータの一部として組み込まれる（例えば、インキュベータの内壁またはドアに取り付けられる、それと一体型である、またはそれに別様に接続される）ことができる。ある場合には、1つまたはそれを上回るセンサは、インキュベータキャビネットの外側または内側の任意の好適な場所に位置付けられることができる（例えば、移送チャンバおよび/または内部チャンバ内、例えば、内壁および/または上側または下側内部表面に取り付けられる）。

【0114】

いくつかの実施形態では、ガスセンサが、リアルタイムで、センサと接触するガス（例えば、キャビネット内のガスまたは周囲空気）の濃度をパーセント、百分率、または任意の他の標準的単位で読取値を提供することができるように提供される。本明細書に提供される方法およびインキュベータにおいて使用するためのガスセンサは、CO₂センサ、O₂センサ、N₂センサ、オゾンガス検出器、過酸化水素モニタ、マルチガスモニタ、およびCOセンサを含む。そのようなセンサは、いくつかの商業的供給源から利用可能である。ある場合には、インキュベータの環境は、本明細書に説明されるセンサによって提供される情報に基づいて変調または制御されてもよい。例えば、インキュベータ内のCO₂のレベルは、望ましい濃度より低いCO₂がインキュベータ内に存在することのCO₂センサからのインジケーションに応じて増加されてもよい。

【0115】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る加熱または冷却要素が、インキュベータ内の温度を制御する目的のために、インキュベータ内に組み込まれることができる（例えば、キャビネットまたはドアの内側表面上に、および/またはキャビネットの壁ならびに/もしくは基部のうちの1つまたはそれを上回るものに統合される）。いくつかの実施形態では、加熱要素が、液体、例えば、細胞培養培地または他の試薬を解凍するために使用されることができる。

【0116】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回る空気もしくは酸素源、炭素フィルタ、および/または1つまたはそれを上回る加湿もしくは脱湿システムが、インキュベータに接続され、インキュベータ内の酸素、二酸化炭素、および/または湿度のレベルを制御するように構成される（例えば、インキュベータ内またはそこに取り付けられる、1つまたはそれを上回るセンサからの信号に応答して）。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るコントローラは、センサおよび他のシステムに取り付けられ、インキュベータの内部環境を制御する。

【0117】

いくつかの実施形態では、インキュベータは、1つまたはそれを上回る光源（例えば、白熱電球、LED、UVまたは他の光源）を含むことができる。これらは、インキュベータ

10

20

30

40

50

タ内に設置され、キャビネット内の領域を照明することができる。いくつかの実施形態では、培養システム動作は、インキュベータ内または外側に設置され得る、カメラまたは他の光敏感なデバイスを使用して監視される。いくつかの実施形態では、光源は、殺菌光源である。例えば、UVランプが、移送チャンバおよび/またはインキュベータの内部チャンバ内に位置してもよい。

【0118】

いくつかの実施形態では、インキュベータは、インキュベータ内からの可視光または他の光波長がインキュベータの外側に設置されたカメラまたは他の光敏感なデバイスによって検出されることを可能にする、透明オブジェクト（例えば、窓）を含む。いくつかの実施形態では、透明オブジェクトの内側表面は、内側表面上に蓄積し（例えば、空気インキュベータの内側の湿った空気に起因する）、システムの監視に干渉し得る、結露を防止または除去するために、払拭されることができる（例えば、キャビネットの内側から）。いくつかの実施形態では、表面は、コントローラによって自動的に制御される、ワイパによって払拭されることができる。

10

シール

【0119】

いくつかの実施形態では、培養キャビネットは、インキュベータキャビネットが滅菌された後、閉鎖されてシールされると、無菌性を保存する、窓、ドア、または開口部を含む。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットの各シールは、閾値レベルの圧力（例えば、最大1 atm）まで気密である。いくつかの実施形態では、ガスケットが、所望のレベルのシール能力を確実にするために提供される。一般に、「ガスケット」は、概して、圧縮下にある間、2つの物体間の漏出を防止するために、2つの物体間の空間を充填する、機械的シールとして理解される。ガスケットは、一般に、ガスケットペーパー、ゴム、シリコン、金属、コルク、フェルト、ネオプレン、ニトリルゴム、ガラス繊維、またはプラスチックポリマー（ポリクロトリフルオロエチレン等）等のシート材料から切断することによって生成される。多くの場合、ガスケットは、変形し、任意の若干の不規則性を含むために設計される空間を緊密に充填可能であるように、ある程度の降伏を提供する材料から作製されることが望ましい。いくつかの実施形態では、ガスケットは、適切に機能するために、シーラントのガスケット表面への直接塗布と併用されることができる。いくつかの実施形態では、ガスケット材料は、二酸化炭素またはオゾンと反応しない独立気泡ネオプレンフォームを含むことができる。

20

30

移送デバイス

【0120】

本明細書に開示されるインキュベータは、典型的には、1つまたはそれを上回るアイテムを、例えば、インキュベータ内の第1の場所から第2の場所に移動させるために、1つまたはそれを上回る移送デバイスを含む。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るアイテムは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器（例えば、容器（500））である。他の実施形態では、1つまたはそれを上回るアイテムは、1つまたはそれを上回る細胞培養容器の保守のために有用であって、限定ではないが、ピペット、毛細管、液体（例えば、細胞培養培地）、栄養素、および他の材料を含む。いくつかの実施形態では、移送デバイスは、ロボットアームを含む。いくつかの実施形態では、ロボットアームは、インキュベータキャビネットの内側表面（例えば、内壁、基部等）に沿って種々の方向に延設されるレールまたはコンベヤに沿って移動し得る、インキュベータキャビネット内のプラットフォームを含む。いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、1つを上回る（例えば、2、3、4、または5つ、またはそれを上回る）ロボットアームとともに構成され、器具のスループットを増加させ、ロボットアームのうちの1つの故障の場合、冗長性を提供してもよい。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、移送デバイスはさらに、ロボットアームに結合される、グリッパアセンブリを含む。いくつかの実施形態では、グリッパアセンブリは、ロボットアーム

50

ムの端部上に搭載される、1つまたはそれを上回るグリッパを含み、各グリッパは、2つまたはそれを上回る（例えば、3、4、5、またはそれを上回る）グリッパフィンガを有する。いくつかの実施形態では、ロボットアーム上のグリッパフィンガはそれぞれ、溝、摩擦プレート、ゴムパッド、または他の把持表面を有する。把持表面は、フィンガが、キャビネット内の種々のタイプのコンテナ（例えば、培養容器）を把持および輸送することを可能にすることができる。いくつかの実施形態では、ロボットアームは、グリッパアセンブリまたはプラットフォームのいずれかに結合される絶対エンコーダ、またはグリッパアセンブリおよび/またはプラットフォーム毎の別個の絶対エンコーダを有し、ロボットアームが、障害物に衝突せずに、安全にホームに戻り得る位置にある（例えば、静置または貯蔵構成および/または場所もしくは動作座標系の起点に戻される）かどうかを判定してもよい。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、ある状況では、ロボットアームの到達範囲は、インキュベータキャビネットのある面積まで延在しないことが望ましくあり得るため、ロボットアームは、代わりに、例えば、軸（例えば、 x -軸、 y -軸）に沿って移動し、ロボットアームが到達することができない、それらの場所の少なくともいくつかへのアクセスを提供する、インキュベータキャビネット床または他の表面上に位置する、シャトルまたはコンベヤベルトの中にコンテナを挿入する、もしくはそこからコンテナを除去することによって、これらの場所に到達してもよい。

【0123】

20

いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、外部アッセイまたは実験室自動化システムと併用されるように設計される。例えば、いくつかの実施形態では、インキュベータキャビネットは、フィンガが、培養容器または他のコンテナもしくは構成要素を実験室自動化システムの輸送ラインからインキュベータキャビネットの中に輸送する、または外部アッセイ構成要素をインキュベータのキャビネットの中および/または外に輸送するために十分な到達範囲を伴って、グリッパアームがインキュベータのキャビネットの外側を駆動することを可能にするために十分に大きい開口部を有する、ドアを有してもよい。

【0124】

いくつかの実施形態では、ロボットアームは、とりわけ、培養容器を搬送するように設計されており、その場合、ロボットアームの移動は、そのような容器の急激な動きもしくは加速または容器からのサンプルの溢流を生じさせ得る他の移動を防止するように制御される。いくつかの実施形態では、ロボットアームは、とりわけ、培養容器を搬送するように設計され、その場合、ロボットアームの移動は、新しく播種された細胞を培養容器の具体的面積内に凝集/集中させるようなそのような容器の移動を防止するように制御される。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、ロボットアームは、容器または他のコンテナをインキュベータキャビネット内の具体的位置間で輸送するため、ロボットアームまたはインキュベータの他の構成要素は、容器または他のコンテナが位置する場所を精密に追跡するように設計されることができる。ある場合には、ロボットアームが使用され得る、インキュベータキャビネット内には、インキュベータキャビネットの他の構成要素またはインキュベータキャビネットの壁が位置する、したがって、ロボットアームのある移動が限定され得るような面積が存在する可能性が高い。これらの場合、ホーム機構が、アームの種々のモータ（例えば、 x -モータ、シータ-モータおよび z -モータ）毎に使用され、電源投入された後、またはロボットアームが別のオブジェクトと衝突する場合、動作を再開する前に、ロボットアームを既知の場所に適切に位置付けることができる。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、無停電電力供給源（「UPS」）が、インキュベータキャビネットにもしくはその中に取り付けられるか、またはそれとともに含有され、種々の自動化およびサンプル情報の保存ならびに進行中の任意の輸送または移送プロセス（例えば、

50

ロボットアームによってその目的地に搬送されているコンテナまたは容器の輸送)の完了を含む、インキュベータ動作の正常シャットダウンを可能にする。オペレータは、可聴信号、視覚的信号、電子信号(例えば、電子メールまたはテキストメッセージ)によって、またはある他の様式において、インキュベータの無許可開放に対してアラートされてもよい。

【0127】

いくつかの実施形態では、センサまたは他の特徴が、インキュベータの1つまたはそれを上回るドアが開放されると(例えば、外部または内部ドア等のインキュベータキャビネットドアが開放されると)、それを検出するために提供される。そのような特徴は、オペレータが、無菌性を脅かす、生成物を駄目にする、アッセイまたは実験を損なわせ得る等、インキュベータ(例えば、インキュベータキャビネット)の任意の予定外または無許可の開放を追跡もしくは警告されることを可能にするため、有用である。

10

【0128】

いくつかの実施形態では、無線周波数ビーコンまたは他の信号源が、インキュベータキャビネット内の1つまたはそれを上回るデバイス内の場所を判定するために使用され得る、インキュベータ(例えば、インキュベータキャビネット)内に位置する(例えば、信号を検出し、それを使用して、その場所を判定することができる、センサを有するデバイス)。いくつかの実施形態では、デバイスは、信号源を有し得、センサは、インキュベータキャビネットのチャンパのうちの1つまたはそれを上回るもの内に位置し得る(例えば、内部チャンパの内部表面上に位置する)。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、光信号またはレーザ(例えば、レーザ信号のグリッド)が、インキュベータキャビネット内の1つまたはそれを上回るデバイスもしくは構成要素の場所を判定するために使用されることができる。そのような情報は、例えば、有線または無線で、外部コンピュータまたは監視ステーションに通信されることができる。情報は、インキュベータキャビネット内の移送デバイス、例えば、ロボットアームの動作を制御し、移送デバイスが、インキュベータキャビネット内でデバイスまたはアイテムを適切に握持、操作、または操縦し得ることを確実にするために使用されることができる。

【0130】

いくつかの実施形態では、コンテナまたは容器がインキュベータキャビネット内に運ばれる前に、ユーザは、インキュベータキャビネットの中に挿入されている特定のコンテナ、容器、原料、または細胞に基づいて、自動化システムプロトコルを選択することができる。インキュベータおよび/または1つもしくはそれを上回るインキュベータ構成要素ならびに成長されている細胞に関連する関連情報が、データシステムの中に打ち込まれることができる。例えば、バーコード(例えば、1Dまたは2Dバーコード)等の1つまたはそれを上回る識別子が、コンテナまたは容器上に設置されることができ、コンテナのタイプ、コンテナの内容物、コンテナ内のサンプル上で実施されるべきアッセイまたは操作等の他の有意な情報が、規定されることができる。いくつかの実施形態では、インキュベータシステムおよび/または細胞に関連する情報は、別個のデータシステム上の1つまたはそれを上回るバーコードまたはそれらの組み合わせ内に含有されることができる。ユーザはまた、容器もしくは他のコンテナの寸法(例えば、高さ、直径)を識別する情報を打ち込んでもよい、またはシステム自体が、容器もしくは他のコンテナの高さもしくは他の寸法を判定するように構成されることができる。本情報を使用して、ロボットアームは、分析モジュールがアッセイもしくは他の操作を容器内で成長される細胞に実施する準備ができるとき、またはアッセイもしくは操作の実施が完了するとき等、特定のコンテナを輸送するように要求されてもよい。

30

40

コンピュータおよび制御機器

【0131】

本明細書に提供されるインキュベータは、センサ、環境制御システム、ロボット等を含む、いくつかの構成要素を含み、これは、コンピュータ、プロセッサ、マイクロコントロ

50

ーラ、または他のコントローラの指示でともに動作してもよい。構成要素は、例えば、移送デバイス（例えば、ロボットアーム）、液体取扱デバイス、培養容器を送達するための送達システム、インキュベータキャビネットへもしくはそこからの開示されるビペット先端または他の構成要素に取り付けられるマニピュレータ、インキュベータキャビネットの温度および他の環境側面を制御するための環境制御システム、ドア動作システム、撮像または検出システム、および細胞培養アッセイシステムを含んでもよい。

【0132】

ある場合には、細胞培養インキュベータおよび／またはその中に提供されるか、もしくはそれとインターフェースをとる構成要素の動作の制御等の動作は、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組み合わせを使用して実装されてもよい。ソフトウェア内に実装されると、ソフトウェアコードは、単一構成要素内に提供される、または複数の構成要素間に分散されるかどうかにかかわらず、任意の好適なプロセッサまたはプロセッサの集合上で実行されることができる。そのようなプロセッサは、1つまたはそれを上回るプロセッサを集積回路構成要素内に伴う、集積回路として実装されてもよい。プロセッサは、任意の好適な形式における回路を使用して実装されてもよい。

10

【0133】

コンピュータは、ラック搭載型コンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、またはタブレットコンピュータ等のいくつかの形態のいずれかで具現化されてもよい。加えて、コンピュータは、携帯情報端末（PDA）、スマートフォン、またはインキュベータ自体を含む、任意の他の好適なポータブル、モバイル、または固定電子デバイスを含む、概して、コンピュータと見なされないが、好適な処理能力を伴う、デバイス内に埋設されてもよい。

20

【0134】

ある場合には、コンピュータは、1つまたはそれを上回る入力および出力デバイスを有してもよい。これらのデバイスは、とりわけ、ユーザインターフェースを提示するために使用されることができる。ユーザインターフェースを提供するために使用され得る、出力デバイスの実施例は、出力の視覚的提示のためのプリンタまたはディスプレイ画面および出力の可聴提示のためのスピーカまたは他の音発生デバイスを含む。ユーザインターフェースのために使用され得る、入力デバイスの実施例は、キーボード、およびマウス等のポインティングデバイス、タッチパッド、ならびにディジタイジングタブレット等を含む。他の実施例では、コンピュータは、音声認識を通して、または他の可聴フォーマットで、可視ジェスチャを通して、触知入力（例えば、振動、触覚、および／または他の力を含む）を通して、または任意のそれらの組み合わせで入力情報を受信してもよい。

30

【0135】

1つまたはそれを上回るコンピュータは、企業ネットワークまたはインターネット等のローカルエリアネットワークまたは広域ネットワークを含む、任意の好適な形態において、1つまたはそれを上回るネットワークによって相互接続されてもよい。そのようなネットワークは、任意の好適な技術に基づいてもよく、任意の好適なプロトコルに従って動作してもよく、無線ネットワーク、有線ネットワーク、または光ファイバネットワークを含んでもよい。

40

【0136】

本明細書に概略された種々の方法またはプロセスは、種々のオペレーティングシステムもしくはプラットフォームのうちの任意の1つを採用する、1つまたはそれを上回るプロセッサ上で実行可能なソフトウェアとしてコード化されてもよい。そのようなソフトウェアは、いくつかの好適なプログラミング言語および／またはプログラミングもしくはスクリプティングツールのいずれかを使用して書き込まれてもよく、フレームワークまたは仮想機械上で実行される、実行可能機械言語コードもしくは中間コードとしてコンパイルされてもよい。

【0137】

本明細書に提供される方法またはプロセスを制御するための1つもしくはそれを上回る

50

アルゴリズムは、1つまたはそれを上回る構成要素もしくは他のプロセッサ上で実行されると、本明細書に説明される種々の方法またはプロセスを実装する方法を行う、1つまたはそれを上回るプログラムでエンコードされた可読記憶媒体（または複数の可読媒体）（例えば、コンピュータメモリ、1つまたはそれを上回るフロッピディスク、コンパクトディスク（CD）、光学ディスク、デジタルビデオディスク（DVD）、磁気テープ、フラッシュメモリ、フィールドプログラマブルゲートアレイもしくは他の半導体デバイス内の回路構成、または他の有形記憶媒体）として具現化されてもよい。

【0138】

いくつかの実施形態では、コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータ実行可能命令を非一過性形態で提供するために十分な時間にわたって情報を留保してもよい。そのようなコンピュータ可読記憶媒体または複数の記憶は、その上に記憶されるプログラムまたは複数のプログラムが、1つまたはそれを上回る異なるコンピュータまたは他のプロセッサ上にロードされ、本明細書に説明される方法またはプロセスの種々の側面を実装し得るように、トランスポート可能であることができる。本明細書で使用されるように、用語「コンピュータ可読記憶媒体」は、製造物（例えば、製造品）または機械と見なされ得る、コンピュータ可読媒体のみを包含する。代替として、または加えて、本明細書に説明される方法またはプロセスは、伝搬信号等のコンピュータ可読記憶媒体以外のコンピュータ可読媒体として具現化されてもよい。

10

【0139】

用語「プログラム」または「ソフトウェア」は、本明細書では、コンピュータまたは他のプロセッサをプログラムし、本明細書に説明される方法またはプロセスの種々の側面を実装するために採用され得る、任意のタイプのコードまたは実行可能命令のセットを指すために一般的意味で使用される。加えて、本実施形態の一側面によると、実行されると、本明細書に説明される方法またはプロセスを行う、1つまたはそれを上回るプログラムは、単一コンピュータまたはプロセッサ上に常駐する必要はなく、いくつかの異なるコンピュータまたはプロセッサ間にモジュール式方式で分散され、種々の手順または動作を実装してもよいことを理解されたい。

20

【0140】

実行可能命令は、1つまたはそれを上回るコンピュータもしくは他のデバイスによって実行される、プログラムモジュール等、多くの形態にあってもよい。概して、プログラムモジュールは、特定のタスクを行う、または特定の抽象データタイプを実装する、ルーチン、プログラム、オブジェクト、構成要素、データ構造等を含む。典型的には、プログラムモジュールの機能性は、種々の実施形態では、所望に応じて組み合わせられる、または分散されてもよい。

30

【0141】

また、データ構造は、任意の好適な形態でコンピュータ可読媒体内に記憶されてもよい。データ記憶の非限定的実施例は、構造化、非構造化、ローカル、分散、短期、および/または長期記憶を含む。データを連通するために使用され得る、プロトコルの非限定的実施例は、専用および/または産業標準的プロトコル（例えば、HTTP、HTML、XML、JSON、SQL、ウェブサービス、テキスト、スプレッドシート等、または任意のそれらの組み合わせ）を含む。例証の便宜上、データ構造は、データ構造内の場所を通して関連するフィールドを有するように示され得る。そのような関係は同様に、フィールド間の関係を伝達するコンピュータ可読媒体内の場所とともにフィールドのための記憶を割り当てることによって達成されてもよい。しかしながら、データ要素間の関係を確立する、ポインタ、タグ、または他の機構の使用を通してを含む、任意の好適な機構が、データ構造のフィールド内の情報間の関係を確立するために使用されてもよい。

40

【0142】

いくつかの実施形態では、インキュベータの動作に関連する情報（例えば、温度、湿度、ガス組成物、画像、細胞培養条件等、または任意のそれらの組み合わせ）は、インキュベータと関連付けられた（例えば、インキュベータキャビネット内に位置する、またはイ

50

ンキュベータ内であるが、インキュベータキャビネットの外側に位置する) 1つまたはそれを上回るセンサから得られることができ、コンピュータ可読媒体内に記憶され、細胞培養インキュベーションの間、条件についての情報を提供することができる。いくつかの実施形態では、可読媒体は、データベースを備える。いくつかの実施形態では、該データベースは、単一インキュベータからのデータを含む。いくつかの実施形態では、該データベースは、複数のインキュベータからのデータを含む。いくつかの実施形態では、データは、改竄防止様式で記憶される。いくつかの実施形態では、器具(例えば、インキュベータ)によって生成された全てのデータが、記憶される。いくつかの実施形態では、データのサブセットが、記憶される。

【0143】

10

種々の実施形態では、構成要素(例えば、コンピュータ)は、インキュベータの内側で行われる種々のプロセスを制御する。例えば、コンピュータは、制御機器(例えば、マニピュレータ、撮像機、流体取扱システム等)に指示してもよい。いくつかの実施形態では、コンピュータは、細胞培養の撮像、細胞の取り上げ、細胞の間引き(例えば、細胞集塊の除去)、細胞培養条件の監視、細胞培養条件の調節、インキュベータ内の細胞培養容器移動の追跡、および/または前述のプロセスのいずれかのスケジューリングを制御する。

細胞アッセイ

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータキャビネットは、細胞成長、生存率、または細胞の他の側面を監視する目的のために、顕微鏡または他の撮像機もしくは他のデバイスとともに構成される。いくつかの実施形態では、顕微鏡または撮像機は、画像ベースの表現型スクリーニングまたはアッセイ等、インキュベータキャビネット内で実施されるアッセイと併用される。

20

【0145】

ある実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータは、1つまたはそれを上回るアッセイが、インキュベータキャビネットまたはインキュベータキャビネットに動作可能に接続されるチャンバ、例えば、インキュベータの一部である別個のアッセイチャンバ内で実施されることを可能にするように構成される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータは、細胞計数アッセイ、複製標識化アッセイ、細胞膜統合性アッセイ、細胞ATPに基づく生存率アッセイ、ミトコンドリアレダクターゼ活性アッセイ、カスパーゼ活性アッセイ、アネキシンV染色アッセイ、DNA含有量アッセイ、DNA分解アッセイ、核断片化アッセイ、またはそれらの組み合わせの実施を可能にするように構成される。他の例示的アッセイは、BrdU、EdU、またはH3-チミジン組み込みアッセイ;ヘキスト染色、DAPI、アクチノマイシンD、7-アミノアクチノマイシンD、またはヨウ化プロピジウム等の核酸染色を使用するDNA含有量アッセイ;AlamarBlue、MTT、XTT、およびCellTitre Glo等の細胞代謝アッセイ;核断片化アッセイ;細胞質ヒストン関連DNA断片化アッセイ;PARP切断アッセイ;ならびにTUNEL染色アッセイを含む。

30

処置および実験介入

【0146】

40

ある実施形態では、本明細書に提供されるインキュベータは、インキュベータキャビネット内の高スループットスクリーニング(HTS)を可能にするように構成される。いくつかの実施形態では、HTSは、最大で、例えば、100,000化合物/日の試験を指す。いくつかの実施形態では、スクリーニングアッセイは、マルチウェルフォーマット、例えば、96-ウェル、384-ウェルフォーマット、または1,536-ウェルフォーマットで実施されてもよく、自動化されたプロトコルを使用して実施されることができる。そのような高スループットアッセイでは、1日で数千個の異なる化合物または組成物をスクリーニング可能である。特に、マイクロタイタープレートの各ウェルは、選択された試験化合物に対して別個のアッセイを起動するために使用されることができる、または濃度もしくはインキュベーション時間効果が観察されるべき場合、複数のウェルが、単一化

50

化合物の試験サンプルを含むことができる。1日あたり多くのプレートをアッセイすることが可能であって、最大約6,000、20,000、50,000、または100,000個を上回る異なる化合物のためのアッセイスクリーニングが、アッセイを使用して可能である。典型的には、本明細書に説明されるアッセイのHTS実装は、自動化の使用を伴う。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを上回るロボットアームを含む、統合されたロボットシステムが、化合物、細胞、および/または試薬添加、混合、インキュベーション、および最後に、読取または検出のために、複数のアッセイステーション間でアッセイマイクロプレートを輸送する。いくつかの側面では、HTSアッセイは、多くのプレートを同時に調製、インキュベート、および分析することを含み、データ収集プロセスをさらに加速させてもよい。

10

【0147】

いくつかの実施形態では、アッセイは、試験細胞、対照細胞、および1つまたはそれを上回る試験化合物、例えば、10、100、1000、10,000個、またはそれを上回る試験化合物を含むことができる。細胞および試験剤が、細胞に及ぼす試験化合物の影響を査定するために好適な様式において、1つまたはそれを上回る容器内に配列されることができる。これらのアッセイは、本明細書に説明される1つまたはそれを上回るインキュベータの1つまたはそれを上回るインキュベータキャビネット内で実施されることができる。典型的には、容器は、好適な組織培養培地を含有し、試験化合物が、組織培養培地内に存在し、自動化された方式において、本明細書に提供されるインキュベータのインキュベータキャビネット内の培養培地に送達されてもよい。特定の細胞タイプを培養するために適切な培地が、使用のために選択されることができる。いくつかの実施形態では、培地は、血清または組織抽出物がない、もしくは本質的にないが、他の実施形態では、そのような成分が、存在する。いくつかの実施形態では、細胞は、プラスチックまたはガラス表面上で培養される。

20

【0148】

前述の側面および実施形態は、任意の好適な組み合わせで採用されてもよく、本発明は、本点において限定されない。

【0149】

本発明の側面は、ある例証的实施形態および図を参照して本明細書に説明されることを理解されたい。本明細書に説明される例証的实施形態は、必ずしも、全ての本発明の側面を示すことを意図しておらず、むしろ、いくつかの例証的实施形態を説明するために使用される。したがって、本発明の側面は、例証的实施形態に照らして狭義に解釈されることを意図するものではない。加えて、本発明の側面は、単独で、または本発明の他の側面との任意の好適な組み合わせにおいて、使用されてもよいことを理解されたい。

30

【0150】

したがって、本発明の少なくとも1つの実施形態のいくつかの側面が説明され、種々の改変、修正、および改良が、当業者に容易に想起されることが理解される。そのような改変、修正、および改良は、本開示の一部であると意図され、本発明の精神および範囲内であることが意図される。故に、前述の説明および図面は、一例にすぎない。

【0151】

40

本発明のいくつかの実施形態を本明細書で説明および図示したが、当業者であれば、本明細書で説明される機能を果たし、および/または、結果ならびに/もしくは利点のうちの1つまたはそれを上回るものを得るための種々の他の手段および/または構造を容易に想定し、そのような変形例および/もしくは修正のそれぞれは、本発明の範囲内であると見なされる。より一般的には、当業者であれば、本明細書で説明される全パラメータ、寸法、材料、および構成は、例示的となるように意図されており、実際のパラメータ、寸法、材料、および/または構成は、本発明の教示が使用される、1つまたは複数の具体的用途に依存することを、容易に理解するであろう。当業者であれば、日常的にすぎない実験を使用して、本明細書で説明される本発明の具体的実施形態の多くの同等物を認識するか、または確認することができるであろう。したがって、前述の実施形態は、一例のみとし

50

て提示され、添付の請求項およびその同等物の範囲内で、具体的に説明およびならびに請求される以外の方法で本発明が実践されてもよいことを理解されたい。本発明は、本明細書で説明される、各個別の特徴、システム、部品、材料、および/または方法を対象とする。加えて、そのような特徴、システム、部品、材料、および/または方法が相互に矛盾していなければ、その2つまたはそれを上回るような特徴、システム、部品、材料、および/または方法の任意の組み合わせが、本発明の範囲内に含まれる。

本明細書および本請求項で使用されるような、「1つの」という不定冠詞は、明確にそれとは反対に示されない限り、「少なくとも1つの」を意味すると理解されたい。

【0152】

本明細書および本請求項で使用されるような、「および/または」という語句は、そのように結合される要素、例えば、ある場合では接合的に存在し、他の場合では離散的に存在する要素の「いずれか一方または両方」を意味すると理解されたい。明確にそれとは反対に示されない限り、「および/または」という節によって具体的に識別される要素と関係するか、無関係であるかにかかわらず、それらの具体的に識別される要素以外に、他の要素が随意で存在してもよい。したがって、非限定的な例として、「Aおよび/またはB」の参照は、「～を備える」等の非制約的な用語と併せて使用されると、一実施形態では、BのないA（随意でB以外の要素を含む）を指し、別の実施形態では、AのないB（随意でA以外の要素を含む）を指し、さらに別の実施形態では、AおよびBの両方（随意で他の要素を含む）等を指すことができる。

【0153】

本明細書および本請求項で使用されるような、「または」は、上記で定義されるような「および/または」と同じ意味を有すると理解されたい。例えば、一覧中のアイテムを分離するときに、「または」あるいは「および/または」は、包括的であるとして解釈されるものであり、例えば、少なくとも1つを含むが、多数の要素または要素の一覧のうちの2つまたはそれを上回るものと、随意で、付加的な非記載アイテムも含む。「～のうちの1つのみ」または「～のうちの正確に1つ」等、明確にそれとは反対に示される用語のみ、または、請求項で使用されるときに、「～から成る」が、多数の要素または要素の一覧のうちの正確に1つの包含を指すであろう。一般に、本明細書で使用されるような「または」という用語は、「いずれか一方」、「～のうちの1つ」、「～のうちの1つのみ」、または「～のうちの正確に1つ」等、排他性の用語が先行すると、排他的代替物（例えば、「一方または他方であるが、両方ではない」としてのみ解釈されるものである。「本質的に～から成る」は、請求項で使用されると、特許法の分野で使用されるような、その通常の意味を有するものである。

【0154】

本明細書および本請求項で使用されるような、1つまたはそれを上回る要素の一覧を参照した「少なくとも1つ」という語句は、要素の一覧中の要素のうちのいずれか1つまたはそれを上回るものから選択される、少なくとも1つの要素を意味するが、要素の一覧内で具体的に記載される、あらゆる要素のうちの少なくとも1つを必ずしも含むとは限らず、要素の一覧中の要素の任意の組み合わせを除外しないことを理解されたい。この定義はまた、「少なくとも1つ」という語句が指す要素の一覧内で具体的に識別される要素と関係するか、無関係であるかにかかわらず、それらの具体的に識別される要素以外の要素が随意で存在してもよいことも許容する。したがって、非限定的な例として、「AおよびBのうちの少なくとも1つ」（または同等に、「AまたはBのうちの少なくとも1つ」、または同等に、「Aおよび/またはBのうちの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在しない、随意で1つを上回るものを含む、少なくとも1つのA（随意でB以外の要素を含む）を指し、別の実施形態では、Aが存在しない、随意で1つを上回るものを含む、少なくとも1つのB（随意でA以外の要素を含む）を指し、さらに別の実施形態では、随意で1つを上回るものを含む、少なくとも1つのA、および、随意で1つを上回るものを含む、少なくとも1つのB（随意で他の要素を含む）等を指すことができる。

【0155】

請求項ならびに上記の明細書では、「～を備える」、「～を含む」、「～を担持する」、「～を有する」、「～を含む」、「～を伴う」、「～を保持する」および同等物等の全移行句は非制約的である、すなわち、「～を含むが、それらに限定されない」を意味すると理解されたい。「～から成る」および「本質的に～から成る」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に規定されているように、それぞれ、制約的または半制約的な移行句となるものである。

【0156】

請求項要素を修飾するための請求項における「第1」、「第2」、「第3」等の序数用語の使用自体は、任意の優先順位、先行、または別のものに先行する1つの請求項要素の順序、または方法の作用が行われる時間的順序を示すものではなく、単に、ある名称を有する1つの請求項要素を（序数用語の使用がない場合）同一名称を有する別の要素から分化し、請求項要素を分化するための標識として使用される。

10

【0157】

また、そうではないことが明確に示されない限り、1つを上回るステップまたは作用を含む、本明細書に請求される任意の方法では、方法のステップまたは作用の順序は、必ずしも、方法のステップまたは作用の順序が列挙される順序に限定されないことを理解されたい。

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

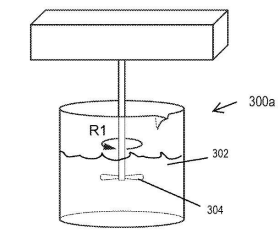


FIG. 1A
先行技術

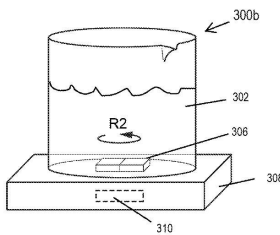


FIG. 1B
先行技術

【図 2 A】

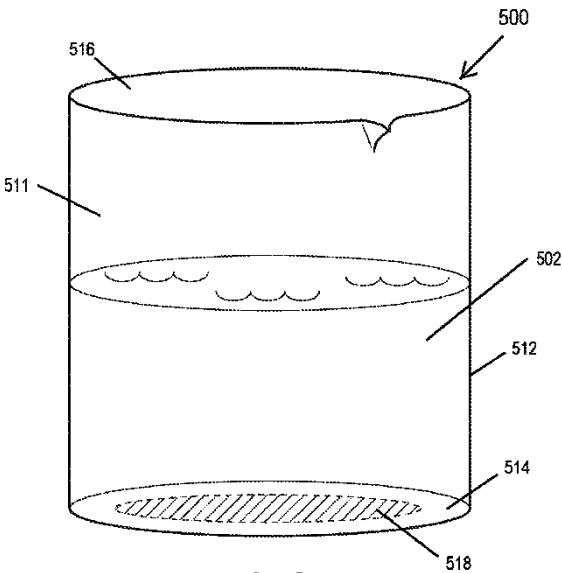


FIG. 2A

【図 2 B】

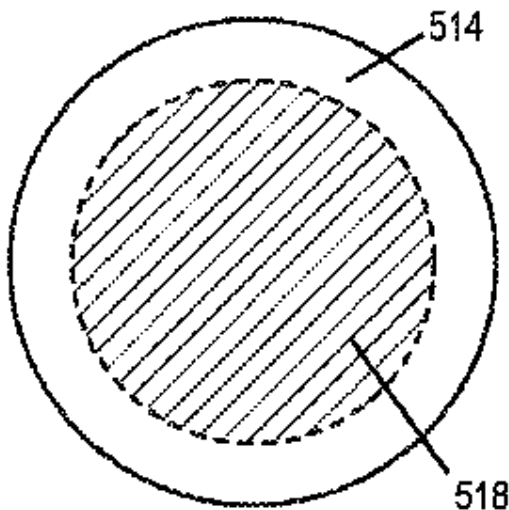


FIG. 2B

【図 2 C】

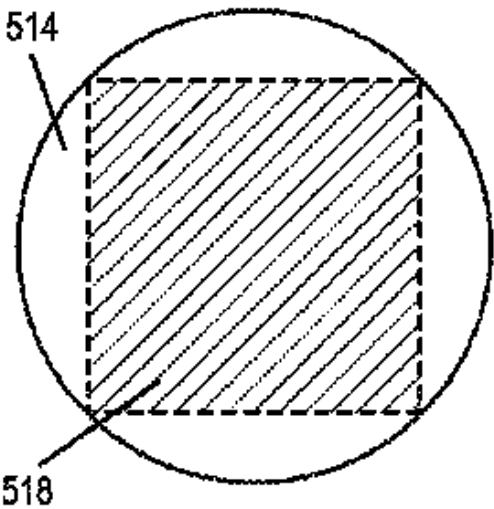


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【図 2 D】

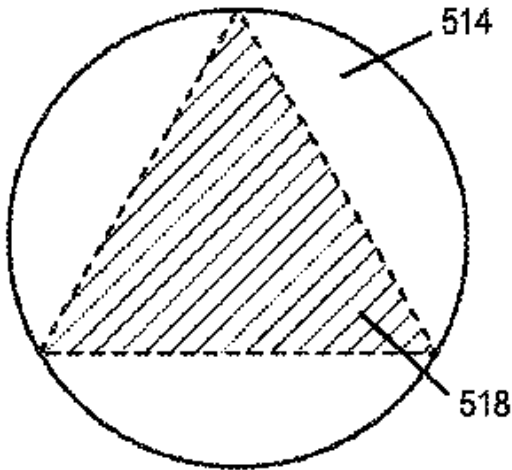


FIG. 2D

【図 2 E】

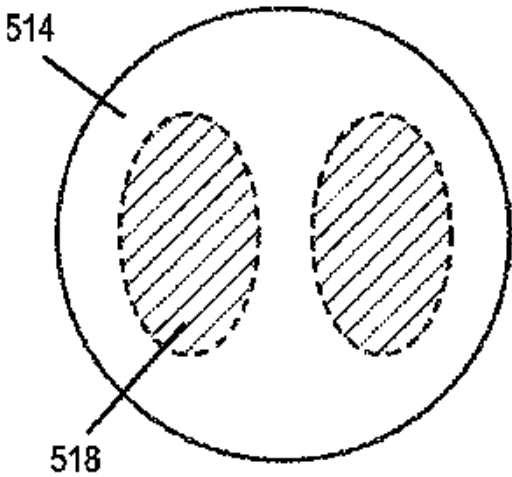


FIG. 2E

【図 3】

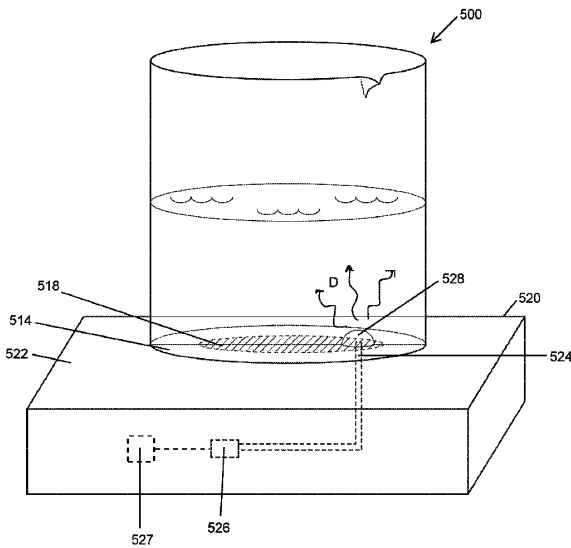


FIG. 3

【図 4】

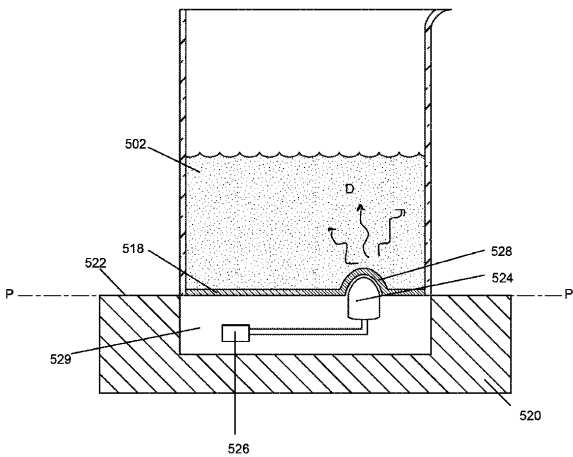


FIG. 4

10

20

30

40

50

【図 5 A】

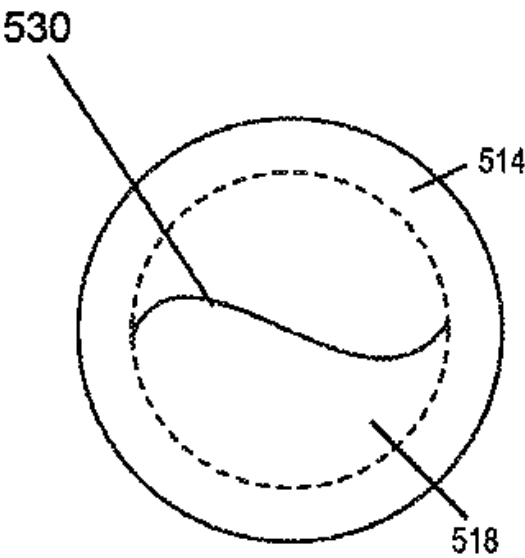


FIG. 5A

【図 5 B】

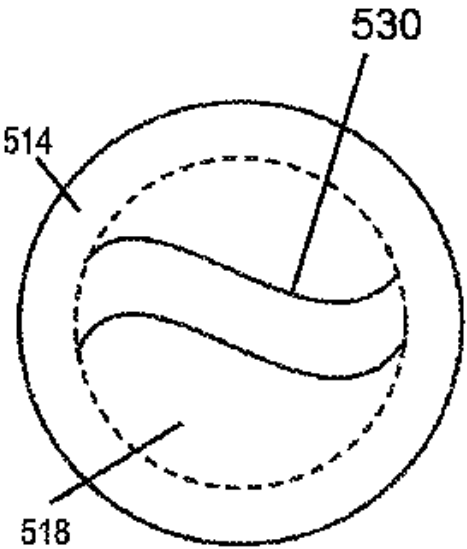


FIG. 5B

【図 5 C】

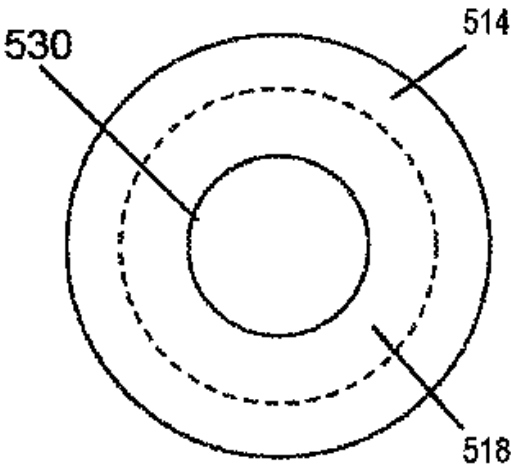


FIG. 5C

【図 5 D】

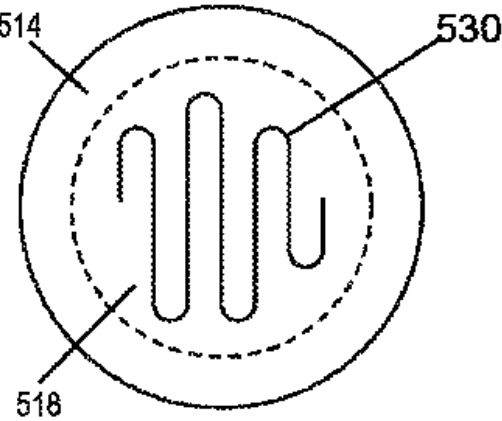


FIG. 5D

10

20

30

40

50

【図 6】

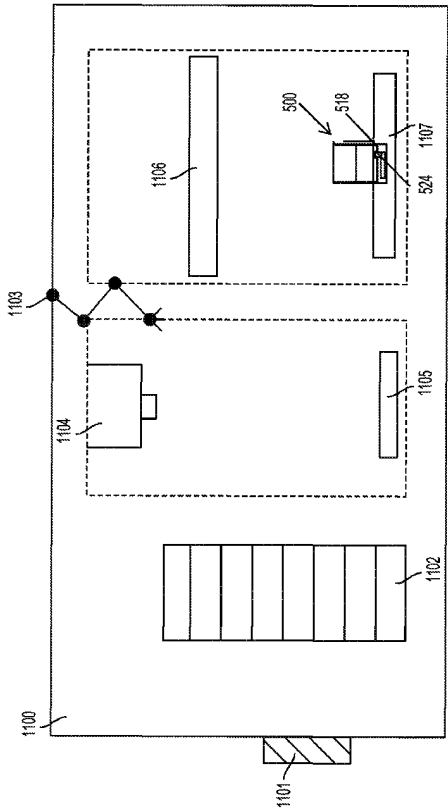


FIG. 6

【図 7】

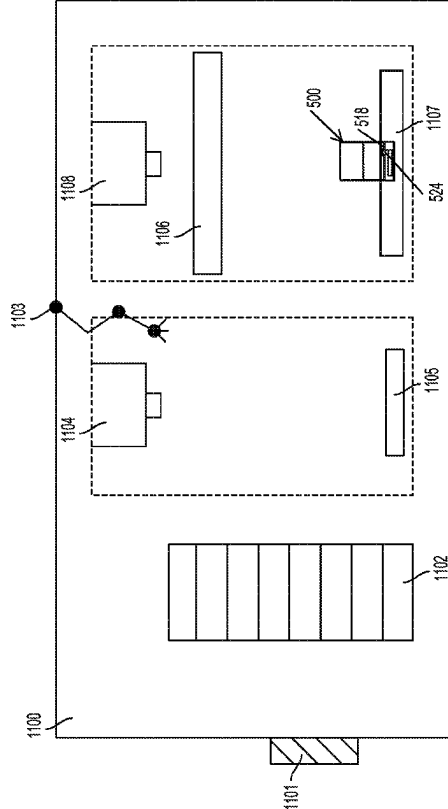


FIG. 7

【図 8】

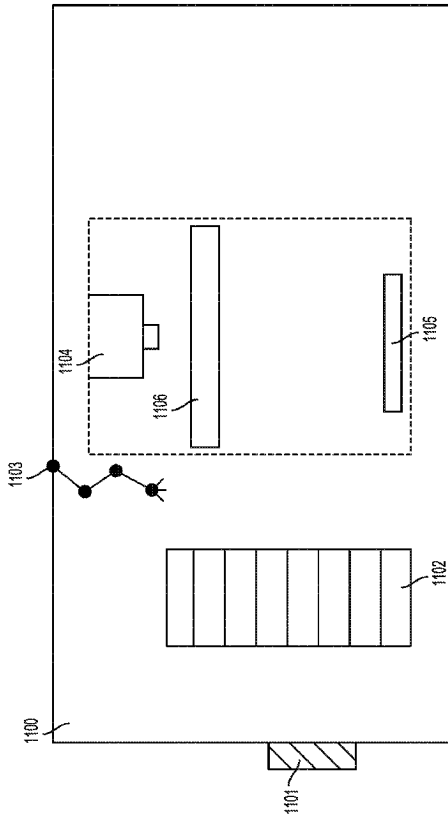


FIG. 8

【図 9】

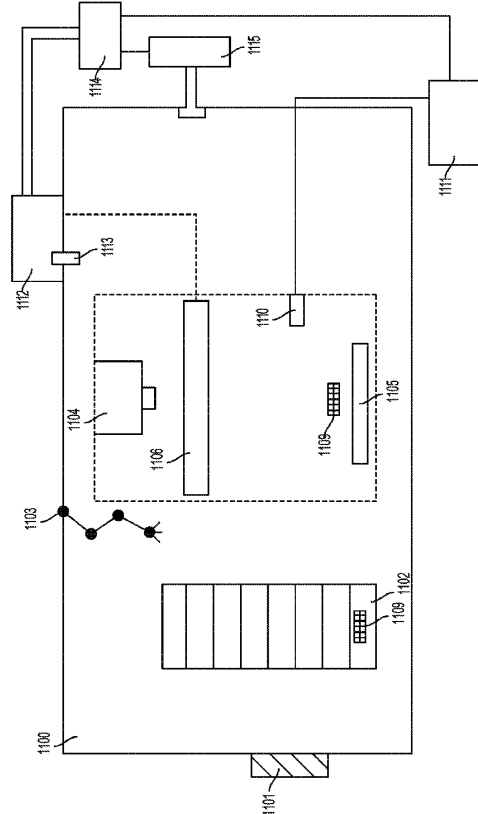


FIG. 9

10

20

30

40

50

フロントページの続き

 米国(US)
 弁護士 山本 健策
(72)発明者 ブランチャード, アラン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01949, ミドルトン, キャンベル ロード 4

 合議体
 審判長 福井 悟
 審判官 加々美 一恵
 審判官 中根 知大
(56)参考文献 特開平01-124379(JP, A)
 特開昭63-173576(JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C12M
 C12N