

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月24日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09998

研究課題名(和文) 免疫細胞と放射線増感剤併用における時間放射線生物学モデルの構築

研究課題名(英文) Development of chronoradiobiology model in combination of immune cells and radiosensitizer

研究代表者

笈田 将皇(Oita, Masataka)

岡山大学・ヘルスシステム統合科学研究科・准教授

研究者番号：10380023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、免疫細胞と放射線増感剤併用における細胞放射線感受性および低酸素細胞への放射線増感特性について評価し、臨床応用が可能な免疫放射線増感剤の創出ならびに時間放射線生物学モデルに基づく線量評価と治療計画最適化の構築を行った。まず、腫瘍細胞に免疫細胞の添加をした際の共培養条件および増感剤(酸化チタン粒子)の紫外光による殺腫瘍効果について検討した。それらの結果を踏まえて、時間放射線生物学モデルによる計算シミュレーションを行い、生物学的パラメータの詳細な影響因子と組み合わせた臨床治療計画の検討を行い、治療効果の予測評価をする際に有用であることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、免疫細胞と放射線増感剤併用における細胞放射線感受性および低酸素細胞への放射線増感特性について評価し、臨床応用が可能な免疫放射線増感剤の創出ならびに時間放射線生物学モデルに基づく線量評価と治療計画最適化の構築を行った。これらの結果については、国際学会発表および論文にて報告し、抗がん剤や免疫療法で利用される物質と放射線治療の併用時に生じる腫瘍と正常組織の感受性変化に対応可能とし、副作用発現のリスク軽減に向けたプロトコルの個別化(分子標的型の放射線治療計画)に向けた対応の実現性を示し、将来の発展に向けて提唱することができたと考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated cellular radiosensitivity and radiosensitizing properties to hypoxic cells in the combination of immune cells and radiosensitizers, and created clinically applicable immunoradiosensitizers based on temporal radiation biology models. Dose evaluation and treatment plan optimization were constructed. First, we examined the co-culture conditions in case of adding immune cells to tumor cells and the tumoricidal effect of ultraviolet light on the sensitizer (titanium oxide particles). On the basis of those results, it was useful in performing calculation simulation with chronoradiobiology model, examining clinical treatment plan combined with detailed influence factor of biological parameter, and predicting and evaluating treatment effect.

研究分野：放射線治療生物物理学

キーワード：時間放射線生物学 免疫放射線療法 生物物理学的計算モデル 放射線感受性 最適化

1. 研究開始当初の背景

“放射線療法や化学療法では、炎症反応やリンパ球の減少を引き起こし、免疫機能の低下を伴うため、投与線量・投薬量の最適化とともに、腫瘍が広範囲に進展するほど腫瘍や有害事象の制御が困難となりやすい”というのが定説である。がん治療戦略において、放射線療法と化学療法を併用した化学放射線療法は、特に手術困難例で重要な役割を担い、標準治療の1つとして確立されつつある。近年、第4のがん治療法として注目されている免疫療法は代替療法として未だ位置付けられるが、放射線療法に化学療法や免疫療法を組み合わせた統合的ながん治療法は、予後改善や副作用軽減の観点から、今後のがん治療戦略において重要な戦略であると考える。腫瘍細胞内は低酸素細胞が大きく関与し、その基本環境である低酸素下での低速増殖・低栄養型細胞であり、低酸素誘導因子 HIF を介して細胞増殖・血管新生・糖代謝・浸潤・転移などががん細胞特性に深く関わっている細胞である。低酸素腫瘍細胞を標的とした治療戦略は制癌を考慮する際に非常に重要であり、放射線を受けた腫瘍細胞は腫瘍関連抗原 (TAA) や主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I)、Fas/CD95、細胞接着分子-1 (ICAM-1)、NKG2D リガンドなどの分子を細胞表面に提示し、それを細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が認識・攻撃することが知られる。免疫療法で利用される物質の1つである Gc タンパク質由来マクロファージ活性化因子 (Gc protein-derived macrophage activating factor, GcMAF) は、1991年に山本らによって発見されたヒト血清由来マクロファージ活性化タンパク質である。この GcMAF は、マクロファージの貪食能および活性酸素産生能を高め、血管新生を阻害することで抗腫瘍作用を発揮し、前立腺癌やヒト乳がん細胞の増殖・遊走・転移能を阻害することが知られる。

研究者らは、これまでの研究でこの GcMAF に対する薬剤の低酸素腫瘍細胞移行性の向上を目指した薬物動態学的な分子設計および免疫賦活作用を有する低酸素細胞放射線増感剤 TX-1877 および TX-2244 の開発を行い、in vitro および in vivo で高い放射線増感活性を示してきた (図1)。また、研究者らはこれまで放射線治療の線量処方最適化について試みており、呼吸運動等の動きを考慮した線量処方最適化の必要性を明らかとし、臓器の動きや照射技術に伴う腫瘍内の物理線量不均一性、細胞間放射線感受性不均一性 (図2)などを計算モデル化し、シミュレーション計算にて腫瘍制御に寄与することを明らかにした。

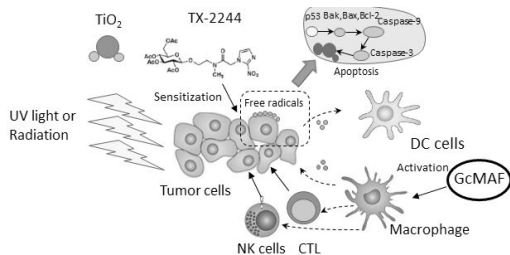


図1 GcMAF、増感剤の主な作用機序

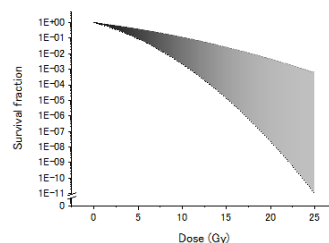


図2 細胞間放射線感受性の不均一性

2. 研究の目的

(1) 過去の研究により、放射線治療装置の性能に関する物理特性および時間放射線生物学モデルを構築し、本研究の遂行で重要とされる高度シミュレーション計算環境を整備してきた。しかし、放射線増感修飾因子である抗がん剤や免疫療法で利用される物質を併用した際の腫瘍細胞や正常細胞の生物学的な挙動を考慮した臨床放射線治療計画の最適化を行う環境は未だ実現できていない。これは薬物動態と臓器の動きや照射技術に伴う腫瘍内の物理線量不均一性、細胞間放射線感受性不均一性が複雑に相互作用し、評価するための計算モデルがないことによる。

(2) 本研究では、既に構築した時間生物学モデルを基軸にして、より高い抗腫瘍効果を期待する免疫細胞を併用した放射線増感作用における機序解明を検討するとともに、高度な計算モデルを構築し、臨床応用可能な予測シミュレーション環境の構築を目指す。

高度シミュレーション計算環境を利用し、放射線増感作用を考慮した時間放射線生物学モデルを構築する。

紫外光による、腫瘍細胞 (in vitro) に対する免疫細胞と増感剤 (酸化チタンナノ粒子) の光触媒効果を検討する。

腫瘍細胞 (in vitro) に対して免疫細胞と増感剤の放射線増感効果 (酸化チタンナノ粒子) について検討する。

過去の知見と本研究の知見から、実際の治療計画にてそれらの基礎データを統合的に解析し、時間放射線生物学的な影響を考慮した治療計画の最適化を行い、それらの結果を明らかにする。その際、4次元放射線治療 (4D-RT) における線量分割方法、線量不均一性、 α/β 比などの変動により、それらが最適マージンに及ばず影響ならびに治療効果や副作用発生の予測計算に及ぼす影響を考察する。

3. 研究の方法

(1) 既に導入している高度シミュレーションの計算環境を再整備し、高速演算処理が可能なワークステーション (DELL Precision T7600)、必要な計算ソフトウェア (Matlab、Maple)、ネットワークアクセスサーバー (Link Station) を利用し、本研究に必要な解析を可能とした。

(2) Raw264.7 細胞, A549 細胞を利用し、紫外光照射と増感剤 (酸化チタン : p25) の影響に関してマクロファージ貪食活性に与える影響を評価し、細胞不均質を考慮した臨床応用の可能性について検討した。細胞実験は紫外光照射装置 (LED370-100STND、オプトコード株式会社製) により、Raw264.7 細胞では LPS 刺激群、増感剤添加群、LPS 刺激 + 増感剤併用群、紫外光単独照射群、増感剤併用紫外光照射群に分け、A549 細胞では紫外光照射と増感剤の有無に分け、酸化チタン添加後、1 時間振盪して 1 時間インキュベートし、コロニー形成試験にて細胞生存率曲線および生物学的パラメータを算出した。この際、データにつき 3 サンプルを用意し、紫外光は照射距離 5 cm、照射強度 4.87 mW、照射時間 10 分 (Raw264.7 細胞)、0 - 60 分 (A549 細胞) で照射した。

(3) マウス乳腺がん由来 EMT6/KU 細胞を腫瘍細胞モデルと仮定し、増感剤 (酸化チタン) の影響に関して細胞間放射線感受性の変動を評価し、細胞不均質を考慮した臨床応用の可能性について検討した。細胞実験は X 線照射装置 (MBR-1505R2、日立社製) により、常酸素細胞に 0.1 mM、0.3 mM、1.0 mM の異なる濃度の増感剤 (酸化チタン : p25) を付加し、コロニー形成試験にて細胞生存率曲線および生物学的パラメータを算出した。この際、1 照射データにつき 3 サンプルを用意し、0 Gy ~ 8 Gy (最大) の X 線を照射した。

(4) 過去の知見と本研究の知見から時間放射線生物学モデルを再構築し、これらの計算モデルを用いた解析を行った。主な解析内容は、本計算モデルを基本として臨床治療計画における照射スケジュール、線量分割方法、線量不均一性、生物学的パラメータ (α/β 比、 D_{50} 、 γ_{50} 、回復効果、再増殖効果) の変動、不均質に伴う腫瘍制御確率 (TCP)、副作用発生リスク (NTCP) への影響を検討した。臨床治療計画の解析には前立腺癌患者症例 5 例を用いた。強度変調回転照射 (VMAT) を想定して線量分布が均一な状態を仮定した。再増殖パラメータは $T_{1/2short}$ 、 $T_{1/2long}$ 、Fraction、 T_{start} 、 T_{pot} を、回復パラメータは $T_{1/2,short}$ 、 $T_{1/2,long}$ 、Fraction 利用した。この際、照射スケジュールに関しては週 5 日と週 6 日を、線量分割に関してはそれぞれ、70 Gy/35 fr、78 Gy/39 fr、72 Gy/40 fr、81 Gy/45 fr、52.5 Gy/20 fr、57 Gy/19 fr、60 Gy/20 fr、62 Gy/20 fr、56 Gy/16 fr、63.2 Gy/20 fr、66 Gy/22 fr、35 Gy/5 fr、37.5 Gy/5 fr、40 Gy/5 fr を想定し、線量計算情報は、3 次元治療計画装置 (Eclipse Ver.11.0、Varian 社製) を利用し、臨床使用される 6 MV の X 線 (Novalis-Tx、BrainLab 社製) データに基づくシミュレーション結果を利用した。また、 α/β 比、各種腫瘍再増殖パラメータを一定とし、回復パラメータの影響を調べその関係性について解析した。その後、 α/β 比を変数とし、中分割群、寡分割群に対する TCP/NTCP が通常分割群と等価になる α/β 比を推定した。

4. 研究成果

(1) 時間放射線生物学モデルを再整備し、本研究の遂行で重要とされる高度シミュレーション計算環境を構築した。

(2) Raw264.7 細胞について、紫外光照射と増感剤 (酸化チタン) の影響に関してマクロファージ貪食活性に与える影響を評価した。いずれも紫外光照射および増感剤に対して影響は見られないことが明らかとなった (図 3a)。また、A549 細胞について、紫外光照射と増感剤の有無についての影響を評価した。A549 細胞では、増感剤の有無に関わらず紫外光により細胞致死効果が得られ、その関係性がなかったことから、紫外光や増感剤による腫瘍細胞致死効果は Raw264.7 細胞とは異なる挙動をしめし、細胞依存性の存在が示唆された (図 3b)。

(3) EMT6/KU 細胞を腫瘍細胞モデルと仮定し、増感剤 (酸化チタン) の影響に関して細胞間放射線感受性の変動を評価し、細胞不均質を考慮した臨床応用の可能性について検討した。照射線量の増加および増感剤濃度の増加とともに腫瘍細胞致死効果が高くなることが明らかとなった (図 4)。しかし、(2) で前述したように、腫瘍細胞致死効果は細胞依存性の存在が示唆された。また、腫瘍細胞に対するマクロファージ貪食活性の評価に関しては、本研究実施計画で想定していたコロニー形成試験では解析困難であることが明らかとなった。

(4) 時間放射線生物学モデルの構築と解析

臨床治療計画における本計算モデルを基本として臨床治療計画における照射スケジュール、線量分割方法、線量不均一性、生物学的パラメータ (α/β 比、 D_{50} 、 γ_{50} 、回復効果、再増殖効果) の変動、不均質に伴う腫瘍制御確率 (TCP)、副作用発生リスク (NTCP) への影響を検討した結果、TCP と再増殖パラメータである T_{start} 、 T_{pot} との関係は最適な T_{start} と T_{pot} を選択する

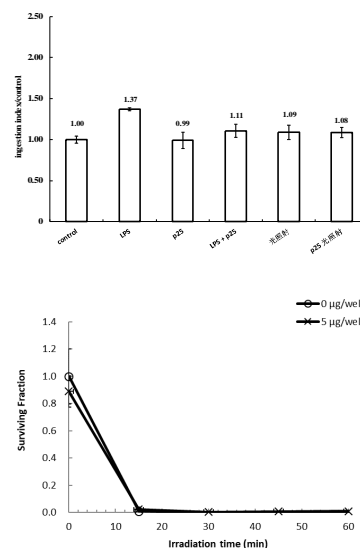


図 3 (上)Raw264.7 細胞の LPS、紫外光、増感剤 (p25) に対する応答特性、(下) A549 細胞の増感剤 (p25) に対する紫外光応答特性

ことができる場合、通常分割の治療効果が高まる
ことが明らかとなった。T_{pot} に関しては、週 5 回
照射と週 6 回照射による差は見られなかったが、
T_{pot} が大きいほど治療効果が高まること
が明らかとなった。また α/β 比が小さいほど、
T_{pot} が大きいほど治療効果は高まること
が明らかとなった。T_{start} に関しては、T_{start} が
大きいほど治療効果は高まり、週当たりの
照射回数が多いほど治療効果は高まること
が明らかとなった。NTCP と回復パラメータ
である T_{1/2,long} の関係は、T_{1/2,long} が
大きいほど副作用発生率は高まり、また照射
分割回数が少ないほど副作用発生率は高まる
ことが明らかとなった。一方、週 6 回照射の
方が週 5 回照射よりも副作用発生率は高まる
ことが明らかとなった(図 5)。臨床データから
再増殖パラメータ、回復パラメータを考慮した
際の α/β 比の変化に関しては、腫瘍細胞の
再増殖の影響がある場合、通常照射に比べて
中分割、寡分割プロトコルで α/β 比は低下
し、寡分割よりも中分割の方が低下すること
が明らかとなった。正常細胞の回復効果に関
しても腫瘍細胞の変化と同様に回復効果の影
響がある場合、通常照射に比べて中分割、寡
分割プロトコルで α/β 比は低下し、寡分割
よりも中分割の方が低下することが明らかとな
った。

過去の知見および本研究から、生物学的パラ
メータを利用することで様々な予測評価が可能
となり、抗がん剤や免疫療法で利用される物質
と放射線治療の併用時に生じる腫瘍と正常組
織の感受性変化に対応可能とし、副作用発現
のリスク軽減に向けたプロトコルの個別化(分
子標的型の放射線治療計画)に向けた対応の
実現性を示すことができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 19件)

Oita M (他 5 名、5 番目) Evaluation of Setup Errors at the Skin Surface Position for Whole Breast Radiotherapy of Breast Cancer Patients, Acta Med Okayama, 査読有、2018 年、pp331-336

笈田 将皇 (他 16 名、2 番目) 前立腺患者の陽子線スポットスキニングと従来法との線量分布比較、津山中央病院医学雑誌、査読無、2018 年、32 巻、pp.41-52

Oita Masataka (他 4 名、1 番目) Uto Yoshihiro (他 4 名、6 番目) Immunological aspects of Improved Tumor and Normal Tissue Responses Using Biophysical modelling, Medical Physics, 査読有、2018 年、pp.e347

Oita Masataka (他 2 名、2 番目) Comparison of Head Scatter Factor by Different Ion-Chambers in Flattened and Unflattened Beams, Medical Physics, 査読有、2018 年、pp.e309

Uto Yoshihiro (他 7 名、8 番目) Effect of dose rate on antitumor activity in hypoxic cells by using flattening filter free Beams, International Journal of Radiation Research, 査読有、Vol.16、2018、pp.197-205

Uto Yoshihiro (他 2 名、3 番目) Photodynamic Therapy Mediated by a Novel Chlorin Derivative, TONS 501-Na, in EMT6 cells, Anticancer Research, 査読有、Vol.37、2017、pp.1723-1728

Uto Yoshihiro (他 2 名、3 番目) 1,2,3-Triazolyl esterization of PAK1-blocking propolis ingredients, artemillin C (ARC) and caffeic acid (CA), for boosting their anti-cancer/anti-PAK1 activities along with cell permeability, Drug Discov Ther, 査読有、Vol.11、2017、pp.104-109

Uto Yoshihiro (他 3 名、4 番目) Interactive Analysis of TX-1123 with Cyclo-oxygenase: Design of COX2 Selective TX Analogs, Anticancer Research, 査読有、Vol.37、2017、pp.3849-3854

Uto Yoshihiro (他 9 名、10 番目) Design and Synthesis of Novel Anti-metastatic Hypoxic Cytotoxin TX-2137 Targeting AKT Kinase, Anticancer Research, 査読有、Vol.37、2017、

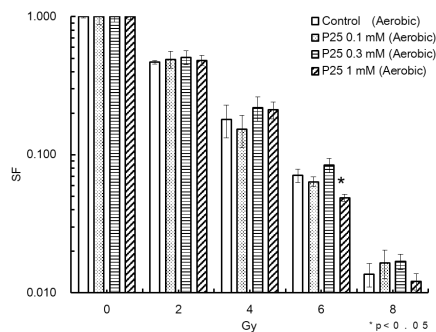


図 4 EMT6/KU 細胞における増殖剤(酸化チタン:p25)の濃度と照射線量の関係

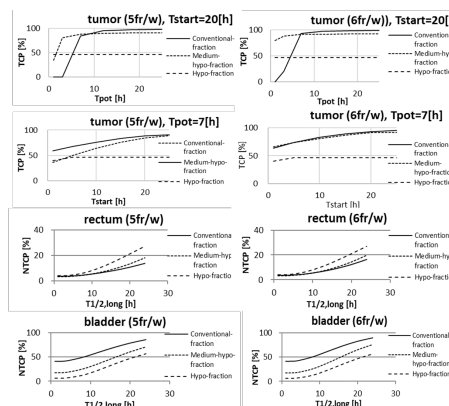


図 5 腫瘍細胞(GTV)と正常臓器(直腸、膀胱)の再増殖・回復パラメータ(T_{pot}、T_{start}、T_{1/2,long})関係

pp.3877-3883

Uto Yoshihiro (他 10 名、11 番目) Development of a novel Schiff base derivative for enhancing the anticancer potential of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy, Photodiagnosis Photodyn Ther, 査読有、Vol.20、2017、pp182-188

Uto Yoshihiro (他 5 名、5 番目) Both triazolyl ester of ketorolac (15K) and YM155 inhibit the embryonic angiogenesis in ovo (fertilized eggs) via their common PAK1-survivin/VEGF signaling pathway, Drug Discov Ther, 査読有、2017、Vol.11、pp.300-306
DOI: 10.5582/ddt.2017.01058

Uto Yoshihiro (他 6 名、5 番目) Case Report: A Non-small Cell Lung Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Tumor Treating Fields, Anticancer Research, 査読有、Vol.36、2016、pp.3767-3770

Uto Yoshihiro (他 7 名、6 番目) Case Report: GcMAF Treatment in a Patient with Multiple Sclerosis, Anticancer Research, 査読有、Vol.36、2016、pp.3771-3774

Masataka Oita (他 9 名、2 番目) Characterization of stochastic noise and post-irradiation density growth for reflective-type radiochromic film in therapeutic photon beam dosimetry, Physica Medica, 査読有、Vol.16、2016、pp.1314-1320

Masataka Oita (他 2 名、2 番目) Air-kerma strength and dose rate constant by the full monte carlo simulations, Medical Physics, 査読有、Vol.43、2016、pp.3469

Masataka Oita (他 4 名、1 番目) Kazuya Nakata (他 4 名、2 番目) Yoshihiro Uto (他 4 名、7 番目) Does the biophysical modelling for immunological aspects in radiotherapy precisely predict tumor and normal tissue responses?, Medical Physics, 査読有、Vol.43、2016、pp.3621

Yoshihiro Uto (他 12 名、1 番目) Anticancer Research, 査読有、Vol.35、2015、pp.4487 - 4492

Yoshihiro Uto (他 7 名、7 番目) Macrophage Activation Mechanisms in Human Monocytic Cell Line-derived Macrophages, Anticancer Research, 査読有、Vol.35、2015、pp.4447 - 4451

Masataka Oita (他 4 名、1 番目) Yoshihiro Uto (他 4 名、6 番目) Application of biophysical modelling for normal tissue response with immunological aspects in radiotherapy, Radiother Oncol, 査読有、Vol.118、2016、S79-S80、
[http://dx.doi.org/10.1116/S0167-8140\(16\)30162-1](http://dx.doi.org/10.1116/S0167-8140(16)30162-1)

〔学会発表〕(計 12 件)

笈田 将皇 (他 4 名、5 番目) 膵臓癌陽子線治療における Adaptive Radiotherapy の検討、第 74 回日本放射線技術学会秋季学術大会、(神奈川県 横浜市) 2018 年 4 月 12 日 ~ 2018 年 4 月 15 日

Oita Masataka (他 4 名、1 番目) Uto Yoshihiro (他 4 名、6 番目) Immunological aspects of Improved Tumor and Normal Tissue Responses Using Biophysical modelling, アメリカ ナッシュビル) 2018 年 7 月 29 日 ~ 2018 年 8 月 2 日

Oita Masataka (他 2 名、2 番目) Comparison of Head Scatter Factor by Different Ion-Chambers in Flattened and Unflattened Beams, AAPM 2018 60th Annual Meeting, (アメリカ ナッシュビル) 2018 年 7 月 29 日 ~ 2018 年 8 月 2 日

M Oita (他 10 名、8 番目) Y Uto (他 10 名、11 番目) ESTRO36, (オーストリア ウィーン) 2017 年 5 月 5 日 ~ 2017 年 5 月 9 日

Masataka Oita (他 2 名、2 番目) Comparison of head scatter factor using different ionization chambers in flattened and unflattened beams, 第 45 回日本放射線技術学会秋季学術大会、(広島県 広島市) 2017 年 10 月 19 日 ~ 2017 年 10 月 21 日

笈田 将皇 (他 7 名、2 番目) 前立腺 VMAT 治療計画プロトコルと生物学的線量評価に関する基礎的検討、第 13 回中四国放射線医療技術フォーラム CSFRT2017, (徳島県 徳島市) 2017 年 11 月 2 日 ~ 2017 年 11 月 3 日

宇都 義浩 (他 8 名、9 番目) ウシ初乳由来マクロファージ活性化剤の創製と抗炎症作用機序の解明、日本化学会第 97 春季年会、(神奈川県 横浜市) 2017 年 03 月 16 日 ~ 2017 年 03 月 19 日

宇都 義浩 (他 8 名、9 番目) マクロファージ活性化因子 GcMAF の食食活性化作用に関する受容体の同定と作用機序の解明、日本化学会第 97 春季年会、(神奈川県 横浜市) 2017 年 03 月 16 日 ~ 2017 年 03 月 19 日

Masataka Oita (他 2 名、2 番目) Air-kerma strength and dose rate constant by the full monte carlo simulations, 58th AAPM Annual Meeting, (アメリカ合衆国 ワシントン DC) 2016 年 07 月 31 日 ~ 2016 年 08 月 04 日

Masataka Oita (他 4 名、1 番目) Kazuya Nakata (他 4 名、2 番目) Yoshihiro Uto (他 4 名、7 番目) Does the biophysical modelling for immunological aspects in radiotherapy precisely predict tumor and normal tissue responses?, 58th AAPM Annual Meeting,

(アメリカ合衆国 ワシントンDC) 2016年07月31日～2016年08月04日

Masataka Oita (他4名、1番目) Yoshihiro Uto (他4名、6番目) Application of biophysical modelling for normal tissue response with immunological aspects in radiotherapy, International Conference on Translational Research in Radio-Oncology | Physics for Health in Europe (ICTRPHE) 2016、(スイス ジュネーブ) 2016年02月15日～2016年02月19日

笈田 将皇、多次元化する放射線治療技術～放射線生物物理学の基礎と応用～、第43回日本放射線技術学会秋季学術大会、(石川県 金沢市) 2015年10月09日

〔図書〕(計 0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

なし

取得状況(計 0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：宇都 義浩

ローマ字氏名：(UTO, yoshihiro)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院社会産業理工学研究部(生物資源産業学域)

職名：教授

研究者番号(8桁)：20304553

研究分担者氏名：中田 一弥

ローマ字氏名：(NAKATA, kazuya)

所属研究機関名：東京理科大学

部局名：理工学部応用生物科学科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：70514115

研究分担者氏名：吉見 陽児

ローマ字氏名：(YOSHIMI, youji)

所属研究機関名：山陽小野田市立山口東京理科大学

部局名：工学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：70609362

(2)研究協力者

研究協力者氏名：富永 正英

ローマ字氏名：(TOMINAGA, masahide)

研究協力者氏名：勝井 邦彰

ローマ字氏名：(KATSUI, kuniaki)

研究協力者氏名：片山 敬久

ローマ字氏名：(KATAYAMA, Norihisa)

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。