

# 研究活動の不正行為に関する調査結果報告書

2023 年 3 月 2 日

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

## 1. 経緯・概要

### (1) 発覚の時期及び契機

- 2020 年 10 月 7 日、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）から、国立研究開発法人国立循環器病研究センター（以下「センター」という。）あてに、神谷 厚範元センター研究所循環動態制御部室長（現岡山大学学術研究院医歯薬学域教授。以下「元室長」という。）を筆頭著者兼責任著者とする論文 1 編について、研究不正の予備調査実施の要請があった。

AMED が予備調査実施の要請に至った経緯は、これに先立つ 2020 年 9 月 11 日に、同論文に関する匿名の告発（以下「告発 1」という。）が AMED にあり、確認の結果、顕名による告発に準じて取り扱う旨の決定がなされたことによるものである。

なお、元室長が現在所属する国立大学法人岡山大学（以下「岡山大学」という。）に対しても、AMED から予備調査の依頼がなされており（このほか、独立行政法人日本学術振興会（以下「JSPS」という。）にも、同一の告発がなされている。）、さらに、調査開始後に、岡山大学に対し、同論文について、新たな告発があった。

- その後、2021 年 7 月 26 日、文部科学省から、元室長を筆頭著者兼責任著者とする論文 3 編（うち 1 編は前記告発の対象となった論文と同一の論文）について、告発（以下「告発 2」という。）の回付を受けた。  
この告発は、これに先立つ 2021 年 7 月 23 日に、文部科学省になされたものである。

### (2) 調査に至った経緯等

#### 【告発 1 関係】

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| 2020 年 9 月 11 日  | AMED に匿名の告発              |
| 2020 年 10 月 7 日  | AMED から当センターに対し予備調査実施の要請 |
| 2020 年 10 月 15 日 | 予備調査委員会設置                |
| 2020 年 11 月 6 日  | 予備調査委員会調査報告書とりまとめ、理事長へ報告 |
| 2021 年 1 月 7 日   | 調査委員会設置                  |
| 2021 年 2 月 16 日  | 調査開始（第 1 回調査委員会開催）       |

#### 【告発 2 関係】

|                  |                                        |
|------------------|----------------------------------------|
| 2021 年 7 月 23 日  | 文部科学省に匿名の告発                            |
| 2021 年 7 月 26 日  | 文部科学省から当センターに同告発の回付                    |
| 2021 年 7 月 30 日  | 予備調査委員会設置                              |
| 2021 年 10 月 19 日 | 予備調査委員会調査報告書とりまとめ、理事長へ報告               |
| 2021 年 11 月 29 日 | 調査開始（第 5 回調査委員会開催：告発 1 と同じ調査委員会にて調査実施） |

## 2. 調査

### 2-1. 調査体制（調査委員会の委員構成）

|      | 氏名      | 所属等                                     |
|------|---------|-----------------------------------------|
| 委員長  | 望 月 直 樹 | センター理事・研究所長                             |
| 外部委員 | 高 坂 佳郁子 | 弁護士                                     |
|      | 小 原 有 弘 | 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所<br>創薬資源研究支援センター長 |
|      | 松 田 道 行 | 京都大学大学院生命科学研究科教授                        |
| 内部委員 | 菊 地 和   | センター研究所心臓再生制御部長                         |
|      | 中 山 鋼   | センター理事長特任補佐<br>(2021 年 9 月 30 日まで)      |

＊ 中山委員は、報告書の取りまとめ段階では委員を退いており、報告書の取りまとめには関与していない。

### 2-2. 調査内容

#### (1) 調査期間

2021 年 2 月 16 日～2023 年 3 月 2 日

#### (2) 調査対象

##### ① 調査対象論文

##### 【論文 1】：告発 1 及び告発 2 関係

Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression

Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T

Nature Neuroscience 22(8): 189-1305, 2019 doi.org/10.1038/s41593-019-0430-3.

##### 【論文 2】：告発 2 関係

Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits

Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi, M

American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology 298:H1966-H1975, 2010  
doi:10.1152/ajpheart.00340.2009.

なお、告発 2 の対象となった論文 1 を除く論文 2 編のうち 1 編は、予備調査の結果、告発内容に合理性は認められず、本調査の必要はないと判断されたものである。

##### ② 調査対象者

調査対象論文のすべての著者（論文 1：10 名、論文 2：5 名）及び元室長が研究実施当時所属した部署の研究者（2 名）を対象とした。

### (3) 調査方法・手順

今回の調査は、調査対象論文の筆頭著者兼責任著者である元室長に対し、①告発及び予備調査で指摘された疑義についての見解を求めるとともに、②論文に掲載された図表等の全てについて、実験担当者と論文の図表の作成者を提示するよう求めた。

その後、元室長に起因する事情により、調査委員会において直接ヒアリングを行うことが困難となったこと等を踏まえ、文書により弁明の機会を付与するとともに、共著者をはじめとする関係者に対して書面及びヒアリングによる調査を実施し、その結果を踏まえ、特定不正行為の有無の認定を行った。

### (4) 調査委員会の開催日時・内容

| 回   | 開催日         | 審議事項                                                           |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------|
| 第1回 | 2021年2月16日  | ・ 事案の概要・経緯について<br>・ 予備調査報告について<br>・ 調査の進め方について<br>・ 委員会の運営について |
| 第2回 | 2021年3月31日  | ・ 元室長ヒアリングに向けた打ち合わせ<br>・ 元室長ヒアリング（ヒアリング途中で元室長側の事情により中止）        |
| 第3回 | 2021年4月20日  | ・ 今後の調査の進め方とそれに係る論点について                                        |
| 第4回 | 2021年5月24日  | ・ 第3回調査委員会で指摘のあった事項の調査結果について                                   |
| 第5回 | 2021年11月29日 | ・ 新たな調査対象論文について<br>・ 関係者ヒアリング                                  |
| 第6回 | 2022年1月21日  | ・ 報告書案における論点等について                                              |
| 第7回 | 2022年4月12日  | ・ 関係者ヒアリング                                                     |
| 第8回 | 2022年6月7日   | ・ 報告書案について                                                     |
| 第9回 | 2023年3月2日   | ・ 報告書への異議申立てについて                                               |

### 3. 調査結果

#### (1) 認定した特定不正行為の種別

捏造、改ざん

#### (2) 認定した論文

##### 【論文Ⅰ】

Genetic manipulation of autonomic nerve fiber innervation and activity and its effect on breast cancer progression

Kamiya A, Hayama Y, Kato S, Shimomura A, Shimomura T, Irie K, Kaneko R, Yanagawa Y, Kobayashi K, Ochiya T

Nature Neuroscience 22(8): 1289-1305, 2019 doi.org/10.1038/s41593-019-0430-3.

#### (3) 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

元国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部室長 神谷 厚範

##### 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ものとして認定した研究者

なし

#### (4) 特定不正行為が行われた経費・研究課題

検証の結果、以下の3経費・研究課題について、特定不正行為を認定した論文と関係があるものと考えられる。

##### ① 独立行政法人 日本学術振興会

###### i) 事業名 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）

課題名 神経マイクロマシンと遺伝学的多次元蛍光イメージングによる自律神経細胞動態の解明

課題番号 26560230

研究種目 挑戦的萌芽研究

研究機関 国立循環器病研究センター

研究代表者 神谷 厚範

研究期間 2014 年度～2015 年度

###### ii) 事業名 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）

課題名 人工知能による自動薬物循環管理とシステム自律神経制御の開発・統合拡張と実用化

課題番号 17H04365

研究種目 基盤研究（B）

研究機関 国立循環器病研究センター

研究代表者 神谷 厚範

研究期間 2017 年度～2018 年度

② 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

|        |                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------|
| i) 事業名 | 革新的先端研究開発支援事業                                                          |
| 課題名    | 圧反射求心性神経のメカノバイオロジー機構の解明と神経操作医療の試作                                      |
| 課題番号   | 15gm5810004h0001, 16gm5810004h0002, 17gm5810004h0003, 18gm5810004h0004 |
| 研究種目   | ソロタイプ (PRIME) 「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」研究開発領域                |
| 研究機関   | 国立循環器病研究センター                                                           |
| 研究代表者  | 神谷 厚範                                                                  |
| 研究期間   | 2015 年度～2018 年度                                                        |

(5) 不正行為の具体的内容、結論と判断理由

i. 判断の手順について

「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（以下「細則」という。）」第9条において、

- ・ 本調査において被告発者が告発にかか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き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（第1項）。
- ・ 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。ただし、被告発者が善良な管理者の注意義務を履行していたにもかかわらず、その責によらない災害等の理由により、基本的な要素を十分に示すことができなくなった場合等正当な理由があると認められる場合はこの限りではない（第2項）。

とされていることから、このルールに則って特定不正行為に該当するかどうかの判断を行った。

ii. 元室長以外の共著者の関与について

特定不正行為を認定した論文Ⅰについては、元室長から、Figure 1c を除き、すべて元室長が単独で実験を実施し、図の作成を行った旨の回答を得ている。

共著者 A 及び共著者 B が実験を行った Figure 1c について調査したところ、当該共著者らは、「Figure 1c の左の図作成のための元データを元室長に提供した」と回答している。この実験は、当該共著者らが、元室長から実験材料であるウイルスベクターの提供を受け、それを用いてヒト培養細胞に NaChBac 野生型及び変異体を発現させ、パッチクランプ法により電流測定を行ったものであり、当該共著者らはその実験のみを行い、その結果を元室長に提供している。

また、当該共著者らより「以後のウイルスベクターの作成とラットを用いた in vivo の実験には関与していない」との回答が得られており、元室長からも、図の作成は元室長自身が行った旨の回答を得ている。

以上のことから、当該共著者は、元室長から提供を受けた実験材料を使用し、一部の実験だけを部分的に行っただけであると認められ、特定不正行為を行ったとは認められなかった。

なお、共著者 C が、いくつかの Figure の画像の撮像に関与していたことが明らかになったが、実験全般や Figure の作成は元室長が行っており、共著者 C は単に撮像だけを行ったに過ぎない。また、共著者 D が Figure 7 及び 8 並びに Supplementary Figure 31, 32 及び 33 のヒト検体を元室長に提供しているが、共著者 D は実験には関与していない。

以上のことから、当委員会としては、特定不正行為を行ったのは、元室長のみであると判断した。

## 【論文Ⅰについて】

### ① 全般的事項について

i. 元室長が「2018年6月の大阪北部地震で実験に関するデータを失った」と主張していることについて

#### i) 元室長の主張

元室長に対し、論文の根拠となるデータの提出を要請したところ、元室長は、

- ・ 研究データは、外付けハードディスクに保存していたが、2018年6月18日に発生した大阪北部地震により、ハードディスクが机から落下し、パソコンに接続したが、認識されず故障し、復旧ができなかった。復旧しようとして、筐体を開けて中を見ようとしたが、筐体を開けることはできなかった。
- ・ ハードディスクに保存していたデータは、別のパソコンにも保存してあると思い込んでいたため、ハードディスクは破棄した。実際には、そのパソコンにはデータは保存されていなかった。
- ・ 自分が教育を受けた電気生理学分野では、実験結果は電子的に保存するのが通常であり、実験ノートに実験結果を記載することはなかったため、実験結果を実験ノートに記載する習慣はなく、実験ノートによく記載していた実験と、実験ノートではなく、紙資料やエクセルファイルに記載した実験があり、今回の実験は、後者に該当するものであった。
- ・ 紙資料についても、地震により、冷蔵庫や薬品棚の薬液瓶等が多数落下した結果、薬液に浸かったり、紙資料に薬液がかかったりして判読不能となり、実験内容の情報が失われてしまったため、廃棄した。

とし、論文の根拠となるデータの大部分が、地震により失われたと主張している。

なお、このハードディスクは、センターの備品である。

#### ii) 当時の状況等

<被害状況を報告するメールの内容>

- ・ 2018年6月18日に発生した大阪北部地震により当時のセンター（大阪府吹田市藤白台。以下「旧センター」という。）が被害を受けたのは事実であり、また、元室長は2018年5月31日にセンターを退職し、現勤務先に移っている。

このハードディスクや紙資料があったのは、旧センターの研究所本館の319号室であるが、319号室及び同室周辺の研究室の大阪北部地震の被害状況について、当時同じ部内で研究活動を行っていた研究者Aが、地震が発生した日の翌日である2018年6月19日に、元室長送ったメールでは、以下のとおりとされている。

319室は、プレパレートが落ちて一部割れています。バラバラになってしまいましたが、割れていないものはマップに並べました。顕微鏡まわりに段ボール箱と梱包材（マシュマロみたいなの）と電子部品がはいったケースなど落ちていましたので、段ボールに入れ床の上に置きました。

＊ 319号室関係の部分のみ抜粋

なお、研究者 A からは、「上記メールの「電子部品」がどのようなものだったかは覚えていない。」との説明があった。

- ・ また、地震が発生した日から 3 日後の 2018 年 6 月 21 日にこの部屋に入った共著者 C が、同日に元室長に送ったメールでは、以下のとおりとされている。

319 号

iX83 は動作します。

しかし 319 の部屋は iX83 がある角の壁（風呂のタイルのような）が崩れて、破片が床に落ちています。顕微鏡、モニターや PC に落下はせず、破損は幸い無さそうです。

FV は動作・観察できます（I 光子）。

上の白熱電灯が落下していましたが、下の光学系への影響はなく、白熱電灯も起動しました。

部屋が暑い（エアコンが本日夕にようやく復旧）ので、FV は起動・スライドの観察だけ出来ることを確認して OFF にしました。

除湿機を強で再開しました。湿度は 30%でした。

しかし、FV のモニターの右側の一台が壊れました。ディスプレイが破損して映りません。

冷蔵庫や机が大きく動きましたが、倒れてはいません。元の位置に戻しました。

スライドが沢山落ちて破損してます。特に染色済みのガン検体が何枚か割れて、順番もバラバラになって、どれがどの染色か分からなくなりました。再染色が必要かもしれません。

冷蔵庫は復旧しています。結露は多少ありますが、中身の散乱などは無さそうです。

クライオスタットは問題なく動作します。

\* 319 号室関係の部分のみ抜粋

#### <ハードディスクについての調査結果>

- ・ 委員会が実施した文書質問及びヒアリングにおいて、共著者 C から「ハードディスクが故障していたかどうかは把握していない。」「319 号室の顕微鏡に接続したハードディスクは、机の上ではなく、床に近い高さの低い棚の上に設置していた」との趣旨の説明があった。
- ・ センターでは、発災後に研究所長の指示で各部における機器の被害状況を報告させているが、元室長が所属し、元室長の研究室の周辺に研究室がある循環動態制御部からの報告では、地震により被害を受けたのは、超純水製造装置のみであった（なお、ハードディスクのようなものまで網羅的に報告されているわけではないので、ここで報告がなかったことをもって、直ちにハードディスクが破損していないとまでは言えない。）。
- ・ センターの備品であるハードディスクについては、当時のセンターのルールでは、購入時に情報統括部への届出が必要であり、本件ハードディスクについても、届出がなされていた。届出時に手交される文書には、「破損により廃棄する場合には、情報統括部への報告が必要」と記載されていたが、当時、元室長の所属した部から、ハードディスクの廃棄についての報告はなされていない。
- ・ なお、研究者 A から、「地震の前か後かは覚えていないが、元室長が岡山大学に異動した後に、ハードディスクが破損し、動物の luciferase 活性をみたデータがそのハードディスクにしか取っておらず困ったとおっしゃっていた。測定機器のコンピュータに残っていないのか尋ねたところもう残っていないとの事で大変な事態だと感じ、大丈夫ですかとお聞きしました。まあ、何とかなるだろうとおっしゃっていました。」との証言があった。

<紙資料についての調査結果>

- ・ 紙資料については、委員会が実施したヒアリングにおいて、地震発生直後に319号室に入室した研究者A、共著者C及び元室長の上長である当時の部長（以下「元部長」という。）3名のいずれもが、「薬液瓶が多数落下し、紙資料が浸かった状態になっていた」との記憶はない旨を説明した。

具体的には、「薬液瓶が割れ、薬液が漏れていれば、どんな薬品か確認しないと危険なので確認しているはずであるが、そのようなことを実施した記憶がない。」、「薬液がこぼれていたならメールで報告するはずであるが、当時、報告をしていないし、記憶にもない。拭き掃除をした記憶もない。」、「自分がメールに記載していないのであれば、当時そのような認識がなかったことになる。拭き掃除をした記憶もない。」といった趣旨の説明であった。

iii) 当委員会としての見解

当委員会として、以上の点を踏まえ、元室長が「2018年6月の大阪北部地震で実験に関するデータを失った」と主張していることが、前述の細則第9条の「被告発者が善良な管理者の注意義務を履行していたにもかかわらず、その責によらない災害等の理由により、基本的な要素を十分に示すことができなくなった場合等正当な理由があると認められる場合」に該当するかどうかを審議した。

その結果、以下の理由により、細則第9条の正当な理由があるとは認められないと判断した。

<ハードディスクについて>

- ・ 委員会が実施したヒアリング等において、「ハードディスクが机の上から落下し、破損した」との元室長の主張を裏付け、又は補強する証拠が認められなかったこと

- ・ センターの備品であるハードディスクを、すでに現在の所属機関に移籍していた元室長が、情報統括部に報告もせず勝手に破棄したというのは極めて不自然なこと

- ・ 元室長の主張する電気生理学分野の研究慣行（実験結果は電子的に保存するのが通常であり、実験ノートに実験結果を記載することはなかったこと）が事実かどうかについては、当委員会として判断するものではないが、仮に事実であったとすれば、逆に元室長にとって、ハードディスク内のデータは極めて重要なものであり、地震によってハードディスクが破損した場合、データ復旧が可能な専門業者に委託するなどして、データ復旧に最善を尽くすのが自然である。

元室長は、復旧しようとして筐体を開けようとしたが開かず、結局、別のパソコンに実験結果が保存してあると思い込んでいたとの理由で、ハードディスクを破棄し、結果的に別のパソコンには実験結果が保存されていなかったために、本件の実験結果を示すことができないと述べているが、大切な実験データについて、別のパソコン内のデータ保存状況を確認することなく、ハードディスクを破棄するという元室長の対応は、データ保全を第一に考えるはずの研究者として、不自然というほかないこと

- ・ 仮に、元室長の主張が事実であったとしても、前述のとおり、ハードディスク内のデータ復旧に最善を尽くさなかったばかりか、パソコン内のデータ保存状況を確認することなく、ハードディスクを破棄したことは不適切なこと

- ・ なお、研究者Aの、ハードディスク破損に関する証言については、時期が明らかでなく地震と関係のない可能性も相当程度あることや、動物の luciferase 活性をみたデータについての内容となっており、元室長が主張するような論文のデータ全般を失ったという内容のものではないことから、上記の認定を覆すに至らないと判断した。

<紙資料について>

- ・ 委員会でのヒアリングにおいて、地震発生直後に319号室に入室した3名が、いずれも、薬液瓶が多数落下し、紙資料が浸かった状態になっていたという記憶がないとしており、元室長の主張を裏付け、または補強する説明がなかったこと。

ii. ノードマウス等の購入履歴と論文に記載された実験に必要なノードマウス等の数との乖離について

本事案の調査の過程で、元室長がセンターにおいて購入等を行ったノードマウス等の動物数と、論文に記載された実験に最低限必要なノードマウス等の動物数との間に大きな乖離があることが明らかになった。(論文上、実験に使用した動物はすべて「雌」と記載されていることから、以下の動物に関する記載はすべて「雌」の個体を指す。)

そこで、当委員会では、論文に掲載されている実験自体が実際に行われていない可能性があるのではないかと視点から、検証を行った。

具体的には、動物実験管理室における記録を確認するとともに、元室長の研究グループで繁殖及び遺伝子挿入の確認実験を担当した研究者Aから、それらの内容が記載されたノートの提出を受け、ヒアリングを行い、

- ・ ノードマウス (Balb/c-nu)
- ・ 乳癌発症マウス (FVB/N-Tg(MMTV-PyVT)634MuI/J マウス (以下「PyMT マウス」という。))
- ・ 乳癌発症ラット (Hras128 rat)

の3種類の動物について、実際の動物数と実験に必要な動物数との比較を行った。

なお、調査においては、Figure 毎及び動物の種類毎に、論文から推定される必要な動物数を示した一覧表を当委員会において作成した上で、元室長に提示し、各実験に用いた具体的な動物数について二度にわたり質問を行い、回答を求めたが、二度とも各実験に用いた具体的な動物数についての明確な回答はなかったため、以下では、調査委員会にて、元室長からの回答及び論文の記載等から動物数を推定し検証を行った。

i) ノードマウス (Balb/c-nu) について

- ・ センターでは、動物の購入及び搬入は、動物実験管理室が担当しており、購入数についても研究者単位ですべて記録がなされ、同室経由で購入したノードマウス以外は、動物実験施設に搬入することは不可能である。

この記録によれば、元室長が、センターに在籍した期間においてノードマウスの購入記録があったのは、ノードマウスの寿命を考えれば本論文の実験に使用したと言い難い2008年の10匹を除けば、2015年1月から2017年6月までの合計65匹(資料1)で、すべて雌ノードマウスであった。雄ノードマウスの購入履歴は一切ないことから、繁殖により増やすことも不可能であり、この65匹の雌ノードマウス以外を使用したノードマウスの実験はできない状況であった。

- ・ 他方、論文本文では、ヌードマウスを用いた実験結果は、資料2に示すとおり、Figure1b-e, Figure 1f, Figure 1i, Figure 1j, Figure 2a-d, Figure 2e, Figure 2g-i, Figure 5a-e, Figure 5f, Figure 5g 及び Figure 5h-j に記載されている。論文の Figure legend に各群8匹 (n=8) の雌を用いたと記載がある (各群8匹とするとこれらの実験系だけで、400匹を超えるヌードマウスが積算上必要となる)。

さらに、論文の Supplementary Figure legend でも、資料3に示すとおり、非常に多くの実験がヌードマウスを使用して実施されている (各群について、n=8 又は n=5 (S. Fig. 5, S. Fig. 9, S. Fig. 22 及び S. Fig. 23) と記載されており、これらの Supplementary Figure に掲載された各群の n 数を基に計算すると 400 匹を超えるヌードマウスが必要となる。)

- ・ このことについて、元室長に見解を求めたところ、「一部の実験では、同一個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植して、乳癌モデルとした」として一つの個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植したことをもって「n=8」と表現したとの説明及び「ヌードマウスは腫瘍を移植して実験後に、腫瘍を切除して再利用した」との説明があった。

このことが論文の記載と齟齬を来すことは後述のとおりであるが、仮に、この説明を、論文の実験が存在したか否かを理論的に検証するために事実として受け入れるとしても、上記実験中、転移をイメージングで観察する実験では、論文 method に記載のとおり、右第4乳腺に腫瘍が移植されなければ、イメージングによる転移の判定が不可能である。この実験については、同一個体の8か所に移植することはできないことから、当該実験は同一個体に1か所しか腫瘍を移植することができない。

- ・ 以上を踏まえ、転移をイメージングで観察する実験以外の論文本文の各実験において、仮に、同一個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植したとして (各群1匹のヌードマウスを使用)、ヌードマウスの最低必要数を算出しても、実験の種類から少なくとも56匹は必要になる計算となった (資料2)。

また、論文の Supplementary Figure においても、一部、解析対象が異なる実験に同一マウスを使用した可能性も考慮した上で、同様に、同一個体の8つ又は5つの乳腺に移植することで、各群1匹のヌードマウスで論文に記載通りの実験を実施したとしても、少なくとも54匹のヌードマウスが必要となる計算結果となった (資料3)。

- ・ 以上から、仮に、同一個体の複数の乳腺に腫瘍細胞を移植したことを前提としても、Figure 及び Supplementary Figure に記載されている実験を完了するためには、少なくとも、110匹 (56匹+54匹) のヌードマウスが必要であり、元室長が実際に購入したヌードマウス65匹では、論文の実験が成立しないことが判明した。

- ・ なお、上述のとおり、元室長は、「一部の実験では、同一個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植して、乳癌モデルとした」旨の回答を行い、腫瘍を播種した乳腺一つを「n=1」としたと説明している。しかしながら、論文の記載は、例えばFigure 1のfigure legendにおいて、“n=8 female mice per group”となっており、これは、8匹のヌードマウスを使用した実験と解さざるを得ない。通常、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものである。

元室長は、この点について、「投稿から掲載までの過程の中で、記載様式の訂正を求められ、本来であれば“n=8 biologically independent tumors”のように腫瘍の数をNとするように記載すべきところを、Figure 1のfigure legendにおいて、誤って、“n=8 female mice per group”のように記載してしまい、Figure 2以下の殆どの図のfigure legendにおいて、それをコピーアンドペーストの形で貼り付け、nの数を必要に応じて修正するという作業を行ってしまいました。」と主張している。

しかしながら、このような実験の根幹にかかわるような基本的な事項についての論文の記載内容との齟齬が、単一の実験においてであればともかく、ほとんどの実験におけるマウスの匹数の記載において発生していることは、通常の研究者の研究姿勢としてあり得ない。

- ・ さらに、上述のとおり、元室長は、「ヌードマウスは腫瘍を移植して実験後に、腫瘍を切除して再利用した」と説明している。これについては、動物実験を実施する際に、一度介入実験（腫瘍の移植、感染実験、薬剤投与等）を行った動物を使用して再度実験を行うことが科学的に許容されるものではないことは、元室長の研究歴から判断すれば、当然承知しているはずであり、通常、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものである。

また、本当に、そのような実験を行ったのであれば、実験方法に関する極めて重要な事実であることから論文に記載すべきであるところ、そのような記載が論文中に一切なされていない。

## ii) 乳癌発症マウス (PyMT マウス) について

- ・ PyMT マウスは、乳癌発症のために必要なポリオーマウイルスミドルT抗原遺伝子が挿入されたマウスであり、研究者Aのノートを基に、腫瘍形成に必要なポリオーマウイルスミドルT抗原遺伝子が挿入されたという遺伝子解析（確認実験）がなされたマウスの総数を計算すると、元室長がセンターに在籍した期間中において、実験が実施されたと考えられる遅くとも2018年2月までに確認されたマウス総数は、7匹であった（資料4）。

- ・ 他方、論文では、PyMT マウスを用いた実験結果は、Supplementary Figure 19, 20, 29 及び 30 に記載されている。いずれも、論文に記載されたコントロール群とPyMT マウス群との比較を行った実験であるが、論文では、Supplementary Figure 19 及び 29 は各群3匹を用い、Supplementary Figure 20 及び 30 は各群4匹を用いたと記載されている。以上の結果から、PyMT マウスの必要数を計算すると、少なくとも40匹は必要となる（資料5）。

このことについて、元室長に見解を求めたところ、i)と同様、「一部の実験では、同一個体の複数の乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植して、乳癌モデルとした」旨の回答を行い、腫瘍を播種した乳腺一つを「n=1」としたと説明している。

このことが論文の記載と齟齬を来すことは後述のとおりであるが、仮に事実であったとしても、各群1匹のPyMT マウスを使用したことを前提としても、上記実験を完了するためには、少なくとも、12匹のPyMT マウスが必要であり（資料5）、前述の7匹では、論文の実験が成立しないことが判明した。

- ・ なお、乳癌発症マウスを使った実験は、遺伝子操作された動物が乳癌を発症するために、8つの乳腺それぞれのウイルス効果を検討するような実験ではない。

したがって、論文中に、“n=3 female mice per group”のような記載があれば、その数は動物数以外の数値を示すものではあり得ず、元室長の説明については、通常、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものである。

### iii) 乳癌発症ラット (HrasI28 rat) について

- ・ 論文では、HrasI28 (以下「R」という。)、DBH-rTA-2A-Cre/HrasI28 (以下「RD」という。)及びChAT-rTA-2A-Cre/HrasI28 (以下「RC」という。)の3種類のラットが使用されているが、研究者Aのノートを基に、元室長がセンターに在籍した期間中において、実験が実施されたと考えられる遅くとも2018年2月までに確認された、R、RD及びRCの遺伝子挿入が確認できたラットの総数を計算すると、それぞれ、Rは25匹(茶色)、RDは7匹(青紫色)及びRCは3匹(緑色)であった(資料6)。

- ・ 他方、論文では、R、RD又はRCを用いたがん発症の実験結果は、Figure 3a, g及びi, Figure 4, Figure 6a, d及びf並びにSupplementary Figure 12, 13, 14, 15, 16, 17, 25, 26, 27及び28に記載されている。このうち、Figure 3a及びgはRDを使用し、Figure 6dはRCを使用し、それ以外はすべてRにN-methyl-N-nitrosourea (MNU)を注射することでHRas依存性の腫瘍を形成するモデルとして用いられたと記載されている。

また、Supplementary Figure 26は各群n=5との記載であるが、それ以外の全ての実験は各群n=8とFigure legendに記載されている。

以上の結果から、ラットの必要数を計算すると、少なくとも、Rは288匹、RDは56匹、RCは24匹が必要となる。

このことについて、元室長に見解を求めたところ、「動物には乳腺が12個存在するせいか、1匹の動物の身体の異なる場所に複数(多数)の腫瘍が発生し、・・・(中略)・・・遺伝子改変Hrasラットの場合、身体に10個程の腫瘍が出来ましたので、その個々の腫瘍を独立して取り扱い、腫瘍の数をNとしておりました」旨の回答を行い、腫瘍を播種した乳腺一つを「n=1」としたと説明している。

このことが論文の記載と齟齬を来すことは後述のとおりであるが、仮に各群1匹のラットで実験を実施したとすれば、RD及びRCについては、一応、論文の実験が成立する。しかしながら、RにMNUを投与して発症するモデルラットについての実験を完了するには、どんなに少なく見積もっても、36匹のラットが必要であり(資料7)、前述の25匹では、論文の実験が成立しないことが判明した。

- ・ なお、乳癌発症ラットを使った実験は、遺伝子操作された動物が乳癌を発症するために、個々の乳腺それぞれのウイルス効果を検討するような実験ではない。

したがって、論文中に“n=8 female rat per group”のような記載があれば、その数は動物数以外の数値を示すものではあり得ず、元室長の説明については、通常、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものである。

#### iv) 当委員会としての見解

以上の点を踏まえ、当委員会としては、以下の理由により、本論文において、故意による捏造が行われたと認定した。なお、この結論は、元室長がデータを喪失したことについて正当な事由があったとしても、影響を受けるものではない。

- ・ センターへの動物の搬入は、動物実験管理室において厳正に管理され、購入記録が作成されており、これによらない形でセンターへの動物の搬入は不可能である。

元室長が実験で使用できたと考えられる動物の個体数を算出するにあたっては、上記の動物実験管理室のヌードマウスの購入記録や研究者 A のノートの記載内容を参照したが、これらは、生年月日、雌雄の別、DNA の検査結果が記載され、DNA の解析結果の画像も経時的に整理されており、後から追記ができない形になっている。以上より、元室長が実験に使用できたと考えられる動物の個体数は適切に算出されたものと言える。

実験に用いた動物の個体数に関して、元室長は、当委員会から質問に対し、最初は、「ノートによれば、1 実験当たり 2～3 匹」と回答したものの、質問を繰り返すと、ノートに記載がないことを認めるとともに、「1 実験当たり 1 匹」と回答するなど、内容が変遷しており、信頼できる回答とは言い難いが、仮に（科学的な妥当性を考慮せず、）最終的に元室長が主張した最少の動物数で実験したケースを想定しても、i) から iii) までで明らかにしたとおり、元室長が実験に使用できたと考えられる動物数で論文に記載されたすべての実験を行うことは、動物数が大幅に不足していることから不可能である。

したがって、本論文のいずれかの Figure 又は Supplementary Figure において、実験を行わずに実際には存在しない研究結果が作成され、故意による捏造が行われたと認定した。

- ・ なお、捏造の認定に当たり、具体的にどの Figure 又は Supplementary Figure で、これらの行為が行われたかについては、元室長から、各実験に用いた具体的な動物数について明確な回答が得られなかったことから、そのすべてを特定するところまでに至らなかった。

しかしながら、細則第 9 条第 1 項の規定では、「本調査において被告発者が告発にかか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きにのっとって行われたこと、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」とされており、元室長に説明責任があるものである。

元室長からは、各 Figure について、以上で述べたとおり、科学的根拠に基づく説明がなく、また、実際に元室長の入手した動物数と実験に必要な動物数との間に大きな乖離があることから、相当数の Figure 又は Supplementary Figure で捏造が行われたことは間違いなく、Figure 等が特定されていないことをもって、上記結論に影響は与えないものと判断した。

## ② 個別の Figure 等に対して告発等で指摘された疑義について

①により、ヌードマウス等の動物数から、本論文に捏造があったと認定したが、以下、告発等で具体的に指摘された事項について、当委員会として調査を行った結果、以下のとおり、捏造又は改ざんがあったと認定した。

### i. Figure 1e, Figure 2e 及び Figure 5e について

- Figure 1e, Figure 2e 及び Figure 5e に含まれる画像中、本来、同一の画像にはなり得ないものが同一の画像となっていること、及び同一の画像であるにもかかわらずルシフェラーゼのシグナルが異なっているとの指摘を受け、センターの IVIS（イメージングシステム）に残っていた Figure 1e 及び Figure 5e に使用した画像のプロパティを確認したところ、次のとおり、論文の記載と齟齬があることが判明した（資料 8）。

i) Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day0 と Day60 の作成日時が、本来 Day60 が Day0 の 60 日後でなければならないにもかかわらず、Day0 の作成日時が 2016 年 4 月 25 日 13:08:38、Day60 の作成日時が 2016 年 4 月 25 日 13:06:04 と同じ日のほぼ同時刻（しかも前後逆転）となっていた。

ii) 実験系の異なる、Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day36 と Figure 5e の AAV-ChAT-NaChBac T220A-2A-GCaMP3 の Day36 の作成日時が、前者が 2016 年 5 月 21 日 18:52:48、後者が 2016 年 5 月 21 日の 18:54:32 とほぼ同じ時間帯になっていた。

また、元室長への文書質問に対する回答から、以下の事実が判明した。

iii) 実験系の異なる Figure 2e の Phentolamine と、Figure 5e の AAV-ChAT-GCaMP3 の Day60 が同一の個体を撮影したものであった。

なお、上記 i) から iii) までについては、外部業者による画像検証の結果でも、いずれも「同一検体を使って、別の撮影がなされたと考えるのが順当と思われる」又は「同じ画像を使い回したか、同一検体を同一条件で連続的に撮影がなされたと考えるのが順当と思われる」との結論が得られている（資料 10）。

- このことについて、元室長は、「作図の際に勘違いし、作図ソフト（メタファイルコンポーザ）上で、誤って画像を挿入し、論文の図を作成してしまった」、「作成した図（古い図）を別の場所に複製等して新しい図の雛形をつくり、そこに、新しい写真を挿入して写真を更新することによって、新しい図を作ることもあったが、その際、誤って、新しい写真を挿入することなく図を作成した」、「同じ日に、同じ動物で、念のため IVIS イメージングを 2 回行ったことがあり、個体によっては、1 回目と 2 回目でルシフェラーゼの強度が異なることがありました」と説明している。

しかしながら、i) については、移植した癌細胞に 3 群のベクターを注射し、AAV-TH-DTA 群については 60 日後に癌細胞が拡大していないことを示すもので、実験の最も根幹の部分での齟齬である。

また、ii) 及び iii) については、いずれも、ある実験系の実験結果を示す画像を、これとは別の実験系の実験結果を示す画像と取り違えたものであり、これが複数件みられること自体、あまりに杜撰であると言わざるを得ない。

したがって、仮に、実際にこれらの実験が行われていたとしても、誤った画像が挿入されており、存在しない研究結果が作成されていることから、捏造があったと認められる。これが過失で生じたものであったとしても、論文の根拠となる重要なデータの管理の必要性及び重要性に関する認識、実験結果に基づいて図を正確に作成するという基本的な姿勢の著しい欠如によるものと言わざるを得ず、過失の程度は重大であり、重過失による捏造があったと認定した。

## ii. Figure 6e 及び Supplementary Figure 2b について

- Figure 6e は、ラットを使った画像であり、Supplementary Figure 2b はマウスを使った画像であるが、両者の原図が同一ではないかとの指摘があり、元室長に確認をした結果、Figure 6e の図として、Supplementary Figure 2b の図が使用されていることが判明した（資料 9）。

なお、異なる動物を使った実験の結果が同じになることは考えられず、外部業者による画像検証の結果でも、「同一の検体であると推定される」との結論が得られている（資料 10）。

- このことについて、元室長は、「たくさんの図を作図する中で、同一の元写真が異なる場所に誤って使用されているエラーに、気づかなかった」と説明している。

仮に、実際にこれらの実験が行われていたとしても、誤った画像が使われており、存在しない研究結果が作成されていることから、捏造があったと認められる。これが過失で生じたものであったとしても、異なる動物を使った実験の結果を誤って使用するというのは、科学者として、あまりに杜撰な管理であると言わざるを得ず、i と同様の理由により、その程度は重大であり、重過失による捏造があったと認定した。

## iii. Figure 7g 及び Figure 7h について

- Figure 7h は、Figure 7g の Total area の図から作成した図であるため、本来であれば、Figure 7g の図に表示のある患者数が、Figure 7h の図の生存曲線の変曲点の数に反映されていなければならないが、両者に齟齬が発生しており、実験結果に基づいた論文の結論が導かれていないとの指摘があった。

- このことについて、元室長は、「生存時間解析に十分な経験を持ち合わせていなかったため、また非常に多くの図を作成する中において、ミスに気づかなかった。」と説明している。

したがって、Figure 7h の図は、Figure 7g で得られた結果を真正でないものに加工して作成されていたことになり、改ざんがあったと認められる。これが過失で生じたものであったとしても、科学者であれば、両者の図を見比べれば一見してわかるようなものである。

論文の重要な結論の部分でこのような過失が発生することは、科学者として、あまりに杜撰な管理であると言わざるを得ず、その過失の程度は重大であり、重過失による改ざんと認定した。

## iv. Supplementary Figure における画像対の類似性について

- 少なくとも、以下の画像対について、類似性が認められるとの指摘があった（資料 11）。
  - i) Supplementary Figure 17f(右から一番目)及び Supplementary Figure 17h(右から一番目)
  - ii) Supplementary Figure 20c(右から一番目)及び Supplementary Figure 20h(左から二番目)
  - iii) Supplementary Figure 20f(右から一番目)及び Supplementary Figure 20h(左から四番目)
  - iv) Supplementary Figure 28e(右から一番目)及び Supplementary Figure 28g(左から四番目)
  - v) Supplementary Figure 30b(右から一番目)及び Supplementary Figure 30g(左から二番目)
  - vi) Supplementary Figure 30e(右から一番目)及び Supplementary Figure 30g(左から四番目)
  - vii) Supplementary Figure 17c~g(PBS 及び AAV-TH-DTA)及び Supplementary Figure 28b~f(PBS 及び AAV-ChAT-NaChBacT220A)
  - viii) Supplementary Figure 20c~g(PBS 及び AAV-TH-DTA)及び Supplementary Figure 30b~f(PBS 及び AAV-ChAT-NaChBacT220A)

- ・ このことについて、元室長は、上記 i) から vi) までについては、「同じサンプルを同じ 2 因子で展開したため、2 つの図が類似する可能性が高く、実際に図が類似したものと考えます」と説明し、vii) 及び viii) については、「表示用データを得るため、同じ治療を行った腫瘍を数個分まとめて、1 検体として解析いたしました。このために、腫瘍個々のばらつきが平均化され、図の類似性が生じたかもしれない、と考えます」と説明している。

また、上記説明を踏まえて、iv) から vi) までについて、「Supplementary Figure 28g 及び Supplementary Figure 30g の記載が『AAV-TH-DTA』となっており、Supplementary Figure 28e、Supplementary Figure 30b 及び Supplementary Figure 30e の AAV-ChAT-NaChBacT220A の記載と異なることから同じサンプルによるものとは言えないのではないか」と指摘したところ、「『AAV-TH-DTA』の記載は、『AAV-ChAT-NaChBacT220A』の記載の誤り」と説明している。

仮に、実際にこれらの実験が行われていたとしても、これらの実験は、いずれも生物体由来のサンプルを用いたものであり、このような実験系で今回のような類似性が多数発生することは科学的に不合理である。元室長は画像の取り違えではなく、実際の実験の結果であると説明しているが、このような実験結果になることは科学的にあり得ないことから、この点からも、故意により、存在しない研究結果の作成が行われたと認められる。

以上から、故意による捏造があったと認定した。

#### v. 同じ P 値の重複使用について

- ・ 本論文において記載されている「P 値」について、「 $P=1.3 \times 10^{-6}$ 」の記載が本文中及び Supplementary information 中に合計で 138 回、「 $P=1.4 \times 10^{-6}$ 」の記載が同様に 31 回認められ、多数の実験で同じ「P 値」が得られているとの指摘があった（資料 12）。
- ・ このことについて、元室長は、「BellCurve for Excel version3.00 を用いた統計解析の結果である」と説明している。そこで、当該統計解析ソフト自体に、P 値の下限の設定がある可能性があるかどうか（P 値がその下限以下の場合には、すべて当該下限値で表されることになり、同じ値が多数発生する可能性がある）について、当該ソフトの販売元に確認したところ、「下限値の設定はない」とのことであった。

したがって、生物体を用いたそれぞれの実験の解析結果として、このような形で全く同一の「P 値」が繰り返し得られたということであり、極めて不自然であると言わざるを得ないが、仮にこれらの実験がすべて行われていたと仮定した場合、実験結果と論文の記載内容に齟齬が発生していると完全に言い切ることまではできないと判断した。

#### vi. ウイルス粒子の記載内容に誤記があることについて

- ・ 調査において、元室長から以下についても、誤記であることの報告があった。
  - i) 交感神経除去について AAV-TH-DTA は誤記で、正しくは AAV-TH-CreER と LV-Floxed-DTA の二重投与であること。
  - ii) 一部の実験で、交感神経の刺激について、AAV-TH-NaChBacT220A-GCaMP3 とあるのは誤記で、正しくは AAV-TH-CreER と LV-NaChBacT220A-GCaMP3 の二重投与か、あるいは、AAV-TH-CreER と LV-NaChBacT220A-GCaMP6f の二重投与であること。
  - iii) 一部の実験では、交感神経の観察について、AAV-TH-GCaMP3 とあるのは誤記で、正しくは AAV-TH-CreER と LV-Floxed-GCaMP3 の二重投与か、あるいは、AAV-TH-CreER と LV-Floxed-GCaMP6f の二重投与であること。

- ・ i) の AAV-TH-DTA を用いた実験は、この論文において重要な意味を持つが、仮にこの実験が実施されていたとしても、この実験自体が論文に記載された内容と異なる手法で行われていたことになる。また、ii) 及び iii) の一部の実験については、仮にこれらの実験が行われていたとしても、論文におけるウイルス粒子の記載に誤りがあり、論文に記載された内容とは異なる手法で行われたことになる。
- ・ また、この元室長の説明で、実際に使用したとされている LV-Floxed-DTA、LV-NaChBacT220A-GCaMP3、LV-Floxed-GCaMP6f は、論文に記載がないだけでなく、元室長から提出を受けた AAV・LV 作成リストには入っておらず、また、研究者 A から、レンチウイルス粒子の作成を行わなかった事実を確認した。  
さらに、研究者 A の説明から、共著者 E 及び共著者 F がこれらの実験を行った可能性又は元室長にウイルス粒子もしくはその作製に使用するプラスミド DNA を提供した可能性が考えられたことから、その点についても調査を行ったが、この 2 名から元室長に対し、実験データの提供が行われていないことが確認でき、AAV-TH-NaChBacT220A-GCaMP3、AAV-TH-GCaMP3、AAV-TH-CreER、LV-Floxed-DTA、LV-NaChBacT220A-GCaMP3、LV-NaChBacT220A-GCaMP6f、LV-Floxed-GCaMP3 又は LV-Floxed-GCaMP6f のプラスミド DNA 又はウイルス粒子が提供された事実もないことを確認した。
- ・ 以上から、元室長は、論文上使用したと記載のあるウイルス粒子だけではなく、実際に使用したと回答したウイルス粒子についても、実験において使用できなかった可能性が高い。  
したがって、論文に記載のあるウイルス粒子を用いた実験が行われておらず、存在しない研究結果が作成されており、捏造があったと認められる。  
これが意図的なものであるかどうかまでは明らかにできなかったが、仮にこれが過失（誤記等）により生じたものであったとしても、論文上重要な意味を持つ実験を含むこれらの実験において、このような過失があること自体、科学者として、あまりに杜撰な管理であると言わざるを得ず、その程度は重大であり、重過失による捏造があったと認定した。

## 【論文2について】

### ① 個別の Figure 等に対する疑義について

- Figure 1A の Cardiac SNA の図と Renal SNA の図が酷似しているとの指摘があった。そこで、元室長から提出のあった生データから 500 ポイントをグラフ上にプロットし、相関を調べた結果、 $R^2=1$  となり、両者が一致していることが明らかになった（資料 13）。

また、Figure 1A については、論文の Method 欄及び legend と Result section の冒頭の書き出しの記載において、「マウス 8 匹のデータがあり、その中の代表的なデータの 1 つを図として使用している」と説明しているが、元室長からデータの提出があったのは 1 匹に関するものだけであり、他の 7 匹に関しては、「Figure 1 に使用した 1 匹を除く 7 匹の時系列連続信号の生データファイルを、本論文出版の後、10 年を超えた時間が経過するうちに、紛失いたしました。」と説明があった。

- Figure 1A の Cardiac SNA の図と Renal SNA の図の指摘について、元室長は、「後日の解析の際に、誤って別の系列の信号値を Cardiac SNA 信号と判断してしまい、論文の図に使用してしまった」と説明し、論文に使用するデータに誤りがあったことを認めている。この実際の実験結果と論文の記載との齟齬について、臓器が異なるにも関わらず生体シグナルがここまで一致することは考えにくいことから、科学者が両者の図を見比べれば、実験結果との齟齬に気付く可能性はあったと考えられる。しかしながら、元室長の説明のとおり解析過程における信号値の判断ミスに止まるものであれば、そのことをもって、重大な過失に該当するとまでは言えないと判断した。
- Figure 1A について 7 匹のデータが提出されなければ、実際に論文に掲載されたデータが代表的なデータであるかどうか判断することは困難である。もとより、規程の定めがなくとも、公表論文に使用したデータについては、一定期間保有し続けることは必要だと考えるが、当センターの規程で、研究データの保存義務（論文発表後 10 年間）が課せられたのは、2015 年 3 月 30 日で、本論文が発表された 2010 年 3 月 26 日より 5 年以上後であり、また、論文 2 に関する予備調査を開始した 2021 年 7 月 30 日の時点で、すでに論文発表から 10 年以上経過していることから、細則第 9 条第 2 項の正当な理由があると認められる場合に該当するものと判断した。

以上のことから、Figure 1A の論文の Method 欄及び legend と Result section の冒頭の書き出しについて、実験結果と論文の記載に齟齬があったとは認定しなかった。

## (6) 不正行為の程度及び責任著者の管理責任等

### ① 当該分野の研究の進展への影響や社会的影響について

- 論文Ⅰについては、2019年7月5日に岡山大学をはじめ5機関の連名で記者発表され、複数の新聞で報道されるとともに、元室長により複数回学会等でも発表されている。また、元室長により、この論文と関連する別の研究が開始されている。

加えて、この論文の被引用回数は2022年8月4日現在で100回を超えており（2022年8月4日におけるWeb of Scienceの検索では107回、Google Scholarでは135回）、すでに相当数の論文で引用がなされている状況である。掲載された「Nature Neuroscience」は、影響力の大きな科学雑誌であり、この論文を基に、新たな研究を着想している研究者がいることも十分に想定される。

以上より、患者を対象とした新たな臨床研究等がスタートしているような状況でないものの、このような論文において、極めて不適切な研究が行われた事実が当該分野の研究の進展に与える悪影響は大きいと言わざるを得ない。

また、医学研究の分野でこのような研究不正が行われたことが明らかになれば、医学研究自体に対する社会の信用を棄損することにもつながりかねず、社会的影響も大きいと判断した。

### ② 行為の悪質性について

- 前述のとおり、実際に元室長の入手した動物数と実験に必要な動物数との間に大きな乖離があることから、この論文自体が、相当広い範囲にわたって、架空の実験結果で構成されていると判断した。まず、この事実だけでも、悪質性が大きいと言わざるを得ない。

なお、仮に、「同一個体の8つの乳腺それぞれに腫瘍細胞を移植して、乳癌モデルとした」、「ヌードマウスは腫瘍を移植して実験後に、腫瘍を切除して再利用した」という動物数及び実験方法についての元室長の説明が事実であったとしても、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で、この説明のようなデザインで実験が遂行された可能性はまず考えもしないものであることから、当該事実を論文に記載すれば審査に値しないものと判断されることは明白である。Nature Neuroscienceの編集部から動物数や実験回数を正確に記載するように要請された事実があったにもかかわらず論文の記載を訂正しなかったことも踏まえれば、全体として、悪質性は大きいと判断した。

#### 4. 特定不正行為の発生要因と再発防止策

##### (1) 発生要因

###### ① 元室長個人の要因

今回の事案が発生した要因として、まず、元室長の研究に対する姿勢が、科学者としてあるべき真摯さや誠実な姿勢からかけ離れたものであった点を挙げざるを得ない。科学者として当然に備えるべき「科学界に対して真正なる結果を報告する」という意識、倫理観が欠如していたことが、今回の事案が引き起こされた最大の要因と言える。科学雑誌では、科学的根拠となる実験手法を正確に記載して、再検証ができるようにすることが求められているが、元室長による論文の記載は、それとはかけ離れたものであった。

元室長が、調査の過程において、科学者が第三者的な立場から本実験結果を評価する上で考えもしない独自の主張を繰り返すとともに、「共著者や学術誌の査読者と編集者も気付かずに、そのまま出版されてしまいました」と他に責任を転嫁するような主張を行い、また、「大量の図の中においてこのエラーに気付くのは困難でした」と、図表が大量であれば、過失が許されるかのような主張をしたことも、上記の意識の欠如を裏付けるものである。

また、共著者への調査結果においても、共著者 A 及び共著者 B と Figure 1C の左側の図について、及び共著者 C と顕微鏡で撮影された画像について議論された形跡はあるものの、それ以外の論文のほぼ全ての実験結果等について、共著者との間で、研究過程でデータに基づく科学的な議論が行われていなかったことが明らかになった。元室長の上長との間でも、科学的な議論が行われていない事実が確認された。この結果、他者の目が入らなかった点も、今回事案が発生した重要な要因と言わざるを得ない。

なお、元室長は、論文 I が最終掲載誌に掲載される前に別の学術誌に投稿した際、2名の研究者について、本人の同意を得ることなく共著者としていたことも判明しており、このことから、研究者としての適格性、倫理観の欠如が顕著に伺われた。

###### ② 研究実施体制の要因

センターにおいては、2019 年度に発生した倫理指針不適合事案や 2020 年度に発生した研究不正事案等を受け、2019 年以降、研究倫理関係の諸規程を整備するとともに、年 2 回の全職員必修のコンプライアンス研修において、適正な研究の実施に関する内容を重点的に盛り込むなど、研究不正防止に向けた体制整備に取り組んできたところである。しかしながら、センターにおいて今回の不正が行われた 2018 年以前においては、研修等は実施されていたものの、組織としての対応は十分とは言えなかった。

このような中で、一人ひとりの研究者に対し、研究倫理に関する十分な意識付けができていなかった点があったことは否めない。

また、元室長は、研究ノートに研究内容を記載していたものの、その記載は極めて杜撰であった。にもかかわらず、元部長が、ページ毎にサインをしていた事実が明らかになった。これについて、元部長は、「研究分野のちがいがから実験ノートの記載内容についての理解が困難であり、元室長の説明を追認することに終始していた」旨説明しており、本来、研究ノートの内容を理解した上でサインを行うべきであるが、それが行われていなかったことが明らかになった。

さらに、元部長は、「循環動態制御部では、全員で定期的に研究内容について議論を行うようにしていたが、元室長の提示回では研究分野が異なるために細部にわたる議論は困難であったことは事実」、「特定の主張を行うための画像を示す形式の提示が多く、統計的な検討はできていない範囲での議論に終始していた」と説明しており、今回の論文の科学的根拠の論理性や妥当性について討議が行われていた形跡もなかった。

元室長自身が、自身の研究内容を他の研究者に説明を行っていなかった点や元室長の研究内容が部において主に取り組んでいた生理系の研究とは異なった点はあったにせよ、それに対し元部長が有効な打ち手を講じなかったことも、元室長の研究姿勢に影響した可能性は否定できず、元室長が所属した部の責任者である元部長の責任は大きいと考えられる。

## (2) 再発防止策

センターでは、前述のとおり、この事案が発生した2019年以降、倫理指針不適合事案や研究不正事案等の発生を受け、各般にわたる再発防止に取り組んできたところである。

また、2021年3月9日に、これら再発防止の取組が効果的なものとなっているかどうかを検証することを目的として、外部有識者が座長を務め、構成員6名のうち座長を含む4名が外部有識者の「研究実施体制及び組織体制検証会議」を設置し、検証を進め、同年7月16日に報告書を取りまとめた（なお、本調査委員会の委員2名が検証会議構成員として参加）。

報告書では、研究不正の発生防止のための提言を盛り込んでおり、センターでは、この提言を受け、提言実施のための工程表を作成、公表し、提言内容の実施に向けて取り組んでいるところである（資料14）。

この工程表の中には、

- ・ 職員が倫理や規則に則り研究業務を遂行し、このことに管理職が責任を持つことについて、コンプライアンス研修で徹底する。
- ・ コンプライアンス研修で、志向倫理的研修（自らの損得に基づく前慣習レベルや“ルールだから”という慣習レベルの予防倫理的な研修にとどまらず、“自らの倫理観によって不正はしない”という脱慣習レベルへと昇華していく要素を盛り込んだ研修）を試行的に実施する。
- ・ （研究倫理に関する）ルール設定や倫理教育を適切に行うことができる効率的な体制の在り方を検討し、より適切な体制を構築する。
- ・ 実験記録の電子化と、その記録を第三者が監視できるシステムの構築について、研究所で本格実施の後、病院、オープンイノベーションセンターでも実施へ向けて取り組む。

といった、今回の事案の再発防止に資する対応も含まれている。

センターにおいては、この工程表を着実に実施することにより、再発防止に取り組むべきである。

## (3) その他

今回、特定不正行為が認定された論文1については、センターは速やかに撤回が行われるよう、著者に勧告を行うべきである。

また、論文2については、本来であれば、速やかに論文の修正を行うべきと考えるが、論文の根拠となるデータが存在しないため修正自体を行うことが不可能であると考えられる。誤りの修正が不可能な論文が発表されたままの状況になっていることは適切でないことから、本論文についても、センターは速やかに撤回が行われるよう、著者に勧告を行うべきである。

以上

(資料1)

元室長が平成27年(2015年)1月から平成29年(2017年)6月までに購入したヌードマウス

|      |    | 日付 | 氏名 | 所属      | 動物種 | 系統・妊娠          | 週令 |   | 数  |      |
|------|----|----|----|---------|-----|----------------|----|---|----|------|
| 2015 | 1月 | 9  | 神谷 | 循環動態制御  | マウス | BALBnu/CrICrlj | 7w | ♀ | 10 | バイオ棟 |
| 2015 | 2月 | 6  | 神谷 | 循環動態制御  | マウス | BALBnu/CrICrlj | 7w | ♀ | 20 | バイオ棟 |
| 2015 | 3月 | 12 | 神谷 | 循環動態制御  | マウス | BALBnu/CrICrlj | 7w | ♀ | 10 | バイオ棟 |
| 2016 | 2月 | 19 | 神谷 | 循環動態制御  | マウス | BALBnu/CrICrlj | 7w | ♀ | 15 | バイオ棟 |
| 2017 | 6月 | 2  | 神谷 | 循環動態制御2 | マウス | BALB/c-nu      | 7w | ♀ | 10 | バイオ棟 |

総購入マウス数

65

(資料2) ノードマウスを用いた実験における必要な動物数 (Figure分)

|                     | 移植細胞実験         | 実験に使用したウイルス・薬剤内容                   | 論文上の記載数 | 本調査における元室長からの回答数 | 同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数 | 備考                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|----------------|------------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Figure 1 b-e</b> | MDA-MB-231-luc | PBS                                | 8       |                  | 1                                 | 元室長は、Figure 1の実験は4群の実験であり、論文には各群8匹と記載したが、一個体の乳腺が8つあれば、8か所移植した腫瘍数をnとして検討した、つまり各群n=1で腫瘍数が8という意味だったと回答した。しかし、Figure 1eは明らかに第4乳腺に腫瘍を移植した実験結果であり、この回答を前提としても、第4乳腺に移植した4群の4匹、8つの乳腺に移植して腫瘍の大きさを測定した、Figure 1fは別実験でない標準偏差がでるグラフにならない。このため、少なくともFigure 1a-fの実験では4x2=8は必要という計算になるため、各実験の最低必要数を各1とした。 |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac-T220-2A-GCaMP3      | 8       | 2                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-GCaMP3                      | 8       | 2                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-DTA                         | 8       | 2                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 1f</b>    | MDA-MB-231-luc | PBS                                | 8       | 1                | 1                                 | BT549を使用した実験とMDA-MB-231を使用した実験は異なるので、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                                                                                                                                                                      |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac-T220-2A-GCaMP3      | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-GCaMP3                      | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-DTA                         | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     | BT-549         | PBS                                | 8       |                  | 1                                 | Figure 2c,d,fでは平均値を出してグラフを記載していることから、元室長の回答にあるように1匹のマウスの8か所の乳腺に腫瘍細胞 MDA-MB-231を移植して、NE contentや大きさを実測した結果と解釈したとしても、Figure 2eは第4乳腺に移植した結果であり、Figure 1と同様に各群4x2の8匹は必要という計算になる。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                          |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac-T220-2A-GCaMP3      | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-GCaMP3                      | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-DTA                         | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 1i</b>    | MDA-MB-231-luc | PBS                                | 8       | 1                | 1                                 | Figure 2c,d,fでは平均値を出してグラフを記載していることから、元室長の回答にあるように1匹のマウスの8か所の乳腺に腫瘍細胞 MDA-MB-231を移植して、NE contentや大きさを実測した結果と解釈したとしても、Figure 2eは第4乳腺に移植した結果であり、Figure 1と同様に各群4x2の8匹は必要という計算になる。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                          |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A               | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A +Phentolomine | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A+Propranolol   | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 1j</b>    | BT-549         | PBS                                | 8       | 1                | 1                                 | Figure 2c,d,fでは平均値を出してグラフを記載していることから、元室長の回答にあるように1匹のマウスの8か所の乳腺に腫瘍細胞 MDA-MB-231を移植して、NE contentや大きさを実測した結果と解釈したとしても、Figure 2eは第4乳腺に移植した結果であり、Figure 1と同様に各群4x2の8匹は必要という計算になる。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                          |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A               | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A +Phentolomine | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-NaChBac T220A+Propranolol   | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 2a-d</b>  | MDA-MB-231-luc | PBS                                | 8       | 1                | 1                                 | Figure 2c,d,fでは平均値を出してグラフを記載していることから、元室長の回答にあるように1匹のマウスの8か所の乳腺に腫瘍細胞 MDA-MB-231を移植して、NE contentや大きさを実測した結果と解釈したとしても、Figure 2eは第4乳腺に移植した結果であり、Figure 1と同様に各群4x2の8匹は必要という計算になる。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                          |
|                     |                | Propranolol                        | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | Phentolomine                       | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-DTA                         | 8       | 1                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 2e</b>    | MDA-MB-231-luc | PBS                                | 8       |                  | 1                                 | Figure 2c,d,fでは平均値を出してグラフを記載していることから、元室長の回答にあるように1匹のマウスの8か所の乳腺に腫瘍細胞 MDA-MB-231を移植して、NE contentや大きさを実測した結果と解釈したとしても、Figure 2eは第4乳腺に移植した結果であり、Figure 1と同様に各群4x2の8匹は必要という計算になる。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                          |
|                     |                | Propranolol                        | 8       | 2                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | Phentolomine                       | 8       | 2                | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                     |                | AAV-TH-DTA                         | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                    |                |                                              |            |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|----------------|----------------------------------------------|------------|-----------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Figure 2g-i</b> | MDA-MB-231-luc | No stress                                    | 8          | 1         | 1         | Figure 2h, 2i はBT549を使用した実験とMDA-MB-231を使用した実験は異なるので、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                                                                                                                                                       |
|                    |                | PBS                                          | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | Phentolomine                                 | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | Propranolol                                  | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-TH-DTA                                   | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    | BT-549         | No stress                                    | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | PBS                                          | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | Phentolomine                                 | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | Propranolol                                  | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-TH-DTA                                   | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 5a-e</b> | MDA-MB-231-luc | PBS                                          | 8          |           | 1         | 元室長は、Figure 5の実験は4群の実験であり、論文には各群8匹と記載したが、一個体の乳腺が8つあれば、8か所移植した腫瘍数をnとして検討した、つまり各群n=1で腫瘍数が8という意味だったと回答した。しかし、Figure 5eは明らかに第4乳腺に腫瘍を移植した実験結果であり、この回答を前提としても、第4乳腺に移植した4群の4匹、8つの乳腺に移植して腫瘍の大きさを測定したFigure 5fは別実験でないと標準偏差がでるグラフにならない。このため、少なくともFigure 5a-fの実験では4x2=8は必要という計算になるため、各実験の最低必要数を各1とした。 |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3             | 8          | 2         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-GCaMP3                              | 8          | 2         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-Cre-AAV-floxed DTA                  | 8          | 2         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 5f</b>   | MDA-MB-231-luc | PBS                                          | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3             | 8          | 1         | 1         | Figure 5g はBT549を使用した実験であり、Figure 5a-fでMDA-MB-231を使用したマウスの実験と異なるので、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                | AAV-ChAT-GCaMP3                              | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-Cre-AAV-floxed DTA                  | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 5g</b>   | BT-549         | PBS                                          | 8          | 1         | 1         | Figure 5h,5i, 5j はBT549を使用した実験であり、MDA-MB-231を使用したマウスの実験と異なるので、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                                                                                                                                             |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3             | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-GCaMP3                              | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-Cre-AAV-floxed DTA                  | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Figure 5h-j</b> | MDA-MB-231-luc | PBS                                          | 8          | 1         | 1         | Figure 5h,5i, 5j はBT549を使用した実験であり、MDA-MB-231を使用したマウスの実験と異なるので、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                                                                                                                                                             |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3             | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3+Pirenzepine | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    | BT-549         | PBS                                          | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3             | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | AAV-ChAT-NaChBAC T220A 2A-GCaMP3+Pirenzepine | 8          | 1         | 1         |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                | <b>Figure に必要な合計数</b>                        | <b>448</b> | <b>56</b> | <b>56</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

※本調査における元室長からの回答数において、空欄の部分は、元室長から明確な回答がなかったところである。

(資料3) ノードマウスを用いた実験における必要な動物数 (Supplementary Figure分)

|                       | 移植癌細胞実験                                   | 実験に使用したウイルス若しくは薬剤又は動物に対する処置の内容                        | 論文上の記載数 | 本調査における元室長からの回答数 | 同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数 | 備考                                                                                                    |
|-----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>S. Fig 1. a,b</b>  | MDA-MB-231-luc                            |                                                       | 8       |                  | 1                                 | 他の実験で使用しているAAVとは異なるAAV (AAV-TH-RFP)なので新たなマウスを使用しないと実験できない。このため、各実験の最低必要数を各1とした。                       |
|                       |                                           | AAV-TH-RFP                                            | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
| <b>S. Fig 1. g, h</b> | AAV-TH-RFP mammary fat                    |                                                       | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | MDA-MB-231-Luc                                        | 8       |                  | 1                                 | S. Fig 2 a-f は MDA-MB-231または、BT549を使用した実験であり、それぞれ3群の比較なので、各実験の最低必要数を各1とした。                            |
| <b>S. Fig. 2a-f</b>   | MDA-MB-231                                | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBAC T220A, AAV-Floxed EGFP-eTeNT + solvent | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBAC T220A, AAV-Floxed EGFP-eTeNT + Tmx     | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       | BT-549                                    | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBAC T220A, AAV-Floxed EGFP-eTeNT + solvent | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBAC T220A, AAV-Floxed EGFP-eTeNT + Tmx     | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
| <b>S. Fig 3.a-c</b>   | MDA-MB-231-Luc                            | PBS+Sham ope                                          | 8       |                  | 1                                 | MDA-MB-231とBT-549の2種類を使用し、かつAdrenectomyをしているので、実験としてこれまでは異なるマウスを使用しないといけないはずである。このため、各実験の最低必要数を各1とした。 |
|                       |                                           | PBS+ Adrenalectomy (ADX)                              | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-TH-NaChBAC T220A + Sham ope                       | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBac T220A+ADX                              | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       | BT-549                                    | PBS+Sham ope                                          | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | PBS+ Adrenalectomy (ADX)                              | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-TH-NaChBAC T220A + Sham ope                       | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-Th-NaChBac T220A+ADX                              | 8       |                  | 1                                 | Figure 2 と被る可能性があるが、Stressの有無はFigure 2とは異なるため、各実験の最低必要数を各1とした。                                        |
| <b>S. Fig. 4a-c</b>   | BT-549                                    | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-TH-DTA                                            | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | Phentolamine                                          | 8       |                  | 1                                 | Figure 2とは異なるため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                                      |
|                       |                                           | Propranolol                                           | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 5a,b</b>   | MDA-MB-231-Luc                            |                                                       | 0/5     |                  | 0                                 | 別実験のcontrolからのサンプルを使用した可能性は否定できないため、0とカウントした。                                                         |
|                       | BT-549                                    |                                                       | 0/5     |                  | 0                                 |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 6a-e</b>   | MDA-MB-231-Luc + Surgical resection (90%) | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 | Surgical resection (90%)を施しているため、他の実験とは異なる。しかもMDA-MB-231とBT-549を使用したと記載があることから、各実験の最低必要数を各1とした。       |
|                       |                                           | Phentolamine                                          | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | Propranolol                                           | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-TH-DTA                                            | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       | BT-549 + Surgical resection (90%)         | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | Phentolamine                                          | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | Propranolol                                           | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |
|                       |                                           | AAV-TH-DTA                                            | 8       |                  | 1                                 |                                                                                                       |

|                               |                                           |                                     |            |  |           |                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|------------|--|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>S. Fig. 7a-g</b>           | Sinoaortic denervation f/b MDA-MB-231 Luc | PBS+ Sham                           | 8          |  | 1         | sinoaortic denervation of baroreflex群と Sham 施行群と薬剤の組み合わせかつ、MDA-MB-231 BT-549の移植であるため、各実験の最低必要数を各1とした。 |
|                               |                                           | Propranolol + Sham                  | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Propranolol + SAD                   | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | AAV-TH-DTA + Sham                   | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               | Sinoaortic denervation f/b BT-549 Luc     | PBS+ Sham                           | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Propranolol + Sham                  | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Propranolol + SAD                   | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | AAV-TH-DTA + Sham                   | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 8a-e</b>           | Sinoaortic denervation f/b MDA-MB-231 Luc | Sham+ no stress + PBS               | 8          |  | 1         | ストレスの有無に加えてbeta-blockerの効果AAV-TH-DTAの効果をもっている。さらに2種類の腫瘍細胞移植であるため、各実験の最低必要数を各1とした。                     |
|                               |                                           | Sham + Stress + PBS                 | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Sham +Stree + Propranolol           | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | SAD+ Stress +Propranolol            | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Sham+ Stress +AAV-TH-DTA            | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               | Sinoaortic denervation f/b BT-549 Luc     | Sham+ no stress + PBS               | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Sham + Stress + PBS                 | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Sham +Stree + Propranolol           | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | SAD+ Stress +Propranolol            | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Sham+ Stress +AAV-TH-DTA            | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 9a, b</b>          | MDA-MB-231-EGFP                           |                                     | 5          |  | 1         | これまで使用した腫瘍細胞とは異なりEGFP陽性となり、実験が異なるため、各実験の最低必要数を各1とした。                                                  |
| IHCのみ                         | BT-549-EGFP                               |                                     | 5          |  | 1         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 10 a-g</b>         | MDA-MB-231-EGFP                           | PBS                                 | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
| IHCのみ                         |                                           | Phentolamine                        | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | Propranolol                         | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
|                               |                                           | AAV-TH-DTA                          | 8          |  | 1         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 11</b>             | Sinoaortic denervation f/b MDA-MB-231 Luc | Propranolol + Sham                  | 0/8        |  | 0         | S. Fig. 7と二重で使っている可能性があるため、0とカウントした。                                                                  |
| IHCのみ T-cell characterization |                                           | Propranolol + SAD                   | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 18a-i</b>          | Sinoaortic denervation f/b MDA-MB-231 Luc | Sham +Stress + Propranolol          | 0/8        |  | 0         | S. Fig. 8と二重で使っている可能性があるため、0とカウントした。                                                                  |
|                               |                                           | SAD+ Stress +Propranolol            | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 21a,b</b>          | MDA-MB-231-luc                            | PBS                                 | 0/8        |  | 0         | Fig. 2と二重で使っている可能性があるため、0とカウントした。                                                                     |
| IHC VAcHt +                   |                                           | AAV-TH-DTA                          | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
|                               | BT-549                                    | PBS                                 | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
|                               |                                           | AAV-TH-DTA                          | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 22a, b</b>         | MDA-MB-231-luc                            |                                     | 0/5        |  | 0         | Figure 5と同じマウスの結果の可能性があるので、0としてカウントした。                                                                |
|                               | BT-549                                    |                                     | 0/5        |  | 0         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig. 23 a-c</b>         | MDA-MB-231-EGFP                           |                                     | 0/5        |  | 0         |                                                                                                       |
| IHC                           | BT-549-EGFP                               |                                     | 0/5        |  | 0         |                                                                                                       |
| <b>S. Fig.24 a-g</b>          | MDA-MB-231-EGFP                           | PBS                                 | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
| PCR + IHC                     |                                           | AAV-ChAT-NaChBAC T220A              | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
|                               |                                           | AAV-ChAT-NaChBAC T220A+ Pirenzepine | 0/8        |  | 0         |                                                                                                       |
|                               |                                           | <b>Supplementary Figureに必要な数</b>    | <b>426</b> |  | <b>54</b> |                                                                                                       |

※ 本調査における元室長からの回答数はすべて空欄になっているが、これは元室長からの明確な回答がなかったことによる。

## (資料4)

乳癌発症マウス(PyMTマウス)のgenotype(確認実験)記録

| MMTV-PyVT | ケージ番号 | ♂ ♀ | 誕生日           | genotype  |                            |
|-----------|-------|-----|---------------|-----------|----------------------------|
| 1         | MM1   | ♂   |               | MMTV-PyVT |                            |
| 2         | MM1   | ♂   |               | MMTV-PyVT |                            |
| 3         | MM2   | ♀   |               | wt        |                            |
| 4         | MM2   | ♀   |               | wt        |                            |
| 5         | MM3   | ♀   |               | wt        |                            |
| 6         | MM3   | ♀   |               | wt        |                            |
| 7         | MM4   | ♀   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 8         | MM4   | ♀   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 9         | MM4   | ♀   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 10        | MM5   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 11        | MM5   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 12        | MM5   | ♀   | 2017.12.18    | MMTV-PyVT | 1 (2/6出産、4/4がん発症。実験には未使用。) |
| 13        | MM5   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 14        | MM5   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 15        | MM6   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 16        | MM6   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 17        | MM6   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 18        | MM6   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 19        | MM6   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 20        | MM7   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 21        | MM7   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 22        | MM7   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 23        | MM7   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 24        | MM7   | ♀   | 2017.12.18    |           |                            |
| 25        | MM8   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 26        | MM8   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 27        | MM8   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 28        | MM8   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 29        | MM8   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 30        | MM9   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 31        | MM9   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 32        | MM9   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 33        | MM9   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 34        | MM9   | ♂   | 2017.12.18,23 |           |                            |
| 35        | MM10  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 36        | MM10  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 37        | MM10  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 38        | MM10  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 39        | MM10  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 40        | MM11  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 41        | MM11  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 42        | MM11  | ♂   | 2017.12.18    | MMTV-PyVT | オス                         |
| 43        | MM11  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 44        | MM11  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 45        | MM12  | ♂   | 2017.12.18    |           |                            |
| 46        | MM13  | ♀   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | 2                          |
| 47        | MM13  | ♀   | 2018.1.19     |           |                            |
| 48        | MM13  | ♀   | 2018.1.19     |           |                            |
| 49        | MM13  | ♀   | 2018.1.19     |           |                            |
| 50        | MM13  | ♀   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | 3                          |
| 51        | MM14  | ♀   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | 4                          |
| 52        | MM14  | ♀   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | 5                          |
| 53        | MM14  | ♀   | 2018.1.19     |           |                            |
| 54        | MM15  | ♂   | 2018.1.19     |           |                            |
| 55        | MM15  | ♂   | 2018.1.19     |           |                            |
| 56        | MM15  | ♂   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | オス                         |
| 57        | MM15  | ♂   | 2018.1.19     |           |                            |
| 58        | MM15  | ♂   | 2018.1.19     | MMTV-PyVT | オス                         |
| 59        | MM16  | ♂   | 2018.1.19     |           |                            |
| 60        | MM17  | ♀   | 2018.2.6      |           |                            |
| 61        | MM17  | ♀   | 2018.2.6      | MMTV-PyVT | 6                          |
| 62        | MM17  | ♀   | 2018.2.6      | MMTV-PyVT | 7                          |
| 63        | MM17  | ♀   | 2018.2.6      | MMTV-PyVT | 8                          |
| 64        | MM18  | ♂   | 2018.2.6      |           |                            |
| 65        | MM18  | ♂   | 2018.2.6      | MMTV-PyVT | オス                         |
| 66        | MM18  | ♂   | 2018.2.6      | MMTV-PyVT | オス                         |
| 67        | MM18  | ♂   | 2018.2.6      |           |                            |
| 68        | MM18  | ♂   | 2018.2.6      |           |                            |
| 69        | MM19  | ♂   | 2018.2.6      |           |                            |
| 70        | MM19  | ♂   | 2018.2.6      |           |                            |

|     |      |   |           |           |    |
|-----|------|---|-----------|-----------|----|
| 71  | MM21 | ♀ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | 9  |
| 72  | MM20 | ♀ | 2018.3.9  |           |    |
| 73  | MM20 | ♀ | 2018.3.9  |           |    |
| 74  | MM20 | ♀ | 2018.3.9  |           |    |
| 75  | MM20 | ♀ | 2018.3.9  |           |    |
| 76  | MM21 | ♀ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | 10 |
| 77  | MM22 | ♂ | 2018.3.9  |           |    |
| 78  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | オス |
| 79  | MM22 | ♂ | 2018.3.9  |           |    |
| 80  | MM22 | ♂ | 2018.3.9  |           |    |
| 81  | MM22 | ♂ | 2018.3.9  |           |    |
| 82  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | オス |
| 83  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  |           |    |
| 84  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | オス |
| 85  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | オス |
| 86  | MM23 | ♂ | 2018.3.9  | MMTV-PyVT | オス |
| 87  | MM24 | ♀ | 2018.3.13 | MMTV-PyVT | 11 |
| 88  | MM25 | ♂ | 2018.3.13 |           |    |
| 89  | MM24 | ♀ | 2018.3.13 | MMTV-PyVT | 12 |
| 90  | MM25 | ♂ | 2018.3.13 | MMTV-PyVT | オス |
| 91  | MM26 | ♀ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | 13 |
| 92  | MM24 | ♀ | 2018.3.20 |           |    |
| 93  | MM27 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 94  | MM27 | ♂ | 2018.3.20 |           |    |
| 95  | MM27 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 96  | MM27 | ♂ | 2018.3.20 |           |    |
| 97  | MM27 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 98  | MM28 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 99  | MM28 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 100 | MM28 | ♂ | 2018.3.20 | MMTV-PyVT | オス |
| 101 | MM29 | ♀ | 2018.5.2  |           |    |
| 102 | MM29 | ♀ | 2018.5.2  | MMTV-PyVT | 14 |
| 103 | MM29 | ♀ | 2018.5.2  |           |    |
| 104 | MM30 | ♂ | 2018.5.2  | MMTV-PyVT | オス |
| 105 | MM30 | ♂ | 2018.5.2  | MMTV-PyVT | オス |
| 106 | MM30 | ♂ | 2018.5.2  |           |    |
| 107 | MM30 | ♂ | 2018.5.2  |           |    |
| 108 | MM30 | ♂ | 2018.5.2  |           |    |
| 109 | MM31 | ♀ | 2018.5.16 |           |    |
| 110 | MM31 | ♀ | 2018.5.16 | MMTV-PyVT | 15 |
| 111 | MM31 | ♀ | 2018.5.16 | MMTV-PyVT | 16 |
| 112 | MM31 | ♀ | 2018.5.16 | MMTV-PyVT | 17 |
| 113 | MM32 | ♂ | 2018.5.16 |           |    |
| 114 | MM32 | ♂ | 2018.5.16 | MMTV-PyVT | オス |
| 115 | MM32 | ♂ | 2018.5.16 | MMTV-PyVT | オス |
| 116 | MM33 | ♀ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | 18 |
| 117 | MM33 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 118 | MM33 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 119 | MM33 | ♀ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | 19 |
| 120 | MM33 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 121 | MM34 | ♀ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | 20 |
| 122 | MM34 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 123 | MM34 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 124 | MM34 | ♀ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | 21 |
| 125 | MM34 | ♀ | 2018.5.29 |           |    |
| 126 | MM35 | ♂ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | オス |
| 127 | MM35 | ♂ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | オス |
| 128 | MM35 | ♂ | 2018.5.29 |           |    |
| 129 | MM35 | ♂ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | オス |
| 130 | MM35 | ♂ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | オス |
| 131 | MM36 | ♂ | 2018.5.29 | MMTV-PyVT | オス |
| 132 | MM37 | ♂ | 2018.7.23 |           |    |
| 133 | MM37 | ♂ | 2018.7.23 | MMTV-PyVT | オス |
| 134 | MM37 | ♂ | 2018.7.23 | MMTV-PyVT | オス |
| 135 | MM37 | ♂ | 2018.7.23 | MMTV-PyVT | オス |
| 136 | MM38 | ♀ | 2018.7.23 | MMTV-PyVT | 22 |
| 137 | MM38 | ♀ | 2018.7.23 |           |    |
| 138 | MM38 | ♀ | 2018.7.23 |           |    |
| 139 | MM38 | ♀ | 2018.7.23 |           |    |
| 140 | MM38 | ♀ | 2018.7.23 |           |    |
| 141 | MM39 | ♀ | 2018.9.11 |           |    |
| 142 | MM39 | ♀ | 2018.9.11 |           |    |
| 143 | MM33 | ♀ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | 23 |
| 144 | MM39 | ♀ | 2018.9.11 |           |    |
| 145 | MM40 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |
| 146 | MM40 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |
| 147 | MM40 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |
| 148 | MM40 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |
| 149 | MM40 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |

|     |      |   |           |           |    |
|-----|------|---|-----------|-----------|----|
| 150 | MM41 | ♂ | 2018.9.11 | MMTV-PyVT | オス |
| 151 | MM41 | ♂ | 2018.9.11 |           |    |
| 152 | MM42 | ♀ | 2018.10.5 |           |    |
| 153 | MM42 | ♀ | 2018.10.5 |           |    |
| 154 | MM43 | ♂ | 2018.10.5 | MMTV-PyVT | オス |
| 155 | MM43 | ♂ | 2018.10.5 | MMTV-PyVT | オス |
| 156 | MM43 | ♂ | 2018.10.5 | MMTV-PyVT | オス |
| 157 | MM43 | ♂ | 2018.10.5 |           |    |

(資料5) 乳癌発症マウス (PyMTマウス) を用いた実験における必要な動物数

|                         | 移植癌細胞実験 | 実験に使用したウイルス                     | 論文上の記載数 | 本調査における元室長からの回答数 | 同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数 | 備考                                                            |
|-------------------------|---------|---------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Supplementary Figure 19 |         | PBS                             | 3       | 1                | 1                                 | 組織染色と組織内 norepinephrine 測定を半割組織で検討した可能性もあるので、各実験の最低必要数を各1とした。 |
|                         |         | AAV-TH-NaChBac-T220-2A-GCaMP3   | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-TH-GCaMP3                   | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-TH-DTA                      | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
| Supplementary Figure 20 |         | PBS                             | 4       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-TH-DTA                      | 4       | 1                | 1                                 |                                                               |
| Supplementary Figure 29 |         | PBS                             | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-ChAT-NaChBac-T220-2A-GCaMP3 | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-ChAT-GCaMP3                 | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-TChAT-Cre+AAV-floxed DTA    | 3       | 1                | 1                                 |                                                               |
| Supplementary Figure 30 |         | PBS                             | 4       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | AAV-chAT-NaChBACT220A           | 4       | 1                | 1                                 |                                                               |
|                         |         | <b>Figureに必要な数</b>              | 40      | 12               | 12                                |                                                               |

## (資料6)

乳癌発症ラット(Hras128 rat)のgenotype

| 個体番号 | ケージ番号 | ♂ ♀ | 誕生日       | TG/WT     | 母親      | 父親        |       |
|------|-------|-----|-----------|-----------|---------|-----------|-------|
| 1    | R1    | ♀   | 2015.3.20 |           | HRas128 | Chat E145 |       |
| 2    | R1    | ♀   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      | 「RC」1 |
| 3    | R1    | ♀   | 2015.3.20 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 4    | R1    | ♀   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      | 「RC」2 |
| 5    | R2    | ♀   | 2015.3.20 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 6    | R2    | ♀   | 2015.3.20 | R         | HRas128 | E145      | 「R」1  |
| 7    | R3    | ♂   | 2015.3.20 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 8    | R3    | ♂   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 9    | R3    | ♂   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 10   | R3    | ♂   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 11   | R4    | ♂   | 2015.3.20 |           | HRas128 | E145      |       |
| 12   | R4    | ♂   | 2015.3.20 | R         | HRas128 | E145      |       |
| 13   | R3    | ♂   | 2015.3.20 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 14   | R4    | ♂   | 2015.3.20 | R         | HRas128 | E145      |       |
| 15   | R5    | ♀   | 2015.3.26 |           | HRas128 | E145      |       |
| 16   | R5    | ♀   | 2015.3.26 |           | HRas128 | E145      |       |
| 17   | R5    | ♀   | 2015.3.26 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 18   | R2    | ♀   | 2015.3.26 | R         | HRas128 | E145      | 「R」2  |
| 19   | R1    | ♀   | 2015.3.26 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      | 「RC」3 |
| 20   | R6    | ♀   | 2015.3.26 |           | HRas128 | E145      |       |
| 21   | R2    | ♀   | 2015.3.26 | R         | HRas128 | E145      | 「R」3  |
| 22   | R7    | ♂   | 2015.3.26 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 23   | R7    | ♂   | 2015.3.26 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 24   | R7    | ♂   | 2015.3.26 |           | HRas128 | E145      |       |
| 25   | R7    | ♂   | 2015.3.26 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 26   | R8    | ♂   | 2015.3.26 |           | HRas128 | E145      |       |
| 27   | R7    | ♂   | 2015.3.26 | R tTA-Cre | HRas128 | E145      |       |
| 28   | R8    | ♂   | 2015.3.26 | tTA-Cre   | HRas128 | E145      |       |
| 29   | R9    | ♀   | 2015.5.27 | R         | HRas128 | E182      | 「R」4  |
| 30   | R9    | ♀   | 2015.5.27 | R         | HRas128 | E182      | 「R」5  |
| 31   | R9    | ♀   | 2015.5.27 | R         | HRas128 | E182      | 「R」6  |
| 32   | R10   | ♂   | 2015.5.27 |           | HRas128 | E182      |       |
| 33   | R10   | ♂   | 2015.5.27 | chat      | HRas128 | E182      |       |
| 34   | R10   | ♂   | 2015.5.27 |           | HRas128 | E182      |       |
| 35   | R10   | ♂   | 2015.5.27 | R         | HRas128 | E182      |       |
| 36   | R10   | ♂   | 2015.5.27 | R         | HRas128 | E182      |       |
| 37   | R11   | ♀   | 2015.6.8  | R         | HRas128 | E182      | 「R」7  |
| 38   | R11   | ♀   | 2015.6.8  | R         | HRas128 | E182      | 「R」8  |
| 39   | R11   | ♀   | 2015.6.8  | R         | HRas128 | E182      | 「R」9  |
| 40   | R11   | ♀   | 2015.6.8  |           | HRas128 | E182      |       |
| 41   | R12   | ♂   | 2015.6.8  |           | HRas128 | E182      |       |
| 42   | R12   | ♂   | 2015.6.8  | R         | HRas128 | E182      |       |
| 43   | R12   | ♂   | 2015.6.8  | R         | HRas128 | E182      |       |
| 44   | R12   | ♂   | 2015.6.8  |           | HRas128 | E182      |       |
| RD1  | RD1   | ♀   | 2015.6.24 | RDBH      | RC6     | DBH9      | 「RD」1 |
| RD2  | R11   | ♀   | 2015.6.24 | R         | RC6     | DBH9      | 「R」10 |
| RD3  | RD1   | ♀   | 2015.6.24 |           | RC6     | DBH9      |       |
| RD4  | RD1   | ♀   | 2015.6.24 | RDBH      | RC6     | DBH9      | 「RD」2 |
| RD5  | RD1   | ♀   | 2015.6.24 |           | RC6     | DBH9      |       |
| RD6  | RD2   | ♀   | 2015.6.24 | DBH       | RC6     | DBH9      |       |
| RD7  | RD2   | ♀   | 2015.6.24 | RDBH      | RC6     | DBH9      | 「RD」3 |
| RD8  | RD3   | ♂   | 2015.6.24 | RDBH      | RC6     | DBH9      |       |
| RD9  | RD3   | ♂   | 2015.6.24 |           | RC6     | DBH9      |       |
| RD10 | RD3   | ♂   | 2015.6.24 | DBH       | RC6     | DBH9      |       |
| RD11 | RD3   | ♂   | 2015.6.24 | RDBH      | RC6     | DBH9      |       |
| RD12 | RD3   | ♂   | 2015.6.24 |           | RC6     | DBH9      |       |
| RD13 | RD4   | ♀   | 2015.7.13 | R         |         | DBH9      | 「R」11 |
| RD14 | RD4   | ♀   | 2015.7.13 | DBH       |         | DBH9      |       |
| RD15 | RD4   | ♀   | 2015.7.13 |           |         | DBH9      |       |
| RD16 | RD5   | ♀   | 2015.7.13 |           |         | DBH9      |       |
| RD17 | RD5   | ♂   | 2015.7.13 | R         |         | DBH9      |       |
| RD18 | RD5   | ♂   | 2015.7.13 | R         |         | DBH9      |       |
| RD19 | RD5   | ♂   | 2015.7.13 | R         |         | DBH9      |       |
| RD20 | RD6   | ♂   | 2015.7.13 | R         |         | DBH9      |       |
| RD21 | RD6   | ♂   | 2015.7.13 | DBH       |         | DBH9      |       |
| RD22 | RD7   | ♀   | 2015.8.3  | DBH       |         | DBH9      |       |
| RD23 | RD7   | ♀   | 2015.8.3  |           |         | DBH9      |       |
| RD24 | RD7   | ♀   | 2015.8.3  | DBH       |         | DBH9      |       |
| RD25 | RD7   | ♀   | 2015.8.3  |           |         | DBH9      |       |
| RD26 | RD8   | ♀   | 2015.8.3  | DBH       |         | DBH9      |       |

| 個体番号 | ケージ番号 | ♂ ♀ | 誕生日        | TG/WT | 母親    | 父親        |                |
|------|-------|-----|------------|-------|-------|-----------|----------------|
| RD27 | RD8   | ♀   | 2015.8.3   | RDBH  |       | DBH9      | 「RD」4          |
| RD28 | RD9   | ♂   | 2015.8.3   |       |       | DBH9      |                |
| RD29 | RD9   | ♂   | 2015.8.3   | R     |       | DBH9      |                |
| RD30 | RD9   | ♂   | 2015.8.3   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD31 | RD9   | ♂   | 2015.8.3   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD32 | RD9   | ♂   | 2015.8.3   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD33 | RD10  | ♂   | 2015.8.3   |       |       | DBH9      |                |
| RD34 | RD10  | ♂   | 2015.8.3   |       |       | DBH9      | 「RD」5<br>「RD」6 |
| RD35 | RD8   | ♀   | 2015.8.8   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD36 | RD8   | ♀   | 2015.8.8   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD37 | RD11  | ♀   | 2015.8.8   | DBH   |       | DBH9      | 「R」12          |
| RD38 | RD11  | ♀   | 2015.8.8   | DBH   |       | DBH9      |                |
| RD39 | RD4   | ♀   | 2015.8.8   | R     |       | DBH9      |                |
| RD40 | RD12  | ♀   | 2015.8.8   | DBH   |       | DBH9      |                |
| RD41 | RD12  | ♀   | 2015.8.8   |       |       | DBH9      |                |
| RD42 | RD12  | ♀   | 2015.8.8   | DBH   |       | DBH9      |                |
| RD43 | RD8   | ♀   | 2015.8.8   | RDBH  |       | DBH9      | 「RD」7          |
| RD44 | RD13  | ♂   | 2015.8.8   | R     |       | DBH9      |                |
| RD45 | RD13  | ♂   | 2015.8.8   | DBH   |       | DBH9      |                |
| RD46 | RD13  | ♂   | 2015.8.8   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RD47 | RD13  | ♂   | 2015.8.8   | RDBH  |       | DBH9      |                |
| RN1  | RN1   | ♀   | 2016.1.12  |       |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN2  | RN3   | ♀   | 2016.1.12  | RNav  |       | Nav-Cre 8 | 「R」13          |
| RN3  | RN1   | ♀   | 2016.1.12  | Nav   |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN4  | RN1   | ♀   | 2016.1.12  | R     |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN5  | RN1   | ♀   | 2016.1.12  | Nav   |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN6  | RN2   | ♂   | 2016.1.12  |       |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN7  | RN2   | ♂   | 2016.1.12  |       |       | Nav-Cre 8 |                |
| RN8  | RN3   | ♀   | 2016.2.29  | Nav   |       | Nav-CreE6 | 「R」14          |
| RN9  | RN3   | ♀   | 2016.2.29  | RNav  |       | Nav-CreE6 |                |
| RN10 | RN4   | ♂   | 2016.2.29  |       |       | Nav-CreE6 |                |
| RN11 | RN4   | ♂   | 2016.2.29  | RNav  |       | Nav-CreE6 |                |
| RN12 | RN5   | ♀   | 2016.4.21  | RNav  |       | Nav-CreE6 |                |
| RN13 | RN5   | ♀   | 2016.4.21  |       |       | Nav-CreE6 |                |
| RN14 | RN5   | ♀   | 2016.4.21  | Ras   |       | Nav-CreE6 |                |
| RN15 | RN5   | ♀   | 2016.4.21  |       |       | Nav-CreE6 |                |
| RN16 | RN5   | ♀   | 2016.4.21  | Nav   |       | Nav-CreE6 |                |
| RN17 | RN6   | ♂   | 2016.4.21  |       |       | Nav-CreE6 |                |
| RN18 | RN6   | ♂   | 2016.4.21  | RNav  |       | Nav-CreE6 |                |
| RN19 | RN6   | ♂   | 2016.4.21  | Ras   |       | Nav-CreE6 |                |
| RN20 | RN6   | ♂   | 2016.4.21  | Nav   |       | Nav-CreE6 |                |
| RN21 | RN7   | ♀   | 2016.5.3   |       |       |           | 「R」15          |
| RN22 | RN8   | ♂   | 2016.5.3   | Nav   |       |           |                |
| RN23 | RN8   | ♂   | 2016.5.3   | Nav   |       |           |                |
| RN24 | RN8   | ♂   | 2016.5.3   | Nav   |       |           |                |
| RN25 |       | ♀   | 5.21       |       |       |           |                |
| RD47 | RD14  | ♂   | 2016.7.19  | Ras   | 小さい   |           |                |
| RD48 | RD14  | ♂   | 2016.7.19  | Ras   |       |           | 「R」16          |
| RD49 | RD14  | ♂   | 2016.7.19  |       |       |           |                |
| RD50 | RD15  | ♀   | 2016.7.19  | Ras   |       |           |                |
| RN26 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | RNav  | RN 14 | NavE23    |                |
| RN27 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | Nav   | RN 14 | NavE23    |                |
| RN28 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | Nav   | RN 14 | NavE23    |                |
| RN29 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | Nav   | RN 14 | NavE23    | 「R」17<br>「R」18 |
| RN30 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | Ras   | RN 14 | NavE23    |                |
| RN31 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | RNav  | RN 14 | NavE23    |                |
| RN32 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 |       | RN 14 | NavE23    |                |
| RN33 | RN9   | ♀   | 2016.10.22 | Nav   | RN 14 | NavE23    |                |
| RN34 |       | ♂   | 2016.10.22 |       | RN 14 | NavE23    |                |
| RN35 | RN10  | ♂   | 2016.10.22 | Ras   | RN 14 | NavE23    |                |
| RN36 | RN11  | ♀   | 2016.11.4  | RNav  | Nav21 | RN19      | 「R」17<br>「R」18 |
| RN37 | RN11  | ♀   | 2016.11.4  | RNav  | Nav21 | RN19      |                |
| RN38 | RN12  | ♂   | 2016.11.4  | Nav   | Nav21 | RN19      |                |
| RN39 | RN12  | ♂   | 2016.11.4  | Nav   | Nav21 | RN19      |                |
| RN40 | RN15  | ♂   | 2016.11.4  | Ras   | Nav21 | RN19      |                |
| RN41 | RN12  | ♂   | 2016.11.4  | Nav   | Nav21 | RN19      |                |
| RN42 | RN13  | ♂   | 2016.11.4  | RNav  | Nav21 | RN19      | 「R」17<br>「R」18 |
| RN43 | RN13  | ♂   | 2016.11.4  | Nav   | Nav21 | RN19      |                |
| RN44 | RN15  | ♂   | 2016.11.4  | Ras   | Nav21 | RN19      |                |
| RN45 | RN13  | ♂   | 2016.11.4  | RNav  | Nav21 | RN19      |                |
| RN46 | RN14  | ♀   | 2016.11.5  |       |       | NavE23    |                |
| RN47 | RN14  | ♀   | 2016.11.5  | Nav   |       | NavE23    |                |
| RN48 | RN14  | ♀   | 2016.11.5  | RNav  |       | NavE23    | 「R」17<br>「R」18 |
| RN49 | RN14  | ♀   | 2016.11.5  | Ras   |       | NavE23    |                |
| RN50 | RN14  | ♀   | 2016.11.5  | Ras   |       | NavE23    |                |

| 個体番号   | ケージ番号 | ♂ ♀ | 誕生日       | TG/WT    | 母親        | 父親     |       |
|--------|-------|-----|-----------|----------|-----------|--------|-------|
| RN51   | RN14  | ♀   | 2016.11.5 | Ras      |           | NavE23 | 「R」19 |
| RN52   | RN15  | ♂   | 2016.11.5 | Ras      |           | NavE23 |       |
| RN53   | RN15  | ♂   | 2016.11.5 | Nav      |           | NavE23 |       |
| RN54   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 |          | Nav22(wt) | RN19   | 「R」20 |
| RN55   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN56   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN57   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   | 「R」21 |
| RN58   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN59   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN60   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   | 「R」22 |
| RN61   | RN16  | ♀   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN62   | RN17  | ♂   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN63   | RN17  | ♂   | 2016.11.7 |          | Nav22(wt) | RN19   | 「R」23 |
| RN64   | RN17  | ♂   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN65   | RN17  | ♂   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN66   | RN17  | ♂   | 2016.11.7 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   | 「R」24 |
| RN67   | RN18  | ♀   | 2016.12.5 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN68   | RN18  | ♀   | 2016.12.5 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN69   | RN18  | ♀   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   | 「R」25 |
| RN70   | RN18  | ♀   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN71   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN72   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   | 「R」25 |
| RN73   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN74   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN75   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 |          | Nav22(wt) | RN19   | 「R」25 |
| RN76   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RN77   | RN19  | ♂   | 2016.12.5 | Ras      | Nav22(wt) | RN19   |       |
| RCGC61 |       | ♀   |           |          | ChatxGC6f | Ras    | 「R」25 |
| RCGC62 | CGR2  | ♀   | 2017.4.11 | Chat     | ChatxGC6f | Ras    |       |
| RCGC63 | CGR2  | ♀   | 2017.4.11 |          | ChatxGC6f | Ras    |       |
| RCGC64 | CGR2  | ♀   | 2017.4.11 |          | ChatxGC6f | Ras    | 「R」25 |
| RCGC65 | CGR2  | ♀   | 2017.4.11 | Chat-GC6 | ChatxGC6f | Ras    |       |
| RCGC66 | CGR3  | ♂   | 2017.4.11 | Chat     | ChatxGC6f | Ras    |       |
| RCGC67 | CGR3  | ♂   | 2017.4.11 | Chat     | ChatxGC6f | Ras    | 「R」25 |
| RCGC68 | CGR3  | ♂   | 2017.4.11 | Chat     | ChatxGC6f | Ras    |       |

|           |
|-----------|
| メス「R」=25匹 |
| メス「RD」=7匹 |
| メス「RC」=3匹 |

(備考)「R」の動物数のカウントに関し、「R14」から「R25」までの「TG/WT」列の記載が「R」ではなく「Ras」となっているが、この表を作成した研究者Aに確認したところ、この「Ras」は「Hras128」を指すものであることが確認できたため、「R」としてカウントした。

(資料7) 乳癌発症ラット (Hras128 rat) を用いた実験における必要な動物数

|                         | 移植癌細胞実験 | 実験に使用したウイルス・薬剤の内容                                     | 論文上の記載数 | 本調査における元室長からの回答数 | 同一個体の複数の乳腺にがん細胞を移植したと仮定した場合の最低必要数 |    |       | 備考                                                      |
|-------------------------|---------|-------------------------------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------|----|-------|---------------------------------------------------------|
|                         |         |                                                       |         |                  | RD                                | RC | R+MNU |                                                         |
| Figure 3a               |         | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |    |       | 組織染色と組織内 norepinephrine 測定を半割組織で検討した可能性もあるので、1匹として計算した。 |
|                         |         | AAV-floxed NaChBACT220A-2A-GCaMP3                     | 8       |                  | 1                                 |    |       |                                                         |
|                         |         | AAV-floxed -GCaMP3                                    | 8       |                  | 1                                 |    |       |                                                         |
|                         |         | AAV floxed -DTA                                       | 8       |                  | 1                                 |    |       |                                                         |
| Figure 3g               |         | PBS                                                   | 8       |                  | 1                                 |    |       | 組織染色と組織内 norepinephrine 測定を半割組織で検討した可能性もあるので、1匹として計算した。 |
|                         |         | AAV-floxed NaChBAC T220A                              | 8       |                  | 1                                 |    |       |                                                         |
|                         |         | LV-TRE-EGFP-eTNT                                      | 8       |                  | 1                                 |    |       |                                                         |
| Figure 3i               |         | AAV-TH-CreERT<br>AAV--floxed DTA                      | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-Cre-ERT<br>AAV-floxed DTA Tmx                  | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-CreERT<br>AAVfloxed DTA solvent                | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | Phentolamine                                          | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | Propranolol                                           | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
| Figure 4                |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | Phentolamine                                          | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | Propranolol+Sham                                      | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-DTA                                               | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
| Figure 6a               |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-ChAT-NaChBac T220A-2A GCaMP3                      | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-ChAT-GCaMP3                                       | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-ChAT-Cre<br>AAV floxed DTA                        | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
| Figure 6d               |         | AAV-fled NaChBAC T220A<br>LV-TRE-EGFP-eTnT<br>PBS     | 8       |                  |                                   | 1  |       |                                                         |
|                         |         | AAV-fled NaChBAC T220A<br>LV-TRE-EGFP-eTnTDox/Dox     | 8       |                  |                                   | 1  |       |                                                         |
|                         |         | AAV-fled NaChBAC T220A<br>LV-TRE-EGFP-eTnT<br>Dox/PBS | 8       |                  |                                   | 1  |       |                                                         |
| Figure 6f               |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-ChAT-NaChBACT220A                                 | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-ChAT-NaChBACT220A<br>Pirenzepine                  | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
| Supplementary Figure 12 |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-NaChBAC T220A-2A-GCaMP3                        | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-GCaMP3                                         | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
| Supplementary Figure 13 |         | NMU                                                   | 0/8     |                  |                                   |    | 0     | 別実験のサンプルを一部使用した可能性は否定できないので、0とカウントした。                   |
| Supplementary Figure 14 |         | PBS                                                   | 8       |                  |                                   |    | 1     | Figure 3i の実験とは異なる実験系であるため、各実験の最低必要数を各1とした。             |
|                         |         | AAV-TH-NaChBac T220A                                  | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-NaChBac T220A Phentolamine                     | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |
|                         |         | AAV-TH-NaChBac T220A Propranolol                      | 8       |                  |                                   |    | 1     |                                                         |

|                                |  |                                        |     |  |   |   |    |                             |
|--------------------------------|--|----------------------------------------|-----|--|---|---|----|-----------------------------|
| <b>Supplementary Figure 15</b> |  | PBS+Sham                               | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Propranolol +Sham                      | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | SAD+ Propranolol                       | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Sham + AAV-TH-DTA                      | 8   |  |   |   | 1  |                             |
| <b>Supplementary Figure 16</b> |  | No stress PBS Sham                     | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Stress + PBS+ Sham                     | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Stress+ Propranolol+SAD                | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Stress + Propranolol + Sham            | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | Stress +AAV TH-DTA + Sham              | 8   |  |   |   | 1  |                             |
| <b>Supplementary Figure 17</b> |  | PBS                                    | 0/8 |  |   |   | 0  | 他の実験との重複の可能性があるので、0とカウントした。 |
|                                |  | AAV-TH-DTA                             | 0/8 |  |   |   | 0  |                             |
| <b>Supplementary Figure 25</b> |  | PBS                                    | 0/8 |  |   |   | 0  |                             |
|                                |  | AAV-TH-DTA                             | 0/8 |  |   |   | 0  |                             |
| <b>Supplementary Figure 26</b> |  | NMU                                    | 0/5 |  |   |   | 0  | 他の実験との重複の可能性があるので、0とカウントした。 |
|                                |  | Control                                | 0/5 |  |   |   | 0  |                             |
| <b>Supplementary Figure 27</b> |  | PBS                                    | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | AAV-ChAT-NaChBac T220A Pirenzepine (-) | 8   |  |   |   | 1  |                             |
|                                |  | AAV-ChAT-NaChBac T220A Pirenzepine(+)  | 8   |  |   |   | 1  |                             |
| <b>Supplementary Figure 28</b> |  | PBS                                    | 0/8 |  |   |   | 0  | 他の実験との重複の可能性があるので、0とカウントした。 |
|                                |  | AAV-ChAT-NaChBac T220A                 | 0/8 |  |   |   | 0  |                             |
|                                |  | <b>Figureに必要な数</b>                     | 368 |  | 7 | 3 | 36 |                             |

|           |            |  |          |          |           |
|-----------|------------|--|----------|----------|-----------|
| <b>R</b>  | <b>288</b> |  |          |          | <b>36</b> |
| <b>RD</b> | <b>56</b>  |  | <b>7</b> |          |           |
| <b>RC</b> | <b>24</b>  |  |          | <b>3</b> |           |

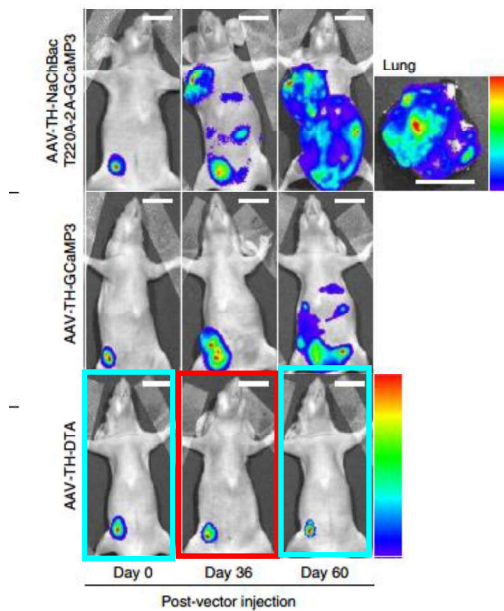
※本調査における元室長からの回答数はすべて空欄になっているが、これは元室長からの明確な回答がなかったことによる。

(資料8)

Fig. 1e、Fig. 2e 及び Fig. 5e

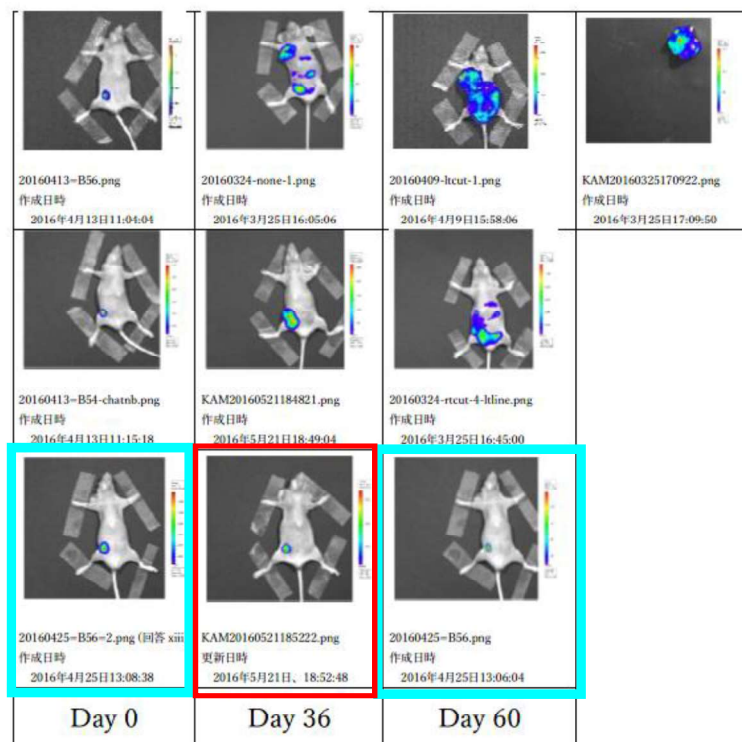
□論文PI29I Fig. 1e

e

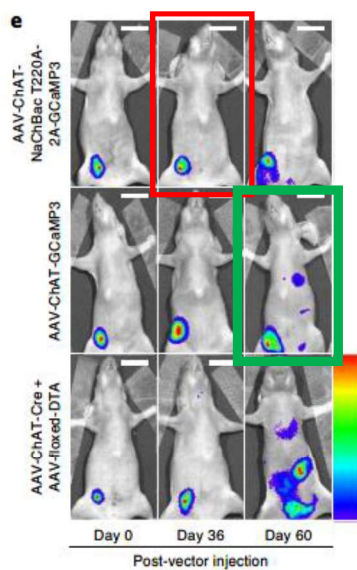


□国立循環器病研究センターIVIS 画像プロパティ Fig. 1e

※国立循環器病研究センターIVIS(イメージングシステム)画像プロパティ □Fig. 1e

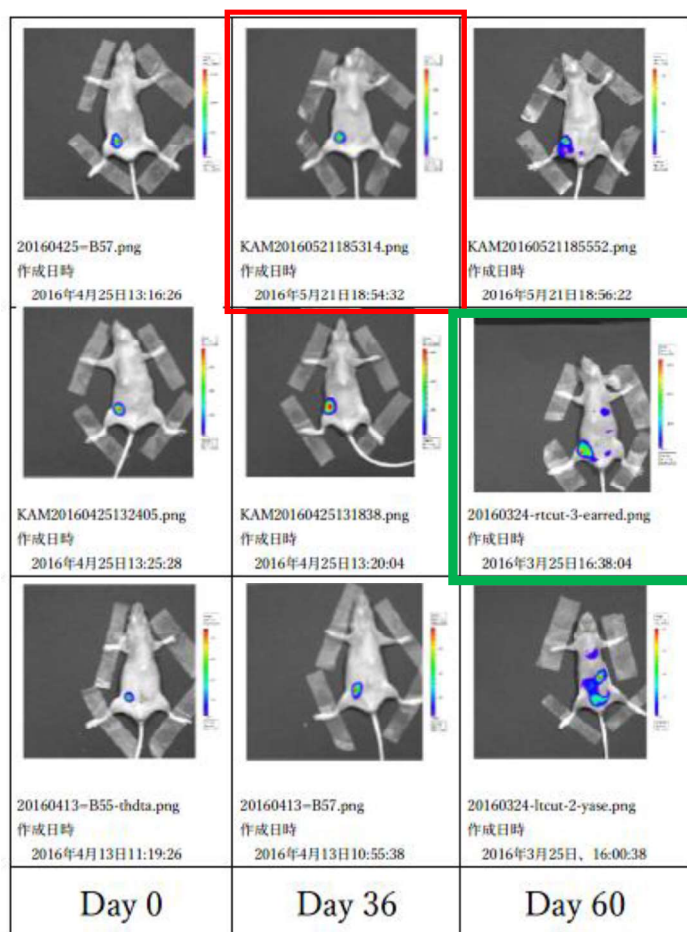


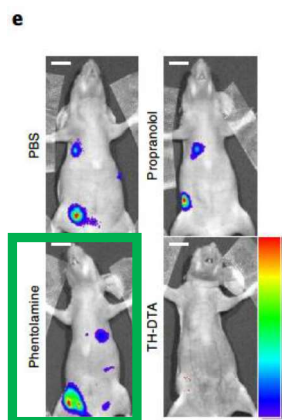
□論文PI298 Fig.5e



□国立循環器病研究センターIVIS 画像プロパティ Fig.5e

※国立循環器病研究センターIVIS(イメージングシステム)画像プロパティ □Fig.5e

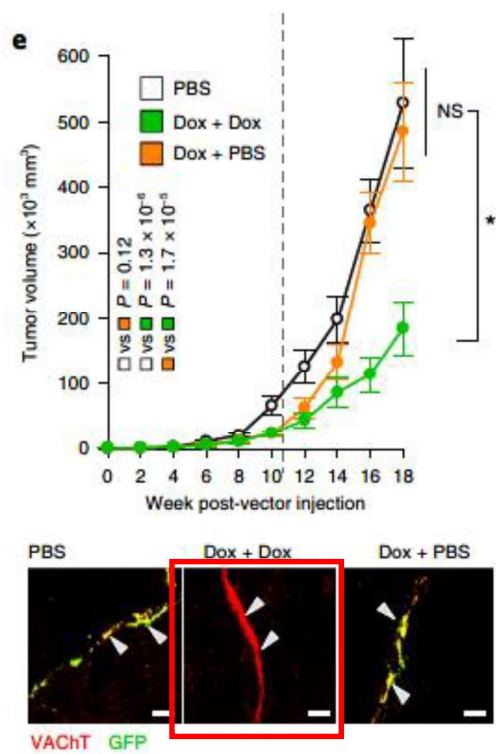




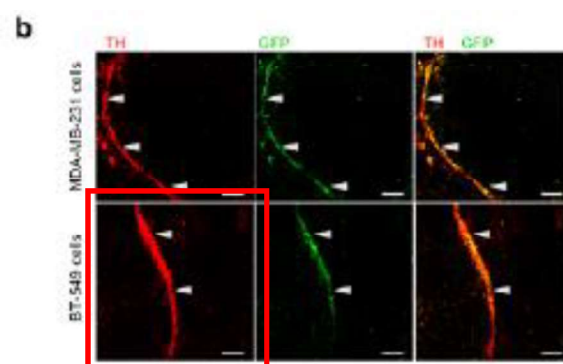
(資料9)

Fig.6e と SuppleFig.2b

□論文 P1300 Fig.6e



□SuppleFig.2b



(資料 10)

画像の同一性検証の結果について（外部業者による報告書の抜粋）

## 1. 使用手法とプログラム一覧

OS: Windows10 Pro

Program: MATLAB R2020B(9.9.0)Ver21.0

Program: Python 3

Python 3.7.7 (default, May 6 2020, 11:45:54)

[MSC v.1916 64 bit (AMD64)]::Anaconda, Inc. on win32

MATLAB (R2020B) での検証プログラム

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| %detectBRICK.m | 特徴点算出 (BRISK)            |
| %detectSURF.m  | 特徴点算出 (SURF)             |
| %Brisk_Surf.m  | 複数特徴点算出 (BRISK & SURF)   |
| %Compare.m     | 特徴点比較、warp 関数作成、リカバー画像作成 |
| %ssim.m        | SSIM と MSE の数値算出 マップ図作成  |

Python での検証プログラム

#make\_hash.py

## 2. 検証結果

(1) Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day0 と Day60 の同一性について

検証マウスの3対の中では、一番判定が難しかったが、InVIVO 撮影装置にて作成されている画像という事を考慮すると、撮られた検体マウスの相互の位置関係は、ほぼ完全に一致しており、偶然に位置関係が一致したとは考えづらい。

蛍光発光部分においては、それぞれで異なるが、これは装置の操作等（感度調整等）でどうにでもなるので、同一検体を使って、別の撮影がされたと考えるのが順当と思われる。

(2) Figure 1e の AAV-TH-DTA の Day36 と Figure 5e の AAV-ChAT-NaChBac T220A-2A-GCaMP3 の Day36 の同一性について

結果と結論は (1) と同様になるが、撮られた検体マウスの相互の位置関係は、ほぼ完全に一致しており、偶然に位置関係が一致したとは考えづらい。

蛍光発光部分においては、それぞれで異なるが、これは装置の操作等（感度調整等）でどうにでもなるので、同一検体を使って、別の撮影がされたと考えるのが順当と思われる。

(3) Figure 2e の Phentolamine と、Figure 5e の AAV-ChAT-GCaMP3 の Day60 の同一性について

結果と結論は、(1)、(2) と異なり、蛍光発光部分を含めて、検体マウスの相互の位置関係は、ほぼ完全に一致しており、偶然に位置関係が一致したとは考えづらい。

同じ画像を使い回したか、同一検体を同一条件で連続的に撮影がされたと考えるのが順当と思われる。

(4) Figure 6e 及び Supplementary Figure 2 の画像の同一性について

画像の大きさが小さく、ピントが合っていない様に見えるが、両画像の幾何学的相似性ははっきり出ており、この対についても、同一の検体であると推定される。

背景ノイズと前方の画像（血管？）の特徴から、この対が、同じ物のピント違い、又は、3次元のスライス層の違いの画像であると考えるのが順当と思われる。

以上

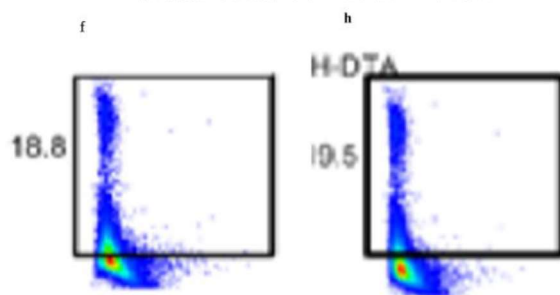
\* 報告書の誤字脱字等は修正しております。

(資料11)

SuppleFig.における画像対の類似性

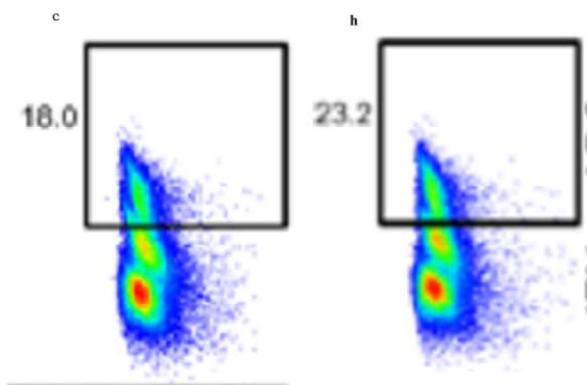
- i) Supplementary Figure 17f(右から一番目)及びSupplementary Figure 17h(右から一番目)

Supplementary17



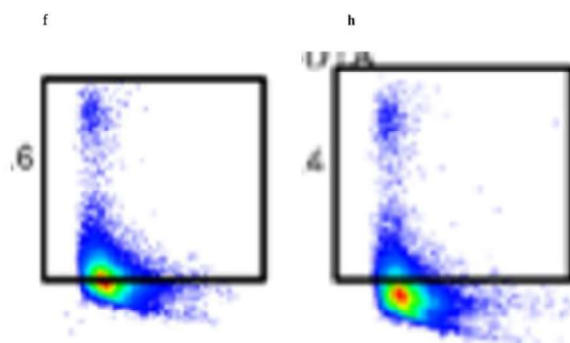
- ii) Supplementary Figure 20c(右から一番目)及びSupplementary Figure 20h(左から二番目)

Supplementary20



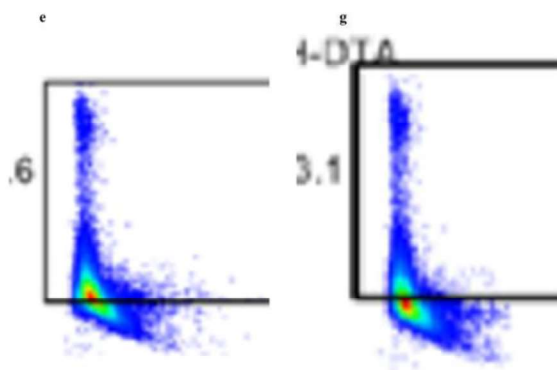
- iii) Supplementary Figure 20f(右から一番目)及びSupplementary Figure 20h(左から四番目)

Supplementary20-2



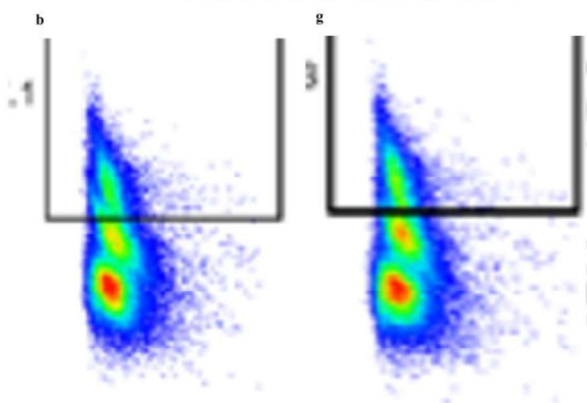
□iv) Supplementary Figure 28e(右から一番目)及びSupplementary Figure 28g(左から四番目)

Supplementary28



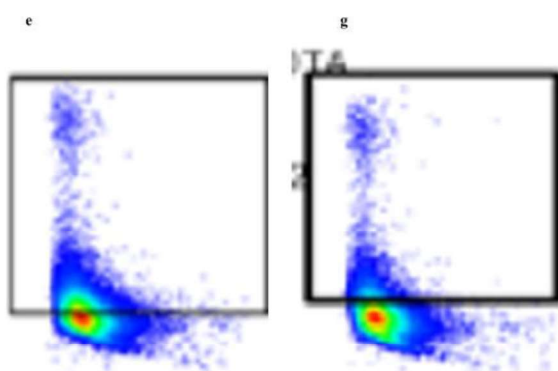
□v) Supplementary Figure 30b(右から一番目)及びSupplementary Figure 30g(左から二番目)

Supplementary30-1



□vi) Supplementary Figure 30e(右から一番目)及びSupplementary Figure 30g(左から四番目)

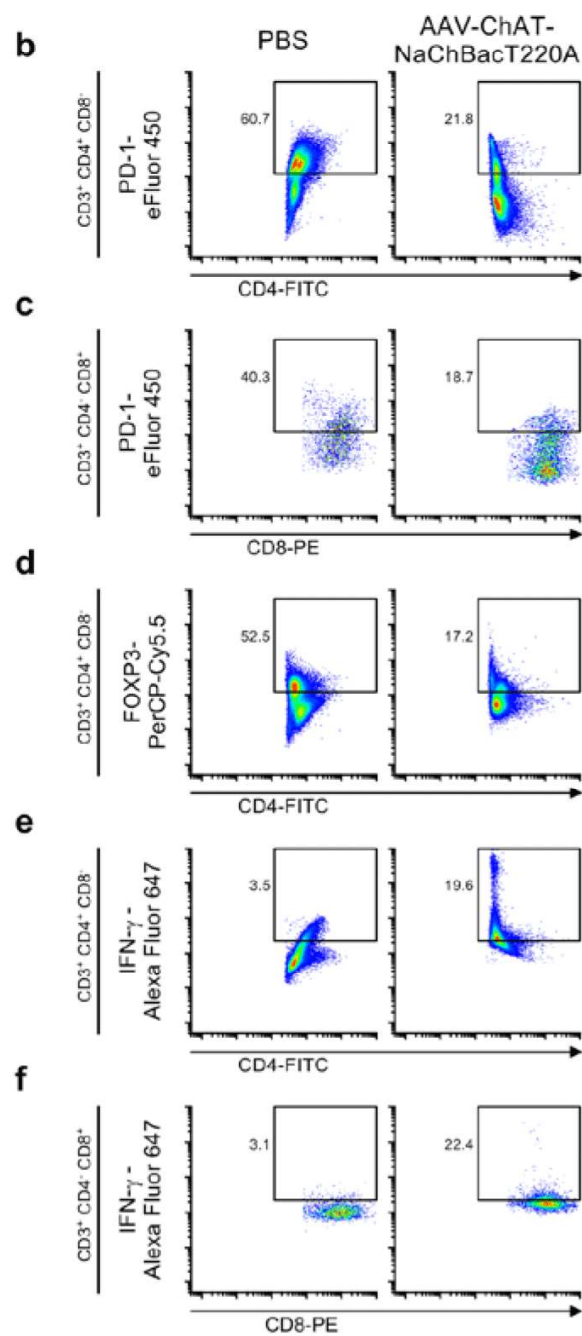
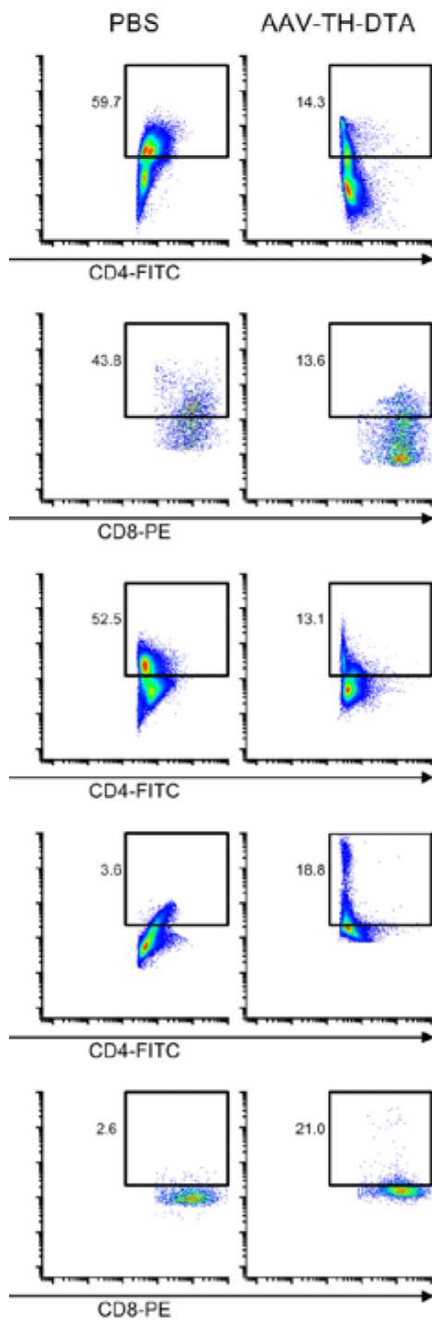
Supplementary30-2



□vii) Supplementary Figure 17c~g(PBS 及び AAV-TH-DTA)及び Supplementary Figure 28b~f(PBS 及び AAV-ChAT-NaChBacT220A)

Supplementary 17c~g

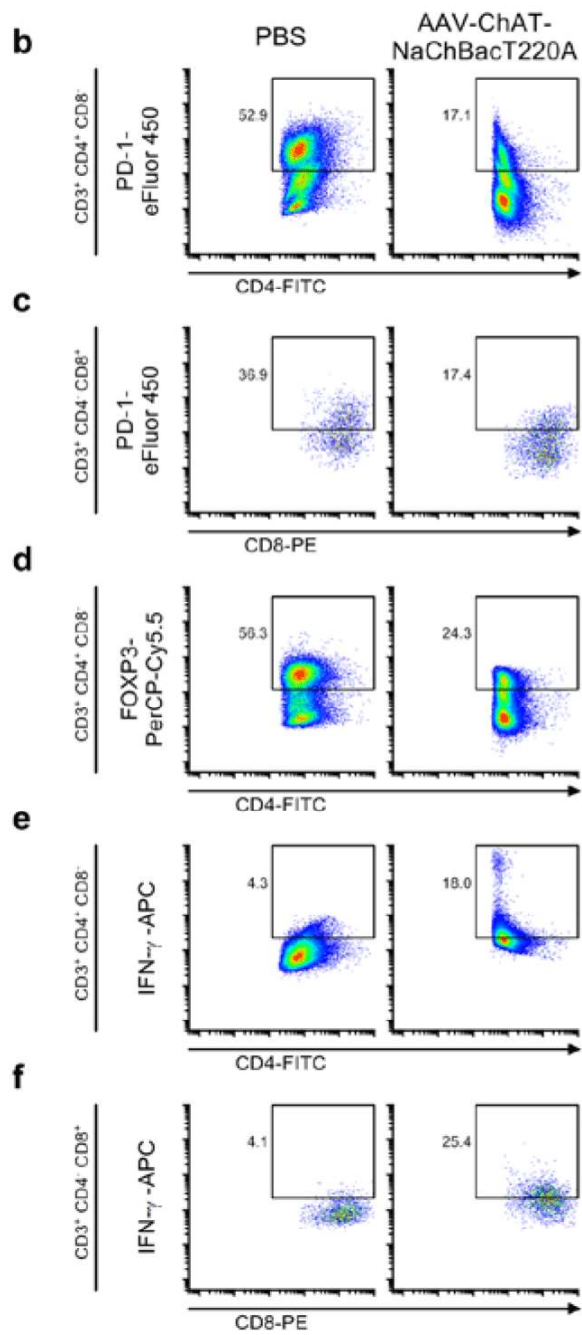
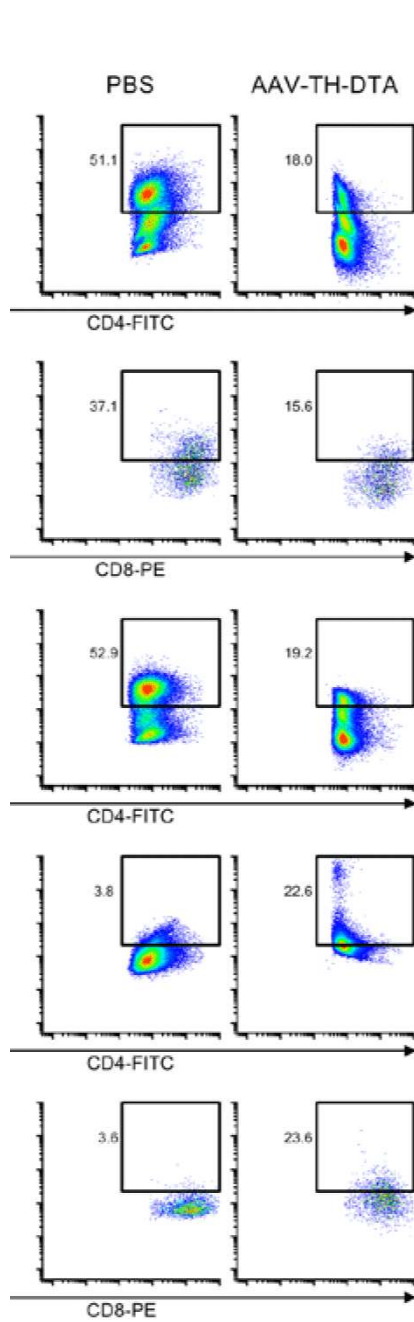
Supplementary 28b~f



□viii) Supplementary Figure 20c~g(PBS 及び AAV-TH-DTA)及びSupplementary Figure 30b~f(PBS 及び AAV-ChAT-NaChBacT220A)

Supplementary 20c~g

Supplementary 30b~f



## (資料12)

同じP値の重複

|        | $1.3 \times 10^{-6}$ | $1.4 \times 10^{-6}$ |
|--------|----------------------|----------------------|
| Fig. 1 | 10                   | 3                    |
| Fig. 2 | 17                   | 4                    |
| Fig. 3 | 7                    | 5                    |
| Fig. 4 | 9                    | 4                    |
| Fig. 5 | 8                    | 1                    |
| Fig. 6 | 5                    | 0                    |
| Fig. 7 | 0                    | 0                    |
| Total  | 56                   | 17                   |

・ ・ ①

|                | $1.3 \times 10^{-6}$ | $1.4 \times 10^{-6}$ |
|----------------|----------------------|----------------------|
| Supple.Fig. 1  | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 2  | 4                    | 1                    |
| Supple.Fig. 3  | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 4  | 3                    | 1                    |
| Supple.Fig. 5  | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 6  | 7                    | 0                    |
| Supple.Fig. 7  | 13                   | 2                    |
| Supple.Fig. 8  | 19                   | 2                    |
| Supple.Fig. 9  | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 10 | 10                   | 2                    |
| Supple.Fig. 11 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 12 | 2                    | 0                    |
| Supple.Fig. 13 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 14 | 2                    | 0                    |
| Supple.Fig. 15 | 4                    | 1                    |
| Supple.Fig. 16 | 9                    | 2                    |
| Supple.Fig. 17 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 18 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 19 | 5                    | 0                    |
| Supple.Fig. 20 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 21 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 22 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 23 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 24 | 3                    | 2                    |
| Supple.Fig. 25 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 26 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 27 | 0                    | 1                    |
| Supple.Fig. 28 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 29 | 1                    | 0                    |
| Supple.Fig. 30 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 31 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 32 | 0                    | 0                    |
| Supple.Fig. 33 | 0                    | 0                    |
| Total          | 82                   | 14                   |

・ ・ ②

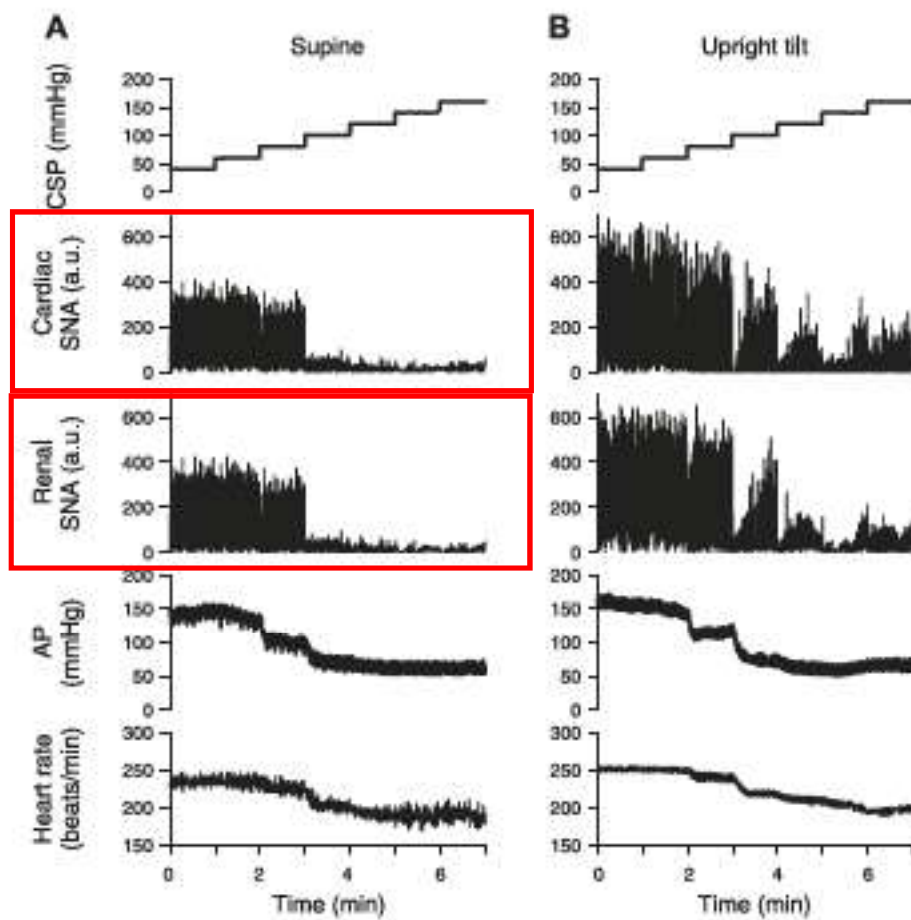
|             | $1.3 \times 10^{-6}$ | $1.4 \times 10^{-6}$ |
|-------------|----------------------|----------------------|
| Fig.        | 56                   | 17                   |
| Supple.Fig. | 82                   | 14                   |
| Total       | 138                  | 31                   |

・ ・ ①

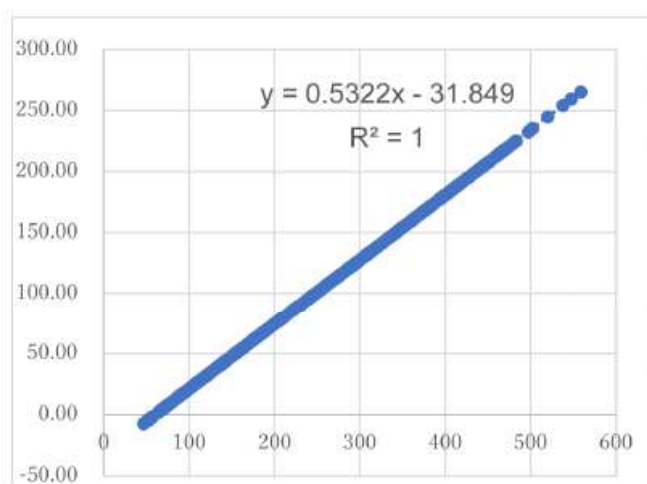
・ ・ ②

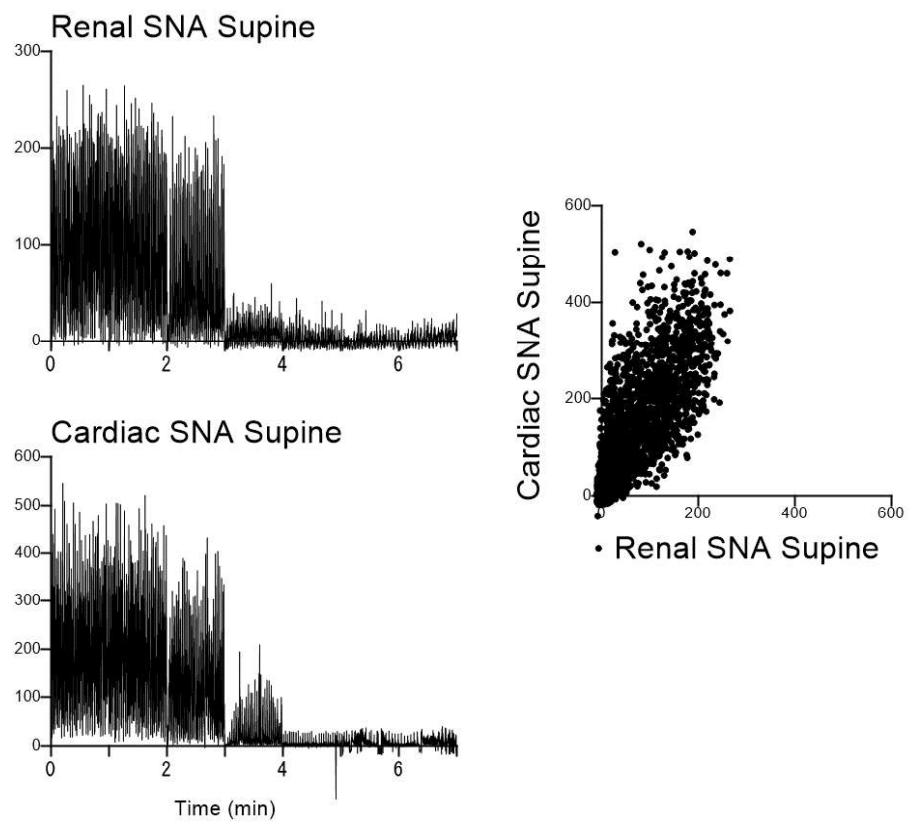
(資料13)

□論文② 項H1967 Figure 1Aの、Cardiac SNAの図とFigure Renal SNAの図の対比。



□元室長から提出のあった生データから 500 ポイントをグラフ上にプロットし、相関を調べた結果





(資料14)

再発防止策 「検証会議提言実施のための工程表（センター外ホームページにて公開）」

令和3年7月16日  
国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター

研究実施体制及び組織体制検証会議の提言を踏まえた今後の対応策について

令和3年7月16日、国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究実施体制及び組織体制検証会議の報告書が取りまとめられた。

当センターとしては、昨今発生した倫理指針不適合と研究不正に係る不適切事案を踏まえ、この報告書に盛り込まれた提言を、今後、着実に実施していくため、以下のとおり取り組むこととしたので公表する。

今後、改革の進捗・実施状況については、年1回、当センターの内部統制委員会でフォローアップを行うこととする。

1 倫理指針不適合事案について（報告書4. 1関係）

| 会議の提言内容                                  | 今後の対応策（改革に向けた工程）                             |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ・ <u>引き続きオプトアウト※が適切になされるように運用すべきである。</u> | ・ <u>オプトアウトが着実に実施されていることを、半年毎にフォローアップする。</u> |

※「オプトアウト」とは、既に通院していない研究対象者の過去の診療情報等を用いる場合等、適切な同意を受けることが困難な場合に、倫理審査委員会の承認のもと、研究対象者等が拒否できる機会を保障するもの。

2 研究不正事案について（報告書4. 2関係）

以下の事項のほか、「不正防止計画」や「コンプライアンス教育・啓発活動の実施計画」に盛り込むべき事項については、同計画に盛り込む。

| 会議の提言内容                                                                                                        | 今後の対応策（改革に向けた工程）                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>（1）組織運営全般及び人事</b>                                                                                           |                                                                                                 |
| ・ 職員が科学者としてのプロフェッショナルにもとづいて倫理や規則に則り研究業務を遂行し、このことに <u>管理職が責任を持つ現行システムの徹底も必要である。</u>                             | ・ 職員が倫理や規則に則り研究業務を遂行し、このことに <u>管理職が責任を持つことについて、コンプライアンス研修で徹底する。</u><br>(令和3年9月に実施。以後継続して実施)     |
| ・ <u>管理職の行動規範を策定すべきである。</u>                                                                                    | ・ <u>管理職の行動規範を策定する。</u><br>(令和3年12月までに策定)                                                       |
| ・ (2、3年ごとの人事異動があっても) <u>事務的なフローが滞りなく進み、また、組織として長期的な視点を保ち続けることができるよう努力してほしい。</u>                                | ・ <u>人事異動があっても事務的なフローが滞りなく進み、また、組織として長期的な視点を保ち続けることができるよう、文書で徹底を図る。</u><br>(令和3年9月に実施。以後継続して実施) |
| <b>（2）研究倫理教育及びルール逸脱の標準化防止</b>                                                                                  |                                                                                                 |
| ・ 自らの損得に基づく前慣習レベルや“ルールだから”という慣習レベルの予防倫理的な研修にとどまらず、 <u>“自らの倫理観によって不正はしない”という脱慣習レベルへと昇華していく志向倫理的な教育の実践が望ましい。</u> | ・ <u>コンプライアンス研修で、志向倫理的な要素を盛り込んだ研修を試行的に実施する。</u><br>(令和3年度中に試行的に実施)                              |

| 会議の提言内容                                                                                                                                                                     | 今後の対応策（改革に向けた工程）                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>取組の徹底や倫理教育を本務とする職員の配置・活用を含め、適切な体制を構築すべきである。</u></li> </ul>                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ルール設定や倫理教育を適切に行うことができる効率的な体制の在り方を検討し、より適切な体制を構築する。</u><br/>(令和3年度中に検討。令和4年4月に体制構築)</li> </ul>                                                                        |
| (3) 記録の確認及び保全                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>「論文投稿に関する要領」で定めたルールの今後の運用状況を注視する必要がある。</u></li> </ul>                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 「論文投稿に関する要領」の運用状況について、引き続き研究倫理コンサルテーション担当職員と研究指導者との定期的な面談により把握し、必要な措置を講じる。<br/>(令和3年度中に面談実施)</li> </ul>                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>実験記録そのものを電子化してルーチンに保存が行われ、ゼロ次データに紐づけられること、そしてこの記録を第三者が監視できるシステムを構築することが必須と考えられ、今後、早急に検討を開始することが望まれる。</u></li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>実験記録の電子化と、その記録を第三者が監視できるシステムの構築について、研究所で本格実施の後、病院、オープンイノベーションセンターでも実施へ向けて取り組む。</u><br/>(令和3年10月から研究所で試行。令和4年4月から研究所で本格実施し、令和4年度中に病院及びオープンイノベーションセンターでも実施)</li> </ul> |
| (4) 内部通報制度                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 職員に、事例ベースのシナリオに基づく組織環境や研究者の倫理的意思決定の評価テストの導入を検討することを含め、効果的な方法により、<u>組織環境を可視化する調査点検を定期的の実施し、事態が深刻化する前に対応できるようにすべきである。</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>事例ベースのシナリオに基づく組織環境や研究者の倫理的意思決定の評価テストの導入について検討する。</u><br/>(外部の研究プロジェクトの検討状況を踏まえ、導入を検討)</li> </ul>                                                                     |

### 3 結語関係（報告書5関係）

| 会議の提言内容                                                                                                                                        | 今後の対応策（改革に向けた工程）                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倫理指針不適合と研究不正の再発防止のための取組を周知徹底するのみならず、<u>監査等を通じて、その取組が遵守されているのかをしっかりチェックしていただきたい。</u></li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倫理指針不適合と研究不正の再発防止のための取組について、コンプライアンス研修で周知徹底するとともに、<u>監査等でこれらの実施状況について定期的に把握し、必要に応じて適宜改善する。</u><br/>(令和3年度の2回（9月及び年明け）の研修で実施。監査も令和3年度中に実施)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 直ちにに取り組むことは困難だとしても、<u>将来的に倫理指針不適合と研究不正の再発防止に責任と権限をもって取り組むことのできる専任のポジションを設けることを強く期待したい。</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>ルール設定や倫理教育を適切に行うことができる効率的な体制の在り方を検討し、より適切な体制を構築する。</u><br/>(当面、令和3年度に検討)</li> </ul>                                                               |

以上