

令和元年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26114008

研究課題名(和文)正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合の分子メカニズムの解明

研究課題名(英文)Molecular mechanisms of cell competition between normal and transformed cells

研究代表者

藤田 恭之(Fujita, Yasuyuki)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：50580974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 222,290,000円

研究成果の概要(和文)：研究は順調に進展し、予定を超える成果を挙げる事ができた。
1)細胞競合制御因子の同定(Ohoka et al., 2015, JCS); 2)細胞競合におけるエンドサイトーシスの関与(Saitoh et al., 2017, PNAS); 3)細胞競合における代謝の関与(Kon et al., 2017, Nat Cell Biol); 4)正常細胞とp53変異細胞感に生じる細胞競合(Watanabe et al., 2018, Cell Rep); 5)肥満による細胞競合による変異細胞の排除が抑制(Sasaki et al., 2018, Cell Rep)

研究成果の学術的意義や社会的意義
スクリーニングで同定された細胞競合候補分子について、領域班内の様々なモデルシステムを用いて解析を進めることによって、多彩な細胞競合現象を司る普遍的な制御因子の同定を目指す。本研究を精力的に推進することによって今後「周囲の正常細胞に変異細胞を攻撃させる」というがんの社会性を利用した全く新たながん予防・治療戦略の開発へとつなげていく。

研究成果の概要(英文)：The study has been steadily developed, and we have eventually acquired quite satisfactory achievement.

I will briefly summarize the main publications. 1) Identification of cell competition regulators (Anton et al., 2014, JCS; Ohoka et al., 2015, JCS); 2) Involvement of endocytosis in cell competition (Saitoh et al., 2017, PNAS); 3) Involvement of metabolism in cell competition (Kon et al., 2017, Nat Cell Biol); 4) Cell competition between normal and p53-mutated epithelial cells (Watanabe et al., 2018, Cell Rep); 5) Obesity suppresses apical elimination of RasV12-transformed cells through cell competition (Sasaki et al., 2018, Cell Rep)

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：細胞競合

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

1. 研究開始当初の背景

我々の体内で生じるがんの80%は肺、大腸、胃、乳腺などの上皮細胞から起こる。1980年頃に最初のがん遺伝子 *Src* が発見されて以来、数多くのがん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子が同定されてきた。そして、それらの変異がどのように細胞のシグナル伝達や性状に影響を与えるかについて多くのことが明らかにされてきた。しかし、ヒトの上皮細胞層に変異が生じた際に、変異細胞と直接それを取り囲む正常上皮細胞の間で何が起こるかについてはまだほとんど分かっておらず、がん研究のブラックボックスとなっている。ショウジョウバエにおいては、正常上皮細胞と変異細胞が共存した時に、両者の境界でさまざまな競合的現象が起こることが複数報告されてきた。しかし、脊椎動物でも同様の現象が起こるかについては我々の研究以前は明らかでなかった。

私の研究室では、テトラサイクリン依存性にごんタンパク質の発現あるいはがん抑制タンパク質の shRNA の発現を誘導し、蛍光ラベルできる上皮培養細胞系を確立し、哺乳類でも正常上皮細胞と変異細胞間で細胞競合が起こることを世界に先駆けて明らかにしてきた。例えば、がんタンパク質 *Ras* 変異細胞や *Src* 変異細胞を正常上皮細胞と共培養すると、変異細胞内の様々なシグナル伝達 (*Cdc42*、*FAK*、*myosin II* など) が活性化され、変異細胞 (敗者) が正常上皮細胞 (勝者) 層からはじき出されるように管腔側 (体内への浸潤とは逆方向) へと排出されることを見いだした (*Nat Cell Biol* 2009; *J Cell Sci* 2010)。また、がん抑制タンパク質 *Scribble* 変異細胞や *Mahjong* 変異細胞を正常上皮細胞と共培養すると、変異細胞 (敗者) が細胞死を起し正常上皮細胞 (勝者) 層から失われていくことも明らかにした (*PLoS Biol* 2010; *J Cell Sci* 2012)。これらの現象は変異細胞のみを培養した時には見られないことから、周囲の正常細胞の存在が、変異細胞のシグナル伝達や性状に大きな影響を与えていることを示している。

また様々なデータから、正常上皮細胞と変異細胞が互いの存在を何らかの機序で認識し、それぞれの細胞内シグナル伝達経路を制御することによって、変異細胞が上皮細胞層から駆逐されることが示唆されていた。しかし、正常細胞と変異細胞間の細胞競合に關する分子群やその作用機序についてはほとんどが未解明のまま残されていた。

2. 研究の目的

本研究は、正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合の分子メカニズムの解明を担当し、異なる細胞間の境界で特異的に機能する分子群を様々な手法にて同定・解析する。

ヒトの正常上皮細胞層において最初にごんを誘発する変異が起きた時、新たに生じた変異細胞と周囲の正常上皮細胞の境界で起こる現象についてはほとんど分かっておらず、現在がん研究のブラックボックスとなっている。申請者は独自に確立した哺乳類培養細胞系を用いて、正常上皮細胞と変異細胞の境界で両者が生存を争う現象 (細胞競合) が生じることを世界に先駆けて明らかにしてきた。しかし、どのような分子メカニズムで正常上皮細胞と変異細胞が互いを認識し、それぞれの生存に影響を及ぼすのかについてはほとんど分かっていない。本研究では、様々な哺乳類培養細胞競合システムを用いて、正常上皮細胞と変異細胞の境界で特異的に機能する分子群を定量的質量分析法 SILAC (Stable isotope labeling by amino acids in cell culture) を中心としたスクリーニングによって網羅的に探索する。さらに、申請者が確立した細胞競合マウスモデルシステムを用いて、スクリーニングで同定された分子の機能を解析する。得られた細胞競合候補分子について、領域班内の様々なモデルシステムを用いて解析を進めることによって、多彩な細胞競合現象を司る普遍的な制御因子の同定を目指す。本研究を精力的に推進することによって「周囲の正常細胞に変異細胞を攻撃させる」というがんの社会性を利用した全く新たながん予防・治療戦略の開発へとつなげていく。

3. 研究の方法

本研究では、申請者が独自に樹立した培養細胞競合系を用いて定量的質量分析法 SILAC を中心としたスクリーニングを行い、細胞競合を制御する分子群を網羅的に同定・解析する。

(1) 哺乳類培養細胞を用いた細胞競合制御分子の網羅的同定: 申請者が開発したテトラサイクリン依存性にごん原性変異と蛍光ラベリングを誘導できる哺乳類培養細胞株を用いて、正常上皮細胞 (勝者) と変異細胞 (敗者) の互いの認識機構やその下流の細胞内シグナル伝達経路の活性化に關する分子を同定する。生化学的なスクリーニングとしては、主に SILAC 法を用いる。単培養、あるいは混合培養条件下で培養した正常上皮細胞と変異細胞の細胞抽出液を様々な手法にて精製・分画し、トリプシン処理にて得られたペプチドの大規模な定量的解析を行う。混合培養 (細胞競合) 条件下で特異的に増加あるいは減少する分子を同定し、それらのノックダウンやドミナントネガティブ型発現の効果を調べ、正常上皮細胞と変異細胞の相互作用への関与を明らかにする。また脂質についても、定量性質量分析法にてスクリーニング解析を行い、細胞競合を制御する分子群の全貌の解明を目指す。

(2) 細胞競合マウスモデルシステムを用いた細胞競合制御分子の機能解析: 申請者は、タモキシフェン投与によって腸上皮細胞層に *RasV12* やその他のがん原性変異体 (*p53* ドミナントネガティブ変異体、*mahjong* など) をモザイク状に発現するマウスを作成し、正常上皮細胞と変異細胞間で細胞競合が起こることを示した。この細胞競合マウスモデルシステムを用いて、各種スクリーニングにより同定された細胞競合制御候補分子の *in vivo* における機能を明らかにする。

4 . 研究成果

研究は順調に進展し、予定を超える成果を挙げることができた。主な研究成果を以下に記載する。

細胞競合制御因子の同定

生化学的なスクリーニングによって、VASP と EPLIN という二つの分子が正常上皮細胞に囲まれた変異細胞で活性や発現が亢進し、変異細胞の正常上皮細胞層からの排除に参与していることを見出した(Anton et al., 2014, *JCS*; Ohoka et al., 2015, *JCS*)。

細胞競合におけるエンドサイトーシスの関与

正常上皮細胞に囲まれた Ras 変異細胞において、Rab5 が細胞非自律的に集積し、またクラスリン依存性エンドサイトーシスが亢進していることを見出した。さらに、この変異細胞におけるエンドサイトーシスの亢進が、変異細胞の上皮細胞層からの排除に重要な働きを果たしていることが分かった。それに加えて、正常上皮細胞との細胞間接着部位において E-カドヘリンのエンドサイトーシスが亢進していること、エンドサイトーシスの亢進が変異細胞内における細胞骨格タンパク質 EPLIN の集積を誘起していることも明らかにした。これらの知見については PNAS 誌に発表した(Saitoh et al., 2017, *PNAS*)。

細胞競合における代謝の関与

正常上皮細胞に囲まれた Ras 変異細胞において、ミトコンドリアの活性低下と解糖経路の活性化が生じていることが分かった。またミトコンドリアの活性低下は PDK 4 の発現上昇によってもたらされていることを突き止めた。さらに、PDK 阻害剤の添加によって、Ras 変異細胞の上皮層からの排除が抑制されることが明らかになった。これらのデータは、がんの超初期段階において Warburg 効果様の代謝変化が生じ、またその発生に細胞競合が参与していることを示している。これらの知見については、Nature Cell Biology 誌に発表した(Kon et al., 2017, *Nat Cell Biol*)。

正常上皮細胞と p53 変異細胞感に生じる細胞競合

正常上皮細胞層に p53 変異(R175H or R273H)が生じると変異細胞はネクロプトーシスによって細胞死を起こし、上皮層の基底層側に排除されることが分かった。さらに、Ras 変異細胞層に p53 変異が生じるとネクロプトーシスは起こらないことから、がん原性変異の生じる順番が細胞競合の発生頻度に影響を与えることが分かった。この研究成果は、Cell Reports 誌に掲載された (Watanabe et al., 2018, *Cell Rep*)。

肥満によって細胞競合による RasV12 変異細胞の排除が抑制

高脂肪食を与えて肥満体になったマウスの腸管と膵臓においては、RasV12 変異細胞の上皮層からの排除が抑制されることを示した。さらに、抗炎症剤を投与すると変異細胞の排除が促進されたことから、肥満による炎症の誘起がその一因となっていることが分かった。このデータは環境要因が細胞競合に大きな影響を与えることを示している。この研究成果は、Cell Reports 誌に掲載された(Sasaki et al., 2018, *Cell Rep*)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)(全て査読有り)

- (1) Takagi, M., Ikegawa, M., Shimada T., Ishikawa, S., Kajita, M., Maruyama, T., Kamasaki, T., **Fujita, Y.** (2018) Accumulation of the myosin-II-spectrin complex plays a positive role in apical extrusion of Src-transformed epithelial cells. *Genes Cells*, 2018 Nov;23(11):974-981. doi: 10.1111/gtc.12643. Epub 2018 Oct 2.
- (2) Yako, Y., Hayashi, T., Takeuchi, Y., Ishibashi, K., Kasai, N., Sato, N., Kuromiya, K., Ishikawa, S. and **Fujita, Y.** (2018) ADAM-like Decysin-1 (ADAMDEC1) is a positive regulator of Epithelial Defense Against Cancer (EDAC) that promotes apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Scientific Reports*, 2018 Jun 25;8(1):9639. doi: 10.1038/s41598-018-27469-z.
- (3) Watanabe, H., Ishibashi, K., Mano, H., Kitamoto, S., Sato, N., Hoshiba, K., Kato, M., Matsuzawa, F., Takeuchi, Y., Shirai, T., Ishikawa, S., Morioka, Y., Imagawa, T., Sakaguchi, K., Yonezawa, S., Kon, S., and **Fujita, Y.** (2018) Mutant p53-Expressing Cells Undergo Necroptosis via Cell Competition with the Neighboring Normal Epithelial Cells. *Cell Reports*, 2018 Jun 26;23(13):3721-3729. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.081.
- (4) Kasai, N., Kadeer, A., Kajita, M., Saitoh, S., Ishikawa, S., Maruyama, T. and **Fujita, Y.** (2018) The paxillin-plectin-EPLIN complex promotes apical elimination of RasV12-transformed cells by modulating HDAC6-regulated tubulin acetylation. *Scientific Reports*, 8(1):2097. doi: 10.1038/s41598-018-20146-1.

- (5) Yamamoto, H., Kondo, A., **Itoh, T.** (2018) A curvature-dependent membrane binding by tyrosine kinase Fer involves an intrinsically disordered region. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 495: 1522-1527
- (6) Bove, A., Gradeci, D., **Fujita, Y.**, Banerjee, S. Charras, G. and Lowe, A.R. (2017) Local cellular neighbourhood controls proliferation in cell competition. *Molecular Biology of the Cell*, 7;28(23):3215-3228. doi: 10.1091/mbc.E17-06-0368.
- (7) Maruyama, T. and **Fujita, Y.** (2017) Cell competition in mammals —novel homeostatic machinery for embryonic development and cancer prevention. *Current Opinion in Cell Biology*, 15;48:106-112. DOI: 10.1016/j.ceb.2017.06.007
- (8) Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J., Duchon, M. R., Nam, J.-M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., and **Fujita, Y.** (2017) Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nature Cell Biology*, 19(5):530-541. DOI: 10.1038/ncb3509
- (9) Saitoh, S., Maruyama, T., Yako, Y., Kajita, M., Fujioka, Y., Ohba, Y., Kasai, N., Sugama, N., Kon, S., Ishikawa, S., Hayashi, T., Yamazaki, T., Tada, M., and **Fujita, Y.** (2017) Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 114 (12), E2327-E2336. doi: 10.1073/pnas.1602349114
- (10) Kadeer, A., Maruyama, T., Kajita, M., Morita T., Sasaki, A., Ohoka, A., Ishikawa, S., Ikegawa, M., Shimada, T., and **Fujita, Y.** (2017) Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells. *Scientific Reports*, 7:44328. doi: 10.1038/srep44328.
- (11) Porazinski, S., Navascues, J., Yako, Y., Hill, W., Jones, M.R., Maddison, R., **Fujita, Y.**, and Hogan, C. (2016) EphA2 drives the segregation of Ras-transformed epithelial cells from normal neighbors. *Current Biology*, 5;26(23):3220-3229.
- (12) Chiba, T., Ishihara, E., Miyamura, N., Narumi, R., Kajita, M., **Fujita, Y.**, Suzuki, A., Ogawa, Y. and *Nishina, H. (2016) MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. *Scientific Reports*, 6:28383. doi: 10.1038/srep28383.
- (13) Yamamoto, S., Yako, Y., Fujioka, Y., Kajita, M., Kameyama, T., Kon, S., Ishikawa, S., Ohba, Y., Ohno, Y., Kihara, A., and **Fujita, Y.** (2016) A role of the sphingosine-1-phosphate (S1P)- S1P receptor 2 pathway in Epithelial Defense Against Cancer (EDAC). *Molecular Biology of the Cell*, 27(3):491-9.
- (14) Yamauchi, H., Matsumaru, T., Morita, T., Ishikawa, S., Maenaka, K., Takigawa, I., Semba, K., Kon, S. & **Fujita, Y.** (2015) The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia. *Scientific Reports*, 5:15336. doi: 10.1038/srep15336.
- (15) Kajita, M. and **Fujita, Y.** (2015) EDAC: Epithelial defence against cancer- cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals. *Journal of Biochemistry*, 158(1):15-23.
- (16) Ohoka, A., Kajita, M., Ikenouchi, J., Yako, Y., Kitamoto, S., Kon, S., Ikegawa, M., Shimada, T., Ishikawa, S., and **Fujita, Y.** (2015) EPLIN is a crucial regulator for extrusion of RasV12-transformed cells. *Journal of Cell Science*, 128, 781-789.
- (17) Ando, H., Hirose, M., Gainche, L., Kawaai, K., Bonneau, B., Ijuin, T., **Itoh, T.**, Takenawa, T., Mikoshiba, K. (2015) IRBIT Interacts with the Catalytic Core of Phosphatidylinositol Phosphate Kinase Type I and II through Conserved Catalytic Aspartate Residues. *PLoS ONE*, 10: e0141569
- (18) Tsujita, K., Takenawa, T., **Itoh, T.** (2015) Feedback regulation between plasma membrane tension and membrane-bending proteins organizes cell polarity during leading edge formation. *Nat. Cell Biol*, 17: 749-758
- (19) Tsujita, K., **Itoh, T.** (2015) Phosphoinositides in the regulation of actin cortex and cell migration. *Biochim. Biophys. Acta*, 1851: 824-831
- (20) Ivers, L.P., Cummings, B., Owolabi, F., Welzel, K., Klinger, R., Saitoh, S., O'Connor, D., **Fujita, Y.**, Scholz, D., and Itasaki, N. (2014) Dynamic and influential interaction of cancer cells with normal epithelial cells in 3D culture. *Cancer Cell International*, 14(1) :108. doi: 10.1186/s12935-014-0108-6.
- (21) Kajita M., Sugimura, K., Ohoka, A., Burden, J., Suganuma, H., Ikegawa, M., Shimada,

- T., Kitamura, T., Shindoh, M., Ishikawa, S., Yamamoto, S., Saitoh, S., Yako, Y., Takahashi, R., Okajima, T., Kikuta, J., Maijima, Y., Ishii, M., Tada, M., and Fujita, Y. (2014) Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nature Communications*, 5:4428
- (22) Anton, K. A., Sinclair, J., Ohoka, A., Kajita, M., Ishikawa, S., Benz, P. M., Renne, T., Balda, M., Jorgensen, C., Matter, K., and Fujita, Y. (2014) PKA-regulated VASP phosphorylation promotes extrusion of transformed cells from the epithelium. *Journal of Cell Science*, 127(16): 3425-33.
- (23) Tokuda, E., Itoh, T., Hasegawa, J., Ijuin, T., Takeuchi, Y., Irino, Y., Fukumoto, M., Takenawa, T. (2014) Phosphatidylinositol 4-phosphate in the Golgi apparatus regulates cell-cell adhesion and invasive cell migration in human breast cancer. *Cancer Res*, 74, 3054-3066
- (24) Li, C., Kita, A., Hashimoto, Y., Ihara, M., Kato, A., Ogura, N., Doi, A., Oku, M., Itoh, T., Sakai, Y., Sugiura, R. (2014) Functional link between Rab GTPase-mediated membrane trafficking and PI4,5P2 signaling. *Genes Cells*, 19: 177-197

〔学会発表〕(計 23 件)

- (1) Cell Competition in Development and Disease Yasuyuki Fujita 「Sequential Oncogene Mutations Profoundly Influence the Outcome of Cell Competition」Tahoe, USA 2019.2
- (2) 第 41 回日本分子生物学会年会 藤田恭之 座長 横浜市 2018.11
- (3) 第 77 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「正常上皮細胞と変異細胞に生じる細胞競合」大阪市 2018.9
- (4) 第 91 回日本生化学会 藤田恭之 「細胞間コミュニケーションの究極の理解を目指して～Cell Competition and Beyond」京都市 2018.9
- (5) Gordon Research Conferences, Cell Polarity Signaling Yasuyuki Fujita 「Calcium wave triggers cell extrusion」Tahoe, USA 2018.6
- (6) 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 藤田恭之 「細胞競合の分子機構と生理的意義：どこまでわかって何がわからないのか」神戸市 2017.12
- (7) CHAMPALIMAUD RESEARCH SYMPOSIUM 2017 Yasuyuki Fujita 「Cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals」Lisbon, Portugal 2017.10
- (8) 第 76 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「Cell competition: Cancer-host network in carcinogenesis 細胞競合：発がんにおけるがん-宿主ネットワーク」横浜市 2017.9
- (9) 3rd Cell Competition International Symposium Yasuyuki Fujita 「Calcium wave triggers cell extrusion」札幌市 2017.8
- (10) 24th Asia Pacific Cancer Conference (APCC2017) Yasuyuki Fujita 「Cell competition between Normal and Transformed Epithelial Cells」Seoul, Korea 2017.6
- (11) 第 39 回日本分子生物学会年会 藤田恭之 「Cell competition and Warburg effect」横浜市 2016.11
- (12) Cell Competition, Apoptosis and Cancer Yasuyuki Fujita 「Cell competition and Warburg effect」Madrid, Spain 2016.10
- (13) 第 75 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「細胞競合がもたらすワーブルグ効果様の代謝変化」横浜市 2016.10
- (14) CELL COMPETITION IN FLIES AND MICE in The Allied Genetics Conference 2016 Yasuyuki Fujita 「Cell competition in mammalian carcinogenesis」Orlando, America 2016.7
- (15) 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 藤田恭之 「Competitive interactions between normal and transformed epithelial cells」神戸市 2015.12
- (16) 第 46 回高松宮妃癌研究基金国際シンポジウム 藤田恭之 「Cell Competition and Warburg effect」東京都 2015.11
- (17) 第 74 回日本癌学会学術総会 藤田恭之 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」名古屋市 2015.10
- (18) 第 1 回国際シンポジウム Cell Competition in Development and Cancer 藤田恭之 「Cell Competition and Warburg effect」京都市 2015.9
- (19) 第 67 回日本細胞生物学会 藤田恭之 「EDAC(Epithelial Defence Against Cancer)」東京都 2015.6
- (20) RISK-IR MEETING 「Integration and Conceptual Framework Meeting」 Yasuyuki Fujita 「Cell to Cell competition: survival of the fittest as a system of a cellular society」2015.4 Paris
- (21) 第 37 回日本分子生物学会年会 藤田恭之 「EDAC:Epithelial Defense Against Cancer」2014.11 横浜市
- (22) Cold Spring Harbor Conference Asia Yasuyuki Fujita 「EDAC:Epithelial Defense Against Cancer」2014.11 Suzhou, China
- (23) 第 87 回日本生化学会大会 藤田恭之 「Interface between normal and transformed

〔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〕

ホームページ等

<http://cell-competition.com>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：伊藤 俊樹

ローマ字氏名：Toshiki Itoh

所属研究機関名：神戸大学

部局名：バイオシグナル研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：30313092

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。