

令和元年6月21日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05428

研究課題名(和文)大動脈解離の革新的な治療法開発：mTOR経路を標的とした病態制御戦略

研究課題名(英文)A novel therapeutic strategy for aortic dissection

研究代表者

青木 浩樹 (AOKI, hiroki)

久留米大学・循環器病研究所・教授

研究者番号：60322244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈解離は致死的な成人大動脈疾患であり、中高年男性に好発し突然死を来すため社会的影響が大きい。解離の分子病態は不明で、発症を予測することはできず、緊急外科手術以外に積極的な治療法はない。今回の研究では、mTORを中心とする細胞増殖応答が解離病態の中核であるとの仮説を検証した。mTOR阻害薬であるラパマイシンは、マウスにおいて解離発症に先立つ細胞増殖を抑制すると共に解離発症を完全に予防し、解離発症後の組織破壊増悪も阻止した。そのメカニズムとして、平滑筋細胞のStat3活性化が組織保護的に働くことが示唆された。一方、外膜炎細胞Stat3は組織破壊応答を亢進させ解離病態を増悪させると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで大動脈解離がどのように起こり、進行するかはよく分かっていなかった。今回の研究から、大動脈解離が起こる根本的な仕組みの一端が明らかになった。動物モデルでは効果的な予防・治療法が示され、ヒト大動脈でも動物モデルと同様の反応が起こることが示された。今回の研究からは、血圧や血流で大きなストレスを受ける大動脈が100年間持ちこたえる仕組みが明らかになり、その異常としての大動脈解離の仕組みの一部が解き明かされてきた。このような発見は、予防法や治療法の開発、病気を起こす可能性がある人の発見や、起こった後の診断法の開発に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Aortic dissection (AD) is a fatal disease that occurs suddenly without preceding clinical signs or symptoms. In the current study, we demonstrated that rapamycin-sensitive mTOR pathway governs cell proliferation of aortic wall cells in response to AD-inducing stimuli. Suppression of mTOR pathway by rapamycin completely prevented the AD development and progression after AD onset. Mechanistically, rapamycin treatment resulted in the inhibition of cell proliferation, and activation Stat3 in aortic wall medial smooth muscle cells. In turn, activation of smooth muscle Stat3 protected aortic tissue partly by activating adventitial fibroblast and deposition of collagen fibers. Deciphering the molecular mechanism of AD would be essential in developing the diagnostic and therapeutic strategies for this fatal disease.

研究分野：分子循環器病学

キーワード：大動脈 細胞増殖 炎症 組織破壊 組織保護

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は致死的な成人大動脈疾患であり、中高年男性に好発し突然死を来すため社会的影響が大きい。解離の分子病態は不明で、発症を予測することはできない。一旦発症すると安静と降圧以外の内科的治療法はない。スタンフォード A 型では外科手術が行われるが、多くは遠位部解離が残存する。A 型術後および B 型のいずれでも、解離大動脈壁の破壊進行による合併症が予後を増悪させるが、積極的な治療法はない。

2. 研究の目的

申請者はこれまでに、マウス解離モデルの開発およびヒト大動脈組織の解析を進めてきた。マウス、ヒトいずれの解離組織でも増殖応答が起こることをトランスクリプトーム解析で見出した。しかしこれまでに、解離における増殖応答の意義については検討されていない。本研究の目的は、解離の分子病態において増殖応答の意義、特に増殖応答の要となる mTOR 経路の意義を明らかにすることである。

3. 研究の方法

マウス解離モデル: マウスに β アミノプロピオニトリル (BAPN) とアンジオテンシン II (AngII) を持続投与して発症する解離モデルを用いた。解離モデルに各種増殖阻害薬を投与して効果を検討した。mTOR 経路のうち TORC1 を阻害するラパマイシンをマウスに投与し、病態および分子的な効果を検討した。

ヒト大動脈組織: 先天性異常である大動脈二尖弁 (BAV) 患者では正常大動脈弁 (三尖弁, TAV) と比較して大動脈解離の易発症性が認められる。BAV、TAV を有する大動脈弁狭窄症の患者から大動脈組織を採取し、トランスクリプトーム解析および組織学的解析を行なった。スタンフォード A 型大動脈解離患者の緊急手術に際して解離大動脈組織を採取し、組織学的な解析を行なった。

4. 研究成果

マウス解離モデルに解離刺激 (BAPN+AngII) と同時にラパマイシンを投与すると、解離の発症は完全に抑制された。BAPN+AngII を 1 週間投与 (マウスが軽度の解離を発症する時期) からラパマイシン投与を開始すると、解離の重症化が抑制された。これらのことは、TORC1 が解離発症および進展の双方で重要な役割を果たすことを示す。解離刺激を加えたマウスから、3 日目 (解離発症前) に大動脈を採取し、ラパマイシンの効果についてトランスクリプトーム解析を行なった。ラパマイシンを投与しない場合、解離刺激は約 3,000 遺伝子 (全遺伝子の約 10%) に著明な発現変動を引き起こした。これらの遺伝子の制御関係をベイジアン・ネットワーク解析により明らかにした。密接な制御関係がある複数の発現クラスターについてアノテーション解析を行なったところ、細胞増殖、細胞遊走、炎症応答、筋細胞分化、細胞サイズ制御を司る遺伝子群であることが示された。ラパマイシンは、細胞増殖クラスター、細胞遊走クラスターを強く抑制し、細胞サイズ制御クラスターの発現を亢進させた。従来の研究では、炎症応答が解離病態で中心的な位置を占めるとされていたが、意外なことにラパマイシンは炎症応答クラスターには影響を及ぼさなかった。タンパクレベルのシグナル解析では、解離刺激は炎症応答と増殖応答を引き起こすことが示され、トランスクリプトーム解析データを裏付ける結果が得られた。ラパマイシンは、タンパクレベルでも増殖応答を強く抑制した。興味深いことに、ラパマイシンは大動脈外膜の Stat3 活性を抑制したが、中膜平滑筋の Stat3 活性を亢進させた。

平滑筋細胞における Stat3 活性化の意義を検討するために、平滑筋特異的 Socs3 (Socs3 は Stat3 抑制因子) ノックアウトマウス (smSocs3-KO) で解離モデルを作成した。smSocs3-KO マウスでは中膜平滑筋細胞の Stat3 活性亢進とともに、外膜線維芽細胞の増殖とコラーゲン線維の蓄積を認めた。摘出した大動脈組織の引っ張り強度を測定したところ、野生型と比較して smSocs3-KO では大動脈強度が上昇していた。培養平滑筋細胞の Stat3 を IL-6 投与で活性化した後、培養上清を採取し線維芽細胞に投与したところ、増殖の初期応答であるチロシンリン酸化が亢進していた。このことから、平滑筋 Stat3 活性化は外膜線維芽細胞の増加、コラーゲン線維の蓄積を介して大動脈組織強度を上げ、解離による組織破壊を抑制すると考えられた。

ヒト大動脈組織のトランスクリプトームを BAV と TAV で比較したところ、BAV ではチロシン・キナーゼ系路に関わる遺伝子群の発現が亢進していた。チロシンリン酸化および mTOR 経路の中心分子である AKT の活性を組織学的に検討したところ、BAV 大動脈では大動脈径拡大の有無にかかわらず、中膜外側で AKT が活性化しており、同部位で Ki67 陽性細胞 (増殖期の細胞) が増加していた。ヒト解離組織の検討では、正常大動脈と比較して STAT3 の活性化を中膜および外膜で強く認めた。一方、STAT3 とともに炎症応答の中心を担う NFkB は正常および解離大動脈で共に内膜で活性化していた。外膜における STAT3 活性化は同部位の好中球浸潤と強い相関を認めたが、中膜ではそのような相関関係は認められなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. [Ohno-Urabe S](#), [Aoki H](#), [Nishihara M](#), [Furusho A](#), [Hirakata S](#), [Nishida N](#), [Ito S](#), [Hayashi M](#), [Yasukawa H](#), [Imaizumi T](#), [Akashi H](#), [Tanaka H](#), [Fukumoto Y](#). Role of Macrophage Socs3 in the

- Pathogenesis of Aortic Dissection. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007389. doi 10.1161/JAHA.117.007389. 査読有
- Ohno T, [Aoki H](#), [Ohno S](#), Nishihara M, [Furusho A](#), Hiromatsu S, Akashi H, Fukumoto Y, [Tanaka H](#). Cytokine Profile of Human Abdominal Aortic Aneurysm: Involvement of JAK/STAT Pathway. *Ann Vasc Dis.* 2018;11:84–90. doi10.3400/avd.oa.17-00086. 査読有
 - Logghe G, Trachet B, Aslanidou L, Villaneuva-Perez P, De Backer J, Stergiopoulos N, Stamparoni M, [Aoki H](#), Segers P. Propagation-based phase-contrast synchrotron imaging of aortic dissection in mice: from individual elastic lamella to 3D analysis. *Sci Rep.* 2018;8:2223. doi10.1038/s41598-018-20673-x. 査読有
 - Hirata Y, [Aoki H](#), Shojima T, Takagi K, Takaseya T, Akasu K, Tobinaga S, Fukumoto Y, [Tanaka H](#). Activation of the AKT Pathway in the Ascending Aorta With Bicuspid Aortic Valve. *Circ J.* 2018;82:2485–2492. doi10.1253/circj.CJ-17-1465. 査読有
 - [Furusho A](#), [Aoki H](#), [Ohno-Urabe S](#), Nishihara M, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Imaizumi T, Hiromatsu S, Akashi H, [Tanaka H](#), Fukumoto Y. Involvement of B Cells, Immunoglobulins, and Syk in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007750. doi10.1161/JAHA.117.007750. 査読有
 - Fukuda H, [Aoki H](#), Yoshida S, Tobinaga S, Otsuka H, Shojima T, Takagi K, Fukumoto Y, Akashi H, Kato S, [Tanaka H](#). Characterization of SMAD2 Activation in Human Thoracic Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Dis.* 2018;11:112–119. doi10.3400/avd.oa.17-00114. 査読有
 - Nishihara M, [Aoki H](#), Ohno S, [Furusho A](#), Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Imaizumi T, Fukumoto Y. The role of IL-6 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice. *PLoS One.* 2017;12:e0185923. doi10.1371/journal.pone.0185923. 査読有
 - Nakao T, Horie T, Baba O, Nishiga M, Nishino T, Izuhara M, Kuwabara Y, Nishi H, Usami S, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Sowa N, Ohno S, [Aoki H](#), Hasegawa K, Sakamoto K, Minatoya K, Kimura T, Ono K. Genetic Ablation of MicroRNA-33 Attenuates Inflammation and Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Several Anti-Inflammatory Pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:2161–2170. doi10.1161/ATVBAHA.117.309768. 査読有
 - Miyagawa K, Ogata T, Ueyama T, Kasahara T, Nakanishi N, Naito D, Taniguchi T, Hamaoka T, Maruyama N, Nishi M, Kimura T, Yamada H, [Aoki H](#), Matoba S. Loss of MURC/Cavin-4 induces JNK and MMP-9 activity enhancement in vascular smooth muscle cells and exacerbates abdominal aortic aneurysm. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;487:587–593. doi10.1016/j.bbrc.2017.04.096. 査読有
 - Bumdelger B, Kokubo H, Kamata R, Fujii M, Yoshimura K, [Aoki H](#), Orita Y, Ishida T, Ohtaki M, Nagao M, Ishida M, Yoshizumi M. Osteoprotegerin Prevents Development of Abdominal Aortic Aneurysms. *PLoS One.* 2016;11:e0147088. doi10.1371/journal.pone.0147088. 査読有

[学会発表] (計 33 件)

中性脂肪学会第 2 回学術集会 (2018 年 11 月 17 日 : 奈良)

- 招待講演. [青木浩樹](#) : 腹部大動脈瘤と大動脈解離の病態. (招待講演)
American Heart Association Scientific Sessions 2018, Chicago, IL, USA, November 10–12, 2018
 - Majima R, [Aoki H](#), Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, [Ohno-Urabe S](#), [Furusho A](#), Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y: Focal Adhesion Kinase Promotes the Fatal Destruction of Aortic Wall in Aortic Dissection in Mice.
 - Hashimoto Y, [Aoki H](#), Majima R, Hayashi M, Ito S, [Ohno-Urabe S](#), [Furusho A](#), Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y: Protective Role of Syk in Pathogenesis of Aortic Dissection in Mice.
 - Kanamoto R, [Furusho A](#), [Aoki H](#), Otsuka H, Shintani Y, Hiromatsu S, Fukumoto Y and [Tanaka H](#): The role of spleen tyrosine kinase in inflammation-related pathways in human abdominal aortic aneurysm tissue.
- 第 59 回日本脈管学会総会 (2018 年 10 月 25–27 日 : 広島)
- 特別企画 大動脈疾患の分子病態: ミステリーへの挑戦. [青木浩樹](#) : 大動脈疾患の分子病態 : オーバービュー.

The 2nd JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research (2018 年 9 月 22–23 日 : 奈良)

- Majima R, [Aoki H](#), Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, [Ohno-Urabe S](#), [Furusho A](#), Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y: Involvement of focal adhesion kinase in pathogenesis of aortic dissection.
- Hashimoto Y, [Aoki H](#), Majima R, Hayashi M, Ito S, [Ohno-Urabe S](#), [Furusho A](#), Nishida N, Hirakata S, Fukumoto Y: The role of Syk in pathogenesis of aortic dissection.

ESC Congress 2018, Munich, Germany, August 25–29, 2018

8. Ohno-Urabe S, Aoki H, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: Overactivation of macrophage promotes aortic dissection through the induction of Ink4a/Arf and impairment of smooth muscle proliferation in mouse aorta.
 9. Ito S, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Kuwahara K, Fukumoto Y: MRTF-A mediates aortic smooth muscle cell apoptosis and inflammatory response to develop aortic dissection.
- 日本顕微鏡学会第74回学術講演会 (2018年5月29~31日: 久留米)
10. シンポジウム: 分子イメージングの進歩と臨床への適応. 青木浩樹, 大野聡子, 平方佐季: Molecular Pathology of Aortic Dissection. (招待講演)
- 第82回日本循環器学会学術集会 (2018年3月23~25日: 大阪)
11. Nishida N, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Hirakata S, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: High salt and IL-17 synergistically worsen aortic dissection by dysregulation of extracellular matrix.
 12. Hirakata S, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: Stat3 in smooth muscle cells prevent the progression of AD by reinforcing the physical strength of aortic walls.
 13. Furusho A, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: Involvement of B cell/Syk Axis in Development of Abdominal Aortic Aneurysm.
 14. Ohno-Urabe S, Aoki H, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: Macrophage Stat3 Exacerbates Aortic Dissection through Dysregulated Differentiation of Macrophages and Smooth Muscle Cells.
 15. Ito S, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y: MRTF-A Mediates Development of Aortic Dissection Through Aortic Smooth Muscle Cell Apoptosis and Inflammatory Response.
- The 1st JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (2018年1月6~7日: 東京)
16. Hayashi M, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Ito S, Hashimoto Y, Majima R, Kuwahara K, Fukumoto Y: mTOR regulates development and progression of aortic dissection.
 17. Ito S, Aoki H, Nishihara M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Kuwahara K, Fukumoto Y: Myocardin-related transcription factor-A promotes development of aortic dissection.
- 第53回高血圧関連疾患モデル学会学術総会 (2017年11月24-25日: 福岡)
18. 西田憲史、青木浩樹、大野聡子、西原通秀、古荘文、平方佐季、林真貴子、伊東壮平、福本義弘: 塩分過剰による大動脈解離の増悪には IL-17 が関与する: マウス解離モデルを用いた検討
- American Heart Association Scientific Sessions 2017, Anaheim, CA, USA, November 11-15, 2017
19. Sohei Ito, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Makiko Hayashi, Koichiro Kuwahara, Yoshihiro Fukumoto: MRTF-A Mediates Development of Aortic Dissection Through Aortic Smooth Muscle Cell Apoptosis and Inflammatory Response.
 20. Makiko Hayashi, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Sohei Ito, Yoshihiro Fukumoto: mTOR Promotes Aortic Dissection Through Cell Proliferation.
- ESC Congress 2017, Barcelona, Spain, August 25-29, 2017
21. Sohei Ito, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Makiko Hayashi, Koichiro Kuwahara, Yoshihiro Fukumoto: Myocardin-related transcription factor-A is required for development of aortic dissection.
 22. N. Nishida, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S Hirakata, S. Ito, M. Hayashi, H. Yasukawa, Y. Fukumoto: Synergistic effect of high salt and IL-17 worsens aortic dissection by dysregulation of extracellular matrix.
- 第81回日本循環器学会学術集会 (2017年3月17~19日: 金沢)
23. N. Nishida, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S Hirakata, S. Ito, M. Hayashi, H. Yasukawa, Y. Fukumoto: High Salt Activates NFkB Pathway and Causes Worsening Aortic Dissection via IL-17 Pathway. (Featured Research Session)

24. Sohei Ito, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Makiko Hayashi, Koichiro Kuwahara, Yoshihiro Fukumoto: Myocardin-related Transcription Factor-A is Required for Development of Aortic Dissection.
25. Satoko Ohno, Hiroki Aoki, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Sohei Ito, Makiko Hayashi, Hidetoshi Akashi, Hiroyuki Tanaka, Yoshihiro Fukumoto: STAT3 Determines Differentiation of Macrophages and Progression of Aortic Dissection.
26. Makiko Hayashi, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Aya Furusho, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Sohei Ito, Yoshihiro Fukumoto: Central role of mTOR pathway in molecular pathogenesis of aortic dissection.
27. Aya Furusho, Hiroki Aoki, Satoko Ohno, Michihide Nishihara, Saki Hirakata, Norifumi Nishida, Sohei Ito, Makiko Hayashi, Hiroyuki Tanaka, Yoshihiro Fukumoto: B cells Promote the Progression of Aortic Dissection through a proinflammatory response.

American Heart Association Scientific Sessions 2016, New Orleans, LA, USA, November 12-16, 2016

28. S. Ohno, H. Aoki, M. Nishihara, A. Furusho, S. Hirakata, N. Nishida, S. Ito, M. Hayashi, H. Akashi, H. Tanaka, Y. Fukumoto: Macrophage STAT3 activation promotes aortic dissection via imbalance of tissue destruction and protection.
29. S. Ito, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S. Hirakata, N. Nishida, M. Hayashi, H. Akashi, H. Tanaka, Y. Fukumoto: Myocardin-related transcription factor-A is required for development of aortic dissection.

ESC Congress Rome 2016, Rome, Italy, August 27-31, 2016

30. S. Ohno, H. Aoki, M. Nishihara, A. Furusho, S. Hirakata, N. Nishida, S. Ito, M. Hayashi, H. Akashi, H. Tanaka, Y. Fukumoto: Macrophage STAT3 Activation Promotes Aortic Dissection via Imbalance of Tissue Destruction and Protection.
31. S. Hirakata, H. Aoki, M. Nishihara, S. Ohno, A. Furusho, N. Nishida, S. Ito, M. Hayashi, H. Tanaka, Y. Fukumoto: STAT3 in vascular smooth muscle cells protects aorta from dissection by reinforcing extracellular matrix.
32. N. Nishida, H. Aoki, S. Ohno, M. Nishihara, A. Furusho, S. Hirakata, M. Hayashi, S. Ito, H. Yasukawa, Y. Fukumoto: Molecular mechanism of worsening aortic dissection by high salt through IL-17 pathway.
33. A. Furusho, H. Aoki, M. Nishihara, S. Ohno, S. Hirakata, N. Nishida, S. Ito, M. Hayashi, H. Akashi, H. Tanaka, Y. Fukumoto: B cells promote abdominal aortic aneurysm and aortic dissection through proinflammatory function of immunoglobulins.

〔図書〕（計1件）

1. Aoki H, Ohno S, Furusho A, Nishihara M, Nishida N, Hirakata S, Yoshimura K. Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm Induced by CaCl₂. In: Sata M, ed. *Mouse Models of Vascular Diseases*. Springer Japan; 2016:211-226.

〔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

2016年度および2017年度『ひらめき☆ときめきサイエンス』実施

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：田中 啓之

ローマ字氏名：(TANAKA, hiroyuki)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8桁)：70197466

研究分担者氏名：大野 聡子

ローマ字氏名：(OHNO, satoko)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8桁)：80569418

研究分担者氏名：古荘 文

ローマ字氏名：(FURUSHO, aya)

所属研究機関名：久留米大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8桁)：80597427

(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。