

令和元年6月4日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10588

研究課題名(和文) 膵癌細胞-癌間質線維芽細胞クロストーク制御による膵癌オーダーメイド治療法の開発

研究課題名(英文) Development of order-made therapy for pancreatic cancer controlling of crosstalk between cancer cell and cancer associated fibroblast

研究代表者

元井 冬彦 (Motoi, Fuyuhiko)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30343057

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)：膵癌の癌関連線維芽細胞(CAF)に発現する血小板由来成長因子受容体(PDGFR)及び肝細胞増殖因子受容体(MET)は、膵癌細胞(PCC)とCAFの相互作用に重要な役割を果たす。マルチキナーゼ阻害剤(MK2461)が、MET及びPDGFR 経路を阻害することでCAF-PCC相互作用を制御することを明らかにした。MET及びPDGFRはCAFで高発現し、CAFの調整培地はPCC増殖を促した。MK2461はin vitro及びin vivoでPCC、CAFの増殖を抑制した。PCC-CAFの相互作用はMET及びPDGFRを介しており、その制御は膵癌治療で重要な役割を果たす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は有効な治療法が少なく、難治性癌の代表である。既存薬以外の治療標的を見出すことで、有効薬の創薬につながる可能性がある膵癌と癌関連線維芽細胞に着目した治療戦略は、膵癌治療に重要な役割を果たす可能性が示唆され、これらの経路を制御することで、特異的な治療戦略の開発が期待出来る。代表的難治癌の治療成績向上につながれば、学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR ) and hepatocyte growth factor receptor (MET) expressed on cancer-associated fibroblast (CAFs) are suggested as important components modulating the interactions between pancreatic cancer cells (PCCs) and CAFs. The objective of this study is to clarify the effect of MK2461, a multikinase inhibitor targeting MET and PDGFR , on the interaction between PCCs and CAFs. In CAFs, PDGFR and MET were upregulated compared with other receptor tyrosine kinases. Conditioned medium from CAFs promoted the proliferation of PCCs, and vice versa. Moreover, MK2461 suppressed the effects of conditioned medium on PCCs and CAFs. Finally, MK2461 significantly inhibited tumor growth in mice coinjected with PCCs and CAFs. The PDGFR and MET may play a critical role in the interaction between PCCs and CAFs, which was modulated by MK2461. Therefore, MK2461 may have therapeutic potential in the treatment of pancreatic cancer.

研究分野：膵臓外科

キーワード：膵癌

## 1. 研究開始当初の背景

膵癌は診断時点で半数以上が切除不能な進行癌であり、切除可能であっても再発率は極めて高い。切除不能膵癌の生存期間中央値は、局所進行癌では 8-12 ヶ月、転移癌では 3-6 ヶ月と報告され、他臓器癌に比較して非常に予後が悪く難治癌の代表として 21 世紀に残された癌である。膵癌の治療成績向上のためには、切除例に対する集学的治療と切除不能例や再発例に対する有効な化学療法の確立が急務とされており、本研究は今後の膵癌治療発展の鍵を握る重要課題である。膵癌は組織の 80%が間質で構成されているのが特徴であり、近年、癌微小環境を考える上で膵癌細胞と膵癌間質の相互作用を解明する事は不可欠とされる。癌間質線維芽細胞の分泌する TGF $\beta$  や PDGF 等の増殖因子により活性化し、増殖が促進される。活性化した CAF は増殖因子、サイトカイン、細胞外マトリックスを分泌し CAF の増殖、PCC の浸潤、転移を促進する事が示されている。従って、PCC と CAF の相互作用(クロストーク)を制御することは膵癌の増殖抑制につながる。臨床的にも、膵癌化学療法の標準薬剤である塩酸ゲムシタピン(GEM)にアルブミン結合パクリタキセル(Nab-Paclitaxel)を併用することで GEM 耐性膵癌の線維間質が減少して抗腫瘍効果が高まる事が確認され、大規模比較試験で GEM+ Nab-Paclitaxel 療法が GEM 単剤に比較し有意な生存期間延長を示したことから、PCC-CAF のクロストークを制御することが、化学療法の耐性打破・効果増強につながる事が十分に期待できる。PCC と CAF が分泌する増殖因子はこの相互作用を担う重要な因子である。増殖因子をリガンドとする受容体は膜型チロシンキナーゼ受容体(RTK: receptor tyrosine kinase)であり、約 50 種類の RTK が報告されている。RTK には発現量と予後が相関するものが存在し、高発現している RTK の増殖シグナルを遮断することで腫瘍増殖抑制効果が認められている。RTK 遮断は分子標的治療であるが、膵癌に対する分子標的治療の開発は、これまでに 100 以上の臨床試験が行われているものの、臨床的有効性が確認されているものは EGFR を標的とした Erlotinib のみ(僅か 0.4 ヶ月の生存延長効果)であり、順調に進んでいるとは言い難い。その原因の一つとして、個々の腫瘍における標的分子の発現状況が異なる点(多様性)が挙げられる。従って RTK 及びそのリガンドの発現状況を症例ごとにプロファイリングすることで、発現状況に応じた治療が可能になり、膵癌に対する分子標的療法の有効性が高まる可能性がある。

## 2. 研究の目的

膵癌細胞-癌間質線維芽細胞(Cancer-Associated Fibroblast, CAF)由来細胞外マトリックス及び相互にリン酸化される受容体-細胞内シグナル伝達系蛋白質の発現量を、高感度質量分析装置(LC-MS/MS)を用いて一斉定量し、癌細胞-CAF クロストークを液性因子・受容体蛋白質発現量アーカイブとして捉えることでプロファイリングする。解析されたアーカイブをもとに、癌細胞-CAF クロストークを制御することで、化学療法耐性を打破し、個々の症例に応じた最適な化学療法を行う、新たな膵癌オーダーメイド治療戦略を確立することを目的とする。

## 3. 研究の方法

PCC-CAF という癌微小環境に関わる因子を LC-MS/MS による網羅的蛋白同時絶対定量で明らかにし、RTK 遮断による PCC 増殖阻止効果・抗癌剤の効果増強効果を明らかにする。そこで明らかにした RTK 遮断、細胞外マトリックス制御による PCC 増殖阻止効果を in vitro, in vivo で確認する。更に CAF 抑制を示す GEM-Nab-paclitaxel 投与後の膵癌臨床検体(組織)と他の化学療法後組織の蛋白発現プロファイルを LC-MS/MS により比較解析し、臨床アーカイブとリンクさせることで、PCC-CAF 制御機構を明らかにする。

## 4. 研究成果

### CAF の単離と同定

外科的に切除された膵癌組織より PSC を培養し、 $\alpha$ -SMA 及び vimentin の発現を確認した。正常線維芽細胞株(TIG-1-20)と比較し、PSC では  $\alpha$ -SMA の発現が更新しており、活性化していることが明らかとなった。

### 細胞増殖に及ぼす、CAF と膵癌細胞の相互作用の影響

分離 CAF より得た調整培地の添加により、2 種の PCC (SUIT-2, PANC-1) の増殖は濃度依存性に高まった。逆に、2 種の PCC より得た培養上清を添加することで、CAF の増殖は濃度依存的に増加した。

### PCC, CAF, 膵癌組織における受容体チロシンキナーゼ(RTK)発現

細胞増殖に関わる 15 種類の受容体チロシンキナーゼの発現を、10 種の PCC, 3 種の CAF, 17 症例由来の膵癌組織、及び非癌部組織で確認した。EGFR, MET はすべての膵癌細胞株で発現が確認された。EGFR, PDGFR 及び MET は 3 種の CAF で発現が確認された。EGFR 及び PDGFR は、17 症例全ての膵癌組織で発現が確認され、MET も約 2/3 (11 症例) で発現が確認された。一方、非癌部の組織でも EGFR だけは発現が確認された。

#### マルチキナーゼ阻害剤 (MK2461) の細胞増殖阻害効果の検討

MET は膵癌組織に高発現している一方で、非癌部正常組織に発現が認められなかったことから、MET 経路の阻害が PCC-CAF の相互作用を抑制できる可能性があると考えた。マルチキナーゼ阻害剤である MK2461 の膵癌細胞増殖に対する効果を確認した。MK2461 添加により、CAF 培養上清の添加による膵癌細胞増殖の促進効果は、濃度依存的に減弱した。同様に MK2461 添加により、膵癌細胞培養上清の添加による CAF 増殖の促進効果も、濃度依存的に減弱した。これらの結果から、MK2461 による MET 阻害により、PCC と CAF の相互作用が抑制された結果、両者の増殖を相乗的に抑制する可能性が考えられた。

#### 膵癌皮下移植腫瘍に対する MK2461 の効果

膵癌細胞株を免疫不全マウスの背部皮下に移植して作成したモデルを用いて、MK2461 の生体内における効果を検証した。膵癌細胞株 (SUIT-2) と CAF を共移植して作成した腫瘍は、膵癌細胞株のみを移植した場合に比べて、腫瘍形成速度が速かった。共移植して作成した腫瘍に対して MK2461 を投与することで、移植腫瘍の増殖は有意に抑制された。一方、膵癌細胞のみを移植して作成した腫瘍の増殖は緩慢であり、MK2461 の投与によって変化がなかった。この結果から、MK2461 の効果は CAF 存在下で、PCC-CAF の相互作用を抑制することが証明された。

#### リンパ節転移陽性例における PCC-CAF 関連蛋白の同定

顕微鏡的に癌細胞・膵星細胞を分離採取して液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析を用いたショットガンプロテオミクスによる網羅的発現解析を行った。3000種以上の蛋白質を同定し、転移・浸潤に綿密に関連する臨床徴候であるリンパ節転移に着目し、リンパ節転移陽性症例群と陰性症例群で発現に有意差を認める、490種の蛋白に絞り込みを行った。最終的に発現多寡による統計解析で、リンパ節転移陽性症例に群間差 2 倍以上の高発現する 5 種の蛋白質及び陰性症例に群間差 2 倍以上で高発現する 4 種の蛋白質を同定した。組織免疫染色による再現確認で、膵癌細胞及び膵星細胞にヘモペキシン及びフェリチン軽鎖の発現を確認した。ヘモペキシンは、解析した切除膵癌の 80% 以上に発現を認めたが、年齢・性別・腫瘍径・癌遺残度・組織学的異型度には関連していなかった。ヘモペキシン陽性は、リンパ節転移、転移陽性比率、静脈侵襲、リンパ管侵襲と有意に関連していた。

#### GEM+Nab-paclitaxel 療法の切除不能膵癌に対する臨床効果の検討

GEM+Nab-Paclitaxel 療法は、膵癌において癌関連線維芽細胞を抑制する可能性が指摘されており、その臨床効果に期待が寄せられている。初診時切除不能膵癌に対しても、化学療法が奏功した場合に、再度切除が企図される (Conversion Surgery) の報告が散見され、長期生存の可能性も示唆されている。切除不能膵癌に対する GN 療法により企図した CS の可能性を検討した。切除不能膵癌で、2015 年 1 月以降に GN 療法を開始された 29 例。UR-LA (主要動脈に半周以上接触)・UR-M (微小遠隔転移) で、GN 療法で一定期間以上の臨床的奏効を認め た場合に CS を企図した。年齢中央値 62.5 歳、男性 18 例:女性 11 例、頭部 20 例:体尾部 9 例であった。切除不能理由は、UR-LA:18 例、UR-M:11 例であった。29 例中 9 例 (31%) で CS が施行された。UR-LA 18 例中 5 例 (28%)、UR-M で 11 例中 4 例 (37%) であり、切除不能理由に差はなかった。CS 導入例では 2 年生存率 67% であり、不能例に比べ、有意に生存率が高かった ( $p=0.039$ )。UR 膵癌に対して、GN 療法を用いた集学的治療は CS を導入し得、予後改善に寄与する可能性がある。

以上の結果から、膵癌において PCC-CAF の相互作用を制御することは、腫瘍増殖を制御でき、膵癌特異的なオーダーメイド療法として確立可能と考えられる。また、臨床的には、CAF に効果を有する GEM+Nab-paclitaxel 療法などのレジメンにより、腫瘍縮小から再度切除が可能となることから、CAF を標的とした薬物療法と外科手術を組み合わせることで、難治性膵癌に対する有効な治療戦略を確立できる道が開けたと考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 41 件)

1. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Sato S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Decreased serum

- carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer*. 2019 Mar 21;19(1):252. doi: 10.1186/s12885-019-5460-4. 査読有
2. Unno M, Hata T, Motoi F. Long-term outcome following neoadjuvant therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer compared to upfront surgery: a meta-analysis of comparative studies by intention-to-treat analysis. *Surg Today*. 2019 Apr;49(4):295-299. doi: 10.1007/s00595-019-01786-w. 査読有
  3. Fujiwara S, Saiki Y, Ishizawa K, Fukushige S, Yamanaka M, Sato M, Ishida M, Motoi F, Unno M, Horii A. Expression of SNAI1 in accompanying PanIN is a key prognostic indicator in pancreatic ductal adenocarcinomas. *Cancer Med*. 2019 Apr;8(4):1671-1678. doi: 10.1002/cam4.2016. 査読有
  4. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;49(2):190-194. doi: 10.1093/jjco/hyy190. 査読有
  5. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, Sho M, Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2019 Feb;43(2):634-641. doi: 10.1007/s00268-018-4814-4. 査読有
  6. Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, Sho M, Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol*. 2019 Feb;54(2):194-203. doi: 10.1007/s00535-018-1506-7. 査読有
  7. Satoi S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amano R, Tahara M, Murakami Y, Arimitsu H, Hirono S, Sho M, Ryota H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H. Clinical impact of developing better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Mar 25;2(3):212-219. doi: 10.1002/ags3.12066. 査読有
  8. Shimura M, Mizuma M, Hayashi H, Mori A, Tachibana T, Hata T, Iseki M, Takadate T, Ariake K, Maeda S, Ohtsuka H, Sakata N, Morikawa T, Nakagawa K, Naitoh T, Kamei T, Motoi F, Unno M. A long-term survival case treated with conversion surgery following chemotherapy after diagnostic metastasectomy for pancreatic cancer with synchronous liver metastasis. *Surg Case Rep*. 2017 Dec 29;3(1):132. doi: 10.1186/s40792-017-0409-9. 査読有
  9. Ariake K, Motoi F, Shimomura H, Mizuma M, Maeda S, Terao C, Tatewaki Y, Ohtsuka H, Fukase K, Masuda K, Hayashi H, Takadate T, Naitoh T, Taki Y, Unno M. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018 Feb;22(2):279-287. doi: 10.1007/s11605-017-3627-3. 査読有
  10. Ariake K, Motoi F, Ohtsuka H, Fukase K, Masuda K, Mizuma M, Hayashi H, Nakagawa K, Morikawa T, Maeda S, Takadate T, Naitoh T, Egawa S, Unno M. Predictive risk factors for peritoneal recurrence after pancreatic cancer resection and strategies for its prevention. *Surg Today*. 2017 Dec;47(12):1434-1442. doi: 10.1007/s00595-017-1531-9. 査読有
  11. Inoue K, Ohtsuka H, Tachikawa M, Motoi F, Shijo M, Douchi D, Kawasaki S, Kawaguchi K, Masuda K, Fukase K, Naitoh T, Katayose Y, Egawa S, Unno M, Terasaki T. MK2461, a Multitargeted Kinase Inhibitor, Suppresses the Progression of Pancreatic Cancer by Disrupting the Interaction Between Pancreatic Cancer Cells and Stellate Cells. *Pancreas*. 2017 Apr;46(4):557-566. doi: 10.1097/MPA.0000000000000778. 査読有
  12. Ariake K, Motoi F, Mizuma M, Murakami K, Takadate T, Ohtsuka H, Fukase K, Masuda K, Hayashi H, Nakagawa K, Sakata N, Morikawa T, Maeda S, Naitoh T, Egawa S, Unno M. Locally advanced pancreatic cancer successfully treated by distal pancreatectomy with celiac axis resection (DP-CAR) after S-1 with radiation therapy followed by

- gemcitabine/nab-paclitaxel therapy: a case report. Surg Case Rep. 2017 Dec;3(1):15. doi: 10.1186/s40792-017-0290-6. 査読有
13. Yoshida N, Masamune A, Hamada S, Kikuta K, Takikawa T, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. Kindlin-2 in pancreatic stellate cells promotes the progression of pancreatic cancer. Cancer Lett. 2017 Apr 1;390:103-114. doi: 10.1016/j.canlet.2017.01.008. 査読有
  14. Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Motoi F, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Sunamura M, Shibata C, Unno M, Horii A. NDRG2, suppressed expression associates with poor prognosis in pancreatic cancer, is hypermethylated in the second promoter in human gastrointestinal cancers. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Feb 26;484(1):138-143. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.055. 査読有
  15. Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, Motoi F, Kurata M, Takahara N, Yamada S, Yamamoto T, Mizuma M, Honda G, Isayama H, Unno M, Kodera Y, Ishigami H, Kon M. Multicenter Phase II Study of Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel With S-1 for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients With Peritoneal Metastasis. Ann Surg. 2017 Feb;265(2):397-401. doi: 10.1097/SLA.0000000000001705. 査読有
  16. 元井冬彦、高館達之、前田晋平、有明恭平、益田邦洋、石田晶玄、深瀬耕二、水間正道、大塚英郎、坂田直昭、林洋毅、中川圭、森川孝則、内藤剛、海野倫明、切除不能膵癌に対する Gemcitabine+Nab-Paclitaxel 療法を用いた集学的治療、癌と化学療法、査読有、44 巻、2017、pp1241-1244

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 元井冬彦、伊関雅裕、三浦孝之、高館達之、有明恭平、川口 桂、益田邦洋、石田晶玄、水間正道、大塚英郎、林 洋毅、中川 圭、森川孝則、内藤 剛、海野倫明、BR/UR-LA (切除可能境界/局所進行切除不能) 膵癌に対する外科治療戦略: Neoadjuvant か? Conversion か? 第 80 回日本臨床外科学会総会, 2018 年
2. 元井冬彦、畠 達夫、伊関雅裕、高館達之、有明恭平、益田邦洋、石田晶玄、深瀬耕二、水間正道、大塚英郎、森川孝則、林 洋毅、中川 圭、内藤 剛、亀井 尚、海野倫明、切除可能境界(BR)、局所進行切除不能(UR-LA)膵癌に対する切除後腫瘍マーカー正常化を指標とした集学的治療戦略、第 26 回日本消化器関連学会週間, 2018 年
3. 元井冬彦、海野倫明、膵癌に対する集学的治療: 切除不能膵癌に対する Conversion Surgery, 第 16 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演), 2018 年
4. 元井冬彦、水間正道、大塚英郎、森川孝則、林 洋毅、中川 圭、内藤 剛、亀井 尚、江川新一、海野倫明、切除不能膵癌に対する Conversion Surgery の適応: 無再発生存を指標として、第 73 回日本消化器外科学会, 2018 年
5. 元井冬彦、畠 達夫、有明恭平、青木 豪、深瀬耕二、水間正道、林 洋毅、中川 圭、森川孝則、内藤 剛、江川新一、海野倫明、切除不能膵癌に対する Conversion Surgery の意義、第 49 回日本膵臓学会大会, 2018 年
6. 元井冬彦、海野倫明、UR-LA 膵癌に対する治療戦略: Conversion Surgery の意義と適応、第 104 回日本消化器病学会総会, 2018 年
7. 元井冬彦、畠 達夫、伊関雅裕、高館達之、有明恭平、川口 桂、益田邦洋、青木 豪、石田晶玄、深瀬耕二、水間正道、坂田直昭、大塚英郎、森川孝則、林 洋毅、中川 圭、江川新一、内藤 剛、石田孝宣、亀井 尚、海野倫明、切除不能膵癌に対する Conversion Surgery(CS)の適応: 無再発生存期間の目標設定に基づく CS 実施基準の再考、第 118 回日本外科学会定期学術集会, 2018 年
8. 元井冬彦、高館達之、前田晋平、有明恭平、水間正道、林 洋毅、中川 圭、森川孝則、海野倫明、画像診断陰性・転移膵癌に対する集学的二期的切除の有効性、第 55 回日本癌治療学会学術集会, 2017 年
9. 元井冬彦、伊関雅裕、高館達之、前田晋平、有明恭平、益田邦洋、石田晶玄、深瀬耕二、水間正道、坂田直昭、大塚英郎、林 洋毅、森川孝則、中川 圭、内藤 剛、海野倫明、切除不能膵癌に対する Gemcitabine+Nab-Paclitaxel (GN) 療法を用いた集学的治療、第 39 回日本癌局所療法研究会, 2017 年

〔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

東北大学大学院 消化器外科学、乳腺・内分泌外科学分野  
東北大学病院 総合外科  
<http://www.surg.med.tohoku.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：大塚 英郎

ローマ字氏名：OHTSUKA, Hideo

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：50451563

研究分担者氏名：立川 正憲

ローマ字氏名：TACHIKAWA, Masanori

所属研究機関名：東北大学

部局名：薬学系研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00401810

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。