

研究活動の不正行為に関する調査結果概要

平成 28 年 9 月 7 日
国立長寿医療研究センター

1 経緯

平成 27 年 4 月 1 日に国立長寿医療研究センターの不正行為相談受付窓口に対して 3 報の論文のデータの一部に切り貼りの加工があると指摘する告発があった。

告発を受け付けた後、当センターの研究活動不正行為取扱規程第 12 条第 1 項に基づき、当センターに設置する研究活動規範委員会は予備的調査（同委員会は平成 27 年 4 月 17 日及び同年 6 月 16 日に開催）を実施し、同条第 7 項に基づき本調査を行う権限を有する調査委員会を組織することとした。

2 本調査の実施

(1) 本調査の調査体制

研究活動規範委員会において調査委員会を組織するとの決定を受け、平成 27 年 7 月 6 日に第 1 回調査委員会を開催し、本調査を開始した。

調査委員会の構成

委員長 原田 敦（国立長寿医療研究センター病院長）

委員 岡島 徹也（名古屋大学大学院医学系研究科生物化学講座教授）

(50 音順) 柴田 玲（名古屋大学大学院医学系研究科先端循環器治療学寄附講座准教授）（平成 28 年 2 月 22 日より）

中西 章（国立長寿医療研究センターラジオアイソトープ管理室長）

西田 基宏（自然科学研究機構生理学研究所生体情報研究系心循環シグナル研究部門教授）

長谷川 忠男（名古屋市立大学医学系研究科細菌学分野教授）（平成 27 年 12 月 31 日まで）

丸山 光生（国立長寿医療研究センター 副所長）

(2) 調査委員会の開催及びその内容

第 1 回調査委員会（平成 27 年 7 月 6 日 13:55～15:05）

本件に関するこれまでの経緯の説明、調査方針に関する検討

第 2 回調査委員会（平成 27 年 11 月 27 日 13:00～14:55）

被告発者の提出資料に基づく調査、今後の調査、事実聴取対象者及びそれ以外の共著者への対応に関する検討

共著者への照会（平成 27 年 12 月 2 日）
　　事実聴取を要求した者以外の共著者に対して論文への関与について照会
第 3 回調査委員会（平成 27 年 12 月 14 日 14:55～17:35）
　　調査結果のまとめ、関係者からの事実聴取等に関する検討
第 4 回調査委員会（平成 27 年 12 月 18 日 14:05～16:50）
　　関係者からの事実及び弁明の聴取
調査委員会（第 1 回メール審議）（平成 27 年 12 月 19 日～12 月 28 日）
　　調査結果のまとめ
第 5 回調査委員会（平成 28 年 3 月 4 日 15:00～16:00）
　　再実験の実施の要否について審議
調査委員会（第 2 回メール審議）（平成 28 年 5 月 16 日～5 月 19 日）
　　再実験の実施範囲の審議
調査委員会（第 3 回メール審議）（平成 28 年 5 月 31 日～6 月 6 日）
　　再実験の内容の審議（脂肪細胞誘導実験に係る RNA を用いた再実験）
調査委員会（第 4 回メール審議）（平成 28 年 6 月 17 日～6 月 22 日）
　　再実験の内容の審議（試料の一部が不足していることへの対応）
調査委員会（第 5 回メール審議）（平成 28 年 7 月 12 日～7 月 25 日）
　　再実験の内容の審議（試料の一部が不足している誘導前の歯髄幹細胞を用いる再実験の是非）
第 6 回調査委員会（平成 28 年 8 月 8 日 11:55～12:35）
　　再実験の実施の要否について審議
調査委員会（第 6 回メール審議）（平成 28 年 8 月 12 日～8 月 22 日）
　　調査報告書（案）の審議

3 調査方法

平成 27 年 7 月 6 日から平成 27 年 12 月 28 日までの間に、調査対象論文において告発者より不正の疑義が示された図について、被告発者に対し、調査に必要な論文に掲載された実験結果に関する実験ノート、オリジナルデータ等の資料を求め、被告発者から提出された資料と論文に掲載された実験結果との整合性を確認することとした。また、不正行為が認められた 2 論文（※）の論文執筆者について、論文 1 の筆頭著者を含む被告発者及び論文 2 の筆頭著者に対しては、事実聴取及び弁明の機会の付与を行い、それら以外の共著者は、不正の疑義が示された図及びその実験における関わりについて文書による回答を求ることにより調査を行った。

- ※：(1) Biomaterials 34, 9036-9047(2013)（以下「論文 1」）
(2) PLoS One 9(5), e98553(2014)（以下「論文 2」）

4 調査結果

調査委員会は、被告発者による説明を受けるとともに、調査によって得られた、物的・科学的証拠、証言、被告発者の自認等の諸証拠を総合的に判断して、不正行為か否かの裁定を行った。

(1)概要

本調査によって、論文1のFig. 1J、Fig. 1N、Fig. 2F、Fig. 4O、論文2のFig. 4Bにおいて不正行為があると裁定した。

(2)不正行為と裁定した内容

(ア)論文1のFig. 1Jについて

- 電気泳動像について、MDPSCs と DPSCs を切り離し、その間に異なる時期に解析した CD105⁺cells の電気泳動像を挿入する加工を行ったものが論文に掲載されていることを確認した。ただし、論文における CD105⁺cells の Scn1 α の電気泳動像は、被告発者から提出されたオリジナルデータと異なり、新たな資料の提出もなかった。加えて、 β -actin の論文の試料の順序が実際の試料と異なる掲載をしていることを確認した。
- また、被告発者から提出された実験ノートから、Neurofilament、Neuromodulin 又は Scn1 α の実験の実施が確認できたが、論文で記載された3回の実施は確認できず、被告発者からの提出もなかった。なお、biological replicate（異なる由来（例えば実験個体）からの試料の解析）での再現実験が行われていたのは、一部の試料のみであった。
- 相対値の算出について、PCR 解析の実験が行われていることは確認できたが、オリジナルデータを用いても論文に掲載の相対値を算出できなかった。また、被告発者から論文の結果と整合するデータ又は説明は示されなかった。
- これらのことから、電気泳動像への加工は明らかであり、また、論文に掲載された相対値、一部の電気泳動像及び論文に示す回数の実験結果について被告発者が本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない（不正行為と認定される場合（2））ため、捏造及び改ざんされたものと判断する。

(イ)論文1のFig. 1Nについて

- 電気泳動像について、MDPSCs と DPSCs を切り離し、位置を変更する加工を行ったものが論文に掲載されていることを確認した。また、 β -actin の論文の試料の順序が実際の試料と異なる掲載をしていることを確認した。
- また、被告発者から提出された実験ノートから、PPAR γ 及び aP2 の電気泳動の実験の実施が確認できたが、被告発者から定量 PCR での再現実験のデータの提出はなかった。なお、被告発者からは、定量 RT-PCR と半定量 RT-PCR 合わせて 3 回分の

再現実験を行っていると説明があったが、科学的な説明ではない。

- 相対値の算出について、PCR 解析の実験が行われていることは確認できたが、PPAR γ の一部の値はオリジナルデータから算出できなかった。また、被告発者から論文の結果と整合するデータ又は説明は示されなかった。
- これらのことから、論文に掲載された相対値及び論文に示す回数の実験結果について被告発者が本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない（不正行為と認定される場合（2））ため、捏造及び改ざんされたものと判断する。

(ウ)論文 1 の Fig. 2F について

- 電気泳動像について、p16 及び p21 において、切り貼りした跡を確認した。また、p16 の電気泳動像については、被告発者から実施した実験のオリジナルデータの提供があったが、論文掲載のものとバンドの形状が異なっていた。さらに、p21 の電気泳動像においては、被告発者から提供されたオリジナルデータを基に加工過程を検証したところ、サンプル間でのバンドの取り替えの加工が認められ、論文と異なる結果を示している。加えて、被告発者からの提供された実験ノートによると、論文で示された継代数も異なることが判明した。
- β -actin の取得方法については、電子データの提出があったが、その記述をノートに見いだすことができず、その取得過程については不明である。そのため、適正な標準化が行われたかは不明である。
- p16 及び p21 の検出について 2 回の実験を確認したが、論文で記載された 3 回の実施は確認できず、被告発者からの提出もなかった。また、いずれもバンドの形が不明瞭であり十分な実験的検証が行われていない結果を論文に掲載していると考える。
- これらのことから、電気泳動像への加工、論文で示された継代数と実験ノートのそれと異なることは明らかであり、また、一部の電気泳動像及び論文に示す回数の実験結果について被告発者が本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない（不正行為と認定される場合（2））ため、捏造及び改ざんされたものと判断する。

(エ)論文 1 の Fig. 4O について

- TRH-DE の電気泳動像について一部を切り離し、その間に異なる時期に解析した iPS cells の電気泳動像を挿入する加工を行ったものを論文に掲載されていることを確認した。
- 論文掲載の β -actin の電気泳動像において、加工したような切れ目の跡があるよう見え、実験ノートにも同様のものが存在しており、その切れ目の形成過程は不明であった。
- TRH-DE の電気泳動像に関しては、iPS cells を除いたものが 1 回、iPS cells を

含めたもの 2 回の実験の遂行を確認できたが、論文で記載された 3 回の実施は確認できず、被告発者からの提出もなかった。なお、同じサンプルを使用しての technical replicate であった。論文に掲載されていない TRH-DE に関するデータを確認したところ、論文で記載する結論とは異なる結果を示していると考えられた。

- これらのことから、電気泳動像への加工は明らかであり、また、論文に示す回数の実験結果について被告発者が本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない（不正行為と認定される場合（2））ため、捏造及び改ざんされたものと判断する。

(才)論文 2 の Fig. 4B について

- 電気泳動像の一部のバンドに濃淡を施す加工を確認した。
- 4 回の実験で再現がとれたという論文中の記述について、論文掲載の結果と同様なものを 1 回確認できたが、再現性が担保できていない。なお、この 2 つを含め行われた実験は若齢 (young) と高齢 (old) の違いはあるものの全て同じ由来のサンプルで行われており Technical replicate と見なされる結果であった。Biological replicate については、被告発者からのデータの提出はなかった。
- これらのことから、論文に示す回数の実験結果が実験において示された根拠について被告発者が本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない（不正行為と認定される場合（2））ため、改ざんされたものと判断する。なお、Fig. 4B の結果の妥当性を確認するために、Fig. 4A に関してオリジナルデータを求め、確認したところ、提出された実験ノートでは、Fig. 4B の結果の妥当性を確認できなかった。また、このデータを用いて Fig. 4A に記載のある有意差検定を実施することも妥当ではない。加えて、実験回数は 4 回と論文に記載されているが、論文に掲載されたデータセットでの実験は 2 回のみであった。

研究活動における不正行為について

不正行為の種類

- (1) 捏造：実際には存在しないデータや実験結果等を作成すること。
- (2) 改ざん：研究資料・機材・過程に細工や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。
- (3) 盗用：他の研究者のアイデア、分析・解析方法、データ、研究結果、論文又は用語を当該研究者の了解もしくは適切な表示なく流用すること。

不正行為と認定される場合

- (1) 被告発者は、弁明によって不正行為の疑惑を晴らそうとする場合、自らの責任において研究の正当性を、科学的根拠を示して説明しなければならない。不正行為であるとの疑いが覆されないときは、不正行為と認定される。
- (2) 被告発者が、生データや実験・観察ノート、実験試料・試薬等の不存在など、本来示すべき基本的な資料の不足により疑いを覆すに足る証拠を示せない場合には、不正行為が存在したとみなされる。ただし、研究の特性に応じた合理的な保存期間や所属の機関が定める保存期間を超えることによるものである場合を含め、その責によらない事由により上記の資料を示せないなど、不存在に合理的な理由があると調査委員会が認めた場合は、この限りでない。
- (3) 不正行為の証拠隠滅及び立証妨害（追試又は再現を行うために不可欠な実験記録等の資料の隠蔽、廃棄及び未整備を含む）も不正行為とみなす。

(3)不正行為等に関与した者とその関与の度合い

ア 論文 1について

論文 1で不正行為であると認定する図に関する実験は、主に論文 1 の第二著者である当センターの元研究員 A が行っていた。また、筆頭著者である当センター幹細胞再生医療研究部村上真史 元特任研究員（以下「村上研究員」という。）は、当該実験の一部を行うとともに、図の作成及び文書の作成を行っていた。

電気泳動の試料の位置の変更、並びに MDPSCs 及び DPSCs のデータへの CD105⁺cells のデータの追加という電気泳動像の加工については、村上研究員は、実験結果を変更しているものではないとの認識であったため、また、本来再実験すべきと認識していたが、仕事量が多い上に報告の期限が厳しかったため、画像の順序を入れ替える不適切な加工や他で行っていた実験結果を追加する不正な加工を行うことによって対応した。

また、電気泳動像の順序の入れ替えによって正しい試料を表示できるところ、実際は順序を入れ替えなかったため、正しくない試料に対応する表示を行うという不正行為に該当しない不適切な加工が認められた。さらに、オリジナルデータを示すことができない電気泳動像があった他、実験から算出した相対値が論文に掲載された経緯を明らかにすることができなかつた。

これについて、責任著者であり、不正行為と認定する図に関する実験が行われた部署の長である当センター幹細胞再生医療研究部中島美砂子部長（以下「中島部長」という。）は、研究の細かいところ一つ一つまで常に疑いの目をもって確認すべきであるが、指導不足であったと認めている。例えば、電気泳動像のバンドについて、切り貼りしたことを図の説明に書くよう指示したり、切り貼りされた図を詳細に確認していなかつた。

次に、論文 1 に記載された回数の実験結果がないことについては、村上研究員が、本来は同じ実験手法で複数回すべき確認実験（定量 PCR 等）を免疫染色及び半定量 PCR といった異なる実験と合わせて 3 回実施していれば、論文に記載された回数と考え、問題ないと認識したためであるとしており、研究者が本来備えておくべき実験結果を評価する基本的な知識を欠いていたことにより、不十分な実験結果に基づき論文に 3 回の実験を実施したと記載した。

これについて、中島部長は、毎週実験の実施状況の報告を受けていたものの、実験の実施段階で、どのような実験をどれだけの回数実施したかの具体的な確認を実施しなかつた。また、中島部長が実験結果を実験ノートに記載するよう学生等に求めていたが、実験ノートへの記載についての指導不足があつたと考えられる。

村上研究員は、不正行為を実際に行った者であり、不正行為発生における責任がある。また、中島部長は責任著者であり、全般を指導し、統括する立場であったにもかかわらず、その責任を果たしておらず、不正行為発生における責任がある。

イ 論文2について

論文2で不正行為であると認定する図に関する実験は、共著者ではない元研究補助者が行っていた。論文2の筆頭著者である元研究員Aは、不正行為であると認定する図とは別の部分で必要な実験を実施していた。

中島部長は責任著者であり、全般を指導し、統括する立場であったにもかかわらず、その責任を果たしておらず、不正行為発生における責任がある。さらに、元研究員Aは、筆頭著者でありながら、論文全体の図や記載内容の確認を十分に行っていなかつた。ただし、元研究員Aは、不正行為が認定された部分の実験や当該部分の論文の執筆を担当していないこと、当時大学院生であったが十分な指導を受けられなかつたと考えられることに留意すべきである。

ウ 他の共著者について

上述以外の共著者については、不正のあった図の実験の実施及びその図の作成において直接関わっているとは認められなかつた。

(4) 不正行為が起こった原因

(3)に記載のとおり、今回の不正行為は、研究者が本来備えておくべき基本的な知識を欠いていたことに加え、幹細胞再生医療研究部所属の研究員に求められた達成すべき実験結果が再実験をためらうほど過重であったこと、そして指導的立場の研究者により研究者に対する十分な指導や研究結果、論文案の内容の確認が実施されなかつたことが原因と考えられる。それらに加え、不正行為を防ぐための助言、指導できる部署全体での体制を欠いていたことも不正行為が起こった原因と考えられる。

(5) 再実験の実施について

本委員会では、本調査によって不正行為があると裁定した論文の図について、その図の加工が論文の結論に与えた影響等を評価するため当センターの研究活動不正行為取扱規程第12条第15項に基づく再実験を行うことを再実験の実施範囲について被告発者の意見も聴取した上で検討した。

本委員会は、歯髄幹細胞から脂肪細胞への誘導実験に係るRNAを用いた再実験、誘導前の歯髄幹細胞を用いた再実験についてそれぞれ検討し、被告発者に脂肪細胞への誘導に係るRNA及び誘導前の歯髄幹細胞の提供を被告発者に要請したところ、それらのRNA及び歯髄幹細胞の一部が足らず、論文の図と同等の結果を得るために必要な実験を行うためには不十分であることが判明した。このため、本委員会は、再実験は実行できないとの結論に至った。

なお、被告発者は、告発後に論文1のFig.1N、Fig.1J、Fig.2F、Fig.4O、論文2のFig.4Bの自主的な再実験を実施し、不正行為があると裁定された論文の出版社に論文の訂正の投稿を行い、修正論文が掲載されている^(※)が、このことは不正行為の在否に

は影響しない。

※論文1の修正論文：Biomaterials 89, 166-167(2016)

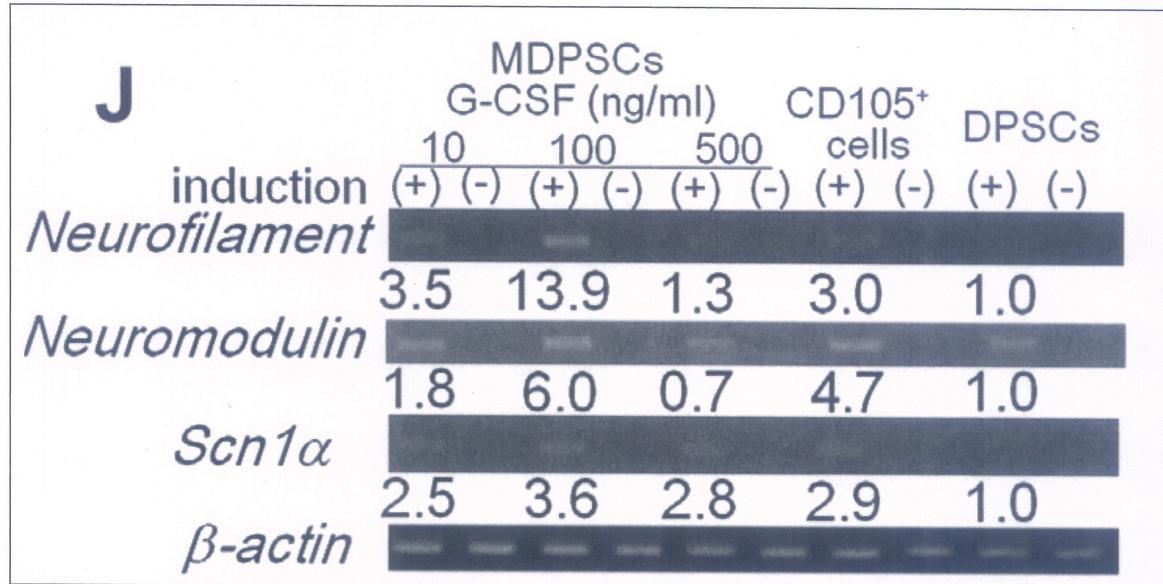
論文2の修正論文：PLoS One 11(3), e0151741(2016)

(6)今後の調査の必要性

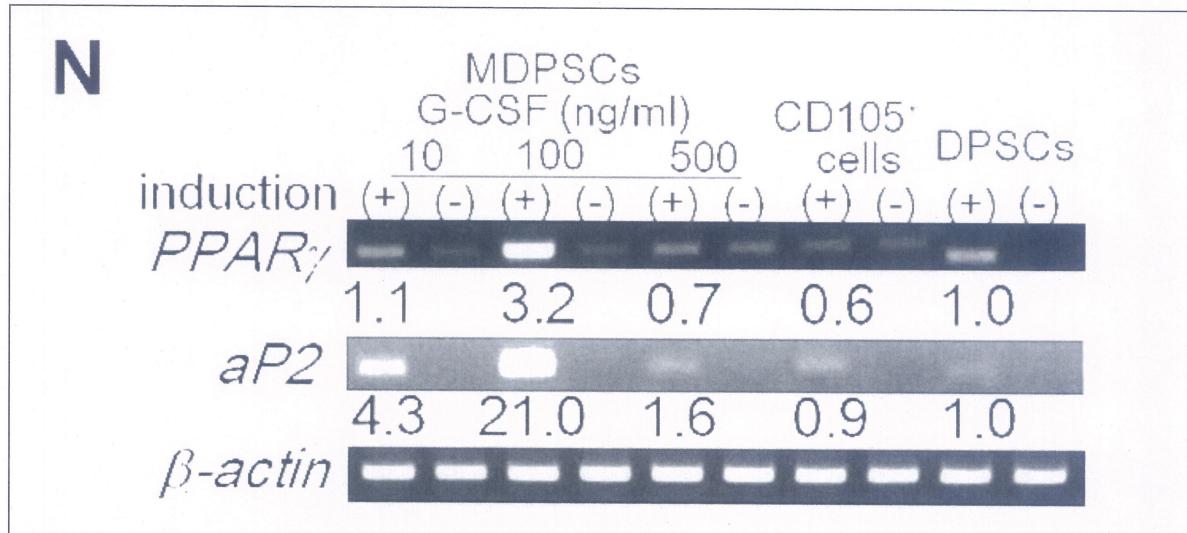
本調査は、告発者より不正の疑義が示された調査対象論文における図を対象とし、単に切り貼りによる加工の有無のみならず、論文に記載されている十分な再現実験が行われたか否か等それに関わる様々な結果について実験ノート等との整合性を調査した。本調査によって、調査対象論文において不正行為が確認され、被告発者が関わった他の論文における不正行為の存在も否定できないことから、調査対象論文の範囲を広げた調査の実施が必要と考えられる。

不正行為があると裁定した論文の図

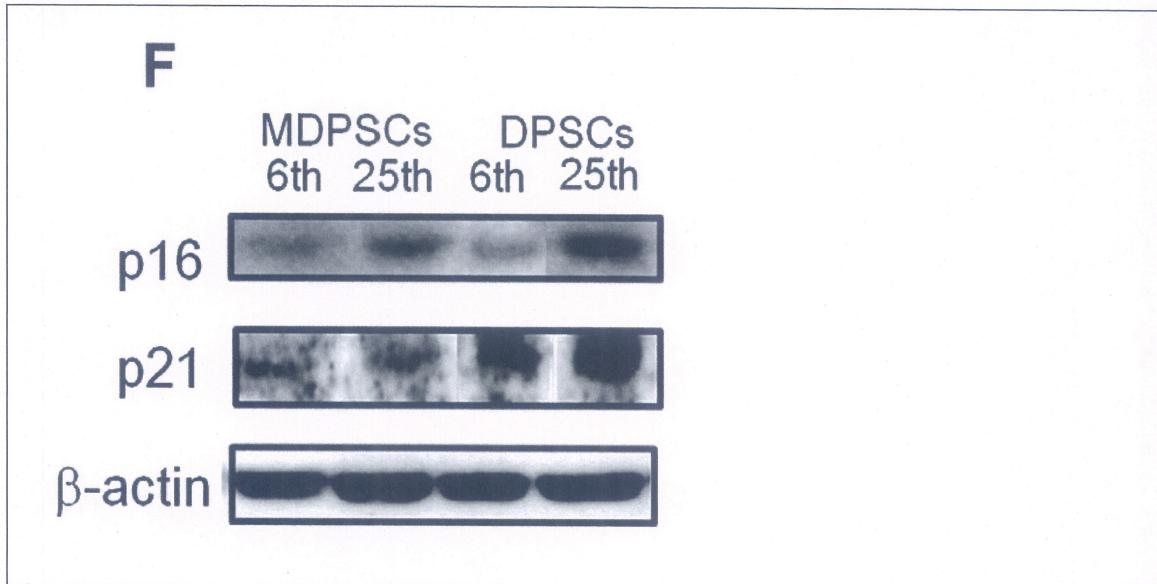
論文1のFig. 1J



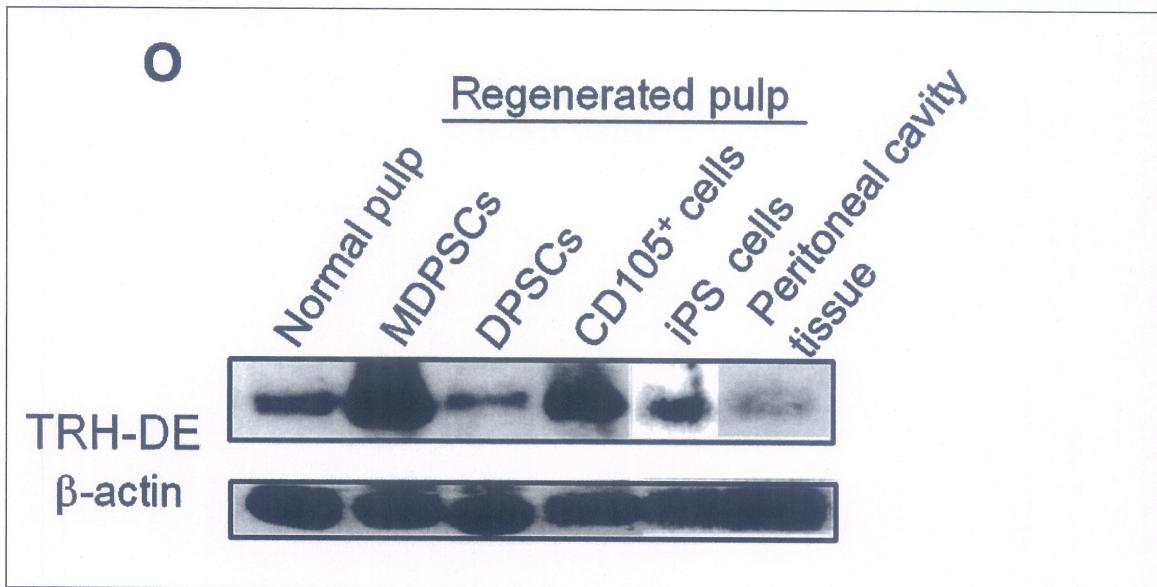
論文1のFig. 1N



論文1のFig. 2F



論文1のFig. 40



論文2のFig. 4B

