

令和元年6月15日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11269

研究課題名（和文）油層動態に基づく涙液層の形成・破壊の分子メカニズムの解明とその臨床応用

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism for the formation and breakup of tear film based on lipid layer dynamics and its clinical application

研究代表者

横井 則彦（YOKOI, NORIHIKO）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：60191491

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）：油層と液層からなる涙液層が眼の表面で広がりやすく、容易に崩れないことは、視機能や眼の快適さを維持する上で重要であり、ドライアイは、涙液層が崩れやすいことを特徴とする。我々は、涙液層の安定性や眼表面の上皮細胞の水濡れ性に基づいて、開眼後の涙液層の挙動を観察することで、涙液層の破壊パターンが理論的にも実際のドライアイでも6つ存在することを明らかにした。そして、この分類に基づいて、ドライアイは、涙液減少型、水濡れ性低下型、蒸発亢進型の3つの病型に分類することが可能であった。また、この分類は、ソフトコンタクトレンズ上の涙液層の破壊パターンの分類にも応用可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在ドライアイは、さまざまな要因により角膜上で涙液層が破壊しやすくなって、眼不快感や視機能異常をきたす疾患と定義されている。我が国では、涙液層と上皮細胞からなる眼表面に不足する成分を補うことで、涙液層の破壊を防いでドライアイを治療する点眼液が発達し、眼表面の層別治療と名付けられている。眼表面の層別治療を的確に行うためには、眼表面の層別診断が必要となるが、本研究で、涙液層の破壊が生じるメカニズムが明らかにされたことにより、その診断が可能となり、実際の臨床の発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：Characteristics of easy expansion with uneasy breakup of tear film which comprises lipid layer and aqueous layer is essential to the maintenance of vision and comfortableness of the eye. Dry eye is characterized by easy breakup of tear film. The current research demonstrated that the tear film breakup patterns can be classified into 6 types theoretically and in the real eye, through the observation of tear film dynamics after eye is opened, taking tear film stability and wettability of ocular surface epithelium into consideration. Based on the classification of tear film breakup, it was found that dry eye can be classified into three types including aqueous tear deficiency, decreased wettability and increased evaporation. This classification was found also to be applicable to the classification of the breakup patterns for the pre-soft contact lens tear film.

研究分野：眼科学

キーワード：涙液層 安定性 涙液油層 涙液液層 涙液層動態 角膜上皮 水濡れ性 ソフトコンタクトレンズ

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

1. 研究開始当初の背景

眼表面は、涙液層と直下の上皮層によって構成されるが、涙液層は、角膜表面に平滑な光学面を形成することで、視機能の維持に貢献している。また、涙液層は、角膜表面を安定して被覆することにより、上皮細胞の乾燥を防ぎ、上皮に各種の栄養を供給しながら、眼の恒常性を維持している。そのため、涙液層の障害は上皮の障害を引き起こし、視機能を障害しうる。

近年、涙液層は油層と液層の2層構造としてとらえられるようになり、油層は、マイボーム腺から分泌される非極性の脂質 (meibum) とリン脂質を含む極性脂質から構成され、液層は、水分と結膜の杯細胞から分泌される分泌型ムチン (MUC5AC) を主成分とする。一方、眼表面の上皮表面には、膜型ムチン (MUC1, 4, 16) が発現して上皮の水濡れ性を保ち、油層、液層と共に、涙液層の重要な特性である「安定性」を維持しており、我々は、開眼時の液層がゲル構造をとりながら、涙液層の安定性に寄与することを明らかにした¹⁾。

開眼後、角膜上に涙液層が完成するまでの液層の動態は、油層動態の影響を大きく受ける。すなわち、液層は、開眼時に上方の涙液メニスカスの毛管圧により、膜型ムチンの水濡れ性を利用して角膜上に塗りつけられる。しかし、油層には毛管圧が働かないため、開眼直後、油層に厚みの勾配 (表面圧勾配) が生じ、この表面圧勾配が駆動力となって油層の上方伸展が引き起こされて液層を上方に移動させる。その結果、角膜上に平滑な涙液層が形成され、さらなる開眼の維持により液層の水分の移動 (蒸発など) が生じて涙液層は破壊する。このように、涙液油層の伸展動態は、角膜上に涙液層が形成される上で重要な役割を果たすが、我々は、meibum が粘弾性特性を有すること¹⁻⁵⁾、涙液油層の伸展動態がレオロジーの Voigt model で記述できること⁵⁾、および、画像相関法と Voigt model で油層の伸展初速度が測定できることを世界で初めて示した¹⁾。また、涙液油層の伸展初速度が涙液貯留量と正の相関を示すことから、初速度と涙液層破壊時間を用いることでドライアイを分類できる可能性がでてきた。さらに、正常眼と異常な meibum を有するマイボーム腺機能不全 (MGD) の眼から meibum を採取して、その粘弾性特性を比べると、正常では保たれている油層の弾性特性が、異常 meibum では失われて、粘性が優位になっており、それにより涙液層の破壊が促進される可能性がでてきた⁴⁾。我々が見出した、涙液油層がその弾性特性によって涙液層の破壊を抑制する可能性は、これまで信じられてきた涙液油層機能についての常識が、液層の水分の蒸発抑制を介した涙液層の安定化であったことから大きなインパクトを与えた (Chemistry World News, June 6, 2015)。それに加えて、近年、油層研究の領域では、油層の蒸発抑制説に疑問が投げかけられる報告が散見されるようになってきており⁶⁾、一方の臨床領域では、今なお、涙液油層の機能は蒸発抑制にあるとされ、MGD による油層の異常が蒸発亢進型ドライアイの主要メカニズムの1つとなっているため、我々の理論は、涙液油層の基礎研究領域のみならず、涙液の臨床を大きく根底から大きく変える可能性を持っている。

我々は、これまで、眼表面の涙液貯留量を涙液メニスカスの曲率半径 (R) を指標として評価する方法 (ビデオメニスコメトリ法⁷⁾) および、涙液油層動態を観察⁸⁾しながら涙液層の破壊時間を非接触で測定する⁹⁾方法 (ビデオインターフェロメトリ法) を共同開発し、涙液を量と質の2つの観点から非侵襲的、定量的に評価しうる方法を有している。一方、研究協力者である Georgiev 博士は、界面化学の手法を駆使する meibum 研究の世界的エキスパートであり、既に meibum の特性を界面化学の手法を用いて明らかにし、多くの実績がある^{10, 11)}。

涙液層の破壊はドライアイの中心メカニズムの1つであるとされ、我々の研究チームは、涙液層がその形成において、開眼に伴う液層の角膜への塗りつけ、油層の上方伸展、涙液層が完成した後の3つの過程で、涙液の水分量減少、上皮の水濡れ性低下、油層の弾性特性の低下により破壊するという界面化学に基づく理論を構築し、実際の眼においてもその可能性を示唆している。従って、油層動態に基づく涙液層の形成・破壊の分子メカニズムをさらに解明できれば、ドライアイの概念、分類、診断、治療を根本から変える新しい視点を生みだし、かつ、そこで得られる涙液層の破壊分類は、臨床に応用できるものになると考える。

【文献】1) Yokoi N, et al. Ocul Surf 2014;12. 2) Georgiev GA, Yokoi N, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52. 3) Georgiev GA, Yokoi N, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53. 4) Georgiev GA, Yokoi N, et al. Soft Matter 2014;10. 5) Yokoi N, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49. 6) Cerretani CF et al. Adv Colloid Interface Sci 2013;10. 7) Yokoi N, et al. Arch Ophthalmol 2004;122. 8) Yokoi N, et al. Am J Ophthalmol 1996;122. 9) Ishibashi T, Yokoi N, et al. J Glaucoma 2003;12. 10) Georgiev GA, et al. Colloids Surf B Biointerfaces 2010;78. 11) Ivanova S, et al. Int J Mol Sci 2015;16.

2. 研究の目的

角膜表面の涙液層の形成には、開眼時の角膜への液層の塗りつけに続く油層の上方伸展が重要であり、それを経て平滑な涙液層が角膜表面に形成されて、眼の光学特性が維持される。これまで、涙液油層の主な機能は、液層の水分蒸発の抑制を介する涙液層の安定性維持と考えられてきたが、我々は、油層の弾性特性が、液層の上方移動とその破壊抑制を導き、それが涙液層の安定性維持機構である可能性を示した。そこで本研究では、各種病態で油層機能の意義を解明し、油層動態に基づく涙液層の形成・破壊の分子メカニズムを構築してその臨床応用を図る。また、健常眼と各種のドライアイを対象に低侵襲的に量と質の観点から涙液層の各層と上皮を評価し、涙液油層の動態を考慮した涙液層の破壊分類を確立する。次に、対象から得た涙

液および meibum を界面化学の手法を用いて、その物理特性を解析し、涙液層の破壊を来す分子メカニズムを解明する。さらに、培養角膜上皮やコンタクトレンズを用いて、表面の水濡れ性を变化させたモデルを作成し、涙液層と表面の水濡れ性との相互作用を明らかにし、それを回復させる方法について検討する。

3. 研究の方法

施設の倫理委員会の承認を得たのち、健常者、および、各種ドライアイ患者 [涙液減少型ドライアイ、および、BUT (breakup time) 短縮型ドライアイ] および MGD 患者から文書同意を得、ビデオインターフェロメータを用いて、開瞼に伴う涙液油層の伸展像を録画して、画像相関法と Voigt model を用いて、涙液油層の伸展動態を解析する。また、涙液層の安定性を開瞼維持による涙液層破壊時間でインターフェロメータを用いて測定し、油層伸展に伴う涙液層の形成に基づく破壊パターンの分類を行う。さらに、ビデオメニスコメータを用いた涙液貯留量の評価、フルオレセイン BUT (breakup time) の測定、生体染色を用いた眼表面上皮障害の評価、および、マイボグラフィを用いたマイボーム腺の評価、涙液分泌機能検査 (シルマーテスト 1 法) を行う。以上の in vivo の評価によって、次の in vitro での評価で得られる指標との関連を解析する上で必要となる各種病態における涙液層および眼表面上皮の異常の評価を行う。

低侵襲的に採取した涙液およびマイボーム腺油脂 (meibum) ならびに涙液の油脂の界面化学的手法による解析 (in vitro 評価) では、同一対象 (健常者、MGD 患者、各種ドライアイ患者) から、文書同意を得たのち、涙液と meibum を低侵襲的に採取して保存し、ソフィア大学物理学教室の Georgiev 博士の主導のもと in vitro の評価を行う。健常眼、BUT 短縮型ドライアイでは、眼瞼縁に貯留した油脂とマイボーム腺から圧出される油脂 (meibum) についても比較検討する。MGD 眼では、拇指による眼瞼の圧迫あるいは、治療の一環としてマイボーム腺圧迫鉗子にて圧出される meibum を採取する。輸送された油脂は、Langmuir-Blodgett trough に浮かべ、不溶性の油膜を形成させる。油膜に対してヒトの瞬目をシミュレートした伸展・圧縮操作を加え、伸展・圧縮時の油膜の挙動を、油膜面積 - 表面圧の測定、および、レオロジー解析、BAM を用いたリアルタイムの動態観察により評価する (下図)。また、涙液については、Georgiev 博士が完成させた新手法 (submicroliter tear droplet technique) により、接触角、蒸発率を調べ、界面化学の側面から涙液を評価する。

以上の in vivo 評価と in vitro 評価の解析結果を照合し、人眼において涙液破壊パターンを決定する in vivo および in vitro の要因を検討すると共に、涙液油層動態に基づく涙液層の破壊の分子メカニズムを考察する。

水濡れ性低下による涙液破壊のメカニズムを in vivo で検討することは、現状として困難であるため、角膜上皮の水濡れ性についての研究は、in vitro で行う。培養ヒト角膜上皮細胞に対して好中球エラストラーゼを投与して、膜型ムチン (MUC16) を障害する (Shedding させる) ことで上皮の水濡れ性を变化させ、Axisymmetric sessile bubble shape analysis technique による動的接触角測定によって評価し、MUC16 発現の免疫組織学的検討を同時に行って膜型ムチンによる角膜上皮の水濡れ性の制御機構についての知見を得る。また、水濡れ性を改善する薬剤についても検討する。

コンタクトレンズ表面をモデルにした水濡れ性評価の検討では、表面特性の異なる各種ソフトコンタクトレンズ (SCL) 素材を装着させた眼において、瞬目に伴う涙液層の破壊像の分類を行い、コンタクトレンズの水濡れ性を動的接触角で測定して、涙液破壊をもたらずメカニズムを解明し、人眼での SCL 上の涙液層の破壊パターンとの関係を検討する。

涙液層の破壊と視機能の関連の検討では、開発中のビデオトポグラフィを用いて、油層動態に基づく涙液層の破壊とプラチドリングの経時的な乱れとの関連を定量的に解析する方法を完成し、涙液層破壊と視機能異常との関連を解明し、涙液層破壊をトポグラフィで非侵襲的に評価しうるシステムを完成させる。

4. 研究成果

研究協力者 (Georgi Georgiev, PhD, Sofia University, Sofia, Bulgaria) との詳細な議論を経た結果、界面化学の理論に基づいて、開瞼からその維持において、まず、5 つの涙液層の破壊パターンが存在しうることを予想した。そこで、涙液層の液層の挙動を反映するフルオレセインの瞬目に伴う動態および、その破壊パターンが、上記 5 つの破壊パターンのいずれかを示す各種ドライアイ [涙液減少型ドライアイ、および、BUT (breakup time) 短縮型ドライアイ] を対象に、施設の倫理委員会の承認、および、検査対象からの文書同意を得た上で、ドライアイ症状の種類と程度、涙液油層の干渉グレードおよび伸展グレード、非侵襲的涙液層破壊時間、フルオレセイン破壊時間、角結膜上皮障害スコア、シルマーテスト I 法を検査して評価し、それらの結果から、5 つの破壊パターンの相違を、判別解析を用いて検討した。その結果、界面化学の理論に基づいて、メカニズム的に異なる 5 つの涙液層の破壊パターン (BUP) (Area break, Line break, Spot break, Dimple break, Random break) が存在することが明らかになり、Area break および Line break は、涙液減少型ドライアイ (ATDDE) (Area break は、ATDDE の重症、Line break は、ATDDE の中等症まで) の BUP に、Spot break および Dimple break は、水濡れ性低下型ドライアイ (DWDE) の BUP に、Random break は、蒸発亢進型ドライアイ (IEDE) の BUP

に相当することが分かった。そして、この結果は、涙液層の BUP の評価が、ドライアイのサブタイプ分類の診断、眼表面の不足成分の看破 (Area break, Line break は、水分減少、Spot break, Dimple break は、膜型ムチン、中でも MUC16 の異常、Random break は、油層あるいは、液層の MUC5AC の異常) および不足成分を補うドライアイ治療の指針となることを示すものと考えられた。近年、眼表面に不足する成分を補うことで、ドライアイの中心メカニズムである涙液層の破壊を防止し、ドライアイ症状を緩和するドライアイ治療の考え方は、眼表面の層別治療として位置づけられており、今回見出した BUP は、ドライアイにおいて、涙液層の破壊をもたらしている眼表面の不足成分を看破する眼表面の層別診断法として役立つと考えられた。また、その後の研究により、開瞼維持により、Line break と Random break が急速拡大する新しい BUP [Line break with rapid expansion (LB with RE), Random break with RE (RB with RE)] が存在することが分かり、LB with RE は、しばしば上皮障害がなく、BUT 短縮型ドライアイに分類されることから、水分減少よりも、むしろ、MUC16 の異常がより病態にかかわる BUP であると考えられた (さきの 5 つと合わせると 6 つの BUP が区別されることになる)。さらに、角膜において部分的な Area break を示す涙液層の破壊パターン (partial Area break; area break の亜型) が存在することも分かり、以上をまとめると、6 つの涙液層の BUP を見れば、ドライアイの 3 つのいずれかのサブタイプ分類が可能になることが明らかになってきた。さらに、ドライアイのサブタイプでは、BUT 短縮型ドライアイに比べて、涙液減少型ドライアイで、瞬目時の摩擦亢進の病態がより大きく関与することが明らかになった。さらに、病態に基づく BUP 分類の応用として、結膜弛緩症に対する手術の前・後で、涙液層の破壊パターンが変化すること、および、その変化に、結膜弛緩症に伴う異所性涙液メニスカスが影響している可能性が分かってきた。

一方、角膜表面における BUP の研究成果を応用して、SCL 表面の涙液層の破壊パターンを検討したところ、SCL 表面の涙液層が 6 つの破壊パターン [角膜上で見られる 5 つの基本パターンに加えて新たな BUP (thin aqueous layer break)] が存在すること、および、SCL 表面の涙液層の BUP が、SCL 表面の水濡れ性に大きく依存して大きく広がることが明らかになった。

研究協力者との基礎研究では、重層化した培養角膜上皮細胞に好中球エラストラーゼを作用させて、膜型ムチン (MUC16) を shedding させ、上皮細胞表面の接触角を気泡法で評価すると、上皮表面の水濡れ性が低下することから、MUC16 が上皮の水濡れ性を維持していること、および、ジクアホソルナトリウムがそれを改善することが明らかにされた。また、cationic emulsion が点眼されると、涙液油層の厚みが増加し、弾性特性が増加し、ともに、涙液層の安定性を高めることにつながる可能性が示唆された。さらに、瞬目の多いイヌ科やネコ科の動物では、油層が人と同じ弾性優位の特性を有することが示された。

また、SCL 表面の水濡れ性に関する共同研究者との基礎研究では、SCL 表面の乾燥時間が長くなると、気泡法や液滴法で評価する水の接触角が大きくなる (すなわち、SCL 表面の水濡れ性が悪くなる) こと、および、その水濡れ性の特性に SCL の素材の違いが大きく影響することが明らかになった。

ビデオトポグラフィを用いた臨床研究では、涙液層の BUP のそれぞれが、プラチドリングの経時的な乱れの定量評価法によって評価しうる可能性が生まれてきた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- 1) Eftimov P, Yokoi N, Peev N, Georgiev GA. Impact of air exposure time on the water contact angles of daily disposable silicone hydrogels. *Int J Mol Sci* 20(6), 2019. doi: 10.3390/ijms20061313. (査読あり)
- 2) Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 63(2):127-136, 2019. doi: 10.1007/s10384-018-00645-4. (査読あり)
- 3) Yokoi N, Georgiev GA. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59(14): DES13-DES22, 2018. doi: 10.1167/iov.17-23700. (査読あり)
- 4) Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: A contemporary perspective. *Exp Eye Res* 163(10):17-28, 2017. doi: 10.1016/j.exer.2017.03.013. (査読あり)
- 5) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 15(3): 438-510, 2017. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. (査読あり)
- 6) Georgiev GA, Yokoi N, Nencheva Y, Peev N, Daull P. Surface Chemistry interactions of cationorm with films by human meibum and tear film compounds. *Int J Mol Sci* 18(7): 1-17, 2017. doi: 10.3390/ijms18071558. (査読あり)
- 7) Yokoi N, Georgiev GA, Kato H, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, Tsubota K, Kinoshita S. Classification of fluorescein breakup patterns: A novel method of differential diagnosis for dry eye. *Am J Ophthalmol* 180(8): 72-85, 2017. doi:

- 10.1016/j.ajo.2017.05.022. (査読あり)
- 8) Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Liu Z. Asia Dry Eye Society. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: A consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 15(1): 65-76, 2017. doi: 10.1016/j.jtos.2016.09.003. (査読あり)
 - 9) Eftimov P, Yokoi N, Tonchev V, Nencheva Y, Georgiev GA. Surface properties and exponential stress relaxations of mammalian meibum films. *Eur Biophys J* 46(2): 129-140, 2017. doi: 10.1007/s00249-016-1146-x. (査読あり)
 - 10) 横井則彦. ドライアイ診療のための涙液層のブレイクアップ分類最前線. *あたらしい眼科* 34: 315-322, 2017. (査読なし)

〔学会発表〕(計9件)

- 1) Yokoi N. TFOD and TFOT (Tear-film-oriented diagnosis and therapy). 17th Spanish Cornea Society. 2019年3月1日, Madrid, Spain (招待講演)
- 2) Yokoi N. Essentials of TFOD and TFOT for dry eye. Vietnam Ophthalmological Society Congress 2018. Ho Chi Minh City, Vietnam, 2018年11月9日, Ho Chi Minh City, Vietnam (招待講演)
- 3) Yokoi N. Recent advances in TFOD and TFOT for dry eye. 120th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society. 2018年11月3日, Seoul, Korea (招待講演)
- 4) Yokoi N. Tear film dynamics on the cornea and the SCL and their relation to dry eye. Collaborative Meeting School of Optometry, Department of Optics and Spectroscopy, St. Kliment Ohridski University of Sofia. 2017年5月11日. Sofia, Bulgaria (招待講演)
- 5) Yokoi N. Tear film dynamics on the cornea and the SCL and their relation to dry eye. Collaborative Meeting Department of Biomedical Engineering and the Optics and Photonics, Wroclaw University of Science and Technology. 2017年5月9日. Wroclaw, Poland (招待講演)
- 6) Yokoi N. Rethinking of the function of TFLL and the possible effect of cationic emulsion eye drops on the TFLL. Asia Dry Eye Summit 2016. 2016年11月18日. Xiamen, China (招待講演)
- 7) Yokoi N. Diagnosis of dry eye based on tear dynamics. Autumn Scientific Meeting of the Taiwan Academy of Ophthalmology. 2016年9月25日. Taipei, Taiwan (招待講演)
- 8) Yokoi N, Georgiev GA, Kato, Komuro A, Sonomura Y, Sotozono C, Tsubota T, Kinoshita S. Relationship between fluorescein breakup patterns and clinical manifestations in dry eye 8th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance. 2016年9月10日. Montpellier, France (国際学会)
- 9) Daull P, Yokoi N, Nencheva Y, Georgiev GA. Surface interactions of cationic nanoemulsions with human meibum films. 8th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface: Basic Science and Clinical Relevance. 2016年9月8日. Montpellier, France (国際学会)

〔図書〕(計3件)

- 1) 横井則彦. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改定第3版. 総ページ 235 頁. 診断と治療社 2018年 (査読なし)
- 2) 横井則彦. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版. 総ページ数 1734 頁. 日本医事新報 2017年 (査読なし)
- 3) 横井則彦. マイボーム腺機能不全(MGD)の診断と治療. 総ページ数 223 頁. 金原出版 2016年 (査読なし)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名 :Georgi AS Georgiev

ローマ字氏名 :GEORGI AS GEORGIEV

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。