

令和元年6月13日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08651

研究課題名(和文) 膵癌の浸潤に関わる新規がん抑制遺伝子DUSP4の機能解明と治療応用

研究課題名(英文) Functional analyses and therapeutic application of novel tumor suppressor gene DUSP4 involved in invasion of pancreatic cancer

研究代表者

泥谷 直樹(Hijiya, Naoki)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：80305036

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)：膵癌組織から上皮内癌と浸潤癌を回収してゲノム異常を比較した結果、浸潤癌では8番染色体短腕(8p)が欠失していることを見出した。また8p欠失によって発現低下する遺伝子としてMAPキナーゼ脱リン酸化酵素DUSP4を同定した。DUSP4の導入は膵癌細胞のMAPキナーゼ活性を不活化して、浸潤能を減弱した。さらに、免疫不全マウスを用いたヒト膵癌移植モデルで、MAPキナーゼ阻害剤は腫瘍の縮小、転移の抑制、生存期間の延長をもたらした。以上の結果から、DUSP4は浸潤を制御する新規のがん抑制遺伝子であり、DUSP4欠失によって活性化するMAPキナーゼは膵癌の治療標的となり得ることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は最も予後不良な癌の一つで、5年生存率は10%に満たない。その理由として、早期に浸潤癌に進展するため、根治切除術の適応になる症例が少ないこと、既存の抗癌剤が奏功する症例が少ないことが挙げられる。したがって、浸潤に関わる分子メカニズムを解明して、それを治療標的とする新規治療法を開発すれば、膵癌の治療成績や予後は改善されることが期待できる。本研究によって、膵癌の新規がん抑制遺伝子DUSP4が同定され、MAPキナーゼの治療標的としての重要性が確認された。

研究成果の概要(英文)：By comparing the genomic profiles of paired non-invasive and invasive carcinoma tissues collected from patients with intraductal papillary mucinous neoplasm, we demonstrate that the loss of 8p11.22-ter was more often associated with invasive tissues. Expression profiling in pancreatic cancer cell lines with and without 8p11.22-ter revealed that DUSP4, a MAPK phosphatase, was significantly downregulated in cells lacking 8p11.22-ter. Re-expression of DUSP4 in pancreatic cancer cells significantly suppressed invasiveness and anoikis resistance via ERK inactivation. Therefore, we found that blockade of ERK signaling by MEK inhibition was effective in an orthotopic xenograft model. Collectively, our findings reveal a genetic mechanism by which pancreatic intraepithelial lesions progress to invasive carcinomas, and highlight DUSP4 as a novel invasion suppressor that can be therapeutically exploited through manipulation of ERK signaling.

研究分野：医学

キーワード：膵癌 浸潤 MAPキナーゼ 治療標的

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

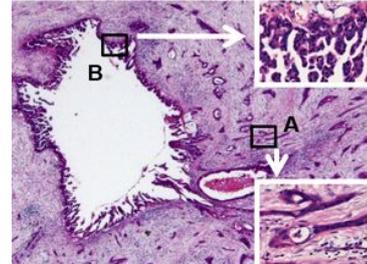
1. 研究開始当初の背景

膵癌は最も予後不良な癌の一つで、5年生存率は10%に満たない。その理由として、

- 早期に浸潤癌に進展するため、根治切除術の適応になる症例が少ないこと
 - 既存の抗癌剤が奏功する症例が少ないこと
- が挙げられる。したがって、浸潤に関わる分子メカニズムを解明して、それを治療標的とする新規治療法を開発すれば、膵癌の治療成績や予後は改善されることが期待できる。

膵癌の前癌病変である Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) や IPMN は、上皮内癌に進展していく過程で、がん遺伝子 *k-ras* の変異による恒常的活性化や、がん抑制遺伝子 *p16*, *p53*, *SMAD4* などの不活化が蓄積されることが既に知られている。しかし、上皮内癌からさらに浸潤癌へと進展するメカニズムについてはよく分かっていない。私はこれまでに、このメカニズム解明を目的として、膵癌の上皮内癌と浸潤癌のゲノム異常を比較検討してきた。

具体的には、19例の通常型膵管癌とともに、10例の浸潤性 IPMN (上皮内癌の一部が浸潤癌に進展している症例) の浸潤癌分 (右図 A) と、上皮内癌部分 (右図 B) のゲノム異常を高解像度アレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法にて解析した。その結果、8番染色体短腕 (8p) が浸潤癌では高頻度に欠失していたことから、上皮内癌が浸潤癌に進展する際には 8p の欠失が必要であり、この 8p 領域に浸潤に関わる責任遺伝子が存在するとの仮説を得るに至った。



次に、膵癌細胞株を用いた網羅的発現解析を施行して、8p 欠失によって発現抑制を示す 8p 上の遺伝子の中から、*DUSP4* 遺伝子を抽出した。免疫組織化学にて、*DUSP4* (核に局在する) の発現は上皮内癌では認められたが、浸潤癌では顕著に抑制されていることを確認した。また、*DUSP4* 遺伝子の導入により膵癌細胞の増殖能は変動しなかったが、浸潤能は有意に低下した。以上の結果から、*DUSP4* は膵癌が上皮内癌から浸潤癌へと進展する過程で欠失する新規がん抑制遺伝子であることが示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、膵癌における *DUSP4* 発現低下の意義を明らかにして、治療標的となり得るシグナルパスウェイの同定を目的とする。

(1) 膵癌細胞における *DUSP4* 遺伝子欠失の機能的意義

- a. *DUSP4* 欠失膵癌細胞に *DUSP4* 遺伝子を導入して、増殖能や生存能、運動能等の変化を調べる。逆に、*DUSP4* 欠失のない細胞において *DUSP4* をノックダウンしてその影響をみる。
- b. 安定的 *DUSP4* 導入膵癌細胞と *DUSP4* ノックダウン膵癌細胞を樹立して、免疫不全マウス同所移植モデルを用いて、*in vivo* における *DUSP4* の機能を調べる。

(2) *DUSP4* 関連シグナルパスウェイの同定

- a. 膵癌細胞では *DUSP4* 遺伝子が欠失することでどのようなシグナルパスウェイが活性化されるのかを調べる。
- b. 活性化したシグナルパスウェイを構成している分子のうち、治療標的となり得る分子を検索する。既知の知見として、*DUSP4* は Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) を不活化する脱リン酸化酵素として働くことが知られている。そこで、膵癌細胞では *DUSP4* の欠失により MAPK が活性化しているのか否かを調べる。

(3) *DUSP4* 関連シグナルパスウェイの治療応用

- a. 上述のマウス移植モデルを用いて、検索した分子に対する特異的阻害剤 (MAPK 阻害剤を含む) の膵癌分子標的治療としての有効性を検証する。

3. 研究の方法

(1) *DUSP4* の機能解析

DUSP4 遺伝子の cDNA を NBRC より入手して、レンチウイルスシステム (Invitrogen) を用いて *DUSP4* 遺伝子発現ウイルスを作製する。

DUSP4 遺伝子の発現が低下・消失している 8p 欠失細胞株にウイルスを感染させて、*DUSP4* 遺伝子を導入する。mRNA およびタンパクレベルの *DUSP4* 発現を確認後、細胞増殖能、Apoptosis 制御能、細胞周期、浸潤能、マトリクスメタロプロテアーゼ産生能、遊走能の変動を調べる。8p の欠失がなく *DUSP4* 遺伝子を発現している細胞株には *DUSP4* に対する siRNA を導入して発現抑制後、同様の機能解析を行う。

in vivo における *DUSP4* 遺伝子の機能を調べるために、安定的に *DUSP4* 遺伝子を導入、あるいはノックダウンされた膵癌細胞株を樹立する。これらの細胞とそれぞれの親株細胞を免疫不全マウスの膵臓に移植して、原発巣の増殖速度や、遠隔臓器への転移、生存期間等を比較する。

以上の実験から、*DUSP4* のがん抑制遺伝子としての機能を明らかにする。

(2) *DUSP4* 関連シグナルパスウェイの解明

DUSP4 遺伝子を導入、あるいはノックダウンされた膵癌細胞株と、それぞれの親株細胞の網羅的発現解析を行い、発現が変動する遺伝子を抽出する。解析結果をパスウェイ解析データ

ベース(Ingenuity Pathway Analysis, Ingenuity Systems)に連携して、DUSP4 分子が担うシグナルパスウェイの概要を得る。

このシグナルパスウェイを構成する分子の中から、実際の臨床検体(手術や生検で得られた膵癌組織、あるいは内視鏡的に採取された膵液中に含まれる膵癌細胞等)で発現が変動している分子を探索する。そして抽出された分子を診断あるいは治療の標的分子候補とする。

DUSP4 は MAPK を不活化する脱リン酸化酵素としての機能を有することが知られている。膵癌細胞ではRAS-MAPKやPI3K-AKTなどの癌化シグナルパスウェイが活性化されていることから、DUSP4 の欠失がこれらのパスウェイの活性化に寄与している可能性が強く示唆される。そこで、リン酸化タンパクアレイを用いて、DUSP4 の欠失に伴って活性化する癌関連シグナルパスウェイを半網羅的に解析する。

(3) DUSP4 関連シグナルパスウェイを標的とした治療法の開発

DUSP4 遺伝子の欠失による MAPK の恒常的活性化が、膵癌の浸潤に関与するのであれば、MAPK は有効な治療標的となり得る。実際、膵癌細胞株を用いた *in vitro* の予備実験において、MAPK 阻害剤 (PD325901) の添加によって、浸潤能は有意に抑制されることを確認した。そこで、膵癌細胞株を免疫不全マウスの膵臓に同所移植して腫瘍形成後に、阻害剤を経口投与して、腫瘍の縮小効果や遠隔臓器(肝、肺、脳など)への転移抑制効果、生存期間の延長効果などを調べる。

4. 研究成果

(1) DUSP4 の機能解析

DUSP4 遺伝子導入の影響

DUSP4 遺伝子の cDNA を NBRC より入手して、レンチウイルスシステム(Invitrogen)を用いて DUSP4 遺伝子発現ウイルスを作製した。これを 8p 欠失に伴い DUSP4 の発現が低下している膵癌細胞株 (PANC-1, KP4-1, MIA Paca2) に感染させたところ、MAP キナーゼの活性化レベルが著明に抑制され、細胞浸潤能や遊走能、MMP 産生能、アノキス抵抗性も抑制された。同様の結果は細胞培養液中に MAP キナーゼ阻害剤 (PD325901) を添加することによっても確認された。

DUSP4 遺伝子発現抑制の影響

反対に、8p 欠失がなく DUSP4 発現が維持されている膵癌細胞株 (PK-59) において DUSP4 特異的 siRNA を用いて DUSP4 の発現を抑制すると、浸潤能や遊走能、アノキス抵抗性は有意に亢進した。また、膵管上皮不死化細胞 (HPNE) を用いて同様に DUSP4 の発現を抑制すると、MAP キナーゼの恒常的な活性化を認めた。以上の結果から、正常の膵管上皮では MAP キナーゼの活性化レベルは DUSP4 によって抑制されているが、膵癌細胞では 8p の欠失によって DUSP4 の発現が低下し MAP キナーゼが恒常的に活性化している。それによってアノキス抵抗性や MMP 産生能、遊走能などの悪性形質を獲得すると考えられた。

(2) DUSP4 関連シグナルパスウェイの解明

DUSP4 遺伝子導入による MAP キナーゼシグナルパスウェイの抑制

8p の欠失に伴い DUSP4 の発現が低下している膵癌細胞株に DUSP4 を一過性に導入すると、3 種の MAP キナーゼ (ERK, p38, JNK) が不活化された。

DUSP4 発現抑制による ERK の活性化

膵管上皮不死化細胞で DUSP4 の発現を抑制すると、MAP キナーゼパスウェイのうち ERK のパスウェイが有意に活性化され、p38 や JNK の活性化レベルは変化なかった。さらに、DUSP4 発現が維持されている膵癌細胞株を用いて DUSP4 に対する shRNA を安定的に発現する細胞株を樹立して親株と比較したところ、ERK の活性化レベルの更新を認めた。

以上の結果から、DUSP4 の発現が低下した膵癌細胞では MAP キナーゼ、特に ERK が活性化され、浸潤能や生存能の獲得に関与していることが明らかとなった。

(3) DUSP4 関連シグナルパスウェイを標的とした治療法の開発

MAP キナーゼ阻害剤の有効性の検討 (*in vitro*)

MAP キナーゼパスウェイを遮断する MEK 阻害剤を膵癌細胞株に添加すると、足場非依存的生存能および浸潤能が顕著に抑制された。阻害剤の非特異的作用の可能性を否定するために MEK のドミナントネガティブ変異体を癌細胞に導入すると、阻害剤添加時と同様に足場非依存的生存能および浸潤能の低下が認められた。

MAP キナーゼ阻害剤の有効性の検討 (*in vivo*)

免疫不全マウスを用いてヒト膵癌同所移植モデルを構築し、MEK 阻害剤(治療群)または溶媒のみ(対照群)を継続的に投与して治療有効性を検証した。治療群は対照群に比べて原発腫瘍巣の大きさが顕著に抑制されていた(右図)。また、周囲組織への浸潤や遠隔転移も軽減していた。それらの結果として、治療群では癌細胞移植後の生存期間が有意に延長した。

以上の結果から、8p の欠失による DUSP4 発現低下に伴って活性化される MAP キナーゼは膵癌の有望な治療標的であることが明らかとなった。

膵腫瘍の肉眼像



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

(1) Iwasaki K, Ninomiya R, Shin T, Nomura T, Kajiwarra T, Hijiya N, Moriyama M, Mimata

- H, Hamada F. Chronic hypoxia-induced slug promotes invasive behavior of prostate cancer cells by activating expression of ephrin-B1. *Cancer Sci.* 2018;109(10):3159-3170. doi: 10.1111/cas.13754. 査読有
- (2) Fukumoto T, Ikebe E, Ogata M, Kohno K, Kuramitsu M, Sato Y, Fife N, Matsumoto T, Yahiro T, Ikeda M, Kusano S, Okayama A, Horii M, [Hijiya N](#), Tsukamoto Y, Hirashita Y, Moriyama M, Ahmed K, Hasegawa H, Nishizono A, Saito M, Iha H. Complete Sequences of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral Genomes from Newly Established Adult T-Cell Leukemia Cell Lines in Oita Prefecture, Japan. *Genome Announc.* 2018;6(25). pii: e00090-18. doi: 10.1128/genomeA.00090-18. 査読有
- (3) Abe I, Teshima Y, Kondo H, Kaku H, Kira S, Ikebe Y, Saito S, Fukui A, Shinohara T, Yufu K, Nakagawa M, [Hijiya N](#), Moriyama M, Shimada T, Miyamoto S, Takahashi N. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018;15(11):1717-1727. doi:10.1016/j.hrthm.2018.06.025. 査読有
- (4) Takaji R, Yamada Y, Matsumoto S, Kiyonaga M, Hongo N, Mori H, [Hijiya N](#), Ohta M, Inomata M, Takaki H, Fukuzawa K, Yonemasu H. Small pancreatic ductal carcinomas on triple-phase contrast-enhanced computed tomography: enhanced rims and the pathologic correlation. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(12):3374-3380. doi: 10.1007/s00261-018-1645-6. 査読有
- (5) Ichimanda M, [Hijiya N](#), Tsukamoto Y, Uchida T, Nakada C, Akagi T, Etoh T, Iha H, Inomata M, Takekawa M, Moriyama M. Downregulation of dual-specificity phosphatase 4 enhances cell proliferation and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Sci.* 2018;109(1):250-258. doi: 10.1111/cas.13444. 査読有
- (6) Yamada Y, Matsumoto S, Mori H, Takaji R, Kiyonaga M, [Hijiya N](#), Tanoue R, Tomonari K, Tanoue S, Hongo N, Ohta M, Seike M, Inomata M, Murakami K, Moriyama M. Periportal lymphatic system on post-hepatobiliary phase Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in normal subjects and patients with chronic hepatitis C. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(10):2410-2419. doi: 10.1007/s00261-017-1155-y. 査読有
- (7) [Hijiya N](#), Shibata T, Daa T, Hamanaka R, Uchida T, Matsuura K, Tsukamoto Y, Nakada C, Iha H, Inomata M, Moriyama M. Overexpression of cannabinoid receptor 1 in esophageal squamous cell carcinoma is correlated with metastasis to lymph nodes and distant organs, and poor prognosis. *Pathol Int.* 2017;67(2):83-90. doi: 10.1111/pin.12495. 査読有
- (8) Takaji R, Matsumoto S, Kiyonaga M, Yamada Y, Mori H, Iwashita Y, Ohta M, Inomata M, [Hijiya N](#), Moriyama M, Takaki H, Fukuzawa K, Yonemasu H. Periportal low attenuation associated with liver metastasis from colorectal cancer: evaluation using multi-detector-row CT with pathological correlation. *Jpn J Radiol.* 2017;35(1):10-15. doi: 10.1007/s11604-016-0592-9. 査読有
- (9) Hirashita Y, Tsukamoto Y, Yanagihara K, Fumoto S, [Hijiya N](#), Nakada C, Uchida T, Matsuura K, Kodama M, Okimoto T, Daa T, Seike M, Iha H, Shirao K, Murakami K, Moriyama M. Reduced phosphorylation of ribosomal protein S6 is associated with sensitivity to MEK inhibition in gastric cancer cells. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1919-1928. doi: 10.1111/cas.13094. 査読有
- (10) Empuku S, Nakajima K, Akagi T, Kaneko K, [Hijiya N](#), Etoh T, Shiraishi N, Moriyama M, Inomata M. An 80-gene set to predict response to preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer by principle component analysis. *Mol Clin Oncol.* 2016;4(5):733-739. 査読有
- (11) Matsumoto S, Mori H, Kiyonaga M, Yamada Y, Takaji R, Sato F, Mimata H, [Hijiya N](#), Moriyama M, Tanoue R, Tomonari K, Matsumoto T, Hasebe T. Perirenal lymphatic systems: Evaluation using spectral presaturation with inversion recovery T2-weighted MR images with 3D volume isotropic turbo spin-echo acquisition at 3.0T. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(4):897-905. doi: 10.1002/jmri.25244. 査読有
- (12) [Hijiya N](#), Tsukamoto Y, Nakada C, Tung Nguyen L, Kai T, Matsuura K, Shibata K, Inomata M, Uchida T, Tokunaga A, Amada K, Shirao K, Yamada Y, Mori H, Takeuchi I, Seto M, Aoki

M, Takekawa M, Moriyama M. Genomic Loss of DUSP4 Contributes to the Progression of Intraepithelial Neoplasm of Pancreas to Invasive Carcinoma. *Cancer Res.* 2016;76(9):2612-25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1846. 査読有

(13) Kai T, Tsukamoto Y, Hijiya N, Tokunaga A, Nakada C, Uchida T, Daa T, Iha H, Takahashi M, Nomura T, Sato F, Mimata H, Ikawa M, Seto M, Matsuura K, Moriyama M. Kidney-specific knockout of Sav1 in the mouse promotes hyperproliferation of renal tubular epithelium through suppression of the Hippo pathway. *J Pathol.* 2016;239(1):97-108. doi: 10.1002/path.4706. 査読有

(14) Takahashi M, Tsukamoto Y, Kai T, Tokunaga A, Nakada C, Hijiya N, Uchida T, Daa T, Nomura T, Sato F, Mimata H, Matsuura K, Moriyama M. Downregulation of WDR20 due to loss of 14q is involved in the malignant transformation of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2016;107(4):417-23. doi:10.1111/cas.12892. 査読有

〔学会発表〕(計 11 件)

(1) 泥谷 直樹、消化器癌の浸潤に関わる分子メカニズムの解明と治療への応用、第 9 回癌・炎症と抗酸化研究会、2018 年 11 月 24 日、J:COM ホルトホール大分(大分県大分市)

(2) 泥谷 直樹、一万田 充洋、塚本 善之、内田 智久、中田 知里、赤木 智徳、衛藤 剛、伊波 英克、猪股 雅史、守山 正胤、Downregulation of DUSP4 in colorectal carcinoma enhances cell proliferation and invasiveness、第 107 回日本病理学会総会、2018 年 6 月 22 日、ロイトン札幌・ニトリ文化ホールさっぽろ芸文館(北海道札幌市)

(3) 一万田 充洋、泥谷 直樹、塚本 善之、中田 知里、衛藤 剛、伊波 英克、猪股 雅史、守山 正胤、Downregulation of DUSP4 contributes to enhanced cell proliferation and invasiveness in colorectal cancer、第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年 9 月 29 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

(4) 清永 麻紀、山田 康成、松本 俊郎、高司 亮、森 宣、矢田 一宏、太田 正之、猪股 雅史、泥谷 直樹、守山 正胤、中年男性において破裂を契機に発見された膵粘液性嚢胞性腫瘍の一例、第 53 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2017 年 9 月 8 日、ひめぎんホール(愛媛県松山市)

(5) 内田 智久、山岡 吉生、泥谷 直樹、守山 正胤、Characteristic of *H. pylori*-infected gastric mucosa in Asia、第 106 回日本病理学会総会、2017 年 4 月 28 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

(6) 泥谷 直樹、柴田 智隆、駄阿 勉、内田 智久、松浦 恵子、塚本 善之、中田 知里、伊波 英克、猪股 雅史、守山 正胤、Overexpression of CB1R in esophageal SCC is correlated with metastasis and poor prognosis、第 106 回日本病理学会総会、2017 年 4 月 27 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

(7) 内田 智久(大分大学 医学部分子病理学)、中嶋 桃子、友 雅司、泥谷 直樹、守山 正胤、選択的血漿交換療法 エバキュア 2A を用いたサイトカイン除去、第 37 回日本アフェレシス学会、2016 年 11 月 26 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

(8) 泥谷 直樹、塚本 善之、中田 知里、甲斐 友喜、松浦 恵子、猪股 雅史、白尾 國昭、森 宣、瀬戸 加大、青木 正博、武川 睦寛、守山 正胤、DUSP4 の発現低下は膵上皮内癌から浸潤癌への進展に関与する、第 75 回日本癌学会学術総会、2016 年 10 月 8 日、神奈川県横浜市(パシフィコ横浜)

(9) 清永 麻紀、山田 康成、松本 俊郎、高司 亮、森 宣、住野 泰弘、三好 悠子、野村 威雄、佐藤 文憲、三股 浩光、内田 智久、泥谷 直樹、守山 正胤、腎神経鞘腫の一例、第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2016 年 9 月 17 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

(10) 甲斐 友喜、松浦 恵子、塚本 善之、高橋 美香、中田 知里、内田 智久、泥谷 直樹、佐藤 文憲、守山 正胤、三股 浩光、腎特異的ノックアウトマウスモデルにおいて、SAV1 loss は Hippo pathway の抑制により腎尿管上皮細胞に過剰増殖をもたらす、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016 年 4 月 24 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

(11) 泥谷 直樹、膵上皮内癌が浸潤性膵癌へ形質転換するメカニズムの解明、第 53 回日本臨床分子医学会学術集会、2016 年 4 月 15 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

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：

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。