

□寄稿□

2018年度, 2019年度 AMED 事業 『研究データの質向上の指導者育成プログラム開発事業』の紹介

飯室 聡¹

抄 録

AMED 研究公正・法務部の事業『研究データの質向上の指導者育成プログラム開発事業』の枠組みで、本学未来研究支援センターの飯室と藤田が中心となって研究公正の実現を目指す研究者教育プログラムを開発した。研究不正が指摘される昨今の状況で、研究倫理教育がなかなか効力を発揮しないこと、研究者自らが自身のデータの正当性を的確に示すのは困難であることを踏まえて、そこにどのような取り組みが加われば研究公正活動が成り立つのか、それを研究不正の機序という観点から品質管理の概念を用いて説明する。

キーワード：研究品質管理, 不正の発生機序, メタデータ, 追跡可能性

I. はじめに

基礎研究不正が収まらない。臨床研究法成立のきっかけとなったディオバン事件や CASE-J 事件、基礎研究におけるデータ改ざんから論文のリトラクトなど、事例には事欠かない。明らかな不正案件でないとしても、「医学生物学論文の 70% 以上が、再現できない！」と題する発表¹⁾が Nature に発表されている。

不正事案に対してはすでに種々の提言がなされている。『研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン』(平成 26 年 8 月 26 日文科科学大臣決定)や、『研究不正行為への実効性ある対応に向けて』(平成 26 年 9 月 19 日総合科学技術・イノベーション会議)などである。また、日本学術振興会からは『科学の健全な発展のために』が平成 27 年 3 月に出版された。

研究不正はいわゆる FFP (捏造 fabrication, 改ざん falsification, 盗用 plagiarism) として定義され、種々の取り組みがなされている。しかし疑義に適切に対応できる研究者は多くない。それは、前述のガイドラインやそれを踏まえた各研究機関におけるハンドブック等は存在したとしても、実際のデータ管理は個々のラボに任されているからである。データ管理の考え方、実装の仕方が示されないままに、研究者は自然成長的にラボのデータ管理を実施せざるを得ないのである。

このような状況を鑑み、日本医療研究開発機構

(AMED) の研究公正・法務部では 2018 年度からの 2 年間からの事業『研究データの質向上の指導者育成プログラム開発事業』の公募を行った。

公募は、全体プログラム (通論) と「記録・解析編 (各論①)」および「品質管理編 (各論②)」とに分けて行われ (図 1)²⁾、本学未来研究支援センターの飯室聡 (通論)、藤田烈 (各論①)、そして順天堂大学の岩田洋先生 (各論②) をそれぞれの研究開発代表者とするグループで 3 件とも受託した。研究グループは総勢 18 人で構成され、基礎研究者、品質管理の専門家、臨床試験データ管理の専門家、生物統計家、知財の専門家が参画した。2019 年度末にプログラム教材が納品され、本年度より講習会が始まることとなっている。

本稿では、プログラム教材の導入部分をお伝えするとともに、研究不正がなくなる理由を不正の発生機序という観点から考察してみようと思う。

II. 開発の経緯

1. AMED 研究公正・法務部の意図

本事業は、2018 年度から 2 年間に渡って実施された。AMED が配分して行う医療研究開発に関して公正かつ適正な実施が実現することを目的として、AMED は種々の取り組みを研究倫理教育も含めて実施している。その取り組みの一つとして、1) 研究データの信

¹ 未来研究支援センター 副センター長 / 教授

●研究開発課題

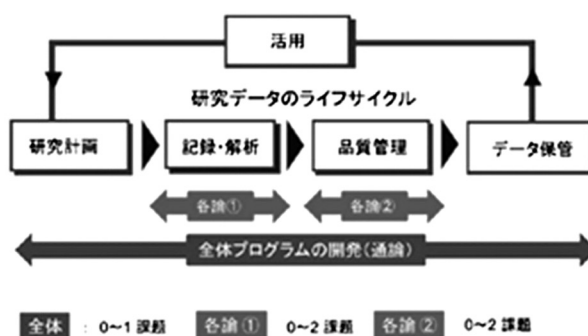


図1 公募研究開発課題と課題数

頼性保証のためのシステム構築および2) 研究データ管理に関する研修・教育の充実を図ることを目指して、この事業が企画された。

本事業がスタートする前年には、実態を把握すべく全国の大学、研究所、ラボを対象としてアンケート調査がAMEDにより実施されている。その結果、「研究データを適切に管理せよ」と記載されたガイドラインは各研究機関に存在しているが、実際の研究データ管理は個々のラボの現場に任されている」という実態が浮き彫りとなった。この現実に対するAMEDのひとつの回答が、「ラボにおける研究データ管理の指導者を育成すること」であった。

ここで注意すべきは、前述の「システム」というのは、物理的なインフラストラクチャー、つまり電子実験ノートやデータレポジトリ用のサーバのみを示しているものではないということである。もちろんそれらも整備されることが望ましいが、ここで言っているシステムというのは、実際の研究活動から個々の実験に至るプロセス管理を意味している。「AMEDとして物理的な基盤、たとえばデータを保管するサーバを揃えます」と言っているわけではなく、「研究データの品質が保たれるような継続的な品質管理活動の枠組みをラボ単位で構築することをAMEDは推奨します、そのための教育の場を提供します」ということを言っているのである。

2. データの追跡可能性

この数年は、アカデミアにおける基礎研究や臨床研

究の不正事案だけでなく、産業界における不正事案も多く報道された。未来研究支援センターの飯室と藤田は、臨床研究におけるデータの品質管理を専門とするが、これらの不正事案（疑義レベルのものも含めて）を見ていて常に抱く感想は、（不正を事前に防止できなかったことはいったん脇に置いて）そのような事案が発生した後、その原因の検証になぜこれほど多大な時間がかかるのか、なぜまっとうな報告書が出てこないのか、ということである。

治験・臨床研究における疑義であれば、監査証跡がしっかりしているという条件の下に、疑義につながる経過を辿ることができるのが原則である。アカデミアで実施する臨床試験に企業治験ほどの監査証跡がなかったとしても、プロトコル、データ定義書、固定データ、解析用データ、解析プログラムの記録等が残っていれば、疑義が突き付けられている事象について、いつ、誰が、どのような操作のために発生したのかを追跡することは可能なはずである。基礎研究の不正事案であっても、いつ誰がどのような実験を行ってどういうデータが得られ、それをどのように加工して論文に掲載されたのか、その経過を辿ることにそれほどの困難性があるとは考えにくい。

3. FFPとQRP

では、不正の経過や原因を辿ることの困難性はどこにあるのか。それは端的には「データの追跡可能性を担保する」という考え方が身につけていないことに起因する。これは、臨床試験でも基礎研究でも同じこと

である。

研究不正はいわゆる FFP として定義・分類される。そして留意すべきは、FFP は、もし故意ではないということ根拠とともに示すことができれば「研究不正」とは認定されないということである。うっかりミスも含めてそれが「好ましくない研究行為 (QRP: Questionable Research Practice)」であったということを示せばいい。裏を返せば、根拠を示すことができなければ「不正」と認定されてしまう可能性がある。故意に不正を行おうとする研究者は、ほんの一握りであろう。であれば、多くの研究者にとって対処すべきは、FFP というよりはむしろ QRP ということになる。したがって、FFP への対処ではなく、FFP/QRP を合わせたものへの対処を検討していくこととなる。ではなぜ、FFP/QRP に対して適切に対処できないのか。その理由が追跡可能性の軽視にある、というところが我々のグループにおける作業仮説の一つとなっている。

4. 研究倫理教育の限界

一方でこの数年、研究不正への対策として研究倫理教育が積極的に展開されている。各研究機関での取り組みのみならず、様々な学会や研究会で非常に魅力的なプログラムが紹介されている。これらはある一定の効果はあると思うが、それでも不正は無くならない。それはなぜか。

一つは、いくら厳しく教育しても、あるいはどれだけ厳しいルールを作ったとしても、故意に不正を働こうとする者はいくらでも抜け道を探すからである。もう一つは、QRP の場合はうっかりミスや善意に基づくデータの改変などがほとんどであり、本人が倫理的な問題性を認識しないからである。いくら倫理教育を実施しても FFP/QRP が無くならない理由はここにあるのである。

5. 不正の発生機序

では何が必要か。それは、不正の発生機序から考えるということである。FFP/QRP の機序を検討するた

めのツールとして、我々のグループでは『不正のトリアングル理論』を用いた。この理論自体は非常に古いもので、1953年に米国の犯罪心理学者 Donald R. Cressey が提唱したものである。現在でも企業不正等の基本的な分析のツールとして用いられている。我々は、本理論を用いて不正事例を分析することで FFP/QRP に対して品質管理がなぜ重要なのかを解明しようと考えた。

以上の点を踏まえ、最終的な目標は FFP/QRP の発生機序を理解し、それにシステムで対応する、ということに設定した。システムをしっかりと整備・実装することは、前述の追跡可能性に直結する。実は、研究公正の実現に際しては、研究倫理教育と研究品質管理教育はいわば車の両輪の関係にある。そのことの理解も、研究不正のメカニズムを理解していることが要求される。倫理教育に関しては素晴らしいコンテンツが充実してきている。我々は、このプログラムでも一つの車輪である「研究データ品質管理」に取り組んだということである。

Ⅲ. プログラム教材の基本的な考え方

2年間の作業の結果、プログラム教材における基本的な考え方は、以下の4点に集約された。

- 1) 主たる介入対象としての QRP は「無くすべき対象」ではなく「コントロールすべき対象」と認識する、ただし QRP への対応策は故意の FFP に対しても有効である
- 2) 研究データ管理の三原則(追跡可能性, 再現可能性, プロセス管理)を念頭に置く
- 3) 追跡可能性(と再現可能性)を可能にするためにはデータだけではなくメタデータの同定が大切である
- 4) ラボにおける研究プロセスを明確化・標準化してシステム化(チェックリスト化)する

以下に少し説明する。

1. 主たる介入対象としての QRP は（無くせるに越したことはないが）「無くすべき対象」ではなく「コントロールすべき対象」と認識する，ただし QRP への対応策は故意の FFP に対してでも有効である

前章でも指摘したことだが，どれだけ厳しいルールを作ったとしても，故意に不正を働こうとする者はいくらでも抜け道を探す．そして多くの研究者は，「自分は故意の不正などしようとは思っていない」と考えるはずである．ごく一部の似非研究者をつぶすために，厳しいルールを設定することはラボのリソースを無駄に消費するだけである．

おそらく実際には故意の FFP よりも意図しない QRP の方が実験データの品質に対する影響が大きいのではないかと考える．それはある意味，偶発的に発生するので，システムを構築してコントロールするという姿勢で対処の方が効率的である．そして，その取り組みはラボ全体の品質向上につながるものと考え

2. 研究データ管理の三原則（追跡可能性，再現可能性，プロセス管理）を念頭に置く

この三原則のうち，もっとも基本的なことは追跡可能性である．たとえば論文の図表から，当時のデータの発生源まで遡って追跡できるということである．もちろんすべての実験過程について，その記録を残すことは不可能だが，要所要所で記録を残すということをシステム化すれば，その実現は可能であると考えられる．大げさなサーバや電子ラボノートがないと不可能，というようなものではない．「どの情報」を「どこに」「どのような形式で」保管する，ということが決まっていればラボに周知されていれば可能である．

3. 追跡可能性（と再現可能性）を可能にするためにはデータだけではなくメタデータの同定が大切である

メタデータというのは，広義には「データを説明するためのデータ」を意味する．データというのはそれそのものだけでは意味がない．どのような特徴を持つ

データなのか，というデータを説明するデータ＝メタデータとともに管理すべきものである．たとえば基礎研究であれば，誰が，いつ，どのような環境下で，どのロットの試薬を用いて行った実験のデータなのか，ということ，臨床試験であれば誰が，いつ，どのデータを入力したのか，データを変更したのか，変更したのであれば変更理由は何か，などの情報がデータそのものと一緒に保管されて初めて意味をなす．

つまりメタデータは無限に発生する．何か一つ作業をすれば，そのたびに多くのメタデータが発生するのである．それをすべて記録に残すのは現時点では不可能であり，ラボごとに「最低限このメタデータは必要だ」というものを標準化していく必要があるのである．

4. ラボにおける研究プロセスを明確化・標準化してシステム化（チェックリスト化）する

システムというと，作業が自動化された工場ラインのようなものを想像するかもしれないが，そうではない．ラボにおける研究活動は，その領域によって大きく異なる．実験で扱う対象が低分子なのか高分子なのか．遺伝子レベルの実験なのかタンパクなのか，それとも細胞なのか，動物実験なのか．決まった実験プロトコルや手技のものが多いか，それとも実験系自体を構築していくことが多いのか，本当に様々である．自らのラボの実態を見直すことによってどの部分は標準化できるのか，できないのかを見極め，可能な限り標準化してプロセスを明確にし，ある程度決まった形で記録を残せるようにすることを「システム化」と称しているのである．

そして，ここは重要な点なのだが，どのような実験においても，データが発生した後から論文の図表になるまでの過程はほぼ共通である．そして実はこの部分が「ブラックボックス化」しやすい．外れ値処理，個々のデータの採否，解析モデルの過剰な当てはめ，無意識な多重検定，画像の加工など，研究に対する疑義の多くはこの部分に集中する．この部分をどれだけシステム化できるかが重要である．

システム化の過程でもう一つ大切なことがある．そ

これはラボ内の研究者教育である。ラボにおける研究活動は、ある意味、徒弟制度のような部分が色濃く存在している。一方で、前述のブラックボックス化は、それまでラボが共有していたはずの実験手法やデータ解析手法すらも個人のものに帰してしまう可能性を持っている。このようなことをできる限り明確化し、ラボの先輩から後輩に伝えていく、その教育自体をシステムに落とし込むということが必要になってきている。

IV. 不正のメカニズムとは

1. 不正のトライアル理論

前述したが、FFPは「故意によるものではないことが根拠をもって示せれば」それは不正には当たらない。言い換えれば、不正を疑われた場合に「故意にやったものではありません」と叫んだところで信じてはもらえない、信じてもらうためには「根拠」を示す必要があるのである。そのためには、不正のメカニズムを理解し、研究の過程のどこに介入できるのか、を理解する必要がある。

犯罪心理学の領域で用いられる理論のひとつ『不正のトライアングル理論』をご存じだろうか。初出が

1953年なので、かなり古い理論ではあるが、今でも現実の犯罪、不正に対する分析手法としてしばしば用いられる理論である。

『不正のトライアングル理論』は図2のような三角形のモデルとして表現されることが多い。不正が成立するためには、動機、機会、そして正当化という3つの要素が揃う必要がある、という極めて単純な理論である。しかしこれが、不正の機序を検討するためにはかなり有効なツールとなる。

たとえば、企業における「横領」事件を考えてみよう（図3「事例でみる企業不正の理論と対応」同文館出版³⁾より改変）。たとえ、動機と機会があっても、最後に正当化という一押しがなければ不正は成立しない。もちろん、機会や動機がなければそもそも不正は存在しない。

横領の対極にある医療過誤と対比させて考えてみる。医療過誤には動機と正当化が存在しない、ということは容易に理解できると思うが、それでも医療過誤が起こりうるのは「機会」が存在するからである。故意のFFPが成立するためには、不正の3要素が揃う必要があるが、QRPの場合は「機会」のみでも起こりうる、ということも納得できると思う。

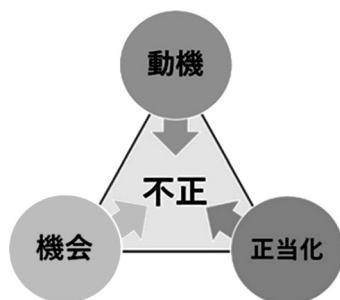


図2 不正のトライアングル

2. FFPとQRPはどのように分析されるのか

最後に、企業不正、医療過誤、QRP、FFPを対比してみよう（表1）。FFPであろうと、QRPであろうと、必ず「機会」は存在する。であれば、この機会を制御してやればFFP/QRPともに何とか対処できそうだということが納得していただけるだろうか。

FFP/QRPに対して（とくにFFPに対して）、研究倫

- | |
|---|
| <p>①動機
「借金の返済に窮している(泣きつく相手もない)」「会社・上司への強い不満(自分の能力を正当に評価してくれない)」</p> <p>②機会
「会社資金を着服できるような状況:地位、役職」</p> <p>③正当化
「これは決して盗むのではない、一時的に借りるだけだ」「これは本来自分が受け取るべき正当な対価だ」</p> |
|---|

図3 横領事件の3要素

表1 不正の3要素の比較

	企業不正 (横領)	医療過誤 (注射ミス)	好ましくない研究	研究不正
動機	借金	(なし)	(なし)	あり
機会	会計担当者	チェック手続きがない	プロセス管理/データ管理はブラックボックス	プロセス管理/データ管理はブラックボックス
正当化	一時的に借りるだけ	(なし)	・まあこれくらいなら ・オーナーシップはいつもこのようにしてるから ・リサーチカンファレンスで加工した結果を確認したけど	あり

理の立場からの介入ポイントは、この理論で言えば動機（メリット）と正当化（モラル）である。メリットがあったとしても倫理的な理性から正当化はしない、と律することができるのか、そのせめぎ合いである。研究倫理に関しては、すでにたくさんの教育コンテンツが整備されている。それでも FFP/QRP が無くならないのは、「機会」という要素が見逃されているからである。QRP がどうしても存在する。そしてそれは、「不正」とされているものの大多数であろう。そのような悪意のない「不正もどき」は気づかないうち（≒ at random）に発生する。“出来心”レベルの好ましくない研究活動、あるいはうっかりミスは、「機会」をなくしてやれば減らすことができる。そして「機会」に対しては研究室のプロセス管理＝品質管理の考え方が有効なのである。

3. 品質管理の基本

ここではデータの品質管理に話を限定する。要はどのデータとメタデータを保管するのかということだが、その目的として少なくとも追跡可能性 traceability は確保したい。そして、できれば元のデータから解析結果までを再現する reproducibility も確保したい。そしてこれらを可能にするためには、個々の研究およびラボ全体のプロセス管理がなされている必要がある。具体的な内容は、講習会にて、ということになる。

V. 最後に

本稿で紹介したプログラムは、2020 年度以降

AMED 主催の講習会として順次開催される予定である。新型コロナウイルス感染症の影響で日程は決まっていないが、決まり次第お伝えする。また、近日中に未来研究支援センターより『研究公正 副読本』を発行する予定である。そこでも、本稿と同様の内容を扱っており、ぜひ手に取って見ていただきたいと願っている。

AMED 事業は以下の研究グループで実施した。

通論 研究開発代表者 飯室 聡

国際医療福祉大学 未来研究支援センター 副センター長/教授

各論① 研究開発代表者 藤田 烈

国際医療福祉大学 未来研究支援センター 講師

各論② 研究開発代表者 岩田 洋

順天堂大学医学部 内科学教室・循環器内科学講座 准教授

研究開発分担者

永井 良三 自治医科大学 学長

笠貫 宏 早稲田大学 先端生命医科学センター 特命教授

大橋 靖雄 中央大学理工学部 人間総合理工学部 教授

中西 穂高 帝京大学 知的財産センター センター長/教授

清水 達也 東京女子医科大学 先端生命医科学研究 所長/教授

伊藤 陽一 統計数理研究所 教授
松浦 勝久 東京女子医科大学 先端生命医学研究
所 准教授
上村 鋼平 東京大学大学院 情報学環・学際情報学
府 講師

敬称略

文献

- 1) Wadman M. 医学生物学論文の70%以上が、再現できない! Nature ダイジェスト 2013; 10(11): 28-29
- 2) 日本医療研究開発機構. 2017. 平成30年度公募要領 研究データの質向上の指導者の育成プログラム開発事業. <https://www.amed.go.jp/content/000025239.pdf> 2020.5.31
- 3) デイター・クエスト, 日本公認不正検査士協会編(八田進二監修). 事例でみる企業不正の理論と対応. 東京: 同文館出版, 2011