

令和元年6月11日現在

機関番号：12201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05740

研究課題名(和文) 神経細胞を標的とした分子プローブの、超分子化学的開発アプローチ

研究課題名(英文) Development of fluorescent probes highly sensitive to membrane potential and their design principles

研究代表者

大庭 亨 (Toru, Oba)

宇都宮大学・工学部・教授

研究者番号：30291793

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)：精神疾患や認知症の克服に資するため、神経回路研究用の高感度な低分子プローブを開発することを目的とした。種々の新規なキノリルピロール類を合成し、電位応答を測定したところ、このうちのひとつが117 mVの膜電位変化に伴って蛍光強度が6.8倍ほど増大させることがわかった。この色素はHEK293細胞やマウスNeuro2A細胞での検討も行った。以上の成果は学協会誌論文および学会等で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、新たな高感度膜電位感受性色素を開発する基礎ができたことは、神経回路の解析研究の進展を通して、将来の精神疾患や認知症、神経疾患の克服に資すると期待される。また、合成したキノリルピロール類の蛍光特性の解析により、これらが強いソルバトクロミズムを示すことを明らかにできた。このことは今後、高感度な膜電位感受性色素の分子設計指針の確立に利用していく予定である。さらに本研究は、蛋白質中のヒスチジン残基に選択的に反応するリンカー分子を見出した。この分子は神経細胞標的型プローブの開発だけでなく、様々な生体関連分子の開発に利用できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We synthesized novel environment-sensitive fluorophores using a unique fluorogenic core quinolyl-pyrrole (QP). The obtained dyes showed strong fluorescence solvatochromism, but their absorption spectra remained nearly unchanged. The introduction of a dimethylaminophenylethynyl moiety at the quinoline side of the QP resulted in a change in the fluorescence color from blue to red within a narrow relative permittivity range of roughly 2-10. The dye reflected voltage changes across liposomal membranes, showing a 3.7-fold enhanced fluorescence intensity when tested under the same conditions as di-4-ANEPPS, a popular voltage sensitive dye, which only changed its fluorescence intensity by a factor of 1.2. The voltage sensitivity of the dye was calculated to be 2.3%/mV. These dyes may be utilized for the studies on the activities of neurons or chloroplasts.

研究分野：生物有機化学

キーワード：蛍光プローブ 膜電位 神経細胞 イメージング 超分子 ケミカルバイオロジー

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

1. 研究開始当初の背景

精神疾患や認知症、神経疾患の克服は、我が国の重要取り組み事項とされている。バイオイメージングはミクロレベルでの細胞研究の重要なツールであり、急速に発達するイメージング技術に対応した分子プローブの開発は急務である。例えば、ニューロンの活動電位を蛍光蛋白質で精度よく読み取ることは難しく、また市販の膜電位感受性蛍光色素では電位変化 1 mV あたりの蛍光強度の変化は 0.1 % 以下、最新の報告でも 0.48 % であった。しかし、高精度な神経回路解析を実現するためには 1 mV あたり 1 % 以上の高感度が必要である。

研究代表者は膜電位感受性蛍光色素の合成や、光線力学的治療用光増感剤の合成を研究してきた。その中で、フェニレンエチニレン分子ワイヤー部をもつ新規な膜電位感受性蛍光色素が細胞膜に局在することや、ラット Neuro A 細胞とリポソームモデル系のいずれでも膜電位にตอบสนองすることを見い出した。また、合成研究が少ない 2-(2'-ピリジル)ピロール類について一連の新規な誘導体を合成し、ストークスシフトや溶媒効果の非常に大きい新規化合物を得ることができた。2-(2'-ピリジル)ピロール誘導体が、メラノーマ細胞の増殖を阻害することも見い出した。

そこで研究代表者は、以上の知見に基づき、フェニレンエチニレン分子ワイヤー部や 2-(2'-ピリジル)ピロール誘導体を構造モチーフとすることにより、新規な膜電位感受性蛍光色素の開発を目指すこととした。

2. 研究の目的

精神疾患や認知症の克服に資するため、神経回路研究用の低分子プローブを開発することを目的とした。具体的な目標は次のようである。高感度な膜電位感受性蛍光色素 (VSD) の開発 (目標: 1 mV あたり 1% 以上の蛍光強度変化)。神経細胞を光で操作するための低分子プローブの開発 (目標: 神経細胞に特異的に集積する分子プローブや、細胞膜のイオン透過性などを変える超分子プローブなど)。

3. 研究の方法

(1) 高感度な膜電位感受性蛍光色素の開発

蛍光発色団 (キノリル-ピロール類) と分子ワイヤーを結合させて、細胞膜の深さ方向に挿入できるような長い分子を合成する。これによって膜電位のわずかな変化を感じ取り、分子内電荷移動などの物性への影響を介して、蛍光の変化を起こさせることを目指した。

(2) 神経細胞を光で操作するための低分子プローブの開発

オリゴデンドロサイトに特異的に集積する性質をもつアジリジンの誘導体化を検討した。このアジリジン類を「リンカー」として種々の色素に導入し、オリゴデンドロサイト標的型色素の開発を目指した。また、光異性化の可能な部位を導入した色素を合成した。

4. 研究成果

(1) 高感度な膜電位感受性蛍光色素の開発

Isatin 類と 2-acetylpyrrole から種々の新規な誘導体を合成することができた。11 種類の化合物の紫外可視吸収および蛍光発光スペクトルを測定したところ、特に強い電子供与基を有する化合物 6, 7 は低極性溶媒中で、その極性のわずかな変化に伴って青から赤までの広い蛍光色を示すことを見い出した。各種溶媒中のストークスシフトと配向分極率 (溶媒の極性の指標) を元に Lippert-Mataga plot を作成して解析したところ、化合物 6, 7 は、代表的なソルバトクロミック蛍光色素である prodan よりも強いソルバトクロミズムを示すことがわかった。予備的な分子軌道計算から、化合物 6, 7 の蛍光ソルバトクロミズムは分子内電荷移動 (ICT) に起因することが示唆された。また、化合物 7 は、低極性環境では蛍光ソルバトクロミズムを示し、それ以上の高極性環境では光誘起電子移動により消光することが示唆された。このように、低極性環境下のみで大きな蛍光色の变化を示す蛍光色素は、細胞膜内でわずかな環境変化 (電位変化) に応答する膜電位感受性色素に適していると考えられた。

そこで、これらの色素の電位応答を、リポソームとバリノマイシンを用いたモデル系で測定した。化合物 7 は 117 mV の膜電位変化に伴って、蛍光強度を 6.8 倍ほど増大させることがわかった。この変化は市販の膜電位感受性色素よりもかなり大きい。この電位応答性は分子構造に強く依存し、ピリジル基や分子ワイヤーの有無で大きく変化した。このことから、蛍光発色団を分子ワイヤーと組み合わせる本研究の設計指針の妥当性が示唆された。

これらの色素の細胞内局在を HEK293 細胞, Neuro2A 細胞を用いて検討したところ (連携研究者), 化合物 7 は細胞膜に局在せず、内膜系に移行する傾向が見られた。そこで両親媒性を改良し、細胞膜に局在する化合物 12 を得ることができた。パッチクランプ法を用いて、膜電位とこの色素の蛍光強度との相関を調べたが (連携研究者), 強光下で褪色しやすいことがわかった。したがって、これをライブイメージング用の VSD とするには、より褪色しにくい蛍光発色団の利用が必要であると考えられた。

引き続き、光安定性の改良を行いながら、キノリルピロール類やその他の蛍光発色団の検討を行う予定である。また、心筋等のイオンチャネル標的薬のスクリーニングなど、強光が不要

な条件下での応用や，培養細胞制御技術などへの応用も目指したい。

(2) 神経細胞を光で操作するための低分子プローブの開発

オリゴペプチドサイトに集積する性質をもつアジリジンの誘導体のうち，特に生理活性を有するアジリジン類に着目した。アセト酢酸エチルを原料とし，種々の新規な 3-メチルアジリジン類を合成することができた。このうち，エチニル基をもつ誘導体について，アルコール，アミン，チオール，カルボン酸などの求核試薬に対する反応性を検討した。その結果，ヒドロキシ基，カルボキシ基，チオール基に対する反応性が低いこと，アミンに対する反応性は非常に高く，特に 2 級アミンはこのアジリジンの 3 位に選択的に付加することがわかった。さらに，このアジリジンはアミノ酸のうちヒスチジンを特異的に付加させることがわかった。ヒスチジン選択的なリンカー分子はほとんど例がなく，プローブ分子を特定の部位に修飾するための有用なツールとなると期待される。この分子を用いて，引き続き神経細胞標的型プローブの開発を進めていく予定である。

また，光異性化部位を導入した色素を合成し，リポソームとバリノマイシンを用いたモデル系で測定したところ，市販の膜電位感受性色素よりも高い感度を示すことを確認した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- (1) Ryo Shinotsuka, Toru Oba, Takahiro Mitome, Takuto Masuya, Satoshi Ito, Yukie Murakami, Tomoko Kagenishi, Yutaka Kodama, Masaru Matsuda, Takashi Yoshida, Minoru Wakamori, Masamichi Ohkura, and Junichi Nakai, “Synthesis of quinolyl-pyrrole derivatives as novel environment-sensitive fluorescent probes”, *J. Photochem. Photobiol. A*, 382, 111900, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.111900> (2019). 査読あり
- (2) Shiho Numanoi, Makiko Hashimoto, Sonoko Hashimoto, Katsunori Kazawa, Ryo Sakaguchi, Kota Miyata, Rino Iwakami, Takahiro Mitome, Shintaro Anju, Ryo Shinotsuka, and Toru Oba “Synthesis of green fluorescent protein chromophore analogues for interdisciplinary learning for high school students”, *J. Chem. Educ.* 2019, 96 (3), pp 503–507. 査読あり DOI: doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00443
- (3) Toru Oba, Airi Narita, Yuka Yoshizawa, Kota Miyata, Rino Iwakami, Ayumi Otani, Shingo Tamesue, and Satoshi Ito, “Synthesis of novel boron-containing mimetics of amino acids and peptides”, PB-037, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018; In *Peptide Science 2018* (Futaki, S.; Matzuzaki, K. eds.), pp. 86, The Japanese Peptide Society, Minoh, Japan (2019). 3 月 ISBN 978-4-931541-191, ISSN 1344-7661 査読あり
- (4) Kota Miyata, Yuka Yoshizawa, Rino Iwakami, Promsuk Jutabha, Naohiko Anzai, and Toru Oba, “Substrate selectivity of L-type amino acid transporters LAT1~4”, PB-156, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018; In *Peptide Science 2018* (Futaki, S.; Matzuzaki, K. eds.), pp. 112, The Japanese Peptide Society, Minoh, Japan (2019). 3 月 ISBN 978-4-931541-191, ISSN 1344-7661 査読あり
- (5) Toru Oba, Yuka Yoshizawa, Kota Miyata, Rino Iwakami, Promsuk Jutabha, and Naohiko Anzai, “Exploring novel compounds targeting the amino acid transporter LAT3”, PB-157, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018; In *Peptide Science 2018* (Futaki, S.; Matzuzaki, K. eds.), pp. 111, The Japanese Peptide Society, Minoh, Japan (2019). 3 月 ISBN 978-4-931541-191, ISSN 1344-7661 査読あり
- (6) Toru Oba, Shintaro Anju, Shingo Tamesue, Satoshi Ito, Hironori Tezuka, and Tomohiro Suzuki, “2H-Azirines as novel His-selective orthogonal linkers and peptide mimetics”, PB-035, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018; In *Peptide Science 2018* (Futaki, S.; Matzuzaki, K. eds.), pp. 85, The Japanese Peptide Society, Minoh, Japan (2019). 3 月 ISBN 978-4-931541-191, ISSN 1344-7661 査読あり
- (7) Kota Miyata, Satoru Yasuda, Takuto Masuya, Satoshi Ito, Yusuke Kinoshita, Hitoshi Tamiaki, Toru Oba, “Facile iodination of the vinyl groups in protoporphyrin IX dimethyl ester and subsequent transformation of the iodinated moieties”, *Tetrahedron*, 74 (27), 3707-3711 (2018). 査読あり DOI: doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.040.
- (8) 大庭 亨・出口明子・松田 勝・山田洋一, 「宇都宮大学における JST グローバルサイエンスキャンパス<iP-U>の取り組み-カリキュラムの評価に関する基礎的検討-」, 日本科学教育学会研究会研究報告 2017, 32(5), 101-104. 査読なし
- (9) Toru Oba, Rino Iwakami, Kota Miyata, Promsuk Juthaba, and Naohiko Anzai, “Substrate selectivity of amino acid transporter LAT3”, P-062, In *Peptide Science 2016* (K.Akaji ed.), pp. 121-122, The Japanese Peptide Society, Minoh, Japan (2017). 査読あり

- (10) 大庭 亨・松田 勝・山田洋一・江川美知子・稲垣友仁,「宇都宮大学グローバルサイエンスキャンパス“iP-U”の教育理念とカリキュラム」, 工学教育, 63 (3), 27-32 (2017). 査読あり DOI: 10.4307/jsee.63.4_27
- (11) 大庭 亨・出口明子・松田 勝,「高校生向け科学人材育成プログラム<iP-U>のカリキュラムデザイン: JST グローバルサイエンスキャンパスにおける取り組み」, 日本科学教育学会研究会研究報告 2016, 31(4), 103-106. 査読なし

〔学会発表〕(計 28 件)

- (1) 大庭 亨, 篠塚 涼, 見留隆浩, 舛谷匠登, 伊藤智志, 為末真吾,「膜電位計測を志向した環境応答型キノリルピロール類の開発」, 日本化学会第 99 春季年会 (2F3-04), 神戸 (甲南大), 2019 年 3 月 17 日
- (2) 大庭 亨, 棚沢公貴, 伊藤智志, 為末真吾, Oba Toru, Tanazawa Kimitaka, Ito Satoshi, Tamesue Shingo, "Synthesis and fluorescence properties of quinolyphenothiazine derivatives", 日本化学会第 99 春季年会 (2PB059), 神戸 (甲南大), 2019 年 3 月 17 日
- (3) 大庭 亨, 加嶋啓史, 篠塚 涼, 伊藤智志, 為末真吾, Oba Toru, Kashima Satoshi, Shinotsuka Ryo, Ito Satoshi, Tamesue Shingo, "Synthesis and fluorescence of novel 2-(2'-quinolyl)aryls", 日本化学会第 99 春季年会 (3PA071), 神戸 (甲南大), 2019 年 3 月 18 日
- (4) 宮田航太, 成田愛理, 伊藤智志, 為末真吾, 大庭 亨, Miyata Kota, Narita Airi, Ito Satoshi, Tamesue Shingo, Oba Toru, "Synthesis of boron-containing azapeptides", 日本化学会第 99 春季年会 (3PA077), 神戸 (甲南大), 2019 年 3 月 18 日
- (5) 大庭 亨, 小林稜平, 伊藤智志, 為末真吾, Oba Toru, Kobayashi Ryouhei, Ito Satoshi, Tamesue Shingo, "Synthesis and spectroscopic properties of novel metal complexes with π -extended ligands", 日本化学会第 99 春季年会 (3PA083), 神戸 (甲南大), 2019 年 3 月 18 日
- (6) Toru Oba, Airi Narita, Yuka Yoshizawa, Kota Miyata, Rino Iwakami, Ayumi Otani, Shingo Tamesue, and Satoshi Ito, "Synthesis of novel boron-containing mimetics of amino acids and peptides", PB-037, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018.
- (7) Kota Miyata, Yuka Yoshizawa, Rino Iwakami, Promsuk Jutabha, Naohiko Anzai, and Toru Oba, "Substrate selectivity of L-type amino acid transporters LAT1~4", PB-156, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018.
- (8) Toru Oba, Yuka Yoshizawa, Kota Miyata, Rino Iwakami, Promsuk Jutabha, and Naohiko Anzai, "Exploring novel compounds targeting the amino acid transporter LAT3", PB-157, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018.
- (9) Toru Oba, Shintaro Anju, Shingo Tamesue, Satoshi Ito, Hironori Tezuka, and Tomohiro Suzuki, "2H-Azirines as novel His-selective orthogonal linkers and peptide mimetics", PB-035, 10th International Peptide Symposium (in conjunction with the 55th Japanese Peptide Symposium), Kyoto, Dec. 3-7, 2018.
- (10) 稲垣友仁, 大庭 亨,「コーチングをベースとした、世界にパラダイムシフトを起こす人材を輩出するための次世代教育の形」, アカデミック・コーチング学会 第 3 回大会, 北海学園大学, 2018 年 9 月 24 日.
- (11) 大庭 亨, 篠塚 涼, 見留隆浩, 舛谷匠登, 伊藤智志, 為末真吾, "キノリルピロール誘導体の合成と蛍光特性, 膜電位感受性色素への応用", 第 12 回バイオ関連化学シンポジウム (大阪), 予稿集 p. 85, 講演番号 1P054, 2018 年 9 月 9~11 日
- (12) 大庭 亨, 棚沢公貴, 篠塚 涼, 中村奈菜, 為末真吾, 伊藤智志, "Synthesis and fluorescence of boron-quinolylpyrrole complexes in comparison with boron-iminopyrrole complexes", 日本化学会第 98 春季年会 (2PB064), 横浜 (日大理工), 2018 年 3 月 21 日
- (13) 大庭 亨, 出口明子, 松田 勝, 山田洋一,「宇都宮大学における JST グローバルサイエンスキャンパス<iP-U>の取り組み—カリキュラムの評価に関する基礎的検討—」, 日本科学教育学会研究会 (宇都宮), 2017 年 12 月 16 日
- (14) Rino Iwakami, Toru Oba, Kota Miyata, Promsuk Jutabha, and Naohiko Anzai, "Substrate recognition of L-type amino acid transporter 3 (LAT3)", P-107, the 54th Japanese Peptide Symposium (JPS), Osaka, Nov. 20-22, 2017.
- (15) 大庭 亨, 篠塚 涼, 伊藤智志, "Application of quinolyl-pyrroles as an orthogonal fluorescent sensor", 2017 年光化学討論会 (仙台), 講演番号 1P18, 2017 年 9 月 4~6 日
- (16) 大庭 亨, 見留隆浩, 舛谷匠登, 伊藤智志, "Synthesis of quinolyl-pyrroles as voltage sensitive fluorescent dyes", 第 11 回バイオ関連化学シンポジウム (東京), 講演番号 1PB-10, 2017 年 9 月 7~9 日
- (17) 大庭 亨, 畠 拓矢, 伊藤 智志,「ピリジン環の 6 位に官能基を有するピリジルピロール系新規蛍光色素の合成」, 日本化学会第 97 春季年会 (2PB202), 横浜 (慶応大日吉),

- 2017年3月17日
- (18) 大庭 亨, 安重伸太郎, 鈴木智大, 伊藤 智志, 「アジリジン骨格を持つ神経細胞標的化合物の合成」, 日本化学会第97春季年会(2PB203), 横浜(慶応大日吉), 2017年3月17日
 - (19) 大庭 亨, 宮田航太, 伊藤 智志, 「ボロン酸部位を持つ新規なキノリルピロールの合成とその蛍光特性」, 日本化学会第97春季年会(2PB207), 横浜(慶応大日吉), 2017年3月17日
 - (20) 大庭 亨, 坂口 諒, 伊藤 智志, 「新規な電位感受性蛍光色素の合成_フェノキサジン類およびBODIPY類の検討」, 日本化学会第97春季年会(2PB208), 横浜(慶応大日吉), 2017年3月17日
 - (21) 大庭 亨, 出口明子, 松田 勝, 「高校生向け科学人材育成プログラム<i>P-U>のカリキュラムデザイン: JST グローバルサイエンスキャンパスにおける取り組み」, 日本科学教育学会研究会(京都), 2016年12月17日
 - (22) Toru Oba, Rino Iwakami, Kota Miyata, Promsuk Jutabha, and Naohiko Anzai, "Substrate Selectivity of an Amino Acid Transporter LAT3", P-062, the 53th Japanese Peptide Symposium (JPS)), Kyoto, Oct. 26-28, 2016.
 - (23) 大庭 亨, 宮田航太, 見留隆弘, 岩上梨乃, 安重伸太郎, 篠塚 涼, 「光や放射線の応用を志向した生理活性分子の開発」, 第1回黒潮カンファレンス(千葉, 九十九里町), 2016年10月22~23日
 - (24) 大庭 亨, 宮田航太, 伊藤智志, "Conversion of vinyl groups of protoporphyrin-IX via iodination", 第10回バイオ関連化学シンポジウム(金沢), 講演番号 1P-008, 2016年9月6~9日
 - (25) 大庭 亨, 篠塚 涼, 伊藤智志, "Synthesis of quinolyl-pyrroles as novel fluorescent melatonin analogues", 第10回バイオ関連化学シンポジウム(金沢), 講演番号 1P-110, 2016年9月6~9日
 - (26) 大庭 亨, 見留隆浩, 舩谷匠登, 伊藤智志, "Synthesis of quinolyl-pyrroles as environmentally responsive fluorescent dyes", 第10回バイオ関連化学シンポジウム(金沢), 講演番号 1P-099, 2016年9月6~9日

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

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

<http://www.chem.utsunomiya-u.ac.jp/lab/yuuki2/oba-G/>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：中井 淳一（埼玉大学脳抹消科学研究センター・教授）

ローマ字氏名：NAKAI, Junichi

研究協力者氏名：大倉 正道（埼玉大学脳抹消科学研究センター・准教授）

ローマ字氏名：OHKURA, Masamichi

研究協力者氏名：若森 実（東北大学歯学部・教授）

ローマ字氏名：WAKAMORI, Minoru

研究協力者氏名：吉田 卓史（東北大学歯学部・助教）

ローマ字氏名：YOSHIDA, Takashi

研究協力者氏名：舩谷 匠登（大学院生）

ローマ字氏名：MASUYA, Takuto

研究協力者氏名：宮田 航太（大学院生）

ローマ字氏名：MIYATA, Kota

研究協力者氏名：坂口 諒（大学院生）

ローマ字氏名：SAKAGUCHI, Ryo

研究協力者氏名：見留 隆浩（大学院生）

ローマ字氏名：MITOME, Takahiro

研究協力者氏名：岩上梨乃（大学院生）

ローマ字氏名：IWAKAMI, Rino

研究協力者氏名：篠塚 涼（大学院生）

ローマ字氏名：SHINOTSUKA, Ryo

研究協力者氏名：安重 伸太郎（大学院生）

ローマ字氏名：ANJU, Shintaro

研究協力者氏名：棚沢 公貴（大学院生）

ローマ字氏名：TANAZAWA, Kimitaka

研究協力者氏名：成田 愛理（大学院生）

ローマ字氏名：NARITA, Airi

研究協力者氏名：吉澤 由香（大学院生）

ローマ字氏名：YOSHIZAWA, Yuka

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。