

第2回 研究倫理を語る会  
東京医科歯科大学 2017年2月11日

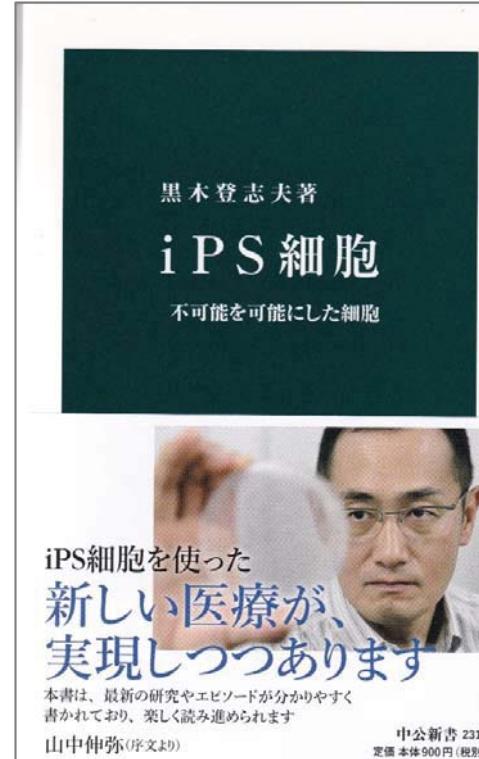
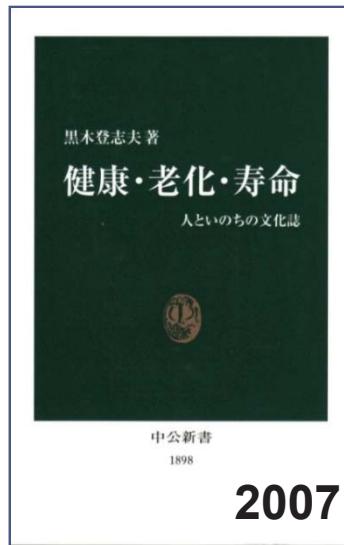
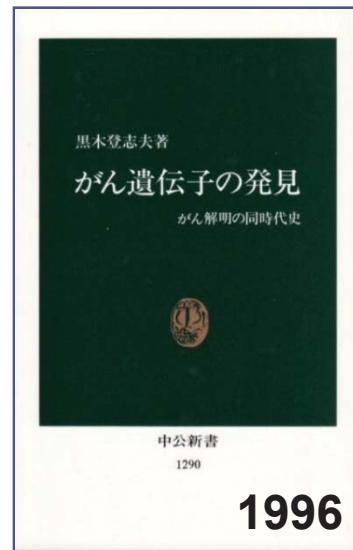
# 研究不正、企業不正の背景を考える

日本学術振興会 黒木登志夫

- 1. ねつ造、改ざん、盗用**
- 2. 研究不正の背景**
- 3. 研究不正の分析**
- 5. 研究不正を防ぐために**

- 1960年3月 東北大学医学部卒業
- **1961年－2001年 がん生物学研究者**  
東北大加齢研・イスコンシン大・  
WHO国際がん研・東大医科研・昭和大
- **2001年-現在 アドミニストレーター**  
日本癌学会会長・岐阜大学学長・  
学振WPI プログラム・ディレクター
- **サイエンスライター**

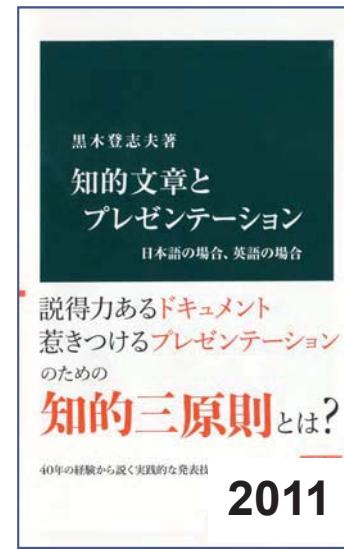
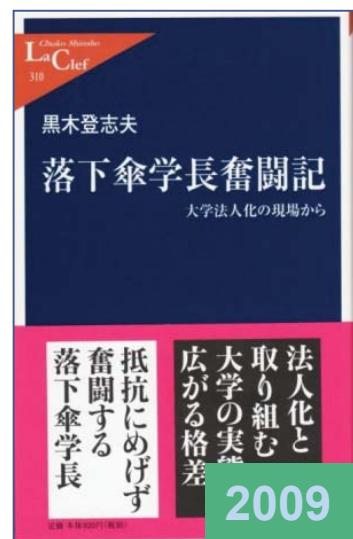
# 中公新書6部作



2015



2016



Nature Japan の推薦により、  
英語版出版準備中



# 1. ねつ造・改ざん・盗用

研究の申請、遂行、審査、あるいは、研究結果を発表・報告する時の「ねつ造」「改ざん」「盗用」である。（FFP、ネカト）

## ねつ造(Fablication):

データや研究結果をでっちあげ、記録または発表・報告すること。

## 改ざん(Falsification):

研究記録と正確には合致しないように、研究資料・機器・過程を操作すること、あるいは、データや研究結果を変更、あるいは除外すること。

## 盗用(Plagiarism):

他人のアイデア、データ等を、了解、もしくは適切な表示なく流用すること。

# 画像の改ざん・ねつ造



1960 国立東京第一病院



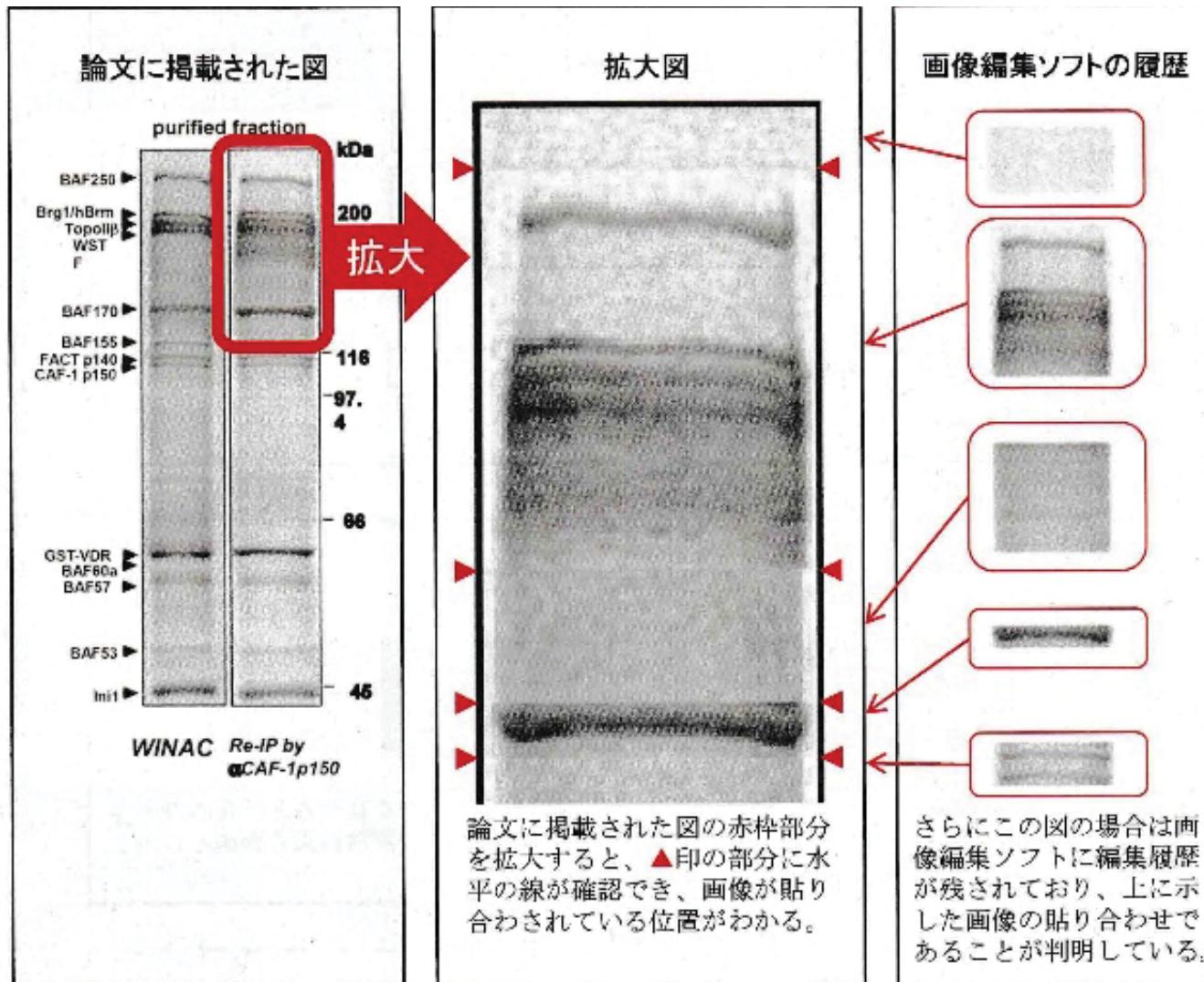
人生は改ざんの歴史



2013 学振

# ねつ造・改ざんの例

## (東大分生研 加藤茂明)



# 学位論文盗用（ロシア）

Andrei Rostovtsev (Dissernet)

*<http://copy-shake-paste.blogspot.jp/2016/03/fake-academic-degrees-in-russia.html>*

- 2013年、5人の研究者が学位論文の盗用検出を開始(Dissernet)。
- ロシアでは、政治家、行政官、ビジネスマンの間で、盗用論文で学位を得ることが横行。
- 2016年までに、5000人以上の学位が盗用であることが発覚。
- 多くの学位論文は、他の論文をそのまま、あるいはほんの少し変えただけ。

# 研究不正の頻度

不正調査論文18報のメタ解析

*Fanelli PLOS ONE 2009*

自己申告による不正経験者	1.97%
不正を見聞きした人	14.1%

データ操作(Cooking)

*Martison Nature 2005*

自己申告	0.3%
他人の不正見逃し	12.5%

研究不正の内容

*ORI 2005*

ねつ造	22%
改ざん	40%
盗用	6%
ねつ造+改ざん	27%
改ざん+盗用	4%
その他	1%

## 2. 研究不正の背景

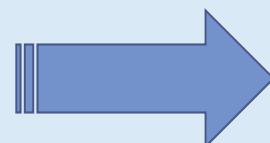
(1) 研究環境の問題

(2) 研究者個人の問題

(3) 研究システムの問題

- Dual supportの崩壊  
基盤経費から外部資金へ

- 大学間格差の拡大  
べき乗指数、日本>米英独

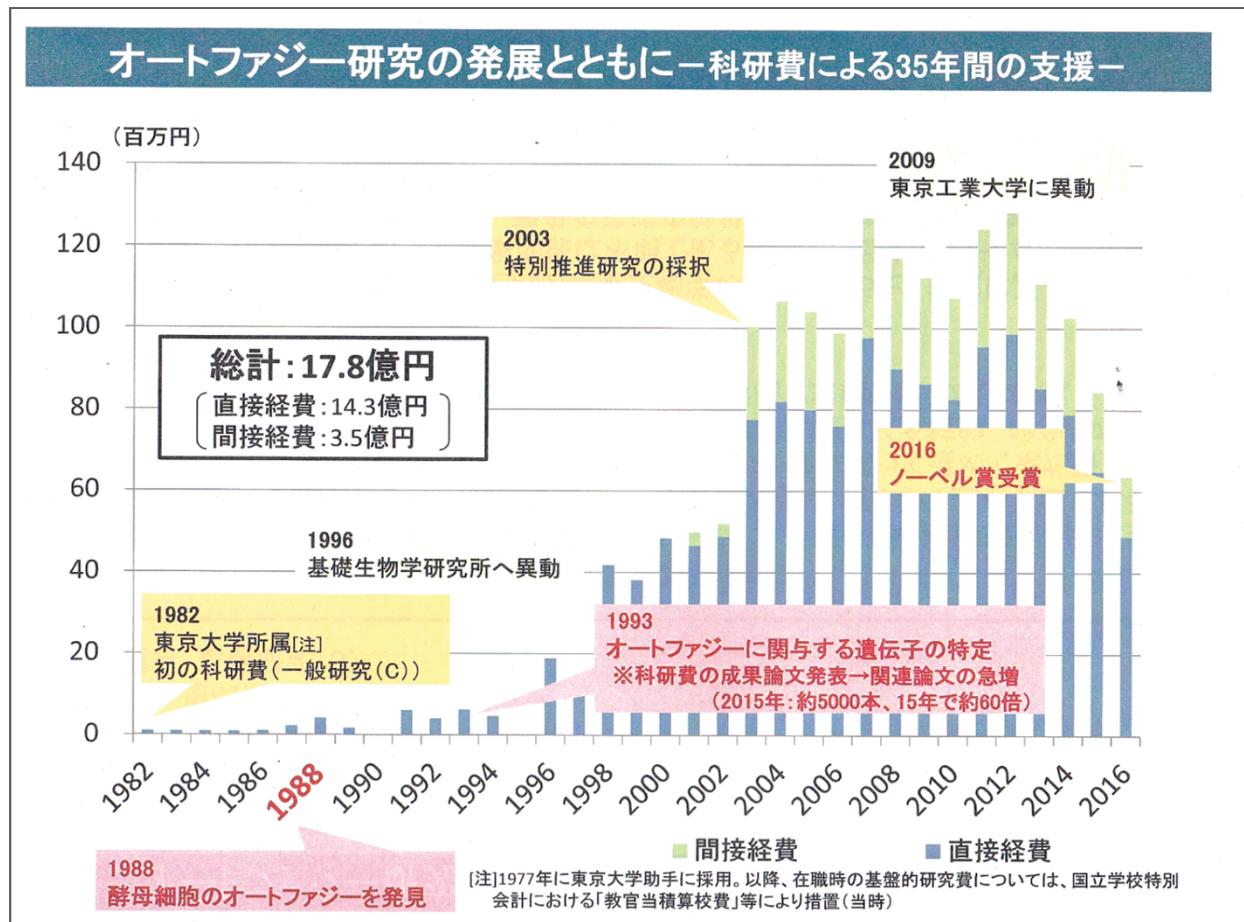


ストレス  
圧力

- 任期付研究職の増加  
若手研究員の60%

- Publish or Perish

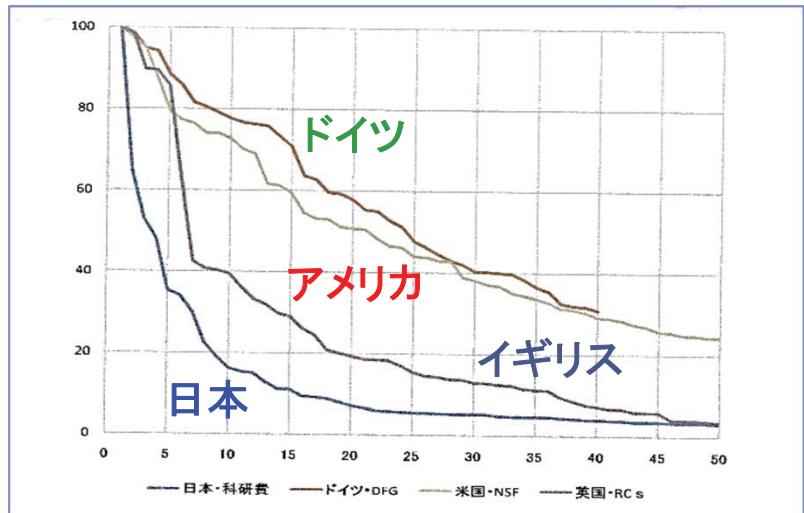
# 大隅良典オートファージの研究支援



文科省 研究助成課作成資料

# 米英独日の研究費大学間分布

研究費の相対配分比(1位=100)



ドイツ  
アメリカ  
イギリス  
日本

研究機関順位

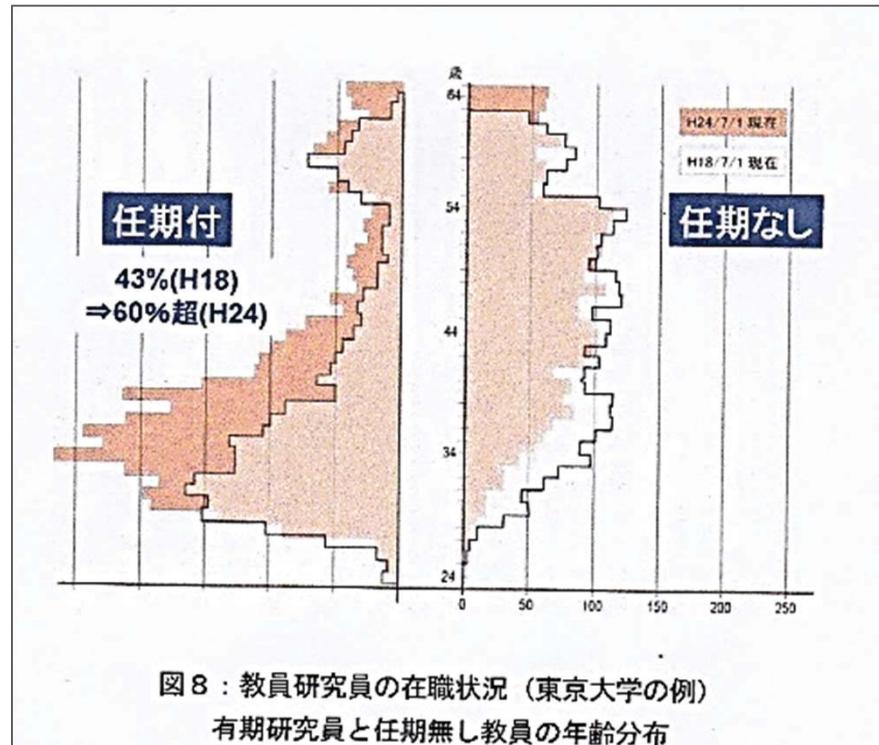
	べき乗則指数
ドイツ	-0.27
アメリカ	-0.27
NSF, NIH, USDA	-0.34
NASA, DOD, DOE	-0.73
イギリス	-0.64
日本 (科研費2013)	-0.92
(科研費2015)	-1.10
(全競争的資金 2007)	-1.20

10

# 増える若手任期制研究者

## 任期付研究者

- ✓ 2006年43%→  
2012年>60%
- ✓ 40歳以下の若  
手で増加

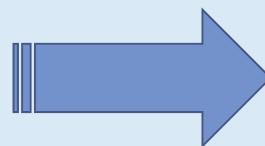


任期なし研究者  
特に40歳以下の  
若手で減少

資料 日本学術会議 2014

# 研究不正の背景 (2)研究者個人の問題

- **Mark Spector**
- **Hendrik Schön**
- **小保方晴子**



3人の共通事項



ねつ造者の心理 (Stapel)

# リン酸化力スケード捏造

## Mark Spector(アメリカ、1981年)

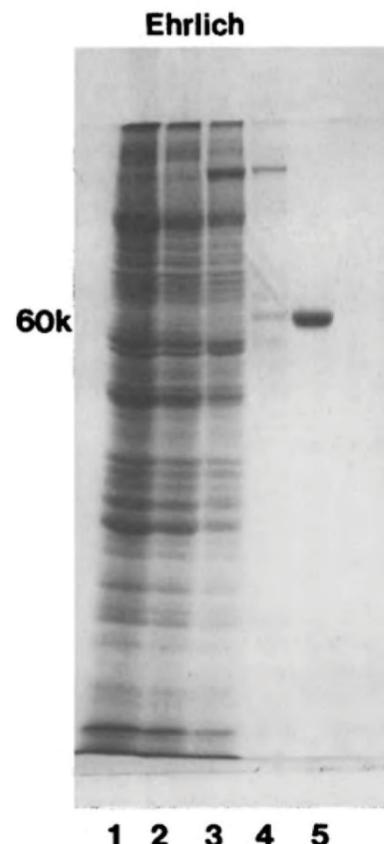
- Mark Spector(24) : Cornell大学大学院生
- 指導者 E. Racker: 生化学研究のノーベル賞候補
- 1976-80年: サークがん遺伝子のリン酸化報告。
- リン酸化連続反応によりがん遺伝子が増殖誘導



$\text{PK}_F \rightarrow \text{PK}_L \rightarrow \text{PK}_S \rightarrow \text{PK}_M \rightarrow \text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$

- $\text{P}(\beta\text{線})$ でラベルされた(リン酸化)タンパクは、ヨードでラベルされた( $\gamma\text{線}$ )ウシ血清タンパクであった。
- 1993年、細胞増殖のリン酸化力スケードが樹立。

増殖因子 → レセプター → MAPKKKK → MAPKK → MAPK → 細胞増殖

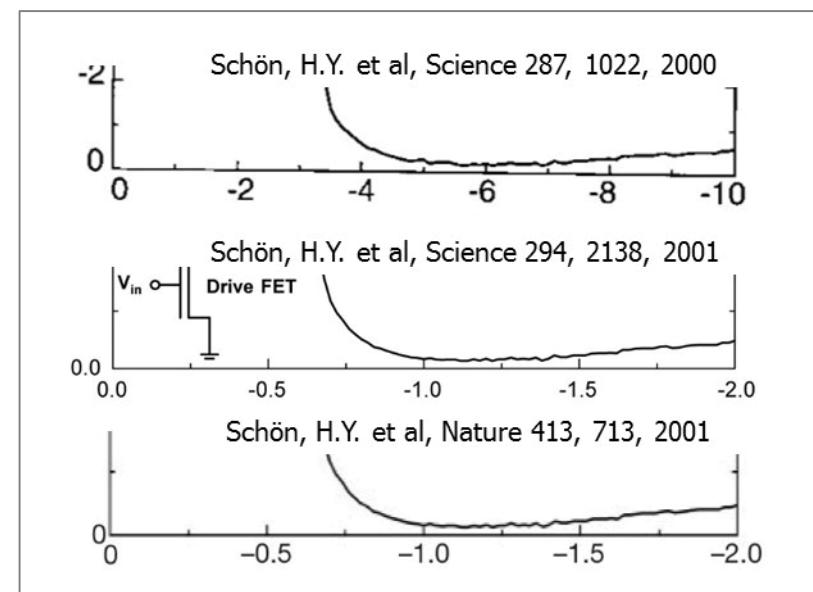


# 超伝導のにせ伝道師

Yan Hendrik Schön (アメリカ、2002年)



- 1998年Konstanz大からBell研・Batlogg研究室へ留学
- 有機化合物(Fullerene)による超伝導
- 33K(-240°C、谷垣勝巳)を117K(-156 °C)まで記録更新。
- 1998-2002 論文63 Nature 7; Science 9  
(2001年には8日に1論文)
- 世界中で追試。成功せず
- 図の使い回しから発覚
- 村松秀: NHK BSドキュメンタリー2004
- 『論文捏造』中公新書ラクレ2006



# Hop STAP Drop

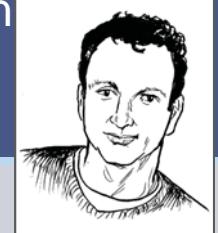
2014年

- 1月:STAP細胞 発表
- 2月:ブログによる画像不正指摘。再現性できず。
- 3月:石井委員会:論文のねつ造、改ざん指摘。
- 3月:若山照彦、論文撤回主張
- 4月:小保方、笹井記者会見。STAP細胞 はあります。
- 6月:遠藤高帆ゲノム解析:STAP細胞 =ES細胞
- 6月:岸委員会:CDB解体を勧告
- 7月:論文撤回
- 8月:笹井芳樹自殺
- 12月:小保方、丹羽、STAP細胞再現実験不成功
- 12月:桂委員会:STAP細胞 =ES細胞

2015年

- 9月:ネイチャーレポート:世界の7研究室133回の再現不成功
- 10月:小保方晴子学位取り消し



	Marc Spector (24)		H. Y. Schön (32)		小保方晴子 (30)	
デビュー	1980		2000		2014	
研究テーマ	細胞シグナル伝達		超伝導		幹細胞	
研究所	Cornell大学		Bell 研究所		理研	
指導者	Racker		Batlogg		笹井芳樹	
発表誌	Cell, Nature		Nature 7 Science 9		Nature 2	
追試	追試できない		追試できない		追試できない	
追試不可の理由	マジックハンド		マジックマシン		こつ	
実験ノート	データ記載なし		破棄		不十分	
きっかけ	アイソトープ		画像（ノイズの一一致）		画像（入れ替え）	
期間	18月		2年間		2週間	
処分	研究室追放		学会から去る		？	
指導者処分	Cornell大学教授		ETH教授		自殺	16

# 何故彼ら/彼女は不正をしたのか

- Rackerは、Spector 事件の8年後、Nature誌に事件を振り返る記事を寄稿した。

Racker: A view of misconduct in science Nature 339, 93 1989

- 研究不正をする若者は、
  - Very smart, brilliant young person
  - Superb experimenter
  - Hard worker
  - Spellbinder
  - Mentally unbalanced,
  - Emotionally and mentally ill,
  - often seeking self-destruction



Spector



Schön



Obokata

人物イラスト:永沢まこと

# 研究不正者の告白

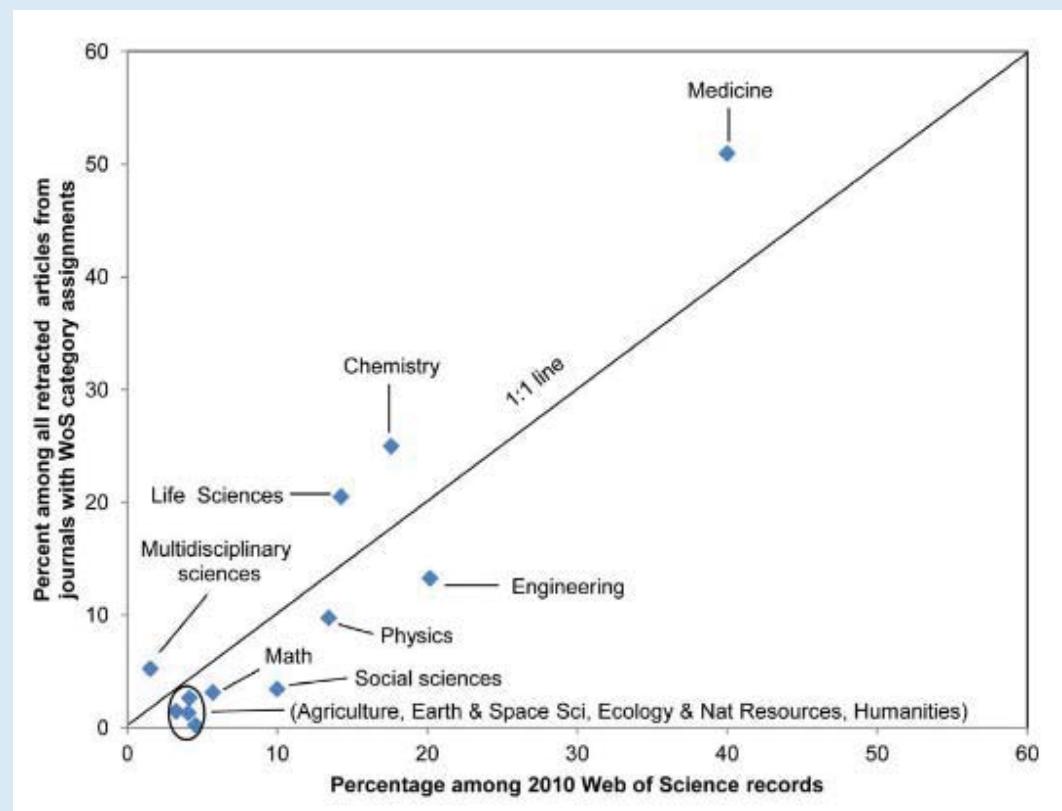
D. Stapel (オランダの社会心理学者)

- 曲線や数値は単に私が想像したものです。理由は、自分の研究アイデアにとても自信があったからです。
- 誰もが眠っている夜遅く、自分でお茶をたて、コンピュータをテーブルに置きまだ真っ白な数値表に数値を記入していく。私自身が想像したデータを記入した。数値を記入して、最初の分析をする。自分の望む結果にならない。数値記入と変更を、計画したすべての分析がうまくいくまで、繰り返した。
- 高評価の必要、野心、怠惰、ニヒリズム、権力への欲求、ステータスを失う心配、問題を解決したい欲望、一貫性、出版プレッシャー、傲慢、情緒的孤立、寂しさ、失望、ADD(注意力欠如障害)、解答中毒

# 研究不正の背景

## (3) 研究システムの問題

- 医学研究の問題
- 低い再現性
- 論文審査の問題



WoS 1928-2011 4449 retraction Grienisen PLOS One

# 医学生命科学の問題点

## ゲノム分析に参加した物理学者の感想

- 医学の同僚たちは異なる言語を話している。私が話すのは、物理学の言語。
- 物理学は基本方程式が支配しているが、医学に一般方程式は存在しない。
- 医学には、多くの所見、何らかの個別的な理解、そして膨大な量の医学用語があるだけだ。

## 現象中心 画像中心

- 画像解析のような、主観の入りやすい現象から出発し、理論化、抽象化し、あるいは数式化することもないまま、結論に至る。
- その上、核酸、タンパク、酵素などを標的とする実験材料は、必ずしも特異性が高くないため、再現性が得られないことがある。
- 実験系の不安定性、反応の低い特異性のため、実験の再現性が低い。

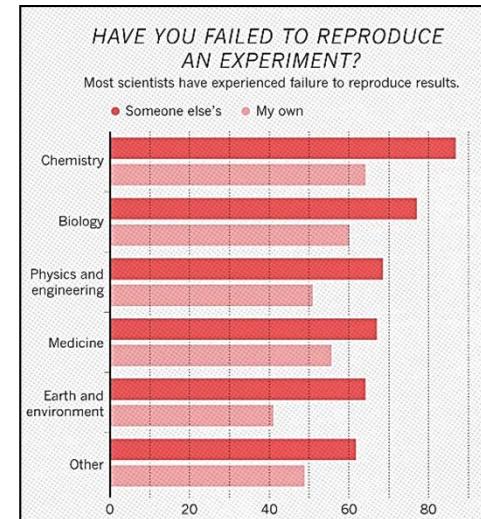
# 医学系論文の低い再現性

- 2010年代に入って、前臨床試験の再現性が問題になった。
  - Bayer: 79% (53/67)の発表論文が再現できなかった。
  - Amgen: 88%(47/53)の発表論文が再現できなかった。
  - MD Anderson病院:発表論文の過半数は再現できない。
- 研究者の技術、デザイン、統計処理の不備
- 反応系の特異性問題(試薬、抗体、動物、細胞)
- 研究だけを強調する傾向(MMの不十分なスペース)
- ネガティブデータの発表の場所がない。

# 科学研究の70%は再現性に問題

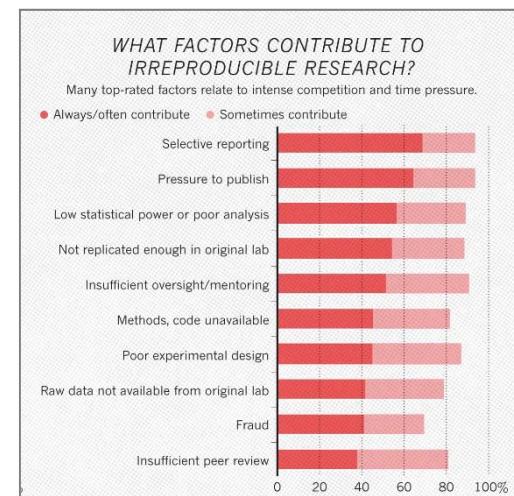
Baker, M.: Nature 533, 452, 2016 1576人の科学者にアンケート調査

- 他の実験の再現性に失敗した人60–90%
- 自分の実験を再現できなかつた人:40–70%
- 再現性の高い分野:化学、物理、工学、生物学
- 低い分野:医学、心理学分野



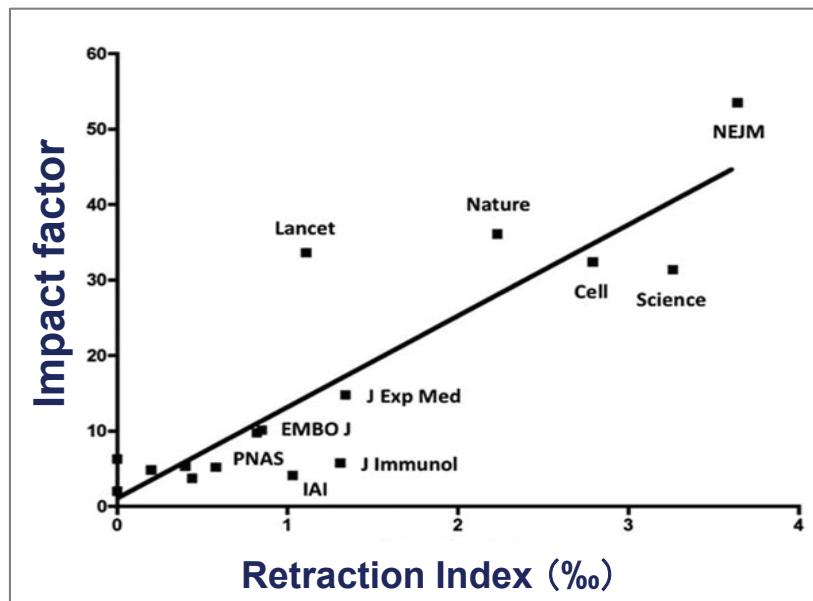
## 再現性が低い理由10:

- |             |              |
|-------------|--------------|
| ✓ 発表データの選択  | ✓ 方法の不備      |
| ✓ 出版への圧力    | ✓ 実験デザインの不備  |
| ✓ 未熟な統計分析   | ✓ 生データがない    |
| ✓ 再現性の確認不十分 | ✓ 不正         |
| ✓ 不十分な指導    | ✓ 不十分なピアレビュー |



# ピア・レビューの質の低下

- Wakefield : ワクチンによる自閉症誘導      Lancet
- Schön : 超伝導    Nature Science
- Novartis Diovan : 降圧を超えた効果      Lancet
- 小保方晴子 : STAP細胞                              Nature



# Peer Review vs Social Media

STAP細胞、加藤茂明の研究不正は、これらのSocial Media  
がなければ、ばれなかつた。

- PubPeer
- Retraction Watch
- 11jigen
- 世界変動展望

	ピア・レビュー	ソーシャル・メディア
評価する人	ピア(専門家)	専門家とは限らない
透明性	匿名 非公開	匿名 ネット公開
出版との関係	出版前審査	出版後審査
評価の視点	性善説	性悪説
評価の立場	科学的意義を評価	欠点を探す
責任	責任を伴う	責任なし

# 3. 研究不正の分析

## (1) 論文撤回の分析

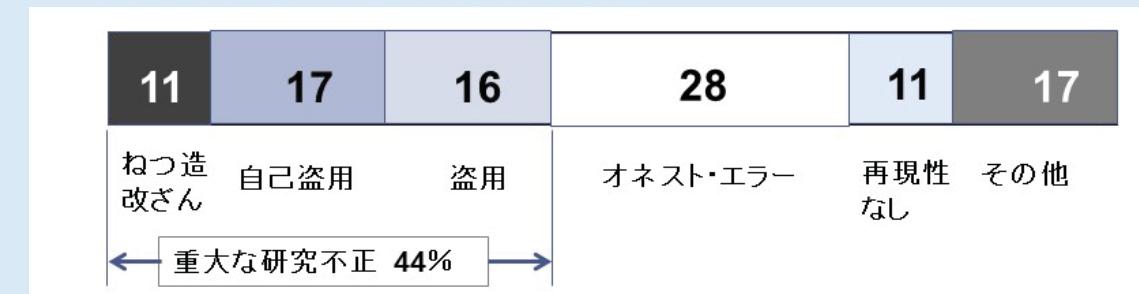
## (2) 処分の分析

## (3) 組織の分析

- 論文撤回は、研究不正の客観的指標。
- 撤回論文の約50%は研究不正、25%はエラーによる。



Fang et al 2012 PubMed

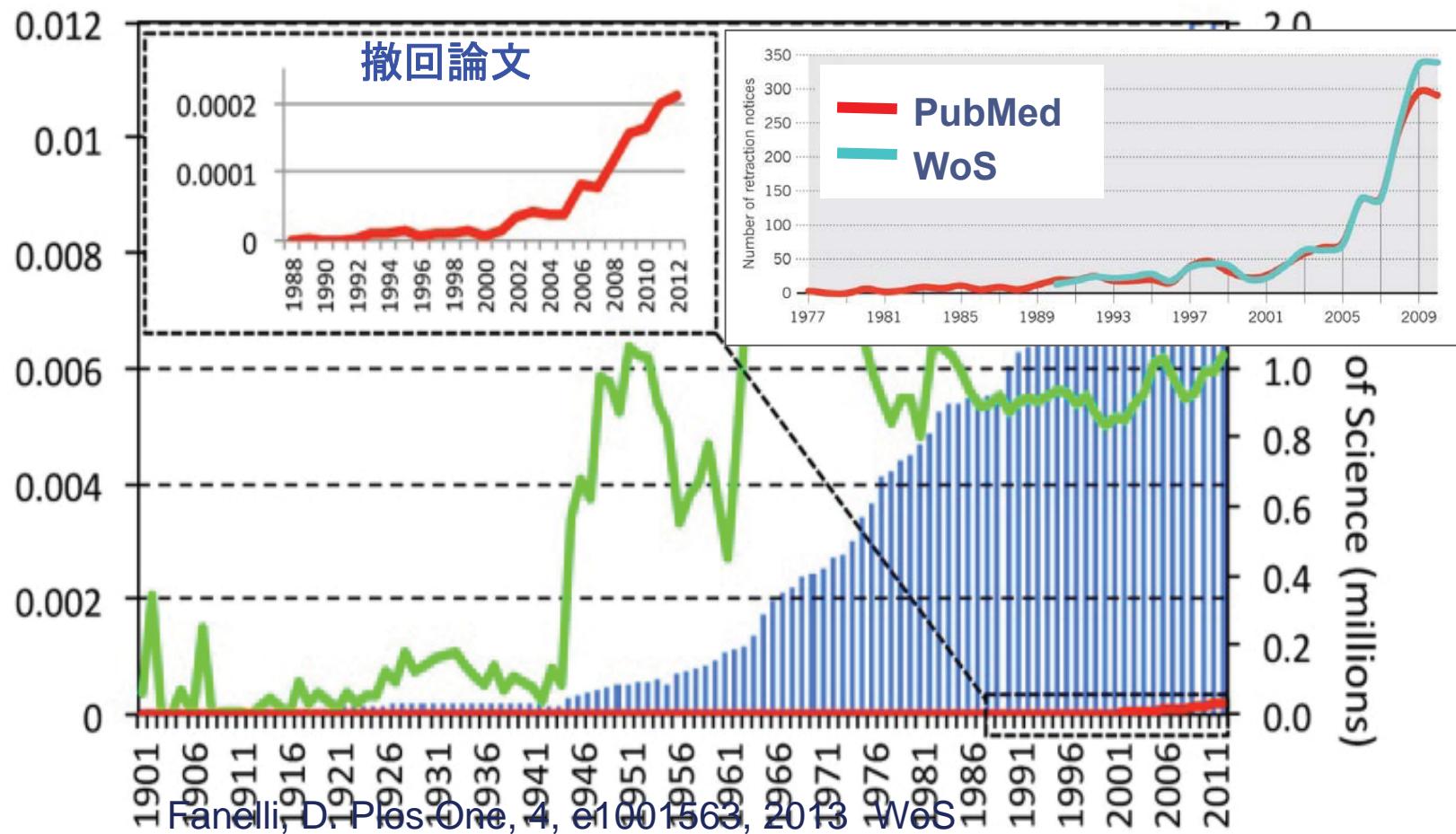


Van Noorden 2011  
WoS PubMed

25



# 論文数、訂正論文、撤回論文の推移 1901-2012



## 論文撤回ワースト10 (2015年10月現在)

	氏名	撤回論文数	所属機関国	分野
1	藤井喜隆	183	日本(東邦大)	医学(麻酔科)
2	Joachim Boldt	94	ドイツ	医学(麻酔科)
3	Peter Chen	60	台湾	工学
4	Diedrik Stapel	55	オランダ	社会心理学
5	Adriam Maxim	48	アメリカ	物性物理学
6	Hua Zhong	41	中国	化学
7	加藤茂明	36	日本(東大)	分子生物学
7	Hendrik Schoen	36	アメリカ	物理学(超伝導)
9	Hyung-In Moon	35	韓国	薬学
10	James Hunton	32.5	アメリカ	経営学

## STAP細胞事件 Novartis事件

# 小説を書くがごとくねつ造

藤井喜隆(日本、2012年)

- 東海大→東京医科歯科大→筑波大→東邦大
- 撤回論文数183編(断トツ世界1位)
- 2011年:国内外の麻酔学23誌編集者から調査依頼
  
- 日本麻酔学会が調査
- 216論文中ねつ造のない論文は3報のみ
- 1993年から2011年までの19年間ねつ造をくり返す。
- 多施設二重盲研論文126報もねつ造。
- 麻酔学会報告書:「小説を書くがごとく論文を作成」
- 毎月1論文、19年間ねつ造
  
- 豊岡秀訓教授の責任大。
- 麻酔学会永久追放

# 国別論文撤回率

	国	論文撤回率 (%)	撤回論文数* 2004-2014	発表論文数** 2008 (x1000)
1	インド	0.0340	131	35
2	イラン	0.0323	39	11
3	韓国	0.0285	94	30
4	中国	0.0175	201	104
5	日本	0.0143	108	69
6	アメリカ	0.0081	245	276
7	ドイツ	0.0078	64	74
8	イタリー	0.0073	35	44
9	イギリス	0.0054	45	76
10	フランス	0.0047	28	54
	世界平均	0.0239	2590	987

\* Dollfuss et al 2015 (白楽ロックビル [http://haklak.com/?page\\_id=6681](http://haklak.com/?page_id=6681))

\*\* 科学技術白書 2010

# 撤回論文の分布

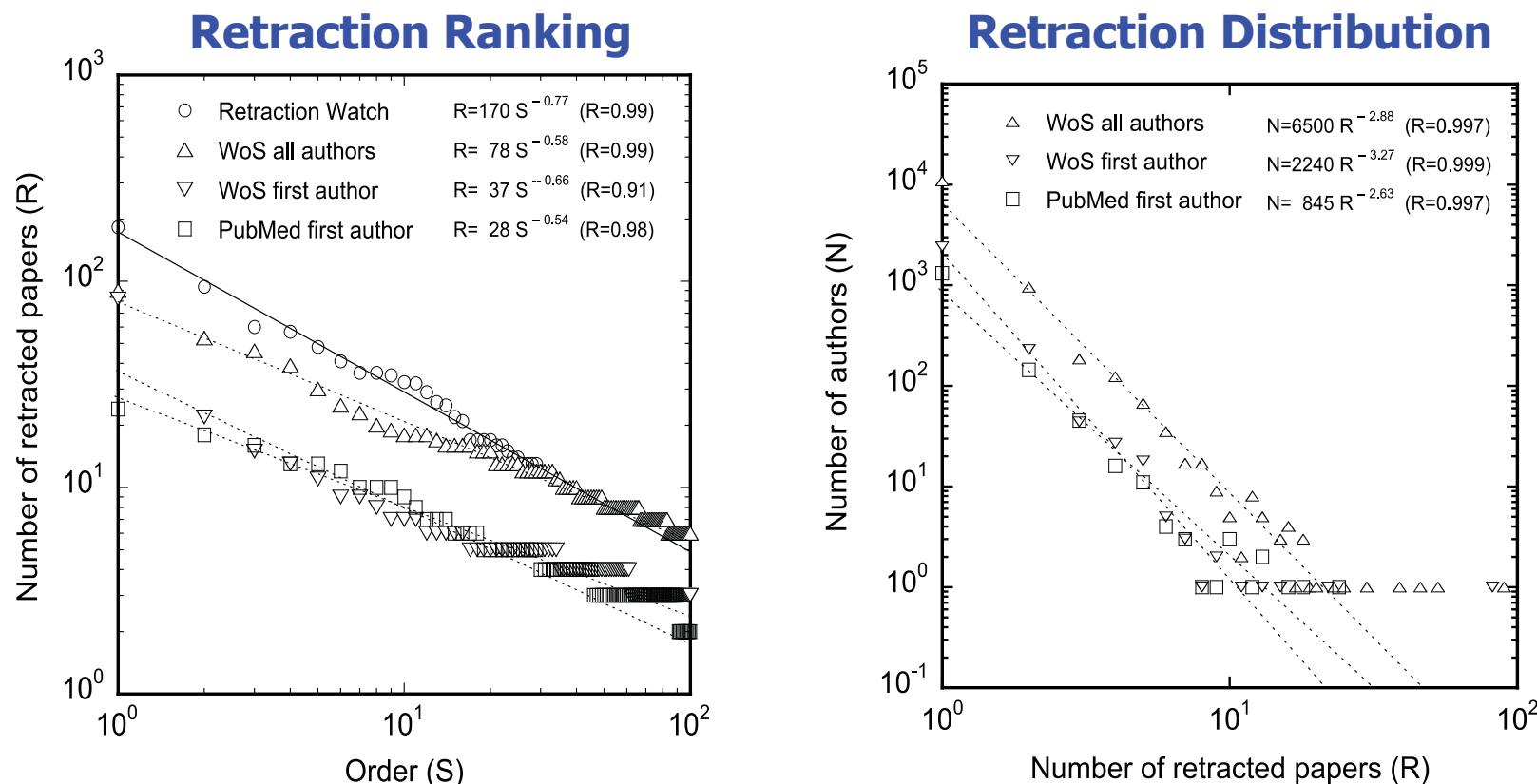
No of R-papers		WoS All auth	WoS First auth	PubMed First auth
<b>Total</b>	No of R-authors	12,325	2,751	1551
	No of R-papers	15,475	3,427	2,047
1	% of R-authors	88.2%	87.8%	84.9%
	% of R-papers	70.3%	70.5%	64.3%
≥5	% of R-authors	1.5%	1.2%	1.9%
	% of R-papers	10.6%	9.0%	11.9%

Kuroki, T. and Ukawa, A. submitted

Databases: WoS (1900-2016/1/10)

PubMed (Steen, R. G. PLOS ONE 8, e68397, 2013)

# 論文撤回はべき乗則に従う

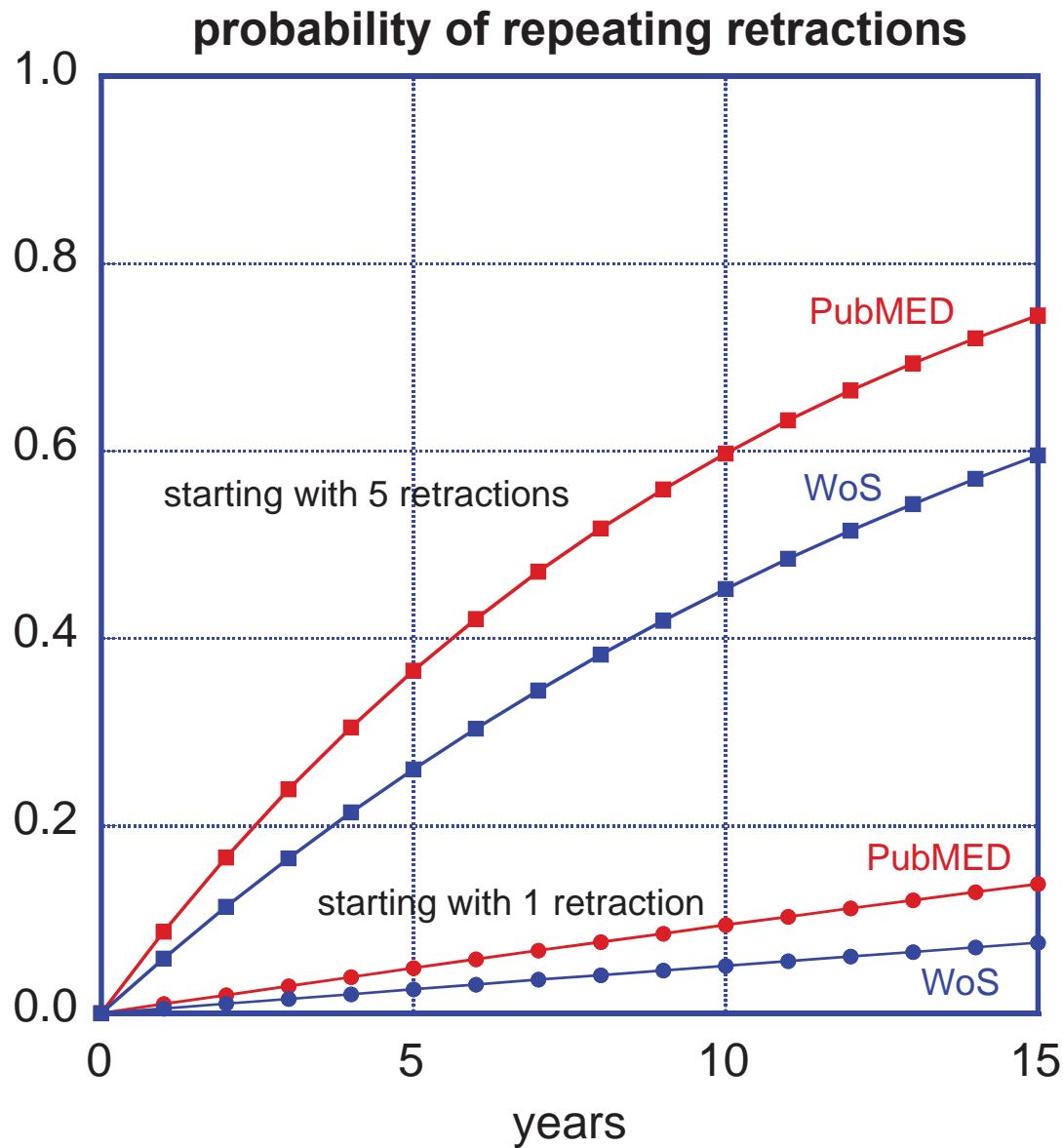


資料: Retraction Watch (Worst 30)

WoS (1900-2016 ) 3427論文 (総論文数4730万)

PubMed (Steen) 2047

# 論文撤回をくり返す確率



撤回数5回の著者が、撤回をくり返す確率

- 5年後: 26% - 37%
- 10年後: 45% - 60%

撤回数1回の著者が、撤回をくり返す確率

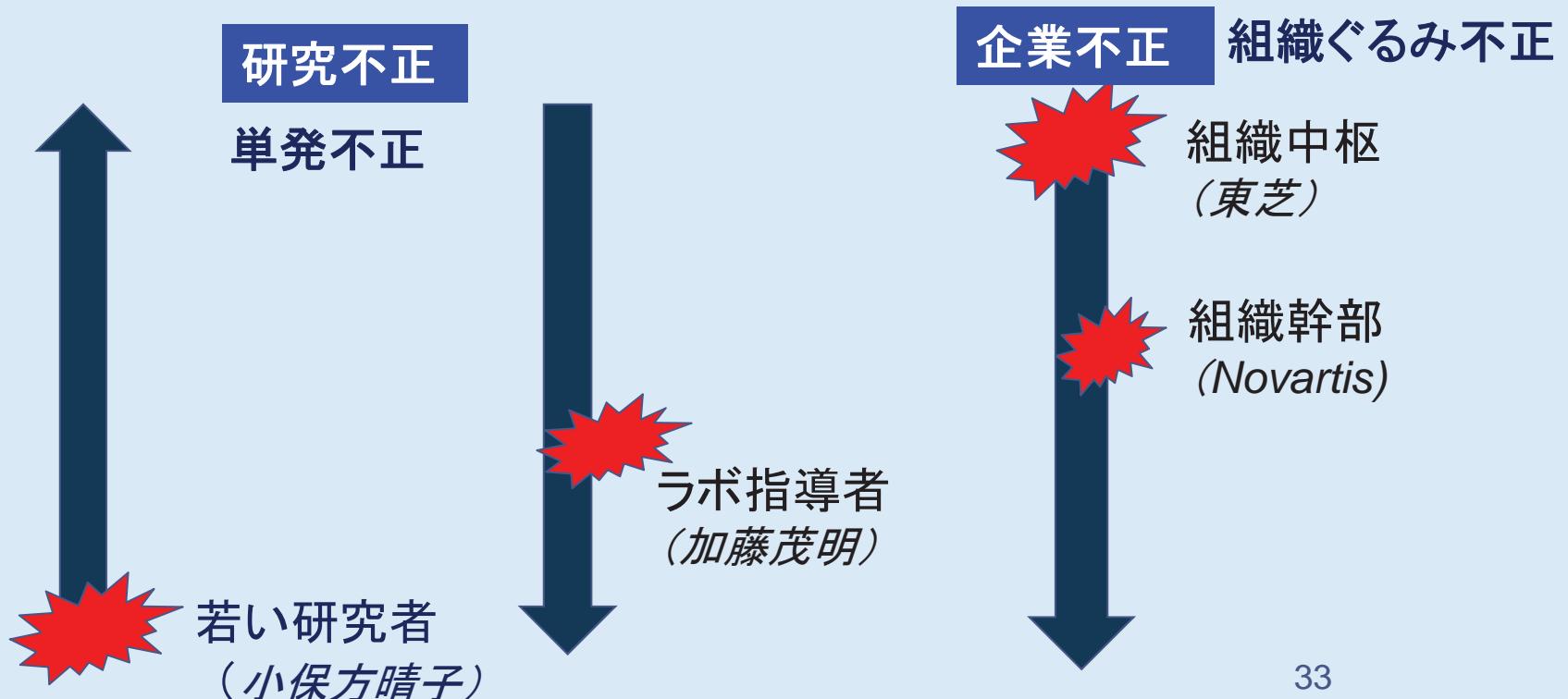
- 5年後: 3% - 5%
- 10年後: 5% - 10%

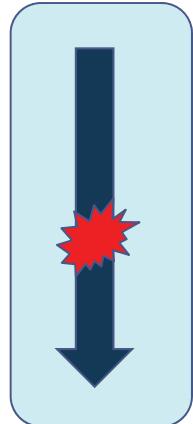
## 研究不正の分析 (2)組織の分析

研究不正は、原則として、研究者個人の責任。

組織の直接責任は問われない。

憲法第23条 学問の自由は、これを保障する。





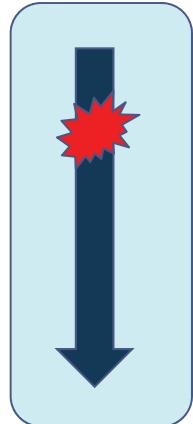
# 18年に及ぶ画像捏造

## 東大分生研・加藤茂明 (2012)

- 核内ホルモン受容体の世界トップの研究者
  - 2012年1月:「11次元」から東大に告発状
  - 2012年3月: 加藤茂明教授辞職
  - 2013年12月: 東大中間発表
  - 2014年10月: 東大分生研「再発防止取り組み」を発表  
(黒木:検証委員長)
  - 准教授、講師、助教らも辞職・免職処分
  - 大学院生の学位取り消し
- 
- 科学的に不適切なデータ掲載論文:51報 (ワースト7位)  
(Nature 7; Cell 1, EMBO 5; PNAS 4)
  - 期間:1996–2014年 18年
  - 対象箇所: 210箇所

# Novartis 事件

## 降圧を越える降圧剤

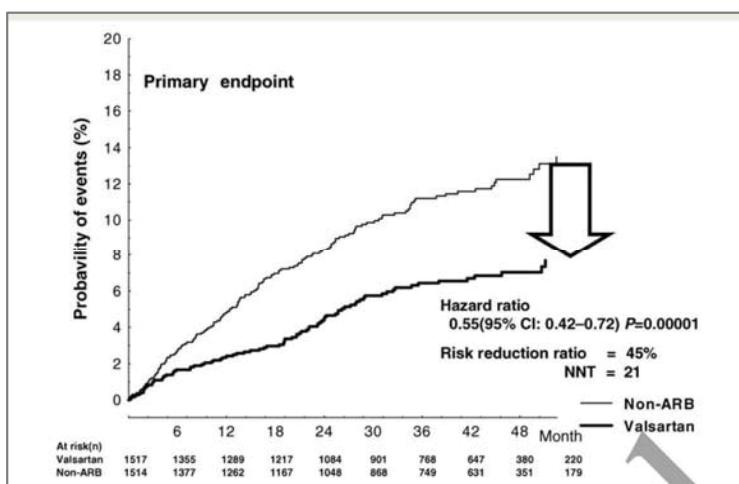


降圧剤に、心筋梗塞、脳梗塞などの予防効果を画策。

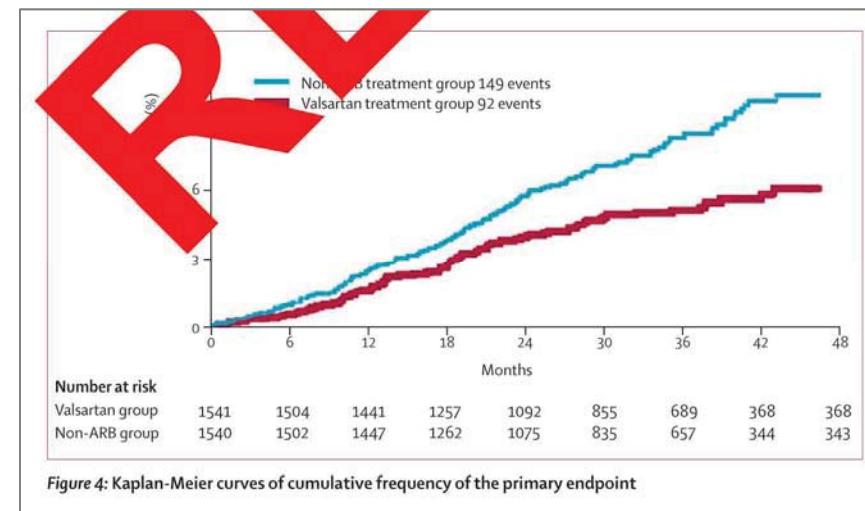
2002年、降圧剤100B(1000億円)計画を立てる。

京都府立医大、慈恵医大、千葉大、名古屋大、滋賀医大が参加。

- 5大学に、11億3300万円の奨学寄付金。
- 白橋伸雄Novartis 社員が、大阪市立医大講師として参加。
- 京都府立医大と慈恵医大が、心血管障害を40%抑制のデータ発表。
- 2002年400億円→2009年1400億円→2013年881億円



京都府立医大データ



慈恵医大データ

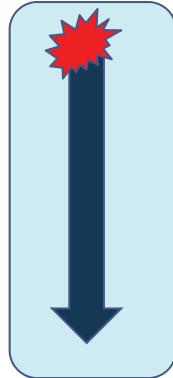
# 質の高い臨床研究

大橋靖雄による

- ① 明確な目的、仮説の基に
- ✗ 中立で経験のある統計家の参加により、適切にデザインされ
- ✗ 独立・中立的なデータセンターによって管理され、
- ✗ 統計分析など、データの品質が保証され、
- ✗ 実地医療に役に立つ論文となる。
- ✗ 研究者の利益相反は開示され、透明性のある経費によって実行される。

## ノバルティスによるディオバンの臨床試験

- ① ディオバンの心血管イベント抑制効果をでっち上げ、1000億円以上の売り上げを達成するという目的、仮説だけが明確であった。



# システムの虜

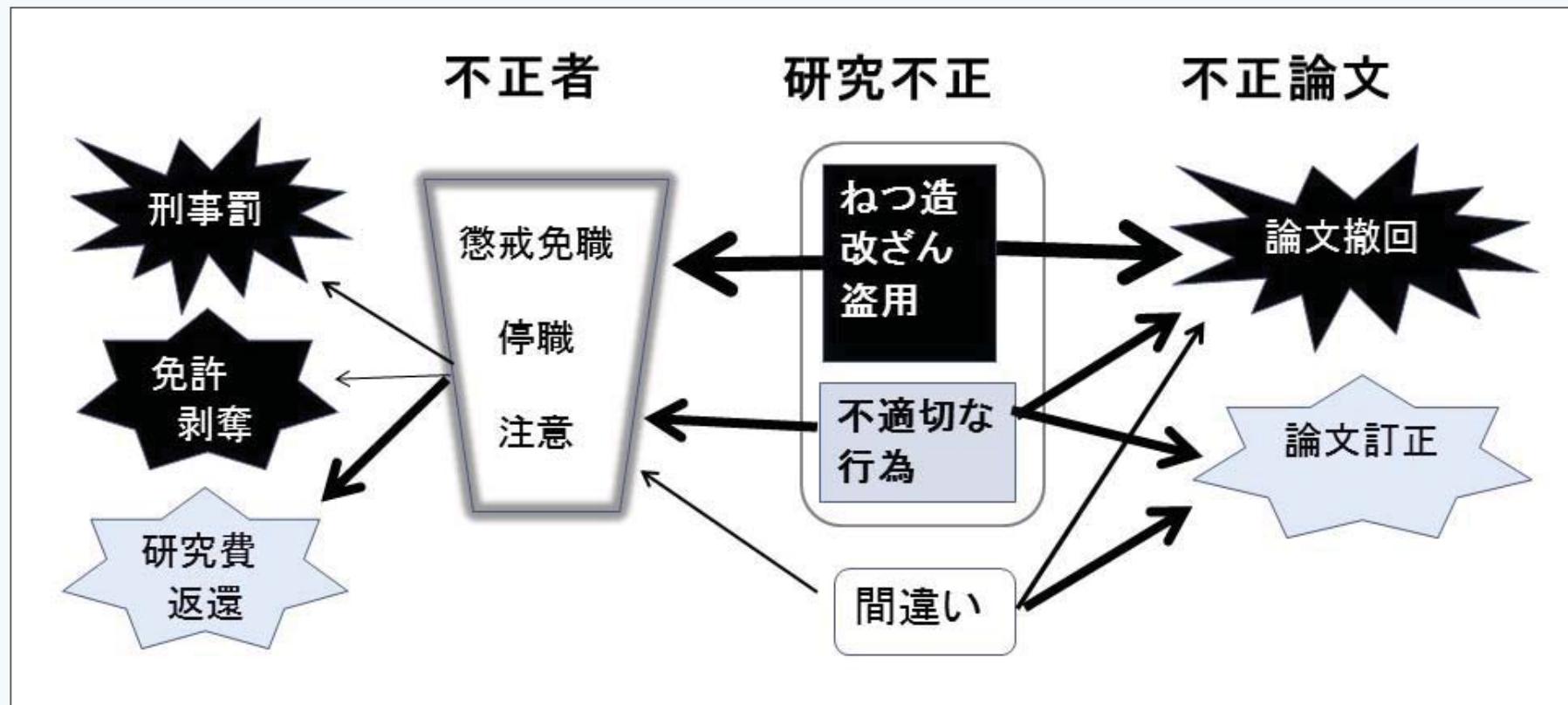
## なぜ、企業の不正は繰り返されるのか

- マンション杭打ちデータ改ざん
- 東芝不正会計
- 東洋ゴム免震防振ゴム
- 化血研ワクチン製造不正
- フォルクスワーゲン排気ガス不正
- 三菱自動車燃費不正
- スズキ自動車燃費不正
- 滑走路の液状化防止偽装

- 規制の虜 (Rerulatory capture;  
(George Stigler,1982年ノーベル経済学賞)
- システムの虜  
(村上春樹：“卵”vs“壁”“システム”)
  - 思考停止
  - 集団思考(Groupthink)
  - 正論を言わない。
  - 空気にのまれる。
  - 縦社会の人間関係  
(中根千枝)



## 研究不正の分析 (3) 処分の分析



# No Excuse



- 悪意でない間違い。意図的でない不正は許されるか → **NO**
  - Research misconduct does not include honest errors or difference of opinions
  - Honest error: 誠実に行つたが結果として生じた誤り
  - 悪意のありなしにかかわらず、レッドカードは退場(論文撤回)。
- 結論に影響がなければ、不正は許されるか → **NO**
  - 結論に影響がなくとも、レッドカードは退場(論文撤回)。
- 間違いは許されるか。
  - 結論に影響があれば、退場処分(論文撤回)。
  - 重大な誤りでなければ、訂正記事を出す。

# 厳しい処分, 甘い処分

## 研究不正による刑事罰

- ✓ Eric Poehlman : 老化研究; 研究費290万ドル  
禁固1年1日(2006)
- ✓ Dong-Pyou Han: エイズワクチン; 研究費; 1000万ドル  
罰金720万ドル(8億円)、4年9ヶ月実刑(2015):
- ✓ 黄禹錫: 2億7000万円私的流用; 懲役18ヶ月、執行猶予(2014)
- ✓ Novartis 事件: Novartis 社および社員白橋伸雄を告発。白橋伸雄に懲役2年半の求刑

## 医師免許剥奪

- ✓ John Darsee: 循環器病研究(1981)
- ✓ Andrew Wakefield (1998) 麻疹ワクチンによる自閉症誘発(2010)

## 甘い処分

- ✓ 下村伊一郎: 遺伝子操作動物(2005) 停職1年→3ヶ月→2週間
- ✓ 杉野明雄: DNA複製(2006); 懲戒免職

40

# 研究不正は社会規範違反

**規範 (norm) :** 「すべき」「すべからず」

**道徳規範 :** 善を実現する規範

**社会規範 :** 秩序を実現する規範

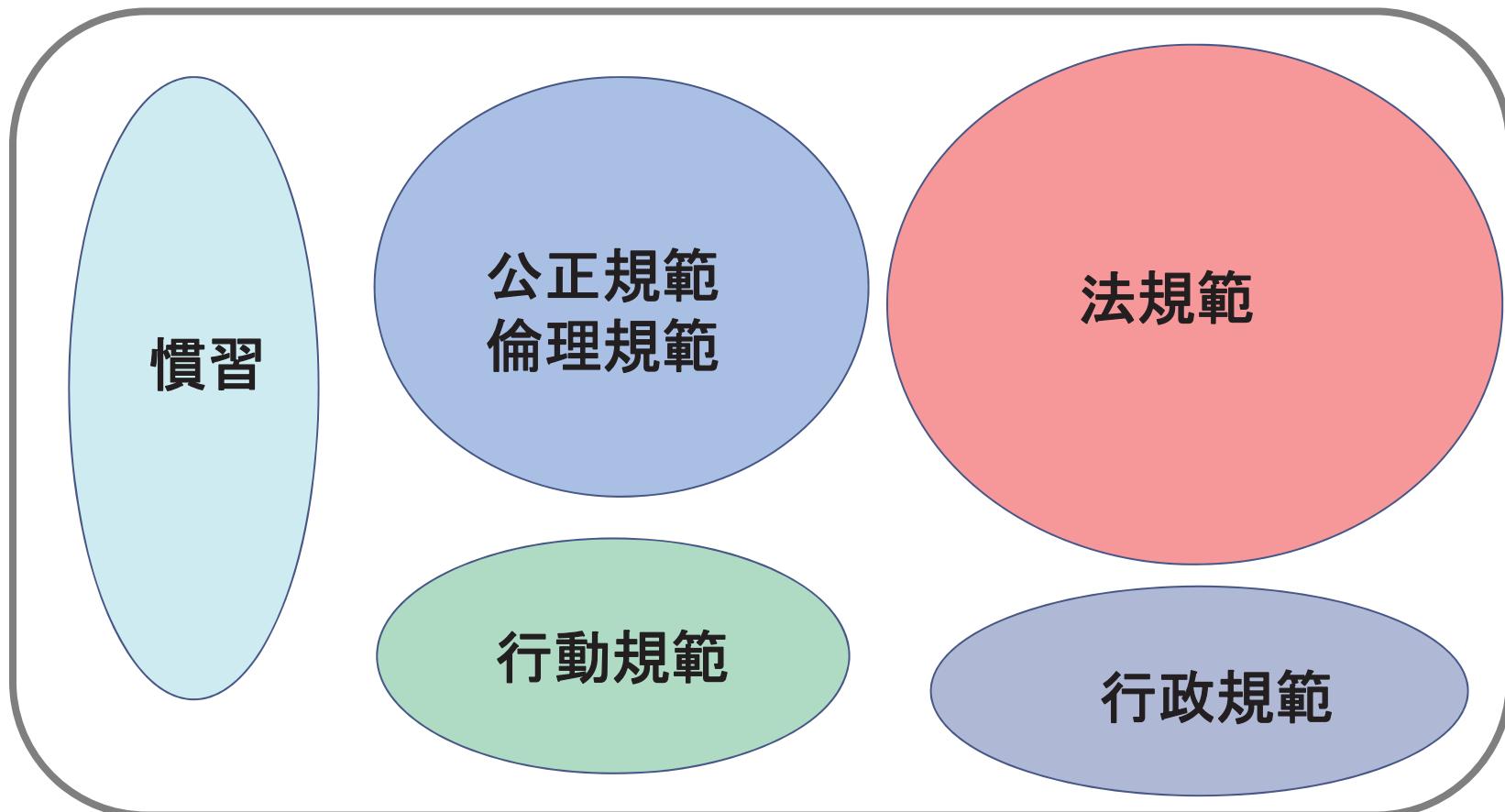
**社会規範の要素 :** 価値原理・行動様式・制裁措置

**社会規範の分類 :**

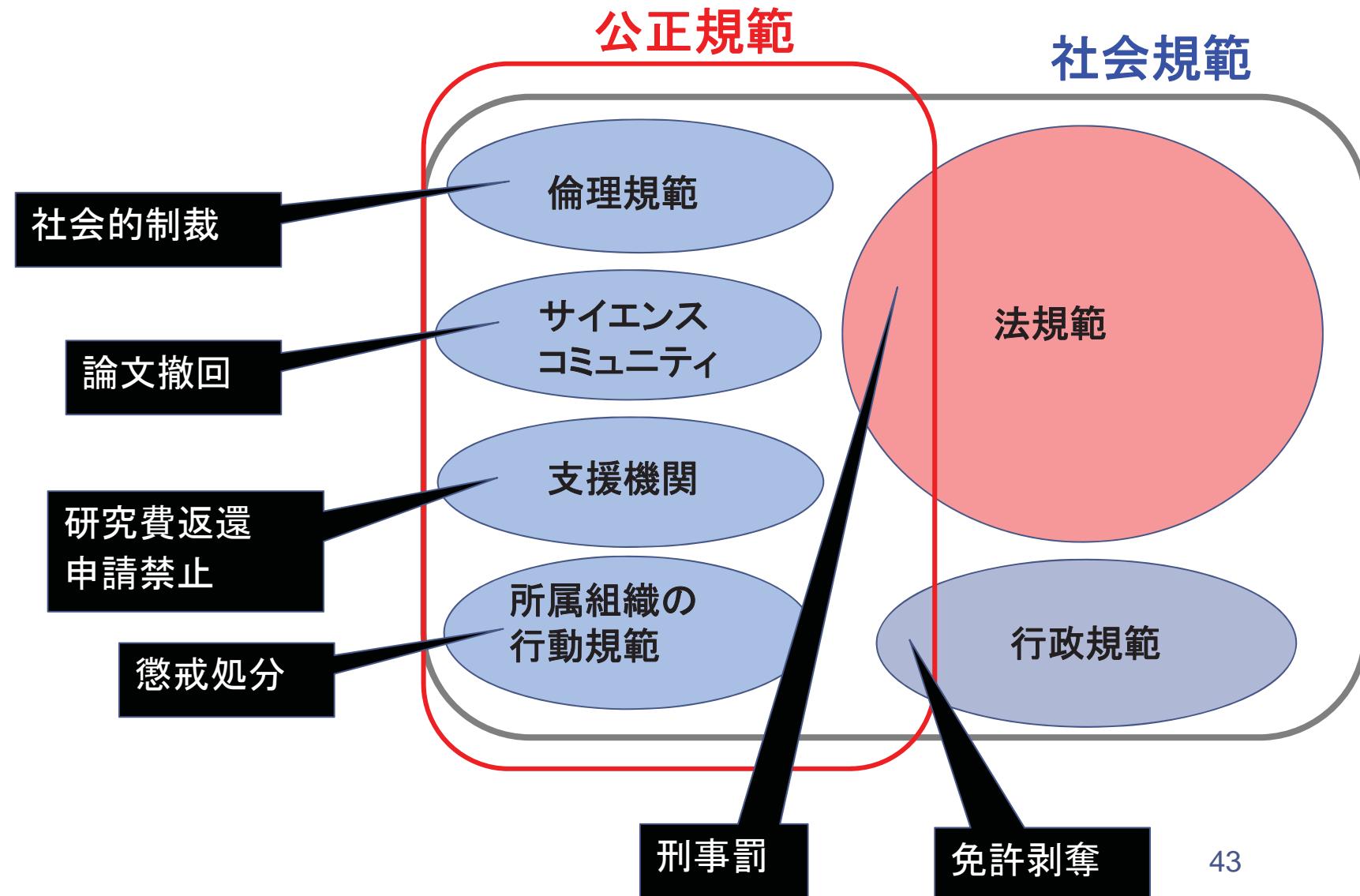
- ・ **慣習 :** 価値原理; 不確定、制裁措置; 不特定。
- ・ **Mores (習俗, 習律, 良俗) :** 社会の安全や公共の福祉に重要な規範。〈正しさ〉などの信念を伴う。法ほど組織的でない。  
Sumner, W.G.(1840-1910)
- ・ **法規範 :** 公的に制度化 (刑事罰、行政処分)

**公正規範 (norm of integrity) :** 研究倫理、生命倫理、スポーツ倫理

# 社会規範



# 社会規範違反としての処分

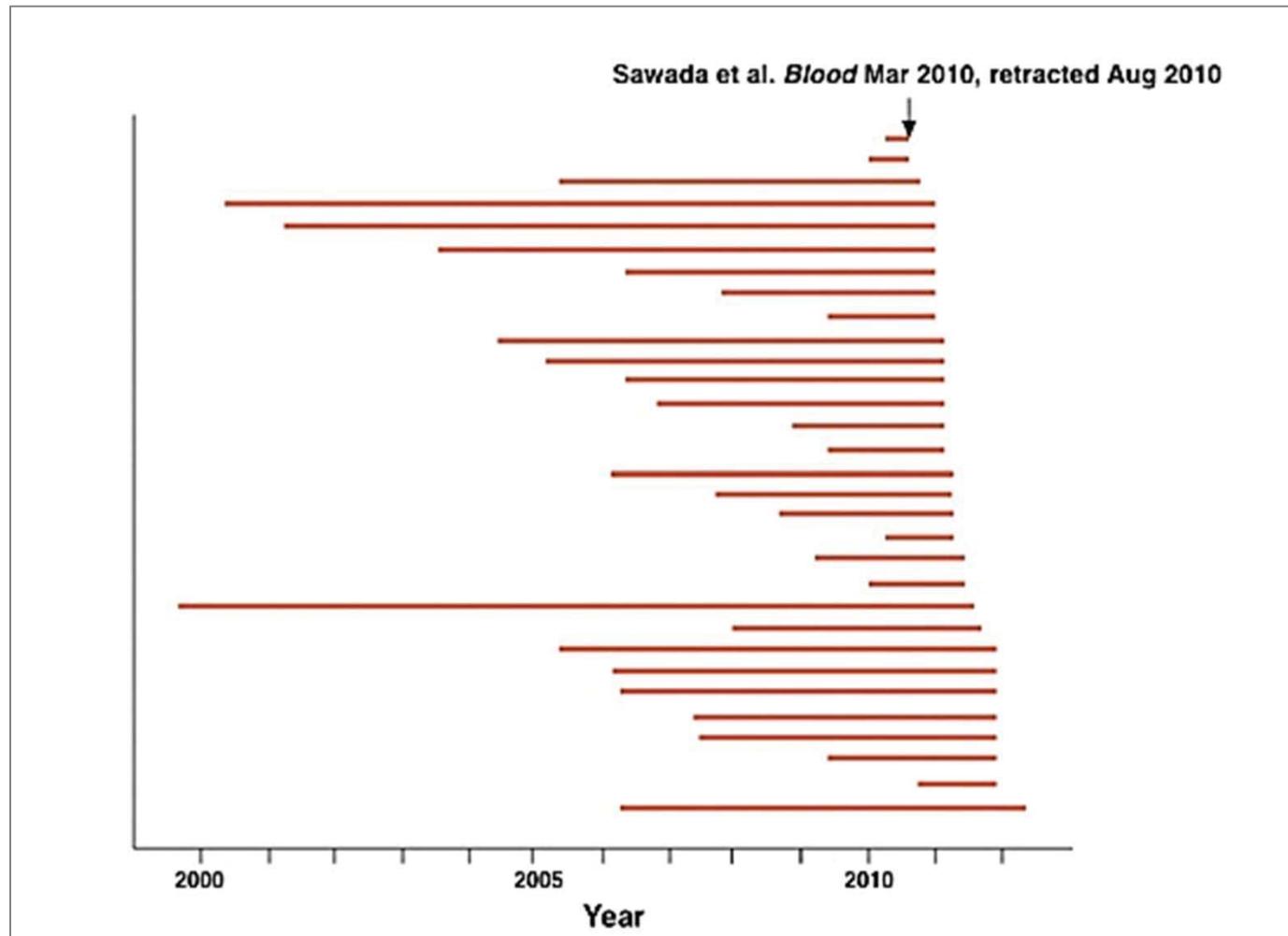


# 研究不正対策の問題点

法律と違って、規範違反では、あいまいな点が多い。

- 処分の決定プロセス。  
裁判官と検事を兼ねる大学執行部が処分を決める。教育、更正の考慮は。
- 量刑の一貫性  
判例の蓄積がないため、量刑に一貫性がない(例、阪大)。
- 被疑者的人権保護と再生教育  
被疑者は研究社会から葬られる。再生教育がない。
- 遷及的責任  
法律では、事後的な措置は行われない。  
研究不正においては、直近の厳しい基準で過去を裁けるか。  
時効はあり得るか。

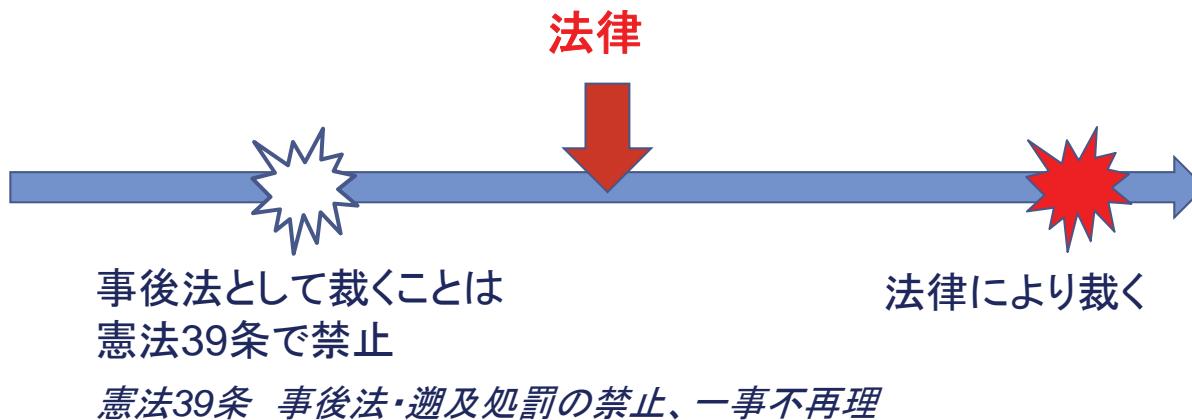
# 遡及的に不正が発覚する



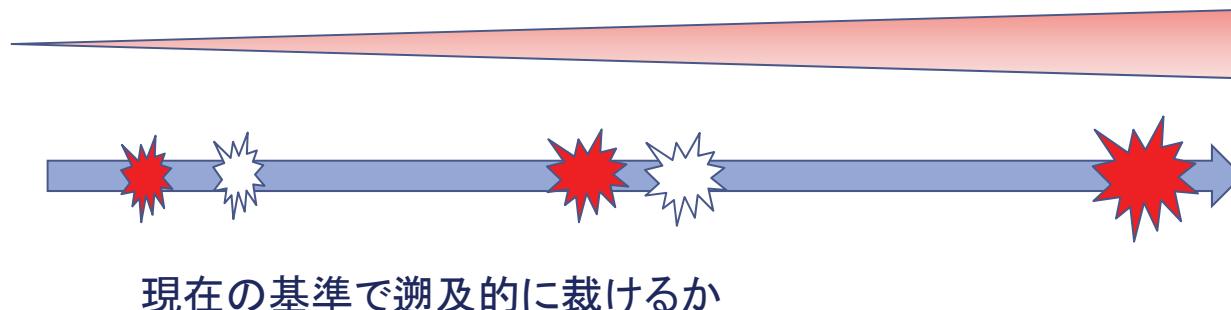
Fang, F. C. et al PNAS 110, 1136, 2013

# 研究不正を遡及的に裁けるか

## 法規範



## 社会規範



# 研究不正を法的に裁くべきか

- 真実を曲げ、人を意図的に騙す。
- 公的資金を無駄にする。
- 他の研究を妨げる。 →
- 健康被害をもたらす。 → **刑事罰**
- 科学の信頼性を失墜させる。

- 警察権力が研究の場に入る(大野病院事件)。
- 警察の捜査能力に限界がある。
- 公正な判断が期待できない。

- ✓ 学問の自由を妨げる。
- ✓ えん罪をつくる。
- ✓ 研究不正防止にならない

## 4. 研究不正を防ぐために

### (1) 研究倫理教育が基本

- わが国は、研究不正に対して、無防備、無関心であった。
- 日本は、研究不正大国になった。
- STAP細胞を契機に対策がとられるようになった。小保方晴子は偉大な反面教師。
- 研究不正は、若い人とは限らない。教授クラスも含めて教育が必要。
- ポスドクで留学した臨床医に論文撤回が続出。留学前の教育が重要。
- 論文撤回経験者に対して、くり返さないように教育する。
- 不適切な研究行為は、研究不正の温床となる。
- 開かれた研究室運営が大事。

# Scientists behaving badly

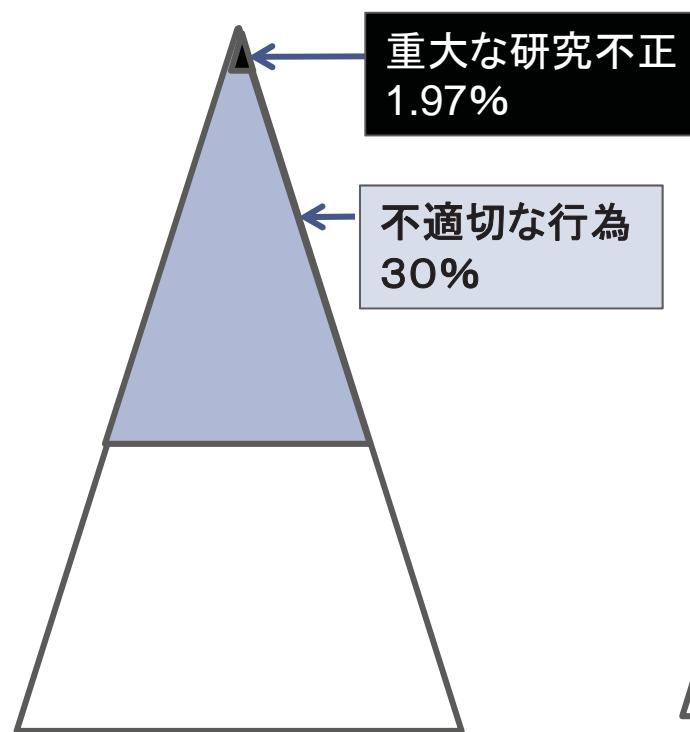
不適切な行為分類	不適切な行為中、重要10項目	自己申告者%
データの操作	データの操作(クッキング)	0.3
	他人の不正の見逃し	12.5
アイデア/情報	他人のアイデアを許可なく使用	1.4
	関係する秘密情報を許可なく使用	1.7
不都合なデータ	自分の不都合な先行研究を隠す	6.0
ヒト対象研究	重大な条件無視	0.3
	マイナーな違反	7.6
資金源	関係企業の不適切な開示	0.3
	資金源の圧力による研究デザイン、方法、結果などの変更	15.5
人間関係	学生、被験者、患者との不適切な関係	1.4
以上の重要10項目		33.0

Martinson, Nature 2005

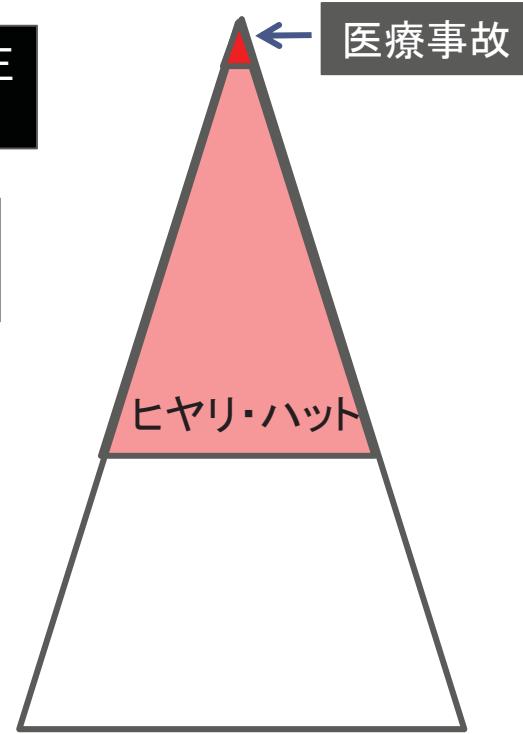
NIH R01 中堅研究者3600名、NIH postdoc 4160名へのアンケート調査。 49

## (2) 不適切な研究行為を防ぐことが大事

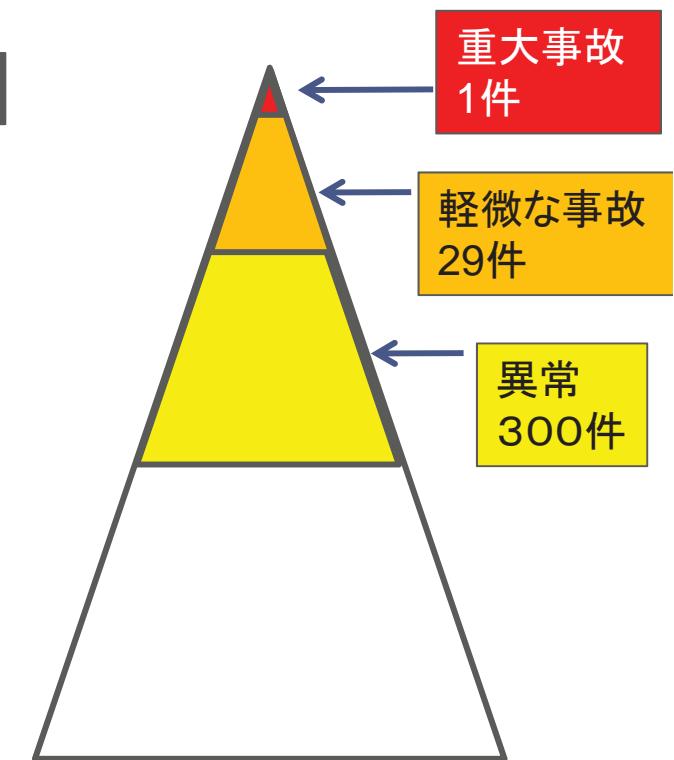
研究不正



ヒヤリ・ハット  
(医療事故)



ハインリッヒの法則  
(労働災害)



### (3) 風通しのよい研究室運営が大事

東大分生研の研究不正から学んだ研究室運営

- してはいけないこと:

- 過度のストリー重視
- 過度の成果主義、一流誌主義
- 過度の秘密主義
- アカハラ、パワハラ



- 進めるべきこと:

- データの共有(ラボ会議)
- 大学院生の他ラボとの交流
- 透明性
- 自由に意見を言える運営
- 風通しのよい運営



# 研究不正・企業不正は「氷山の一角」

## Tip of iceberg



## Rare damage apples in barrel

不正はなくならない。



- 研究不正追求は、一部の目立つ論文に限られている。
- 目立たないところで、一人ほくそ笑んでいる不正論文がたくさんあるであろう。

② 研究不正は、ランダム現象ではない（べき乗則）

③ 氷山の一角