

(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2016-67232  
(P2016-67232A)

(43) 公開日 平成28年5月9日(2016.5.9)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
C 1 2 M 1/00 (2006.01) C 1 2 M 1/00 G 4 B 0 2 9

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2014-197443 (P2014-197443)</p> <p>(22) 出願日 平成26年9月26日 (2014.9.26)</p> <p>(出願人による申告) 平成26年度、独立行政法人科学技術振興機構、研究成果展開事業 [再生医療実現拠点ネットワークプログラム (疾患・組織別実用化研究拠点)] [i P S細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点] に係る委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願</p>	<p>(71) 出願人 505155528 公立大学法人横浜市立大学 神奈川県横浜市金沢区瀬戸22番2号</p> <p>(71) 出願人 514245281 バイオメディカ・ソリューション株式会社 大阪府茨木市彩都あさぎ7-7-15 彩都バイオインキュベータ312</p> <p>(71) 出願人 000253019 澁谷工業株式会社 石川県金沢市大豆田本町甲58番地</p> <p>(74) 代理人 100090169 弁理士 松浦 孝</p> <p>(74) 代理人 100086852 弁理士 相川 守</p>
---	--

最終頁に続く

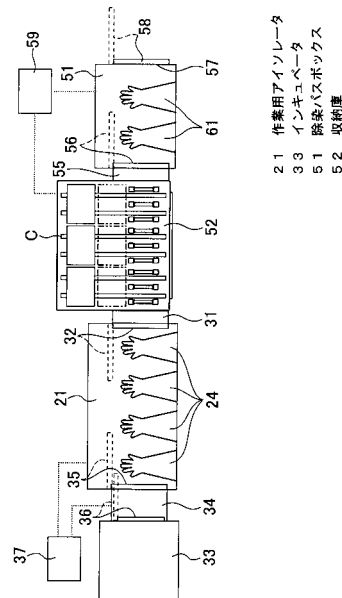
(54) 【発明の名称】 細胞培養システム

(57) 【要約】

【課題】作業用アイソレータにおける細胞の培養に必要な作業を効率的に、また処理される細胞に雑菌が混入することなく、短時間で速やかに実行できるようにする。

【解決手段】作業用アイソレータ21は無菌空間を形成する。インキュベータ33は作業用アイソレータ21に接続され、細胞を収容して培養する。収納庫52は作業用アイソレータ21で使用する物品を収納する。収納庫52に外部から物品を搬入するため、パスボックス51を設ける。収納庫52と作業用アイソレータ21とを直接的または間接的に連結する。

【選択図】 図4



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

無菌空間を形成する作業用アイソレータと、前記作業用アイソレータに接続されて細胞を収容して培養するインキュベータとを備えた細胞培養システムにおいて、

前記作業用アイソレータで使用する物品を収納する収納庫と、この収納庫に外部から物品を搬入するためのパスボックスとを備え、

前記収納庫と作業用アイソレータとを直接的または間接的に連結して構成したことを特徴とする細胞培養システム。

## 【請求項 2】

内部に形成した無菌空間に移送手段を配置した移送用アイソレータを設けるとともに、前記作業用アイソレータとインキュベータを複数備え、

前記移送用アイソレータの搬送経路に沿って前記複数の作業用アイソレータを連結し、この移送用アイソレータを介して前記収納庫と作業用アイソレータを連結したことを特徴とする請求項 1 に記載の細胞培養システム。

## 【請求項 3】

前記物品を収容する複数の収容体を備え、前記物品を前記収容体に収容した状態で前記収納庫に物品を収容するとともに、前記移送手段で移送することを特徴とする請求項 2 に記載の細胞培養システム。

## 【請求項 4】

前記移送手段の移送経路は直線的に形成されており、前記移送手段は前記収容体を往復動可能に移送することを特徴とする請求項 3 に記載の細胞培養システム。

## 【請求項 5】

前記収納庫が着脱可能に設けられていることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の細胞培養システム。

## 【請求項 6】

前記複数のインキュベータで種類の異なる細胞を培養し、相互に異なるインキュベータで培養された細胞をいずれかの作業用アイソレータで混合することを特徴とする請求項 2 に記載の細胞培養システム。

## 【請求項 7】

前記複数のインキュベータで種類の同じ細胞を培養し、相互に異なるインキュベータで培養された細胞をいずれかの作業用アイソレータで混合することを特徴とする請求項 2 に記載の細胞培養システム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、損傷を受けた生体機能に対して、幹細胞などを用いて復元させる再生医療において使用される細胞培養システムに関し、より詳しくは、細胞を調製するための作業用アイソレータに、細胞を収容して培養するインキュベータを接続して構成した細胞培養システムに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

特許文献 1 に開示されているように、iPS 細胞等の多機能性幹細胞から得られる臓器細胞と、血管内皮を構成する血管内皮細胞と、組織で機能する細胞の支持構造を形成する間葉系細胞とをそれぞれ培養した後、最適な混合比率で共培養することにより、微小血管構造を有する立体的な器官芽を試験管内で誘導することができ、さらに、これを生体内に移植することで臓器を作製することができる。

## 【0003】

このような細胞や組織の培養を行うために、無菌空間を形成するアイソレータと、アイソレータに着脱自在に接続され、細胞を収容して培養するインキュベータとを備え、アイソレータ内で培養に必要な作業を行うように構成されたシステムが知られている。例えば

10

20

30

40

50

特許文献 2 に開示されたシステムでは、インキュベータが接続された 2 つのアイソレータを、滅菌庫を介して連結しており、各インキュベータにおいて、異なる細胞の培養を行うことが可能である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2013 / 047639 号

【特許文献 2】特開 2013 - 135858 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

異なる細胞を培養して共培養を実行するに際し、培養した細胞を他の細胞と混合できるように各細胞毎に調製する必要がある。この調製作業は短時間で速やかに行う必要があるが、従来のシステムではアイソレータ内に多数の物品を収納しておくことができないため、各細胞毎に培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品を、必要に応じて滅菌庫で滅菌を行って外部から搬入しなければならない、効率的に細胞の培養に必要な作業を実行することができない。

【0006】

特許文献 2 に開示されたシステムでは、2 つのアイソレータを滅菌庫を介して連結しているため、同時に並行して培養された異なる細胞の調製作業を行うことができる。この場合、各アイソレータ間において細胞を受け渡すときに、外部からの雑菌の混入やコンタミネーションが生じてはならない。アイソレータから搬出された細胞は滅菌庫を介して他のアイソレータに移送されるが、滅菌庫は外部に曝露される部分であるので、細胞に雑菌が混入することを防止するために、移送の度に滅菌庫を滅菌する必要がある、アイソレータにおける調製作業を短時間で行うことは困難である。

20

【0007】

本発明は、作業用アイソレータにおける細胞の培養に必要な作業を効率的に、また処理される細胞に雑菌が混入することなく、短時間で速やかに実行することができる細胞培養システムを提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

30

【0008】

本発明に係る細胞培養システムは、無菌空間を形成する作業用アイソレータと、作業用アイソレータに接続されて細胞を収容して培養するインキュベータとを備えた構成システムにおいて、作業用アイソレータで使用する物品を収納する収納庫と、この収納庫に外部から物品を搬入するためのパスボックスとを備え、収納庫と作業用アイソレータとを直接的または間接的に連結して構成したことを特徴としている。

【0009】

細胞培養システムは、内部に形成した無菌空間に移送手段を配置した移送用アイソレータを設けるとともに、前記作業用アイソレータとインキュベータを複数備えていてもよく、この場合、移送用アイソレータの搬送経路に沿って複数の作業用アイソレータを連結し、この移送用アイソレータを介して収納庫と作業用アイソレータを連結することが好ましい。また、このような構成において、物品を収容する複数の収容体を備え、物品を収容体に収容した状態で収納庫に物品を収容するとともに、移送手段で移送するようにしてもよい。移送手段の移送経路が直線的に形成されて、移送手段が収容体を往復動可能に移送してもよい。

40

【0010】

好ましくは、収納庫は着脱可能に設けられる。

さらに、複数のインキュベータで種類の異なる細胞を培養し、相互に異なるインキュベータで培養された細胞をいずれかの作業用アイソレータで混合するようにしてもよく、あるいは、複数のインキュベータで種類の同じ細胞を培養し、相互に異なるインキュベータ

50

で培養された細胞をいずれかの作業用アイソレータで混合するようにしてもよい。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、作業用アイソレータにおける細胞の培養に必要な作業を効率的に、さらに、処理される細胞に雑菌が混入することなく、短時間で速やかに実行することができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明の第1の実施形態を適用した細胞培養システムの概略的な構成を示す平面図である。

【図2】収納庫の内部の構成を示す平面図である。

【図3】収納庫の内部の構成を示す側面図である。

【図4】本発明の第2の実施形態を適用した細胞培養システムの概略的な構成を示す平面図である。

【図5】本発明の第3の実施形態を適用した細胞培養システムの概略的な構成を示す平面図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、図示された実施形態を参照して本発明を説明する。

図1は本発明の第1の実施形態を適用した細胞培養システムの概略的な構成を示している。移送用アイソレータ11は細長い箱状に形成されたケーシングであり、図1において上下方向に直線的に延びている。移送用アイソレータ11の内部は陽圧に維持され、細胞培養システムの外部に連通することはなく、無菌空間を形成する。移送用アイソレータ11内にはベルトコンベヤ(移送手段)12が配置され、ベルトコンベヤ12は移送用アイソレータ11の長手方向に沿って搬送経路が直線的に形成されており、物品を収容する収容体としてのケージCを往復動可能に移送する。ケージCには、細胞培養システムの外部から搬入される細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品が収容される。このように直線的に形成した搬送経路に沿って、後述する第1～第3作業用アイソレータ21～23や収納庫52を連結し、ベルトコンベヤ12を往復動可能に設けることでケージCを速やかに移送させることができるとともに、移送を自動化する上で移送速度の制御が容易になっている。また、移送経路を覆うように設けた移送用アイソレータ11は、複雑な形状を有することなく細長い箱状に形成されているため、死角が生じることなく内部空間の除染を確実にかつ容易に行うことができる。なお、ケージCはベルトコンベヤ12上に直接載置してもよいし、トレイ等に収容させて載置してもよい。

【0014】

図1において移送用アイソレータ11の左側には搬送経路に沿って第1～第3作業用アイソレータ21～23が連結される。第1～第3作業用アイソレータ21～23は移送用アイソレータ11の長手方向に垂直な方向に延び、相互に平行である。またこれらの作業用アイソレータ21～23はそれぞれ内部が陽圧に維持され、細胞培養システムの外部に連通することはなく、無菌空間を形成する。

【0015】

第1作業用アイソレータ21には、後述するドア32、35の開閉や種々の作業を行うためのグローブ24が設けられる。第1作業用アイソレータ21は開口部31を介して移送用アイソレータ11に連結され、開口部31はドア32によって開閉される。ドア32が閉塞されたとき、第1作業用アイソレータ21は移送用アイソレータ11から気密を保って遮断され、ドア32が開放されたとき、第1作業用アイソレータ21内と移送用アイソレータ11内の間においてケージCを受け渡し可能である。

【0016】

第1作業用アイソレータ21には、細胞を収容して培養するためのインキュベータ33が連結装置34を介して接続される。第1作業用アイソレータ21の連結装置34側の開

10

20

30

40

50

口はドア35により開閉され、連結装置34は第1作業用アイソレータ21の外壁面にドア35を取り囲むようにして設けられる。第1作業用アイソレータ21はドア35により連結装置34の内側空間から気密を保って遮断される。またインキュベータ33の連結装置34側の開口はドア36により開閉され、連結装置34はドア36の周囲を取り囲むようにして設けられる。インキュベータ33の内部はドア36により気密を保って閉塞される。インキュベータ33は、ドア35、36を閉塞した状態で第1作業用アイソレータ21から分離可能である。

【0017】

第1作業用アイソレータ21と連結装置34には、例えば過酸化水素蒸気等の除染ガスを供給する除染ガス供給装置37が接続される。すなわち、ドア32を閉鎖し、ドア35、36を開放した状態で、第1作業用アイソレータ21とインキュベータ33の内部の除染作業が行われ、またインキュベータ33を接続、分離する際には、ドア35、36を閉塞した状態で、連結装置34の内部に除染ガスが供給されて、ドア35、36の外部に露出される部分の除染作業が行われる。

10

【0018】

第2および第3作業用アイソレータ22、23も第1作業用アイソレータ21と同様な構成を有する。すなわち第2作業用アイソレータ22にはインキュベータ41が連結装置42を介して接続され、第2作業用アイソレータ22と連結装置42には、除染ガス供給装置43が接続される。また第3作業用アイソレータ23にはインキュベータ44が連結装置45を介して接続され、第3作業用アイソレータ23と連結装置45には、除染ガス供給装置46が接続される。なお図1において、開口部31ならびにドア32、35、36およびグローブ24については、第1作業用アイソレータ21と共通の番号を付している。

20

【0019】

図1において移送用アイソレータ11の右側には、除染パスボックス51が設けられる。除染パスボックス51は、細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品を外部から移送用アイソレータ11に搬入するために設けられる。すなわち除染パスボックス51では、物品とケージCに対する除染が行われ、物品がケージCの中に取り込まれる。また、培養される細胞も、この除染パスボックス51を介して搬入されるようになっている。

30

【0020】

除染パスボックス51は、収納庫52を介して移送用アイソレータ11に接続される。すなわち収納庫52は除染パスボックス51と移送用アイソレータ11の間に配置され、収納庫52には、物品が収容されたケージCが一時的に収納される。除染パスボックス51には、後述するドア56の開閉や種々の作業を行うためのグローブ61が設けられる。

【0021】

除染パスボックス51と収納庫52は第1作業用アイソレータ21に対向した位置に設けられ、第1作業用アイソレータ21とは反対方向に延びて配置されている。収納庫52は開口部53を介して移送用アイソレータ11に連結され、収納庫52内と移送用アイソレータ11内の間においてケージCを受け渡し可能である。これにより、収納庫52内は、移送用アイソレータ11の内部と同じく陽圧に維持され無菌空間を形成している。また、この移送用アイソレータ11を介して、収納庫52と第1作業用アイソレータ21とを間接的に連結している。

40

【0022】

除染パスボックス51は開口部55を介して収納庫52に連結され、開口部55はドア56によって開閉される。ドア56が閉塞されたとき、除染パスボックス51は収納庫52から気密を保って遮断され、ドア56が開放されたとき、除染パスボックス51内と収納庫52内の間においてケージCを受け渡し可能である。

【0023】

除染パスボックス51の収納庫52とは反対側には、搬入用開口57が形成され、搬入用開口57はドア58により開閉される。ドア58は細胞培養システムの外部に露出して

50

おり、ドア 5 8 を開放することにより除染パスボックス 5 1 に対して物品を出し入れすることができる。ドア 5 8 の開放時、ドア 5 6 は閉塞しており、収納庫 5 2 や移送用アイソレータ 1 1 が外部に連通することはない。すなわち、収納庫 5 2 や移送用アイソレータ 1 1 は無菌空間を形成する。

【 0 0 2 4 】

除染パスボックス 5 1 と移送用アイソレータ 1 1 には、除染ガス供給装置 5 9 が接続される。ドア 5 6、5 8 を閉塞した状態で除染パスボックス 5 1 の内部および外部から搬入した資材、器具、培養容器等の物品の除染作業が行われる。移送用アイソレータ 1 1 の内部の除染作業は、移送用アイソレータ 1 1 と第 1 ~ 第 3 作業用アイソレータ 2 1 ~ 2 3 の間のドア 3 2 等を閉塞した状態で行われ、同時に収納庫 5 2 の内部も除染される。

10

【 0 0 2 5 】

図 2、3 を参照して収納庫 5 2 の構成を説明する。

収納庫 5 2 には、モーターラコンベヤ 7 1 と 3 つのベルトコンベヤ 8 1 が設けられる。モーターラコンベヤ 7 1 は、正面窓 6 3 側に配置され細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品を収容したケージ C を開口部 5 3、5 5 の間において、すなわち図 2 において左右方向に搬送する。各ベルトコンベヤ 8 1 はケージ C を図 2 において、モーターラコンベヤ 7 1 の搬送方向と直交する上下方向に移送し、ケージ C をモーターラコンベヤ 7 1 上から保管領域 A へ受け渡し、あるいは保管領域 A からモーターラコンベヤ 7 1 上へ受け渡す。

【 0 0 2 6 】

20

図 2 の例では、モーターラコンベヤ 7 1 の上には 3 つのケージ C が載置され、また各ベルトコンベヤ 8 1 の上には 3 つのケージ C が載置されて示されているが、保管領域 A には最大で 6 個のケージ C が載置可能であり、保管領域 A に 6 個のケージ C が保管されているとき、モーターラコンベヤ 7 1 上にケージ C は存在しない。なお図 2 に示された、保管領域 A に保管可能なケージ C の数は一例に過ぎず、またベルトコンベヤ 8 1 の数も一例であり、目的に応じて自由に設定することができる。

【 0 0 2 7 】

モーターラコンベヤ 7 1 は平行に配設された複数本（図示例では 9 本）のローラ 7 2 を有する。各ローラ 7 2 は支持機構 7 3 によって軸心周りに回転自在に支持され、図示しない駆動機構によって同期的に正逆に回転し、ケージ C を開口部 5 5 から開口部 5 3 に向けて、あるいはその反対方向に移送する。支持機構 7 3 はエアシリンダ 7 4 のピストンにより昇降駆動され、各ローラ 7 2 は各ベルトコンベヤ 8 1 の搬送面から突出する上昇位置と、各ベルトコンベヤ 8 1 の搬送面よりも凹陷する下降位置のいずれかに定められる。すなわちモーターラコンベヤ 7 1 の搬送面は、ケージ C を搬送するときは上昇位置にあり、搬送しないときは下降位置にある。

30

【 0 0 2 8 】

モーターラコンベヤ 7 1 の 9 本のローラ 7 2 は 3 本一組で作動・停止可能である。すなわち図 2 において、開口部 5 5 側に位置する 3 本のローラ 7 2 と中央に位置する 3 本のローラ 7 2 と開口部 5 3 側に位置する 3 本のローラ 7 2 とは、相互に独立に制御され、例えば開口部 5 5 側の 3 本のローラ 7 2 のみを停止させた状態で、中央と開口部 5 3 側の 6 本のローラ 7 2 を作動させることができる。

40

【 0 0 2 9 】

各ベルトコンベヤ 8 1 は同一の構成であり、それぞれ一对のベルト 8 2、8 3 を有する。これらのベルト 8 2、8 3 は、モーターラコンベヤ 7 1 のローラ 7 2 の長手方向に延び、隣り合うローラ 7 2 の間に位置する。これらのベルト 8 2、8 3 の一端は支持軸 8 4 の両端に設けられたプーリ 8 5、8 6 に掛け回され、他端は支持軸 8 7 の両端に設けられたプーリ 8 8、8 9 に掛け回される。ベルト 8 2、8 3 は支持軸 8 4、8 7 の間において、支持軸 8 4、8 7 よりも下側に設けられた駆動モータ 9 1 の駆動軸 9 2 とアイドルプーリ 9 3、9 4 に掛け回され、駆動モータ 9 1 を駆動することにより正逆に回動し、ケージ C をモーターラコンベヤ 7 1 上と保管領域 A の間において移送可能である。

50

## 【0030】

ベルトコンベヤ81のモーターラコンベヤ71とは反対側であって、一对のベルト82、83の外側にはストッパ95が設けられる。ストッパ95はエアシリンダ96のピストンにより昇降駆動され、ベルトコンベヤ81の搬送面よりも高い上昇位置と搬送面よりも低い下降位置との間において昇降する。ストッパ95が上昇位置にあるとき、ストッパ95に支持されたケージCはベルトコンベヤ81から上方に解放され、またモーターラコンベヤ71側から保管領域Aに向けて移送されてくるケージCはストッパ95に当接して停止する。

## 【0031】

図3に示されるように、モーターラコンベヤ71の正面窓63側のベルトコンベヤ81の端部には第1案内部材64が設けられ、第1案内部材64はモーターラコンベヤ71の搬送方向に沿って開口部53の近傍から開口部55の近傍まで延びる。またベルトコンベヤ81のモーターラコンベヤ71とは反対側の端部には、第1案内部材64と平行に延びる第2案内部材65が設けられる。第1および第2案内部材64、65にはケージCが係合可能であり、第1案内部材64はケージCがモーターラコンベヤ71によって移送されるとき、ケージCを案内し、また第2案内部材65とともにベルトコンベヤ81の両端でケージCに対するストッパとして機能する。

10

## 【0032】

移送用アイソレータ11のベルトコンベヤ12と、収納庫52のモーターラコンベヤ71およびベルトコンベヤ81とは、作業者の手動操作によって電源がオンオフされて駆動される。またモーターラコンベヤ71とストッパ95の昇降動作も、作業者の手動操作によりエアシリンダ74、96が起動されて駆動される。

20

## 【0033】

次に本実施形態の作用について説明する。

細胞の培養に先立ち、除染パスボックス51、収納庫52、移送用アイソレータ11、作業用アイソレータ21、22、23およびインキュベータ33、41、44の内部が除染される。細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品は除染パスボックス51に搬入され、除染されてケージC内に収納される。モーターラコンベヤ71は上昇位置にあってケージCは1つずつ収納庫52に搬入され、モーターラコンベヤ71の上には最大で3個のケージCが載置される。

30

## 【0034】

この状態でさらにケージCが除染パスボックス51から搬入される場合、すぐに作業用アイソレータに受け渡す必要のないケージCはモーターラコンベヤ71から保管領域Aに移送される。この場合は、モーターラコンベヤ71が下降してベルトコンベヤ81によってケージCが移送される。このとき保管領域Aにおいてストッパ95の位置にケージCがない場合、ストッパ95は下降位置にあり、ケージCはストッパ95の上まで移送され、第2案内部材65に当接して停止する。これに対し、ストッパ95の上にケージCが移送されてくると、図3に示されるようにストッパ95は上昇位置に定められ、これにより、ベルトコンベヤ81で移送されてくる次のケージCはストッパ95に当接して停止する。

40

## 【0035】

保管領域Aに保管されているケージCを移送用アイソレータ11に受け渡すとき、そのケージCはベルトコンベヤ81で移送され第1案内部材64に当接して停止し、次いでモーターラコンベヤ71が上昇して作動し、移送用アイソレータ11側に移送される。ストッパ95の位置にあるケージCをモーターラコンベヤ71に移送するときは、まずストッパ95が下降位置に定められて、そのケージCがベルトコンベヤ81上に載置され、モーターラコンベヤ71の上方に移送される。

## 【0036】

モーターラコンベヤ71上の3個のケージCは移送用アイソレータ11へ移され、移送用アイソレータ11のベルトコンベヤ12により第1、第2および第3作業用アイソレ

50

ータ 2 1、2 2、2 3 へ移送される。すなわち、1 つ目のケージ C は移送用アイソレータ 1 1 のベルトコンベヤ 1 2 上に一旦載置されるが、そのまま第 1 作業用アイソレータ 2 1 に搬入され、2 つ目のケージ C はベルトコンベヤ 1 2 によって第 2 作業用アイソレータ 2 2 まで移送され、第 2 作業用アイソレータ 2 2 内に搬入される。3 つ目のケージ C はベルトコンベヤ 1 2 によって第 3 作業用アイソレータ 2 3 まで移送され、第 3 作業用アイソレータ 2 3 内に搬入される。このとき、同時に培養される細胞をケージ C に収容させて、各作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 に搬入することができる。

【0037】

各作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 内において、ケージ C 内の資材、器具、培養容器等の包装が取り除かれ、細胞が培養容器内に播種される。本実施形態においては、例えば作業用アイソレータ 2 1 においてヒト i P S 細胞から得られる臓器細胞を播種し、作業用アイソレータ 2 2 において血管内皮細胞を播種し、作業用アイソレータ 2 3 において間葉系細胞を播種するようにしている。これらの培養容器はそれぞれインキュベータ 3 3、4 1、4 4 内に受け渡され、インキュベータは作業用アイソレータから切り離されて、所定期間の間、培養が行われる。この培養期間中、インキュベータ 3 3、4 1、4 4 は必要に応じて作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 に接続され、培地交換あるいは継代が実施される。

10

【0038】

各細胞の培養が完了すると、インキュベータ 3 3、4 1、4 4 はそれぞれ作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 に接続され、これら 3 種類の細胞が収容された培養容器はそれぞれの作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 に取り出され、培養容器から細胞を回収する所定の処理が施される。回収された細胞は専用の容器に収容されてケージ C に収容され、移送用アイソレータ 1 1 に移されてベルトコンベヤ 1 2 によって、異なる作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 のいずれかに集められる。3 種類の細胞は、集められた作業用アイソレータ内において所定の混合比率で混合される。そして混合された細胞が収容された培養容器は、その作業用アイソレータに接続されたインキュベータ内に移され、さらに所定期間の間、離脱されたインキュベータで共培養が行われ、例えば、人体の肝臓の原基が作製される。共培養が終了した細胞はインキュベータから、接続された作業用アイソレータに取り出され、培養容器から細胞を回収する所定の処理が施されて専用の容器に収容された後、移送用アイソレータ 1 1、収納庫 5 2 内を移送されて、除染パスボックス 5 1 を介して外部へ搬出される。なお、混合する細胞は全て異なる種類のものである必要はなく、同種の細胞を個々に培養して混合してもよい。また、必ずしも混合した後に共培養する必要はなく、混合した状態で外部に搬出してもよい。

20

30

【0039】

このように本実施形態では、インキュベータ 3 3、4 1、4 4 において培養された細胞は、移送用アイソレータ 1 1 を介して第 1 ~ 第 3 作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 間で受け渡される。移送用アイソレータ 1 1 は無菌空間を形成し、作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 間における細胞の受け渡しの度に除染する必要はない。したがって、複数のインキュベータを用いて行う細胞の培養に必要な作業を、処理される細胞に雑菌が混入することなく、短時間で速やかに実行することができる。

40

【0040】

なお上記実施形態においては、3 台の第 1 ~ 第 3 作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 およびインキュベータ 3 3、4 1、4 4 が設けられているが、図 1 に破線 B により示すように、さらに増設して移送用アイソレータ 1 1 に連結してもよい。このような増設に備えて、実線で示すように開口部 3 1、ドア 3 2 を予め設けておいてもよい。また、このような開口部 3 1 に対して、破線 D で示すように、収納庫 5 2 や除染パスボックス 5 1 を接続してもよく、除染パスボックス 5 1 については搬出用として用途を分けて設置することもできる。また、これら作業用アイソレータや収納庫および除染パスボックスは、着脱可能に構成することで必要に応じて増減させるようにしてもよい。

【0041】

50



また上記実施形態において収納庫 5 2 は、保管領域 A に 6 個のケージ C を平面的に配置して保管するよう構成しているが、保管スペースを上下に多段状に設けて複数個のケージ C を立体的に配置して保管するよう構成することもできる。この場合には、開口部 5 3 と 5 5 の間に各段の保管スペースにケージ C を昇降移動させるエレベータを設け、このエレベータと開口部 5 3、5 5 との間でケージ C を移動させ、またエレベータと各段の保管スペースの間でケージ C を移動させるモーターラコンベヤやベルトコンベヤ等からなる移動手段を設けて構成する。また、ベルトコンベヤ 1 2 は直線的に形成する場合に限らず、設置場所のレイアウトに従って適宜カーブを設けたり、循環させて形成することもできる。さらに、ケージ C をベルトコンベヤ 1 2 上に載置させておくことで、移送用アイソレータ 1 1 の内部で培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品を一時的に保管することもできる。なお、移動手段としてはベルトコンベヤ 1 2 の他、ロッドレスシリンダや電動リニアアクチュエータまたはガイドレールに沿って移動するリニアモータや搬送車等、ケージ C やトレイを載置させて移送するよう構成したものを採用することができ、またロボット等、ケージ C やトレイを保持して移送するよう構成したものであってもよい。ただし、移送手段の構造が複雑になると除染がしにくくなるため、できるだけシンプルな構造の移動手段を採用する。

10

20

30

40

50

#### 【0042】

図 4 は第 2 の実施形態を適用した細胞培養システムの概略的な構成を示している。第 1 の実施形態との違いは収納庫 5 2 と第 1 作業用アイソレータ 2 1 とを直接的に連結していることにある。この実施形態においては、収納庫 5 2 と第 1 作業用アイソレータ 2 1 は開口部 3 1 を介して連結され、ドア 3 2 により開閉されるようになっており、収納庫 5 2 内と第 1 作業用アイソレータ 2 1 内においてケージ C を受け渡し可能である。また収納庫 5 2 には、第 1 実施形態と同様に開口部 5 5 を介して除染パスボックス 5 1 が連結され、除染ガス供給装置 5 9 は除染パスボックス 5 1 と収納庫 5 2 に接続されている。その他の構成は、第 1 実施形態と共通しており同じ番号を付している。

#### 【0043】

このような第 2 の実施形態においてはインキュベータ 3 3 を複数備えて第 1 作業用アイソレータ 2 1 に接続、分離可能とし、第 1 作業用アイソレータ 2 1 内で細胞の調製作業を行って、各インキュベータ 3 3 で種類の異なる細胞または種類の同じ細胞を培養するようになっている。それぞれ培養した細胞は、順次第 1 作業用アイソレータ 2 1 内で調製されて混合され、接続されたいずれかのインキュベータ 3 3 に収容されて共培養されるようになっている。この場合、第 1 作業用アイソレータ 2 1 内で行われる細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品は、使用までに予め収納庫 5 2 に搬入されて保管されているので、必要に応じて第 1 作業用アイソレータ 2 1 内に搬入して使用することができる。特に、収納庫 5 2 に除染パスボックス 5 1 を連結してあり、収納庫 5 2 と第 1 作業用アイソレータ 2 1 はドア 3 2 により遮断することができるので、第 1 作業用アイソレータ 2 1 と収納庫 5 2 を遮断した状態で、第 1 作業用アイソレータ 2 1 内で調製作業を行う間に、順次除染パスボックス 5 1 に外部から資材、器具、培養容器等の物品を搬入して除染し、ケージ C に収容して収納庫 5 2 に保管することも可能である。このような第 2 の実施形態においても第 1 の実施形態と同様に、効率的に細胞の培養に必要な作業を実行することができる。

#### 【0044】

さらに、図 5 に示す第 3 の実施形態は、第 2 の実施形態における収納庫 5 2 と連結された第 1 作業用アイソレータ 2 1 を、第 4 作業用アイソレータ 2 5 として移送用アイソレータ 1 1 に連結している。第 4 作業用アイソレータ 2 5 も第 1 ~ 第 3 作業用アイソレータ 2 1 ~ 3 2 と同様な構成を有する。すなわち第 4 作業用アイソレータ 2 5 にはインキュベータ 4 7 が連結装置 4 8 を介して接続され、第 4 作業用アイソレータ 2 5 と連結装置 4 8 には、除染ガス供給装置 4 9 が接続される。なお図 5 において、開口部 3 1 ならびにドア 3 2、3 5、3 6 およびグローブ 2 4 については、第 1 ~ 第 3 作業用アイソレータ 2 1 ~ 2 3 と共通の番号を付しており、第 4 作業用アイソレータ 2 5 は開口部 3 1 を介して移送用

アイソレータ 1 1 に連結されている。

【 0 0 4 5 】

第 4 作業用アイソレータ 2 5 には収納庫 5 2 が連結されている。収納庫 5 2 は移送用アイソレータ 1 1 に連結する場合と同様に開口部 5 3 を介して連結され、収納庫 5 2 内と第 4 作業用アイソレータ 2 5 内の間においてケージ C を受け渡し可能である。また収納庫 5 2 には、第 1 の実施形態と同様に開口部 5 5 を介して除染パスボックス 5 1 が連結され、除染パスボックス 5 1 と移送用アイソレータ 1 1 には除染ガス供給装置 5 9 が接続されている。

【 0 0 4 6 】

このような構成によれば、第 4 作業用アイソレータ 2 5 は収納庫 5 2 と直接的に連結された状態にあり、第 1 ～ 第 3 作業用アイソレータ 2 1 ～ 2 3 については、第 4 作業用アイソレータ 2 5 および移送用アイソレータ 1 1 を介して収納庫 5 2 と間接的に連結されている。

10

【 0 0 4 7 】

このような第 3 の実施形態の細胞培養システムにおいては、第 1 の実施形態と同様に、細胞の培養に必要な資材、器具、培養容器等の物品を除染パスボックス 5 1 に搬入して除染し、ケージ C に収納して収納庫 5 2 に保管する。これらケージ C を第 1 ～ 第 3 作業用アイソレータ 2 1 ～ 2 3 に搬入するには、ケージ C を収納庫 5 2 から第 4 作業用アイソレータ 2 5 に移し、移送用アイソレータ 1 1 を介して各作業用アイソレータ 2 1、2 2、2 3 に移送する。また、第 4 作業用アイソレータ 2 5 内でケージ C 内の資材、器具、培養容器等を使用して培養容器に細胞を播種し、インキュベータ 4 7 に収容して培養を行うことも可能である。このような第 3 の実施形態においても第 1 の実施形態と同様の効果を得ることができる。

20

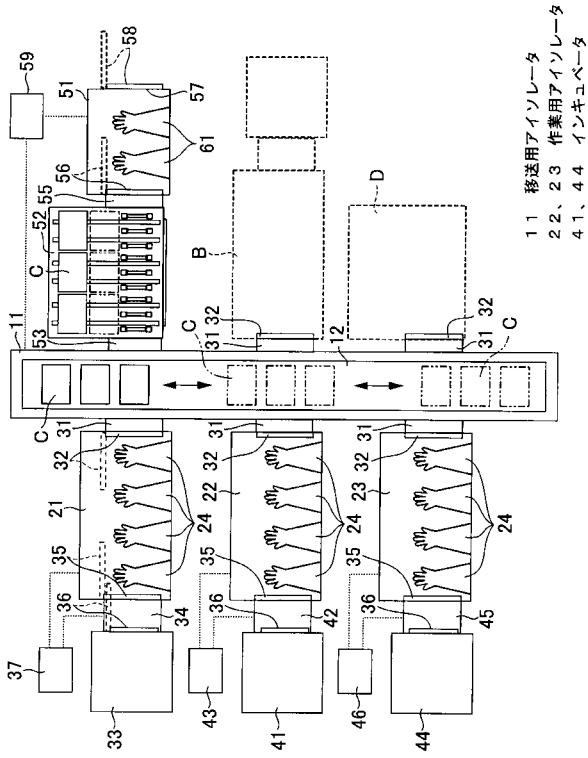
【 符号の説明 】

【 0 0 4 8 】

- 1 1 移送用アイソレータ
- 2 1、2 2、2 3 作業用アイソレータ
- 3 3、4 1、4 4 インキュベータ
- 5 1 除染パスボックス
- 5 2 収納庫

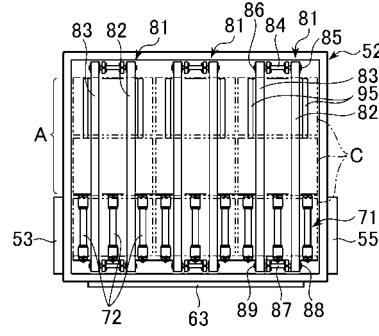
30

【図1】

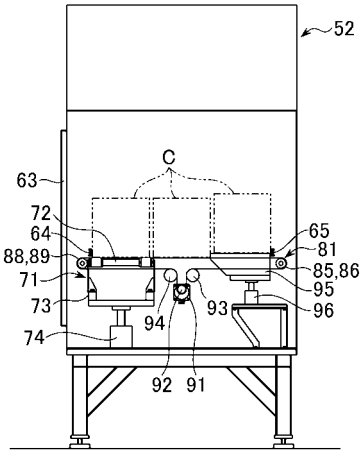


11 移送用アイソレータ  
 22、23 作業用アイソレータ  
 41、44 インキュベータ

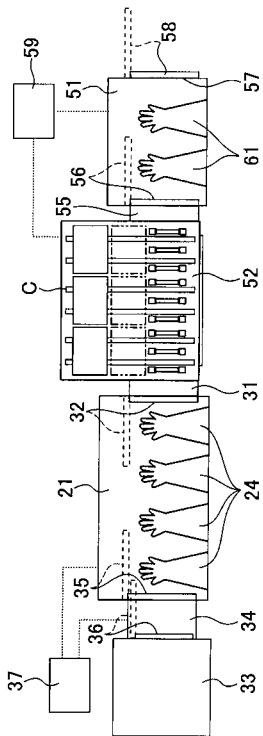
【図2】



【図3】

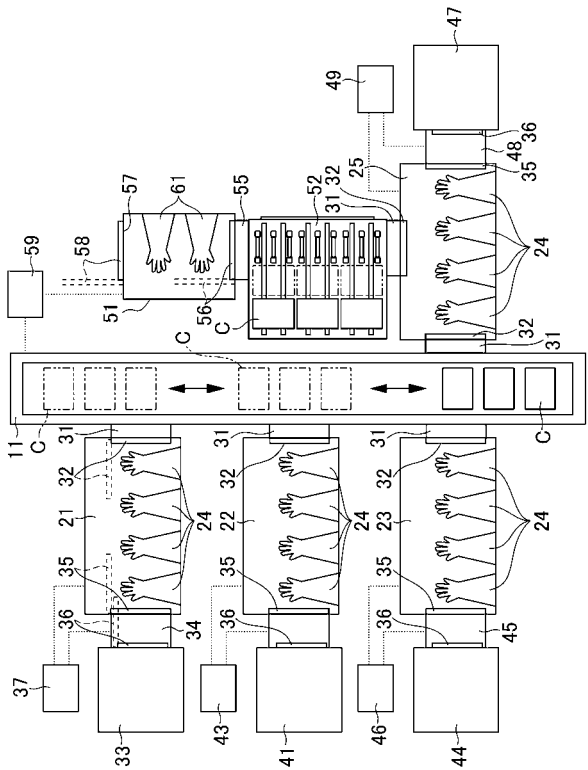


【図4】



21 作業用アイソレータ  
 33 インキュベータ  
 51 除染バスボックス  
 52 収納庫

【図5】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100124497  
弁理士 小倉 洋樹
- (72)発明者 谷口 英樹  
神奈川県横浜市金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学内
- (72)発明者 武部 貴則  
神奈川県横浜市金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学内
- (72)発明者 関根 圭輔  
神奈川県横浜市金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学内
- (72)発明者 中尾 敦  
大阪府茨木市彩都あさぎ7-7-15 彩都バイオインキュベータ312 バイオメディカ・ソリューション株式会社内
- (72)発明者 廣松 崇史  
大阪府茨木市彩都あさぎ7-7-15 彩都バイオインキュベータ312 バイオメディカ・ソリューション株式会社内
- (72)発明者 砂山 裕信  
石川県金沢市大豆田本町甲58番地 澁谷工業株式会社内
- (72)発明者 西村 哲也  
石川県金沢市大豆田本町甲58番地 澁谷工業株式会社内
- Fターム(参考) 4B029 AA01 AA14 AA17 BB11 CC01 CC02 CC08 DG01