

令和2年8月18日

研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について

国立大学法人大阪大学
国立研究開発法人国立循環器病研究センター

1. 経緯・概要

(1) 発覚の時期及び契機

平成29年12月8日付けの文書にて、大阪大学、及び国立循環器病研究センターに対して、過去、両機関に所属していた者が筆頭著者もしくは責任著者として発表した21編の論文【別紙1参照】にねつ造及び改ざんが認められるとする申立てがあった。（大阪大学は12月11日に受理。国立循環器病研究センターは12月12日に受理。）

(2) 調査に至った経緯等

上記の申立てを受けて、両機関での協議により基礎系の論文8編（論文#1、#3、#4、#5、#7、#9、#10、#12）を国立循環器病研究センターで、臨床系の論文13編（論文#2、#6、#8、#11、#13、#14、#15、#16、#17、#18、#19、#20、#21）を大阪大学で調査を行うこととし、各々の規程に基づく調査を実施した。

2. 調査

(1) 調査体制

①大阪大学

- 1) 名 称：大阪大学における公正な研究活動の推進に係る調査委員会
- 2) 委員会構成（学外委員4名、学内委員2名）

	委員名	所属等
学内委員	高尾 敏文	大阪大学蛋白質研究所・教授
	菊池 章	大阪大学大学院医学系研究科・教授
学外委員	上松 正朗	国立病院機構大阪医療センター・副院長（委員長）
	木島 貴志	兵庫医科大学内科学講座呼吸器科・主任教授
	村川 知弘	関西医科大学呼吸器外科学講座・教授
	水島 幸子	弁護士

②国立循環器病研究センター

- 3) 名 称：国立研究開発法人国立循環器病研究センター不正行為調査委員会
- 4) 委員会構成（外部委員4名、内部委員3名）
（平成30年2月9日～平成30年3月31日）

	委員名	所属等
外部委員	仲野 徹	大阪大学大学院生命機能研究科 教授
	田邊 昇	中村・平井・田邊法律事務所 弁護士・医学博士
	南 康博	神戸大学大学院医学研究科細胞生理学 教授
	札野 順	東京工業大学リベラルアーツ研究教育院 教授
内部委員	小川 久雄	国立循環器病研究センター理事長（研究所長併任） （委員長）
	小亀 浩市	国立循環器病研究センター研究所分子病態部 部長
	松井 健志	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 医学倫理研究部 部長

（平成30年4月1日～）

	委員名	所属等
外部委員	仲野 徹	大阪大学大学院生命機能研究科 教授 （委員長）
	田邊 昇	中村・平井・田邊法律事務所 弁護士・医学博士
	南 康博	神戸大学大学院医学研究科細胞生理学 教授
	札野 順	東京工業大学リベラルアーツ研究教育院 教授
内部委員	小亀 浩市	国立循環器病研究センター研究所分子病態部 部長
	中川 修	国立循環器病研究センター研究所分子生理部 部長
	松井 健志	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター 医学倫理研究部 部長

（2）調査期間

1）大阪大学

平成30年12月20日～令和2年2月18日

（補足）異議申立て処理期間：令和2年3月24日～令和2年7月27日

2）国立循環器病研究センター

平成30年2月9日～令和2年3月10日

（補足）異議申立て処理期間：令和2年3月25日～令和2年7月27日

3．調査結果

（1）認定した特定不正行為の種別

ねつ造・改ざん

（2）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

大阪大学医学部附属病院・元医員／国立循環器病研究センター生化学部・元室長
野尻 崇 （以下「元医員／元室長」という。）

- 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者
として認定した研究者

共著者の不正行為への関与は認められなかった。

(3) 特定不正行為の具体的な内容

1) 大阪大学

元データとなるカルテに記載された数値と異なる数値を用いて論文のグラフ等
が作成されているものがあった。なお、確認可能なカルテ情報による検証の結
果、グラフの再現ができないなどの結論が出ている。

2) 国立循環器病研究センター

本来、数式が記入されているはずの欄の一部が空白となっている、又は特定の
数値が入力されており、そのデータ（一次データ）を用いて二次データが計算さ
れ、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図されているものなどがあっ
た。

4. 機関としての対応

特定不正行為を認定した論文については、取り下げが妥当であることの勧告を元
医員／元室長に行うこととしている。

研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について

国立大学法人大阪大学

1. 経緯・概要

(1) 調査に至った経緯等

申立てを受理した研究公正委員会は、「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」に基づき、平成 30 年 1 月 10 日に予備調査の実施を指示し、調査を開始した。

<予備調査の結果>

- 1) 今回の申立ては、元医員／元室長の論文において、同一論文内に掲載されたグラフ又は表の数値が、異なる検査項目であるにも関わらずグラフの形が類似していることや、異なる論文間で対象となる群が異なるにも関わらず、検査項目の数値が類似していることを指摘するものであった。
- 2) 予備調査の時点で、論文のオリジナルデータの提出を元医員／元室長に求め、提出されたデータ（カルテをもとに元医員／元室長が作成し、論文作成のために使用した 2 次データ。以下「オリジナルデータ」という。）により数値あるいはグラフの再現性について確認を行った結果、論文に記載された数値と矛盾はなく、異なる論文間のグラフ（CRP や WBC、脈拍）の類似についても、過去の無作為化研究の被験者データが、後に実施された後向き研究のデータに含まれている場合では、異なる論文間での検査項目のグラフの類似性を生じた可能性があることが確認された。
- 3) しかしながら、論文 #14、#16 には患者背景が異なるにもかかわらず、CRP と WBC の術後の経時的変化が同一である症例が複数あることが予備調査の過程で判明した。この同一性は極めて生じにくいことから、大阪大学医学部附属病院（以下「阪大病院」という。）が有するカルテ情報と元医員／元室長から提出されたオリジナルデータの照合を行ったところ、大きな齟齬は見られなかった。ただし、これら照合をした論文を含む 13 編の論文は他機関の症例を含むものであり、当該症例については予備調査の期限もあつて照合できなかった。
- 4) 予備調査委員会からの報告を受けた研究公正委員会は、平成 30 年 3 月 22 日に本調査の実施を決定した。また、本件の裁定には当該論文のデータと他機関が保有するカルテ情報との照合が必要不可欠であると判断し、平成 30 年 8 月～10 月に阪大病院及び当該機関の協力を得て照合を行った。

2. 調査

調査対象論文について、元医員／元室長から提出された論文のオリジナルデータにより数値あるいはグラフの再現性について確認した結果、論文に記載された数値と矛盾はなく、グラフの類似性を生じる可能性があるとする予備調査結果の精査、及び予備調査の過程で新たに生じた疑義を解消すべく、他機関及び阪大病院の協力を得て実施したカルテ情報と論文のオリジナルデータとの照合結果の収集・精査を行い、必要に応じてグラフの再現などを経て、研究不正の有無についての調査を行った。

元医員／元室長に対しては、質問状の送付と文書による回答、口頭弁明の機会を付与し、共著者に対しては文書による確認を実施した。

開催日時・内容等

第1回調査委員会（平成30年12月20日（木）13:00～15:06）

委員長の選出、本件に関するこれまでの経緯説明、予備調査委員会における調査結果の報告、本調査の実施方針に関する検討

第2回調査委員会（平成31年3月4日（月）19:00～20:57）

研究公正委員会による調査（オリジナルデータとカルテ情報との照合）の結果を審議、今後の調査の進め方等に関する検討

第3回調査委員会（平成31年4月23日（火）19:00～21:30）

元医員／元室長の文書での回答内容の精査、元医員／元室長に対する口頭弁明

第4回調査委員会（令和元年5月23日（木）16:00～17:40）

元医員／元室長に対する口頭弁明結果の内容精査

第5回調査委員会（令和元年9月17日（火）19:00～21:00）

共著者への確認方法等の検討、調査結果のとりまとめ

第6回調査委員会（令和元年10月15日（火）19:00～21:00）

本調査委員会によるオリジナルデータとカルテ情報の精査及び共著者への確認の結果の審議

第7回調査委員会（令和元年11月25日（月）19:00～21:00）

調査結果のとりまとめ、オリジナルデータとカルテ情報の精査

第8回調査委員会（令和2年1月30日（木）18:00～21:30）

オリジナルデータとカルテ情報の精査結果等の審議

第9回調査委員会（令和2年2月18日（火）18:00～19:10）

調査結果報告書の作成

（異議申立てに係る審議）

研究公正委員会によるメール審議

令和2年3月30日～4月17日

3. 調査結果

(1) 認定した特定不正行為の種別

ねつ造・改ざん

(2) 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

大阪大学医学部附属病院・元医員／国立循環器病研究センター生化学部・元室長

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者として認定した研究者

共著者の不正行為への関与は認められなかった。

(3) 特定不正行為の具体的な内容

1) 手法

元データとなるカルテに記載された数値と異なる数値を用いて論文のグラフ等が作成されているものがあった。なお、確認可能なカルテ情報による検証の結果、グラフの再現ができないなどの結論が出ている。

2) 内容

1) 特定不正行為を認定した論文

論文#13、#14のグラフの一部でチオトロピウムまたはhANP投与による有意差が生じたとされる部分については、有意差が見られなくなったものがあった。

(注：カルテ情報との一致が確認できたデータ(検査日のみ一致しなかったものを含む)においてCRPとWBCグラフの再現を試みたが、論文#14は再現することができなかった。また、論文#13のFig. 1については、WBCの7POD、CRPの7POD、1Mでは有意差は認められず、Fig. 2については、WBCの7PODとCRPとで有意差は認められなかった。なお、有意差が認められなかった調査結果について、元医員／元室長は「異論はない」と回答している。)

論文#13、#14については、プライマリー指標に誤りがないことを確認したが、チオトロピウムまたはhANP投与により術後合併症が減ったことのメカニズムを解明するグラフの作成において、使用されたデータでカルテにないデータが使われていた。当該カルテにないデータは検査結果が記載されたFAXをもとに入力したと元医員／元室長は弁明しているが、そのことを根拠資料において証明できなかった。以上の調査結果から、論文#13、#14について特定不正行為を認定した。

(4) 調査を踏まえた機関としての結論と判断理由

1) 特定不正行為を認定した論文について(論文#13、#14)

本学規程第2条の規定に基づき特定不正行為と認定した。

論文#13、#14のグラフに関して、カルテに記載されているデータを用いて作成されるべきところ、元医員／元室長は、カルテに記載されていないデータを用いてグラフを作成したと判断される。論文#13については、「慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併した肺癌患者の手術後の心肺合併症頻度が低いことは、チオトロピウムを投与したことによるものである」という結論を導き、論文#14については、「COPDを合併した肺癌患者の手術後の心肺合併症頻度が抑えられたことは、hANPの周期的投与によるものである」という結論を導いたが、これらの結論の導出に関連するチオトロピウム投与群ならびにhANP投与群においてWBCとCRPが低下したという結果は、既存のカルテデータからは再現できなかった。元医員／元室長は、調査委員会での口頭弁明時に、最終版のデータが他にあるとの証言もあったが、当該データは提出されず、他に疑いを覆す客観的証拠も示されなかったことから証言の信用性は認められず、データの「ねつ造・改ざん」があったと判断する。

今回の行為については、研究者として遵守すべきデータの管理、研究倫理に対する意識の希薄さが原因であると考えられるが、論文#13、#14におけるデータの相違が、入力ミスであったとするには、その割合が高く、証言にも信用性が認められない。さらに、カルテに記載のないデータを用いていることから、悪質性は高いと判断する。また、当該研究領域の研究者に与えたインパクトを考慮すれば、学術の進展への影響は大きいと考える。加えて論文#14は特定臨床研究計画の参考論文の一つになっていることを勘案すると、社会的・学術的影響度は高いと考える。残り11編の論文については特定不正行為や不正行為は認められなかった。

2) 共著者の関与等

データの管理は元医員／元室長が単独で行っていることが確認されており、当該不正行為への共著者等の関与はないと考える。

また、論文全体の整合性や論旨展開、図表の解釈等に関わっているものの、データの収集・管理そのものには関与しておらず、共著者としての責任を果たしていなかったとはいい難く、故意または重過失責任があるとまでは言えないと考える。

4. 調査機関がこれまでに行った措置の内容

研究不正が認定された論文（論文#13、#14）については、論文の取り下げが妥当であることの勧告を元医員／元室長に行うとともに、本学の研究助成金の返還

（60,375円）を求める予定である。なお、元医員／元室長は既に退職しているものであり、懲戒処分を行うことはできないが、本学就業規則を準用して、懲戒解雇（相当）の処分を行った。

5. 特定不正行為の発生要因と再発防止策

1) 発生要因

今回の特定不正行為の発生要因は、研究者としての行動規範や研究倫理の欠如によるものと考えられる。また、研究が実施されていた当時の医学系研究科では、大学院学生に対して入学時に、実験ノートに記載方法や研究倫理に関する大学院講義の受講を必須としていたが、研究データの取扱いに関して明文化されたものはなく、論文に使用された研究データを元医員／元室長が専有しており、責任著者による研究データの確認がルールとして徹底されていなかったことが原因の一つであったと考える。

2) 現在の取組みと再発防止策

国（関係省庁）のガイドライン等及び平成 27 年 4 月 1 日に制定した「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」に基づき、医学系研究科における公正な研究活動の推進に関する規程を制定し、平成 27 年度から CITI JAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-Learning により、指定の 9 科目の受講を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。また、医学系研究科では、入学時において、実験ノートに記載方法や研究倫理の大学院講義を必須科目としており、研究科構成員全体の研究倫理に係る意識向上に努めている。加えて、平成 27 年に施行された大阪大学における研究データの保存等に関するガイドラインに基づき、医学系研究科では研究データの保存等に関するガイドラインを定め、論文に使用した図表写真等の研究データを責任著者が確認の上、バックアップデータを保管する体制を整備している。このように医学系研究科及び大学全体として、研究データの保存ルールの周知徹底と研究者倫理の向上を目的とした研究倫理教育を更に進めることで研究不正の再発防止を図る。その際、研究者が共著者となる場合において、当該研究に対する責任の自覚を促すよう周知していく。

研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

1. 経緯・概要

申立てを受理したセンター理事長は、「国立研究開発法人国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」（以下「細則」という。）第5条の規定に基づき、同年12月12日付けで、予備調査委員会を設置し、告発された不正行為が行われた可能性等について予備調査を行った。

<予備調査の結果>

- 1) 画像の重複使用については、論文#3及び論文#10においてコントロール画像を重複使用していた可能性が3箇所、論文#9及び論文#12においてコントロール画像を重複使用していた可能性が1箇所認められた。このため、いかなる経緯でコントロール画像の重複使用がなされたのか、確認する必要があると判断した。
- 2) 棒グラフについては、偶然の一致の可能性も否定できないものの、コントロールデータの使い回し等様々な可能性が考えられるものが存在した。しかしながら、予備調査のレベルでは、告発書における指摘事項の合理性について判断するだけの根拠が不十分であると考えられたことから、本調査を実施して実験ノートや生データを確認する必要があると判断した。
- 3) プライマーとPCR（注：PCRとは、「ポリメラーゼ連鎖反応」の略称。DNAの特定の領域を短時間で大幅に増幅するための技術。プライマーは、その増幅に必要な酵素が働くためのとっかかりとなるもの。）の結果については、論文に記載された配列と実際に実験に用いられたプライマー配列、および論文の結果として記載されているRT-PCR（RTはリアルタイムの略）の結果について、確認が必要であると判断した。
- 4) 予備調査委員会では、生データ、実験ノート等の検証及び関係者への意見聴取等が必要と認め、平成30年1月11日開催の委員会にて「国立研究開発法人国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第5条第4項により本調査の実施を決定した。

2. 調査

調査対象論文について、責任著者及び元医員／元室長から提出された当該研究活動に係る論文、実験ノート、生データ等の各種資料を基に、研究結果との整合性について精査し、告発者より申立てのあった不正の疑義について調査を実施した。

その調査の中で指摘された疑義については、元医員／元室長（責任著者）については、文書での事情聴取やヒアリング及び弁明の機会の付与を行い、共著者を含む関係者につ

いては、指摘された疑義及びその研究における関わり等について、文書での事情聴取とヒアリングを実施した。

開催日時・内容等

第1回調査委員会（平成30年3月6日）

- 本件の概要及び経緯の説明
- 調査の進め方及び委員会の運営方針について

第2回調査委員会（平成30年7月26日）

- 実験ノート及び生データ等の各種資料を基に実施した調査結果報告
- 抽出された疑義について検討し、元医員／元室長の事情聴取を決定

第3回調査委員会（平成30年10月4日）

- 元医員／元室長のヒアリングを実施
- ヒアリング結果について検討し関係者（共著者）の事情聴取を決定

第4回調査委員会（平成30年12月26日）

- 当時の元医員／元室長が所属していた研究グループの上席者のヒアリングを実施
- ヒアリング結果について検討し、元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生の事情聴取を決定

第5回調査委員会（令和元年5月27日）

- 前研究所長のヒアリングと元医員／元室長が所属していたグループの上席者への再度のヒアリングを実施
- ヒアリング結果について検討し、関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）の範囲を拡大し事情聴取を実施することを決定

第6回調査委員会（令和元年9月5日）

- 関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）へのヒアリングを実施
- 今後の調査委員会の進め方及び報告書の作成について方針を決定

第7回調査委員会（令和元年12月12日）

- 元医員／元室長のヒアリング及び弁明の聴取
- 調査報告書案の審議

調査委員会メール審議等（令和元年12月16日～令和2年3月10日）

- 調査報告書の審議及び確定

（異議申立てに係る審議）

調査委員会による審議

令和2年3月25日～7月27日

3. 調査結果

(1) 認定した特定不正行為の種別

ねつ造・改ざん

(2) 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

大阪大学医学部附属病院・元医員／国立循環器病研究センター生化学部・元室長

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者として認定した研究者

共著者の不正行為への関与は認められなかった。

(3) 特定不正行為の具体的な内容

1) 手法

本来、数式が記入されているはずの欄の一部が空白となっている、又は特定の数値が入力されており、そのデータ（一次データ）を用いて二次データが計算され、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図されているものなどがあった。

2) 内容

告発者の指摘事項に照合しながら調査を進めた結果、指摘事項の一部は偶然の一致等による可能性もあり、研究不正や不注意ミス等とまでは言えないと判断した。しかしながら、指摘事項の一部には不正行為の可能性を示すもの、具体的には、定量データの不正確性、論文記載内容の不正確性等が多数認められたため、その原因を調査した。

その結果、データ解析時あるいは論文作成時における判断ミス・不注意ミスと考えられるものに加え、細則及び国（関係省庁）の「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」（以下「ガイドライン」という）に照らし、特定不正行為として認定せざるを得ない事象が存在した。

1) 特定不正行為を認定した論文

① 論文#3関係

①ー1. Fig. 1b [ねつ造・改ざんの疑い]

・ Ghrelin 群の作図において、実測値でない数値がデータとして使用されていた。

①ー2. Fig. 5e [改ざんの疑い、あるいはそれに匹敵する不注意ミス]

・ Cisplatin+Ghrelin 群の作図において、一次データの数値 (1.416667) と本来一致すべき二次データの数値 (1.316667) が一致しておらず、その結果、Ghrelin の効果が実際よりも大きく示されていた。

② 論文#4関係

②－１． Fig. 2a, b, c [ねつ造・改ざんの疑い]

- ・ Day0において、Vehicle 群 (N=6) と ANP 群 (N=6) のデータが存在するかのよう記載されているが、実際には5匹分のデータを Vehicle 群 (N=4) と ANP 群 (N=3 or 5) に振り分けていた。

②－２． Fig. 4 [改ざんの疑い]

- ・ エラーバー(データの変動性を示すグラフ上の描写)が一次データより小さい数値で作図されていた。

③ 論文# 1 2 関係

③－１． Fig. 1B [改ざんの疑い]

- ・ 本来、数式 (D2/C2 等) が記入されているはずの欄の一部が、空白となっているか又は特定の数値 (0.3、0.4) が入力されており、そのデータ (一次データ) を用いて二次データが計算されていた。
- ・ さらに、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図がなされており、その結果、LPS(5)群および LPS(20)群の Control 群－ANP 群間において、本来のデータでは生じなかった有意差 (ANP の効果が大きく表されている) が付いていた。

③－２． Fig. 2A, B [改ざんの疑い]

- ・ 本来、数式が記入されているはずの欄の一部が、空白となっており、そのデータ (一次データ) を用いて二次データが計算されていた。
- ・ さらに、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図がなされていた。その結果、E-selectin 発現および TNF- α 発現の LPS 群－ANP+LPS 群間において、本来のデータでは生じなかった有意差 (ANP の効果が大きく表されている) が付いていた。

③－３． Fig. 4E, F [ねつ造・改ざんの疑い]

- ・ 根拠が不鮮明な数値を含む一次データで計算された二次データを用いて作図がされており、その結果、TNF- α 量の Control 群と ANP+LPS 群、および IL-6 量の Control 群において、本来のデータでは検出限界未満であったところに数値が生じていた。

(5) 調査を踏まえた機関としての結論と判断理由

○ 細則の第9条では、

- ・ 本調査において被告発者が告発に係る疑惑を晴らそうとする場合は、自己の責任において、当該研究活動が科学的に適正な方法と手続にのっとり行われたこと、論文等もそれに基づいて適切な表現で書かれたものであることを、科学的根拠を示して説明しなければならない。

前項の被告発者の説明において、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、本来存在すべき基本的な要素の不足により証拠を示せない場合は不正行為とみなされる。

とされている。

○ ガイドラインの第3節4-3(2)及び(3)では、

- ・ 調査委員会の調査において、被告発者が告発された事案に係る研究活動に関する疑惑を晴らそうとする場合には、自己の責任において、当該研究活動が科学的に適正な方法と手続にのっとり行われたこと、論文等もそれに基づいて適切な表現で書かれたものであることを、科学的根拠を示して説明しなければならない。
- ・ 特定不正行為に関する証拠が提出された場合には、被告発者の説明及びその他の証拠によって、特定不正行為であるとの疑いが覆されないときは、特定不正行為と認定される

とされている。

○ 今回、元医員／元室長に対し、複数回説明の場を設け説明を聴取したが、元医員／元室長から、前記1)にある事象について、正当かつ科学的根拠のある説明を得られなかったことから、これらの事象は論文の論理展開や主張にとって有利な方向に操作されたとの疑いを払拭できなかった。当委員会としては、細則及びガイドラインに照らし、特定不正行為であると判断せざるを得なかった。

結論として、調査を行った8論文のうち3論文(#3、#4、#12)において、細則及びガイドラインに照らし、複数ヶ所のねつ造と改ざんがあったと認定した。

なお、特定不正行為を実際に行った人物については、ヒアリング等を積み重ね地道に調査を進めた結果、研究に関与した者で、被告発者である元医員／元室長以外の関係者については、特定不正行為に関与したと認定できる者は存在しないと判断した。関係者のヒアリングの中で、元医員／元室長以外の関係者については、依頼された実験を行い、その結果を元医員／元室長に報告する立場であったこと。論文の作成に直接関与していないことが確認されている。

元医員／元室長のヒアリングからは、ねつ造・改ざんを行った者は特定できないとのものであったが、問題となっている論文は、いずれも元医員／元室長が第一著者かつ責任著者の論文であり、その作成については、元医員／元室長自身が行っており、何者かの関与なく特定不正行為がおこなわれるはずがないことを鑑み、当委員会としては、細則及びガイドラインに照らし、論文作成責任者である元医員／元室長を「特定不正行為に係る研究者」と認定せざるをえないとの結論に至った。

○ 今回認定された特定不正行為は、実験等が実施されずに0次データが作出されたという事象ではなく、論文の主旨に大きな影響はないものの、1次・2次データの一部が改変されたという意味で、ある程度の悪質性があると判断した。

一方、特定不正行為が認定された3本の論文が掲載されているジャーナルそれぞれのインパクトファクター(#3:2.618、#4:2.737、#12:2.669)および各論文の被引用回数(#3:13回、#4:0回、#12:9回、自己引用を除く。)を勘案すると各論文が当該学術分野および社会に及ぼした直接的な影響は、高くないと判断した。

4. 調査機関がこれまでに行った措置の内容

センターとしては、特定不正行為を認定した論文（論文#3、#4、#12）については、取り下げが妥当であることの勧告を元医員／元室長に行うこととしている。

また、元医員／元室長は既に退職しており、懲戒処分等を行うことはできないが、今後、事案の内容を踏まえ、必要な措置を行う予定である。

5. 特定不正行為の発生要因と再発防止策

1) 発生要因

今回、特定不正行為があったとして認定された論文については、いずれも元医員／元室長が当センターの研究所室長として勤務していた頃に発表されたものである。研究実施当時の管理体制において、「倫理規範」や、「研究活動に関する行動規範」を制定し、所属部長による研究ノートの確認等も指示されていた。

しかしながら、当時元医員／元室長が中心となっていた研究グループにおいては、0次データ、1次データとエクセル・パワーポイントソフトウェアを用いて作られた図との整合性のチェックが行われていなかった。また、所属部全体の検討会や上位者への説明においては、発表・報告用に作られた図を用いて実施されており、0次データや1次データと論文に用いられる図との整合性を十分に確認できなかったことが、今回の特定不正行為を防止できなかった原因であると考ええる。

今回、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。さらに、上記のような状況は特定不正行為を防止するために不完全な体制であったと考えられる。

2) 再発防止策

今後、センターから発表される論文については、例外なく、研究ノートや0次及び1次データと論文内容の確認を実施するとともに、各部署の長等による研究ノートや実験データ等の管理や確認について再徹底する。

今回の事案の要因が、元医員／元室長の研究者としての未熟さに起因することを踏まえ、研究に携わる職員の教育訓練を強化し、研究者に携わる職員一人ひとりが、「研究活動に関する行動規範」、「研究活動上の不正防止計画」、「倫理規範」等の内容を理解し、成熟した研究者として研究活動に従事できるよう取り組む。

別紙 1 調査対象論文 2 1 編

#	調査機関	論文名	雑誌名及び発行時期	著者名
1	国立循環器病研究センター	Atrial natriuretic peptide protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis via vascular endothelial cells in mice : ANP for pulmonary fibrosis.	Respir Res. 2017 Jan 3;18(1):1.	Okamoto A, Nojiri T, Konishi K, Tokudome T, Miura K, Hosoda H, Hino J, Miyazato M, Kyomoto Y, Asai K, Hirata K, Kangawa K.
2	大阪大学	Long-Term Impact of Postoperative Complications on Cancer Recurrence Following Lung Cancer Surgery.	Ann Surg Oncol. 2017 Apr;24(4):1135-1142.	Nojiri T, Hamasaki T, Inoue M, Shintani Y, Takeuchi Y, Maeda H, Okumura M.
3 不正認定	国立循環器病研究センター	Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice.	Peptides. 2016 Aug;82:85-91.	Nojiri T, Hosoda H, Kimura T, Tokudome T, Miura K, Takabatake H, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
4 不正認定	国立循環器病研究センター	Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia.	Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):191-7.	Nojiri T, Hosoda H, Zenitani M, Tokudome T, Kimura T, Miura K, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
5	国立循環器病研究センター	Exacerbation of bleomycin-induced injury by lipopolysaccharide in mice: establishment of a mouse model for acute exacerbation of interstitial lung diseases.	Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Oct;48(4):e85-91.	Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
6	大阪大学	A Double-Blind Placebo-Controlled Study of the Effects of Olprinone, a Specific Phosphodiesterase III Inhibitor, for Preventing Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Pulmonary Resection for Lung Cancer.	Chest. 2015 Nov;148(5):1285-1292.	Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Ose N, Susaki Y, Inoue M, Okumura M.
7	国立循環器病研究センター	Protective effects of C-type natriuretic peptide on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice.	Cancer Chemother Pharmacol. 2015 May;75(5):1057-63.	Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, Ishikane S, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
8	大阪大学	B-type natriuretic peptide-guided risk assessment for postoperative complications in lung cancer surgery.	World J Surg. 2015 May;39(5):1092-8.	Nojiri T, Inoue M, Shintani Y, Takeuchi Y, Maeda H, Hamasaki T, Okumura M.
9	国立循環器病研究センター	C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice.	J Surg Res. 2015 Apr;194(2):631-7.	Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, Ishikane S, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
10	国立循環器病研究センター	Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced acute kidney injury.	Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Jan;75(1):123-9.	Nojiri T, Hosoda H, Kimura T, Miura K, Ishikane S, Tokudome T, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

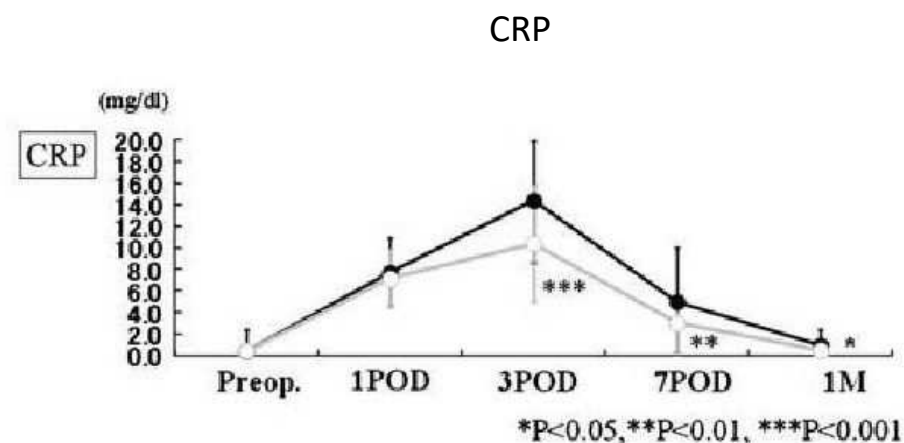
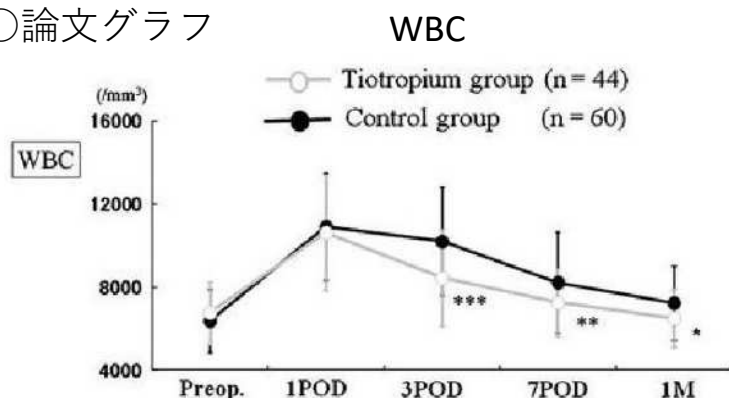
#	調査機関	論文名	雑誌名及び発行時期	著者名
11	大阪大学	Impact of cardiopulmonary complications of lung cancer surgery on long-term outcomes.	Surg Today. 2015 Jun;45(6):740-5.	Nojiri T, Inoue M, Takeuchi Y, Maeda H, Shintani Y, Sawabata N, Hamasaki T, Okumura M.
12	国立循環器病研究センター 不正認定	Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury.	Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):24-30.	Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Kimura T, Shintani Y, Inoue M, Sawabata N, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.
13	大阪大学 不正認定	Inhaled tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery.	Surg Today. 2014 Feb;44(2):285-90.	Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Nakagiri T, Shintani Y, Minami M, Sawabata N, Okumura M.
14	大阪大学 不正認定	Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery.	Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jul;44(1):98-103.	Nojiri T, Inoue M, Maeda H, Takeuchi Y, Sawabata N, Shintani Y, Yamamoto K, Okumura M.
15	大阪大学	Effects of inhaled tiotropium on left ventricular diastolic function in chronic obstructive pulmonary disease patients after pulmonary resection.	Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012;18(3):206-11.	Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Maekura R, Okumura M.
16	大阪大学	Effects of low-dose human atrial natriuretic peptide for preventing postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun;41(6):1330-4.	Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Okumura M.
17	大阪大学	Efficacy of low-dose landiolol, an ultrashort-acting β -blocker, on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer.	Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Dec;59(12):799-805.	Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Maekura R, Okumura M.
18	大阪大学	Effect of low-dose human atrial natriuretic peptide on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary resection for lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study.	J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb;143(2):488-94.	Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Inoue M, Okumura M.
19	大阪大学	B-type natriuretic Peptide as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications in elderly patients undergoing pulmonary resection for lung cancer.	Ann Thorac Surg. 2011 Sep;92(3):1051-5.	Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Okumura M.
20	大阪大学	Predictive value of preoperative tissue Doppler echocardiographic analysis for postoperative atrial fibrillation after pulmonary resection for lung cancer.	J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Oct;140(4):764-8.	Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Maekura R, Yamamoto K, Okumura M.
21	大阪大学	Predictive value of B-type natriuretic peptide for postoperative atrial fibrillation following pulmonary resection for lung cancer.	Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Apr;37(4):787-91.	Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, Funakoshi Y, Kimura T, Maekura R, Yamamoto K, Okumura M.

※ 論文のoriginal dataとカルテ情報とで一致したデータ（含む、1～2日の日付相違）により再現した
グラフと論文掲載のグラフの比較

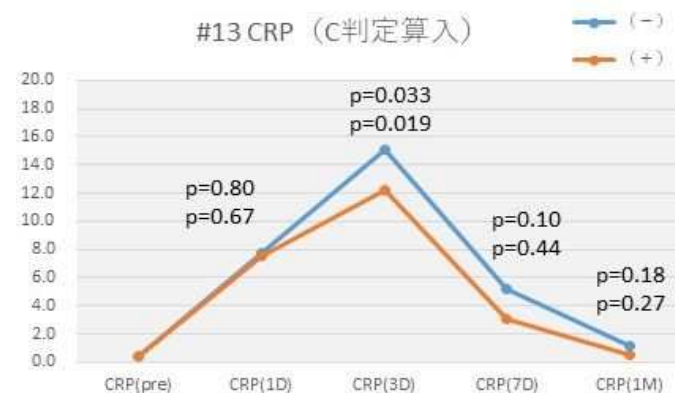
論文 # 13 (1) Fig.1

論文 # 13では、肺癌手術症例においてTiotropium群44例とControl群60例を比較し、術後合併症がTiotropium群で有意に低いことを報告。Fig.1においては、WBCの7 POD、CRPの7 POD、1 Mでは有意差が認められない。

○論文グラフ



○再現グラフ



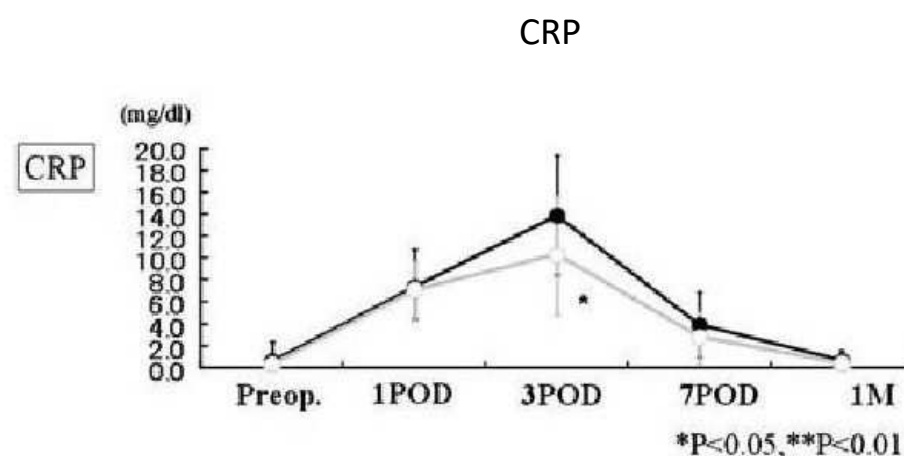
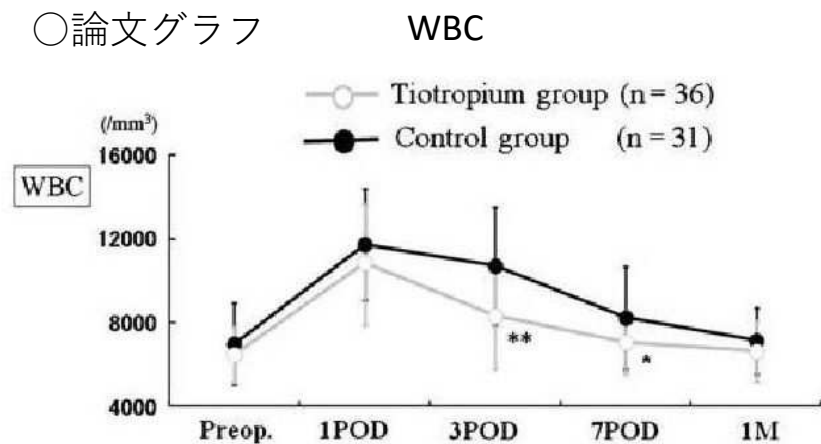
p上段: Student's t test、下段: Mann-Whitney U test
JMP14で検定

Tiotropium group n=28
Control group n=42

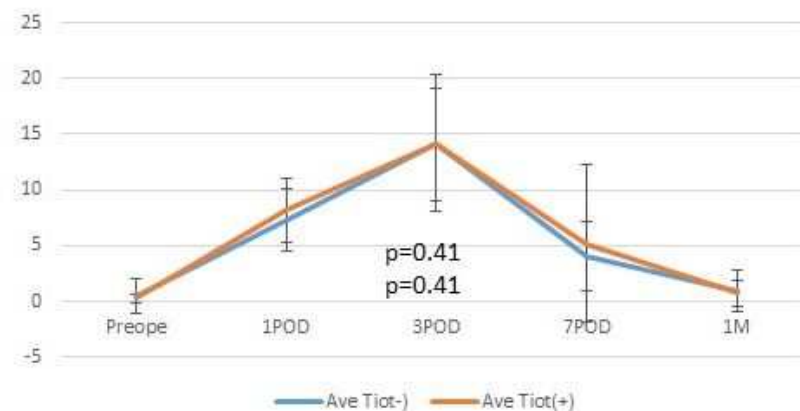
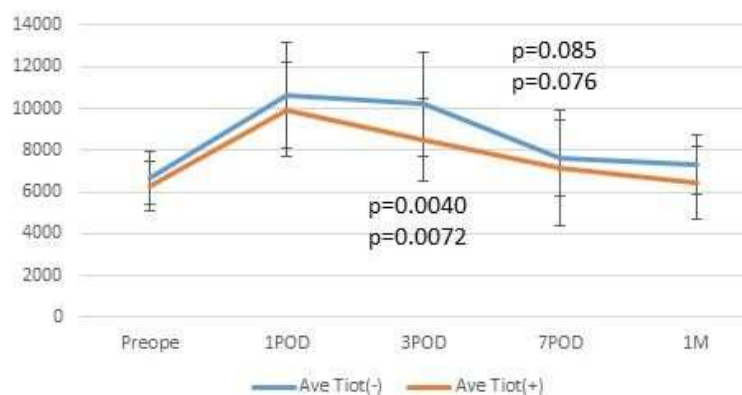
論文 # 13 (2) Fig.2

Fig.2では、心肺合併症のない症例を抽出。WBCの3 PODで有意差が認められるが7 PODは差がなく、CRPでは有意差が認められない。

○論文グラフ



○再現グラフ



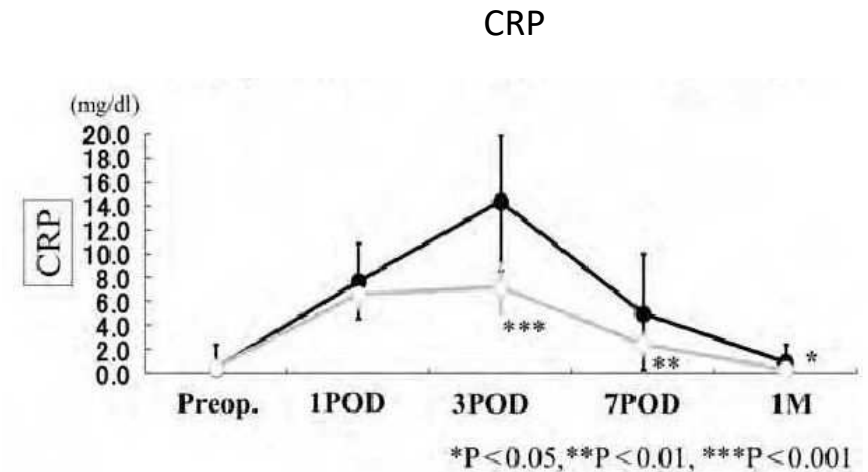
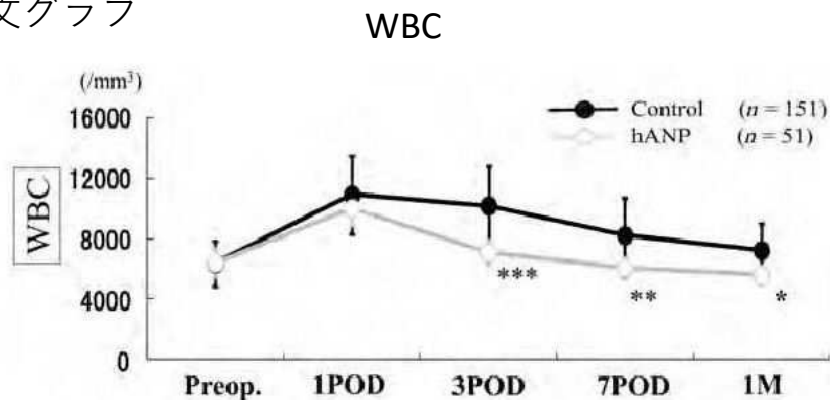
p上段：Student's t test、下段：Mann-Whitney U test
JMP14で検定

Tiotropium group n=14
Control group n=23

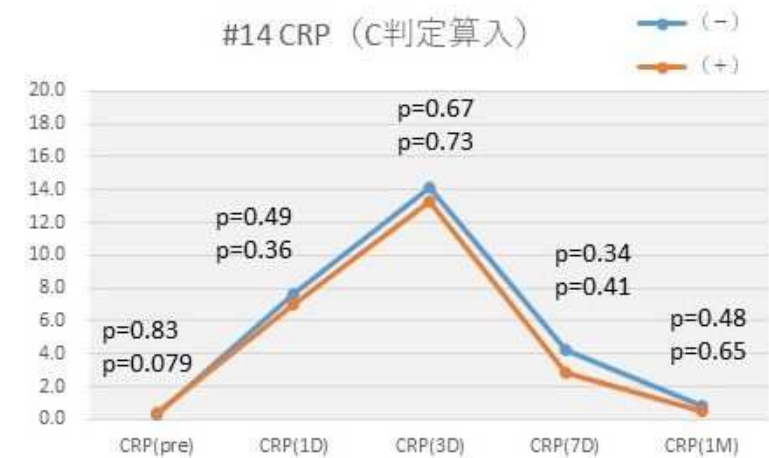
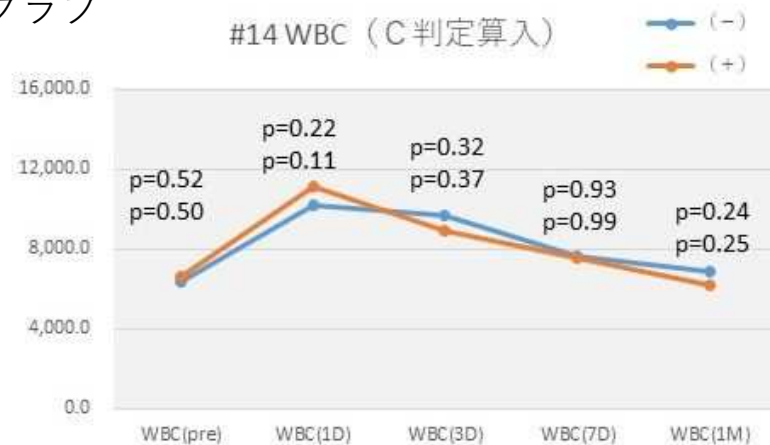
論文 # 14 Fig.2

論文 # 14では、COPD合併肺癌手術症例においてhANP投与群51例とControl群151例を比較し、術後心肺合併症がhANP投与群で有意に低いことを報告。論文に掲載されたWBC、CRPのグラフを再現することができなかった。

○論文グラフ



○再現グラフ



p上段：Student's t test、下段：Mann-Whitney U test
JMP14で検定

hANP group n=14
Control group n=96

(1) [調査報告書の3. 1) ①- 1 に該当]

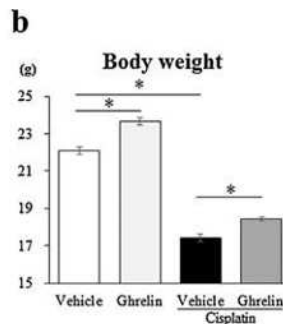
論文 # 3, Fig. 1b [ねつ造・改ざんの疑い]

Peptides 82, 85-91 (2016)

Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice.

Nojiri T(責任著者), Hosoda H, Kimura T, Tokudome T, Miura K, Takabatake H, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

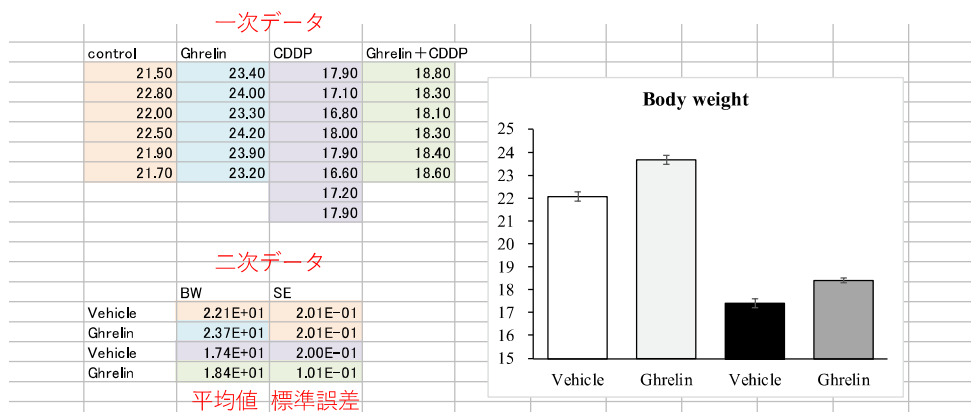
論文に掲載された図



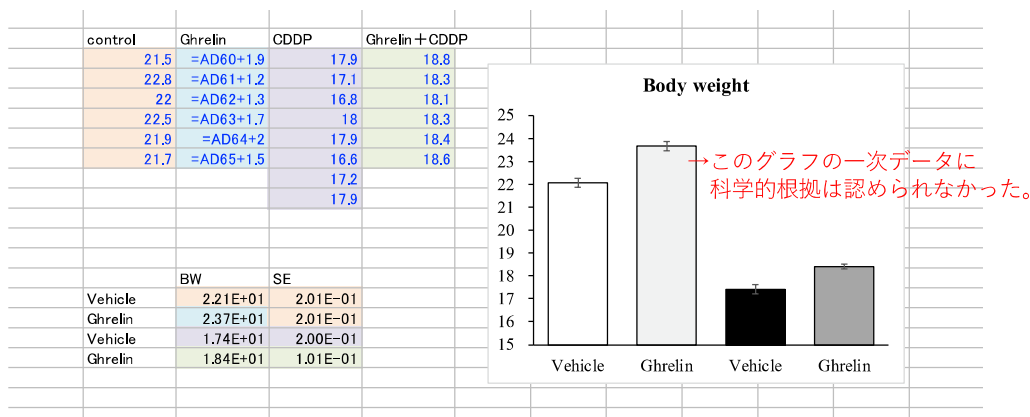
Ghrelin群のマウスにおいて、実測値でない体重が一次データとして使用されており、その使用を正当化する科学的根拠は認められず、不注意ミスとも認められなかった。

被告発者から提出された
一次・二次データ (Excelファイル)

※赤色文字の記入およびセルの着色は調査委員による。



↓ 各セルに入力されていた文字を青色字で示すと下図のようになる。
control群のセル番号はAD60～AD65である。



Ghrelin群のマウスの体重は、**正当な根拠が認められない数値をcontrol群のマウスの体重に加える**という数式で入力されていた。
また、Ghrelin群のグラフのエラーバーはcontrol群のデータをもとに作成されていた。

(3) [調査報告書の3. 1) ②-1に該当]

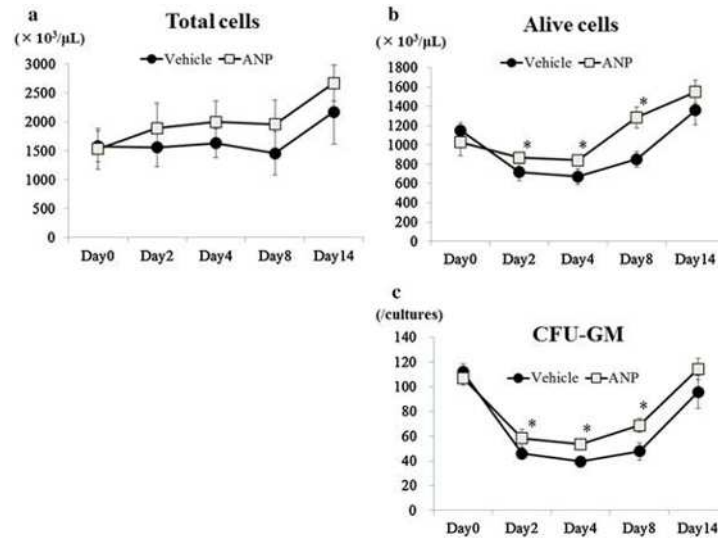
論文# 4, Fig. 2a, b, c [ねつ造・改ざんの疑い]

Cancer Chemother Pharmacol 78, 191-197 (2016)

Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia.

Nojiri T(責任著者), Hosoda H, Zenitani M, Tokudome T, Kimura T, Miura K, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

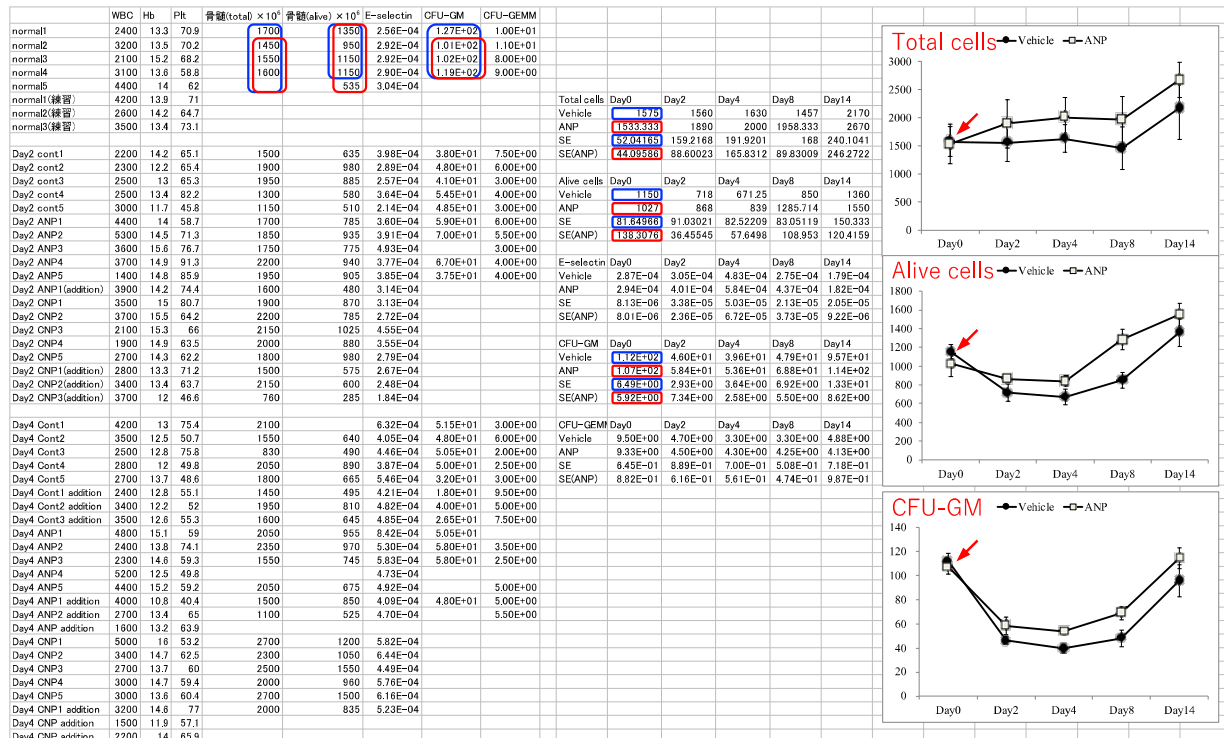
論文に掲載された図



Day0において、Vehicle群 (●, N=6) と ANP群 (□, N=6) のデータが存在するかのように作図されているが、実際にはマウス 5 匹のデータを Vehicle 群 (N=4) と ANP 群 (N=3 or 5) に振り分けていた。

被告発者から提出された
一次・二次データ (Excel ファイル)

※赤色文字・矢印・青色枠・赤色枠の記入は調査委員による。



青色枠内のデータはVehicle群として、赤色枠内のデータはANP群として使用されていた。

Vehicle群とANP群を別のマウスで実験したように表されている。

(4) [調査報告書の3. 1) ②-2に該当]

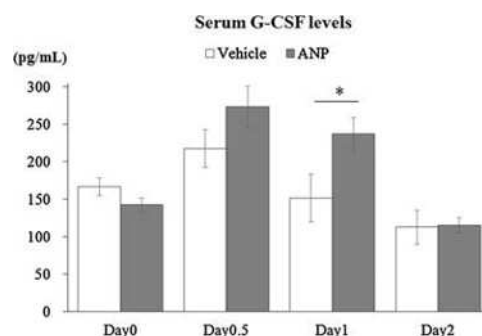
論文# 4, Fig. 4 [改ざんの疑い]

Cancer Chemother Pharmacol 78, 191-197 (2016)

Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia.

Nojiri T(責任著者), Hosoda H, Zenitani M, Tokudome T, Kimura T, Miura K, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

論文に掲載された図



エラーバーの一部が一次データより小さい数値で作図されており、それを正当化する科学的根拠は認められなかった。

被告発者から提出された
一次・二次データ (Excelファイル)

※赤色文字・矢印の記入および文字の着色は調査委員による。

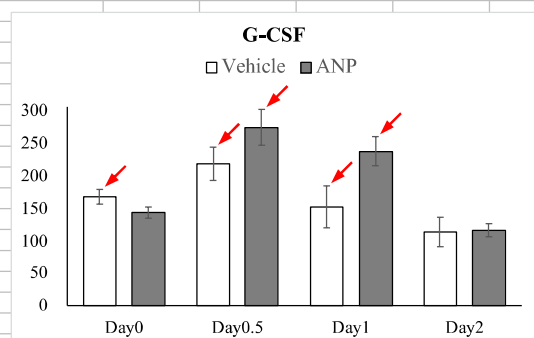
G-CSF/36B4	Day0	Day0.5	Day1	Day2	Day4
Vehicle	166.80175	217.62320	151.47680	112.88725	#DIV/0!
ANP	142.71425	273.62000	236.96975	115.42767	#DIV/0!
SE(cont)	21.33547	32.38918	38.15176	22.68936	#DIV/0!
SE(ANP)	8.56658	38.15631	27.20887	10.08461	#DIV/0!

G-CSF/36B4	Day0	Day0.5	Day1	Day2
Vehicle	166.80175	217.62320	151.47680	112.88725
ANP	142.71425	273.62000	236.96975	115.42767
SE(cont)	11.33547	25.38918	32.15176	22.68936
SE(ANP)	8.56658	27.51820	22.20887	10.08461

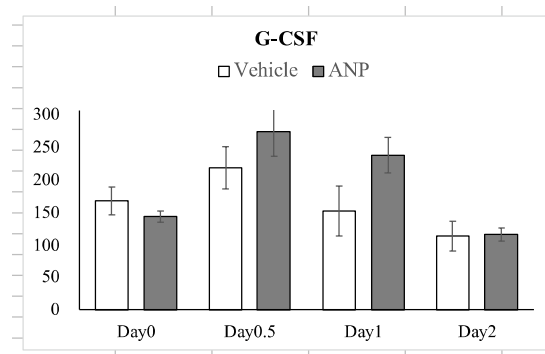
一次データ

二次データ

赤色数字：算出された一次データよりも
小さい数字が入力されていた。



この図は論文に掲載された図と一致していた。
右図に比べてエラーバーの一部が小さく表されている。



本来の一次データから作成される図。
(調査委員により作成。)

(5) [調査報告書の3. 1) ③- 1に該当]

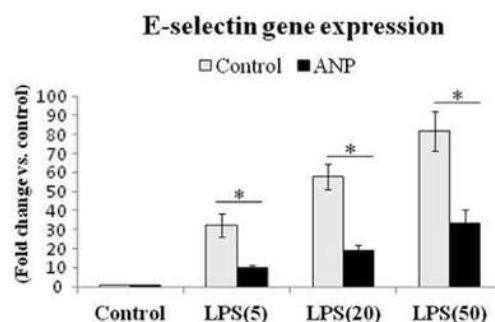
論文# 1 2, Fig. 1B [改ざんの疑い]

Pulm Pharmacol Ther 29, 24-30 (2014)

Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury.

Nojiri T(責任著者), Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Kimura T, Shintani Y, Inoue M, Sawabata N, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

論文に掲載された図



数式が記入されているはずのセルの一部が空白あるいは数値になった一次データを用いて二次データが計算され、さらにその計算結果通りでない二次データを用いて作図されており、LPS(5)群およびLPS(20)群のControl群-ANP群間において、本来のデータでは生じなかった有意差が付いていた。

被告発者から提出された
一次・二次データ (Excelファイル)

※赤色文字・青色文字・矢印の記入は調査委員による。

内容	cDNA No.	36B4	E-selectin		E-sele/36B4	
cont	1	4.86E+01	3.51E-01		7.22E-03	=D2/C2
cont	2	1.06E+04	5.39E+01		5.08E-03	=D3/C3
cont	3	4.50E+01	1.36E-01			
LPS5	4	1.63E+04	6.55E+03		4.02E-01	=D5/C5
LPS20	5	8.79E+00	3.22E+00		3.66E-01	=D6/C6
LPS50	6	3.31E+02	5.54E+01		1.67E-01	=D7/C7
LPS5	7	4.82E+01	2.33E+00		4.83E-02	=D8/C8
LPS20	8	5.67E+01	5.81E+00		3.00E-01	0.3
LPS50	9	4.14E+01	1.54E+01		3.72E-01	=D10/C10
LPS5	10	3.01E+01	4.32E+00		1.44E-01	=D11/C11
LPS20	11	9.66E+01	1.19E+01		4.00E-01	0.4
LPS50	12	9.29E+00	8.99E+00		9.68E-01	=D13/C13
A	13	2.83E+01	1.57E-01		5.55E-03	=D14/C14
A	14	6.52E+01	4.44E-01		6.81E-03	=D15/C15
A	15	4.75E+01	4.43E-01			
LPSA5	16	2.56E+01	1.22E+00		4.77E-02	=D17/C17
LPSA20	17	5.51E+01	8.38E+00		1.52E-01	=D18/C18
LPSA50	18	8.88E+01	1.04E+01		1.17E-01	=D19/C19
LPSA5	19	4.38E+01	2.96E+00		6.78E-02	=D20/C20
LPSA20	20	1.07E+01	1.12E+00		1.05E-01	=D21/C21
LPSA50	21	6.84E+01	1.71E+01		2.50E-01	=D22/C22
LPSA5	22	2.05E+01	1.39E+00		6.78E-02	=D23/C23
LPSA20	23	1.70E+01	1.57E+00		9.24E-02	=D24/C24
LPSA50	24	6.51E+00	1.61E+00		2.47E-01	=D25/C25
E-selectin						
control		6.15E-03	1.98E-01	3.55E-01	5.02E-01	
ANP		6.18E-03	6.10E-02	1.16E-01	2.05E-01	
SE(単)		1.07E-03	3.80E-02	4.20E-02	6.40E-02	
SE(ANP)		6.31E-04	6.68E-03	1.82E-02	4.39E-02	
二次データ						
E-selectin						
control		1.00E+00	3.22E+01	5.78E+01	8.16E+01	
ANP		1.00E+00	9.92E+00	1.89E+01	3.33E+01	
SE(単)		1.74E-01	6.18E+00	6.83E+00	1.04E+01	
SE(ANP)		1.03E-01	1.09E+00	2.96E+00	7.13E+00	

赤色文字：
左隣のセルに入力されていた数式あるいは数字

青色文字：
本来の計算で得られる一次データ

この図は論文に掲載された図と一致していた。
右図に比べてバーおよびエラーバーが異なり、
ANPの効果が大きく表されている。

本来の一次データから作成される図。
(調査委員により作成。)
LPS(5)群およびLPS(20)群において
有意差は認められない ($P > 0.05$)。

(6) [調査報告書の3. 1) ③-2に該当]

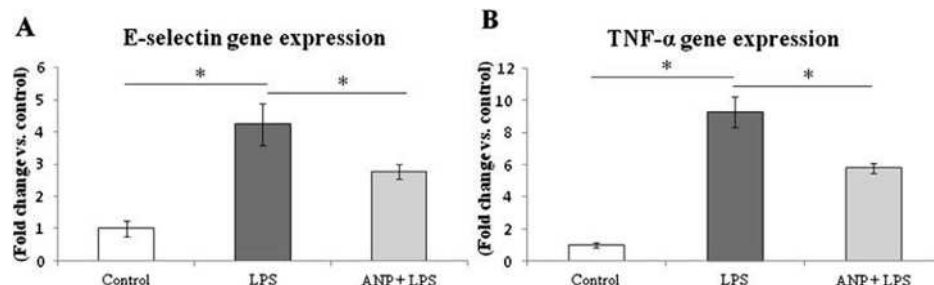
論文# 12, Fig. 2A, B [改ざんの疑い]

Pulm Pharmacol Ther 29, 24-30 (2014)

Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury.

Nojiri T(責任著者), Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Kimura T, Shintani Y, Inoue M, Sawabata N, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K.

論文に掲載された図



一部が空白になった一次データで計算された二次データと、さらにその計算結果通りでない二次データを用いて作図されており、E-selectin発現およびTNF-α発現のLPS群-ANP+LPS群間において、本来のデータでは生じなかった有意差が付いていた。

被告発者から提出された
一次・二次データ (Excelファイル)

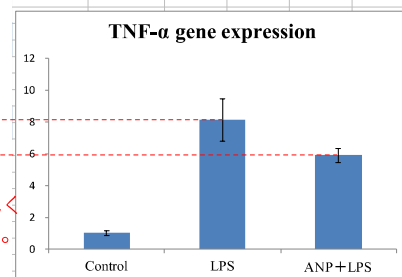
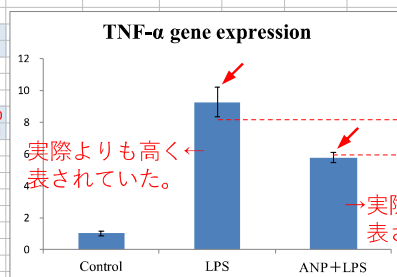
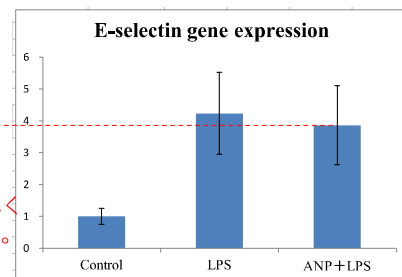
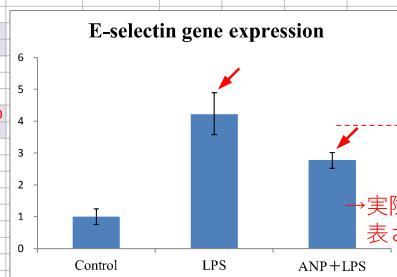
※赤色文字・矢印の記入およびセル・文字の着色は調査委員による。

内容	cDNA No.	36B4	E-selectin	TNF-α	E-sele/36B4	TNF/36B4	一次データ
cont	1	2.13E+04	6.69E+01	4.16E+02	3.14E-03	1.95E-02	
cont	2	6.37E+04	2.59E+02	9.21E+02	4.07E-03	1.45E-02	
cont	3	1.35E+05	1.28E+03	2.69E+03	9.48E-03	1.99E-02	
cont	4	4.87E+04	4.02E+02	1.48E+03	8.25E-03	3.04E-02	
LPS	5	1.27E+05	2.28E+03	1.25E+04	1.80E-02		
LPS	6	1.40E+04	1.49E+02	3.18E+03	1.06E-02	2.27E-01	
LPS	7	2.99E+04	8.88E+02	4.77E+03	2.97E-02	1.60E-01	
LPS	8	5.91E+04	2.80E+03	1.18E+04	4.74E-02	2.00E-01	
ANP+LPS	9	4.15E+04	5.90E+02	4.65E+03	1.42E-02	1.12E-01	
ANP+LPS	10				#DIV/0!	#DIV/0!	
ANP+LPS	11	7.05E+04	2.77E+03	8.29E+03		1.18E-01	
ANP+LPS	12	7.31E+04	1.37E+03	1.04E+04	1.87E-02	1.42E-01	

二次データ	E-selectin SE	LPS	ANP+LPS
E-selectin	1.00E+00	4.24E+00	2.77E+00
SE	2.49E-01	6.60E-01	2.45E-01

二次データ	TNF-α SE	LPS	ANP+LPS
TNF-α	1.00E+00	9.27E+00	5.79E+00
SE	1.59E-01	9.31E-01	3.25E-01

赤色数字：科学的根拠が
認められなかった数字



この図は論文に掲載された図と一致していた。
E-selectinとTNF-αのいずれも、右図に比べて
バーおよびエラーバーが異なり、ANPの効果
が大きく表されている。

本来の一次データから作成される図。
(調査委員により作成。)
TNF-αのControl群-LPS群間以外に
おいて、有意差は認められない。

