

「STAP 論文問題私はこう考える」

静岡県公立大学法人理事長
京都大学大学院医学研究科客員教授
本庶 佑

質問 1

STAP 細胞とはそもそも何でしょうか。またどうしてこれだけ話題になるのでしょうか。

答え 1

イモリは片腕を切っても再生できますが、ヒトではこんなことは起こりません。イモリの細胞のように再生能がある細胞が作れないかというのは再生学の夢です。STAP 細胞とは、普通のマウス細胞に刺激を加えて作られた再生能のある細胞です。その刺激とは弱酸にさらすことや細い管を通して圧力をかけるなどの単純なことです。山中教授が確立した iPS 細胞を作るには 4 個の遺伝子を外から導入して発現させる必要がありますが、それに比べて、はるかに手軽に分化細胞から再生能を持つ細胞ができるということから、再生医療が早く可能になるのではないかと注目を浴びました。

STAP 細胞の定義は「刺激により普通の細胞が変換して生じた万能性細胞」ですから、体の中に極めて少数存在することが知られている万能性を持った細胞（幹細胞）が刺激処理で「選択的に増えた」のではないということが新発見かどうかのポイントです。

質問 2

簡単な刺激で STAP 細胞を作ることができたというネイチャーに発表された論文を読んでその科学的根拠に納得しましたか。

答え 2

論文に記されたことが全て事実として読み、STAP 細胞が「選択」ではなくて「変換」で生じたということが科学的に証明されているかに注目しました。STAP（未分化）細胞に分化細胞に存在する特別な目印がそのまま見つければ「変換」を証明することができます。通常細胞が分化状態を変えるときには、性質が変わりますから、その過程でも変化しない目印は非常に限られています。著者たちは T 細胞（免疫細胞）では細胞ごとに T 細胞受容体遺伝子の異なる組換えが起こることを利用し、この遺伝子組換えが STAP 細胞にそのまま保持されるかどうかを見る

実験を行いました。この目印が STAP 細胞に残っていることを示せば、STAP 細胞が分化細胞由来であることが証明されます。更に、その STAP 細胞の万能性の最も確実な証拠は、STAP 細胞とそれから生まれたネズミの体の細胞が同じパターンの組換え遺伝子を持つという証明です。

ところが、この論文の中のデータでは、刺激で生じた STAP 細胞を含む細胞集団の中に T 細胞受容体遺伝子が組換えを起こした（つまり分化した）T 細胞が混在していることしか示されていません。STAP 細胞から再分化させた奇形腫やネズミの細胞中の T 細胞受容体遺伝子の解析データが示されておられません。不思議なことに方法を記載した部分にはこの実験を行ったと書いてありますがそのデータがありません。このような不完全なデータと論理構成の不備は論文を読めば、すぐに判断できます。簡単に言いますと、私は物理的刺激や酸にさらすことによって分化した細胞が STAP 細胞に変換し、それからネズミが生じたという科学的根拠がこの論文中には提示されていないと考えました。

質問 3

STAP 細胞論文にデータの切り貼りがみつきり捏造疑惑が浮上しました。この事実から論文が捏造されたということになるのでしょうか。

答え 3

そう単純ではありませんが、まったく関係のないデータを別の論文から持ってくるとか、ネズミの組織の写真がまったく関係ない実験からコピーされたとすれば、データの捏造ですし、このデータが論文の論理の核心なら論文自体捏造です。当然、同一著者の他の論文への信頼も揺るぎます。一方、データの加工ということは多くの論文である意味で避けられないところがあります。例えば、顕微鏡下で見た写真の中で自分の考え方に合うと思われる一部分の場所を拡大したり、その部分を集めてくるという作業は意識的・無意識的に係わらず多くの研究者たちが行うことだと思います。通常はそれが意図的な変更でないことを別の方法で検証したデータをつけます。読む方としては当然そういうことも計算に入れて論文を読む必要があります。

質問 4

捏造疑惑が報じられた後、理研に調査委員会が設置されましたが、比較的短期間で画像の捏造を中心にして小保方氏が捏造したと結論を出しました。これについてはどう考えますか。

答え 4

論文が捏造かどうかの本質は画像処理の問題だけではありません。論文の科学的根拠がどうであり、そこに対してどのような意図が働いたかどうかです。客観的データを積み上げて論文全体の評価を行い、著者全員の貢献の内容に応じて責任を明確にさせる必要があります。

質問 5

結論として今回ネイチャーに発表された STAP 論文は捏造と考えますか。

答え 5

この論文において、最も重要な点は STAP 細胞の定義に係わるころだと考えます。即ち、T 細胞受容体遺伝子の再構成のパターンが STAP 細胞の中にきちんと見つけられ、この目印が再び分化して生じた様々な組織の中にも同一の遺伝子再構成が見つけられるかどうかという点です。ですから、著者らは記者会見で遺伝子の再構成があったと主張しました。

実は、大変驚いたことに再現性に疑問が浮上した後に(3月5日)小保方、笹井、丹羽によるプロトコール即ち STAP 細胞を作成するための詳細な実験手技を書いたものが、ネイチャー・プロトコール・エクステンジというネット誌に発表されました。これには、STAP 細胞として最終的に取れた細胞には T 細胞受容体の再構成が見られなかったと明確に書いてあります。もしこの情報を論文の発表(1月30日)の段階で知っていたとすると、ネイチャー論文の書き方は極めて意図的に読者を誤解させる書き方です。この論文の論理構成は該博な知識を駆使して STAP 細胞が分化した細胞から変換によって生じ「すでにあった幹細胞の選択ではない」ということを強く主張しております。しかし、その根本のデータが全く逆であるとプロトコールでは述べており、捏造の疑いが高いと思います。

捏造かどうかの検証として、最も急いでやらなければならないことは、やったと書いてありながらデータが示されていない STAP 細胞から生まれた動物の細胞中の T 細胞受容体遺伝子の塩基配列の分析、またすでに存在している STAP 細胞の塩基配列を調べることです。これを公表すれば、STAP 細胞という万能細胞がリンパ球か

ら変換したのかどうかに関しては明確な回答が得られます。その結果で意図的な捏造があったかどうか確認できます。

質問6

捏造があった場合には、著者の責任はどのように考えますか。

答え6

論文が発表された後、捏造を含む重大な誤りが見つかった場合には著者全員がその仕事の内容に応じて責任を負います。現時点では捏造であるということは誰も認めていません。これに関しては客観的な証拠で検証していく必要があります。筆頭著者だけが責任を負うというのは公正な判断ではありません。まず小保方はこれまであまり多くの論文発表をしていませんので、この論文の作成と実験、プロジェクトの企画にも関わっていた上司の責任は最も重いはずですが、ネイチャー論文には誰が何をしたか明示されています。小保方と笹井は同じ役割です。つまり、論文を書き、実験を行い、プロジェクトを企画したと記されています。丹羽はプロジェクト企画を、若山は実験をしたと書いてあります。また、STAP 細胞作製法について 2013 年 10 月 31 日に国際特許が申請されております。その時点でこの特許の発明者として名前が挙がっている人は小保方のみならず、理研では若山、笹井、東京女子医大の大和、ハーバード大学のバカンティ兄弟、小島です。この方々はコンセプトや実験に係わったということです。例えば犯罪において実行者と指令者がいた時、実行者のみが責任を負うということはありませんので、論文の論理構成を行い、これに基づいて論文を書いた主たる著者には重大な責任があります。

質問7

この論文を理研がプレスリリースしたときにどのように感じましたか。

答え7

論文の発表に際してプレスに中身を分かりやすく公表するということは大学でも広報活動のひとつとして行われます。しかし今回のような大々的な舞台設定はひとつの科学的論文を公表するには異例のことに思えました。

質問 8

そもそも科学的に論文の評価をするという事は、どのように行われるのでしょうか。

答え 8

通常、科学的論文は世界中の研究者に見て評価してもらうために雑誌に投稿し出版します。雑誌には色々な種類がありますが、ネイチャーのような商業誌では、研究者が雑誌社の中におりませんので、出版に値するかどうかの評価を外部の研究者に無料奉仕で委託しております。通常2～3名に頼み、そのコメントは著者に匿名で伝えられます。一方で学会が主体となって出版している雑誌では雑誌の編集委員と外部の評価者との両方の意見によって論文を出版するかどうかが決めます。STAP 細胞論文の評価をした人が誰かは知りませんが、極めて評価の基準が甘かったと言わざるを得ません。しかし論文は雑誌に公表されたら、高い評価が得られたということではありません。実際の評価は公表のあと、多くの研究者に読まれ、論理と実験の検証、追試、あるいは他の事実との整合性など様々な観点で評価が決まります。

私の大雑把な感覚では論文が公表されて1年以内に再現性に問題があるとか、実験は正しいけれども、解釈が違ふとか、実験そのものに誤りがあるとか言った理由で誰も読まなくなる論文が半分はあります。2番目のカテゴリーとしては、数年ぐらいいろいろ議論がされ、まともに話題になりませんが、やがてこの論文が先と同様に様々な観点から問題があり、やはり消えていくものが30%ぐらいはあるでしょう。論文が出版されてから20年以上も生き残る論文というのはいわゆる古典的な論文として多くの方が事実と信じるようになる論文で、まず20%以下だと考えております。中には最初誰も注目しなかったのに5～10年と次第に評価が上がる論文もあります。

重要なことは雑誌に公表された論文をそのまま信じてはいけないということです。私は大学院の指導教官であった西塚泰美先生(元神戸大学長)から「すべての論文は嘘だと思って読みなさい」と教えられました。まず、疑ってかかることが科学の出発点です。教科書を書きかえなければ科学の進歩はありません。しばしば秀才が陥る罫ですが論文に書いてあることがすべて正しいと思い一生懸命知識の吸収に励むあまり、真の科学的批判精神を失うという若者が少なくありません。

質問 9

今回の STAP 論文不正疑惑に対する理研の対応についてどのように考えますか。

答え 9

今回、多くの研究者は理研の対応は大学の対応と非常に違うという感覚を持ちました。基本的に論文発表の活動は研究者それぞれの活動ですから、研究者が責任を負うものです。まず、理研 CDB が事実を解明し公表することです。

全体的な印象ですが、理研は科学者より官僚主導の組織として動いているような気がいたします。例えば、CDB に対する 2012 年 5 月の国際外部評価委員会の勧告書（英文）がホームページに掲載されていますが、その日本語版では英文勧告 6 項目中の以下の 3 項目が入っていません。（1）山中研と iPS 研究について協調的関係を構築すること（2）次期センター長の決定まで新たな独立研究者を採用しない（3）2名の副センター長体制を維持すること。CDB がこの三項目を守っていれば、小保方氏のユニットリーダー採用もなかったはずですが、恐らく日本語しか見ない人が統括しているのでしょう。大学ではまず日本語版を作らないでしょう。理研はほぼ一つの旧帝大クラスの予算と人員を持っております。理事長がすべての組織の中身まで掌握できるとは到底考えられません。責任所在の体制をはっきりさせることが必要です。理研の体制的問題点については日経電子版(2014年5月12-15日)に問題分析の詳細解説があります。

一方、大学の対応がすべて良いわけではありません。すでによく知られているように東京大学においては2年前にもっと大規模な類似の問題が発覚しましたが、教授は辞職したものの未だ最終報告もされていません。

質問 10

今回の事件の反省と合わせて今後の日本のライフサイエンスの将来はどのように考えますか。

答え 10

戦後、日本のライフサイエンスは順調に発展してきました。とくに私が米国から帰国した 1970 年代の末から国の経済が発展したこともあり研究費は順調に増え、設備も著しく向上し、成果はそれにほぼ見合う形で上がってまいりました。実は日本のライフサイエンスは生化学を中心にして戦前から高いレベルの研究成果を積み重ねております。例えば明治時代にビタミン B1 を発見した鈴木梅太郎など、世界を驚かすような研究がたくさんあります。ものごとを突き詰め物質の構造や特性を

明らかにする生化学の研究は日本人の生真面目な性格に合っていたのではないかと思います。

2000 年以降、生命科学はゲノム解析、メタボローム解析、プロテオーム解析などの巨大科学的な技術革新によってますます大きな発展を遂げました。この結果ひとつの分子からだけ眺めて生物を理解するということはもはや無意味となりました。広い視野を持って生物の全体像が見れるような若い研究者を育てていく必要があります。このためには、もう少しどっしりとした研究環境を作ることが重要です。実は米国でもライフサイエンス予算の縮小により研究者の間で過当競争が起きており、優秀な若手研究者が研究費を獲得できないという大変な悲劇が起きています。これに対して今年初めにアメリカ学士院紀要(PNAS)に投稿されたヴァーマス博士ら著名な4名の研究者による問題提起論文では生命科学への投資が恒常的に増え続けるという従来型の仮定に立った研究環境の構築を止め、長期的にゆっくりとした学問環境を作るという提案がなされ大きな議論を呼んでおります。

また5月の初めにフランスに行ったとき、フランス政府が全国8つの大学に1500億円の基金を付与し、各大学が基金の果実で独自の研究を支援する仕組みを始めたのは非常に印象的でした。この仕組みですと基金は残りますから、基本的に米国の私立大学のように大学がじっくりと力をつけていくための安定した資金源となります。日本で行われているような5年間の出口志向のプロジェクトを次々に打ち出すことでは息の長い研究は出来ません。理研の多くの研究者のように1年毎の契約更新という中では、若い研究者が落ち着いて研究ができないという弊害があります。研究は何よりも人を育てることが重要です。

PD-1抗体は抗がん薬として巾広い種類のがんに対して臨床治験で有効性が明らかになっています。PD-1抗体によるがん治療は昨年にサイエンス誌が選んだ全科学分野における飛躍的成果の第1位(ブレークスルー)に選ばれました。PD-1の発見は、1992年私の研究室でまったく偶然の機会に起こりました。その後、動物実験でPD-1抗体によるがん治療の有効性を証明し、ヒトの抗がん剤として間もなく世に出るようになるまで22年が過ぎています。このような長いスパンの研究支援を考えていく必要があります。