

令和3年1月27日

国立研究開発法人
国立循環器病センター理事長 殿

大阪大学総長
西尾 章治郎

PNAS 論文の Fig. 1 に関する調査結果について

【経緯等】

大阪大学医学部附属病院の元医員（A氏）による研究不正を受けて、研究公正委員会に本調査委員会を設置して、患者情報に基づいて作成された下記の調査対象論文の Fig. 1 に関する研究不正の有無について調査を行うこととした。

(1) 調査対象論文

Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells

Article in Proceedings of the National Academy of Sciences March 2015

(2) 経過

令和2年7月27日 研究公正委員会において本調査の実施を決定

8月1日 本調査委員会の設置

8月4日～12月15日 本調査委員会（5回開催）

11月30日 研究公正委員会（調査状況の確認）

12月25日 研究公正委員会（調査報告書のとりまとめ）

【本調査委員会の構成】

学外委員 4名、 学内委員 2名

【本調査委員会による調査】

1. 調査方法

論文 Fig. 1 の作成に使用した 467 症例のデータ（以下、「論文データ」という。）及び当該症例のカルテに記載されているデータ（以下、「カルテデータ」という。）の突合、並びに共著者からのヒアリングを経て、データの差異の状況確認を実施。当該差異による図表（Fig. 1）への影響を検証し、研究不正の有無について審議を行った。

2. 関係資料の収集

(1) 関係資料の収集

1) Fig. 1 の作成関連データとして以下の資料。

- ① A 氏より阪大医局に提出されたデータ (0 次データ)
- ② 阪大病院・刀根山医療センターで各々精査したデータ (1 次データ・阪大 133 症例、刀根山医療センター334 症例)
- ③ 1 次データを統合した解析用データ (467 症例の「論文データ」)
- ④ Fig. 1 B のマッチング症例の選別データ (統計解析データ)

2) 上記に加えて、阪大病院及び刀根山医療センターから提出されたカルテデータを記した資料。

2. 資料の精査

(1) 論文データの確認

467 症例の論文データの内容 (hANP 投与の有無、年齢、性別、組織型、病期、術前 BNP 値、手術日の 7 項目) を確認。また、この 467 症例は、0 次データから除外基準に該当する症例を除いた 515 症例から BNP 値欠損者に該当する者が除外されていたことを確認した。

(2) カルテデータの確認と時点修正

- 1) 刀根山医療センターでは 2012 年から完全電子カルテ化が行われており、2011 年以前のデータについては電子カルテに移行されたデータ及び回収できた紙カルテでの確認となっている。結果的に BNP 値 50 例で確認ができないものがあった。
- 2) また、例えば、再発確認日が 2013 年 2 月以降とされている症例は、2013 年 1 月末時点では再発が確認されていなかったものとして時点修正を行う必要があった。

(3) 論文データとカルテデータ (時点修正後) の突合確認

- 1) 論文データと時点修正後のカルテデータについて、上記(1)に記載の 7 項目及び「再発の有無」についてデータを照合した結果、合計 41 件の差異を確認した。
- 2) このほか、刀根山医療センターの症例で重複症例が 5 例 (hANP 非投与群：第 2 癌の手術情報) あること、術後 BNP 値が使われた 1 例を確認した。また、1 つの症例において、年齢、性別、組織型、病期、手術日、再発の有無、hANP 投与の有無が、他の症例のデータと置き換わっていることを確認した。

3. 調査委員会による審議及び調査結果

(1) 関係資料の検討

- 1) 論文データについては、カルテデータ (時点修正後) との差異が見られるもの

の、その多くが hANP 非投与群において「再発なし」とされていたが、実際は「再発があった」というものや、手術日の相違などであった。また、解析作業の過程で 1 症例の患者背景が置き換わったものが見られたが、これらは最終結論に大きな影響を与えるものではなく、また、その内容は hANP 投与群の優位性を相対的に高めるようなものではなかった。このため意図的に結論が有利になることを目的とした改ざんやねつ造があったとは断言できないと考えられる。

- 3) 論文データ 467 症例は、総データから除外基準に合致する症例を除いた 515 症例から BNP 値測定欠損例 (48 例) を除外し、適切に抽出されていたと考えられる。
- 4) データの差異のほかに、論文では 2007 年 8 月～2011 年 12 月に手術をした患者データを使っている旨の説明があるが、エクセルデータではその期間外のデータが含まれていた。A 氏等から論文における記載の誤りであったことを確認した。
- 5) また、論文に観察期間の定義が明記されておらず、中央値等が導き出せなかった。そのため観察期間の定義について照会し、その回答に基づき算出したが、論文記載の数値は導き出せなかった。

(2) データの検証 (Table S1 と Fig. 1 の作成)

- 1) 論文データとカルテデータ (時点修正後) とで差異があることから、当該論文に
関与していない医学統計学を専門とする研究者に、カルテデータ (時点修正後) を
用いた Table S1 及び Fig. 1 の再解析を依頼した。
- 2) 再解析の結果として以下の報告があった。

① オリジナルコホート

- ・群別の背景の集計 (論文 Table S1 の左側に対応)

データの修正に伴い厳密には一致していないが、大きく各群の研究対象が異なっている訳ではないと考えられる。

- ・生存曲線の比較 (論文 Fig. 1. A に対応)

データの修正に伴い、logrank 検定の結果、2 年無再発割合、1, 2, 3 年次の生存例数 (Kaplan-Meier 曲線の下に示された例数) は一致しないが、大きな乖離はなく、統計的に有意な差が示されている。

② PS-matched コホート

- ・群別の背景の集計 (論文 Table S1 の右側に対応)

オリジナルコホートの場合と同様に厳密には一致していないが、傾向スコアマッチングにより被験者背景の二群間でのアンバランスが Table S1 に示されている場合と同程度に改善されている。

- ・生存曲線の比較 (PNAS 論文 Fig. 1. B に対応)

傾向スコアにより背景のアンバランスを調整した上でも統計的に有意な差が示されている。

- 3) 以上のように再解析の結果からは、論文に使われたデータとカルテデータ（時点修正後）との相違は Fig. 1 の結果の妥当性を損なうものではないことが確認された。

【特定研究不正の有無についての認定等】

(1) 特定研究不正の有無についての認定

特定研究不正はなかったと判断する。

(2) 判断に至った理由等

Fig. 1 に関して、論文データとカルテデータの精査の結果、一部にデータの差異が見られ、カルテデータ（時点修正後）によるグラフの再現等を実施したところ、一部で不一致がみられたが、以下のとおりであると考ええる。

- ① 論文データとカルテデータ（時点修正後）は 98.9%の一致率であり、後ろ向き研究ではデータ確認の際にミスが起こり得ると考えられること。
- ② データの差異の内容は、論文の結論を有利に導くようなものではなかったこと。
- ③ 再現したグラフとの不一致の内容は論文の結論に大きな影響を与えるものではないと考えられること。

以上のことから、故意または研究者としてわきまえるべき基本的な注意義務を著しく怠ったものとはいえず、特定研究不正はなかったと判断した。

(3) その他

データの不備（観察期間の定義がなされていないために中央値が再現できない点、並びに、論文に記載された時期と異なる時期に手術した例が含まれている点）について、著者に論文の訂正等の適切な対応を求める必要があると考える。また、今回、解析の過程で論文データとカルテデータの差異が発生していることを踏まえ、研究データの管理のより一層の徹底を部局長に求める。