

令和元年6月1日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03048

研究課題名(和文) FGF23と血管内皮機能をマーカーとする糖尿病末期腎症のリン管理プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of phosphorus management program for end stage diabetic nephropathy with plasma FGF23 level and vascular endothelial function as markers.

研究代表者

坂上 元祥 (Sakaue, Motoyoshi)

兵庫県立大学・環境人間学部・教授

研究者番号：20283913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：リンの多い食事によって発生する一過性の高リン血症(リンスパーク)の血管機能への影響を解析した。腎不全モデルラットに高リン食と低リン食を交互に与え飼育するとリン摂取量が少ないにもかかわらず継続して高リン食を与えたラットと同程度の血管石灰化を引き起こした。また、食物繊維を高リン食と同時に与えるとラットの高リン血症を抑制することも明らかにした。そこで健常人において食物繊維を2週間摂取させたところ、血清リンの高かった群では血流依存性血管拡張反応が改善することも明らかにした。臨床現場においては血液透析患者のリン摂取量や食習慣・食意識を調査し、血清リンが高い患者の栄養学的・臨床的特徴を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国に33万人あまりいる透析患者の死因の1/3は心血管疾患である。透析患者の心血管疾患の発症には高リン血症が大きく関わっている。現代の食生活で利用が増えている加工食品には吸収率の高い無機リンが多い食品添加物が多く含まれている。そこで本研究では無機リンの多い食事の後に発生する一過性の高リン血症に注目し、その血管機能への影響を解析した。ここに本研究の社会的意義がある。我々は一過性の高リン血症は持続する高リン血症と同程度の血管内皮機能の障害と血管の石灰化を引き起こすことを明らかにした。この結果から腎不全患者では一過性の高リン血症を防ぐ栄養療法の開発を行うことの重要性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the effects of repetition of hyperphosphatemia generated by a diet rich in phosphorus on vascular function. Renal failure model rats were alternately fed high phosphorus and low phosphorus diet. Despite of the lower total phosphorus intake, repetition of hyperphosphatemia caused a same degree of vascular calcification as rats continuously fed a high phosphorus diet. In addition, dietary fiber given simultaneously with a high phosphorus diet caused suppression of hyperphosphatemia in the model rats. When dietary fiber was ingested for 2 weeks in healthy individuals, it was revealed that flow-mediated Dilation (FMD) was improved in the group where serum phosphorus was high.

In the clinical fields, we investigated phosphorus intake, eating habits and eating awareness of hemodialysis patients, and clarified the nutritional and clinical characteristics of the patients with high serum phosphorus.

研究分野：病態栄養学、糖尿病・代謝病学

キーワード：糖尿病腎症 高リン血症 血管内皮機能 FGF-23

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

### 1. 研究開始当初の背景

わが国では糖尿病の罹病率の上昇に伴って糖尿病末期腎症が増加し、新規透析導入者の43.8%が糖尿病腎症である。しかも、透析導入後の5年生存率は50~60%と予後は悪い。その大きな要因の一つに高リン血症がかかわる血管石灰化がある。血液透析患者の高リン血症は摂取リン量の制限によって改善できるので、食事に含まれるリン量の把握と摂取制限が大変重要である。しかし、現代人の食生活では外食や中食が多くなっており、リンを多く含む加工食品の摂取が増えている。加工食品に添加されている無機リンは有機リンよりも吸収率が高く、生体への影響も大きい。しかも、そのため実際にはリン摂取量の把握は困難で、管理栄養士による食事指導や患者の自己管理において大きな障害となっている。

血清リン代謝には fibroblast growth factor 23 (FGF-23)/Klotho という分子が関係しており、FGF-23 は CKD (慢性腎臓病) の早期のステージから上昇するので、リン代謝異常の鋭敏なバイオマーカーでもある。私たちは透析患者に食物と加工食品からのリン摂取量を算出し、FGF-23 は加工食品摂取頻度調査から算出したリン摂取量と有意に相関した。この研究から加工食品の摂取が多い現代人の食生活がリン代謝に大きな影響を与えること、さらに FGF-23 が加工食品からのリン摂取量を評価するバイオマーカーとなりうることを示した。また、有機リンより無機リンの摂取が血清リン濃度を急激に上昇させ、血清 FGF-23 濃度も高値を示した。

### 2. 研究の目的

ラットに高リン食を間欠投与した場合、高リン食を連続投与した時と同様の血管内皮機能障害が見られるので、無機リン摂取直後にみられる一過性的高リン血症(リンスパーク)も問題である。間欠的なリンスパークがヒト血管内皮機能に与える影響を明らかにし、これを作成するリン管理プログラムに組み入れることは糖尿病末期腎症患者の生命予後の改善に重要である。

本研究では糖尿病末期腎症で血液透析の高リン血症に注目する。糖尿病末期腎症患者の血管石灰化を抑えるリン管理プログラムの作成には、持続性的高リン血症と間欠的なリンスパークの血管内皮機能と血管石灰化に及ぼす影響を検討する必要がある。また、プログラムの作成には血液透析患者の透析の経過に伴うリン代謝と血管内皮機能の変動を解析する必要がある。そのため、研究期間内に以下のことを明らかにする。

1. 健常者に高無機リン食を連続または間欠投与し、リン関連マーカーと FGF-23、血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにする。血管内皮機能は FMD で、血管の柔軟性も含めた血管内皮機能は心臓足首血管指数 (CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index) で評価する。
2. 糖尿病末期腎症患者の透析導入の前後においてリン摂取量とリン代謝、FGF-23、血管内皮機能などを測定し、リン摂取量の FGF-23 濃度や血管内皮機能への影響を明らかにする。
3. 臨床データを裏付けるため、培養細胞や糖尿病発症慢性腎不全ラットを用い、高リン血症の血管石灰化への影響を解析し、関係する分子の機能を明らかにする。
4. 維持透析患者を対象とした臨床研究を実施する。血管内皮機能と FGF-23 を指標としたリン管理の有効性と実効性を明らかにする。

### 3. 研究の方法

1. 持続性高リン血症とリンスパークの血管内皮機能に及ぼす影響の解析

・対象者：健常男性

・無機リン負荷試験：有機リンの多い天然高リン食、無機リンの多い人工高リン食を用い、二重盲検クロスオーバー法にて喫食試験を行った。主要な評価項目として血管内皮機能を反映する血流依存性血管拡張反応(Flow Mediated Dilation; FMD)測定、血中及び尿中のリン・カルシウム、1,25(OH)<sub>2</sub>D、intact PTH、FGF23 を喫食前及び喫食後 30 分、60 分、120 分で測定した。

2. 食物繊維投与による血清リンの上昇への影響

ワカメに含まれる食物繊維が慢性腎臓病ラットの高リン血症を調節すると報告されていることから、水溶性食物繊維の投与が血清リンの上昇を緩慢にし、血管内皮機能低下を抑制するか検討した。

・検査食：コントロール食[CP 群](P 0.6%)、高リン食[HP 群](P 1.2%)、高リン+3%グァーガム食[FA 群]、高リン+3%アルギン酸カリウム食[FB 群]を作製した。

・研究方法：ラットを 4 群に分けて、4 種類の食餌を 2 週間与えた後解剖を行い、血液、尿、血管内皮機能関連遺伝子 eNOS 等の解析を行った。

3. ヒトを対象とした水溶性食物繊維による血管内皮機能低下の抑制効果について検討

・対象者：健康な若年男性 17 名 (21.2 ± 0.3 歳)

・方法：通常の食生活に 1 日 15 g の水溶性食物繊維を 2 週間摂取させ、水溶性食物繊維摂取の前後で測定を行った。

・調査項目：身体測定、血圧、血管内皮機能検査として FMD、血管機能検査として心臓足首血管指数 (CAVI)・足関節上腕血圧比 (ABI) 採血を行った。食事調査、便調査 (アンケート) も行った。

4. 腎不全モデルラットの作成とリンスパークの血管への影響

- ・腎不全モデルラット：アデニン食による腎不全モデルラットを用いた。12週齢の雄SDラットにアデニン食を2週間させ腎不全を発症させた。
- ・研究方法：リンスパーク試験用としてコントロール食(CP、リン0.6%)、低リン食(LP、リン0.2%)、高リン食(HP、リン1.0%)を用いた。CP群( $n=5$ )、HP群( $n=8$ )、LPとHPを交互に食べるLH群( $n=8$ )に分け16日間の摂食試験の後解剖を行った。
- ・調査項目：解剖前の体重測定と解剖後臓器(腎臓、肝臓、脾臓、骨)の重量測定、血中リン(P)、カルシウム(Ca)、アルブミン、クレアチニン(Cre)、グルコース濃度測定、尿中P、Ca、Cre濃度測定、酸化ストレスマーカーであるeNOS、VCAMのmRNA発現、8-OHdG(尿)測定、Von Kossa染色による血管石灰化を評価した。

#### 5. 軽度腎不全モデルラットの作成とリンスパークの血管への影響

アデニン食腎不全モデルラットでは血管病変が強く、メカニズム解明が出来なかった。そのため、軽度腎不全モデルを用いて解析した。

- ・軽度腎不全ラット：日本SLC株式会社より片側腎臓摘出ラットを購入した。
- ・研究方法：食餌はCP食(リン0.6%)、LP食(リン0.02%)、HP食(リン1.2%)とした。CP群( $n=6$ )、HP群( $n=7$ )、LPとHPを交互に食べるLH群( $n=7$ )とHL群( $n=7$ )に分け36日間の摂食試験を行った。
- ・調査項目：研究期間中血中及び尿中のリン(P)、カルシウム(Ca)、クレアチニン濃度を測定した。酸化ストレスマーカーである8-OHdG(尿)も測定した。終了後マッソン・トリクローム染色による腎の繊維化評価、Von Kossa染色と血管Ca量測定による血管石灰化を評価した。

#### 6. 血管内皮機能と血管石灰化に関与する新規分子の研究

異所性石灰化のメカニズムを解明することを目的とし、骨と血管で機能する骨・血管関連リン調節因子の探索ならびに解析を行った。

- ・破骨細胞モデル：RAW264細胞にRANKLを添加せずに培養した細胞を破骨細胞分化前サンプル、添加して培養7日目の細胞を破骨細胞分化後サンプルとした。
- ・血管石灰化モデル：リン濃度を2.6mMに調製した石灰化誘導培地で培養したものを石灰化サンプルとした。
- ・候補分子の検索：定性的遺伝子発現解析はRT-PCR反応により、定量的遺伝子発現解析は、Real-time PCR (Step One Real time PCR System; Applied Biosystems)を用いて行った。タンパク質発現解析は、10%のSDS-PAGEを用い、ウエスタンブロットを行った。

#### 7. 血液透析患者の食物繊維摂取の影響の調査

- ・対象者：control群健康常男性(非透析患者4名)、透析群透析クリニック通院男性(7名)
- ・調査方法：食物摂取頻度調査(FFQT)を行った。健康食品やサプリメントの摂取状況、加工食品摂取頻度調査は質問用紙を用いて行った。血管機能評価をFMD ABI(足関節上腕血圧比)の測定にて評価した。さらに腸内細菌叢の解析を行った。

#### 8. 血液透析患者における栄養状態とリン摂取量の評価

対象者：医療法人光寿会クリニックに通院する血液透析患者  
調査方法

栄養摂取量の評価：半定量食物摂取頻度調査(SQFFQ)を用いた。

栄養状態の評価：簡易的栄養評価票MNA-SFで栄養評価を行った。Protein-energy wasting (PEW)の評価には血液生化学の項目は血清Alb値、BMI、上腕筋面積、食事摂取量の非意図的低たんぱく質摂取、非意図的低エネルギー摂取の項目を使用した。筋肉量低下の評価には上腕周囲長の値、筋力低下の評価には握力の値を用いた。

透析患者の食意識とQOLの調査：QOLの評価にはKDQOL-SFTM1.3日本語版を用いた。食意識調査の調査にはExcel栄養君のアンケートから作成した食意識調査票を用いた。

### 4. 研究成果

#### 1. 持続性高リン血症とリンスパークの血管内皮機能に及ぼす影響の解析

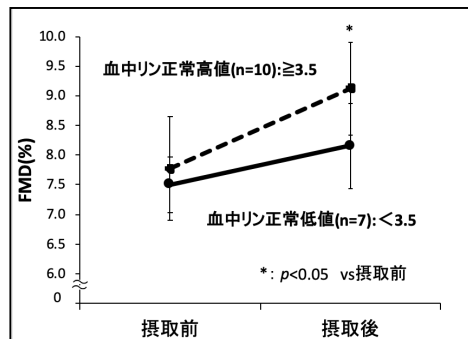
人工高リン食喫食後天然高リン食より血・尿中のリン濃度が有意に高値を示し、喫食後30分においてFMD値の有意な低下が見られた。無機リンが有機リンに比して血管内皮機能に強い影響を及ぼすことが明らかとなり、心血管疾患と関連する可能性が示唆された。

#### 2. 食物繊維投与による血清リンの上昇への影響

血中リン濃度はHP群に比してFA・FB群で有意差はなかった。eNOSの遺伝子発現においても、食物繊維の有無による有意差はなかった。本研究から高リン負荷による急性的な血管内皮機能障害が水溶性食物繊維により抑制される可能性が示唆された。長期摂食試験においては、さらに条件検討が必要であった。

### 3. ヒトを対象とした水溶性食物繊維による血管内皮機能低下の抑制効果について検討

水溶性食物繊維摂取しても血中リン濃度は変化しなかった。FMDは水溶性食物繊維摂取後により、有意に改善した。また、摂取前の血中リン濃度(IP)の違いによるFMD変化を解析した。IP正常低値群(2.5~3.4 mg/dL)は有意な改善を示さなかったのに対し、正常高値群(3.5~4.5 mg/dL)では有意な改善が見られた(Fig.1)。また、摂取前FMD値を3分位に分けFMD変化を解析した結果、FMD下位群において有意な改善が見られた。これは、水溶性食物繊維によりリン吸収が遅延したことで、食後の急激なIP上昇が抑制され、これが繰り返されたことによりFMDが改善したのではないかと考えられた。



### 4. 腎不全モデルラットの作成とリンスパークの血管への影響

リンスパーク試験期間中リン摂取量に伴い血中リン濃度は変動し、腎不全モデルでのリンスパークがみられることが明らかになった。解剖時血液データは全ての項目で有意差はみられなかった。尿中リン排泄量は、食餌のリン含有量に対応して有意に群間差がみられた。血管におけるeNOS、VCAMのmRNA発現に有意差はなかった。尿中8-OHdG排泄量には有意差はなかった。

Von kossa染色により血管石灰化が観察された個体数をカウントした結果、CP群で20%、HL・LH群でそれぞれ63%と、リンスパーク群で血管石灰化が進行している傾向がみられた。腎機能低下状態ではリンスパークによる血管内皮機能への影響はみられなかったが、血管石灰化が進行することが明らかとなった。

### 5. 軽度腎不全モデルラットの作成とリンスパークの血管への影響

リンの摂取量に対応して血中リン濃度が変動した(Fig.2)。血管石灰化について検討した結果、総リン摂取量がCP群と同じであるにもかかわらず、スパーク群において血管へのカルシウム沈着が増加し、リンスパークによる血管石灰化の誘導が観察され、その量はHP群と同程度であった。また、リンスパーク群では解剖時の臓器の繊維化がHP群と同様の傾向を示した

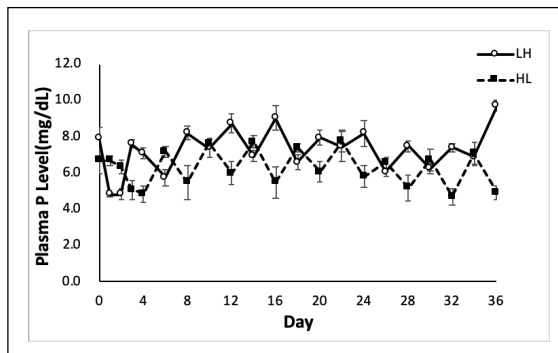


Fig.2 食事による血中リン濃度の変動(LH,HL 群)

### 6. 血管内皮機能と血管石灰化に関する新規分子の研究

破骨細胞の分化前後における候補分子の遺伝子発現を検討し、増加する傾向にあった。さらに、破骨細胞分化後において免疫染色を行った結果、細胞膜とエンドソームとの共局在を観察した。AoSMC非石灰化、石灰化3、6、12日で遺伝子発現を検討した結果、石灰化12日目で有意に発現増加を示した。タンパク質発現についても石灰化6日目で有意な発現増加を示した。

### 7. 血液透析患者の食物繊維摂取の影響の調査

透析患者の透析歴は $10.9 \pm 2.1$ 年であり、骨ミネラル量の低下、腎性貧血、BUN、Cr、リン、PTHの高値が見られた。また、FMDにおいては先行研究と同様、control群と比して透析群において有意に低値を示した。食事調査、排便状況には有意差は見られなかった。腸内細菌叢についてはcontrol群と比して透析群において腸内細菌叢の構成比率が異なる傾向にあった。

### 8. 血液透析患者における栄養状態とリン摂取量の評価

#### QOLによる評価

対象者をKDQOL-SF TM1.3の総得点(7800点満点)の中央値5953点以上30名を高群、5953点未満30名を低群に群分けした。栄養素摂取量は全ての項目において低群が高群に比べ摂取量が多い結果となったが、有意な差は認められなかった。

#### リン/たんぱく質による評価

リン/たんぱく質比低群と高群でそれぞれ、カリウム $1542 \pm 542$  mg、 $1973 \pm 690$  mg、リン $710 \pm 225$  mg、 $850 \pm 318$  mgで、カリウム、カルシウムにおいて、リン/たんぱく質比低群がリン/たんぱく質比高群よりも有意に低かった。また、たんぱく質、リンに有意差は認められなかったものの、リンはリン/たんぱく質比低群において低下傾向にあった。また、リン/たんぱく質比低群の方が有意に「栄養状態良好」の者が多く、「低栄養」の者が少なかった。

#### サルコペニア・PEWによる評価

MNA-SF ではサルコペニア群と非サルコペニア群では有意差は認められなかった。血清 Alb 値はサルコペニア群で  $3.6 \pm 0.3\text{g/dl}$ 、非サルコペニア群で  $4.0 \pm 1.1\text{g/dl}$  で有意に非サルコペニア群の方が高かった。一日当たりエネルギー及び栄養素摂取量は、エネルギー、たんぱく質、炭水化物、リン、カリウムにおいて PEW 群が非 PEW 群よりも有意に低かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

市橋きくみ、坂上元祥 血液透析間の体重増加率と患者の塩味味覚閾値・食習慣の関わりについて。日本病態栄養学会誌 (査読有) 19, 286 ~ 290 (2016)

Kawamura Hiromi, Tanaka Sarasa, Ota Yuri, Endo Sumire, Tani Mariko, Ishitani Midori, Sakaue Motoyoshi, Ito Mikiko. Dietary intake of inorganic phosphorus has a stronger influence on vascular-endothelium function than organic phosphorus. J Clin Biochem Nutr (査読有) 62, 167 ~ 173 (2018)

<https://doi.org/10.3164/jcfn.17-97>

Hiromi Kawamura, Sarasa Tanaka, Yuri Uenami, Mariko Tani, Midori Ishitani, Saeko Morii, Motoyoshi Sakaue, Mikiko Ito. Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. The Journal of Medical Investigation (査読有) 65, 50 ~ 55 (2018)

<https://doi.org/10.2152/jmi.65.50>

市橋きくみ、坂上元祥 外来維持血液透析患者の減塩食の喫食による味覚閾値の変化について。日本病態栄養学会誌 (査読有) 21, 279 ~ 285 (2018)

河村弘美、阪上詩織、田中更沙、松井麻有、谷真理子、石谷翠里、坂上元祥、伊藤美紀子。血中リンと血管内皮機能に及ぼす水溶性食物繊維の効果。日本病態栄養学会誌 (査読有) 21, 495 ~ 503 (2018)

Fujii Toru, Shiozaki Yuji, Segawa Hiroko, Nishiguchi Shiori, Hanazaki Ai, Noguchi Miwa, Kirino Ruri, Sasaki Sumire, Tanifuji Kazuya, Koike Megumi, Yokoyama Mizuki, Arima Yuki, Kaneko Ichiro, Tatsumi Sawako, Ito Mikiko, Miyamoto Ken-ichi. Analysis of opossum kidney NaPi-IIc sodium-dependent phosphate transporter to understand Pi handling in human kidney. Clinical and Experimental Nephrology (査読有) 23, 313 ~ 324 (2018)

doi: 10.1007/s10157-018-1653-4

Fujii Toru, Segawa Hiroko, Hanazaki Ai, Nishiguchi Shiori, Minoshima Sakura, Ohi Akiko, Tominaga Rieko, Sasaki Sumire, Tanifuji Kazuya, Koike Megumi, Arima Yuki, Shiozaki Yuji, Kaneko Ichiro, Ito Mikiko, Tatsumi Sawako, Miyamoto Ken-ichi. Role of the putative PKC phosphorylation sites of the type IIc sodium-dependent phosphate transporter in parathyroid hormone regulation. Clinical and Experimental Nephrology (査読有) in press (2019)

他 13 件

〔学会発表〕(計 63 件)

Matsumoto Yuhka, Tanaka Kumi, Sakaue Motoyoshi. Elucidation of Lifestyles that Affect the Quality of Life (QOL) Related to the Therapy for Patients with Type 2 Diabetes. 8th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (2016)

内山友絵、古野史佳、神村和仁、坂上元祥 血液透析患者における食事からの有機リンの摂取バランス 糖尿病群と非糖尿病群とを比較して 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2016)

安國和恵、内山友絵、神村和仁、坂上元祥 糖尿病性血液透析患者の動物性食品および植物性食品からの有機リン摂取量について 第 53 回日本糖尿病学会近畿地方会 (2016)

谷真理子、河村弘美、石谷翠里、田中更沙、伊藤美紀子 骨・血管連関による新規リン調節分子の探索 第 55 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会 (2016)

田嶋奈津美、古野史佳、神村和仁、伊藤美紀子、坂上元祥 血液透析患者の食意識が食事からのリン摂取量に与える影響 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 (2017)

安國和恵、内山友絵、神村和仁、伊藤美紀子、坂上元祥 血液透析患者における食物からの有機リンの摂取バランスと栄養状態の関連 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 (2017)

谷真理子、河村弘美、石谷翠里、大枝千紘、田中更沙、伊藤美紀子 異所性石灰化における骨・血管連関新規リン調節分子の探索 第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会 (2017)

Kawamura H, Ota Y, Endo S, Tani M, Ishitani M, Tanaka S, Sakaue M, Ito M. Dietary intake of inorganic phosphorus rather than organic phosphorus impairs endothelial function in healthy young men. 39th ESPEN congress on clinical nutrition & metabolism (2017)

鍛冶有希、田嶋奈津美、山本鮎美、神村和仁、坂上元祥 血液透析患者のリン摂取量、食行動が QOL に及ぼす影響について 第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会 (2018)

田中更沙、谷真理子、河村弘美、阪上詩織、松井麻有、石谷翠里、坂上元祥、伊藤美紀子

水溶性食物繊維による血中リンおよび血管内皮機能への効果 第 57 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会 (2018)

谷真理子、田中更沙、河村弘美、阪上詩織、松井麻有、石谷翠里、坂上元祥、伊藤美紀子  
血中リンと血管内皮機能に及ぼす水溶性食物繊維の効果 第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会 (2019)

他 52 件

〔図書〕(計 11 件)

坂上元祥、春日雅人 南江堂 糖代謝 - 糖尿病治療薬 NEW 薬理学 (改訂第 7 版)(田中千賀子、加藤隆一、成宮周 編) pp.532-536 総ページ数 704 (2017)

伊藤美紀子 朝倉書店 有機リンと無機リン、リンの事典(大竹久夫 編) pp.156-157 総ページ数 360 (2017)

坂上元祥 化学同人 代謝疾患の薬物：治療薬物治療学(第 2 版)(平井みどり、三木知博 編) pp.245-278 総ページ数 678 (2019)

他 8 件

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 美紀子

ローマ字氏名：Ito Mikiko

所属研究機関名：兵庫県立大学

部局名：環境人間学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：50314852

研究分担者氏名：新田 陽子

ローマ字氏名：Nitta Yohko

所属研究機関名：岡山県立大学

部局名：保健福祉学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：70403318

研究分担者氏名：田中 更沙

ローマ字氏名：Tanaka Sarasa

所属研究機関名：兵庫県立大学

部局名：環境人間学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：90733387

### (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。