

令和元年6月18日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08959

研究課題名(和文) 単球機能を標的とした肥満・糖尿病合併CKD進展予防の為に新規バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of novel biomarkers to prevent the development of CKD complicated with obesity and diabetes targeting monocytic function.

研究代表者

山陰 一 (Yamakage, Hajime)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・糖尿病研究部・研究員

研究者番号：40598900

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)：新たな肥満・糖尿病感受性遺伝子として、主に単球やミクログリアに発現する Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) を同定した。肥満症・糖尿病コホート研究により、血清TREM2が認知機能低下のバイオマーカーとなる可能性を明らかにした。現在更に、慢性腎臓病(CKD)に対するTREM2の病態生理学的意義の解明に向け、長期追跡調査を行っている。またTREM2欠損マウスを作製し、TREM2が糖尿病・肥満やインスリン抵抗性の増悪に関わることを認めた。今後、脳・心臓・腎臓の連動的な機能低下に対する、単球機能やTREM2の関連性を検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、単球由来ミクログリアやマクロファージに発現する細胞表面蛋白質：TREM2はインスリン抵抗性の増悪や脂肪組織の慢性炎症、さらには腎障害に関連する可能性が示唆された。今後、脳・心臓・腎臓の連動的な炎症亢進・機能低下に対する、単球・M₁/M₂極性やTREM2の関連性を明らかにすることで、新たな治療法の開発などへの展開が期待できる。

生活習慣病・CVD/CKDの急増が危惧される中、本研究にてヒト単球・M₁機能を標的とした新規早期診断・治療法が新たに構築されれば、健康寿命の延伸、高齢化社会のQOL改善、ひいては医療費抑制にも貢献でき、社会的意義が大きいと期待される。

研究成果の概要(英文)：We identified a novel obesity-/diabetes-susceptible gene, triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2), which is mainly expressed on monocytes and microglia. Our cohort study based on obesity and diabetes has shown that serum TREM2 may be a novel biomarker for cognitive decline. At present, the long-term follow-up is being conducted to elucidate the pathophysiological significance of TREM2 in chronic kidney disease (CKD). We further generated TREM2-deficient mice and found that TREM2 is involved in diabetes, obesity and insulin resistance. We are planning to investigate the implications of monocyte function and TREM2 in the functionally linked decline of the brain, heart and kidney.

研究分野：肥満、糖尿病

キーワード：単球機能 肥満 糖尿病 慢性腎臓病 TREM2 バイオマーカー

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

1. 研究開始当初の背景

本邦では食生活の欧米化による肥満・糖尿病・MetS の急増に伴い、心血管病 (CVD) と慢性腎臓病 (CKD) 発症予防や医療費対策が重要課題となっている。近年、CVD と CKD の関連性 (心腎連関) が注目され、心腎連関進展の早期治療法の確立が急務である。心腎連関における炎症・動脈硬化の重要性が提唱されているが (CKD 診療ガイド 2012) 炎症や動脈硬化に大きく関与する単球・マクロファージ (M₁) 機能の CKD 発症・進展への関与は不明であり、CKD 予防の為に至適血球マーカーに関する大規模研究はない。

単球や M₁ の活性化は炎症の起点となり、動脈硬化進展全段階で重要な役割を果たす。近年、肥満脂肪組織にて M₁ の浸潤増加と質的变化 (抗炎症性・M₂ M₁ から炎症性・M₁ M₁ への転換) が認められ、M₁/M₂ バランス悪化が全身の炎症亢進に関与する事が明らかになった (J Clin Invest, 2007)。また、単球にも多様性が存在しており、Malmo Diet and Cancer study により、一般住民において全単球中に占める CD14highCD16-単球 (炎症性単球) の割合が高いほど CVD 発症リスクが有意に高く、CD14highCD16-単球が CVD 発症の予知因子となる事が報告され、単球の Heterogeneity の重要性が示された (Circ Cardiovasc Genet, 2012)。申請者も既に、肥満症や糖尿病において、単球中の M₁ 発現上昇・M₂ 発現低下という M₁/M₂ バランス悪化・炎症亢進を認め、その動脈硬化進展との関連を明らかにした (Diabetes Care, 2010)。また、糖尿病薬や脂質代謝改善薬・EPA など生活習慣病薬による炎症指標や動脈硬化指標・CAVI の改善 (Hypertens Res, 2008; Diabetes Care, 2003; ATVB, 2007, 2008) と単球機能 (M₁/M₂) の改善効果を証明した (Diabetes Care, 2007, 2012; Metabolism, 2013)。さらに、インクレチンが単球のオートファジー機能を活性化させ、抗動脈硬化作用を発揮する事も報告した (Metabolism, 2015)。また、申請者は糖尿病における単球の M₁/M₂ バランス悪化が頸動脈剥離術患者の頸動脈プラークの状態と有意に関連する事を認めた (J Atheroscler Thromb in revision)。以上、肥満・糖尿病に伴う動脈硬化・CVD 発症には単球・M₁ の質的改善が重要と考えられるが、肥満・糖尿病・MetS の CKD 発症・進展への関連は不明である。最近、急性腎不全モデルマウスにて初期に M₁ は腎障害に関与し、後期に M₂ M₁ は腎臓の回復に関与する事が報告され、ヒトの CKD においても単球・M₁ 機能 (M₁/M₂) が関与する可能性が感ぜられる (J Am Soc Nephrol 2011)。

申請者は既に国立病院機構肥満症多施設共同研究 (Japan Obesity & Metabolic Syndrome Study: JOMS) [UMIN000017929] において肥満症コホート 850 例、糖尿病多施設共同研究 (Japan Diabetes & Obesity Study: J-DOS) [UMIN: 000007358] にて糖尿病コホート 600 例の CVD/CKD リスクを有するデータベースを構築した。JOMS では肥満症の CKD/CVD リスク指標としてシスタチン C の有用性や減量治療によるシスタチン C と伴った動脈硬化指標・CAVI の改善を認めた (Hypertens Res, 2008, Clin J Am Soc Nephrol, 2011)。また、5 年間の心血管病発症率も追跡終了し、CAVI やシスタチン C が心血管病発症に関連することを報告した (Atherosclerosis 2015, in press)。

最近、動物実験において糸球体腎炎などにおける M₁ 機能・M₁/M₂ タイプの関与などの報告は認められるが、ヒトの CKD 発症・進展への関連報告はない。そこで、本研究では是までの肥満症・糖尿病コホートを基盤に、分担研究者の小谷 (自治医大) の一般住民コホートも加えて、肥満・糖尿病・MetS における炎症・単球機能 (M₁/M₂ タイプ・オートファジー) 異常の CKD 進展への影響に関する EBM を集積し、心腎合併症の早期予知指標としての至適腎機能指標及び新規血球マーカーを同定する。以上の学術的成績を踏まえ、「肥満・糖尿病・MetS の心腎連関進展予防の為に単球機能に着目した新規予知血球マーカー確立に関するコホート研究」により、日本人の心血管病予防・健康管理の指針策定への貢献を目指す研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

一般住民/肥満症・糖尿病コホートにて、炎症・単球機能 (M₁ / M₂ タイプ) 異常と各腎機能指標および CKD 発症・進展・心腎連関進展との関連を検討する。

- 1) 登録時の単球機能 (M₁ / M₂) と各腎機能指標と CVD/CKD リスクとの関連 [横断解析]: 各腎機能指標 (糸球体・尿細管障害) と最も関連する炎症・単球機能 (M₁ / M₂) を検討する。
- 2) 登録後の体重変化 (一般住民)・減量治療 (肥満者) による単球機能 (M₁ / M₂) と各腎機能指標 (糸球体・尿細管障害) の変化と CVD/CKD 発症との関連解析 [縦断解析]
- 3) 肥満・MetS・糖尿病/減量の有無別に、CVD/CKD 発症と最も関連が強い単球機能 (M₁ / M₂・オートファジー機能) を横断・縦断的に検討し、各病態の至適炎症・血球マーカーを同定する。
- 4) CKD 発症・進展に影響する単球機能関連遺伝子多型 (遺伝素因) を同定する。

さらに、上記臨床研究成績を裏付ける基礎検討として、糖尿病・肥満モデル動物を用い、単球・M₁ 機能 (M₁ / M₂) による腎障害進展機序を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

登録対象：

- (A) 多施設共同肥満症コホート (JOMS) 糖尿病コホート (J-DOS)：年齢 20～80 歳。
肥満症 (BMI25 以上、二次性肥満症患者を除く)、2 型糖尿病 (HbA1c6.5%以上)
- (B) 一般住民コホート：自治医大コホート (Hum Genet. 2010) の登録例。

観察ポイント：減量前、減量治療 6, 12, 24, 36 ヶ月後。下記の評価項目を測定し、解析する。

臨床評価項目：

1) 主要アウトカム項目：

・複合心血管イベント：心血管死および入院治療が必要な非致死性急性心筋梗塞、非致死性脳卒中、急性冠症候群、大動脈及び末梢動脈疾患、心不全、冠動脈・大動脈・末梢動脈に対する血管形成術、頸動脈内膜剥離術施行

・心腎脳合併症 (心筋梗塞・狭心症・脳卒中・認知機能低下・腎障害等) の新規発症・進展

2) 副次アウトカム項目：

・CKD リスク：a) 推算糸球体濾過量 (eGFR), CKDstage, b) 血中 Cre, 尿中 Alb, Cre, 血中・尿中シスタチン C, 尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP), 尿中 NGAL

・CVD リスク：動脈硬化指標 (PWV/CAVI), 炎症指標 (高感度 CRP)

3) 主要観察項目：血中単球および腎臓組織中の M1/ M2 マーカー

単球マーカー (CD14)、M1 マーカー (TNF- α , IL-6, iNOS, TLR4, CD86)、M2 マーカー (IL-10, CD163, Dectin-1 等)、オートファジー機能 (LC3, ATG5, ATG 7, p62 等のウエスタン解析)。

【単球採取法】ヘパリン採血後、Ficoll-Paque 法にて単核球画分を調製し、磁気細胞分離法 (MACS) にて採取。組織 M はコラゲナーゼ処理後、間質血管細胞群 (SVF) 分画から M を分離。細胞表面マーカーや炎症分子の発現を FACS、免疫組織染色、定量 PCR 等により解析し、炎症作用関連細胞機能 (M1/M2 極性・オートファジー関連蛋白の評価) を行う。

4) 副次観察項目：肥満歴 (生下時, 20 歳時, 過去最高体重) 糖尿病歴、家族歴 (肥満, 生活習慣病, 心血管病など) 生活歴：喫煙, 飲酒、身体組成：体重、BMI、腹囲、血圧、糖脂質代謝：血糖、HbA1c、HOMA-R、アディポサイトカイン

解析方法：

1) 単球・M 機能と CKD・CVD リスクや心血管イベント発症との関連解析より、最も関連のある血球マーカーを同定する。

2) 単球・M 機能と副次評価項目との関連解析。1) 2) 共に、肥満・MetS・糖尿病の有無別に解析する。

(2) 基礎研究

単球機能異常の CKD 進展への影響を明らかにし、CKD 発症予防の至適腎機能指標・単球・M 関連バイオマーカーと新規治療戦略の確立を目指す。本研究期間ではそれに先立ち、腎機能悪化の前段階である肥満・糖尿病に焦点をあて、下記基礎的検討を行う。

高脂肪食負荷マウスと対照マウスの骨髓単球における遺伝子発現の違いを DNA マイクロアレイにより解析し、肥満・糖尿病感受性遺伝子の探索とその機能解析を行う。

上記検証により抽出された遺伝子欠損マウスを作成する。

上記にて作成した、肥満糖尿病感受性遺伝子欠損マウスに対し、高脂肪食を与え、身体組成や糖脂質代謝を検討する。また、腎メサンギウム細胞や腎尿管上皮細胞を始めとする各組織の遺伝子発現レベルや炎症レベルを免疫組織学的・分子生物学的に検討し、病態意義を基礎的に解明する。

4. 研究成果

(1) 臨床研究：

肥満症・糖尿病コホートを基盤に、ヒト末梢血単球機能 (炎症性 M1/抗炎症性 M2 比)、頸動脈硬化巣の形質 (M1/M2 比) 及び脳心血管病・慢性腎臓病リスク因子や心腎脳合併症との関連について横断解析を施行した。その結果、頸動脈内膜剥離術施行患者 24 例 (非糖尿病 12 例、糖尿病 12 例) にて、糖尿病合併により単球及び頸動脈プラークの炎症性が亢進することを見出した。また、M1/M2 マーカーと糖代謝指標との関連解析から、特にプラークの炎症性亢進と糖代謝能悪化とが関連し、さらに単球の炎症性はプラークの炎症性と正相関することを初めて明らかにした。以上より、糖尿病患者にて、単球形質 (M/M2 比) は動脈硬化進展の新規バイオマーカーとなる可能性を見出した (JAtheroscler Thromb, 2016)。また、当該頸動脈内膜剥離術施行患者にて、腎症合併率 (ステージ G3a 以上) には糖尿病有無にて有意差は認められなかったが、G3a 以上の集団においては、糖尿病合併によりプラーク中 TNF- α 陽性細胞率が上昇することを見出し、糖尿病による腎症悪化と動脈硬化進展との密接な関連を認めている。

後述する基礎的検討にて、新たな肥満・糖尿病感受性遺伝子として Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) 遺伝子を申請者らは同定した。TREM2 は主にミクログリアや M に発現する細胞表面タンパク質である。認知症モデルマウスの解析では、TREM2 は脳内では M1 単球由来ミクログリアに高発現することや、脳内の様々な脂質成分と結合し

て炎症性サイトカインを誘導し、病態進展に関わることが報告されており (J Exp Med 2015; Cell 2015)、単球・M 機能 (M1/M2 形質) の新規指標となることが示唆される。また、TREM2 は切断酵素により可溶性 TREM2 (sTREM2) として血中に放出される。そこで、申請者らは、肥満症・糖尿病コホートにて、血中 sTREM2 の測定を行い、血中 sTREM2 濃度と各アウトカム指標との横断解析を施行した。その結果、非肥満糖尿病患者にて、血清 sTREM2 が認知機能低下の新規バイオマーカーとなる可能性を明らかにした (Diabetes Metab 2019)。

現在、上記横断的な検討における知見を基盤とし、肥満・糖尿病合併慢性腎臓病 (CKD) の発症・進展における TREM2 の病態生理学的意義の解明について、血清 sTREM2 と CKD リスク因子の経年的な長期 (5 年以上) 追跡調査を行い、データベースを構築している。また、一般住民コホートにて、血清 sTREM2 の測定を進めている。

(2) 基礎研究:

高脂肪食負荷による肥満・糖尿病モデルマウスの骨髄における網羅的遺伝子発現解析から、肥満・糖尿病により発現が約 2 倍亢進する、新たな肥満・糖尿病感受性遺伝子として TREM2 遺伝子を同定した。TREM2 は主に単球やミクログリアに発現し、その機能 (M1/M2 比) との関連の他、ゲノムワイド関連解析から認知症との関連も示唆されている。また、疫学的にも認知症発症・進展と腎機能悪化との関連が報告されている。よって、本知見から、肥満・糖尿病による単球・ミクログリアや腎臓在住 M 機能 (M1/M2 比・TREM2 レベル) の悪化が腎機能悪化と密接に関わることが示唆され、M1/M2 比に加え、TREM2 は、単球・M 機能改善を介した腎機能改善のための新規標的となる可能性がある。

さらに、申請者らは TREM2 欠損マウスを作成に成功した。当該マウスに対する高脂肪食負荷による検討から、TREM2 欠損マウスにおけるインスリン抵抗性悪化の抑制効果を認め、さらに TREM2 欠損マウスの脂肪組織では TNF や IL-6 の発現が有意に低下を認めた。以上より、TREM2 はインスリン抵抗性の増悪や脂肪組織の慢性炎症、さらには腎障害に関連する可能性が示唆され、今後、脳・心臓・腎臓の連動的な炎症亢進・機能低下に対する、単球・M の M1/M2 極性や TREM2 の関連性を明らかにできる可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- 1) Tanaka M, Yamakage H* (*equal contribution), Masuda S, Inoue T, Ohue-Kitano R, Araki R, Matoba Y, Saito M, Nagaoka T, Yonezawa K, Tanaka T, Suzuki M, Sawamura M, Nishimura M, Odori S, Wada H, Kotani K, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N. Serum soluble TREM2 is a potential novel biomarker of cognitive impairment in Japanese non-obese patients with diabetes. *Diabetes Metab* 45(1):86-89, 2019.
- 2) Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, Inoue T, Hirakawa Y, Kusakabe T, Shibata M, Teraoka T, Kitazono T, Kanba S, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. Serum soluble TREM2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. *Ann Neurol* 85(1):47-58, 2018.
- 3) Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Shibata M, Inoue T, Kusakabe T, Satoh-Asahara N, Ninomiya T. A potential novel pathological implication of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 2 in insulin resistance in a general Japanese population: The Hisayama study. *Diabetes Res Clin Pract* 146:225-232, 2018.
- 4) Tanaka M, Masuda S, Yamakage H, Inoue T, Ohue-Kitano R, Yokota S, Kusakabe T, Wada H, Sanada K, Ishii K, Hasegawa K, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Role of serum myostatin in the association between hyperinsulinemia and muscle atrophy in Japanese obese patients. *Diabetes Res Clin Pract* 42:195-202, 2018.
- 5) Ohue-Kitano R, Yasuoka Y, Goto T, Kitamura N, Si-Bum P, Kishino S, Kimura I, Kasubuchi M, Takahashi H, Li Y, Yeh Y-S, Jheng H-F, Iwase M, Tanaka M, Masuda S, Inoue T, Yamakage H, Kusakabe T, Tani F, Shimatsu A, Takahashi N, Ogawa J, Satoh-Asahara N, Kawasa T. α -Linolenic acid-derived metabolites from gut lactic acid bacteria induce differentiation of anti-inflammatory M2 macrophages through G protein-coupled receptor 40. *FASEB J* 32(1):304-308, 2018.
- 6) Inoue R, Ohue-Kitano R, Tsukahara T, Tanaka M, Masuda S, Inoue T, Yamakage H, Kusakabe T, Hasegawa K, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Prediction of functional profiles of gut microbiota from 16S rRNA metagenomic data provides a more robust evaluation of gut dysbiosis occurring in Japanese type 2 diabetic patients. *J Clin Biochem Nutr* 61(3):217-221, 2017. 10.3164/jc.17-44
- 7) Inoue T, Tanaka M, Masuda S, Ohue-Kitano R, Yamakage H, Muranaka K, Wada H, Kusakabe T, Shimatsu A, Hasegawa K, Satoh-Asahara N. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1862(5):552-560, 2017. 10.1016/j.bbalip.2017.02.010
- 8) Tanaka M, Yamakage H, Masuda S, Ohue-Kitano R, Kusakabe T, Satoh-Asahara N. A novel TREM2-mediated link between diabetes and cognitive impairment: Recent findings and future perspectives. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 7(5):380, 2017. 10.1007/s00380-017-1026-z

- 9) Tanaka M, Masuda S, Matsuo Y, Sasaki Y, Yamakage H, Muranaka K, Wada H, Hasegawa K, Tsukahara T, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Hyperglycemia and inflammatory property of circulating monocytes are associated with inflammatory property of carotid plaques in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Atheroscler Thromb* 23(10):1212-1221, 2016.
- 10) Satoh-Asahara N, Ito H, Akashi T, Yamakage H, Kotani K, Nagata D, Nakagome K, Noda M. A patient-held medical record integrating depression care into diabetes care. *Jpn Clin Med* 7:19-22, 2016. 10.4137/JCM.S39766

〔学会発表〕(計 12 件)

- 1) 井上隆之、田中将志、山陰一、浅原哲子、他。認知症予知因子・TREM2 の脂肪細胞における病態意義の検討。第 39 回日本肥満学会 2018。
- 2) 山陰一、田中将志、浅原哲子、他。肥満・糖尿病患者におけるポジティブ心理要因と生活習慣病コントロールとの関連 - 前向きコホート研究 -。第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 2018。
- 3) 浅原哲子、田中将志、山陰一、他。肥満・糖尿病における新規認知症予知指標・TREM2 の病態意義 - 国立病院機構多施設共同研究 -。第 91 回日本内分泌学会学術集会 2018。
- 4) 山陰一、村中和哉、小谷和彦、浅原哲子、他。国立病院機構多施設共同前向き肥満症コホート研究における CVD 予測指標としての CAVI の有用性。第 38 回日本肥満学会 2017。
- 5) 田中将志、山陰一、小谷和彦、浅原哲子、他。糖尿病・肥満における新規認知症予知バイオマーカーの検討 -TREM2 の病的意義の解明-。第 38 回日本肥満学会 2017。
- 6) 井上隆之、山陰一、浅原哲子、他。3 不飽和脂肪酸による SIRT1 経路を介したミクログリア活性抑制。第 38 回日本肥満学会 2017。
- 7) 山陰一、小谷和彦、浅原哲子、他。肥満症患者における心血管疾患発症リスク因子としての高尿酸血症 - 多施設共同前向き肥満症コホート -。第 90 回日本内分泌学会 2018。
- 8) 田中将志、山陰一、小谷和彦、浅原哲子、他。糖尿病における認知機能低下・認知症の発症予知バイオマーカーの探索-TREM2 の病態生理学的意義の解明-。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会 2017。
- 9) 井上隆之、山陰一、浅原哲子、他。マウス活性化ミクログリアにおける 3 不飽和脂肪酸による SIRT1 を介した炎症抑制作用機序の解明。第 90 回日本内分泌学会 2017。
- 10) 田中将志、山陰一、小谷和彦、浅原哲子、他。糖尿病・肥満における新規認知症予知バイオマーカー-血清 TREM2 の病態意義の解明-。第 90 回日本内分泌学会 2017。
- 11) 山陰一、村中和哉、小谷和彦、浅原哲子、他。CAVI は肥満症患者の心血管疾患発症予測マーカーとなる - 多施設共同前向き肥満症コホート -。第 37 回日本肥満学会 2016。
- 12) 田中将志、山陰一、浅原哲子、他。糖尿病における末梢血単球と頸動脈プラーク浸潤マクロファージの M1/M2 形質連関。第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 2016。

〔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：小谷 和彦

ローマ字氏名：Kazuhiko Kotani

所属研究機関名：自治医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：60335510

研究分担者氏名：浅原 哲子

ローマ字氏名：Noriko Satoh-Asahara

所属研究機関名：国立病院機構京都医療センター

部局名：内分泌代謝高血圧研究部

職名：部長

研究者番号(8桁): 80373512

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 菅波 孝祥

ローマ字氏名: Takayoshi Suganami

研究協力者氏名: 八幡 兼成

ローマ字氏名: Kensei Yahata

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。