

EDUCATION

研究倫理と利益相反

弘前大学大学院医学研究科統合機能生理学講座（日本生理学会研究倫理委員会委員） 蔵田 潔

はじめに

この2年ほどの間に、高血圧薬ディオバン[®]論文のデータ捏造問題や、2014年Natureに発表されたSTAP細胞論文に疑義が発生して以来、研究倫理に関する問題がかつてないほど社会的にクローズアップされると同時に、研究者の倫理規範が厳しく求められるようになってきた。このような問題はそれより以前からあったにもかかわらず、これだけ注目されるようになったのは、研究費獲得競争や定員削減にともなうポストの減少など研究者をとりまく環境が格段に厳しくなっていることの裏返しともいえよう。また、平成17年に動物の愛護及び管理に関する法律（以下、動物愛護管理法）が改正され、実験動物の取り扱いにも十分な倫理規範が求められるようになった。本文では、これらの話題を整理して解説するとともに、問題解決のために何をすべきかを述べようと思う。

動物実験の倫理

これまででも、またこれからも生理学における倫理問題で最大の問題のひとつは実験動物の倫理である。平成17年の動物愛護管理法改正により、それまでの対象が愛玩動物のみであったものから実験動物にも拡大されることになった [1]。この法律では、可能な限り動物を使わない実験に置き換えること（Replacement）、動物実験をやむを得ず行わなければならない場合は使用頭数を極力削減すること（Reduction）、そして動物に苦痛を与えないよう最大限の努力をすること（Refinement）の3Rの原則が盛り込まれた。ここで重要なことは使用頭数の削減とは実験毎に必要な頭数の最小限を求めるものであり、仮に動物実験の総数

が増えれば、機関あたりの年間に使用する実験動物は増えることもありうることである。

この法律にもとづき、大学等の研究機関では所管の文部科学省が指針（ガイドライン）を制定した [2]。このガイドラインに基づき「自主的」に学長等を最高責任者として動物実験委員会を整備し、動物実験の審査や管理運営を行うことになった。この自主管理あるいは「機関管理」は個々の研究機関が独自にそのあり方を定めているために、それぞれが適切なものであるかの検証が重要である。現在、機関相互の査察が行われているが、動物愛護管理法は概ね5年毎に見直されることになっており、機関管理も常に点検と改善が必要である。

最近の動向として、Refinementの重要な項目として、推奨される麻酔方法についてご紹介したい。従来では動物実験の麻酔薬としてペントバルビタールが広く用いられてきた。しかし、ペントバルビタールには催眠作用はあるが鎮痛作用のないことが薬理学の教科書にも明瞭に記載されていること、また麻酔深度のコントロールが困難で安全域が狭く、覚醒するまでの時間も長いことから、現在の動物実験に求められる麻酔薬としては適切ではなくなっている。推奨例として、ラットやマウスの麻酔には、塩酸メドミジン（動物用劇薬）0.15mg/kg、ミダゾラム（向精神薬）2mg/kg、酒石酸ブトルフェノール（劇薬）2.5mg/kgの三種混合麻酔薬があげられる [3]。また、サルではケタミン（麻薬）筋注による麻酔導入後、笑気とイソフルランによる吸入麻酔を呼吸管理下で行うことが望ましい。また、ディプリバンによる全静脈麻酔も推奨できるが、ディプリバンだけでは鎮痛作

用が十分ではないのでケタミンとの併用が必要である。

研究不正

2014年1月にNature誌に発表されたSTAP細胞論文2編への疑義が発生してから、2015年になってもその収束をみていない。その後‘Collateral Damage’と題する特集記事[4]がNature誌2015年4月30日号に掲載され、事件の舞台となった理化学研究所(特に神戸CDB)をとりまく状況、とりわけSTAP細胞に関係していない多くの研究者にも厳しい目が注がれている現状について述べられている。筆者として問題を整理すると、論文の発表の前と後の二点に焦点を当てられるのではないかと思う。まず、Nature誌発表まで、すべてがSTAP細胞は存在するという前提に立っており、その存在に関する内部の確認が十分ではなかったことである。生き馬の目を抜くような分野では、このような秘密主義にならざるを得ないことはある程度理解できるが、内部での検証に不備があったことについては組織として非常に問題があったと言わざるを得ない。第二に、Nature誌発表後にデータの捏造など「論文不正」が疑われた後、理研は調査委員会を立ち上げ調査を行ったが、例えば中間報告ではSTAP細胞の存在を証明するはずの1枚の図に別々の画像データが組み合わせられたことは認めたものの、「このような行為が禁止されているという認識が十分になかった」あるいは「このようなデータをその真正さを損なうことなく提示する方法についてNature誌が指定していることを認知していなかったともうかがえる点がある」とあるように、あたかもケアレスミスであるかのような結論を出している。さらに、STAP細胞が実在するかについてその後も約半年にわたって検証実験が行われたことは周知の通りである。このような一連の対応は、生命研究のトップともいべき理研において、研究不正の発生の防止と、研究不正が疑われた時の対応に対するガバナンスが十分ではなかったか、あったとしても機能しなかったと言われても仕方がない。

一方で、文部科学省の対応は速く、2014年8

月26日には「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」が大臣決定され、研究機関における研究不正へのガバナンス強化を求めている[5]。このガイドラインにもとづき、各研究機関は不正行為対応のための改革を行い、平成27年度(2015年4月)からの実施が求められている。

利益相反

利益相反とはConflict of Interestの直訳であり、特に国立大学の法人化以降に大幅に進められてきた産学連携研究において、研究費や寄付金などが公的な存在である大学や研究機関、学術団体などに流入する結果、公的利益を有するはずの研究結果が当該企業と連携研究者との私的利益によって歪められる状態のことをいう。最近の重大事例をあげると、高血圧薬ディオバン®の効果に関する論文が日本の複数の大学から発表されたが、その論文作成にあたってデータの捏造があったとされる問題である。この問題は学会大会や学会誌における発表が学会による「お墨付き」として宣伝に用いられることを意味している。そのことから、論文不正の問題はそれを行う研究者のみならず、学会側も大きな責任を有している。そのため日本医学会は生理学会を含む百以上の分科会を集めて利益相反会議を行うとともに、各学会での利益相反指針を策定することを求めている[6]。日本生理学会は2014年に利益相反指針を定め、大会や学会誌における発表に利益相反があるかを発表者全員が自己申告することを求めることとした[7]。正しく利益相反を申告することで利益相反による研究不正が行われていないことを示し、結果として研究者自身が守られることをご理解いただきたい。

不正を防止するには

研究不正は今に始まったことではなく、近代科学の歴史とともに常に存在しているといってもよい。研究成果がセンセーショナルであればあるだけそれまでの研究が密室化し、研究規模が拡大し研究室がいわば工場化する中で、不正を防止する

ことが如何に困難であるかを物語っている。現在も、大半の科学者がその良心にもとづいて研究を行っていることには疑いがないが、それが外部からみて適切なものであるか、客観的な検証を求められる状況に置かれている。そのためにも、研究指導を行う者の責任はこれまでになく重くなっていると同時に、若手もまた自分の目の前の狭い領域の課題をこなすだけでなく、より広い視野のもと、自分の研究の意味を深く考え自覚することが必要であろう。

利益相反の有無：なし

文 献

1. 動物愛護管理法. https://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/1_law/
2. 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針. http://www.mext.go.jp/b_menu/hakusho/nc/06060904.htm
3. 規程と解説 | 東北大学動物実験センター. <http://www.clar.med.tohoku.ac.jp/regulations.html>
4. Cyranoski D: Collateral Damage. *Nature* **520**: 600–603, 2015
5. 文部科学省「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」の決定について. http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/08/1351568.htm
6. 日本医学会分科会利益相反会議. <http://jams.med.or.jp/coi/index.html>
7. 日本生理学会会則. <http://physiology.jp/society/constitution/>

「教育のページ」は学部学生、大学院生、ポスドク、教員などを対象に、生理学教育に関する取り組みや意見を紹介することを目的としています。原稿は Web（日本生理学会ホームページ）上にも掲載されます。皆様のご投稿をお待ちしています。投稿規程は http://physiology.jp/magazine/contribution_rule/ をご参照ください。