

令和元年5月29日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25115004

研究課題名(和文) 哺乳類の脳機能老化メカニズムの解明を通じた記憶ダイナミズムの理解

研究課題名(英文) Mechanism for Brain Aging

研究代表者

久恒 辰博(Hisatsune, Tatsuhiro)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：10238298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 69,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳老化のメカニズムを解明するために、アルツハイマー病モデルマウスを用いた研究ならびに健康高齢者を対象とした研究を実施した。加齢による脳機能低下に脳組織内の炎症反応が深く寄与することを見出した。脳内に炎症反応が生じると、グリア細胞(アストロサイトやミクログリア)では炎症性サイトカインの産生が亢進し、脳血管においては脳血管関門の機能が低下する。このような変化により、各ニューロンにおいてはシナプス機能が低下し、神経回路ネットワークが変調し、記憶機能や認知機能が低下することが判った。学習・記憶機能の低下メカニズムを調べるために、マウスの脳回路活動を可視化するオペラント学習タスクfMRI研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康な人であっても高齢になれば、年とともに記憶機能や認知機能が低下する。神経炎症を、薬剤などで制御し抑制することによって、低下した脳機能を回復させることが可能であることが判った。通常のマウスに比べて、アルツハイマー病モデルマウスでは、海馬や報酬系の脳活動が変化していることが示唆された。オペラントタスクfMRI研究は、脳機能の低下メカニズムを調べ、記憶ダイナミズムを明らかにすることに加えて、意識や情動の面を含めた脳の全体的な認知機能を調べる上で重要な研究ツールになると期待された。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the mechanism of brain aging, we conducted a study using Alzheimer's disease model mice and a study for healthy elderly people. We found that the inflammatory response in brain tissue greatly contributes to the decline in brain function due to aging. When an inflammatory reaction occurs in the brain, production of inflammatory cytokines is enhanced in glial cells (astrocytes and microglia), and the function of the cerebrovascular barrier is reduced in cerebral blood vessels. It was found that such changes reduce synaptic function in each neuron, modulate the neural network, and reduce memory function and cognitive function during aging. In order to investigate the decline mechanism of learning and memory function, we performed operant learning task fMRI study to visualize brain circuit activity of mouse, such as Alzheimer's Disease model mice.

研究分野：神経科学

キーワード：学習記憶 脳老化 海馬 報酬系 ドーパミン fMRI

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

### 1. 研究開始当初の背景

健康な人であっても高齢になれば、年とともに記憶機能や認知機能が低下する。加齢により、がんや糖尿病が増加することは周知であるが、認知機能が障害される認知症についても、加齢により疾病の発症頻度が増加する。現在、我が国の認知症患者はおよそ500万人であるが、2025年には700万人に増加すると見込まれている。国としての対応が、急がれている。この認知症患者の2/3を占める病気がアルツハイマー病であり、脳内に生じたアミロイドペプチドの凝集(老人斑)が引き金となる。この脳内変化によって神経炎症が生じ、ニューロン機能が低下することにより、記憶機能や認知機能が障害されると考えられていた。本研究では、加齢による脳機能の低下における神経炎症の寄与に着目し、動物モデルや高齢者ヒト試験を実施することを通じて、脳機能低下における神経炎症の役割に関する研究を行う。

### 2. 研究の目的

本研究では、加齢による脳機能低下における脳組織内神経炎症に関する細胞レベルでの応答研究を行う。脳内に神経炎症反応が生じると、グリア細胞(アストロサイトやミクログリア)では炎症性サイトカインの産生が亢進するとともに、脳血管においては脳血管閉塞の機能が低下することが想定される。そしてこのような変化により、各ニューロンにおいてはシナプス機能が低下し、神経回路ネットワークが変調し、記憶機能や認知機能が低下すると考えられる。また、神経炎症を薬剤などで制御することにより、低下した脳機能を回復させることが可能であると考えられる。これらの研究仮説を検証するために、アルツハイマー病モデルマウスを用いた動物研究、ならびに高齢者を対象としてヒト試験研究を実施する。

脳老化に伴う学習・記憶機能の低下メカニズムを調べるために、学習中のマウスの脳回路活動を可視化するオペラント学習タスクfMRI研究法の開発を行う。通常のマウスに比べてアルツハイマー病モデルマウスでは、海馬や報酬系の脳活動が変化していることが示唆されている。また、加齢により、海馬新生ニューロンや中脳ドーパミンニューロンについては、機能低下が生じることが想定されるため、この点に関してはモデル系として特異的機能不全マウスを用いた研究を実施する。これらのモデルマウスを用いて、オペラント学習試験を実施し、認知機能の低下に関する研究データを取得する。認知機能の低下に関する脳内メカニズムを明らかにし、さらに高度な認知機能とされる逆転学習における、海馬新生ニューロンや報酬系の寄与を解明する。このオペラント学習・タスクfMRI研究は、脳機能の低下メカニズムを調べ、記憶ダイナミズムを明らかにすることに加えて、意識や情動の面を含めた脳の全体的な認知機能を調べる上でも、非常に重要な研究ツールになると期待される。

### 3. 研究の方法

#### 1) 哺乳類の脳機能老化メカニズムの解明に関する研究:

各種アルツハイマー病モデルマウスを用いて、学習記憶機構の変化に及ぼす神経炎症の影響に関する調査を行う。一つのモデルとして、アルツハイマー病モデルマウス(アルツハイマー病の原因遺伝子を二つ(APPとPSEN)導入したマウス)に高脂肪食を投与することにより、生後6ヶ月齢の時点で記憶障害を誘導するモデルを作成する。そして、記憶行動試験(文脈恐怖条件付け課題と水迷路試験)、脳組織評価、血液成分解析を行い、この結果を通常のマウスと比較することによって、記憶機能低下における神経炎症に関連した原因を調べ、どのように記憶機能を低下させているのかについて明らかにする。

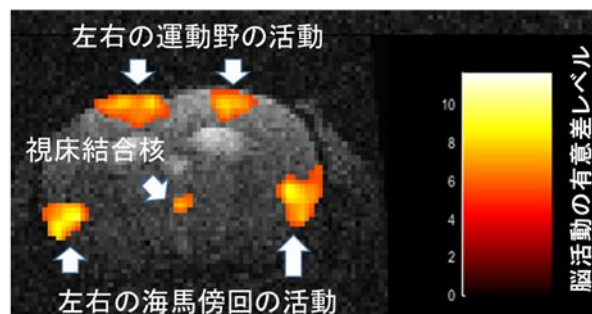
さらなるアルツハイマー病モデルマウスとして、APP/PSENマウスを長期に飼育する老齢アルツハイマー病モデルマウス(18ヶ月以上飼育)を用いる。加えて、( )APP/PSENマウスと認知症リスク遺伝子であるヒトApoE4遺伝子をノックインしたマウスを掛け合わせるによりApoE4-KI-APP/PSENマウス、( )APP/PSENマウスとtau-P変異マウスを掛け合わせたAPP/PSEN x tau-Pマウス、( )これら3種類のマウスを全て掛け合わせてApoE4-KI-APP/PSEN x tau-Pマウスを作成し、記憶機能低下における神経炎症の影響を調べる研究を実施する。

モデルマウスでの研究に加えて、健康な高齢者をリクルートして行うヒト試験を実施する。ヒト研究においては、記憶機能評価試験、MRI画像研究、血液バイオマーカー試験を実施する。そして、加齢や疾病による記憶機能低下と神経炎症の関与を明らかにする。脳組織内に神経炎症反応が生じると、グリア細胞(アストロサイトやミクログリア)では炎症性サイトカインの産生が亢進し、脳血管においては脳血管閉塞の機能が低下する。これらのアルツハイマー病モデルマウスならびにヒト高齢者研究を通じて、脳機能が老化するメカニズムの解明を進める。

#### 2) マウスタスクfMRIの開発による記憶ダイナミズムの可視化:

研究科に設置済みの動物用のMRI装置に、超伝導磁石を更新し装置をバージョンアップすることにより、マウスの脳回路の活動を、脳全体を網羅する空間的な広がりを持って可視化し、学習記憶課題を遂行中のマウスの脳活動を数十ミクロンレベルの高い空間解像度で描出するタスクfMRI画像取得法を確立する。この装置の開発により、生きたままの状態、マウスの脳回路の活動をリアルタイムで描出できるようになるため、記憶ダイナミズムに関わる脳内回路

の活動状態を明らかにすることが出来る。図に、光刺激 (CS) と水報酬 (US) の連合学習遂行中のマウスより取得した fMRI 画像を示す。光刺激に呼応してリッキング (舌だし応答) を行い、水報酬を得る。この学習時に、海馬での記憶と運動指令との連合を司る視床結合核が活動していることがわかる。各種モデルマウスの記憶遂行時の脳活動を可視解析し、それを通常マウスと比較することにより、脳回路レベルで記憶ダイナミズムを理解する。



図．連合学習時のマウスの脳活動 fMRI 画像

### 3) 海馬新生ニューロンの記憶ダイナミズムにおける役割解明：

加齢による脳機能低下に関わる海馬新生ニューロンに関して特異的組み換えマウスを用いた研究を実施する。この海馬新生ニューロンは、記憶情報の転送・増幅に寄与するとされており、このニューロンの機能を解明することは、記憶ダイナミズムの理解につながる可能性がある。そこで、海馬新生ニューロンの機能を薬剤により制御 (Off/On) できる組み換えマウスを作成し、このマウスと通常マウスの学習記憶能力を比較する。学習能力の評価には、モリス水迷路を用いた空間記憶学習、ならびにその逆転学習などを使用する。学習後のマウスより、脳切片を作成し、記憶に関する脳回路の変化を通常マウスと比較し、調査する。そして、海馬新生ニューロンの学習記憶機能における役割を明確にし、記憶ダイナミズムの理解に結びつける。

### 4) 記憶ダイナミズムにおけるドーパミンニューロンの役割解明：

中脳の2つの神経核 (腹側被蓋野・黒質) に位置するドーパミンニューロンは、前頭連合野、側坐核や線条体に投射し、報酬に関わる連合学習において中核的な役割を果たす。そこで、ドーパミンニューロンのシナプス伝達機能を自在に制御 (Off/On) できる遺伝子組み換えマウスを作成し、このモデルマウスを用いて、学習記憶を調べる研究を行う。学習行動に応じて放出される脳内のドーパミン量を計測するマイクロダイアリシス実験や、報酬と条件刺激の関係を学ばせるオペラント学習課題を併用して、ドーパミンニューロンが記憶の神経回路にどのように働きかけているかを明らかにし、記憶ダイナミズムの一端を明らかにする。

## 4．研究成果

### 1) 哺乳類の脳機能老化メカニズムの解明に関する研究：

本研究において、脳組織内や脳血管内に生じる神経炎症が原因となり、ニューロン機能が低下することが明らかとなった。記憶機能の低下が認められる場合、記憶に関わる海馬では、ミクログリアの活性化を伴う神経炎症が生じていることを認めた。アルツハイマー病の治療に用いられているコリンエステラーゼ阻害薬であるリバチグミンの投与によって、グリアの活性化が抑えられ、炎症性サイトカインである IL-1 や TNF- $\alpha$  の産生亢進が抑制され、記憶機能の低下が回避された。このように神経炎症のコントロールにより、脳機能の低下を改善できる可能性があることが判った。さらに本研究では、天然物の機能性低分子の投与や、遺伝子ベクターによる有用遺伝子の脳内導入によって、神経炎症を制御し、モデルマウスの脳機能を改善させることが可能であることが判った。

アルツハイマー病モデルマウスに高脂肪食を摂取させると従来に比べて短期間 (6 か月) で記憶機能の低下を誘導できる。この糖尿病併発型のアルツハイマー病モデルマウスの海馬において、ミクログリア細胞やアストロサイトの活性化による神経炎症に加えて、RAGE の蓄積を伴う脳内毛細血管の異常所見を得た。また、生後1年半以上の高齢アルツハイマー病マウスの海馬ならびに大脳皮質において、グリア性の神経炎症に加えて、血管周皮細胞 (ペリサイト) の退縮を伴う脳内毛細血管の異常を認めた。筋組織に含まれる抗炎症作用を有する機能性ジペプチドの投与によりアルツハイマー病マウスの神経炎症が緩和し、脳血管機能が回復し、記憶機能の低下が改善された。このジペプチドを一定期間摂取する高齢者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) を実施し、脳血管機能に対する改善効果の傾向を得た。

### 2) タスク fMRI による記憶ダイナミズムの可視化研究：

脳がはたらくとき、数百億に及ぶニューロンが高速かつ複雑に情報を交換する。この時、脳内では、どのようなメカニズムで、意識や心が生じるのであろうか？この難問にアプローチするために、世界最高水準の磁場性能を持つマウス用 fMRI 装置を開発し、マウスの脳活動をリアルタイムに観測するタスク fMRI を世界に先駆けて立ち上げた。マウスは、ヒトに比べると脳が十分には発達していないとも考えられてはいるが、周囲の変化に呼応して行動パターンを変化させる意識や心に似た能力を有している。この覚醒 fMRI 技術を用いて、行動中のマウスより、脳活動を fMRI により網羅的に取得する方法を開発することが出来た。

### 3) 海馬新生ニューロンの記憶ダイナミズムにおける役割

本研究では、3種類の導入遺伝子(Nestin-cre/ERT2, CamKII-flox-tTA, TetO-TeTX)を用いて、新生ニューロンのシナプス伝達機能のみを自在に制御できるマウス(NBN-TeTX)を作出した。このモデルマウスでは新生ニューロン(New-Born Neuron)に限り、そのシナプス放出機能が阻害される。免疫組織化学の方法を用いて、このNBN-TeTXマウスにおいて、海馬新生ニューロンの機能が阻害されていることを確認した。学習記憶試験(水迷路学習)を行い、新生ニューロンの役割を調査した。新生ニューロンの機能が阻害されているNBN-TeTXマウスにおいて、通常のリリス水迷路学習は正常であったが、プラットフォームの位置を変更させた後に実施する逆転学習課題において、学習が著しく遅延することが見出された。

### 4) 記憶ダイナミズムにおけるドーパミンニューロンの役割

マウスの学習記憶機能におけるドーパミンニューロンの役割を調べるために、3種類の組み換え遺伝子(Slc6a3-icre/ERT2, CamKII-flox-tTA, TetO-TeTX)を持つトリプルトランスジェニックマウス(DAT-TeTX)を用いた研究を実施した。マイクロダイアリシスにより、このマウスの線条体と側坐核のDA放出量の減少を確認した。Rotarod Testにより運動機能の低下を認めた。学習機能の評価試験としてオペラント Conditioning Testを行った。その結果、DAT-TeTXマウスでは正解率の低下が見られた。また、Tgマウスでは、報酬が提示されてから獲得するまでの反応時間が有意に低下していた。報酬に対するモチベーションが低下していた。タスクfMRI研究において、ドーパミンニューロン関連脳領域の活動性が低下している傾向を得た。記憶ダイナミズムにおけるドーパミンニューロンの役割の一端を明らかにすることが出来た。

### 5) まとめ

アルツハイマー病モデルマウス研究で得られた結果から、脳の機能老化のメカニズムにおける神経炎症の寄与について新たな知見を得ることができた。特にアルツハイマー病において、神経炎症が機能低下の原因の一つであることが推定された。この神経炎症をうまく制御することは、脳の機能老化の防御だけでなく、アルツハイマー病の新しい治療戦略につながることを期待された。また、オペラント学習タスクfMRI研究は、学習記憶の仕組みやその低下メカニズムを調べる研究だけにとどまらず、感覚認知から随意運動の実行に至る脳の全体的な認知機能を調べる上で、今後重要な研究ツールになることが期待された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

1) Sakurai, K., Shintani, T., Hisatsune, T.\* (2019) Hyperactivity of hippocampus-amygdala network during cue-reward association learning of APP/PS1 Alzheimer's disease model mice detected by 14T-fMRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 27, 4467. 査読有

2) Sakurai, K., Ando, S., Takahashi, C., Shintani, T., Jung, W., Anh, D.T.N., Lee, C., Kim, Y., Kim S.-G., Hisatsune, T.\* (2019) Elevated activation of a murine limbic network during cue-reward association learning revealed in 15.2 T fMRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 27, 964. 査読有

3) Ding, Q., Tanigawa, K., Kaneko, J., Totsuka, M., Katakura Y., Imabayashi, E., Matsuda, H., Hisatsune, T.\* (2018) Anserine/carnosine supplementation preserves blood flow in the prefrontal brain of elderly people carrying APOE e4. *Aging and Disease*, 9, 334-345. 査読有

4) Matsuda, T., Hisatsune, T.\* (2017) Cholinergic modification of neurogenesis and gliosis improves the memory of AβPPswe/PSEN1dE9 Alzheimer's model mice fed a high-fat diet. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56, 1-23. 査読有

5) Jomura, N., Shintani, T., Sakurai, K., Kaneko, J., Hisatsune, T.\* (2017) Mouse BOLD fMRI imaging during operant learning at ultra-high field (14 T). *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 25, 5365. 査読有

6) Kaneko, J., Enya, A., Enomoto, K., Ding, Q., Hisatsune, T.\* (2017) Anserine (beta-alanyl-3-methyl-L-histidine) improves neurovascular-unit dysfunction and spatial memory in aged AβPPswe/PSEN1dE9 Alzheimer's-model mice. *Scientific Reports*, 7, 12571. 査読有

7) Chen, S. C-J, Abe, Y., Fang, P-T., Hsieh, Y-J., Yang, Y-I., Lu, T-Y., Oda, S., Mitani, H., Lian, S-L., Tyan, Y-C., Huang, C-J., Hisatsune, T.\* (2017) Prognosis of Hippocampal Function after Sub-lethal Irradiation Brain Injury in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Scientific Reports*, 7, 14697. 査読有

- 8) Katakura, Y., Totsuka, M., Imabayashi, E., Matsuda, H., Hisatsune, T.\* (2017) Anserine/Carnosine Supplementation Suppresses the Expression of the Inflammatory Chemokine CCL24 in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Elderly People. *Nutrients*, 9, 1199. 査読有
- 9) Togo, H., Rokicki, J., Yoshinaga, K., Hisatsune, T., Matsuda, H., Haga, N., Hanakawa, T.\* (2017) Effects of field-map distortion correction on resting state functional connectivity MRI. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 656. 査読有
- 10) Hisatsune, T.\*, Kaneko, J., Kurashige, H., Cao, Y., Satsu, H., Totsuka, M., Katakura, Y., Imabayashi, E. and Matsuda, H. (2016) Effect of Anserine/Carnosine Supplementation on Verbal Episodic Memory in Elderly People. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50, 149-159. 査読有
- 11) Yang, Y.-I., Lu, T.-Y., Chiu, Y.-Y., Chang, C.-C., Lai, J.-J., Huang, C.-J., Lian, S.-L., Hisatsune, T., Wan, Y.-T., Hong, Y.-J., Chen, S. C.-J.\* (2015) Using fMRI to evaluate working memory differences in cognitive function of NPC patients before and after radiotherapy. *Chinese Journal of Radiologic Technology*, 39(3), 121-129. 査読有
- 12) Rokicki, J., Li, L., Imabayashi, E., Kaneko, J., Hisatsune, T., Matsuda, H.\* (2015) Daily carnosine and anserine supplementation alters verbal episodic memory and resting state network connectivity in healthy elderly adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 219. 査読有
- 13) Hisatsune, T.\* (2014) Research and development of Ultra High Field MRI. *Magnetics Jpn*, 9, 180-185. 査読有
- 14) Nochi, R., Kaneko, J., Okada, N., Terazono, Y., Matani, A., Hisatsune, T.\* (2013) Diazepam treatment blocks the elevation of hippocampal activity and the accelerated proliferation of hippocampal neural stem cell after focal cerebral ischemia in mice. *Journal of Neuroscience Research*, 91, 1429-1439. 査読有
- 15) Chin, Y., Kishi, M., Sekino, M., Nakajo, F., Abe, Y., Terazono, Y., Ohsaki, H., Kato, F., Koizumi, S., Gachet, C., Hisatsune, T.\* (2013) Involvement of glial P2Y1 receptors in the cognitive deficits after focal cerebral stroke in a rodent model. *Journal of Neuroinflammation*, 10, 95. 査読有
- 16) Haishi, T., Abe, Y., Togashi, K., Kose, K., Hisatsune, T.\* (2013). Live mice imaging with a 14.1T narrow-bore NMR magnet heading for fMRI by using an independent digital console and gradient probe. *12th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy*, p82. 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

- 1) Tatsuhiro Hisatsune. 「Aging and Anti-Aging of Cognitive Functions」 in 21st US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference Neurodegenerative Diseases: Biology, Cellular and Gene Therapy, 2018 年 3 月 1 日, FDA White Oak Campus, Silver Spring, Maryland (アメリカ合衆国) 招待講演 (国際シンポジウム)
- 2) Tatsuhiro Hisatsune. 「Neuroimaging of Mouse Executive Functions by Operant Learning task-fMRI」 in Invited Lecture for Program of Brain & Cognitive Engineering, KAIST, 2017 年 9 月 21 日, Daejeon, (大韓民国) 招待講演
- 3) Tatsuhiro Hisatsune. 「Neuroimaging of mouse executive functions by operant learning task fMRI」 in Neuroimaging -from Molecules to Networks, Hot Topics in Molecular Imaging, Ecole de Physique des Houches, 2017 年 2 月 19 日～24 日, Les Houches, (フランス国)
- 4) Tatsuhiro Hisatsune. 「Mouse BOLD fMRI during Operant Reversal Learning in 14.1 Tesla MR Scanner」 in Bruker preclinical Imaging User 's Meeting, 2016 年 10 月 12 日, Ettlingen (ドイツ国) 招待講演 (国際シンポジウム)
- 5) 久恒辰博「超高磁場 MRI 利用研究」一般社団法人 未踏科学技術協会 超伝導科学技術研究会 第 42 回シンポジウム 2016 年 4 月 21 日、東京都 (招待講演)

6) Hirotaka Asai, Thomas J. McHugh, Tatsuhiro Hisatsune. 「The impact of transgenic blockade of neurotransmitter release in newborn neurons on spatial learning」 in Adult Neurogenesis: Evolution, Regulation and Function、2015年5月7日、ドレスデン(ドイツ)

7) Tatsuhiro Hisatsune. 「Impact of adult hippocampal neurogenesis on the mammalian memory system」 in Invited Seminar at Department of Psychology, University of Cambridge, 2014年7月10日、Cambridge, (英国) 招待講演

8) Tatsuhiro Hisatsune. 「Promotion of Ultra High Field-MRI Research and Development in Univ. Tokyo Kashiwa Campus」 in 2nd joint international symposium “Ultra High Field MRI” 2013年11月14日、東京都 (国際シンポジウム)

〔図書〕(計 3 件)

(1) 久恒辰博 「アルツハイマー病における神経炎症の関与」 細胞 (ニューサイエンス社) 51, 44-46 (2019)

(2) 久恒辰博 「記憶能力が低下するメカニズムとは何か？」 実験医学 (羊土社) 34, 1754-1758, (2016)

(3) 久恒辰博 「食品成分による脳老化改善・認知症予防の可能性」化学と生物 54, 892-900 (2016)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

(1) 名称: ペリサイトの変成を抑制する剤

発明者: 久恒辰博、金子順

権利者: 東京大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-35823

出願年: 2017.2.28

国内外の別: 国内出願

(2) 名称: イミダゾールジペプチドを含む剤

発明者: 久恒辰博、戸塚護、薩秀夫、金子順、片倉喜範、佐藤三佳子、松本貴之、森松文毅、今林悦子、松田博史

権利者: 東京大学、九州大学、国立精神・神経医療研究センター、日本ハム株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2014-069103

出願年: 2014.3.28

国内外の別: 国内・PCT 出願

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hisatsune-lab/> (日本語)

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hisatsune-lab/enindex.html> (英語)

## 6 . 研究組織

(1) 研究分担者 無

(2) 研究協力者 無

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。