

はじめに

近年、論文捏造事件が大きな社会問題となっている。言うまでもなく、科学論文においてはデータが真正であることが絶対必要条件となる。科学は過去から蓄積されてきたデータをもとに新たな知見を積み上げていく営みであり、データは未来へと受け渡していくべきものである。データの捏造・改竄は先人たちや将来の仲間たちへの裏切り行為といえよう。特に生命科学分野は、患者をはじめとする社会からの期待が大きく、その影響は基礎科学の範囲に留まらず、事態は深刻である。

論文の作成は表計算ソフトやグラフ作成ソフト、画像ソフトなどの発達と普及により二十数年前に比較して半ば自動化され格段に楽になった。また、多くの科学誌は電子投稿を受け付けている。とりわけ後述するようにベクトルデータでの投稿が推奨されている一部の雑誌においては、データの構造を詳細に追跡し、異常なデータを比較的容易に発見、再現可能である。今回、我々は日本の最高峰というべき東京大学医学部の複数の研究室が発表した、いくつかの論文についてグラフなどからデータの再現を試み、正当性についての検証をした。これらの論文を対象にした理由は、以下の5点である。

- ①研究者のあいだでは、再現性について以前より疑問が呈されていた
- ②雑誌上で他の研究者から correspondence (対応を要する質問) が出ており、そのやり取りを見るに、データの信憑性に疑いを持たざるを得ない
- ③扱っているテーマが生活習慣病やパーキンソン病といった疾患で、創薬と深い関係があり、直ちにではなくとも大きな社会問題に発展する可能性がある。治療法の開発を待つ患者さんの存在を考えると、倫理的にも問題である
- ④文科省の科学技術振興調整費・システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点、橋渡し研究加速ネットワークプログラム、グローバル COE、厚労省の難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (難病関係研究分野)、JST の ERATO など、大型の公的予算が使われた研究である
- ⑤論文中に PDF 文書で示されたグラフがベクトルデータであり、グラフから元データの再現、真正さの検証が可能である

⑤に記したデータの再現方法に関しては、この告発の論拠として重要な部分であるので、専門家にも依頼し、批判に耐えうるものであると確認した。

⑤の手法について概要を紹介する。PDF 文書に載る図表は大別して「画像データ」と「ベクトルデータ」の2種類がある。画像データは、拡大すると粗いピクセルが表示されるもので、ほぼすべての写真や一部のグラフ等がこれにあたり、オリジナルデータの再現精度は、画像の解像度に依存する。一方、ベクトルデータは、文書内に座標で描画位置を指定されており、拡大後も滑らかに表示される。ベクトルデータからは、有効数字 5, 6 桁の高い精度でグラフからオリジナルデータの再現が可能だ。Cell, Nature やそれらの姉妹誌、さらに New England Journal of Medicine 等のいわゆる一流誌では、グラフがベクトルデータで格納されている場合があり、グラフから元の数値データを再現することが可能である。

我々はベクトルデータの図について、Illustrator や Affinity Designer といった作画ソフトを用いて図の構成を検討した。さらに、作画ソフトの機能を使って PDF ファイルのグラフの部分だけを「SVG(Web 用)」として抽出し、グラフのすべての座標を含む XML ファイルとしてデータを得た。この XML ファイルをスクリプトで読み取り、XY 軸の値と大きさとの比較によってグラフの各点がどのような値であったかを計算した。

試みに始めた検証であったが、結果として我々が得たものは統計学的に信じる事が出来ないデ

一タの山であった。専門的な解析を行うまでもなく、一見してエラーバーの位置が明らかに不自然なグラフ、さらにはグラフ全体が実験に基づいた数字から作図されているとは思えないようなものが多く存在していた。中には十数年にわたり常習的に、同一研究室内で同じ不正の手法が用いられていることが疑われる例もある。

我々自身も研究者であり、他者の論文の不正を検証するような行為は不毛であると当初は考えていた。しかし、常習性、頻度、公正性、論文の与える影響の深刻さ等を鑑みれば、もはや看過すべきではないという結論に至った。ここで告発するのは、発見したもののごく一部に過ぎないことも申し添えておく。

我々が求めるのは、関連機関がこの事態を真摯に受け止め、これらの論文において不正が行われたか否かを正式に調査し、疑義が晴れない場合は著者らが自ら当該論文を早急に撤回することである。昨今、不正論文の大量訂正を行う研究者、それを許容する雑誌が一流誌にも見られる。しかし、多くの研究者はそのように訂正された論文が信用するに値し得ないものであることを知っている。

この告発は匿名で東京大学、文部科学省、厚生労働省、JST、JSPS、AMED、内閣府、APRIN、日本分子生物学会、日本生化学会、掲載誌の編集部、マスコミ各社に向けて行う。匿名にする理由は、現在の日本では、告発者を保護し、安全を確保する規則整備が充分なされていないこと、また、東京大学医学部はわが国の最高権威であり、告発者等に対し何らかの形で不利益を生じるような行動を容易に行いうる立場にあると考えるからである。

研究不正を働く者はごく一部であり、多くの研究者は真摯に科学に向き合っている。しかし、昨今のように繰り返し不正が行われ、ときとして所属機関が曖昧な対応で“穏便に”済ませようとする風潮が蔓延すれば、真摯に科学に向き合う研究者が我が国を捨てて、活躍の場を海外に求めていくようになるだろう。あるいは、科学界の理念と現実の解離に嫌気がさして、科学の世界を離れていくかも知れぬ。これが我が国の科学界にとって大きな痛手となることは論を待たない。本告発を機に、我が国の研究社会が最低限の倫理観、道徳心を取り戻すことを願ってやまない。

2016年8月14日

Ordinary_researchers
ordinary_researchers@protonmail.com

東京大学医学部の研究室を中心とした論文に見られる問題点

東京大学医学部の研究者らが主要学術誌に掲載した生命科学関連の論文に、多くの問題点があった。これらのうち、論文主旨の根幹となる図版に問題があると思われるものを以下に列挙する。実験を本当に行ったのかどうかさえ疑わしい例もある。

論文とは真正なデータに基づいて書かれるべきものである。データの真正さが担保されない論文には価値はなく、ほかの研究者が再現を試みるコストを考えるとむしろ害悪でさえある。研究における不正行為は、生命科学研究所を生業とする研究者を貶める行為といえよう。以下の指摘を受けた掲載データの真正性を証明できない場合、早急な論文の撤回を求める。論文の大部分は掲載から5年以内なので、生データの確認ができるはずである。

1. 門脇孝研究室からの論文について（捏造または改竄）

門脇孝教授の研究室（以下、門脇研）より発表された論文のうち、アディポネクチンレセプターをテーマにした論文を中心に7報について調査した。アディポネクチンレセプターについては2003年の論文発表以降、非常に多くの論文が門脇研より発表されており、一流誌に掲載されたものも少なくない。アディポネクチンの研究をする研究者の多くがその受容体であるアディポネクチンレセプターにも言及することから、これらの論文の引用数も非常に大きなものになっている。しかし、研究者のあいだでは再現性の無さが常にささやかれており、その機能に関して疑問を示す報告も出ている（例えば、C. Debard et al. *Diabetologia*. 2004 や H. Staiger et al. *Diabetes*. 2004, P. Pierre et al. *Human Reproduction*. 2009, P. K. Dhillon et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011）。

門脇研の2003年の論文から最新のものまで、多くの論文は図版がベクトルデータとなっている。作図ソフトを用いて個々の図の構成を調べたところ、明らかに不自然な点を発見した。対象としたのは以下の7論文である。

論文 a)

Nature. 2003 Jun 12;423(6941):762-9.

Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects

Toshimasa Yamauchi, Junji Kamon, Yusuke Ito, Atsushi Tsuchida, Takehiko Yokomizok, Shunbun Kita, Takuya Sugiyama, Makoto Miyagishi, Kazuo Hara, Masaki Tsunoda, Koji Murakami, Toshiaki Ohteki, Shoko Uchida, Sato Takekawa, Hironori Waki, Nelson H. Tsuno, Yoichi Shibata, Yasuo Terauchi, Philippe Froguel, Kazuyuki Tobe, Shigeo Koyasu, Kazunari Taira, Toshio Kitamura, Takao Shimizuk, Ryozo Nagai and Takashi Kadowaki

論文 b)

Nat Med. 2007 Mar;13(3):332-9. Epub 2007 Feb 1.

Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions

Toshimasa Yamauchi, Yasunori Nio, Toshiyuki Maki, Masaki Kobayashi, Takeshi Takazawa, Masato Iwabu, Miki Okada-Iwabu, Sachiko Kawamoto, Naoto Kubota, Tetsuya Kubota, Yusuke Ito, Junji Kamon, Atsushi Tsuchida, Katsuyoshi Kumagai, Hideki Kozono, Yusuke Hada, Hitomi Ogata, Kumpei Tokuyama, Masaki Tsunoda, Tomohiro Ide, Kouji Murakami, Motoharu Awazawa, Iseki Takamoto, Philippe Froguel, Kazuo Hara, Kazuyuki Tobe, Ryozo Nagai, Kohjiro Ueki and Takashi Kadowaki

論文 c)

Diabetologia. 2008 May;51(5):827-35. doi: 10.1007/s00125-008-0944-9. Epub 2008 Mar 28.
Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration.

Okamoto M1, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S, Kadowaki T.

論文 d)

Nature. 2010 Apr 29;464(7293):1313-9.

Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1

Masato Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Miki Okada-Iwabu, Koji Sato, Tatsuro Nakagawa, Masaaki Funata, Mamiko Yamaguchi, Shigeyuki Namiki, Ryo Nakayama, Mitsuhisa Tabata, Hitomi Ogata, Naoto Kubota, Iseki Takamoto, Yukiko K. Hayashi, Naoko Yamauchi, Hironori Waki, Masashi Fukayama, Ichizo Nishino, Kumpei Tokuyama, Kohjiro Ueki, Yuichi Oike, Satoshi Ishii, Kenzo Hirose, Takao Shimizu, Kazushige Touhara and Takashi Kadowaki

論文 e)

Cell Metab. 2011 Apr 6;13(4):401-12.

Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway

Motoharu Awazawa, Kohjiro Ueki, Kazunori Inabe, Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuma Kaneko, Masatoshi Kobayashi, Aya Iwane, Takayoshi Sasako, Yukiko Okazaki, Mitsuru Ohsugi, Iseki Takamoto, Satoshi Yamashita, Hiroshi Asahara, Shizuo Akira, Masato Kasuga and Takashi Kadowaki

論文 f)

Diabetologia. 2012 Dec;55(12):3318-30. doi: 10.1007/s00125-012-2711-1. Epub 2012 Sep 16.
Depletion of homeodomain-interacting protein kinase 3 impairs insulin secretion and glucose tolerance in mice.

Shojima N, Hara K, Fujita H, Horikoshi M, Takahashi N, Takamoto I, Ohsugi M, Aburatani H, Noda M, Kubota N, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T.

論文 g)

Nature. 2013 Nov 28;503(7477):493-9

A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity

Miki Okada-Iwabu, Toshimasa Yamauchi, Masato Iwabu, Teruki Honma, Ken-ichi Hamagami, Koichi Matsuda, Mamiko Yamaguchi, Hiroaki Tanabe, Tomomi Kimura-Someya, Mikako Shirouzu, Hitomi Ogata, Kumpei Tokuyama, Kohjiro Ueki, Tetsuo Nagano, Akiko Tanaka, Shigeyuki Yokoyama and Takashi Kadowaki

以下に、これらの論文の図に見られる問題点を示す。図 1, 図 2 などは別紙に対応している。

i) 棒グラフに見られる操作の形跡「埋め込まれたエラーバー」(論文 a-b, 論文 d-g)

棒グラフは、X 軸, Y 軸, データ本体となる長方形(棒グラフの棒), エラーバー, 目盛りや数字などから構成されている。上記 6 つの論文では個々のグラフパネルにベクトル形式でグラフの描画に用いられた線分や面の位置が記録されている。そこでまず、グラフの構成要素をレイヤーごとに分けて見ていった。

真正のグラフであれば、標準偏差を示すエラーバーはデータ本体を示す長方形の上辺から始まる。あるいは、長方形の上辺を中心として、上下に同じ長さのエラーバーが伸びる。しかし、上記 6

つの論文の棒グラフでは、データ本体の長方形に、あたかも釘を打ち込むように不自然に下に伸びるエラーバーが隠されていた。データ本体の長方形は塗りつぶされた状態で図示されているため、下側のエラーバーは隠れてしまい、論文を見ているだけではこの不自然さに読み手が気づくことはない。作画ソフトを用いてデータ本体の長方形をずらすと（図1）、その下に不自然に下側に長いエラーバーが隠れていることがわかる（図1右）。

図1の解析に用いた、Figureだけでなく、上記の6つの論文のすべてに同じ不自然さの見られるグラフが載っている（図2-図8）。当初は、負の誤差、正の誤差をグラフの上端から上下対称に表示していたエラーバーがずれたものかと考えたが、斜めになっているもの（図6）、エラーバーの端がグラフ本体より浮いているもの（図4）、エラーバーを構成していたと思われる線分（エラーバーもどき）がデータ本体の内部に深く沈み込んでいるものなどが見つかった（図3と図6）。これらが不適切な位置に配置されていることは座標解析からも明らかだった。通常、棒グラフは表計算ソフトなどで自動的に作製され、誤差は棒グラフの上辺から描画される。論文に見つかった不適切な配置はこれらのグラフがソフトウェアによる自動作成ではなく、作画ソフトウェアなどで人為的に作ったものであることを意味している。こうした埋め込まれたエラーバーは、門脇研の論文に継続して現れており、少なくとも調査した6報で同様のグラフを確認した。例示したグラフは一例にすぎず、論文中にみられる棒グラフの半分以上にこの特徴が見られる。また、中にはデータ本体を示す長方形がX軸から遊離しているものもあった（図7）。

真の実験結果のデータを著者らが持っていたならば人為的にグラフを描く必要はないはずで、実験そのものの実在性すら疑わしい。それが10年以上にわたって繰り返されてきたことを考えると、研究室内でこのようなデータ操作が現在まで継承され、常態化していると考えられる。本件についてはその数が多いため、別添資料を付けた。なお、同様の不自然なエラーバーは門脇研以外の東京大学医学部から出ているほかの論文でも散見した。

ii) FACS データでの問題点「同一データを90度回転して2つのデータに」（論文aのFig1）

論文aのFig1b, Fig1cに示されたFACSデータ作画ソフトillustratorで読み込むと、それぞれ見ると、X軸とY軸のみの白紙グラフに、2つのデータセットの画像を貼り付け貼り付けることによって作成されたことがわかる。しかも、この2つのデータセットは、同一データの色を変えて90度回転させただけであることが強く疑われる（図9）。つまり、掲載のグラフはFACS実験で得られた結果を解析ソフトで処理して得たのではなく、人為的に作成されたものであることが強く示唆される。

この図に関しては不自然さが指摘されており、著者らはすでに訂正をだしている。その訂正文で「実験データではなくソートの手順を示したものである」としたうえで、y軸に用いるゲートの設定を誤り、同一のデータを誤ってx軸とy軸の両方に用いたと説明している。だが、著者らの示した方法ではプロットが完全に重なることはありえず、PIとFITCの共陽性のプロットが元図のように消失することもありえない。論文の信頼性が著しく疑われる。

iii) 不自然に揃う縦軸

論文aのFig4cではマウス心筋細胞C2C12における脂肪酸およびグルコースの取り込みをアディポネクチンレセプターの有無、阻害剤の有無で比較している。しかし、アディポネクチンなしのグループの実験の多くで平均+標準偏差の値が不自然に揃っている（図10）。細胞での実験でここまで揃うことは考えにくく、何らかの作為が疑われる。

iv) 不自然な時系列データ「時間間隔が一定でなく、3種類の誤差で成立するグラフ。さまざまな不自然さは全体を1度傾けると氷解し、データはX軸と平行に」（論文cのFig.2c）

この論文ではアディポネクチンがインスリンの分泌を誘導することを *in vitro* および *in vivo* の系で示している。Fig. 2c ではグルコースによる細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇がアディポネクチンにより *in vivo* で抑制されることを示している。その効果は劇的で、グルコースへの応答反応をほぼ完全に打ち消すことを時系列データで示している。だが、このグラフを詳細に検討すると、アディポネクチン非存在下のデータ（黒丸）が時間的に一定間隔で並んでいないことが分かる。特に大きく値が変化するグルコース投与後 1 分前後は点の間隔が一定しておらず、どのような計測が行われ、どのようにデータ処理がなされたのかが分からない（図 11）。

作図ソフト Illustrator でこのグラフを見ると、各データポイントを示す黒丸は各時点での観測結果であるように一見、見えるが、データ上では単なる破線である、ということがわかる。Illustrator で破線の太さを変えてみると、このことは一目瞭然だ。つまり、平均値（黒丸）と誤差（その上のバー）を持つ時系列データであるかのように見えるが、実際には太さゼロの破線が描かれており、黒丸はその破線の点にすぎない。その上から誤差を伸ばしているのである。黒丸と黒丸の間隔が横軸（時間）に対して一定間隔には並んでいないのもこのためである。破線を構成する点に過ぎないため、線の太さなどを変えると、点の位置すなわちデータである黒丸がズレてしまうという奇妙な現象が起きる。

さらに、アディポネクチン投与群のデータについても、はなはだ不審なものである。アディポネクチン投与データから誤差を読み取り、その分布を調査すると、極めて限られた種類の誤差しかないことがわかった。誤差が 0.01154-0.01158 のものが 24 カ所、0.01220-0.01222 が 24 カ所、0.01223-0.01225 が 25 カ所と、ほとんどの観測点の誤差が、ほぼ同じ数からなる 3 種類の誤差だけでできている。実際の実験から、同一の大きさの誤差がここまで繰り返し何度も現れるとは考えにくい。

この図の奇妙さはこれだけに留まらない。詳細に見るとアディポネクチン投与群のエラーバーを構成する縦棒と横棒が直交しておらず、XY 軸に対して平行からずれていることがわかる。この不自然さは、以下の手順で図の変形が行われたとすれば、説明がつく。まず、直交する正常なエラーバーのついたデータを傾ける（XY 軸に平行ではなくなる）。次に、傾けた図を縦方向に変形（拡大縮小）する。この手順を逆にした場合には（縦方向に拡大縮小してから、傾ける）、エラーバーは傾くが直交は維持されることに留意してほしい。先に傾けて垂直線ではなくなったため、縦方向への変形で線分の角度が変わり、直交を保てなくなるのである。図のエラーバーの角度の解析から、正規のエラーバーを 1° 時計回りに回転させ、縦方向に 1.69 倍の変形をすると、論文のような不自然なエラーバーになることがわかった（これと逆の手順をふみ、論文掲載のエラーバーを縦方向に 0.59 倍し、反時計回りに 1° 回転させると直交する自然なエラーバーとなる。その手順を図 12 に示す）。

縦方向への拡大縮小は XY 軸を含めた全体に施すのであれば、何ら不適切な操作とはならない。しかし、合理的な理由なしに図を回転させるのは不自然である。試みに図を 1° 反時計回りに回転させて“元に戻す”と、なだらかな減少を示していたアディポネクチン投与群のデータは、X 軸とほぼ平行（340nm/380nm 比がほぼ一定）となることがわかった。さらに、論文に掲載の図ではアディポネクチン投与群と非投与群の時間間隔が不揃いだったが、“元に戻した”図では、極めてよく揃うこともわかった。

すでに見てきたように、非投与群では観測と見える黒丸が破線の点であり、ある時点で誤差を伴った観測点があったとしてもその時間にデータが存在しているかどうかは分からない。にもかかわらず、投与群の観測点と同じ時間で存在しているということは、投与群のデータが非投与群に合わせて設置されたことを強く示唆する。

以上のことから、アディポネクチンの投与・非投与に関わらず、Fig2c のデータは実際の実験結果を反映したものであるのかどうか、疑問を抱かずにはいられない。

v) 不自然な時系列データ「ずれている観測点とありえない標準誤差」 (論文 f の Fig. 4c)

この論文は Hip3k 遺伝子がインスリン分泌およびグルコース耐性に関与し, Hip3k を失うと, これらの機能が低下することを主張している。

Fig. 4c では Hip3k ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べてグルコース投与によるインスリン分泌が少ないが, KCl 存在下ではその差がなくなり, ノックアウトマウスも野生型マウスとほぼ同等の観察されなくなることを示している。

しかし, このグラフは不自然な点が複数ある。まず, 折れ線グラフが示している測定の時刻と, エラーバーが示している測定の時刻が一致しない。しかも一定間隔でずれているのではなく, ランダムに早くなったり遅くなったりしている。分かりやすくするために, 野生型とノックアウトの色を変え, 折れ線の間隔を基準として補助線を引いたものを用意した (図 13)。一定間隔でインスリン分泌を観測しているように見えるがその間隔は 0~30 分の間とそれ以降では異なっており, 時系列データとして正しく管理されていたかどうか疑わしい。さらに, グラフ中には実験と全く無関係の線があり, おそらく 95 分のデータと思われる時点では折れ線が示す測定の時間間隔も一定でなくなる。この 2本の線が実験の結果を示したのか, ドローソフトでただ描いただけのイメージ図であるのか, 判断ができない。

さらに野生型マウスは 110 分以降, インスリン分泌がほぼ 0 となるにもかかわらず, その標準誤差は 0 よりはるかに大きな数字になっている。n=4 のとき, 標準誤差が平均値より大きくなることはまず考えられない。

このグラフで示されたデータは, 存在そのものが疑わしいと言わざるを得ない。

vi) ネズミの生存曲線に見られる不自然さ「きっちり 10 日ごとに死んでいく」 (論文 g の Fig6)

論文 g はアディポネクチンレセプター (AdipoR1, AdipoR2 の 2 種があるとされる) が肥満を通してマウスの寿命にかかわり, 著者らが見出した AdipoR1/R2 の拮抗剤である AdipoRon を投与することで AdipoR の機能低下がもたらす 2 型糖尿病やインスリン抵抗性を治癒し, 結果, 短命化をも改善するとされている。マウスの短命化を改善する直接的なデータとして, AdipoR1, AdipoR2 のノックアウトマウスを用いた寿命測定が行われ, その結果が Fig. 6 に示されている。

AdipoR1, AdipoR2 ノックアウトマウスが野生型マウスに比べて寿命が短いこと, 特に AdipoR1 と AdipoR2 の両方を失うとさらに短命化し, エサを高脂質飼料とした場合には短命化の傾向がより強まることも示されている。

このデータである Fig. 6a (通常の飼料), Fig. 6b (高脂質飼料) に示されたマウス生存曲線を, 以下の手法で解析した。Fig. 6a, b の生存曲線はベクトルデータとなっていたので, すべての座標を抽出し, マウスの死亡日を再現することを試みた。具体的な手順としては, 生存曲線 (図 14 左上のグラフ) において, 実験開始日とマウスが死亡した日の X 座標間の距離を, 全観察期間の座標間距離と比較することによって, 各マウスの死亡日を求めた。本来の死亡日は整数値となるはずなので, 計算で得られた死亡日と整数値の差を見ることで計算の確かさを確認できる。計算された死亡日の整数値からのズレはいずれも 0.05 以下で, ほぼ正確に計算できたと判断した (図 14 下左のグラフ)。計算された死亡日の整数値を「解釈された死亡日」として, 表に示す (表 1)。例えば野生型マウスでは 590 日目に死亡個体が現れ, 次に 638 日目に死亡個体が出ている。この表で一目してわかるのは, 死亡日の下一桁の数字に 0 が非常に多い点である。700 日目, 710 日目, 720 日などとキリの良い数字の日に死亡するマウスが不自然に多い。視覚的にわかりやすいように, 下一桁の数字の分布を示した (図 14 下右のグラフ)。Fig. 6a の生存曲線では実に 64.4% のマウスが下一桁が 0 となる日に死亡したことになる。さらに表 1 を見ると, 例えば 790 日目には 4 つの遺伝型のすべてから計 5 匹のマウスが同時に死亡していることになる。下一桁に 0 が多い理由

としては、ある時期以降は 10 日間隔で記録した可能性が考えられるが、曜日に関係のない記録の採り方は長期観察では不自然な上に、829 日、827 日という記録があることから否定できると考える。

高脂質飼料を用いた Fig. 6b でも同様の解析結果を得た (図 15 および表 2)。図から解読できた死亡日 (計算値と整数値の誤差はいずれも 0.05 以下) の下一桁の数字を見ると、0 が 44%, 1 が 14.7%, 5 が 18.7% と偏った分布になる (図 15 下右のグラフ)。さらに、前後の 9 日間で 1 匹も死亡したマウスがないにもかかわらず、440 日目には 4 つの遺伝型すべてでマウスの死亡を観察しているなど、明らかに不自然である。

Mosimann らの研究 (Accountability in Research: Policies and Quality Assurance, 1995) によれば、捏造された数字では末尾一桁に担当者ごとの偏りが現れる という (<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08989629508573866?journalCode=gacr20>)。今回の論文に見られた数字の偏りは、この指摘を思い起こさせる。前述のように 827 日目にもマウスの死亡が観察されているので、ある時期以降は 10 日おきに記録した可能性は否定できるが、たとえそうだとしても 10 日おきが顕著に増加する 700 日目前でも下一桁が 0, 4, 9 だけで全体の 59% を占めるという偏りになっている。これらの結果は、一連の数字が実験の観察によって得られたものではなく、人為的に得られたということを示唆している。

vii) 統計的有意性は本当に計算されたのか? (論文 g の Fig3)

同じく論文 g の Fig. 3 では AdipoRon の投与が遺伝子発現に及ぼす影響、および、それが AdipoR 依存であることを示すために AdipoR1/AdipoR2 ノックアウトマウスでの遺伝子発現を調べている。この図について論文 PDF より抽出したグラフの値と論文中に記載されているサンプル数を用いてグラフ作成に用いられたデータの数値の再現を試みた。

この論文で用いられている棒グラフは誤差が s.e.m. (標準誤差) で示されているため、グラフの高さから再現した平均値、標準誤差、サンプル数より計算した標準誤差と論文中で T 検定によって評価された P 値を fig3a, d, g について再計算した (表 3~5)。

表をみて最初に気づく奇妙な点は、対照群 (WT, AdipoRon 非投与) と実験群での値を相対値として示すために、対照群の値を正規化して 1 としているはずなのに、その値が 1 になっていないものが多い ことである。特に Fig. 3a では値が 1 となるものがひとつもなく、その値も遺伝子ごとにはばらばらである。対照群ですらこのような傾向では、果たしてどのような数値計算が行われたか、元となるデータが存在するかを疑わざるをえない (表 3, 図 16)。

また、再現されたデータを用いて統計評価を行ったところ、特に Fig. 3d において、「有意な差がある」となっている遺伝子の多くで $P < 0.05$ とならない結果となった (表 4, 図 17)。つまり、これらの遺伝子では、「AdipoRon 投与によって発現変化が起きたと言えない」、あるいは「その変化が AdipoR1/2 を介したという証拠がない」のいずれかの結論になるはずである。にもかかわらず有意な差があると主張することは、もし正当なデータがあったとしても極めて悪質な改竄である と言える。

本来有意な差がないデータを有意と示していただいただけではなく、逆に $P < 0.05$ であるが $P < 0.01$ ではないと示していたデータのいくつかで $P < 0.01$ となっているものも多くみられた。これらの結果は単に実験結果を過大に評価したというのではなく、そもそも評価すべきデータが存在していなかったのではないか、だから統計処理すら行われていないのではないかとこの疑いを抱かせる。

もしこれらの結果がグラフ作成時の honest error (悪意なき誤り) であるというのであれば、著者らは正しく計測された生データを提出する必要がある。

2. 藤田敏郎研究室の論文について（捏造または改竄） 「ばらつきなく繰り返し現れる数字」

Nat Med. 2011 May;17(5):573-80

Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension

ShengYu Mu, Tatsuo Shimosawa, Sayoko Ogura, Hong Wang, Yuzaburo Uetake, Fumiko Kawakami-Mori, Takeshi Marumo, Yutaka Yatomi, David S Geller, Hirotohi Tanaka and Toshiro Fujita

この論文では、過剰な塩分が高血圧をもたらす原因として、細胞にエピジェネティックな変化（今回の場合はヒストン修飾）をもたらす WNK4 遺伝子を介したメカニズムを挙げている。

この論文には多数のグラフが使われているが、一見して、誤差がきわめて近いデータが多いことに気づく。そこで論文 PDF ファイルを解析することで、グラフの元データの数値を再現し、各々の値と誤差がどのようであったかを検証した（図 18 ~20）。Fig.4 および Fig.5 のグラフの数字を読み取って比較すると、平均値あるいは誤差に同じ数字が現れる頻度が極めて高いことがすぐにわかる。実験では技術的あるいは原理的な理由により得られる値には一定のばらつきが通常、生じるものである。n=4-6 の実験であるので、整数値のデータであれば一致する可能性はあるが、ここでのデータは電気泳動像を数百ピクセル使って画像解析した結果、しかも比を見ているので、実験値が偶然に高頻度で一致することはまずあり得ない。ここで示された結果は、そのような通常の実験結果とは異なる性質の数値が論文に載っていることを意味する。値は必ずしも離散的ではないので、四捨五入などの処理が原因で値がそろったとも考えられない。これらのデータが実験から得られたものではなく、人為的に作りだされたものであることが強く疑われる。

3. 辻省二研究室の論文について（捏造または改竄） 「データの数値はほかの 2 株の平均値」

N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):233-44

Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy.

Multiple-System Atrophy Research Collaboration.

（辻省次教授が中心となった国際コンソーシアムによる論文）

この論文では連鎖解析によって multiple-system atrophy（多系統萎縮症）感受性遺伝子として COQ2 遺伝子を見出し、その機能解析から発症メカニズムとの関連を示している。Fig. 2A では酵母を使った COQ2 相補実験を行っていて、連鎖解析から見つかった COQ2 変異が非変異型と比べて機能をどれだけ相補できるのかを調べ、非変異型と同程度の機能を有するもの、部分的に機能が低いもの、全く相補できないものがあることを示している。このグラフはゲノム解析から見出された変異が COQ2 タンパク質の機能に影響することを示す重要なデータである。

論文 PDF ファイルの Fig. 2A から、グラフの各点の位置を抽出、解析して、元データの数値を再現し、座標から各点の値を得た。きわめて異様なことに、Fig. 2Ab において、V394A 変異株のグラフが示す数値は、最初の 10 点を除いて、野生株と N386H 変異株の平均値となっていることが判明した（図 21）。V394A 変異は集団中に 1~2%で見出される SNPs であり、この論文で中心的に議論されている変異である。その変異体のデータが他のデータからの合成によって作り出されていたことは、本論文の価値を根幹から揺るがす深刻な事態である。また、Fig. 2Ac では 9 変異体の実験を行ったとしているが、このグラフからデータを再現したところ、記録されているデータは 7 つのみで数が合わない。この実験も本当に行われたかどうか疑われる。

4. 高柳広研究室の論文について（捏造または改竄）

「トリミングされている FACS データ」と「誤差も含めて完全一致する 2 枚の図」

論文 a)

Nat Med. 2014 Jan;20(1):62-8. doi: 10.1038/nm.3432. Epub 2013 Dec 22.

Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis.

Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H.

この論文では、Foxp3 転写因子の発現の不安定性が原因となって制御性 T 細胞が Th17 型 T 細胞に変換し、このことが自己免疫炎症の原因になることを示している。この研究では多くの FACS 実験が行われ、様々なマーカーについての二次元ヒストグラムが示されている。しかし、それらデータの多くは白紙のヒストグラムの領域内に、細胞がプロットされた画像を貼り付けて作成されていることがわかった（図 22 の左と右上）。領域内にプロットされる細胞がないことと、そもそも白紙であることは、一見、結果が類似であっても、全く別の状況であり、これら操作はデータの信頼性、信用性を大きく損なう行為である。また、このような切り貼りが許容されれば、FACS のオリジナルデータが存在しなくても、自由にヒストグラムを作成することが可能となってしまう。また、細胞がプロットされている画像が XY 軸に接していない図もある。元データの数値を反映しない位置への配置になりやすく、コントロールを用いて設定したはずのゲートの値も意味の薄いものになってしまう。非常に問題のある作図方法である。

論文 b)

Cell. 2015 Nov 5;163(4):975-87. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.013.

Fezf2 Orchestrates a Thymic Program of Self-Antigen Expression for Immune Tolerance.

Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y, Danks L, Nitta T, Komatsu N, Kodama T, Takayanagi H.

この論文では胸腺上皮細胞(TEC)において自己免疫を司る転写因子として、これまでに知られていた Aire だけでなく、Fezf2 が必要な役割を果たし、Aire とは異なったメカニズムで自己免疫を制御していることを示している。Fig. 2G と Fig. 2H において、前掲の論文と同じく FACS の結果を示すヒストグラムで、一部の領域のみを切り取って作成されていることがわかる（図 22 の右下）。

また Fig. S4A は野生型マウスと Fezf2 ノックアウトマウスにおいて、mTEC, mTEC^{hi}, cTEC と区分された TEC の数および構成比を示している（図 23 の上段）。黒、グレー、白のバーはそれぞれ別の遺伝型のマウスにおいて n=3 で測定した細胞数を表している。3 枚のうち左のグラフは mTEC の数、中央のグラフは mTEC の一部である mTEC^{hi} の数であり、どちらも 10 万以上の細胞数をカウントしたものである。この図において、mTEC のグラフ（左）と mTEC^{hi} のグラフ（中央）はきわめてよく似ており、mTEC^{hi} のグラフを縦方向に 1.027 倍すると誤差も含めて完全に一致する。mTEC 全体と中央の mTEC のサブポピュレーションの組成が比例関係にあること、および中央が左より少ないことは合理的であるが、完全に比例するのは実験観察上あり得ない。10 万以上の細胞数の観察が偶然に全て一致することは極めて考え難い。この 2 つのグラフは縦軸の数字が異なるため、同じグラフを 2 度配置してしまったというミスでもない。2 つのどちらか、あるいは両方が真正なデータではない可能性がある。

さいごに

冒頭にも述べたように、我々が今回これらの論文を対象にしたのは、研究者のあいだでは以前から再現性の無さが指摘されていたからである。もちろん、再現性の無さは、研究不正のいかなる証拠にもなり得ない。しかし、特定の研究室から出される論文に繰り返し再現性の問題が生じてくると、良からぬ噂もささやかれるようになる。こうした状況は、当該研究室はもとより、学部や大学にとっても不名誉なことであり、できうるならば、確固たる証拠を以て良からぬ噂を払拭したいところであろう。東京大学は日本最高峰の大学であり、海外から見れば日本を代表する大学である。その東京大学の医学部に良からぬ噂があるのは、我が国のすべての生命科学研究者にとっても恥ずべきことである。

我々が今回指摘した疑義は、論文の根幹にかかわる深刻なものであるが、いずれも生データと照合すればすぐに検証可能なものでもある。掲載後5年以内の論文も多く、生データは保存されていることが大いに期待できる。

今回の告発にあたって我々が案じたのは、図版のこうした不自然さが、著者たちの与り知らぬところで生じている可能性である。具体的には、作画ソフトから別のソフト（例えばIllustratorなどからPowerPointなど）に移すうちに、図が変わることはないか、あるいは、投稿された論文を雑誌編集部がPDF化するなどの操作をし、読み手がダウンロードするまでの過程のどこかで変化が生じることはないか、という点である。前者に関しては、おもな作画ソフトメーカーにそうした事例があるかどうかを聞き、後者に関しては、自分たちが数年前にNatureに投稿・掲載された論文で確認した。作画ソフトメーカーの答えは変形に関しては否定的であった。また、自分たちのNature論文では、実線や破線がベクトルデータから画像データになっている例はあったが、図版を構成する各要素の相対的な位置情報に関しては、まったく変化はなかった。

もちろん、我々が行ったこれらの確認作業は、論文著者の関知できないところで図形の変形が起きる可能性を完全に否定するものではない。いずれにせよ、生データと照らし合わせれば、すべての疑問は氷解するはずである。

東京大学には直ちに正式な調査をお願いしたい。あらぬ疑いをかけられている研究室の潔白を証明する良い機会になるか、それとも膿を出すことになるか、どちらにしても東京大学にとってのみならず、日本の生命科学研究にとって良い方向へと進むきっかけになるはずである。

きわめて遺憾なことに、東京大学がかかる告発を有耶無耶にするよう扱ったり、隠蔽しようとしたりする、あるいは告発者に何らかの圧力をかけようとするなどといった話も耳にする。我々が匿名にしたのも、最後の話があるためである。この告発をもとにした調査を粛々と実施するという行動を以て、こうした風聞がただの下らない噂であることを示してもらいたい。

論文として公表されたものは、性善説に基づいて真正なものと認識され、優れた研究であれば予算もつく。データが捏造や改竄であれば、再現を試みる研究者の時間と資金と労力を無駄に消費するだけでなく、研究予算が投じられることで、本来はその予算が回るはずだった他の研究から資金を奪うことになる。何より忘れてはならないのは、ここであげた論文のように疾患をテーマにした研究の場合、治療や新薬の開発を待ちわびる患者がいるということだ。一見優れた研究が一流誌に載れば、テレビや新聞と言ったメディアが報じ、患者の目にもとまる。データの捏造や改竄をする者は、同業の研究者を裏切っているだけでなく、本来は治療法の開発を以て助けるべき患者に過剰な期待を抱かせることで、さらなる絶望を経験させることになりかねない。

日本は昔からシーズ大国と呼ばれ、基礎研究は成果が上がっているにもかかわらず応用への展開が進まないと言われてきた。そして、その点を払拭すべくAMEDが立ち上がったのは記憶に新しいと

ころである。しかしながら、ここで取り上げてきた論文の数々を見ていると、そのあまりの杜撰な作りに、これらが氷山の一角である可能性を思わざるを得ない。我々の感覚からすると、捏造や改竄ははっきりとした「悪」であり、仮にのっぴきならない事情でそれを行う羽目に陥れば、容易に見破られないように細心の注意をはらうであろう。しかし、ここで取り上げた論文のつくりは、あまりに杜撰である。これらを日常的な行為として行っているのではないかという疑念を払うことができない。さらには、容易に見破られないような精緻な捏造・改竄もあるのではないかと、疑心暗鬼にならざるを得ない。そうであれば、シーズ大国といわれながら、いっかな臨床への展開が進まないことへの理由となろう。そして、現実が本当にそうであるかもしれないことを我々は恐れ、憂う。

さらに付け加えるならば、若者は公正さ、清廉さに対しては特に敏感である。職業倫理が低下し、正直者が馬鹿を見るような職にだれが就きたいと思うだろうか。

我が国の生命科学研究に立ちこめる暗雲を振り払うために、本格的な調査を切に要望する。

2016年8月14日

Ordinary_researchers
ordinary_researchers@protonmail.com