

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）  
総括研究報告書

ヒト末梢血誘導型ミクログリア細胞技術を用いた食品の神経毒性評価システムの開発

研究代表者 扇谷 昌宏 旭川医科大学 講師

**研究要旨**

食品中に微量に含まれる汚染物質（金属類）が示す毒性は様々である。その中でも神経毒性は重篤であり、注意が必要である。近年、神経毒性はニューロン（神経細胞）だけでなく、周囲のミクログリアも関与していることが明らかとなり、その相互作用が特に注目されている。一方、食品安全の分野においては未だニューロンしか研究対象にされておらず、本事業（食品の安全確保推進研究事業）においてもミクログリアに着目した研究は皆無である。

本研究は、汚染物質（金属類）のミクログリアおよびニューロンに対する影響を明らかにし、科学的根拠に基づく食品安全行政に寄与することを目的としている。

本研究によって、金属種はミクログリアに対する毒性および細胞機能に影響を及ぼすことが明らかとなった。加えて、その作用はニューロンと異なることが今回初めて明らかとなった。特に毒性試験において、ミクログリアとニューロンでは毒性が異なる金属種が存在しており、ミクログリアの方がニューロンよりも高い毒性を示す金属種が多く存在した。これは、ミクログリアの方がニューロンよりも金属に対する感受性が高い可能性を示しており、従来ニューロンのみを対象としていた食品の安全性確保推進研究にミクログリアの重要性を提案できるものであると考える。

本研究の申請時はミクログリア単独培養での評価系構築を想定していたが、ヒアリングで審査員の先生方から「ミクログリア+ニューロンの評価系を目指せばより望ましい」との貴重なコメントをいただいた。そこで、本研究ではミクログリアを用いた実験系の基礎構築に加え、当初の予定（申請書提出時）には無かったマウス由来ニューロンを用いた実験系の基礎構築も行った。ミクログリアおよびニューロンの共培養系において、ニューロン単独培養とは異なる毒性を示す金属種が存在していることを初めて明らかにすることができた。加えて、共培養系のみで遺伝子発現変化を伴う反応が起こっており、単独培養と共培養では細胞の状態が大きく変化している可能性も示唆された。これは従来のニューロン単独培養での毒性評価では真の（生体を反映した）毒性評価には不十分であることを示唆しており、本研究の意義を示す重要な成果である。

また、R2 から R3 年度で実施した基礎的検討を礎に最終目標であったヒト由来細胞での共培養系を構築することに成功し、共培養系が重要であることを示唆する知見を得ることができた。加えて、神経毒性に個人差が存在していることなど、副次的にも重要な知見を得ることができた。今回、共培養系を用いて初めて明らかになった複雑な事象は、今後の研究課題として推進する必要があるが、ヒト由来細胞での共培養評価系の構築という最終目標は達成できたと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び  
所属研究機関における職名

原口祥典・佐賀大学・研究員  
加藤隆弘・九州大学・准教授

意識的に摂取を行うこともでき、国民にとって身近な存在となっている。健康な状態では、それらの金属元素は一定のバランスを保っており、細胞の内外でも厳密に調整されている。しかしながら、そのバランスが崩れ、過剰状態や欠乏状態に陥ると様々な疾病を誘発することになる（表1）。先に述べたように、我々は食品から金属元素を摂取しているため、食品中の金属元素の種類や含有量は我々の健康に直結する非常に重要な因子である。

**A. 研究目的**

生体内には様々な種類の金属元素が存在しており、生命ならびに健康の維持に重要な役割を担っている。そして、我々はそれらの大部分はあまり意識することなく、食事として食品から摂取している。また近年では、金属元素を含有したサプリメントが数多く市販されており、

表1) 各種金属元素の生体機能と欠乏症]

金属	必須	機能	欠乏症
Li	○	甲状腺・内分泌機能の調節	成長障害、造血障害
K	○	浸透圧・酸塩基平衡の保持	筋力低下、けいれん、不整脈
Na	○	浸透圧・酸塩基平衡の保持	筋力低下、脳神経症状
Ca	○	骨や歯の構成成分、血液凝固、筋収縮	高血圧、動脈硬化、骨密度の低下
Gd	×	毒性が非常に強い、体内蓄積性あり	
Mg	○	骨や歯の構成成分、酵素の活性化	めまい、筋力低下、発汗
Mn	○	神経伝達に関与	成長遅延
Zn	○	神経伝達に関与	生殖能力低下、骨異常

食品からの金属元素の摂取は生命ならびに健康の維持に重要であることは間違いないが、食品に含まれる金属元素の一部には毒性が高く、注意が必要な金属元素も存在している。その代表例がカドミウムである。カドミウムは、土壌または水などの環境中に広く存在し、米、野菜、果実、肉、魚など多くの食品に含まれている。本邦においては米から摂取する割合が多く、米の摂取量の低下に伴って全体の摂取量も減少しているが、米以外の食品からの摂取量は変化しておらず、注意が必要である(図1)。さらに、カドミウムの毒性は腎不全と骨軟化症が主とされてきたが、神経系への影響も懸念されていた(カドミウムの毒性評価に当たっての検討事項について、薬事・食品衛生審議会食品分科会毒性部会、2003年6月)。当時は、厚生労働科学研究班より、実験動物に対しカドミウムの注射により投与した研究では、カドミウムは血液脳関門に阻まれて脳へ簡単には移行しなかったということが報告されている。ところが近年、血液脳関門は鉄壁の防御ではなく、生体の様々な状態に応じて変化することが明らかになってきた。事実、カドミウムは脳に到達し、神経毒性を示すことが多くの研究により報告されている(Leal RB, et al., Cadmium Neurotoxicity and Its Role in Brain Disorders, Metal Ion in Stroke, Springer, NY, 2012)。このように、これまでは血液脳関門によって保護されている(血液脳関門を通過できない)と考えられてきた金属元素が実際は脳内に移行し、神経毒性を呈しているという事実は、近年明らかにされたものであり、国民の健康に直結する極めて重要な知見である。

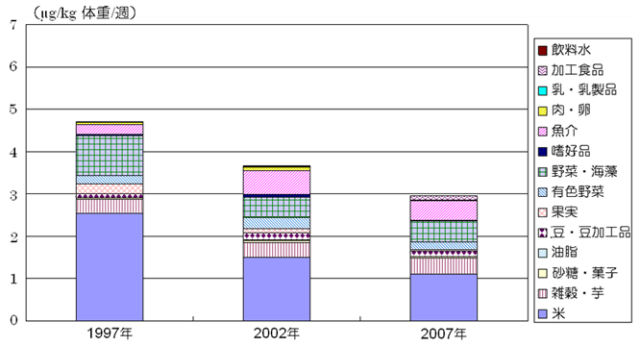


図1) 食品からのカドミウム摂取量の経年変化  
厚生労働省ホームページより引用  
(<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/12/h1209-1c.html>)

我々の脳には、様々な種類の細胞が存在しており、その中心的な役割を担っているのはニューロン(神経細胞)であることはよく知られている。しかしながら近年、グリア細胞と呼ばれるニューロン以外の細胞に注目が集まっている(図2)。特に、脳内で唯一の免疫細胞であるミクログリアは、移動し傷害部位に集まる機能(遊走能)や異物を細胞内に取り込む機能(食食能)やサイトカインを産生する機能を有しており、他の脳細胞とは異質の細胞である。特に、胎生期から発達期には、神経の分化誘導やシナプスの刈り込みにおいて不可欠な存在であり、

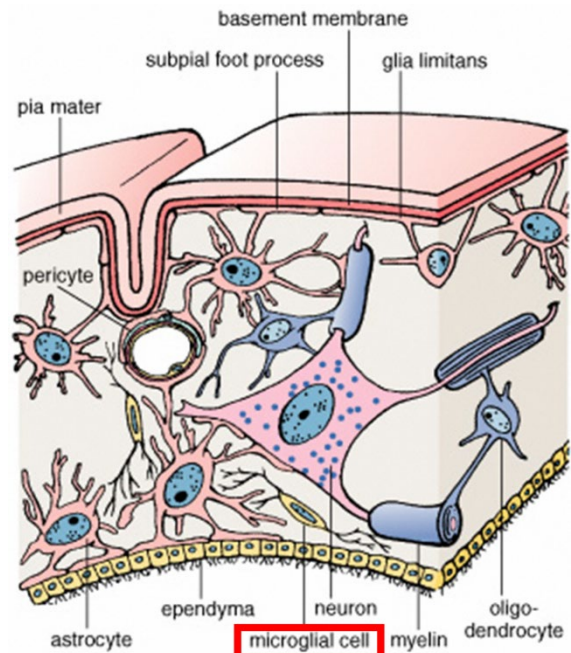


図2) 脳に存在する細胞  
Ross MH, Histology 4<sup>th</sup> Edition より引用

次第に樹状に突起を伸展したRamified様の形態へと変化し、静止型として脳内の微細な環境変化を監視し続けている。最近では、定常的にシナプスの監視やシナプスの形成にも関与していることが報告されている (Miyamoto, A., et al., Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex, Nat. Commun. 2016)。

さらに興味深いことに、ミクログリアは血液脳関門の透過性に影響していることも近年明らかにされた (Haruwaka K, et al., Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation, Nat. Commun., 2019)。このように、ミクログリアは様々な精神・神経疾患の病態への関与が示唆されている極めて重要な脳細胞である (Salter, M. W., and B. Stevens, Microglia emerge as central players in brain disease, Nat Med, 2017)。

しかし、ミクログリアの重要性は近年明らかにされたものであり、脳神経科学以外の分野 (食品安全分野など) では未だにニューロンを中心とした研究が大部分を占めている。事実、過去の厚生労働科学研究における食品の安全性確保推進事業においてもミクログリアを対象にした研究は皆無である。本研究課題は、近年その重要性が注目されているミクログリアに焦点を当て、これまで見逃されてきた金属元素の神経毒性を評価することを目的としている。

## **B. 研究方法**

### **(1) 使用細胞**

マウス由来のBV2細胞株 (ミクログリアとして) およびNeuro2A細胞株 (ニューロンとして) を実験に使用した。

ヒト由来ニューロンは、文献 (Fujii H, et al., Brain Res. 1613, 59-72 (2015)) を参考に間葉系幹細胞から誘導した。ニューロンへの誘導は2段階で行った。まず、DMEMの基本培地にN2サプリメントと塩基性線維芽細胞成長因

子と上皮成長因子を加えた誘導培地で培養した。その後、Neurobasal Mediumを基本培地としてB27サプリメント、サイクリックAMP、Lアスコルビン酸、イソブチルメチルキサンチンを加えた誘導培地で培養し、間葉系幹細胞からニューロンを誘導した。

ヒト由来ミクログリアは、文献 (Ohgidani M. et al., Sci Rep, 4, 4957 (2014)) を参考に、単球から誘導した。単球をRPMIを基本培地として顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターロイキン34を加えた誘導培地で培養し、ミクログリアを誘導した。

### **(2) 使用金属**

実験に使用した金属は、リチウム、カリウム、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、亜鉛、マンガン、銅、ニッケル、クロム、鉄、コバルト、ガドリニウム、カドミウム、ガリウムおよびアルミニウムの塩化物を使用した。

### **(3) ニューロンおよびミクログリアの共培養系の構築**

生体 (脳) ではニューロン単独ではなく、グリア細胞であるミクログリアが存在している。本研究はヒトでの神経毒性評価系の構築が最終目標であるため、ただ、単純にニューロンとミクログリアを1:1で混合するのではなく、より生体を模倣する実験系を用いた。文献検索の結果、ヒトのニューロンとミクログリアの細胞数の比率が5:1であることが報告 (Sandra E. Dos Santos, et al., J. Neurosci.) されており、本実験の参考にした。

株化細胞の共培養系では、Neuro2A細胞とBV2細胞を細胞数比=5:1で混合し、培養したものを使用した。

ヒト由来ニューロンおよびミクログリアの共培養系は、研究方法B-(1) で作成したニューロンおよびミクログリアを細胞数比=5:1で混合し、培養したものを使用した。

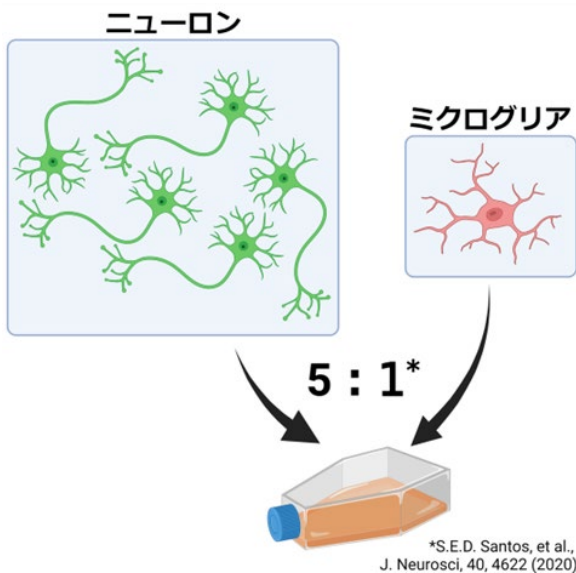


図3) 本研究で用いた共培養系

#### (4) 毒性評価

毒性評価は、酵素活性測定法であるWST法を用いて測定を行った。細胞を96穴プレートに播種し、24時間後に各金属種を添加した。添加24時間後にWST-8試薬を添加し、吸光度を測定した。得られた吸光度から生存率を算出した。50%細胞増殖抑制濃度 (IC50値) は、濃度依存性の生存率曲線からGraphpad Prismソフトウェアを用いて算出した。

#### (5) カルシウムイメージング

ライブセルでのカルシウムイメージングは、細胞応答を観察する上で非常に強力なツールである。ミクログリアのカルシウムイメージングは、Fura2AM溶液を用いて染色し、Ratio Imagingによる細胞内カルシウム濃度測定を行った。

#### (6) FACSを用いた共培養後の細胞分取

共培養の影響を細胞ごとに評価するため、共培養後の細胞集団を回収し、FACSを用いてニューロンとミクログリアに分離して回収した。分離にはCD11b抗体を用いて、CD11b陽性細胞をミクログリア、陰性細胞をニューロンとした。なお、コントロールとして用いた単独培養の細胞もFACSを用いて同様の操作を行った。

#### (7) 遺伝子発現解析

FACSによって分取した細胞は、Total RNAを抽出し、cDNAライブラリを合成した。その後、リアルタイムPCR装置を用いて、各種遺伝子発現を解析した。対象とした遺伝子は、ニューロン・ミクログリアの障害性と関連が深い神経炎症に関わる遺伝子 (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD68, IL-6, IL-10, ARG1, MRC1) を用いた。

### C. 研究結果と考察

#### (1) ニューロン (株化細胞) に対する毒性評価

株化ニューロンに各金属元素を添加し毒性評価を行ったところ、IC50ベースでマンガン>カドミウム>銅>ガドリニウム>亜鉛>ニッケル>コバルト>鉄>リチウム>カルシウム>カリウム>マグネシウム>ナトリウムの順に毒性が高いことが明らかとなった (図4)。また、今回の設定濃度においては、アルミニウム、

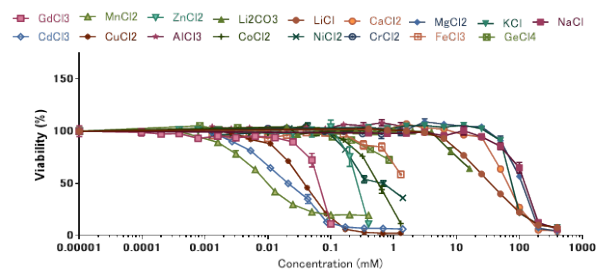


図4) 金属元素のニューロンに対する毒性評価

クロムの毒性は見られなかった。

#### (2) ミクログリア (株化細胞) に対する毒性評価

株化ミクログリアに各金属元素を添加し毒性評価を行ったところ、IC50ベースでカドミウム>マンガン>ガドリニウム>銅>コバルト>ニッケル>鉄>亜鉛>リチウム>カリウム>カルシウム>マグネシウム>ナトリウムの順に毒性が高いことが明らかとなった (図4)。また、今回の設定濃度においては、アルミニウム、クロムの毒性は見られなかった。興味深いことに、低濃度において多くの金属元素で細胞賦活効果 (生存率の増大) が見られた (図5)。

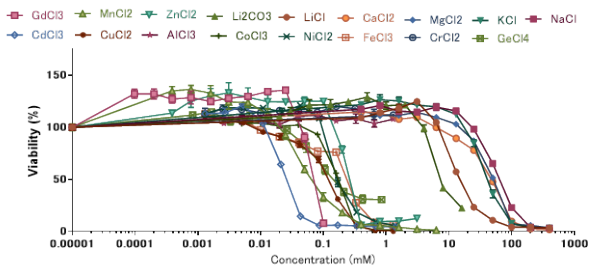


図5) 金属元素のミクログリアに対する毒性評価

### (3) ニューロン(株化細胞)とミクログリア(株化細胞)の毒性比較解析

毒性試験の結果から、①ニューロンとミクログリアではほぼ同程度の毒性を示す金属としてカドミウム、ガドリニウム、亜鉛、カルシウム(図6)、②ニューロンの方により強い毒性を示す金属としてマンガン、銅(図7)、③ミクログリアの方により強い毒性を示す金属としてコバルト、リチウム、マグネシウム、鉄、ニッケル、カリウム、ナトリウム(図8)が明らかとなった。

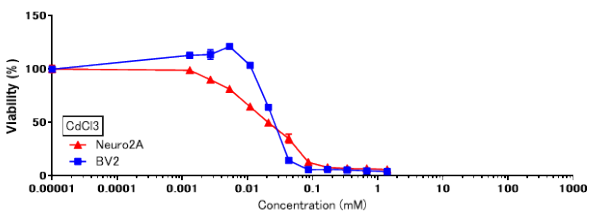


図6) ニューロン(赤線)とミクログリア(青線)で同程度の毒性(IC50)を示すカドミウム

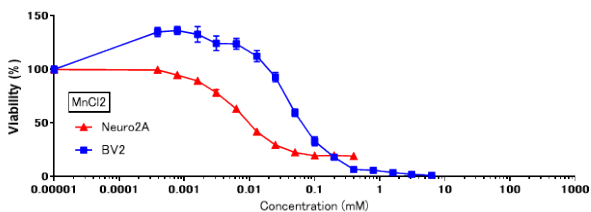


図7) ニューロン(赤線)の方に強い毒性(IC50が低い)を示すマンガン

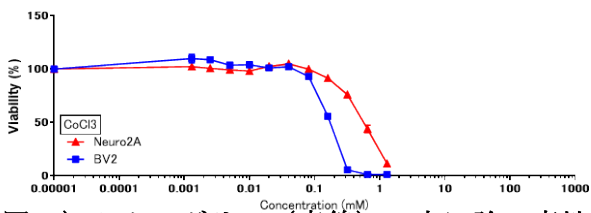


図8) ミクログリア(青線)の方に強い毒性(IC50が低い)を示すカドミウム

ミクログリアとニューロンでは毒性が異なる金属元素(②と③)が存在しており、ミクログリアの方がニューロンよりも高い毒性を示す金属種が多く存在した。これは、ミクログリアの方がニューロンよりも金属元素に対する感受性が高い可能性を示唆している。さらに、IC50ベースでは同程度の毒性を示したカドミウムにおいても、低濃度においてはニューロンに対する毒性が高い傾向を示したが、高濃度では逆にミクログリアに対して高い毒性を示した。これらの結果は、ニューロンとミクログリアで金属元素に対する毒性を含む感受性に違いが存在していることを意味しており、食品安全の分野において従来のニューロンのみを対象にしていた研究だけでは神経毒性の評価は不十分であることを示唆している。

### (4) 株化細胞の共培養系を用いた毒性評価

ニューロン単独およびミクログリアとの共培養系を用いて毒性評価を行ったところ、金属の種類によって①共培養系の方がニューロン単独よりも毒性が強い金属(カドミウム、コバルト)、②ニューロン単独の方が共培養系よりも毒性が強い金属(マンガン、銅、亜鉛)、③共培養系およびニューロン単独で毒性に大きな差がない金属(ニッケル、クロム、鉄、ガドリニウム、ガリウム、リチウム、アルミニウム)が明らかとなった(図9)。

### (5) 株化細胞の共培養によるニューロンおよびミクログリアへの影響

共培養後にFACSを用いてニューロンおよびミクログリアを分取し、遺伝子発現解析を行った(図10)。その結果、どちらの細胞においても神経炎症関連遺伝子の発現に変化が見られた。炎症性(M1; TNF $\alpha$ 、CD86、IL1 $\beta$ 、IL6)・抗炎症性(M2: IL10、ARG1、MRC1)遺伝子の発現変化に規則的なパターンは見られなかったが、どちらの細胞においても程度は様々だが、変化は見られた。

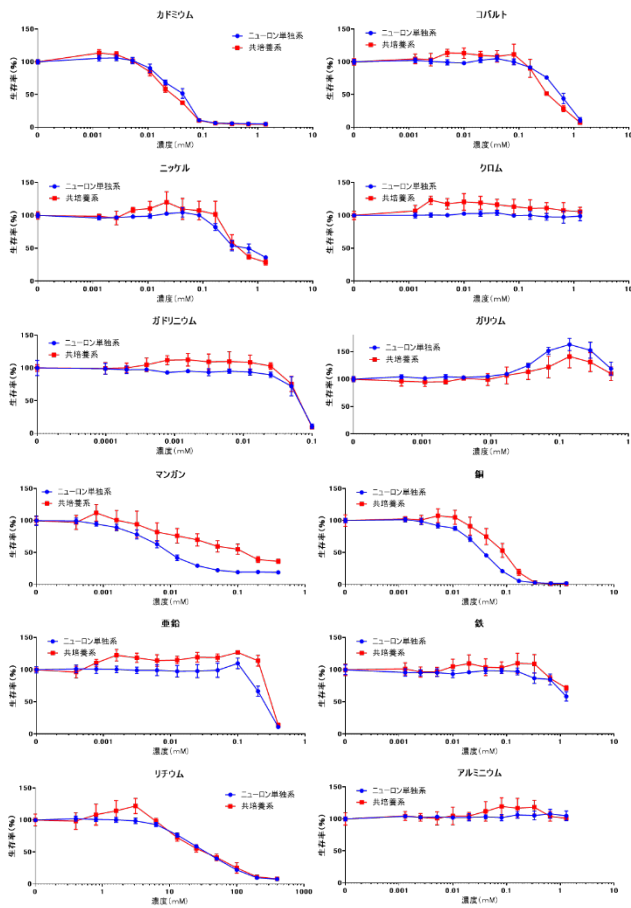


図9) 株化細胞の共培養系を用いた毒性評価

ニューロン単独培養を青色で、ミクログリアとの共培養系を赤色で示している。

興味深いことに、ミクログリアと比べて、ニューロンでの遺伝子発現変動が大きい傾向が明らかとなった。共培養系での各々の細胞数比は、ニューロン:ミクログリア=5:1であり、ミクログリアの細胞数は17%程度である。単純に異種細胞数だけが影響しているのであれば、ミクログリアにおける遺伝子発現変動の方が大きくなると考えられる。しかしながら、実際には逆にニューロンへの影響の方が大きく、単に異種細胞数の影響だけではなく、共培養する細胞種による影響が大きい可能性を示唆している。

しかしながら、単独培養と共培養系で影響が、ニューロン単独と比べて遺伝子発現にこれだけの差が生じているのは重要な発見であり、共培養系の重要性を示唆するものである(図11、12)。

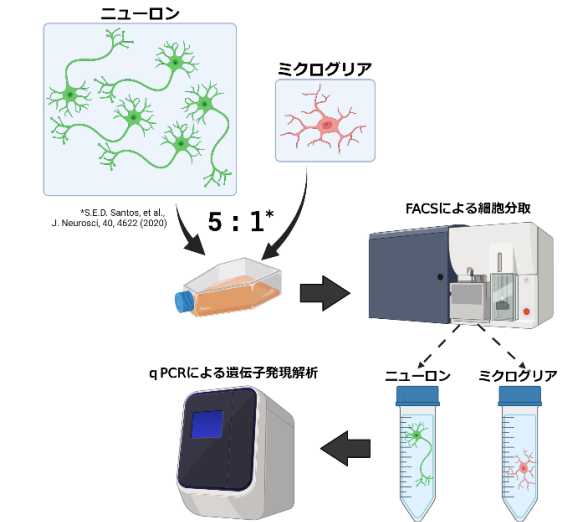


図10) 共培養後の細胞の分取と遺伝子発現解析

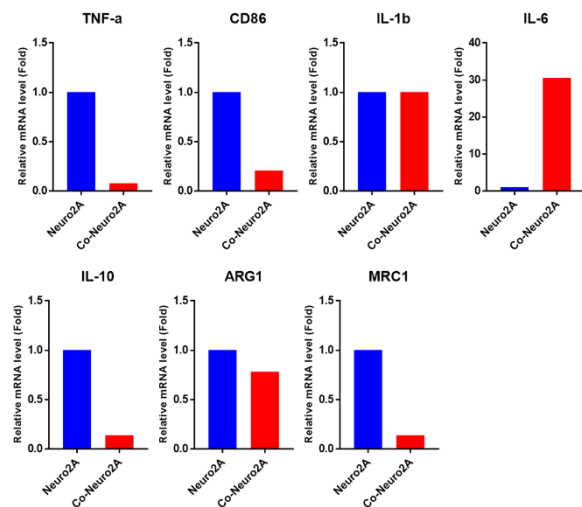


図11) 株化細胞の単独培養および共培養後でのニューロンにおける各種遺伝子発現

ニューロン単独培養を青色で、ミクログリアとの共培養系を赤色で示している。

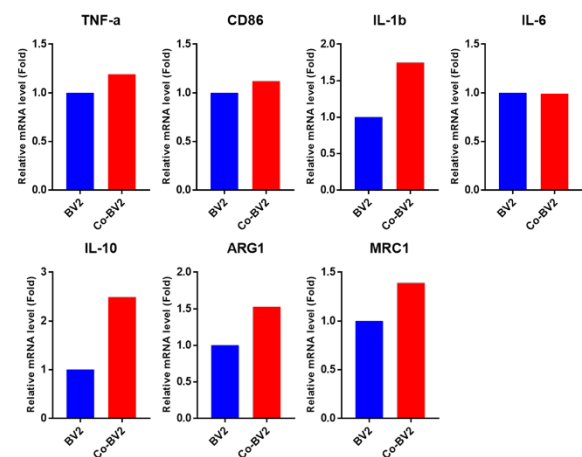


図12) 株化細胞の単独培養および共培養後でのミクログリアにおける各種遺伝子発現

ミクログリア単独培養を青色で、ニューロンとの共培養系を赤色で示している。

## (6) カルシウムイメージング

共培養条件下でのカルシウムイメージングの実験条件を検討した。種々の条件を検討したところ、図13に示すように、ミクログリアとニューロンの共培養系においてもカルシウムイメージングが実施可能な条件を確立した。

次に、単独培養と共培養系での基底状態 (Basal) の細胞内カルシウム濃度を比較した。その結果、ミクログリア単独 ( $82.7 \pm 2.5$  nM,  $n=212$ ) とニューロンとの共培養系 ( $85.9 \pm 3.9$  nM,  $n=144$ ) で細胞内カルシウム濃度に有意な差は見られなかった (図14)。

しかしながら、興味深いことに、ATPによる外部刺激を加えた際の細胞内カルシウム濃度の上昇幅 (Amplitude) に違いが見られた。ミクログリア単独では、上昇幅が  $84.6 \pm 11.1$  nM ( $n=209$ ) であったのに対し、ニューロンとの共培養系では上昇幅が  $55.5 \pm 6.3$  nM ( $n=141$ ) と有意 ( $p=0.011$ ) に低い値であった (図15)。

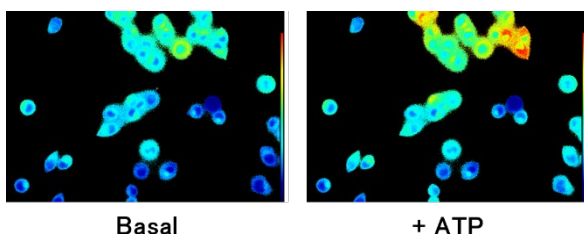


図13) 共培養下でのRatio Imaging画像

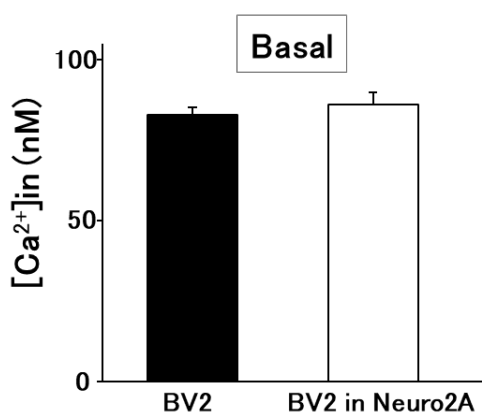


図14) ミクログリア単独およびニューロンとの共培養系での基底状態の細胞内カルシウム濃度

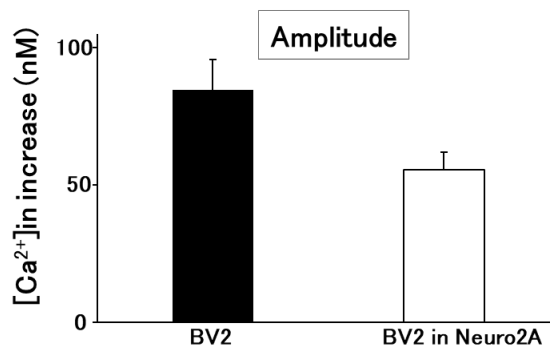


図15) ミクログリア単独およびニューロンとの共培養系でのATP刺激による細胞内カルシウム濃度

現時点で、ATP外部刺激時の共培養における細胞内カルシウム濃度の上昇幅が抑制されているメカニズムについては不明であるが、ニューロンおよびミクログリアの相互作用によってこの現象が引き起こされている可能性が示唆された。この事実は、単独培養と共培養系では細胞応答が異なる可能性を示唆しており、ニューロンおよびミクログリアの共培養系が毒性評価を含むin vitro評価系として重要であることを意味している。

## (7) ヒト由来ニューロンの作成と毒性評価

ヒト由来ニューロンは、複数の方法を検討した結果、間葉系幹細胞から誘導する方法を採用した。理由としては、①ニューロンとして確立された手法であること、②公的細胞バンクから幹細胞の入手が可能であること、③ニューロンへの誘導日数が短期 (1週間) であることが挙げられる。iPS細胞由来のニューロンは多くの研究で用いられているが、誘導に長期間 (数週間から数ヶ月) を必要とし、細胞の管理がデリケートであるため高い技術力が必要となる。本研究課題は神経毒性のスクリーニングにおける評価系構築が目的であるため、実学的な観点からもiPS細胞ではなく、間葉系幹細胞由来のニューロンを採用した。

ニューロンの作成は (研究方法B-1) に記載の

方法で作成し、96wellプレートを用いたハイスループット可能な評価系を構築できた。(図16)

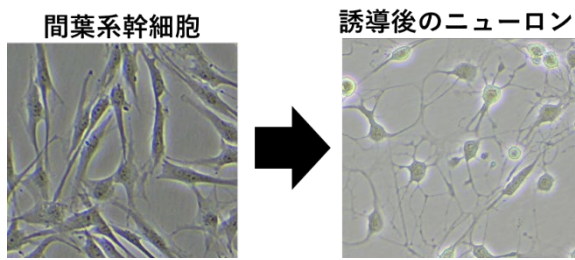


図 16) ヒト由来ニューロンの作成

ニューロン単独での毒性評価の結果、金属種によって毒性が大きく変化することが明らかとなった。金属種間での比較で興味深いのは、カドミウムに対する毒性が他の金属と比べて耐用量が比較的大きいことがあげられる(図17)

また特に重要な知見として、今回は2名のドナー由来の間葉系幹細胞からそれぞれニューロンを作成し、実験に用いた。その結果、IC50の値が異なっており、毒性に個人差が存在する可能性が示唆された。(図17)。

この現象は実臨床を考えた場合に当然であることは理解できるが、実際にevidenceとして差異が明らかになったことは極めて重要な知見である。本知見は、これまでの株化細胞や齧歯類を用いた実験系では明らかにできなかった事実であり、真の(より生体を反映した)神経毒性評価系にヒト由来細胞系が重要であることを示唆している。

#### (8) ヒト由来マイクログリアの作成と毒性評価

ヒト由来マイクログリアは、研究代表者が開発した手法であり(研究方法B-1)に記載の方法で作成した。96wellプレートを用いたハイスループット可能な評価系はこれまでに行っていなかったが、本研究課題(R2-R3年度)によって最適化することに成功した。(図18)

マイクログリア単独での毒性評価の結果、金属種によって毒性が大きく変化することが明らかとなった。興味深い知見として、ニューロンよりもカドミウム、マンガン及び銅に対する毒性感受性が圧倒的に高いことが明らかとなっ

た(図17)。通常の培養実験において、グリア細胞とニューロンではニューロンの方が圧倒的にデリケートな対応が必要であることが多い。しかし、本結果ではマイクログリアの方が金属毒性にsensitiveであることが明らかとなった。特にカドミウムに関してはかなり差異が大きい。本結果を単純に適用することはできないが、イタイイタイ病の病態にマイクログリアが影響を及ぼしている(もしくは、受けている)可能性が考えられる。

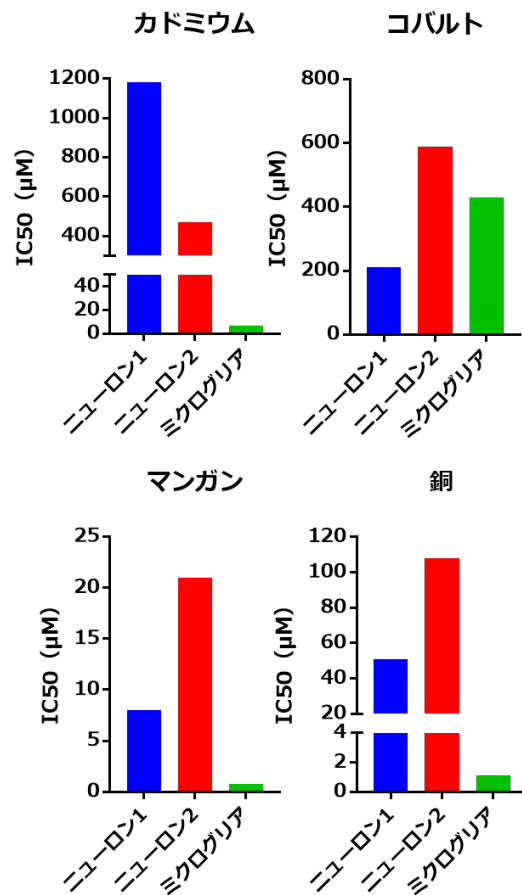


図17) ヒト由来ニューロンおよびマイクログリア単独での毒性評価

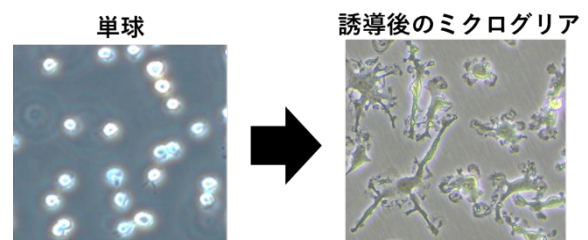


図18) ヒト由来マイクログリアの作成



### (3) ヒト由来ニューロンおよびミクログリア 共培養系の作成と毒性評価

ヒト由来ニューロンおよびミクログリアを用いた共培養系は(研究方法B-3)に記載の方法で作成した。

共培養系での毒性評価の結果、金属種によって毒性が大きく変化することが明らかとなった。加えて、それぞれの単独培養と比べて毒性が大きく異なる傾向がみられた。(図19)これらの知見は、ニューロン・ミクログリア、それぞれ単独培養のみでは十分な毒性評価を行えていない可能性を示唆しており、共培養系による評価が重要であることを示している。

一方、共培養系でみられた現象は、単にニューロンとミクログリアの毒性を平均化したという単純なものではなかった。例えば、マンガンやコバルトでは共培養系にすることでニューロン・ミクログリアの単独培養よりもIC50が増大する(毒性が低下する)という現象が起きている。またこれらの反応は金属種によって異なっている。つまり、共培養系で起きている現象は非常に複雑な相互作用による可能性も示唆された。事実、ミクログリアは、ニューロンに対し保護的にも攻撃的にも影響を及ぼすことが知られている。これらの知見に関しては今後の継続的な研究が必要であり、大変興味深い。

### D. 結論

本研究は、申請者が開発したヒト末梢血誘導型ミクログリア細胞技術を用いて、従来のニューロンのみによる神経毒性評価ではなく、ミクログリアの評価系の構築を目的として発足した。加えて、ヒアリング時に委員の先生方から「ミクログリア+ニューロンの評価系を目指せばより望ましい」との貴重なコメントを頂き、共培養系での評価を最終目標として研究を実施してきた。

株化細胞を用いた各種条件の検討等により、最終年度において、最終目標であったヒト由来細胞でのニューロンおよびミクログリアの共培養系を構築することに成功した。解析の結果、

単独培養と共培養系では細胞毒性が大きく異なり、共培養系が重要であることを示唆する知見を得ることができた。加えて、神経毒性に個人差が存在している可能性が示され、副次的にも重要な知見を得ることができた。

今回、共培養系を用いて初めて明らかになった複雑な事象は、今後の研究課題として推進する必要があるが、ヒト由来細胞での共培養評価系の構築という最終目標には到達できたと考えられる。

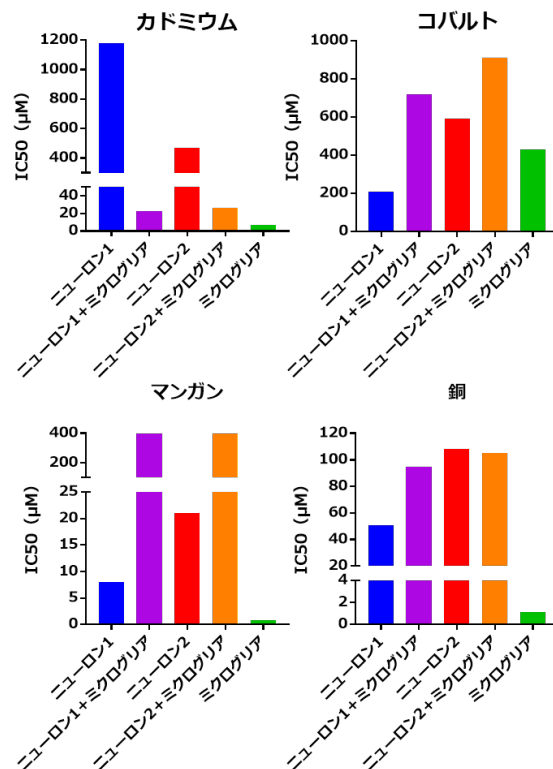


図19) 共培養系による毒性評価

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 学会発表 合計5件

- 種類: 学会発表。発表者: 扇谷昌宏。学会名: 第25回グリア研究会。日時: 2021年12月4日。会場: Web開催。
- 種類: 学会発表(シンポジウム)。発表者:

扇谷昌宏。学会名：第43回日本生物学的精神医学会第51回日本神経精神薬理学会。日時：2021年7月16日。会場：京都国際会議場。

3) 種類：学会発表。発表者：扇谷昌宏。学会名：第26回グリア研究会。日時：2022年12月3日。会場：名古屋市。

4) 種類：学会発表。発表者：扇谷昌宏。学会名：第44回日本生物学的精神医学会。日時：2022年11月4日。会場：東京。

5) 種類：学会発表。発表者：扇谷昌宏。学会名：第35回日本動物実験代替法学会。日時：2022年11月18日。会場：静岡。

#### 市民向け説明会 合計3件

1) 種類：高校生を対象とした特別講義。発表者：扇谷昌宏。講義名：先端科学技術入門。日時：2022年2月7日（水）。場所：愛知工業大学名電高等学校。

1) 種類：研修会での講演。発表者：扇谷昌宏。講義名：旭川市放課後児童クラブ支援員研修会。日時：2022年10月26日。場所：オンラインで実施。

2) 種類：高校生を対象とした特別講義。発表者：扇谷昌宏。講義名：先端科学技術入門。日時：2023年2月1日。場所：愛知工業大学名電高等学校。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
なし