

医学生物学研究的 再現性を改善するために

A call for action to improve the reproducibility of biomedical research

IAP for Health加盟アカデミーからの行動要請



the interacademy partnership

医学生物学研究者のコミュニティの中で、研究成果の再現性を改善する必要があるという議論が進んでいます。これは、科学の発展を進め、臨床応用を加速し、投入された研究資金に最大限に応えられるようにするためです。国内・国際を問わず、健康状態が向上してきた多くの原因は、医学生物学研究的の知見に基づいています。ですから、研究の進展ができるだけ効果的になされていくことが重要です。

はじめに

科学の活動は、再現性と信頼性の高い調査研究に依存しています。しかし、多くの医学生物学研究で再現性が欠如していることについて、科学界と一般メディアで不安が広がってきています^{i,ii,iii}。

研究では、同様の条件下で繰り返して同様の結果が得られない場合には「再現不可能」とみなされます。科学的研究は、仮説を検証し生成するための実験を行うことを含む作業です。これらの実験の結果は、収集分析され、解釈され、その後、論文出版を通じて、より広い研究コミュニティと共有されます。仮説が洗練されていき、また新しく生成し、試され、既存の知見の上に構築されていくことで、科学は進んでいきます。このような進歩には、再現性のある知見による厳密な研究活動が必要です。しかし、実際は必ずしも再現性のある知見に基づいていない場合があるようです。もっとも、再現ができないという事態は、正当な理由のために発生する可能性も多くあります。例えば、研究で扱った生物学的なシステムにおける自然の変動に起因することもあります。しかし、現在みられる再現性がない事態の規模は、そうした範囲から予想されるより大きいのではないかと懸念が、起こってきているのです。これは、例えばデータがねつ造や

改ざんされているというような、科学における不正行為に起因する可能性もあるかもしれませんが、実際にはそのような例は稀であることが証拠から示唆されています。再現できない結果の原因としてもっと一般的なものは、例えば、疑問の余地がある、または不十分な、研究デザインや実施です^{iv,v}

- 方法論の詳細が、不完全にしか報告されていないこと。
- 不十分な実験デザイン、方法論および/または実施。
- 不適切な統計分析。

研究成果が再現できない場合は、科学の進歩を妨げるだけでなく、臨床応用を遅れさせ、貴重な資源の浪費につながります。また、医学生物学の評価をおとしめ、その結果に対する一般社会からの信頼を低下させます。国際的に、健康状態の改善は、その多くを医学生物学研究的の成果に負ってきています。したがって、その成果が確実で、再現性があり、信頼ができることは極めて重要なのです。

科学は国際的な活動です。この問題はどこか一国だけの問題ということではなく、世界的な協力と連携により対処する必要があります。IAP for Healthを構成する各アカデミーは、したがって、国内および国際レベルの両方で、医学生物学研究的の活動を改善するための努力を促し活発にするために、理想的な立場にあると考えています。

i Van Noorden R (2011). *Science publishing: the trouble with retractions*. Nature, 478, 26–28.

ii The Economist (2013). *Unreliable research: trouble at the lab*. <http://www.economist.com/news/briefing/21588057-scientists-think-science-self-correcting-alarming-degree-it-not-trouble>

iii The Lancet (2014). *Research: increasing value, reducing waste*. <http://www.thelancet.com/series/research>

iv Fanelli D (2009). *How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data*. PLOS ONE 4(5). doi: 10.1371/journal.pone.0005738

v John LK, Loewenstein G & Prelec D (2012). *Measuring the prevalence of questionable research practices with incentives for truth telling*. Psychological Science. doi: 10.1177/0956797611430953

背景

John Ioannidis教授は2005年の論文で、ほとんどの研究デザインによる結果は、正しいよりも間違っただけの結果に至る可能性が高い、と論じました^{vi}。ただし実際には出版された文献における非再現性の正確な程度を定量化することは、困難です。これまでのところ、入手可能なのは限られたデータだけですが、一つの例は、「再現性プロジェクト：心理学 Reproducibility project: psychology」です。これは2015年に出版されたもので、心理学の100の研究を選び、結果を再現しようとした研究です。その結果、条件間の差の値は平均して、発表されていた差の半分でした。また、発表されていた内容の97%において統計学的有意差があったと報告されていたところ、この再現性実験の結果では統計学的に有意な差があったのは36%にとどまりました^{vii}。他の例は、産業界から出された内容ですが、創薬プログラムの基礎を形成すべき文献の報告内容に、再現性がなかった場合の問題について論じられています。^{viii, ix}

アカデミーによるこれまでの取り組み

IAP for Healthを構成するアカデミーはこの問題に注目し始めています。全米科学アカデミー (The US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) は2014年に「動物と動物モデルでの研究で再現性の問題」というワークショップを開催しました^x。世界から研究者が集まり、再現性のない結果に至る可能性のある動物ベースの研究について多くの側面を探求し、実験の計画、設計、実行を向上させるための視点を考案しました。結果として方法論のすべての詳細を報告する重要性を強調し、研究における動物の管理と使用に関する報告の調整された原則の確立を勧告しました。

2015年4月には、英国医学アカデミー (the UK Academy of Medical Sciences) が、英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議 (BBSRC)、英国医学研究審議会 (MRC) とウェルカム・トラストとの共同シンポジウムを開催しました。この会議による報告書は、再現性が不十分であることについて、その原因は単一ではなく、「一つの方法ですべてが解決できる」ような対処はない、と結論しました^{xi}。代わりに、次にあげるようないくつかの方法が、再現性がない状態を改善するかもしれないとしました：

- 方法とデータに関して、より大規模な公開と透明性を実現すること
- 例えば共同研究を通じて、他の専門家からの助言をより十分に活用すること
- ふさわしい種類の情報が論文に含まれていることを確実にする出版ガイドラインの策定
- 論文出版における新しいアプローチの可能性。例えば、研究プロトコルを事前に登録しておき、出版後に元の計画と比較できるようにする。これまでの研究を継続的に評価することを奨励するような出版後のピアレビュー。重要なのは、他の研究者が実験を再現できるように、厳格に方法を報告すること。
- 標準化や、品質管理測定によりよい活用：ケースによっては自動化さえ考えてもよいかもしれない。

具体的な対策の実現を推進し、最終的に再現性を向上させるための包括的な可能性には、例えば次のようなものがあるでしょう：

- 研究方法、デザインや統計の専門知識を向上させるために、すべての職階にいる関係者を教育・訓練すること。
- 研究者間で、再現性の重要性と、その実現方法について意識を向上すること。
- 「確実な科学」と、「研究知見の妥当性」を優先できる医学生物学的研究の環境と文化。
- この課題をコミュニティの中でも外でもオープンに議論するための、研究者側の積極的な取り組み。



vi Ioannidis JP (2005). *Why most published research findings are false*. PLOS Medicine 2(8), e124.

vii Open Science Collaboration (2015). *Estimating the reproducibility of psychological science*. Science 349(6251).

viii Prinz F, et al. (2011). *Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?* Nature Reviews Drug Discovery 10, 712.

ix Begley CG & Ellis LM (2012). *Drug development: raise standards for pre-clinical cancer research*. Nature 483, 531–533.

x <http://www.nap.edu/catalog/21835/reproducibility-issues-in-research-with-animals-and-animal-models-workshop>

xi Academy of Medical Sciences et al. (2015). *Reproducibility and reliability of biomedical research: improving research practice*. <http://www.acmedsci.ac.uk/researchreproducibility>

提言

IAP for Healthは、これらのアカデミーやそのほかの先行する取り組みによる結論を強く支持し、この重要な問題に注意を喚起し、医学生物学研究的再現性を改善する方法を見出します。IAP for Healthの構成アカデミーには、各国や国際的なアカデミアや科学界のリーダーが含まれていて、主要な利害関係者、政策立案者や公共への重要な意思疎通のルートを持っています。これらの人々は、より良い研究の実践を積極的に促進するために、その立場を活かしていく必要があります。

この声明に署名するにあたって、IAP for Healthの構成アカデミーは、次のことを承認しています：

- 研究成果の適切な再現性が、科学の進歩のために非常に重要であること。各国や国際的な健康状態を向上させるための政策決定においては、入手可能なうちで最もよい証拠に基づくこと。研究の価値と資源の有効な活用は、最も確実な科学によってのみ最大化されること。
- 再現性のなさは一つだけの原因によるのではなく、それに対処する方法も複数であるということ。これらの方法は多くの利害関係者の多様な行動に依存するという。例えば：
 - 大学と研究機関は、特に人事選考の際には、「方法の確実性」を、「知見の新規性」と同等に評価するという文化の変化を受け容れる必要がある。研究組織は研究の質を高める基盤（例えば、電子的な研究ノート、質を評価するシステム）の利用や、専門家のアドバイス（例えば生物統計で）の活用を後押しするべきである。
 - 資金提供者は、研究プロセスの最初に、再現性のある研究を方向付けるためにその立場を活用するべきである。例えば、研究デザインを厳格に検討し、バイアスを最小化したり、統計的検出力を改善したりするなど。
 - 出版社やジャーナルの編集者は研究方法、結果、そしてデータのより強い公開性と透明性を実現するべきである。そして、十分な研究に基づくのであれば、再現性を確認する内容、中立的あるいはネガティブ・否定的な結果も、出版しようとするべきである。ピアレビューでは、結果がもたらす興奮よりも、特に科学の質に注目するように、一歩踏み込むべきである。このためには、例えば著者名や所属を知らせずにピアレビューを実施するなど、バイアスの可能性を減らす方法の実施もありうる。
 - 研究者は、必要な場合には関係の科学コミュニケーターとともに、その結果を正確に伝える責任がある。また、再現性を確認しようという動きがある際にはオープンなコミュニケーションと対話に加わる責任がある。

各国のレベルでは、IAP for Healthの構成アカデミーは、再現性を向上する努力の中で果たせる可能性のある最も効果的な役割を確立するために、それぞれのリーダーシップの範囲の中でこの課題を考慮する必要があります。例えば：

- 再現性を低下させるような動きや、そのありうる原因について、関心を高めること。はじめは、重要なリーダーシップの役割を果たすべきアカデミーの選ばれたメンバーの中で、しかし、さらには若手研究者を含む、より広い医学生物学研究コミュニティ、そしてより広い社会に広げていくこと。
- 再現性に対する関心を高め、研究の実践を向上させるのにとるべき方法を議論するために、各国の利害関係者たちに会うこと。これは研究資金提供機関、出版社、研究機関、専門集団のリーダーを含む。可能な場合には、IAP for Healthの構成アカデミーは、これらの利害関係者の間の議論をコーディネートする機会も探る。
- 研究の確実性を、そのオリジナリティと同等に評価するような、研究の環境と文化の重要性を広めていく。
- 解決策の発展と実現のために、医学生物学研究コミュニティが確実に議論に加わることを支援する。
- 研究デザインと誠実さの最適な基準について、教育と訓練を支援する。

科学は国際的な活動であり、再現性は、協力と協調を通じて実現していくべき国際的な課題です。したがって、各地域あるいは国際的なレベルで：

- 各地域のアカデミーによるネットワークを含むIAP for Healthの構成アカデミーは、再現性という課題に注意を喚起し、研究活動を向上させる方法を広め、さらにこの取り組みを進める経験を共有するために、ともに活動すべきです。
- IAP for Healthは、各国レベルの構成アカデミーとともに、国際的な研究資金提供者や出版社・編集者といったパートナーの間で、再現性の問題にどのように取り組むかという議論を後押しする国際的な科学コミュニティの動きに、必要な場合には議論を促す機会を探るためにも、加わるべきです。



ワーキンググループ

- Professor **Dorothy Bishop**, United Kingdom (Chair)
- Professor **Alejandro Federico de Nicola**, Argentina
- Professor **David L Vaux**, Australia
- Professor **Hajera Mahtab**, Bangladesh
- Professor **Umberto D'Alessandro**, The Gambia
- Professor **Gerd Heusch**, Germany
- Professor **Gita Ramjee**, South Africa
- Professor **Nadira Karunaweera**, Sri Lanka
- Dr **Story Landis**, USA

The InterAcademy Partnership for Health

IAP for HealthはInterAcademy Partnership (IAP)を構成するネットワークです。

78の医学アカデミーや医学セクションを持つ科学や工学のアカデミーが加盟しています。IAP for Healthの役割は重要事項に関する合意文のリリースを含めた国際的な保健の向上です。IAP for Healthによるステートメントは、この内容を含めて、メンバーアカデミーが指名する専門家からなるワーキンググループによって準備され、ネットワークの半分以上のメンバーアカデミーによって承認された後にリリースされています。

Additional copies of this statement can be downloaded from:
<http://tinyurl.com/IAP-Reproducibility-Statement>



the interacademy partnership

IAP for Health

ICTP Campus, Strada Costiera 11, 34151 Trieste, Italy

Tel. +39 040 22 40 681

E-mail: iamp@twas.org

Url: www.iamp-online.org

www.interacademies.org

A call for action to improve the reproducibility of biomedical research

2016年8月31日までに本声明を承認したアカデミー :

1. National Academy of Medicine (Buenos Aires)
2. Australian Academy of Science
3. Bangladesh Academy of Sciences
4. Federation of European Academies of Medicine
5. *Académie Royale de Médecine de Belgique*
6. *Academia Nacional de Medicina*, Brazil
7. Brazilian Academy of Sciences
8. Cameroon Academy of Sciences
9. Canadian Academy of Health Sciences
10. *Academia Chilena de Medicina*
11. Chinese Academy of Engineering
12. Croatian Academy of Medical Sciences
13. Academy of Sciences of the Czech Republic
14. Academy of Sciences of the Dominican Republic
15. Council of Finnish Academies
16. *Académie Nationale de Médecine*, France
17. *Académie des Sciences*, France
18. Georgian Academy of medical sciences
19. Union of German Academies of Sciences and Humanities
20. German National Academy of Sciences, Leopoldina
21. *Academia de Ciencias Medicas, Fisicas y Naturales de Guatemala*
22. Hungarian Academy of Sciences
23. Academy of Medical Sciences of Iran
24. *Accademia Nazionale dei Lincei*, Italy
25. Science Council of Japan
26. Kenya National Academy of Sciences
27. Academy of Sciences Malaysia
28. Hassan II Academy of Science and Technology
29. Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences
30. Nigerian Academy of Science
31. National Academy of Science and Technology, Philippines
32. Academy of Medical Sciences of Romania
33. Slovak Academy of Science
34. Academy of Science of South Africa
35. National Academy of Sciences of Sri Lanka
36. Sudanese National Academy of Sciences
37. Royal Swedish Academy of Sciences
38. Swiss Academy of Medical Sciences
39. Tanzania Academy of Sciences
40. Turkish Academy of Sciences
41. Academy of Medical Sciences, UK
42. African Academy of Sciences
43. Caribbean Academy of Sciences
44. Islamic World Academy of Sciences
45. TWAS - The World Academy of Sciences
46. World Academy of Art and Science