

研究活動の不正行為及び倫理指針不適合に関する調査結果報告について

1. 経緯

- 令和2年9月17日、国立大学法人岡山大学（以下「岡山大学」という。）は、独立行政法人日本学術振興会から、岡山大学学術研究院医歯薬学域教授（元国立研究開発法人国立循環器病研究センター（以下「国立循環器病研究センター」という。）研究所循環動態制御部室長。以下「被告発者」という。）を筆頭著者兼責任著者とする論文1編について、告発の回付を受けた。
- その後、同年10月7日、当該論文について、国立研究開発法人日本医療研究開発機構から岡山大学及び国立循環器病研究センターに対し、研究不正に係る予備調査実施の要請があった。
- これらを受け、岡山大学及び国立循環器病研究センターにおいて予備調査を実施し、本調査を行う必要があると求められたことから、双方の機関に調査委員会を設置し、本調査を開始した（構成について、参考1参照）。
双方の機関の調査委員会は、合同で関係者からのヒアリングを実施するなど、連携して調査を進め、このたび、それぞれの調査委員会において、特定不正行為に該当するかどうかについて審議を行い、その結果を踏まえ調査結果報告を取りまとめた。
- * なお、本調査開始後の令和3年7月26日、国立循環器病研究センターは、文部科学省から、当該論文を含む被告発者を筆頭著者及び責任著者とする論文3編について、告発の回付を受けた（当該告発については、国立循環器病研究センターに設置された前記調査委員会で調査を行った結果、当該論文以外の論文2編については、特定不正行為の認定はなされていない。）。
- また、調査委員会での調査の過程で、被告発者について、倫理指針不適合についての疑義が明らかとなったことから、国立循環器病研究センターにおいて調査のための委員会を設置し、調査を行い、その結果を踏まえ調査結果報告を取りまとめた。

2. 研究不正に関する調査結果

(1) 認定した特定不正行為の種別

捏造*1, 改ざん*2

*1捏造：存在しないデータ、研究結果等を作成すること。

*2改ざん：研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ、研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工すること

(2) 認定した論文

Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression

Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T

Nature Neuroscience 22(8): 1289-1305, 2019 doi.org/10.1038/s41593-019-0430-3.

* 自律神経が乳がん組織内に入り込み、がんの増大や転移に強い影響を及ぼすことを発見し、自律神経を操作してがんを抑制するような新しい治療の可能性を示す内容の論文

(3) 特定不正行為に係る研究者

① 特定不正行為に関与したと認定した研究者

岡山大学学術研究院医歯薬学域教授

元国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部室長

② 特定不正行為があったと認定した研究に係る論文等の内容について責任を負うものとして認定した研究者

なし

(4) 不正行為の具体的内容、結論と判断理由

① ヌードマウス等を用いて実施した実験について

元室長が国立循環器病研究センターにおいて購入等を行ったヌードマウス等の動物数と、論文に記載された実験に必要なヌードマウス等の動物数との間に大きな乖離があることが明らかになった。

このため、論文に掲載されている実験自体が実際に行われていない可能性があるのではないかとこの視点から検証を行った。

この乖離について、被告発者は、「一部の実験では、同一個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植して、乳癌モデルとした」として一つの個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植したことをもって「n=8」と表現したとの説明及び「ヌードマウスは腫瘍を移植して実験後に、腫瘍を切除して再利用した」等の説明を行っている。

i) ヌードマウス (Balb/c-nu)

論文上の記載数	同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数	被告発者が実験に使用できたと考えられる動物数
874 匹	110 匹	65 匹

ii) 乳癌発症マウス (PyMT マウス)

論文上の記載数	同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数	被告発者が実験に使用できたと考えられる動物数
40 匹	12 匹	7 匹

iii) 乳癌発症ラット (Hras128 rat)

	論文上の記載数	同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数	被告発者が実験に使用できたと考えられる動物数
R	288 匹	36 匹	25 匹
RD	56 匹	7 匹	7 匹
RC	24 匹	3 匹	3 匹

このように、論文上の記載数と比較しても、また、仮に被告発者が主張する同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合に最低必要数と比較しても、被告発者が実験に使用できたと考えられる動物数は少なく、被告発者が実験に使用できたと考えられる動物数で論文に記載されたすべての実験を行うことは、動物数が大幅に不足していることから不可能である。

なお、被告発者の前記主張は、通常、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものである。

以上から、これらの動物を用いた実験において、故意による捏造があったと認定した（岡山大学調査委員会においては、この点も含めて、計113か所に捏造箇所があったと認定した。）。

② マウスの類似画像について

Figure 1e, Figure 2e 及び Figure 5e に含まれる画像中、本来、同一の画像にはなり得ないものが同一の画像となっていること、及び同一の画像であるにもかかわらずルシフェラーゼのシグナルが異なっているとの指摘を受け、国立循環器病研究センターの IVIS (イメージングシステム) に残っていた Figure 1e 及び Figure 5e に使用した画像のプロパティを確認したところ、論文の記載と齟齬があることが判明した (参考 2 参照)。

これらについて、被告発者は、「画像の取り違えがあった」と主張しているが、このような「同一検体」による画像ペアがそれぞれ別の実験結果として論文中に存在することは、研究者としてあってはならないことであり、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こと (重過失) による捏造があったと認定した。

③ ラットを使った原図とマウスを使った原図が同一のものであったことについて

Figure 6e は、ラットを使った画像であり、Supplementary Figure 2b はマウスを使った画像であるが、両者の原図が同一であることが判明した (参考 3 参照)。

これについても、被告発者は、「画像の取り違えがあった」と主張しているが、このようなことは研究者としてあってはならないことであり、重過失による捏造があったと認定した。

④ その他の特定不正行為について

	該当する Figure	認定内容
i	Figure 3d 及び Figure 5	重過失による捏造
ii	Figure 7g 及び Figure 7h	重過失による改ざん
iii	Supplementary Figure における画像対の類似性	故意による捏造
iv	ウイルス粒子の記載内容の誤記	重過失による捏造

* i は岡山大学が認定、ii ~ iv 国立循環器病研究センターが認定。

⑤ 「2018 年 6 月の大阪北部地震で実験に関するデータを失った」との主張について

被告発者は、当該論文のデータについて、「2018 年 (平成 30 年) 6 月の大阪北部地震で実験データを保存したハードディスクが落下して故障し、破棄した」、「(実験結果を記載した) 紙資料についても、地震により、冷蔵庫や薬品棚の薬液瓶等が多数落下した結果、薬液に浸かったり、紙資料に薬液がかかたりして判読不能となり、破棄した」と回答し、データを提出しなかったため、当時の状況について、当時の関係者からヒアリングを実施した。

その結果、元室長の主張を裏付け、又は補強する証拠が認められなかったことから、「被告発者が善良な管理者の注意義務を履行していたにもかかわらず、その責によらない災害等の理由により、基本的な要素を十分に示すことができなくなった場合等正当な理由があると認められる場合」*には該当しないと判断した。

* 上記に該当する場合には、被告発者に (特定不正行為に該当しない旨の) 立証責任が課されない。

(5) 不正行為の程度及び責任著者の管理責任

① 当該分野の研究の進展への影響や社会的影響について

両機関の調査委員会において、本論文が、影響力の大きい科学雑誌に掲載され、引用回数が 100 回を超えていること等から、当該分野の研究の進展に与える影響は高い (大きい) と判断した。

また、医学研究自体に対する社会の信用を棄損することにもつながりかねず、社会的影響も高い (大きい) と判断した。

② 行為の悪質性について

両機関の調査委員会において、相当広い範囲にわたって、架空の実験結果で構成され、大量の特定不正行為が認定されていること等から、悪質性が高い（大きい）と判断した。

(6) 特定不正行為の発生要因と再発防止策

① 発生要因

元室長が、本来確保されるべき研究公正を著しく軽視し論文作成を行い、科学者としてあるべき真摯さや誠実な姿勢からかけ離れたものであった点を挙げざるを得ない。

科学者として当然に備えるべき「科学界に対して真正なる結果を報告する」という意識、倫理観が欠如していたことが、今回の事案が引き起こされた最大の要因と言える。

② 再発防止策

i. 岡山大学

岡山大学では、従前より研究倫理教育において、研究不正ととられかねない行為を具体例として例示し、その防止に取り組んでいるところであるが、今回の事案を重く受け止め、今後は、組織を挙げて、更なる改善に向けた取組が必要であると認識している。

具体的には、構成員全員を対象として本来確保されるべき研究公正を研究者一人一人に実践させるべく、研究不正・論文不正に焦点を当てたコンプライアンス研修会を定期的を開催することを予定している。

特に、“自らの倫理観によって不正はしない”というマインドを研究者一人一人が自身の責務として維持できるレベルになることを目指した研修を目指したい。一方で、構成員全員が漏れなく受講できるように、e-learning システムを活用する。

ii. 国立循環器病研究センター

国立循環器病研究センターでは、この事案が発生した後の令和元年以降、倫理指針不適合事案や研究不正事案等の発生を受け、各般にわたる再発防止に取り組んできたところである。

また、令和3年3月9日に、これら再発防止の取組が効果的なものとなっているかどうかを検証することを目的として、「研究実施体制及び組織体制検証会議」を設置し、同年7月16日に報告書を取りまとめた。

報告書では、研究不正の発生防止のための提言を盛り込んでおり、提言実施のための工程表を作成、公表し、提言内容の実施に向けて取り組んでいるところである。

この工程表の中には、

- ・ 職員が倫理や規則に則り研究業務を遂行し、このことに管理職が責任を持つことについて、コンプライアンス研修で徹底する。
- ・ コンプライアンス研修で、志向倫理的研修（自らの損得に基づく前慣習レベルや“ルールだから”という慣習レベルの予防倫理的な研修にとどまらず、“自らの倫理観によって不正はしない”という脱慣習レベルへと昇華していく要素を盛り込んだ研修）を試行的に実施する。
- ・ （研究倫理に関する）ルール設定や倫理教育を適切に行うことができる効率的な体制の在り方を検討し、より適切な体制を構築する。
- ・ 実験記録の電子化と、その記録を第三者が監視できるシステムの構築について、研究所で本格実施の後、病院、オープンイノベーションセンターでも実施へ向けて取り組む。

といった、今回の事案の再発防止に資する対応も含まれている。

この工程表を着実に実施することにより、再発防止に取り組む。

3. 倫理指針不適合に関する調査結果

(1) 倫理指針不適合の調査に至った経緯

- ・ 前記研究不正に関する調査の過程において、当該論文の共著者の一人で、研究実施当時国立研究開発法人国立がん研究センター（以下「国立がん研究センター」という。）に所属した研究者から、被告発者に対して提供したヒト検体試料について、当該研究者が国立がん研究センターの研究倫理審査委員会で承認された研究計画書に、当該研究者が被告発者に対しヒト検体試料を提供する旨の記載がなく、また、被告発者も国立循環器病研究センターの研究倫理審査委員会における審査を受けていなかった可能性があり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下「倫理指針」という。）に適合していない可能性のあることが、不正行為調査委員会委員の指摘により判明した。
- ・ このため、国立循環器病研究センターにおいて、内部調査委員会及び第三者調査委員会を設置し、調査を実施した。

(2) 調査結果

- ・ 内部調査委員会における調査の結果、被告発者は、ヒト検体試料を用いた共同研究を実施するにあたり、国立循環器病研究センターの研究責任者として研究計画書を作成し、研究倫理審査委員会の承認及び理事長の許可を受けて研究を実施すべきところ、そうすることなく、前期研究者から提供されたヒト検体試料を用いて研究を実施したものであり、倫理指針不適合が認められ、その程度は重大であると判断した。
- ・ 第三者調査委員会においても、内部調査委員会報告書の事実認定は、結論において、適切であると判断し、被告発者について、倫理指針不適合が認められ、その程度は重大であると判断した。

(3) 発生要因と再発防止策

- ・ 発生要因としては、被告発者が、外部機関から提供されたヒト検体試料を用いた研究を実施する際に、センターの研究倫理審査委員会の審査及び承認が必要であるという点について、十分な知識を持ち合わせていなかったことが原因である。
- ・ 再発防止策として、以下の項目に取り組む。
 - i. 引き続き教育研修を実施し、今回の事案が風化しないようにすること
 - ii. 研究者に対し、ヒト検体試料を用いた研究を行っているかどうかを定期的に調査し、同調査を通じて、研究倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可が必要であること等について理解されるようにすべきであること
 - iii. 前述の工程表を着実に実施すること
 - iv. 当事者である研究者以外の者が検体の授受や保管の状況を確認できる実行可能な枠組みを設けること

4. その他

- ・ 今回、特定不正行為が認定された論文については、速やかに撤回が行われるよう、被告発者に勧告した。
- ・ 今後、被告発者等に対して、速やかに厳正な処分等を行う。

以上

参考1：各調査委員会の構成

1. 岡山大学調査委員会

	氏名	所属等
委員長	那 須 保 友	岡山大学研究担当理事・副学長
委員	豊 岡 伸 一	岡山大学医学部長（令和3年3月31日まで浅沼 幹人）
委員	渡 部 昌 実	岡山大学病院教授
委員	大 友 孝 信	川崎医科大学医学部教授（外部有識者）
委員	谷 憲三朗	東京大学定量生命科学研究科特任教授（外部有識者）
委員	樋之津 史 郎	札幌医科大学医学部教授（外部有識者）
委員	荒 木 裕 之	荒木法律事務所弁護士（外部有識者）

2. 国立循環器病研究センター研究不正行為調査委員会

	氏名	所属等
委員長	望 月 直 樹	国立循環器病研究センター理事・研究所長
委員	高 坂 佳郁子	弁護士（外部委員）
委員	小 原 有 弘	医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬資源研究支援センター長（外部委員）
委員	松 田 道 行	京都大学大学院生命科学研究所教授（外部委員）
委員	菊 地 和	国立循環器病研究センター研究所心臓再生制御部長
委員	中 山 鋼	国立循環器病研究センター理事長特任補佐（令和3年9月30日まで）

3. 国立循環器病研究センター倫理指針不適合に係る内部調査委員会

	氏名	所属等
委員長	木 村 尚 巧	国立循環器病研究センターコンプライアンス室長
委員	望 月 直 樹	国立循環器病研究センター理事・研究所長
委員	稲 川 武 宣	国立循環器病研究センター企画戦略局長
委員	中 山 鋼	国立循環器病研究センター理事長特任補佐
委員	原 田 和 彦	国立循環器病研究センター臨床研究監査室長
委員	會 澤 久仁子	国立循環器病研究センター倫理研究室長

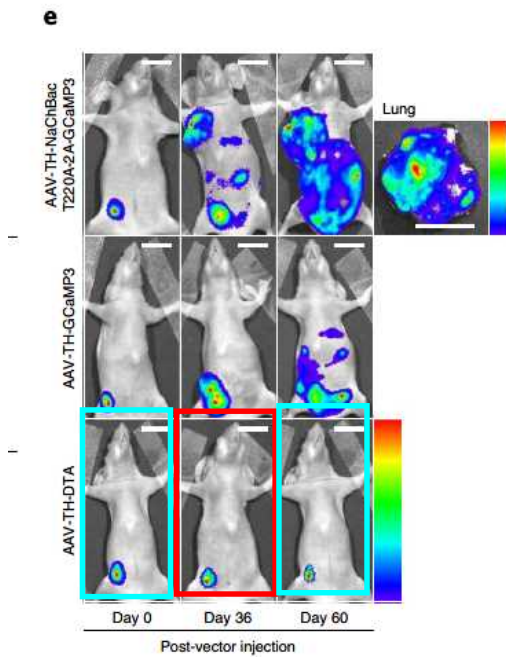
4. 国立循環器病研究センター倫理指針不適合に係る第三者調査委員会

	氏名	所属等
委員長	丸 山 英 二	神戸大学名誉教授（外部委員）
副委員長	高 坂 佳郁子	弁護士（外部委員）
委員	井 上 恵 子	医療過誤原告の会役員（外部委員）

* 所属等は、いずれも調査当時。

Figure 1e, Figure 2e 及び Figure 5e

□論文 P1291 Figure. 1e

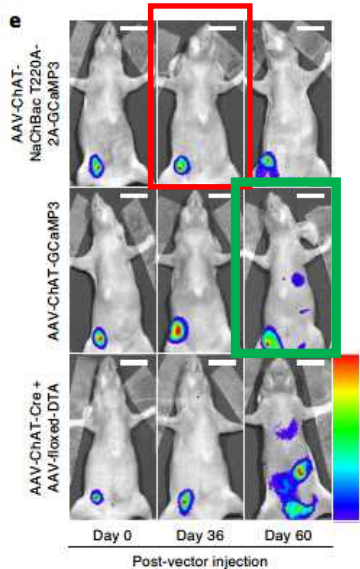


□国立循環器病研究センター-IVIS 画像プロパティ Figure. 1e

国立循環器病研究センター-IVIS(イメージングシステム)画像プロパティ □ Fig. 1e

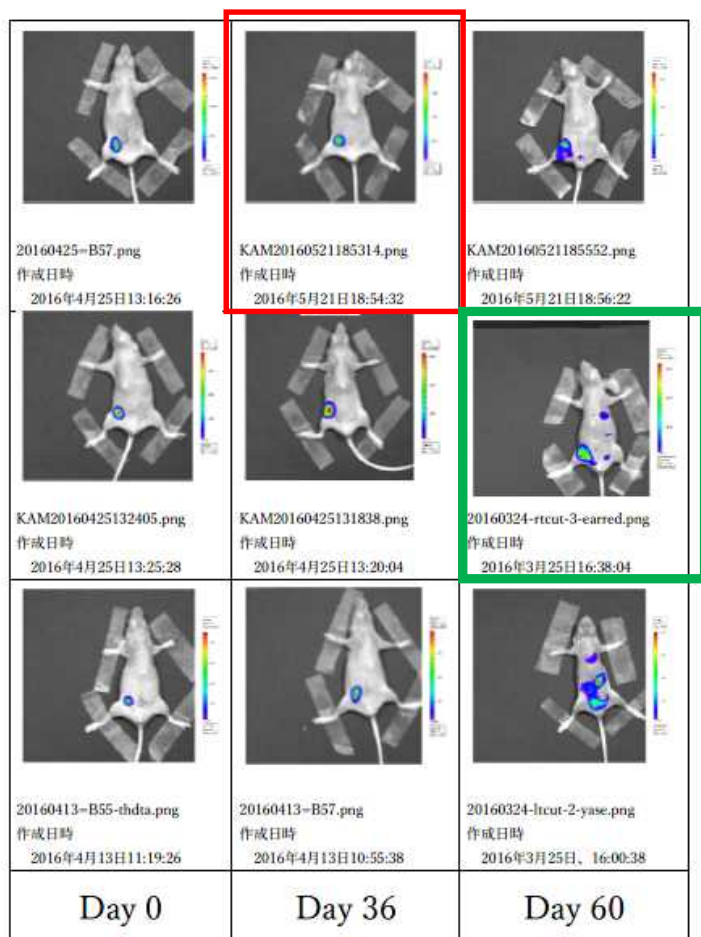
20160413=B56.png 作成日時 2016年4月13日11:04:04	20160324=none-1.png 作成日時 2016年3月25日16:05:06	20160409=lcut-1.png 作成日時 2016年4月9日15:58:06	KAM20160325170922.png 作成日時 2016年3月25日17:09:50
20160413=B54-chatnb.png 作成日時 2016年4月13日11:15:18	KAM20160521184821.png 作成日時 2016年5月21日18:49:04	20160324=rcut-4-ltline.png 作成日時 2016年3月25日16:45:00	
20160425=B56=2.png (回答 x) 作成日時 2016年4月25日13:08:38	KAM20160521185222.png 更新日時 2016年5月21日, 18:52:48	20160425=B56.png 作成日時 2016年4月25日13:06:04	
Day 0	Day 36	Day 60	

□論文 P1298 Figure 5e

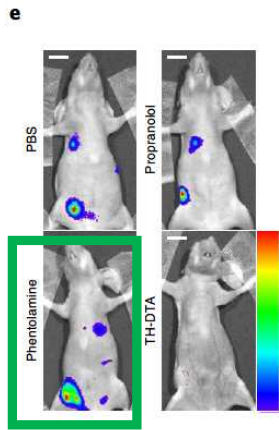


□国立循環器病研究センターIVIS 画像プロパティ Figure 5e

※国立循環器病研究センターIVIS(イメージングシステム)画像プロパティ □Fig.5e



□論文PI293 Figure 2e



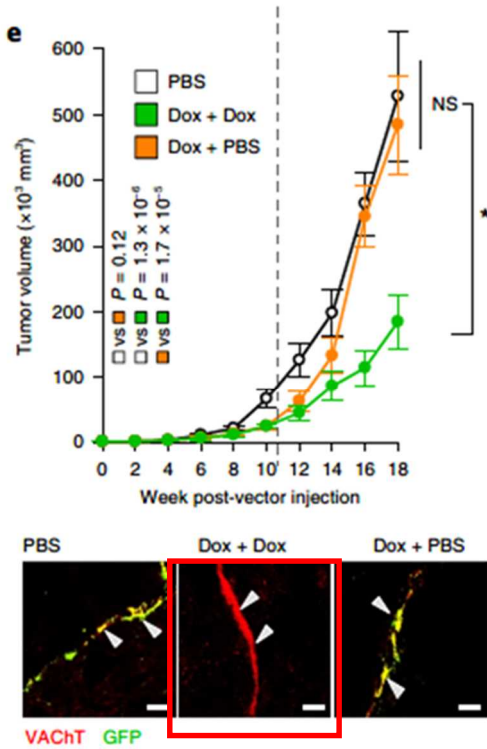
【説明】

- i) Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day0 と Day60 の作成日時が、本来 Day60 が Day0 の 60 日後でなければならぬにもかかわらず、Day0 の作成日時が 2016 年 4 月 25 日 13:08:38, Day60 の作成日時が 2016 年 4 月 25 日 13:06:04 と同じ日のほぼ同時刻（しかも前後逆転）となっており、同一の個体の画像であった（水色枠囲みの 2 枚）。
- ii) 実験系の異なる、Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day36 と Figure 5e の AAV-ChAT-NaChBac T220A-2A-GCaMP3 の Day36 の作成日時が、前者が 2016 年 5 月 21 日 18:52:48, 後者が 2016 年 5 月 21 日の 18:54:32 とほぼ同じ時間帯になっており、同一の個体の画像であった（赤枠囲みの 2 枚）
- iii) 実験系の異なる Figure 2e の Phentolamine と Figure 5e の AAV-ChAT-GCaMP3 の Day60 が同一の個体の画像であった（緑色枠囲みの 2 枚）。

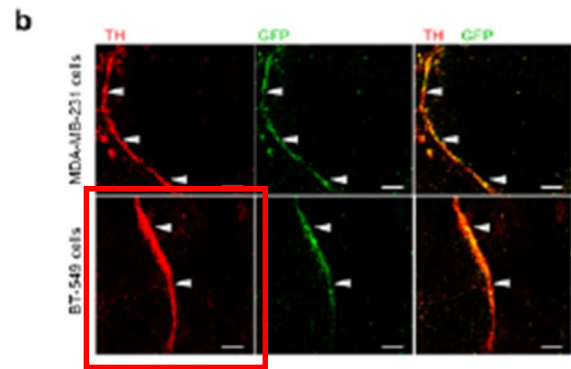
参考3：ラットを使った原図とマウスを使った原図

Figure 6e と Supplementary Figure 2b

□論文PI300 Figure 6e



□Supplementary Figure 2b



【説明】

Figure 6eは、ラットを使った画像であり、Supplementary Figure 2bはマウスを使った画像であるが、両者の原図が同一であった（赤枠囲みの2枚）。

