

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06267

研究課題名(和文) 融合遺伝子に注目した卵巣癌の病態解明と新しい治療戦略の構築

研究課題名(英文) Therapeutic targetable fusion genes in ovarian carcinoma

研究代表者

吉原 弘祐 (Yoshihara, Kosuke)

新潟大学・医歯学系・研究准教授

研究者番号：40547535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,800,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣癌における融合遺伝子の頻度やその臨床的意義は不明であった。本研究では卵巣癌に対するRNAシーケンス解析により網羅的に融合遺伝子を同定し、その臨床的意義を明らかにすることを目的とした。卵巣明細胞癌57症例に対してRNAシーケンスを実施し、独自の融合遺伝子同定アルゴリズムを用いて、卵巣明細胞癌に特徴的な融合遺伝子プロファイルを同定するとともに、17%の症例がキナーゼ融合遺伝子に代表される治療標的融合遺伝子を保有していることを明らかにした。さらに一部の融合遺伝子がneoantigenとして認識され、腫瘍免疫に関連していることを見出し、融合遺伝子の臨床的意義を証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣明細胞癌は日本人に多い組織型で、標準的な抗がん剤が効きにくいことが知られている。本研究では、卵巣明細胞癌の融合遺伝子プロファイルを同定することによって、新たな治療標的を同定することができ、今後の分子標的薬の開発につながる可能性がある。また融合遺伝子をneoantigenとしてとらえることで、腫瘍免疫においても、免疫チェックポイント阻害薬の有望な分子マーカーになり、高額な免疫チェックポイント阻害薬による治療対象を最適化することができる可能性があり、医療経済的にも重要な研究成果と言える。

研究成果の概要(英文)：The frequency and function of fusion genes in ovarian cancer remained unclear. Our aim of this study was to identify fusion genes in ovarian cancer through RNA sequencing data analysis and to clarify clinical significance of fusion genes in ovarian cancer. We performed RNA sequencing for 57 ovarian clear cell carcinoma samples and detected fusion genes based on our PRADA algorithm. Of 57 samples, ten harbored at least one therapeutically targetable fusion gene such as kinase fusion genes. In addition, 18 samples had at least one fusion gene which might be recognized as a neoantigen by host. In conclusion, gene fusion was one of important genomic alterations in clinical field as well as tumorigenesis.

研究分野：産婦人科

キーワード：融合遺伝子 トランスレショナルリサーチ ゲノム医学 卵巣癌 腫瘍免疫

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

卵巣癌において、2004年度より治療ガイドラインが発行され、標準的治療が確立されているが、標準的治療を受けた進行症例の半数以上が再発し、5年生存率は30%前後と、依然として予後不良な疾患である。また、これまでに卵巣癌の分子生物学的特徴を明らかにする研究が複数報告されているものの、本疾患に対し承認されている分子標的薬は、現在血管新生阻害剤の bevacizumab のみであり、他の癌種に比ベトランスレーショナルリサーチが順調に進んでいるとは言い難く、卵巣癌の予後改善を目指した分子生物学的特徴に基づいた治療戦略の開発は急務である。

融合遺伝子は、がん化に関与するだけでなく、化学療法抵抗性や治療標的として重要なゲノム異常であり、様々な癌種で治療戦略に大きな影響を与えている。ABL 阻害剤は、BCR-ABL 融合遺伝子陽性慢性骨髄性白血病の完全寛解率を20%から90%まで引き上げ、最近開発された ALK 阻害剤は ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対し93.5%と非常に高い奏効率を示し、上記阻害剤は第一選択薬として認められている。しかし卵巣癌領域では、これまで大規模網羅的融合遺伝子の検索は行われておらず、治療標的融合遺伝子の同定には至っていなかった。

申請者は、TCGAに登録されている13種類の癌(卵巣癌を含む)のRNAシーケンスデータ4,366症例について網羅的融合遺伝子解析を行い、癌化関連融合遺伝子や治療標的融合遺伝子が、癌種を超えて広く存在することを明らかにしている。さらに、融合遺伝子の発生にはゲノム不安定性が強く関与していることを同定し、他の癌種に比べてゲノム不安定性の強い卵巣癌では95%以上がコピー数変化を伴う融合遺伝子であり、融合遺伝子が卵巣癌の病態に強く影響している可能性を報告している。ただし、先行研究では、卵巣癌で同定された融合遺伝子に対する *in vitro/vivo* の機能解析が行われていない点が課題であった。また近年、同一患者において原発巣、浸潤/転移巣を含めた複数箇所から採取された検体(マルチサンプリング)の網羅的遺伝子変異解析の結果、同一症例でありながらも遺伝子変異プロファイルは検体間で一部異なる(腫瘍内不均一性)ことが報告されている(Bashashati *et al. J Pathol* 2013)。先行研究では、原発腫瘍のみを対象としており、転移・再発腫瘍も対象としたマルチサンプリングは行われておらず、融合遺伝子が癌進展の過程で、いつ・どのような細胞で発生したのかという経時的・経空間的評価はなされていなかった。

### 2. 研究の目的

融合遺伝子及び腫瘍内不均一性に注目し、同一症例における婦人科癌(特に卵巣癌)原発巣・浸潤転移巣及び再発腫瘍のマルチサンプルに対する網羅的融合遺伝子解析を行い、原発巣・浸潤転移巣及び再発腫瘍に特異的な融合遺伝子の同定及び機能解析により、婦人科癌の癌化・進展及び再発過程における融合遺伝子の意義を解明する本研究の立案に至った。さらに同定された融合遺伝子から治療標的となる分子を同定し、その治療効果を *in vitro/vivo* で検証することで、融合遺伝子に基づいた新しい治療戦略の構築を目指す。

### 3. 研究の方法

#### 1) 婦人科癌における融合遺伝子の同定

RNAシーケンスデータを用いて網羅的に融合遺伝子を探索し、独自のフィルタリング法を適用することにより、婦人科癌における信頼性・再現性の高い融合遺伝子リストを作成し、同一症例内のサンプル間で比較検討し、原発巣・浸潤転移巣・再発腫瘍に特徴的な融合遺伝子を抽出する。

#### 2) 融合遺伝子とその他のゲノム異常との関連性の検証

原発巣・浸潤転移巣・再発腫瘍に特異的な融合遺伝子を有する症例に対し、網羅的コピー数解析、全エクソンシーケンス解析を行い、融合遺伝子・遺伝子発現・網羅的コピー数変化・遺伝子変異データを統合解析することにより、癌増殖や再発の引き金となるドライバー遺伝子変異と融合遺伝子が相互排他的に存在するかどうかを検証し、直接的に癌化・浸潤転移及び再発に関与する『ドライバー融合遺伝子』を同定する。また統合データを進化論モデルに当てはめることにより、融合遺伝子発生の空間的・時間的評価を行う。

#### 3) 新規治療標的融合遺伝子の同定及び検証

同定された融合遺伝子から治療標的融合遺伝子候補を抽出する。治療標的融合遺伝子導入前後の細胞株に対し siRNA/shRNA を用いた融合遺伝子発現抑制実験を行い、融合遺伝子に対する特異的な治療効果であることを *in vitro/vivo* で確認する。

#### 4) 融合遺伝子の意義の解明

INTEGRATE-neo (Zhang *et al. Bioinformatics* 2017) を用いて、同定された融合遺伝子が neoantigen として認識される可能性を検討する。次に host の HLA 型を推定し、HLA 型が一致する neoantigen を抽出し、腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞浸潤との相関を検討する。

#### 4. 研究成果

##### 1) 卵巣明細胞癌

卵巣明細胞癌 61 例についてペアエンド RNA シークエンスデータを取得し、独自に開発した Pipeline of RNA sequencing Data Analysis (PRADA) (Torres-Garcia *et al.* Bioinformatics 2014) に加え、FusionCather, INTEGRATE を用いて網羅的融合遺伝子解析を行った。同定された融合遺伝子のうち、gene homology、transcript allele fraction、partner gene variety などの指標を元に、偽陽性の可能性がある融合遺伝子を除外し、信頼性の高い 151 個の融合遺伝子を同定した。約 70% の卵巣明細胞癌症例は少なくとも 1 つの融合遺伝子を有しており、1 症例あたりの融合遺伝子の頻度は、高異型度漿液性癌に比べ有意に高かった。また治療標的融合遺伝子としてキナーゼ融合遺伝子に注目し、その頻度を調べたところ、融合タンパク質として発現する in-frame type のキナーゼ融合遺伝子は、17% の卵巣明細胞癌に認めることが明らかになった。

また融合遺伝子の neoantigen としての意義を検討するために、INTEGRATE-neo を実施した。正常組織で認める融合遺伝子を除外するとともに、host の HLA 型を考慮して neoantigen を探索した結果、18 症例 (31.6%) で少なくとも一つは neoantigen になりうる融合遺伝子を有していた。ただし、neoantigen の頻度と腫瘍に浸潤している CD8 陽性 T 細胞数との間には明らかな相関を認めなかった。

卵巣明細胞癌 20 症例についてレーザーマイクロダイセクション後全エクソンシークエンスを実施した。症例の半数で ARID1A, PIK3CA 変異を同定したが、各症例における遺伝子変異頻度は他の癌腫と比較して高くなく、卵巣明細胞癌においては遺伝子変異だけでなく融合遺伝子が neoantigen 発生メカニズムとして重要であることが示唆された。

##### 2) 子宮頸癌

The Cancer Genome Atlas (TCGA) に登録されている子宮頸癌 306 症例の RNA シークエンスデータに対して、Pipeline for RNA sequencing Data Analysis (PRADA) を実行し、445 個の融合遺伝子を同定した。その中で最も頻度の高いキナーゼ融合遺伝子として、FGFR3-TACC3 融合遺伝子が 4/306 例 (1.3%) で同定され、日本人子宮頸癌 103 症例においても FGFR3-TACC3 融合遺伝子を 2/103 例 (1.9%) で認めた。

次に、FGFR3-TACC3 融合遺伝子の治療標的としての可能性を検証するため、子宮頸部正常上皮細胞株 (Ect1/E6E7) に FGFR3-TACC3 融合遺伝子を導入した。その結果、*in vitro* で MAPK 経路の活性化とコロニー形成能の亢進を認め、*in vivo* で扁平上皮癌の形成を確認した。4 つの子宮頸癌細胞株 (SiHa, ME180, HeLa, Ca Ski) への FGFR3-TACC3 融合遺伝子導入でも全例で MAPK 経路の活性化、コロニー形成能の亢進を認めたが、AKT 経路の活性化は PIK3CA 変異株 (ME180, Ca Ski) のみで認めた。次に FGFR3-TACC3 導入細胞株に対する FGFR 阻害薬の有効性を検証した。いずれの癌細胞株でも、FGFR3-TACC3 融合遺伝子導入株は control 株と比べて FGFR 阻害薬に感受性であった。しかし、PIK3CA 変異株 (ME180, Ca Ski) では、PIK3CA 野生株 (SiHa, HeLa) と比較し FGFR 阻害薬の効果が不良であった。そこで FGFR 阻害薬と AKT 阻害薬を併用したところ、PIK3CA 変異株において著明な相乗効果を認めた。

以上より、FGFR3-TACC3 融合遺伝子は、一部の子宮頸癌の発癌に関与しており、治療標的となる可能性が示唆された。さらに、FGFR3-TACC3 融合遺伝子陽性子宮頸癌に対して FGFR 阻害剤による治療を行う際に、PI3K/AKT 経路の活性を評価することが重要である。

##### 3) 卵巣肉腫

非常に稀な卵巣肉腫 (未分化小円形細胞肉腫) 症例に対して、全エクソンシークエンス + RNA シークエンスによるゲノム・トランスクリプトーム解析を行った。7 つの体細胞変異、5 つの遺伝子欠失、2 つの融合遺伝子を同定した。その中からドライバー遺伝子候補として、MXD4-NUTMI 融合遺伝子を抽出した。RT-PCR 法とサンガー法を用いて MXD4-NUTMI 融合遺伝子の存在を確認した。また免疫組織染色にて NUTMI がコードするタンパク質 NUT が過剰発現していることから、本症例が「NUT1-associated tumor」であることを突き止めた。

##### 4) 同一症例における連続的全エクソンシークエンス

卵巣明細胞癌症例について、子宮内膜、遠位端の内膜症、癌に近接する異型内膜症、明細胞癌に対してレーザーマイクロダイセクションを行い、全エクソンシークエンスを行った。遺伝子変異の頻度は、正常子宮内膜から子宮内膜症、明細胞癌と進むにつれて減少しており、逆に変異アリル頻度は正常子宮内膜から子宮内膜症、明細胞癌に進展するにつれて増加していた。癌関連遺伝子変異は正常子宮内膜からすでに存在していたが、子宮内膜症、異型内膜症、明細胞癌と進展するにつれて癌関連遺伝子異常が蓄積していることが明らかになった。以上より正常子宮内膜の一部に癌関連遺伝子変異が起り、その変異陽性内膜上皮が月経血逆流によって腹腔内へ移動・卵巣へ生着し、クローン性増殖を開始した結果内膜症が発生、その後癌関連遺伝子変異が蓄積することで、癌化することが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計18件)

1. Suda K, Nakaoka H, Hata C, Yahata N, Isobe M, Kameyama H, Wakai T, Motoyama T, Inoue I, **Yoshihara K (Corresponding author)**, Enomoto T. Concurrent isolated retroperitoneal HGSC and STIC defined by somatic mutation analysis: a case report. *Diagn Pathol*. 2019 Feb 11;14(1):17
2. Tamura R, Nakaoka H, **Yoshihara K (Corresponding author)**, Mori Y, Yachida N, Nishikawa N, Motoyama T, Okuda S, Inoue I, Enomoto T. Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Nov;57(11):557-563
3. Suda K, Nakaoka H, **Yoshihara K (Corresponding author)**, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, Yamawaki K, Adachi S, Takahashi T, Kase H, Tanaka K, Yamamoto T, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Reports* 2018 Aug 14;24(7):1777-1789.
4. Tamura R, Nakaoka H, **Yoshihara K (Corresponding author)**, Mori Y, Yachida N, Nishikawa N, Motoyama T, Okuda S, Inoue I, Enomoto T. Novel MXD4-NUTM1 fusion transcript identified in primary ovarian undifferentiated small round cell sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Nov;57(11):557-563.
5. **Yoshihara K**, Ishiguro T, Chihara M, Shima E, Adachi S, Isobe M, Haino K, Yamaguchi M, Sekine M, Kashima K, Takakuwa K, Nishikawa N, Enomoto T. The Safety and Effectiveness of Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):782-787
6. Tamura R, **Yoshihara K (Corresponding author)**, Saito T, Ishimura R, Martínez-Ledesma JE, Xin H, Ishiguro T, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Sato S, Itamochi H, Motoyama T, Aoki Y, Okuda S, Casingal CR, Nakaoka H, Inoue I, Verhaak RGW, Komatsu M, Enomoto T. Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions. *Oncogenesis*. 2018; 7:4.
7. Omoto T, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Orimo A, Ohnishi K, **Yoshihara K**, Miyauchi A, Li S, Gao L, Umemoto T, Tanaka J, Nakahara K, Takeya M, Ishida F, Kudo SE, Haraguchi S, Miyazaki T, Miyazaki A. The impact of stromal Hic-5 on the tumorigenesis of colorectal cancer through lysyl oxidase induction and stromal remodeling. *Oncogene*. 2018 Mar;37(9):1205-1219.
8. Hu X, Wang Q, Tang M, Barthel F, Amin S, **Yoshihara K**, Lang FM, Martinez-Ledesma E, Lee SH, Zheng S, Verhaak RGW. TumorFusions: an integrative resource for cancer-associated transcript fusions. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jan 4;46(D1):D1144-D1149
9. Kodama M, Kodama T, Newberg JY, Katayama H, Kobayashi M, Hanash SM, **Yoshihara K**, Wei Z, Tien JC, Rangel R, Hashimoto K, Mabuchi S, Sawada K, Kimura T, Copeland NG, Jenkins NA. In vivo loss-of-function screens identify KPNB1 as a new druggable oncogene in epithelial ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):E7301-E7310.
10. Itamochi H, Oishi T, Oumi N, Takeuchi S, **Yoshihara K**, Mikami M, Yaegashi N, Terao Y, Takehara K, Ushijima K, Watari H, Aoki D, Kimura T, Nakamura T, Yokoyama Y, Kigawa J, Sugiyama T. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2017 Aug 22;117(5):717-724.
11. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, Buring JE, Zhang F, Edwards TL, Jones S, O D, Peterse D, Rexrode KM, Ridker PM, Schork AJ, MacGregor S, Martin NG, Becker CM, Adachi S, **Yoshihara K**, Enomoto T, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Kubo M, Thorleifsson G, Geirsson RT, Thorsteinsdottir U, Wallace LM; iPSYCH-SSI-Broad Group, Yang J, Velez Edwards DR, Nyegaard M, Low SK, Zondervan KT, Missmer SA, D'Hooghe T, Montgomery GW, Chasman DI, Stefansson K, Tung JY, Nyholt DR. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun*. 2017 May 24;8:15539
12. Yamawaki K, Ishiguro T, Mori Y, **Yoshihara K**, Suda K, Tamura R, Yamaguchi M, Sekine M, Kashima K, Higuchi M, Fujii M, Okamoto K, Enomoto T. Sox2-dependent inhibition of p21 is associated with poor prognosis of endometrial cancer. *Cancer Sci*. 2017 Apr;108(4):632-640.

13. Matsuo K, Cahoon SS, **Yoshihara K**, Shida M, Kakuda M, Adachi S, Moeini A, Machida H, Garcia-Sayre J, Ueda Y, Enomoto T, Mikami M, Roman LD, Sood AK. Association of Low-Dose Aspirin and Survival of Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016 Jul;128(1):127-37.
14. Kodama T, Newberg JY, Kodama M, Rangel R, **Yoshihara K**, Tien JC, Parsons PH, Wu H, Finegold MJ, Copeland NG, Jenkins NA. Transposon mutagenesis identifies genes and cellular processes driving epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jun 14;113(24):E3384-93.
15. Kodama T, Bard-Chapeau EA, Newberg JY, Kodama M, Rangel R, **Yoshihara K**, Ward JM, Jenkins NA, Copeland NG. Two-Step Forward Genetic Screen in Mice Identifies Ral GTPase-Activating Proteins as Suppressors of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016 Aug;151(2):324-337.e12.
16. Nakaoka H, Gurumurthy A, Hayano T, Ahmadloo S, Omer WH, **Yoshihara K**, Yamamoto A, Kurose K, Enomoto T, Akira S, Hosomichi K, Inoue I. Allelic Imbalance in Regulation of ANRIL through Chromatin Interaction at 9p21 Endometriosis Risk Locus. *PLoS Genet*. 2016 Apr 7;12(4):e1005893
17. Murakami R, Matsumura N, Mandai M, **Yoshihara K**, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *Am J Pathol*. 2016 May;186(5):1103-13.
18. Hiramatsu K, Yoshino K, Serada S, **Yoshihara K**, Hori Y, Fujimoto M, Matsuzaki S, Egawa-Takata T, Kobayashi E, Ueda Y, Morii E, Enomoto T, Naka T, Kimura T. Similar protein expression profiles of ovarian and endometrial high-grade serous carcinomas. *Br J Cancer*. 2016 Mar 1;114(5):554-61.

[学会発表] (計12件)

1. 吉原弘祐. オミックスデータ解析から婦人科悪性腫瘍の起源を探る. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会 2019 (招待講演)
2. **Yoshihara K**, Enomoto T, Aoki D, Watanabe Y, Kigawa J, Takeshima N, Fujikawa K, Hattori K, Tsuda H, Sugiyama T. The first nationwide Japanese multicenter study: Characterizing the cross-sectional approach to ovarian cancer genetic testing of BRCA (CHARLOTTE). Society of Gynecologic Oncology 50th annual meeting 2019 (国際学会)
3. **Yoshihara K**. Somatic mutations on cancer-associated genes in endometriosis and normal uterine endometrium. International Gynecologic Cancer Society 2018 (招待講演) (国際学会).
4. 吉原弘祐. 婦人科癌ゲノミクスの現状と課題. JSAWI 2018 annual symposium (招待講演)
5. 吉原弘祐. 卵巣癌における相同組換え修復異常. 第135回関東連合産科婦人科学会学術集会 2018 (招待講演)
6. **Yoshihara K**. Integrated analysis of genomic and transcriptomic data in ovarian clear cell carcinoma. 日韓台シンポジウム 2018 (招待講演) (国際学会)
7. 吉原弘祐, 榎本隆之, 日本漿液性卵巣癌研究グループ. 遺伝子発現プロファイルに基づいた卵巣癌の予後予測モデルの構築. 第6回婦人科がんバイオマーカー研究会 2018
8. **Yoshihara K**. Synthetic lethality in ovarian cancer. The 5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology (ASGO 2017) (招待講演) (国際学会)
9. 吉原弘祐, 田村亮, 森裕太郎, 山脇芳, 須田一暁, 石黒竜也, 榎本隆之. 卵巣明細胞癌における新規治療標的融合遺伝子の網羅的探索. 第16回日本婦人科がん分子標的研究会 2017
10. **Yoshihara K**, Mori Y, Yamawaki K, Ishiguro T, Enomoto T. Identification of novel therapeutically targetable fusion transcripts in ovarian clear cell carcinoma. 第76回日本癌学会学術総会 2017
11. Tamura R, **Yoshihara K**, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Ishiguro T, Aoki Y, Sato S, Itamochi H, Enomoto T. Identification of therapeutically targetable FGFR-fusion genes in cervical cancer through RNA sequencing. 第69回日本産科婦人科学会学術講演会 2017

12. Tamura R, Yoshihara K, Saito T, Ishimura R, Martinez-Ledesma E, Mori Y, Yamawaki K, Suda K, Ishiguro T, Aoki Y, Sato S, Itamochi H, Komatsu M, Verhaak R, Enomoto T. The significance of activated PI3K/AKT pathway in FGFR3-TACC3 fusion positive cervical cancer. AACR Annual meeting 2017. (国際学会)

[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:なし

6. 研究組織:なし

※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。