

平成 31 年 4 月 11 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10340

研究課題名(和文) 神経線維腫症2型はなぜ難病？孤発例神経鞘腫との比較による分子機序解明と治療法開発

研究課題名(英文) Why is neurofibromatosis type 2 formidable? Comparison between NF2-associated and sporadic schwannomas to analyze molecular mechanism

研究代表者

齋藤 清 (Saito, Kiyoshi)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00240804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経線維腫症2型(NF2)は常染色体優性の遺伝性難病で、神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫(共に代表的良性腫瘍)が発生し、長期予後は不良である。病理学的に良性でも遺伝子発現が異なると考え、NF2に伴う神経鞘腫と孤発例の神経鞘腫を比較したが、RNA発現に有意な差はみられなかった。NF2に多発する髄膜腫について、再発例で高頻度にメチル化がみられるIGF2BP1遺伝子の役割をヒト悪性髄膜腫由来のHKBMM細胞で解析したところ、易再発性にはカドヘリン依存的な細胞接着を介したIGF2BP1のRNA安定化機構が関わる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経線維腫症2型(NF2)は神経系に神経鞘腫や髄膜腫が多発する遺伝性疾患です。NF2の長期予後は不良ですので、治療指針の策定、全国での治療体制の構築などを行い、またペパシズマブ点滴治療の医師主導治験を計画して、予後の改善に努めています。一般にこれらの良性脳腫瘍は手術による摘出で治療しますが、再発したり悪性化したり治療困難なこともあります。NF2を研究することで、治療困難な良性脳腫瘍に対する新しい治療法開発に結びつくことが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal dominant inherited disease associated with multiple schwannomas and meningiomas in the nervous system. Although these tumors are usually benign, long-term outcome of NF2 is unfavorable. We compared RNA expression of NF2-associated schwannomas with sporadic schwannomas. We could not find significant difference in RNA expression patterns between them. We analyzed function of IGF2BP1 which was highly methylated in recurrent meningiomas. In HKBMM cells originated from human malignant meningioma, IGF2BP1 controlled cell adhesion through the function of Cadherin 11. Methylation of IGF2BP1 may contribute to the tumor recurrence by reducing cell adhesion and inducing cell migration.

研究分野：脳神経外科

キーワード：神経線維腫症2型 髄膜腫 悪性髄膜腫 神経鞘腫 遺伝子発現解析

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

1. 研究開始当初の背景

神経線維腫症 2 型 (neurofibromatosis type 2, NF2) は常染色体優性の遺伝性疾患で、国の難病に指定されている。両側聴神経鞘腫を主徴とし、中枢神経および末梢神経系に多数の神経鞘腫や髄膜腫が発生する。研究代表者は NF2 の診断基準作成や治療指針作成などを担当している。治療には摘出手術と放射線治療があるものの多発する腫瘍の制御は困難で、多くの患者は聴力障害、顔面神経麻痺、嚥下障害、視力障害、歩行障害などに苦しみ、長期予後も 10 年生存率が 67%、20 年生存率が 38% と不良である (Otsuka G, Saito K: J Neurosurg 99:480-483, 2003)。

NF2 に伴う腫瘍は病理学的には良性であるが、VEGF の発現や成長速度などの点で孤発例とは異なることが知られている (Saito K: Clin Neuropathol 22:30-34, 2003)。また最近では VEGF 抗体である bevacizumab の有効性が報告され (Plitkin SR: N Engl J Med 361:358-367, 2009) 我々の検討でも約半数で 20% 以上の腫瘍縮小効果が確認された。しかし、なぜ NF2 神経鞘腫に bevacizumab が有効であるか、有効例と無効例の違いが何か、分子学的機序は解明されていない。神経鞘腫の原因遺伝子である merlin 以外にも、NF2 に伴う神経鞘腫には特徴的な発現遺伝子群が存在するはずである。

研究代表者は本学の医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター (TR センター) と連携し、脳腫瘍の網羅的遺伝子発現解析を行っている。TR センターでは、腫瘍の多様性や個性に対応する新規腫瘍マーカー遺伝子および新規抗がん剤標的遺伝子の探索・同定、腫瘍組織による培養細胞株と担がんマウス系統作成も行っている。本プロジェクトの結果、髄膜腫においては WHO grade 1 であっても臨床的に浸潤性を示すグループには特徴的な遺伝子発現パターンがあることを見いだした (特許出願中)。また、DNA メチレーション解析では悪性化に関与する遺伝子群を同定している (Kishida Y: Carcinogenesis 33: 436-441, 2012)。

2. 研究の目的

NF2 に伴う神経鞘腫の遺伝子発現プロファイルを孤発例神経鞘腫と比較解析して NF2 に伴う神経鞘腫の特徴を明らかにし、分子標的療法の開発に結びつけることが本研究の目的である。NF2 に伴う神経鞘腫についても遺伝子発現解析データが蓄積され、孤発例との違いに着目し比較することで NF2 に特徴的な遺伝子群が抽出できる可能性がある。また、髄膜腫についても悪性転化、再発などに関与する分子機序を解明し、新しい治療法開発の基盤研究とする。

臨床例では、国内の NF2 患者の調査、治療指針の改定を行うとともに、bevacizumab 点滴治療の医師主導治験の開始をすべく準備を進めている。その中で bevacizumab の有効例と無効例の違いや分子機序についても解析を進めたい。

3. 研究の方法

1) NF2 神経鞘腫の遺伝子発現を孤発例と比較し、NF2 に特徴的な遺伝子群を同定する

上記のマイクロアレイ解析では 31,000 遺伝子を解析できる。本学では、摘出した腫瘍を直ちに液体窒素で凍結保存し、TR センターにて RNA を抽出して網羅的遺伝子発現解析を行っている (臨床情報は連結可能・二重匿名化)。これまでに約 50 例の孤発性神経鞘腫および数例の NF2 に伴う神経鞘腫について遺伝子発現解析データを蓄積している。NF2 に伴う神経鞘腫の解析データを孤発例神経鞘腫と比較し、NF2 に伴う神経鞘腫に特徴的に発現している遺伝子群を同定する。NF2 神経鞘腫と孤発例については、VEGF の発現や成長速度の他にも、NF2 gene promotor メチル化の違いも報告されている (Kullar PJ: Neuropathol Appl Neurobiol 36:505-514, 2010)。NF2 の原因遺伝子は merlin であるが、NF2 に伴う神経鞘腫には merlin 以外の遺伝子発現において孤発例とは異なる可能性がある。

2) 同定した遺伝子群から key 遺伝子を抽出する

研究分担者 (森努) が開発した ab initio 法を用いて NF2 と関連を示す遺伝子の pathway 解析を行い、同定した遺伝子群の中から腫瘍増殖に関連する key 遺伝子を抽出する。この方法では、癌に関連する遺伝子同士の相互関係を The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースに基づいて計算することができる。NF2 と統計学的有意性を持って関連を示す遺伝子のネットワークをこの方法で確認し、上記で同定した遺伝子群の中から NF2 の成長増殖に重要と想定できる key 遺伝子を抽出する。

3) 培養細胞を用いてこれらの遺伝子発現を調節し、NF2 に特徴的な分子機序を解明する

抽出した key 遺伝子について、神経鞘腫の細胞株を用いて遺伝子発現を増強または抑制し、NF2 に伴う神経鞘腫の成長増殖に関する分子機序を解明する。遺伝子発現制御を容易にするために、トランスポゾンベクター PiggyBac を改変して単一ベクターで tet 応答性発現と発現抑制を可能にしたプラスミド、pNona を用いる。抽出した key 遺伝子の ORF または shRNA を神経鞘腫細胞株ゲノムに組み込ませることで、各遺伝子の広いレンジでの調節性発現を行う。また、bevacizumab を含む NF2 に特徴的な分子機序に対する標的薬の効果

を確認する。

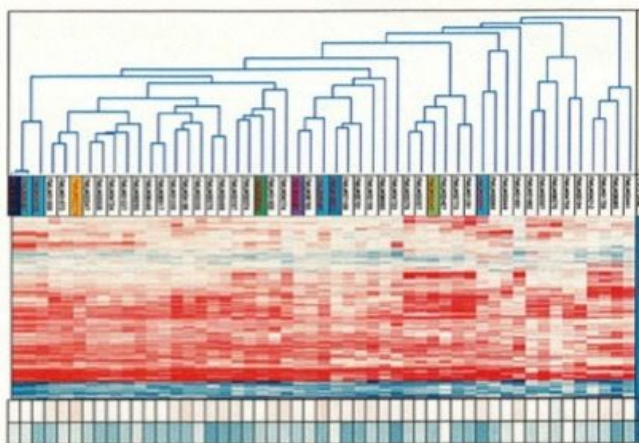
4) 髄膜腫細胞株を用いて、悪性化の分子機序を解析する

NF2 に多発する髄膜腫については、再発例で高頻度に IGF2BP1 遺伝子のメチル化が見られた (Kishida Y: Carcinogenesis 33: 436-441, 2012) ことから、ヒトの悪性髄膜腫由来の HKBMM 細胞における IGF2BP1 遺伝子の役割について CRISPR-Cas9 法を用いた遺伝子破壊による低下、および PiggyBac トランスポゾン系に tetracycline 依存的誘導エレメントを組み込んだ誘導性発現により解析する。HKBMM 細胞の野生株 (Wild)、野生型配列を持つ細胞株 (Control)、遺伝子破壊された細胞株 (IGF2BP1 KO) の 3 つを用いて、細胞増殖能、増殖様式について解析を行った。カルシウム依存的な細胞接着分子による細胞の影響を検討するため、カルシウム不含有培地を用いて、細胞増殖様式を記録した。カルシウム依存的細胞間接着因子である、カドヘリンスーパーファミリーの発現について、SYBR グリーンを用いた定量 PCR によって RNA 定量を行った。

4. 研究成果

1) NF2 神経鞘腫の遺伝子発現を孤発例と比較し、NF2 に特徴的な遺伝子群を同定する

初年度に、22 例の孤発性神経鞘腫と 3 例の NF2 神経鞘腫について遺伝子発現を比較解析した。その結果、残念ながら両群間で統計学的に有意に発現が異なる遺伝子群は同定できなかった。そこで症例数を 6 例に増やし、再度 NF2 に伴う 10 神経鞘腫と 41 孤発例神経鞘腫の遺伝子発現を解析した。クラスター解析を行ったが、残念ながら NF2 (図中の色付きサンプル) がまとまることはなく、やはり NF2 に特徴的な遺伝子を見つけることはできなかった。



また、同一患者から摘出した 2 個の神経鞘腫、2 個の髄膜腫、と末梢血 DNA を用いて全エクソーム解析を実施したところ、R462 におけるフレームシフトを検出し、変異アレルの出現頻度は各腫瘍で 70~80% であった。また、各遺伝子のコピー数変化について検討したところ、NF2 遺伝子領域の CNV は各腫瘍検体で末梢血由来 DNA に比して減少傾向を示しており、コピー数減少をもたらすようなゲノム変化が生じていると考えられた。腫瘍間に差はなく、NF2 遺伝子以外の変化を捉えることはできなかった。

2) 同定した遺伝子群から key 遺伝子を抽出する

残念ながら遺伝子発現からは NF2 に特徴的に発現されている遺伝子群を同定することができなかった。そこで更新された TCGA データベースを用いた解析を行い、パスウェイ予測から key 遺伝子を抽出したところ、エストロゲンやグルココルチコイドのような核内レセプター、ミトコンドリアと酸化的リン酸化、翻訳制御などが重要で、予測圏内には homologous recombination による DNA 修復も入っており、DNA 修復に関わる癌抑制遺伝子の重要性が指摘された。

3) 培養細胞を用いてこれらの遺伝子発現を調節し、NF2 に特徴的な分子機序を解明する

研究に使用する神経鞘腫細胞株については、フランスの Inserm と MTA を締結して SC4 細胞株を入手し、さらに米国 UCLA と MTA を締結して HEI193 細胞株も入手した。これらの細胞株は継代培養して保存した。

先に悪性髄膜腫細胞株を用いた研究を進めており、神経鞘腫の細胞株を用いた研究には着手できていない。bevacizumab 点滴治療の医師主導治験の準備も並行して続けており、2019 年中に開始する。bevacizumab の有効例と無効例の違いや分子機序についても、上記の細胞株および臨床検体を用いて解析を行う予定である。

4) 髄膜腫細胞株を用いて、悪性化の分子機序を解析する

先の報告において髄膜腫の再発例では高頻度に IGF2BP1 遺伝子のメチル化が見られたことから IGF2BP1 遺伝子に着目し、ヒトの悪性髄膜腫由来の HKBMM 細胞におけるこの遺伝子の役割について遺伝子編集を用いて解析した。IGF2BP1 発現は CRISPR-Cas9 法を用いた遺伝子破壊による低下、及び PiggyBac トランスポゾン系に tetracycline 依存的誘導エレメントを組み込んだ誘導性発現により解析した。HKBMM 細胞の増殖過程を調べると、この細胞は細胞間接着を保持し円盤状のまま回転しつつ増殖を行う上皮細胞様集団の特徴

を持つことがわかった。この細胞間接着は Ca²⁺依存的で、カルシウム不含有培地ではこの特徴は喪失したので、カドヘリンファミリーの機能に依存すると考えられた。IGF2BP1 遺伝子破壊により発現が低下した細胞では、強い接着を持つ形質が顕著に失われ、個々の細胞の遊走性が増大した。そこで、RNA 結合蛋白である IGF2BP1 がこの細胞でのカドヘリンファミリー-RNA の安定化に関わる可能性を検討した。IGF2BP1 発現低下と関連するカドヘリンファミリーのスクリーニングを行ったところ、Cadherin11(CDH11)の発現と関連することがわかった。抗 CDH11 抗体を用いて蛍光免疫染色を行ったところ、HKBMM 細胞はこの分子を大量に発現し、IGF2BP1 遺伝子破壊を行った HKBMM 細胞では細胞間での CDH11 の発現が低下していた。CDH11 の mRNA はこれまで IGF2BP1 のクライアント分子とは考えられていないため、その結合について調査している。

これらの結果より、IGF2BP1 遺伝子が RNA のレベルで細胞接着を制御して、生体内での播種を抑制していることが示唆され、易再発性にはカドヘリン依存的な細胞接着を介した IGF2BP1 の RNA 安定化機構に関わる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤: 神経皮膚症候群 神経線維腫症 型. *Clinical Neuroscience* 33: 455-458, 2015.

Bakhit MS, Fujii M, Jinguji S, Sato T, Sakuma J, Saito K: Jugular foramen collision tumor (schwannoma and plasma cell psudotumor), a probable IgG4-related disease. *World Neurosurg* 2017 Jun;102:694.e9-694.e13.

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2. *World Neurosurg* 106: 653-660, 2017.

岩楯兼尚, 山田昌幸, 織田恵子, 岸田悠吾, 古川佑哉, Mudathir Bakhit, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 藤井正純, 佐久間潤, 齋藤 清: 福島県立医科大学における NF1 治療に対する取り組み. *日本レクリングハウゼン病学会雑誌* 8: 25-27, 2017.

Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Iwatate K, Ichikawa M, Mudathir S. B, Sato T, Waguri S, Watanabe S, Saito K : Skull base invasive low-grade meningiomas, a distinct genetic subgroup: A microarray gene expression profile analysis. *bioRxiv* : doi: 10.1101/371716, 2018.

吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 松尾宗明, 筑田博隆, 舟崎裕記, 齋藤 清, 佐谷秀行, 錦織千佳子: 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018. *日皮会誌* 128: 17-34, 2018.

〔学会発表〕(計 23 件)

岩楯兼尚, 齋藤 清, 古川佑哉, 山田昌幸, 岩味健一郎, 神宮字伸哉, 岸田 悠吾, 市川優寛, 佐藤 拓, 佐久間潤: 国内における神経線維腫症 2 型の現状:臨床調査個人票の解析から 第 25 回日本脳腫瘍の外科学会, 9/25-26, 2015, 名古屋

齋藤 清, 市川優寛, 佐藤 拓, 岸田悠吾, 織田恵子, 岩味健一郎, 岩楯兼尚, 古川佑哉, 佐久間潤: NF2 に対する治療方針の提案. 第 31 回白馬脳神経外科セミナー, 2/5-7, 2015, 志賀高原

黒見洋介, 佐久間潤, 齋藤 清: 小児聴神経鞘腫の 5 例. 第 43 回日本小児神経外科学会, 6/12-13, 2015, 下関

齋藤 清, 市川優寛, 岩楯兼尚, 佐藤 拓, 岸田悠吾, 織田恵子, 岩味健一郎, 神宮字伸哉, 山田昌幸, 黒見洋介, 村上友太, 古川佑哉, 佐久間潤: 神経線維腫症 2 型に対する治療指針の提案. 第 74 回社団法人日本脳神経外科学会総会, 10/14-16, 2015, 札幌

Sakuma J, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Oda K, Jinguji S, Fujii M, Saito K: Treatment of neurofibromatosis type 2 patients with analysis nationwide registry data in Japan. 5th Mt.Bandai & PPNC 2016, 4/7-10, 2016, Phnom Penh, Cambodia

Mudathir S.Bakhit, Saito K, Sakuma J, Fujii M, Kishida Y, Iwami K, Oda K, Ichikawa M, Sato T, Waguri S, Watanabe S: Microarray gene expression profiling of skull base invasive meningiomas. *World Skull Base* 2016, 6/14-17, 2016, Osaka, Japan

Iwatate K, Saito K, Yokoo T, Iwatate E, Sakuma J, Fujii M, Ichikawa M, Sato T, Kishida Y, Jinguji S: Evaluation of clinical factors of NF2 from nationwide registry data in Japan. *World Skull Base* 2016, 6/14-17, 2016, Osaka, Japan

Iijima A, Fujii M, Kuromi Y, Yamada M, Murakami Y, Jinguji S, Iwatate K, Sato T, Sakuma J, Saito K: One-stage removal of sphenoorbital, convexity and ventricular meningiomas in NF2. *World Skull Base* 2016, 6/14-17, 2016, Osaka, Japan

齋藤 清: 臨床調査個人調査票の解析と治療指針. 2016 (平成 28 年) 年度神経線維腫症 2 型医療講演会 & 患者交流会, 4/22, 2016, 東京

藤井正純, 齋藤 清, 岩橋兼尚, 市川優寛, 神宮字伸哉, 佐藤 拓, 佐久間潤: 神経線維腫症 2 型の治療: 現状と課題. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 9/9-10, 2016, 東京

齋藤 清, 岩橋兼尚, 山田昌幸, 黒見洋介, 村上友太, 古川佑哉, 神宮字伸哉, 織田恵子, 岸田悠吾, 市川優寛, 佐藤 拓, 藤井正純, 佐久間潤: 神経線維腫症 2 型に対する治療指針の提案. 第 25 回日本聴神経腫瘍研究会, 6/4, 2016, 東京

飯島綾子, 神宮字伸哉, 藤井正純, 黒見洋介, 山田昌幸, 岩橋兼尚, 佐藤 拓, 佐久間潤, 齋藤 清: 残存機能の温存に努めつつ複数の腫瘍を一期的に摘出した神経線維腫症 2 型患者の 1 例. 第 21 回日本脳腫瘍の外科学会, 9/9-10, 2016, 東京

齋藤 清, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型 (NF2) に対する治療の最適化. 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」研究班班会議, 12/16, 2016, 東京

Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Hiruta R, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K: Population characteristics and progressive disability in neurofibromatosis type 2 in Japan. North American Skull Base Society 27th Annual Meeting, 3/3-5, 2017, New Orleans, USA

岩橋兼尚, 藤井正純, 神宮字伸哉, 飯島綾子, 古川佑哉, 村上友太, 織田恵子, 市川優寛, 佐久間潤, 齋藤 清: 頸静脈孔神経鞘腫に対する Endoscope-assisted retrosigmoid approach の有用性. 第 31 回日本微小脳神経外科解剖研究会, 4/22, 2017, 東京

齋藤 清, 藤井正純, 岩橋兼尚, 山田昌幸, 黒見洋介, 村上友太, 古川佑哉, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 佐久間潤: 神経線維腫症 2 型に対する治療: 最適な治療は何か? 第 26 回日本聴神経腫瘍研究会, 5/27, 2017, 東京

蛭田 亮, 佐久間潤, 小祝 萌, 長井健一郎, 根本末緒, 飯島綾子, 佐藤祐介, 岩橋兼尚, 神宮字伸哉, 市川優寛, 小島隆生, 藤井正純, 齋藤 清, 森田明夫: 聴性脳幹インプラント (ABI) の施行経験. 第 81 回福島脳神経外科談話会, 10/21, 2017, 福島

藤井正純, 齋藤 清: 神経線維腫症 2 型に対する治療指針改定と最適な治療. 2017 年度神経線維腫症 2 型医療講演会 & 患者交流会, 11/18, 2017, 東京

齋藤 清, 岩橋兼尚, 佐藤祐介, 藤井正純: 神経線維腫症 2 型に対する治療の実情: 最適な治療は何か? 難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立」班会議, 11/24, 2017, 神戸

Saito K, Iwatate K, Ichikawa M, Nemoto M, Jinguji S, Yamada M, Kuromi Y, Sato T, Sakuma J, Watanabe T, Fujii M: Our struggle for neurofibromatosis type 2. Joint Neurosurgical Convention 2018, 1/28-2/2, 2018, Hawaii, USA

Nagai K, Hiruta R, Jinguji S, Nemoto M, Iwatate K, Ichikawa M, Sato T, Kojima T, Fujii M, Saito K: Partial debulking of tumor with orbital expansion to alleviate exophthalmos due to invasive sphenoidal meningioma. 14th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery, 9/21-23, 2018, Taichung, Taiwan

齋藤 清, 藤井正純, 岩橋兼尚, 山田昌幸, 黒見洋介, 佐藤祐介, 神宮字伸哉, 市川優寛, 佐藤 拓, 佐久間潤: 神経線維腫症 2 型に対する治療. 第 34 回白馬脳神経外科セミナー, 2/15-17, 2018, 留寿都

佐藤祐介, 齋藤 清: NF2 治療についてのアンケート調査: NF2 治療体制構築に向けて. 難治性疾患等政策研究事業「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立」班会議, 12/14, 2018, 東京

〔図書〕(計 2 件)

Neurofibromatosis type 2 (神経線維腫症 2 型)「日本臨牀増刊号 家族性腫瘍学: 家族性腫瘍の最新研究動向」(齋藤 清, 市川優寛, 佐久間潤) 日本臨牀社, 大阪 206-210, 2015

神経線維腫症 2 型 (NF2)「最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍と遺伝カウンセリング」, 三木義男 (編) (齋藤 清) メディカルドゥ, 大阪 186-190, 2016

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 浸潤性髄膜腫判別用試薬、及びその判別方法

発明者: 渡辺慎哉、今井順一、伊藤恵美、齋藤 清、佐久間潤、酒井夕佳、富樫玲子

権利者: 公立大学法人福島県立医科大学、株式会社ニッポンジーン

種類:

番号：特開 2016-013081

出願年：2014

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：作成中

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：森 努

ローマ字氏名：Mori, Tsutomu

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：看護学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60244373

研究分担者氏名：岩味健一郎

ローマ字氏名：Iwami, Kenichiro

所属研究機関名：愛知医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：80534841

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。