



ライフサイエンス領域における研究公正の課題

京都薬科大学 田中 智之

ミスコンダクト（研究不正）

(研究における) ミスコンダクトとは、研究申請、研究の遂行、審査、あるいは研究成果の報告における、**ねつ造**、**改ざん**、**盗用**のことをいう。ミスコンダクトには、不注意により生じる瑕疵や意見の相違は含まれない。
(米国連邦規則集、2005)

FFP

ねつ造 Fabricationとは、架空のデータや実験結果を作成し、これを記録、報告することである。

改ざん Falsificationとは、試料や機器、実験手順を操作すること、あるいはデータや実験結果を修正、あるいは削除することを通じて、研究内容を正確に記録しないことである。

盗用 Plagiarismとは、他人のアイデアや手法、結果、あるいは表現を、適切な敬意を払うことなく奪うことである

研究不正はFFPだけではない

FFP (研究不正)	Questionable research practice (QRP) (疑わしい研究活動)	Good research practice (健全な研究活動)
---------------	--	-------------------------------------

Steneck, N.H., *Science and Engineering Ethics*, 2006

虚偽の表示 Misrepresentation

- ・関連する知見の隠蔽（不利なデータ・矛盾する結果の隠蔽）
- ・不適切なデータの解釈（臨床研究における「スピン」問題）
- ・多重投稿
- ・利益相反の不開示
- ・オーサーシップの不正（Gift author, Ghost author）

注意義務の不履行

告発に対する不適切な取り扱い（隠蔽、告発者への報復）

3

出版後査読のシステム: Retraction Watch

<http://retractionwatch.com/>

- ・学術誌の撤回、訂正、懸念表明を対象にその背景を記事にしている（代表：Ivan Oransky, Adam Marcus）
- ・記事は編集部がコントロール（関係者に取材している）
- ・記事に対するコメントは匿名のものもある
- ・生命科学の論文が取り上げられることが多い
- ・撤回論文のデータベースを提供している

Retraction Watch WEBサイト:
Analysis casts doubt on bone researcher's body of work

<https://retractionwatch.com/2016/11/09/analysis-casts-doubt-on-bone-researchers-body-of-work/>

4

出版後査読のシステム: PubPeer

<http://pubpeer.com/>

- ・研究論文に関するあらゆる議論を受け入れている
(**研究不正の疑義に関する指摘が多い**) 代表: Brandon Stell
- ・原則として**投稿者は匿名** (身元は編集部がメールアドレスを利用して確認)
- ・投稿と同時に**責任著者にメールを送ることができる**
- ・責任著者が応答しているケースも多い

PubPeer WEBサイト:

Failure to replicate the STAP cell phenomenon

Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency

<https://pubpeer.com/>

WebブラウザにPubPeerアドオンをインストールすると、閲覧するページにある論文についてPubPeerで議論があるかどうかを確認できる

5

研究不正: どのくらい起こっているのか

約20,000のライフサイエンス論文（1995-2014年）のうち、不適切な画像の使い回しがある論文は**3.8%**

Bik, E., Casadevall, A., Fang, F. C. *mBio*, 2016

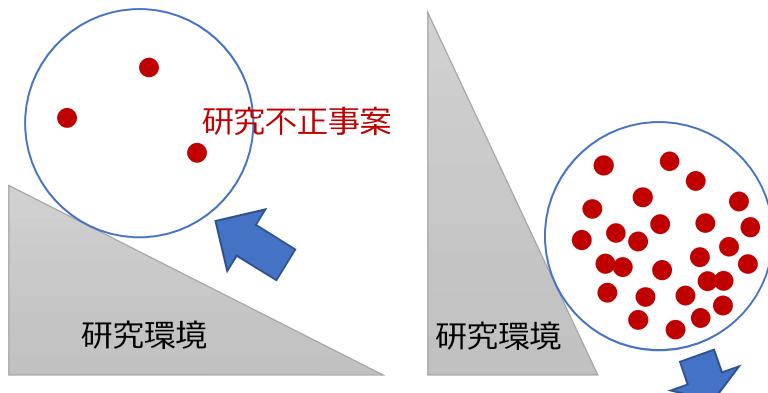
2000年以降、**撤回論文は急増**している：約6割がミスコンダクトが理由

Brainard, J. & You, J. *Science*, 2018

ASBMBの調査：画像データの改ざんをはじめとする**問題が約10%の論文に認められた。**

オランダの大規模調査（6,800名回答、対象はライフサイエンスに限定されない）：過去3年で**QRPは半数、研究不正は8%**が経験。

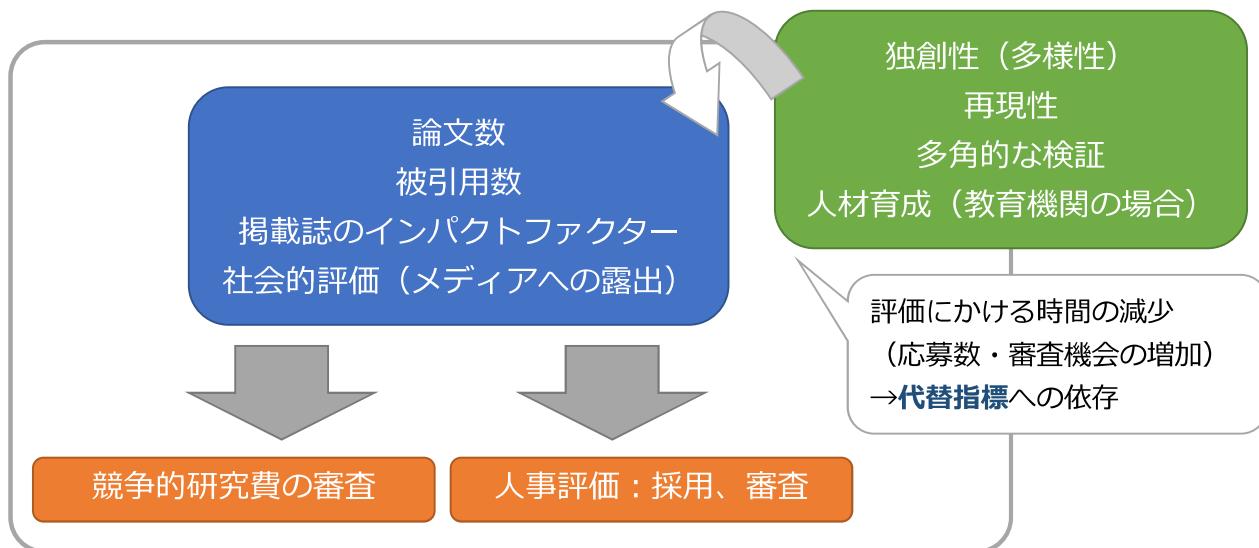
de Vrieze, J. *Science*, 2021



- ・「研究者の資質」は要因のひとつ
- ・「研究環境」の変化は、不正の頻度に影響を与えている
- ・正確な統計はないが、撤回論文数の急増は研究不正の増加を示唆している

6

研究計画・研究者の評価



「本当はいい雑誌に載っているからといっていい研究かどうか分からぬわけですね。
…審査する側として必ずしもその研究に対して専門でない場合、雑誌の質で評価してしまうというのは現実ありますから。悲しいけれどかなりそういう現実がありますので」
(大阪大学教授) (NHKスペシャル「追跡 東大研究不正」 2017年)

生命科学系：任期付き助教ポストの倍率が100を越えることは珍しくない
→全候補者の業績を丁寧に審査することは難しい（何らかの足きり基準が存在）

7

FFPやQRPはメトリクスに好影響を与える

FFP/QRP	偽装の対象となるメトリクス
ねつ造	IF、論文数
改ざん	IF、論文数
盗用	論文数
ギフトオーサー	論文数
多重投稿	論文数
サラミ投稿	論文数
Paper Mill（論文工場）の利用	論文数（And/Or 学位取得のため）
査読者なりすまし	論文数
過剰な自己引用／相互引用ネットワークの形成	被引用数→h-index
査読者による引用の要請	被引用数→h-index
Spin（粉飾）	社会的評価（メディアへの露出）
Hype（誇大広告）	社会的評価（メディアへの露出）

8

Gaming the Metrics : 点取り主義

Gaming the Metrics:
Misconduct and Manipulation in Academic Research, Edited by Biagioli M. & Lippman A., The MIT Press, 2020.

Goodhart's Law

"When a measure becomes a target, it ceases to be a good measure."

Strathern, M. *European Review*, 1997

評価の指標が決定すると同時に、これを対象にした
「ハッキング」が始まる



メトリクス最大化に成功した研究者が研究費を得る

有名誌 (Cell, Nature, Scienceなど) の**神格化**

- ・ 「(CNSに代表される一流誌の) 編集部から何が求められているかを読み取り、これにあわせて研究を進めるべき」(学会誌のニュースレター)
- ・ 「CNSをはじめ一流誌に複数の論文をもち、国際的に著名な研究者を求めています」(ある国立大学のセンター長募集要項)
- ・ "Meet the Nature's Editor" : 大学経費で接待

9

捕食出版と論文工場

捕食出版 Predatory Publishing

オンライン出版のみでオープンアクセス。迅速な審査をうたうが、審査が行われていないことが多い。本文が見当たらないこともある。

400,000 articles/year (2014)の出版。70,000が生物医学分野でライフサイエンスの比率は高い。**物理、化学、数学領域ではかなり少ない。**

Shen, C. & Björk, B. C. *BMC Med.*, 2015

Illustration, In Grudniewicz, A. et al., *Predatory journals: no definition, no defence, Nature*, 2019

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-03759-y>

Grudniewicz, A. et al., *Nature*, 2019

論文工場 Paper Mill

実験データのストックを組み合わせて、類似したフォーマットで学術論文を量産するビジネス。Paper Millの標的となっている学術誌は**全てライフサイエンス領域**。顧客は中国の医師が多い。

Elisabeth BikのTwitter

https://twitter.com/microbiom_digest

ライフサイエンス研究の再現性は低い

日本経済新聞 WEB記事（2017年7月30日）

<https://www.nikkei.com/article/DGXLZO19435320Q7A730C1TM000/>

Reproducibility Project: Cancer Biology (RP: CB) Reproducibility Review Panel, COS, 2018

<https://www.cos.io/rpcb>

生命科学クライシス—新薬開発の危ない現場, リチャード・ハリス著, 白揚社, 2019

マイルストーンとされる基礎医学研究67のうちBayerの研究所で**再現されたのは21%**

Prinz, F. et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011

Amgenによるがん研究の検証では、**再現されたのは11%**

Begley, C.G. et al., *Nature* 2012

11

なぜ再現性が低いのか

"What factors contribute to irreproducible research?" In Baker M., 1,500 scientists lift the lid on reproducibility, *Nature*, 2016

<https://www.nature.com/articles/533452a>

File-Drawer問題：統計学的に有意な結果が優先して出版される。

Publish or Perish文化：論文数を稼ぐために、十分な検証をせずに公表してしまう。

統計的手法の誤用

実験手法の記録が不十分：論文に記載されている情報では再現実験ができない／実験上重要な条件が記載されない（ノウハウの秘匿）。

生データが開示されない

実験資材の問題：動物の飼育環境、販売が停止される試薬、試薬の品質のばらつき

研究指導が杜撰

研究不正

Baker, M. *Nature*, 2016

12

Decline Effect：拙速に偽陽性を報告している可能性

ドパミン受容体遺伝子多型とアルコール依存症の関係

Figure 1B, In Brembs, B. et al., Deep impact: unintended consequences of journal rank, *Front. Human Neurosci.*, 2013

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00291/full>

最初の報告は、効果量が大きく、IFが大きな学術誌に掲載される



繰り返し検証されると、実際には大きな効果量ではないことが判明する
(但し、IFの大きな学術誌には掲載されない)

Munafò, M. R. et al., *Mol. Psychiatry*, 2007

Brembs, B. et al., *Front. Human Neurosci.*, 2013

13

臨床研究の特徴

探索的研究

exploratory research

実験を通じて弱い仮説を修正しながら、一定の結論（仮説）に到達することを目指す。実験結果をベースに、暫定的な仮説を修正していく。新たな知に結びつくが、一方で厳密性は低い。

解析結果をある程度見てから実験デザインを変更することは検証的研究では不正行為となる

HARKing (Hypothesizing after the results are known)

検証的研究

confirmatory research

仮説が妥当であるかどうかを検証することを目的に実施される。統計学的に妥当性を証明する上で必要な実験デザインが事前に確定しており、それに沿って解析を行う。通常、結論は妥当かそうでないかという二択になる。

Figure 1, In Wagenmakers, E-J. et al., An agenda for purely confirmatory research, *Perspect. Psychol. Sci.*, 2012

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745691612463078>

肥大化するライフサイエンス論文

Illustration, In Amaral, O.B. & Neves K., Reproducibility: expect less of the scientific paper, **Nature**, 2021

<https://www.nature.com/articles/d41586-021-02486-7>

- ・1報あたりのデータ量は2倍以上に
- ・探索的研究だけでは採択されず、検証的研究の結果を示すことを求められる
→細胞で確認した結果を動物実験で検証するよう求めるなど
- ・データが多く、実施される実験が多様であるため、査読の精度が低下する



- ・1報で取り扱う範囲が肥大化しすぎているのでは？
- ・研究者間の協働を促進する仕組みを設ける必要がある
- ・検証的研究への貢献を評価する仕組みが必要

Amaral, O. B. & Neves, K., **Nature**, 2021

15

学術誌における「メガコレクション」

PubPeer WEBサイト:
Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells

Retraction Watch (Aug. 7, 2018)

Retraction Watch WEBサイト:
A 2015 PNAS paper is six pages long. Its correction is four pages long.

<https://retractionwatch.com/2018/08/07/a-2015-pnas-paper-is-six-pages-long-its-correction-is-four-pages-long/>

Retraction Watchではそもそも研究そのものが危ういのではという懸念が示された。

<https://pubpeer.com/publications/C4D85860F12DA1F1B0F4A6D39A9F0D>

PubPeerでは研究論文における不自然さが詳細に指摘された。

16

臨床研究への波及

NHK NEWS WEBページ：
元大阪大学附属病院医師 論文データの改ざんや
ねつ造
(現在は記事削除)

- ・5報の臨床研究論文の不正認定
- ・大規模臨床試験の根拠論文が含
まれる
- ・不正が認定された研究者は懲戒
解雇相当処分
- ・メガコレクションの際に行われた
疑義告発は無視されていた

「個人が特定不正行為を行うに至ったとされる状況と原因は必ずしも
明らかではないが、研究者として極めて未熟な考え方を有し、それが
今回の特定不正行為につながったと考えられる」（調査報告書）

国家戦略特区として全国初のモデルケースであることも影響？

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20200818/k10012572901000.html>

17

Tide of Lies: 臨床研究不正

“Science” および “Nature”誌において
厳しく批判された大規模な研究不正

骨粗鬆症の
予防と治療ガイドライン
2015年版

編集
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
(日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団)
委員長 折茂 嘉

治療ガイドラインの参考文献として
現在も掲載されている

Illustration, In Kupferschmidt K., Tide of
lies, **Science**, 2018

<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.361.6403.636?doi=10.1126/science.361.6403.636>

<https://science.sciencemag.org/content/361/6403/636>
<https://www.nature.com/articles/d41586-019-01884-2>

1. 骨のホメオスタシスに対するビタミンの治療効果を調べた大規模臨床試験における
ねつ造、改ざん事件。
2. 骨研究に従事する海外の研究者が、一連の研究論文に疑いをもち、徹底的な調査を
実施した後に告発した。
3. 弘前大学は、学長を含む共著者はいずれも「ギフトオーサー」であるため、研究不
正の責任を負わないと結論した。
4. 関連する学会、研究領域からの反応はほとんどない。

18

生命科学系学部（理工農薬）と医学部との違い

生命科学系学部		医学部
学位論文・ 学位審査	単著 発表会は必須	学術誌の別刷りでもよい（共著） 発表会はないことも
卒業研究	配属された研究室で実施	なし (短期の研究室体験など)
成果の帰属	実験を実施した研究者	研究室（教授）
エフォート	通常は専従	診療と兼務であることも多い (「二刀流」)

- ・医学部では**研究者個人の責任が曖昧**なことが多い。
 - ・実験科学者としての訓練を受ける時間が短い（あるいは「ない」）。
 - ・「二刀流」であることを理由に、研究者としての責務が免除されることがある。
- 例：外科医の8割は論文著者であるが、半分は「研究倫理」の概念を知らない。

Nishimura, R et al., *BMJ Open*, 2021

19

ライフサイエンスの課題

1. ライフサイエンスにおける再現性の低さ
→コミュニティ内では再現性が低いことを許容する傾向がある
→「再現されない=不正」とはいえない難しさ
2. 権威主義が比較的強い（医師の人間関係、推薦書の慣習など）
→間違いが修正されない／オープンな議論が難しい／内部告発者への圧力
3. 研究の訓練を受けていない研究者が成果を求められることがある
→例：実験科学の訓練を受けていない医師による基礎研究
4. メトリクス偏重の傾向が他分野より強い
→ライフサイエンス分野の研究評価では、医学部の基準に影響を受けることがある

JD Supra WEBページ：
Research Integrity ‘Whistleblower’: Don’t Ignore Outsiders, Train Senior Investigators,
HCCA, 2021
<https://www.jdsupra.com/legalnews/research-integrity-whistleblower-don-t-1552792/>

20

研究者の行動規範

Mertonian norm (CUDOS) : 共有性、普遍性、無私性、懐疑的な姿勢

Merton, R. K. **The Sociology of Science**, 1973

研究公正を推進する上で重要な価値観

Fostering Integrity in Research, National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017

Fostering Integrity
in Research,
National
Academies of
Sciences,
Engineering, and
Medicine., The
National
Academies Press,
2017.

客觀性、**誠実さ**、開かれた態度、説明責任、公正性、管理責任

→ 日常的な研究や評価の場でこうした価値観を思い返すための仕掛けが必要

→ 「**研究者の原点**」の重要性：
人類の知を拡大したい（自分の好奇心を満たしたい）、手立てのない疾患の治療法をみつけたい…