

令和元年5月14日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19508

研究課題名(和文) 精巣特異的代謝物による精子形成と次世代発生の制御プログラム

研究課題名(英文) Roles of testis-specific metabolites in spermatogenesis and their transgenerational impacts

研究代表者

本橋 ほづみ (Hozumi, Motohashi)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：00282351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精巣特異的な乳酸脱水素酵素であるLDHCが、精巣の機能に果たす役割を明らかにすることを目的とした。マウスのLDHCはオンコメタボライトとして知られる2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)を産生する。LDHC欠損マウスを作成すると、精巣における2HGレベルが著減し、雄マウスは不妊であった。精子の運動能の低下がみとめられ、精子のエネルギー代謝の障害が予想された。精子のプロテオーム解析を実施したところ、LDHC欠損マウスの精子では、ユビキタスな乳酸脱水素酵素であるLDHAタンパク質が著減しており、LDHAタンパク質の発現において、LDHCが重要な役割を果たしていることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、精子の受精能における乳酸脱水素酵素の重要性を明らかにした。また、乳酸脱水素酵素のアイソフォーム間での相互作用が、それらの機能をささえているという新しい知見を提供するものである。マウスの精巣において産生される2HGの重要性を明確に示すことはできなかったが、精子形成や次世代の発生になんらかの影響が与えている可能性は残されている。

研究成果の概要(英文)：Metabolites are sensitive indicators of moment-to-moment cellular status and activity. Expecting that tissue-specific metabolic signatures unveil a unique function of the tissue, we examined metabolomes of mouse liver and testis and found that an unusual metabolite, 2-hydroxyglutarate (2-HG), was abundantly accumulated in the testis. We clarified that lactate dehydrogenase C (LDHC), a testis-specific lactate dehydrogenase, is responsible for L-2-HG accumulation by generating and analyzing Ldhc-deficient mice. LDHA protein level was remarkably decreased in Ldhc-deficient sperm, indicating that LDHC is required for LDHA expression in the sperm. This unique functional interaction between LDH family members supports lactate dehydrogenase activity in the sperm. The severely impaired motility of Ldhc-deficient sperm suggests a substantial contribution of glycolysis to energy production for sperm motility.

研究分野：医化学・分子生物学

キーワード：精子 乳酸脱水素酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで、酸化ストレス応答の鍵を握る転写因子 NRF2 による生体防御の分子機構と疾患におけるその意義の解明に取り組んできた。その中で、NRF2 は、増殖シグナルが活性化している状態ではその機能を増強させ、生体防御系遺伝子群に加えて、グルコースやグルタミン代謝に関わる酵素遺伝子を活性化することで、代謝を改変し細胞増殖を促進することを明らかにした。実際、NRF2 の機能亢進が認められる肺がんや乳がんでは生命予後が極めて不良であり、NRF2 によるストレス応答能の増強と代謝の改変が、がんの悪性化に大きく貢献していることを確認した。一方、興味深いことに、*IDH1* 変異を有する脳腫瘍では NRF2 機能が抑制されており、生命予後が比較的良好であることを見出した。この現象を詳細に解析するため、応募者は *IDH1* 変異体 (*IDH1* R132H) を全身で過剰発現するトランスジェニックマウスを作成した。そのマウスの臓器ごとの 2-HG レベルを調べるうちに、野生型マウスの精巣で 2-HG のレベルが極めて高いことを見出した。そして、その責任酵素が、精巣において精細胞特異的に発現している乳酸脱水素酵素 LDHC であることを突き止め、*Ldhc* 欠損マウスでは、精子機能が低下し、次世代の発生が障害されることがわかった。さらに予備的な結果として、*Ldhc* 欠損マウスの精巣に 2-HG を補充することで、その精子機能が部分的に回復することを見いだした。そこで、従来オンコメタボライトといわれてきた 2-HG が、精巣では積極的に産生され、精子形成における生理的な役割を担っていると考え、本提案を行うに至った。

### 2. 研究の目的

精巣における 2-HG の役割を明らかにしたいと考え、その産生酵素の同定を試みた。過去の報告から、精巣において精細胞特異的に発現する乳酸脱水素酵素 LDHC が 2-HG 産生の責任酵素であると予想して *Ldhc* 欠損マウスを作成したところ、当該マウスの精巣において 2-HG の減少とその前駆体である 2-OG の増加が認められた。この結果から、LDHC が 2-HG を産生していることがわかった。*Ldhc* 欠損雄マウスでは、精巣の形態や精子の数・形態はほぼ正常であったが、精子の運動能と受精能に障害が認められた。この結果は、2-HG が、雄の生殖能に重要な代謝物であることを示唆する。そこで、本研究では、精子形成における LDHC の役割と精巣で特異的に産生される代謝物 2-HG が正常な精子形成において果たす役割の解明を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 野生型マウスを用いた精巣と肝臓のメタボローム解析

マウスの精巣と肝臓を用いて、中心代謝のメタボローム解析を実施した。また、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-グルコースと <sup>13</sup>C<sub>5</sub>-グルタミンを用いた *in vivo* tracer 解析を実施した。

#### 2) *Ldhc* 欠損マウスの作成と解析

LDHC が 2-HG の主たる産生酵素であると予想して、CRISPR-Cas9 法により *Ldhc* 欠損マウスを作成した。*Ldhc* 欠損マウスにおける精巣のメタボローム解析を行い、2-HG の低下以外にはめだつた変化がないことを確認した。

#### 3) *Ldhc* 欠損マウスの精子 DNA を用いたメチル化解析

*Ldhc* 欠損マウスの精子に異常があることがわかったため、2-HG による TET タンパク質群の抑制が欠如することによる DNA 脱メチル化が促進していると予想して、精子のメチローム解析を行った。

#### 4) *Ldhc* 欠損マウスの精巣を用いたトランスクリプトーム解析

*Ldhc* 欠損マウスの精巣を用いた RNA-seq 解析を実施した。

#### 5) *Ldhc* 欠損マウスの精子を用いたプロテオーム解析

*Ldhc* 欠損マウスの精子のタンパク質を用いて、プロテオーム解析を行い、野生型マウスの精子のタンパク質との違いを調べた。

### 4. 研究成果

#### 1) 野生型マウスの精巣における 2-HG の産生経路の検討

マウスの精巣と肝臓を用いて、中心代謝のメタボローム解析を実施した。また、<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-グルコースと <sup>13</sup>C<sub>5</sub>-グルタミンを用いた *in vivo* tracer 解析を実施した。その結果、精巣の 2-HG は主としてグルコースに由来することがわかった。これにより、低酸素時に MDA によりグルタミンから生成される 2-HG とは異なる経路であることが確認された。

#### 2) *Ldhc* 欠損マウスの表現型の確認

乳酸脱水素酵素のアイソタイプのひとつである LDHC は、精巣における精細胞特異的に発現している。我々が作成した *Ldhc* 欠損マウスは、雌マウスに目立った異常は検出されず、生殖も可能である。一方、雄マウスのほうは不妊であることがわかった。そこで、雄マウスの

精巣から精子を採取し、その運動能力をしらべたところ、採取して間もなくは比較的良好な運動能が観察されたが、時間経過とともに、野生型マウスの精子にくらべて顕著な運動量の低下が観察された。この結果より、精子のエネルギー代謝に影響がでているものと推測された。

### 3) *Ldhc* 欠損マウスの精巣における遺伝子発現とエピゲノムの変化の検討

マウスの LDHC が産生する 2-HG は、TET タンパク質ファミリーや Jumonji 型タンパク質ファミリーの機能阻害により DNA やヒストンのメチル化の亢進をもたらすことが報告されている。Ldhc 欠損マウスの精巣では、2-HG が低下していることが確認できたことから、野生型マウスの精巣との比較により、2-HG が精巣における遺伝子発現やエピゲノムにどのような影響をおよぼしているのかを検討した。まず、遺伝子発現をしらべるために、精巣の RNA-seq 解析を実施したが、Ldhc 欠損マウスと野生型マウスの精巣の間に有意な違いはほとんど認められなかった。この結果から、遺伝子発現に変化をもたらすようなエピゲノムの変化もおこっていないものと判断した。次に、成熟精子では、DNA のメチル化が高度におこっていることが知られている。そこで、Ldhc 欠損マウスの精子ではこうした DNA メチル化の障害が起きている可能性を考えて、成熟精子 DNA のメチローム解析を行った。しかし、予想に反して、DNA メチル化にも大きな変化は認められなかった。以上の結果より、精巣における 2-HG の産生は、遺伝子発現やエピゲノムにはあまり影響していないものと考えられた。

### 4) *Ldhc* 欠損マウスの精巣におけるプロテオーム解析

Ldhc 欠損マウスの精子機能の低下が明白であったことから、精子を構成するタンパク質に何らかの変化が生じているはずであると予想し、成熟精子のプロテオーム解析を行った。その結果、面白いことに、他の臓器で主として利用されている乳酸脱水素酵素である LDHA が精巣でも LDHC と同レベルに発現していること、Ldhc 欠損マウスの精子では、LDHA タンパク質が激減していることがわかった。LDHC も LDHA も多量体を形成して機能することが知られている。これまで、LDHC はホモ 4 量体で、LDHA は単独もしくは LDHB との組み合わせで 4 量体を形成して機能すると考えられてきた。今回の我々の結果から、LDHA の安定性に LDHC が関わるということが明らかになり、両者が多量体を形成している可能性が考えられた。すなわち、精細胞においては、LDHC と LDHA が 4 量体を形成して機能している可能性を示唆するものである。このことから、LDHC は LDHA の安定化を介して精子のエネルギー代謝を支えているものと考えられた。

### 5) *Ldha* 遺伝子の精子細胞特異的な第一エクソンの同定

野生型マウスの精巣の全抽出液を用いて LDHA タンパク質の検出を行ったところ、LDHA にはサイズの大きいもの (long isoform) と小さいもの (short isoform) の、2 種類が存在することがわかった。精子のタンパク質を用いてしらべると、long isoform のみが検出された。そして、Ldhc 欠損マウスの精巣をしらべると、short isoform のみが検出され、Ldhc 欠損マウスの精子では、LDHA タンパク質を検出することができなかった。脾臓や肝臓など他の臓器では、short isoform のみが検出された。これらの結果から、LDHA タンパク質には、long isoform と short isoform が存在しており、精細胞では long isoform のみが発現していると考えられた。Ldha 遺伝子の構造をしらべてみると、第一エクソンが 2 つ存在することがわかり、これはヒトでもマウスでも保存されていた。下流の第一エクソンが利用されると、そこに存在する翻訳開始コドンが利用されて、long isoform の LDHA が合成されることがわかった。そこで、Ldha 遺伝子の 2 つのエクソンがどのように利用されているかを、RT-PCR により調べた。その結果、精巣以外の組織では上流のエクソンが利用されており、精巣では上流、下流いずれのエクソンも利用されていることがわかった。そして、特に、精細胞では下流のエクソンが選択的に使われることにより、long isoform の LDHA が産生されるものと考えられた。

LDHA の short isoform は、LDHB や LDHC と極めて高い類似性を示している。一方、LDHA の long isoform は、アミノ末端領域に unstructured な領域が加わっている。こうしたアミノ末端領域の構造が、LDHC のみでの 4 量体形成の立体障害をもたらしているのではないかと予想している。以上の結果から、long isoform LDHA のみが発現している精細胞では、short isoform に相当する分子として LDHC が LDHA の複合体形成に必要であり、その活性維持に重要な役割を果たしているものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 27 件)

原著論文 (すべて査読あり、\*:Corresponding author)

1. Alam MM, Okazaki K, Nguyen LTT, Ota N, Kitamura H, Murakami S, Shima H, Igarashi K, Sekine H, **Motohashi H**\*. Glucocorticoid receptor signaling represses the antioxidant response by inhibiting histone acetylation mediated by the transcriptional activator NRF2. **J Biol Chem** 292(18), 7519-7530, 2017. doi: 10.1074/jbc.M116.773960.

2. Suzuki T, Murakami S, Biswal SS, Sakaguchi S, Harigae H, Yamamoto M, **Motohashi H\***. Systemic activation of NRF2 alleviates lethal autoimmune inflammation in Scurfy mice. **Mol Cell Biol** 37(15), pii: e00063-17, 2017. doi: 10.1128/MCB.00063-17.
3. Kitamura H, Onodera Y, Murakami S, Suzuki T, **Motohashi H\***. IL-11 contribution to tumorigenesis in an NRF2 addiction cancer model. **Oncogene** 36, 6315-6324, 2017. doi: 10.1038/onc.2017.236.
4. Murakami S, Suzuki T, Harigae H, Romeo PH, Yamamoto M, **Motohashi H\***. NRF2 activation impairs quiescence and bone marrow reconstitution capacity of hematopoietic stem cells. **Mol Cell Biol** 37(19), pii: MCB.00086-17, 2017. doi: 10.1128/MCB.00086-17.
5. Rodrigues-Moreira S, Moreno SG, Ghinatti G, Lewandowski D, Hoffschir F, Ferri F, Gallouet A-S, Gay D, **Motohashi H**, Yamamoto M, Joiner MC, Gault N, Romeo P-H. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. **Cell Rep** 20, 3199-3211, 2017.
6. Shimizu T, Uchida C, Shimizu R, **Motohashi H**, Uchida T. Prolyl isomerase Pin1 promotes proplatelet formation of megakaryocytes via tau. **Biochem Biophys Res Commun** 493, 946-951, 2017.
7. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, **Motohashi H**. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun** 8, 1177, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01311-y.
8. Morita M, Sato T, Nomura M, Sakamoto Y, Inoue Y, Tanaka R, Ito S, Kurosawa K, Yamaguchi K, Sugiura Y, Takizaki H, Yamashita Y, Katakura R, Sato I, Kawai M, Okada Y, Watanabe H, Kondoh G, Matsumoto S, Kishimoto A, Obata M, Matsumoto M, Fukuhara T, **Motohashi H**, Suematsu M, Komatsu M, Nakayama KI, Watanabe T, Soga T, Shima H, Maemondo M, Tanuma N. PKM1 Confers Metabolic Advantages and Promotes Cell-Autonomous Tumor Cell Growth. **Cancer Cell** 33(3), 355-367.e7, 2018. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.004.
9. Murakami S, Suzuki T, Yokoyama W, Yagi S, Matsumura K, Nakajima Y, Harigae H, Fukamizu A, **Motohashi H**. Nucleomethylin deficiency impairs embryonic erythropoiesis. **J Biochem** 163, 413-423, 2018. doi: 10.1093/jb/mvx086.
10. Yoshida E, Suzuki T, Morita M, Taguchi K, Tsuchida K, **Motohashi H**, Doita M, Yamamoto M. Hyperactivation of Nrf2 leads to hypoplasia of bone in vivo. **Genes Cells** 23, 386-392, 2018. doi: 10.1111/gtc.12579.
11. Sekine H, Keito O, Kato K, ALam MM, Shima H, Katsuoka F, Tsujita T, Suzuki N, Kobayashi A, Igarashi K, Yamamoto M, **Motohashi H\***. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1. **Mol Cell Biol** 38, e00252-18, 2018. Pii:MCB.00252-18. doi: 10.1128/MCB.00252-18. (Selected as Spotlight)
12. Kanamoto M, Tsuchiya Y, Nakao Y, Suzuki T, Motohashi H, Yamamoto M, Kamata H. Structural instability of I $\kappa$ B kinase  $\beta$  promotes autophagic degradation through enhancement of Keap1 binding. **PLoS One** 13, e0203978, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0203978.
13. Dodo M, Kitamura H, Shima H, Saigusa D, Wati SM, Ota N, Katsuoka F, Chiba H, Okae H, Arima T, Igarashi K, Koseki T, Sekine H, **Motohashi H\***. Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A. **J Biochem** 165 (4), 323-334, 2019. doi: 10.1093/jb/mvy108.
14. Hamid HA, Tanaka A, Ida T, Nishimura A, Matsunaga T, Fujii S, Morita M, Sawa T, Fukuto JM, Nagy P, Tsutsumi R, **Motohashi H**, Ihara H, Akaike T. Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis. **Redox Biol** 21:101096, 2019. doi: 10.1016/j.redox.2019.101096.
15. Nagashima R, Kosai H, Masuo M, Izumiyama K, Noshikawaji T, Morimoto M, Kumaki S, Miyazaki Y, **Motohashi H**, Yamamoto M, Tanaka N. Nrf2 Suppresses Allergic Lung Inflammation by Attenuating the Type 2 Innate Lymphoid Cell Response. **J Immunol** 2019 Jan 23. pii: ji1801180. doi: 10.4049/jimmunol.1801180.

1. 鈴木琢磨、本橋ほづみ . 環境応答の転写制御シグナル—KEAP1-NRF2 制御系— . 最新医学 72(5)、703-709、2017 . (査読なし)
2. 本橋ほづみ . KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス応答と抗老化作用 . 実験医学 35(20)、3369-3373、2017 . (査読なし)
3. Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, **Motohashi H**, Kasamatsu S, Akaike T. Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. **Free Radic Biol Med** 109, 132-140, 2017. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.024.
4. Kitamura H, **Motohashi H**\*. NRF2 addiction in cancer cells. **Cancer Sci** 109(4), 900-911, 2018. doi: 10.1111/cas.13537.
5. Yamamoto M, Kensler TW, **Motohashi H**. The Keap1-Nrf2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for the Maintenance of Redox Homeostasis. **Physiological Review** 98(3), 1169-1203, 2018. doi: 10.1152/physrev.00023.2017.
6. Fujii S, Sawa T, **Motohashi H**, Akaike T. Persulfide synthetases that are functionally coupled with translation mediate sulfur respiration in mammalian cells. **Br J Pharmacol** 176, 607-615, 2019. doi: 10.1111/bph.14356.
7. Yamamoto M, Kensler TW, **Motohashi H**. The Keap1-Nrf2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. **Physiol Rev** 98, 1169-1203, 2018. doi: 10.1152/physrev.00023.2017.
8. 本橋ほづみ、赤池孝章、内田浩二、末松誠. レドックス疾患学：レドックス制御の破綻による病態と新たな疾患概念. 実験医学 36(5)、642-648、2018. (査読なし)
9. 北村大志、本橋ほづみ. NRF2 依存性難治がんの成立機構とその特性. 実験医学 36(5)、809-814、2018. (査読なし)
10. Sekine H, Yamaoto M, **Motohashi H**\*. Tumors sweeten macrophages with acids. **Nat Immunol** 19, 1281-1283, 2018. doi: 10.1038/s41590-018-0258-0. (査読なし)
11. 大野木孝嘉、本橋ほづみ . レドックス制御を担う転写制御機構と抗老化作用 . 化学工業 69(11)、817-823、2018. (査読なし)

#### 著書

1. 本橋ほづみ . がんと代謝「新臨床腫瘍学(改訂第5版)」pp.67-71. 日本臨床腫瘍学会編集 南江堂 2018. ISBN: 978-4-524-23788-3

〔学会発表〕(招待講演のみ記載 計19件)

1. Regulation of NRF2 activity for anti-inflammation and stem cell maintenance. Tohoku Forum for Creativity “Aging Science: from Molecules to Society” Topic 1 “Aging Biology”. IDAC Tohoku University. May 10, 2017.
2. ポリルスフィド化によるアルコール脱水素酵素5 (ADH5)の酵素活性制御 .オルガネラ研究会 2017 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生理学研究所 岡崎 2017.5.31.
3. 酸化ストレス応答転写因子 NRF2 による抗炎症作用 .第17回日本抗加齢医学会総会 「老化の多様性とその代謝特性」 東京国際フォーラム 東京 2017.6.2.
4. KEAP1-NRF2 制御系による抗酸化応答とエイジング . 第44回日本毒学会学術年会 シンポジウム「抗酸化レドックスと活性イオウによる解毒代謝機構の新展開」 パシフィコ横浜 横浜 2017.7.11.
5. KEAP1-NRF2 システムと発がん . 第14回日本病理学会カンファランス 名鉄犬山ホテル 名古屋 2017.7.29.
6. Oxidative stress response and metabolic regulation by KEAP1-NRF2 system in cancers. 第28回日本消化器癌発生学会総会・第9回国際消化器癌発生会議 シンポジウム「癌代謝を考える—臨床応用への展開を目指して」(基調講演)メルパルク熊本 熊本 2017.11.17.
7. KEAP1-NRF2 system for cytoprotection and cancer malignancy. Vermont Hematology/Oncology Rounds, College of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA. November 28, 2017.
8. Significant contribution of reactive sulfur metabolism to the mitochondrial function. 第90回日本生化学会大会 シンポジウム「活性イオウ種を介したレドックスシグナリングとエネルギー変換」 神戸ポートアイランド 神戸 2017.12.6-9.

9. NRF2 addiction in cancer cells and its impact on metabolism. The 45<sup>th</sup> Naito Conference“Immunological and molecular bases for cancer immunotherapy”. Chateraise Gateaux Kingdom, Sapporo. June 26-29, 2018.
10. がんの成立と悪性化における生体防御機構 KEAP1-NRF2 制御系の役割．ホルモンと癌研究会 2018 民陵会館 仙台 2018.6.30.
11. IL-11 contribution to tumorigenesis in an NRF2 addiction cancer model. WCP2018. Kyoto. July 3, 2018.
12. 転写因子 NRF2 による生体防御とイオウ代謝. 第 72 回日本細菌学会東北支部総会 東北大学医学部星陵オーデトリウム 仙台 2018.8.18.
13. NRF2-dependent transcriptional regulation unique to NRF2-addicted cancers. Special seminar. Institut Cochin, Paris. September 6, 2018.
14. NRF2 addiction in cancer cells and its impact on metabolism. The Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCS) International Conference. COEX, Seoul, Korea. September 17, 2018.
15. NRF2-dependent transcriptional regulation unique to NRF2-addicted cancers. Special seminar. CUK seminar, Seoul, Korea. September 17, 2018.
16. NRF2 依存性がんの代謝制御とその特徴. シンポジウム「分子腫瘍マーカー開発と臨床応用」 第 38 回日本分子腫瘍マーカー研究会 大阪国際会議場 大阪 2018.9.26.
17. KEAP1-NRF2 制御系の活性化がもたらすアルツハイマー病海鮮効果. ホットトピック徹底討論「老化研究を通して認知症克服への道を模索する」 第 37 回日本認知症学会学術集会 ロイトン札幌 札幌 2018.10.14.
18. NRF2 依存性がんの成立と悪性化機構.(特別講演) 第 57 回日本薬学会東北支部大会 東北医科薬科大学小松島キャンパス 仙台 2018.10.20.
19. Environmental stress response mechanism for healthy aging. Winter School-Cuba 2018, Cuban Neuroscience Center, Havana. December 5, 2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/ger/>

## 6. 研究組織

- |          |    |
|----------|----|
| (1)研究分担者 | なし |
| (2)研究協力者 | なし |

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。