

一部メディアでの報道について

先般一部メディアが報じた、N-NOSE 並びに弊社ガバナンス、また代表取締役を糾弾する記事について弊社内にて精査した結果、事実と異なる記載を多数確認しました。その多くは、記者の思い込みや知識不足により書かれたと推察しますが、中には看過しがたい重大かつ悪質な「誤情報」も含まれておりましたので、ここに当該箇所を指摘すると共に訂正いたします。

本来、科学の議論はそのルールに則って行うべきものですが、今回の記事は大きく逸脱しています。後述する「計算ミス」によって導き出した「感度 13%」という数字をあたかも動かしがたい証拠のように掲げ、さらに、弊社に批判的な関係者の一方的な証言や資料等で塗り固めるといった印象操作によって、ありもしない捏造や不正をでっちあげる記事内容とその取材手法は極めて悪質です。

弊社のみならず、今後の科学界の発展のためにも、事実無根の誹謗中傷情報を流布した行為と対象者に対しては、速やかに法的手段を取ります。

まずは本稿をご高覧いただき、公正な判断に役立ててくださいますよう切にお願い申し上げます。

特に看過しがたい「誤情報」は以下の通りです。(各項の詳細並びに他の誤り等については、後ろのページでできる限り丁寧に解説していますのでご参照ください。)

誤： 実用化後の N-NOSE の感度は 13%

正： 実用化後、N-NOSE の感度は臨床研究時(86.3%)と変わらない

この誤情報は、2023年6月24日に福岡県で開催された「日本がん検診・診断学会総会」での「N-NOSE 受検後のがんが見つかった人は 333 人中 8 人」という発表をもとに、当日座長を務めていた別の医師が計算して導き出した数字です。検証した結果、「母集団の特異度を誤り」、また「PET-CT の感度を考慮していない」という二つのミスを犯していることが判明しました。なお、333 人中 8 人(がん発見率 2.4%)というのは他のがん検査と比較して高いにも関わらず、記事中ではあたかもそれが低いかに書かれています。本データは第三者が「N-NOSE が実社会で使われたときの精度」を検証し学会で発表したものであり、検査の精度についての最終的な結果を示すものです。

弊社は、取材時にこの事実を説明し、記者は理解を示しておりましたが、正さないまま「衝撃の学会発表」と銘打ち報道しました。

その後、この数字は5日間に及ぶ「N-NOSEの精度疑惑」の記事をミスリードし続けましたが、そもそも誤った数字です。後の記事で、いかに疑惑を真実のように騙ろうとも、スタート時点から大前提は崩れており、まさに「捏造の捏造」と言わざるを得ません。

誤：「論文通りにやっても再現できなかった」等の「元社員」の証言と「内部資料」がある。よってN-NOSEの基礎技術としての信頼性や再現性は疑わしい

正：N-NOSEが、科学的事実に基づいた技術であることは論文で実証されている。当然、がんスクリーニング検査としても、実用化に十分な性能を確保した上でスタートした検査である

この誤情報は主に、弊社の「元社員」の証言と「内部情報」を根拠に騙られています。この内部情報とされるものは、研究不正等の不適切な行為が露見して辞職した元社員が違法に持ち出したものであることが、中立性の確保された弁護士複数名による「機密事項等漏洩事案に関する第三者委員会」の調査で判明しています。また、それらの情報は意図的に改ざんされたものであることが社内調査で確認できています。よって、N-NOSEの信頼性・再現性を疑う根拠になりえないことは明白です。

誤：臨床研究が「非ブラインド検査」で行われているのは疑わしい。
精度にバイアスがかかっているのではないか

正：弊社では、バイアスが一切入らない（ブラインド状態にしかならない）検査を行っている

体外診断の医療機器の試験において重要なのは、ブラインド試験を行うことそのものではなく、バイアスが一切入らない（ブラインド状態にしかならない）検査技術の確立です。判定に受検者や評価者のバイアスが入る研究や検査と、解析員の恣意が伝わらない線虫を使うN-NOSE検査との間にはそもそも根本的な違いがありますが、弊社ではさらに厳密にバイアスが一切入らない状態を確立しています。

誤：「がんと診断された10名がN-NOSEを受検したら全員リスク低と判定された」。N-NOSEの精度は公表されているものより低い

正：実社会ではありえない割合のがん患者の検体を一度に、意図的かつ大量に提出されたことで標準化変換が働き、正確な判断に支障が出た

以前より、医療機関が意図的にがん患者の検体（尿）を大量にまとめて提出する行為は、他の受検者の検査結果に影響を与え正しい検査の妨げになるため、絶対にやめていただきたいとお願いしてまいりました。当該病院から提出された検体について改めて調査したところ、同一の提出拠点、同一の回収期間内にがん患者の検体が一度に大量に提出され、検査センターにおいて同じタームで検査を行っていたことが分かりました。

弊社では、検査精度を安定的に保つために、タームごとに標準の母集団と照らし合わせ、検査結果を出す標準化変換を組んでいます。複数の指標の中の1つに、各タームの検体の結果の傾向（平均値等）があります。がん検体が意図的に大量に含まれたりすると、高値の検体の割合が有意に増加します。その結果、標準化変換が異常に働くこととなり、検査結果全体が強い陰性方向へととなります。

今後は同報告を踏まえ、対策を検討するとともに、同じタームの受検者の皆様にはご連絡し、返金あるいは再検査を実施いたします。

誤： N-NOSE は「日本版セラノス」だ

正： N-NOSE は世界で認められ、実証されている技術を元に開発された検査である。虚偽の技術を騙った詐欺事件にたとえるのは誤情報の域を超えた情報の「捏造」である

記者は、元社員が違法に持ち出し、意図的に加工・改ざんを施した情報と学会発表の誤った数値を根拠に、「日本版セラノス」という捏造ストーリーを仕立て上げています。しかも、弊社による訂正依頼および抗議に対する真摯な対応は一切みられません。

※ ※ ※

N-NOSE は、弊社が生み出した世界初の技術であり、実用化するまでの過程において様々な試行錯誤と検証を繰り返し、検査技術および検査精度の向上を図ってまいりました。事実として検査精度は100%ではなく、改善の余地があります。これからも積極的に他機関と共同研究を行い、より優れた精度を得るために努力してまいります。

創業7年の弊社は、これまで様々な苦勞を乗り越えてまいりました。これからも画期的な技術の研究開発をもって、人々の健康と未来の安心に寄与してまいります。

これからも謙虚に精進してまいりますので、どうかこの新しい技術とイノベーションを温かく見守っていただきますようお願い申し上げます。

① 学会で発表された N-NOSE の実社会における精度について

誤： 実用化後の N-NOSE の感度は 13%

正： 実用化後、N-NOSE の感度は臨床研究時(86.3%)と変わらない

【解説】

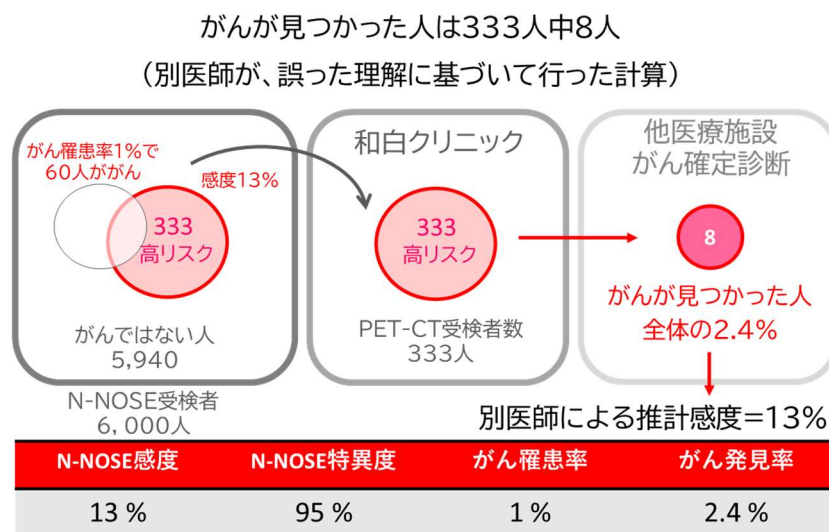
[計算の誤り]

記者は「衝撃の学会発表」と題し、日本がん検診・診断学会総会にて、N-NOSE の精度が実は公表されている数字よりも著しく低いことが判明したと報じています。しかし、福岡和白 PET 画像診断クリニックの医師による「N-NOSE 受検後にがんが見つかった人は 333 人中 8 人」という報告を元に、別医師が間違った理解に基づいて「N-NOSE の推計感度は 13%」という誤った数字を算出したことが弊社の検証によって判明しています（図 1）。

取材の中で計算が間違っていることを指摘したにもかかわらず、それを理解したうえで記者は誤った計算結果を掲載しました。

実際には「母集団の特異度を誤り」、また「PET-CT の感度を考慮していない」という二つのミスを犯しています。

図1 「衝撃の学会発表」より 福岡和白PET画像診断クリニックの例



[母集団の特異度の誤り]

N-NOSE の高リスク率は全受検者の約 5% です。このことから、母集団数が 6,660 人となります。わかりやすく 6,000 人とすると、がん罹患率 1% から、60 人ががんということになり（図 1）、特異度（がんではない人をがんではないと判定する割合）が 95% と計算されます。

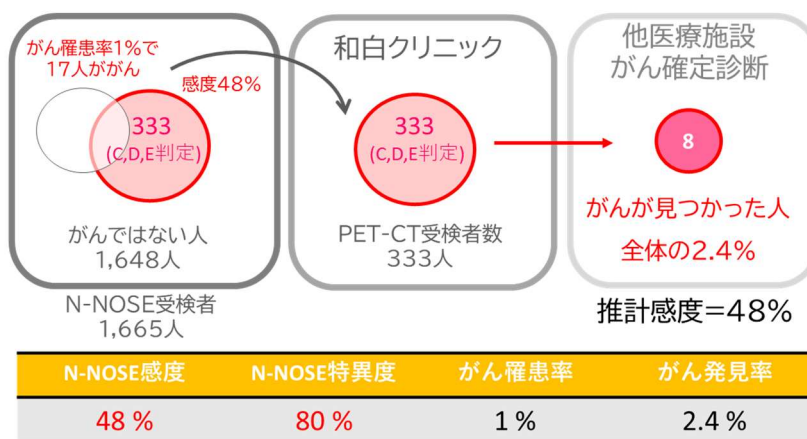
しかし、別医師の推計は、「間違った特異度」を使用しています。

福岡和白 PET 画像診断クリニックに訪れた 333 人は、全て高リスク（D,E 判定）であると記事内の図で明記されていますが、実際の口演では、PET-CT を受検した 333 人は、主に C,D,E 判定の人とのこと

でした(参考:福岡和白 PET 画像診断クリニック ホームページより <https://www.fwpet.net/news/4>)。つまり、計算式のもととなる「陽性」の定義が崩れます。

高リスクの数が変わると、母集団の人数も変わります。C,D,E 判定は全体の約 20% (弊社は結果報告書で公表) ですので、母集団が 1,665 人と小さくなり、N-NOSE の特異度は 80%、感度は 48%となります (図 2)。

図2 「衝撃の学会発表」より 福岡和白PET画像診断クリニックの例
333人には、ハイリスク判定でない人も含まれている
(福岡和白PET画像診断クリニックのHPに掲載されている公式見解)



[PET-CT の感度を考慮していない]

さらに、計算にはもう一点誤りがあります。それは、PET-CT の感度です。

N-NOSE 中・高リスク者(C,D,E 判定)は、PET-CT 検査を受けて陽性になった場合に、さらなる精密検査を受けてがんであったかが確認されます。

つまり、N-NOSE の陽性的中率には、PET-CT の感度も含まれていることとなります。PET-CT 検査を受けた 333 人中、「要検査 (陽性)」となった人は何人いたのかについては、触れられていません。

医療現場での信頼が厚い PET-CT 検査ですが、感度は 17.83%と報告されており (国立がんセンターより)、推奨されるエビデンスには至っていないので自治体のがん検診には採用されていません。精度ならびに信頼性の向上は、既に医療において確固たる地位を築いている PET-CT 検査においてさえ、大きな課題となっています。

しかも、PET-CT 感度を加味して計算した場合、N-NOSE の感度は 300%を超えてしまいます。仮に、PET-CT 感度を 50%と加味した場合でも、N-NOSE 感度は 90%を超えます。これは、N-NOSE は臨床研究での精度とほぼ変わらない精度であることを示しています (図 3)。

図3 「衝撃の学会発表」より 福岡和白PET画像診断クリニックの例
N-NOSEの推計感度・特異度のまとめ

別医師による誤った理解に基づいた推計			
N-NOSE感度	N-NOSE特異度	がん罹患率	がん発見率
13 %	95 %	1 %	2.4 %
333人中のCDE判定を追加			
N-NOSE感度	N-NOSE特異度	がん罹患率	がん発見率
48 %	80 %	1 %	2.4 %
PET-CTの感度を追加			
PET-CTの感度17%の場合			
N-NOSE感度	N-NOSE特異度	がん罹患率	がん発見率
303 %	80 %	1 %	13 %
PET-CTの感度50%の場合			
N-NOSE感度	N-NOSE特異度	がん罹患率	がん発見率
98 %	80 %	1 %	4.8 %

以上のことから、別医師の計算間違いを正すと、臨床研究と同等もしくはそれよりも高い感度となり、間違っても精度が低い(感度 13%)という結論にはなりません。本データは第三者が「N-NOSE が実社会で使われたときの精度」を検証し学会で発表したものであり、検査の精度についての最終的な結果を示すものです。

・参考

各がん検査の精度の比較

がん検査	感度	特異度	陽性的中率	特徴
子宮頸がん	35~98 % *1 (pap smear, HC2, PCR)	85~99 % *1 (pap smear, HC2, PCR)	1.1 % *6 (細胞診)	侵襲性が高い
肺がん	62 % *2 (定量CT)	71 % *2 (定量CT)	2.4 % *6 (胸部X線検査、細胞診との併用含む)	早期肺がん(4mm)の偽陽性率90%以上 偽陰性率90%
乳がん (マンモグラフィー)	67~80 % *3	97~99 % *3	5.2 % *6	乳房の質感や密度によって感度が異なる
胃がん	69~95 % *4 (内視鏡検査)	90~96 % *4 (内視鏡検査)	1.5 % *6 (胃部X線検査)	侵襲性が高い
すい臓がん*5 (CA19-9)	70~90 %	68~91 %	-	侵襲性の血液検査

*1 Terasawa, T. et al. *Sci Rep* 12, 94 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04201-y>

*2 Ramaswamy, A. *Curr Pulmonol Rep* 11, 15-28 (2022). <https://doi.org/10.1007/s13665-021-00283-1>

*3 von Euler-Chelpin, M. et al. *Breast Cancer Res* 21, 111 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1203-3>

*4 Choi, K. S. et al. *Cancer Sci* 102, 1559-1564 (2011). <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01982.x>

*5 Goonetilleke, K. S. & Siriwardena, A. K. *Eur J Surg Oncol* 33, 266-270 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.10.004>

*6 がん検診陽性反応的中率全国値 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/screening/process-indicator.html

② 基礎研究に関する疑義について

誤：「論文通りにやっても再現できなかった」等の「元社員」の証言と「内部資料」がある。よって N-NOSE の基礎技術としての信頼性や再現性は疑わしい

正：N-NOSE が科学的事実に基づいた技術であることは、論文で実証されている。当然がんスクリーニング検査としても、実用化に十分な性能を確保した上でスタートした検査である

【解説】

この誤情報は主に、弊社の「元社員」の証言と「内部情報」を根拠に騙られています。この内部情報は、研究不正等の不適切な行為が露見して辞職した元社員が違法に持ち出したものであること、元社員が意図的に加工・改ざんして記者に提供したものであることが、第三者委員会、及び社内の調査によって明らかになっています。よって、N-NOSE の信頼性・再現性を疑う根拠になりえないことは明白です。

何よりはっきりしているのは、N-NOSE が、科学的事実に基づいた技術であることは論文で実証されているという事実です。

しかし、基礎・臨床研究が行われる研究室内と、実社会は違い、すぐに実用化へ移行することは不可能です。実社会では、年齢、併存疾患、遺伝的背景、その他の健康状態などの様々な要素が、がんスクリーニング検査の精度に影響を与える可能性があります。また、健常者とがんの比率が 50：50 の集団で行われる臨床研究から、がん罹患率がより低い（1%未満）一般集団の実社会に応用するためには、様々な関門をクリアしていく必要があります。

N-NOSE は、以下のようにその関門を突破し、実用化に十分な性能を実現することができました。

●N-NOSE のようながんスクリーニング検査の精度を実用的に維持するための関門

1. 検査の標準化されたトレーニングと品質管理手順

これは、検査が日常的に実施され、正しく解釈されることを保証するためのものです。弊社の N-NOSE 検査センターでは、N-NOSE が常に最適な品質であることを保証するため、トレーニングや検査施設運営に関する厳格な SOP（標準作業手順書）を定めています。SOP は、線虫に関する 20 年にわたる研究とノウハウに基づいて慎重に開発されたプロトコルであり、尿による走化性が最高のパフォーマンスを発揮することを保証するものです。SOP はまた、スケールアップ作業（多数の N-NOSE 検査）が、検査の精度に影響を及ぼさないことを確実にするため、慎重かつ正確な人員管理と並行して設計されています。

2. 実社会における検査のパフォーマンスをモニターし、必要に応じて検査プロトコルや解釈基準を調整
これは、検査が可能な限り良好に行われていることを確認するためのものです。ポジティブコントロールとネガティブコントロールは、システムが期待通りの精度を発揮するよう、自動解析装置で日常的に何度も使用されます。また、複数の環境パラメータが注意深くモニターされ、一定に保たれています。そして、運転中も多くのパラメータがモニター、記録、分析され、さらなる改良に役立てられます。N-NOSEに必要なすべての成分、試薬、材料は、私たちの研究開発部門によって注意深く常に分析され、検査の品質と性能を保証します。

弊社は、N-NOSEが臨床研究段階で得られた品質を維持したまま、実用化に向けてスケールアップできるように、自動解析装置の開発に取り組み、多くの技術的困難を克服し、最善の技術的解決策を実施してきました。

結果、N-NOSEは、がんスクリーニング検査として実用化に十分な性能を確保し、実用化が可能となりました。

・関連特許

国内外で22件の関連特許を取得：N-NOSEの特許1件、N-NOSEの自動化技術に関する特許6件、N-NOSEの高精度がん検出に関する特許6件、N-NOSEの品質管理に関する特許4件、研究者支援プラットフォームに関する特許2件、N-NOSE付加サービスに関する特許3件。

N-NOSEの技術である線虫の嗅覚応答の違いを利用した「がん匂い検知」は、基礎論文として専門家の査読を通過し研究結果を認められ、この研究における科学的発見は、科学的事実として論文化(PLOS ONE論文)されました。

論文内の実験手法が、第三者によって再現不可能なものであれば、科学的事実も信用性がなくなってしまう。しかし、線虫ががん患者の尿のにおいをかぎ分けるという走性アッセイは、世界中の第三者研究機関で再現されているため、確固たる科学的事実と言えます。

以下の2つの論文は、PLOS ONE論文を引用し、弊社の走性アッセイと同じ手法を取り入れ、がん患者の尿を嗅ぎ分けた、と結論づけています。つまり「再現性が認められている」ことになります。

- Thompson, M. *et al.* A *Caenorhabditis elegans* behavioral assay distinguishes early stage prostate cancer patient urine from controls. *Biology Open* 10, bio057398 (2021).

<論文の解説>

2021年 *Biology Open* トンプソン氏らの論文：タイトル「線虫の行動解析（アッセイ）は、早期前立腺がん患者の尿と、対照者（がんでない人）の尿とをかぎ分ける」

論文の結論：線虫は、前立腺がん患者の100倍希釈尿に引き寄せられ、がんでない対照尿から逃げる事が確認されました。線虫が前立腺がんをかぎ分けるその精度は81%でした。線虫の走性行動により尿の希釈依存的に、がん患者尿を対照尿からかぎ分けることができると結論づけることができます。

- Lanza, E. *et al.* C. elegans-based chemosensation strategy for the early detection of cancer metabolites in urine samples. *Scientific Reports* **11**, 17133 (2021).

<論文の解説>

2021年 Scientific Reports ランザ氏らの論文：タイトル「尿中のがん代謝物を早期探知するための線虫の化学感覚戦略」

論文の結論：線虫は乳がんの女性の尿検体に引き寄せられ、対照（乳がんではない人）の尿検体からさけることを明らかにしました。嗅ぎ分けには、AWC 感覚ニューロンの働きが重要で、がんの代謝産物と結合する AWC ニューロンの受容体を見つけました。このことは、線虫のがん識別行動には、少数の代謝産物の変化で十分であり、乳がんの特定に使える可能性があることを示唆しています。

記者は弊社の取材中に「これらの論文は認識している」と発言しました。また記事内では、学会において、かつて線虫がん検査の共同研究者であった医師が「再現できなかった」と発言したと報じていますが、不思議なことではありません。

弊社の技術は、20年以上の基礎研究において培ったノウハウをもとにできています（Nature や Science などにも掲載、論文発表も多数）。線虫研究の専門外である医師が、簡単に実験し結果を出せることは考えにくいこととお判りいただけると思います。

③ 臨床研究に関する疑義について

誤：臨床研究が「非ブラインド検査」で行われているのは疑わしい。

精度にバイアスがかかっているのではないか

正：弊社では、バイアスが一切入らない（ブラインド状態にしかない）検査を行っている

【解説】

[そもそもブラインド試験がなぜ必要なのか]

記事内では「ブラインド」と「非ブラインド」の説明をしていますが、非ブラインドが正しくない試験であり、ブラインドが常に必要と訴える印象操作は正しいものではありません。

非ブラインドとブラインドは、どちらも研究開発の過程で必要な試験デザインです。ただし、医薬品と体外診断キットではそれぞれの必要性が大きく異なります。以下に説明いたします。

<医薬品>

医薬品では、①投与する薬剤の治療効果と用法用量を調べる過程では、非ブラインドの研究をおこないます。これは対象疾患に対する最適な用法用量を求めるのに疾患情報が必要だからです。

②次の段階となる定められた用法用量による効果を確認する研究ではブラインドの研究を行います。これは被験者と判定者において、薬かプラセボかのどちらであるかを知っているバイアスを避けるために、

二重に盲検をするためダブルブラインドと言います。

<体外診断キット (N-NOSE も含まれる) >

体外診断キットでは診断の性能を調べる段階では非ブラインドが必要になります。医薬品の①と同様に疾患情報を得ることで解析技術の向上に繋がります。②次の段階で定められた解析技術による性能を確認しますが、このときは必ずしもブラインド試験になるとは限りません。その理由は判定結果に人のバイアスが入らない時は、ブラインドであっても非ブラインドであっても結果が変わらないためです。例えば機器による測定結果(数値)に人のバイアスが入らなければ、わざわざブラインドにする必要はありません。このように、医薬品と体外診断キットでは②の過程においてブラインドの必要性が大きく異なります。

[なぜ非ブラインド試験を行っているのか]

まず一般論として、体外診断の医療機器の試験においては、解析員のバイアスが入らないことから、ブラインド・非ブラインドの意味はないとされています。重要なのは、ブラインド試験を行うことそのものではなく、バイアスが一切入らない(ブラインド状態にしかならない)検査技術の確立です。判定に受検者や評価者のバイアスが入る研究や検査と、意志の伝わらない生物を使う N-NOSE 検査との間にはそもそも根本的な違いがありますが、弊社ではさらに厳密にバイアスが一切入らない状態を確立しています。まず、以下が弊社の走性解析における解析手順です。

ステップ 1: 解析員が検査 ID 以外の一切の被検者情報を伝えられず走性アッセイによる解析を実施

ステップ 2: 結果は画像取得とソフトによる自動判定

解析結果は解析員の恣意が伝わらない線虫の行動結果に基づきますので、上記の手順において検体情報による人的なバイアスが入ることはありません。また、解析員は検査 ID 以外の一切の被検者情報を伝えられずに行っているため、非ブラインドであっても実質的にはブラインドと同様の線虫の走性解析となっています。

前述の学会で発表された病院のデータはブラインド試験の究極の形ですが、前述の通り高精度であることが示されています。また、実際に過去にブラインド試験も実施しており、有益なデータが示されています。

Asai *et al.* Scent test using *Caenorhabditis elegans* to screen for early-stage pancreatic cancer. *Oncotarget*. Vol.12(No.17), 1687-1696 (2021).

その上で現在 N-NOSE の研究を非ブラインドで実施している理由は、ブラインド試験を続けても検査向上に役立てることができないからです。N-NOSE の研究段階では、非ブラインドで得たがん種情報をもとに、複数の実験条件で検証することでさらなる検査向上を目的としています。

誤：大阪大学と行った共同臨床研究では、①膀胱がんに特定している

②線虫ががん患者の尿に寄るのではなく、尿から逃げているのは不自然だ

正：不自然ではない。がん患者の尿には、「ヒト由来の逃げる成分」と、「がん由来の寄る成分」が含まれており、同研究では、両者の差を専門的な知識を用いて見極めている

【解説】

健常者の尿から逃げる、がん患者の尿には寄るというイメージが先行してしまい、それが絶対的な判定基準として誤解を生んだ可能性があります。実際には、がん患者の尿には「ヒト由来の逃げる成分」と、「がん由来の寄る成分」が含まれており、その両者の差を見ていることとなります。

大阪大学の論文ではブラインド試験において、10倍希釈の場合、早期膀胱がん群の走性インデックスは、中央値：-0.015 ですが健常者の中央値：-0.038 とは大きな開きがあり $p=0.034$ と統計学的に有意となっています。たとえマイナスのインデックスだとしても、早期膀胱がんのインデックス > 健常のインデックスとなっており、これにはがん由来の匂いが関与していることが示唆されています。一方100倍希釈においては、早期膀胱がん群は中央値：0.016 で健常者の中央値：-0.015 とは大きな開きがあります、 $p=0.088$ と統計学的有意差は認めませんが、早期膀胱がん群と健常者群が識別できる可能性があること、ここにおいてもがん由来の匂いが関与していることが示唆されています。(Oncotarget 12, 1687-1696 (2021) 図5)

早期膀胱がんを検知するバイオマーカーが世の中にまだ無いなかで、Oncotarget はこの研究を高く評価し、図5は雑誌の表紙を飾るものとなりました。

④ 実用化後の精度に関する疑義について

誤：「がんと診断された10名がN-NOSEを受検したら全員リスク低と判定された」。N-NOSEの精度は公表されているものより低い

正：実社会ではありえない割合のがん患者の検体を一度に、意図的かつ大量に提出されたことで標準化変換が働き、正確な判断に支障が出た

【解説】

以前より、医療機関が意図的ながん患者の検体(尿)を大量にまとめて提出する行為は、他の受検者の検査結果に影響を与え、正しく判定できなくなるため、絶対にやめていただきたいとお願いしてまいりました。

弊社では、検査精度を安定的に保つために、タームごとに標準の母集団と照らし合わせ、検査結果を出す標準化変換を組んでいます。複数の指標の中の1つに、各タームの検体の結果の傾向(平均値等)があります。がん検体が意図的に大量に含まれたりすると、高値の検体の割合が有意に増加します。その結果、標準化変換が異常に働くこととなり、検査結果全体が強い陰性方向へととなります。

当該病院から提出された検体について改めて調査したところ、同一の提出拠点、同一の回収期間内にがん患者の検体が一度に大量に提出され、検査センターにおいて同じタームで検査を行っていたことが分かりました。

表を見ると、該当タームでは標準化前に指標値を越えた検体の割合は高くなっていることがわかります。分布の強い歪性の為、標準化変換が異常に働いてしまい、全体が陰性方向（低リスク検体が多い）となりました。

	標準化前	→	標準化後
該当ターム	29.8%		2.0%
通常ターム1	24.9%		7.1%
通常ターム2	22.9%		6.7%

今後は同報告を踏まえ、対策を検討するとともに、同じタームの受検者の皆様にはご連絡し、返金あるいは再検査を実施いたします。

[参考: 検査のアルゴリズムとカットオフ]

前述のとおり、がん患者の尿には、「ヒト由来の逃げる成分」と、「がん由来の寄る成分」が含まれており、その両者の差を見ています。例えば、早期がんの場合は匂いが弱く、「逃げる成分」の方が強いこともあり得ます。よって、「寄る」「逃げる」だけで単純に判定しているわけではありません。

N-NOSE は、線虫が「寄る」「逃げる」だけで判定しているのではなく、複数条件の線虫の走性行動のインデックスから1つの連続的な数値を算出し判定を行います。それは、他の多くの血液検査、尿検査などと変わりありません。

母集団によってカットオフ値が変わらないとの主張は、健常者とがん患者のデータ群が 100%交わらない精度 100%の検査を前提としています (図 A)。しかし、精度 100%の検査は存在しません。よって、健常者データ群と、がん患者データ群は混ざります。

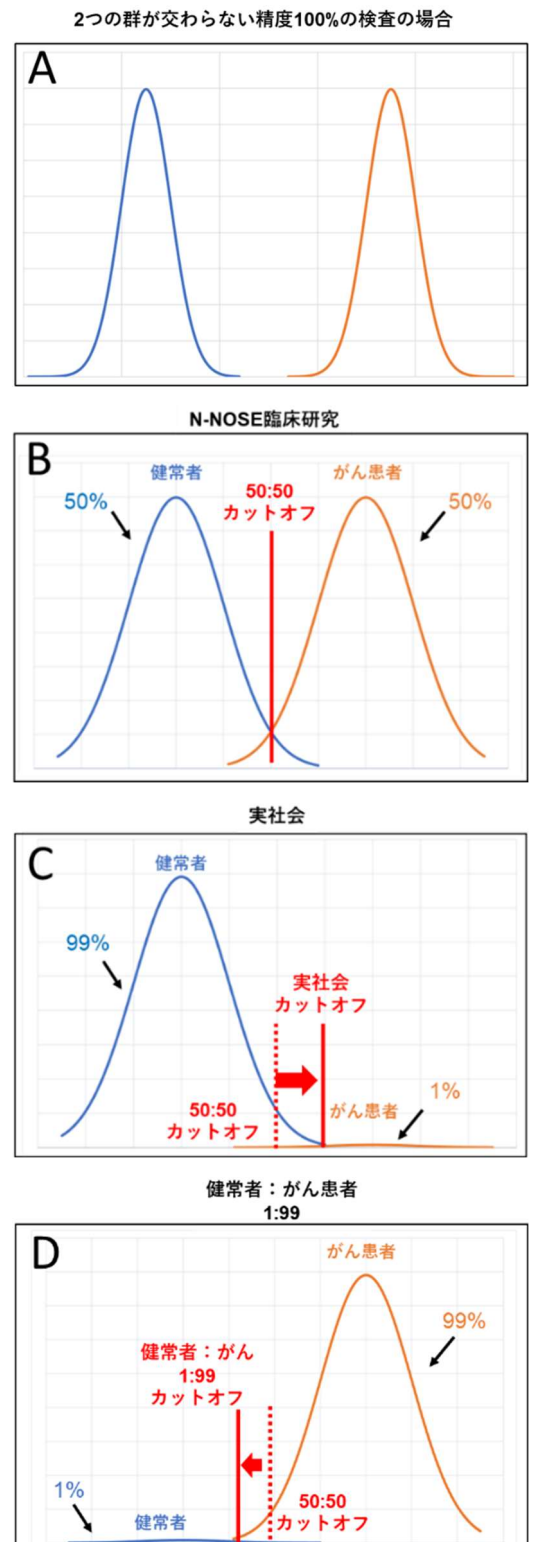
仮に、健常者、がん患者の割合を 50 : 50 としてみましよう。赤線のところがカットオフになります (図 B)。

次は、社会のがん罹患率 0.86%に合わせて、健常者 : がん患者 = 99:1 としてみましよう (図 C)。カットオフ値が変わります。

がん患者 10 検体を意図的に混ぜると言うことは、健常者 : がん患者 = 1:99 のような状態を作ることです (図 D)。

このように、実社会とは全くカットオフが異なります。特殊な状態を想定して検査プログラムを組むと、全体の精度が大きく低下します。よって、がん患者の割合が 1%上がると仮定するだけでも、カットオフは変わります。

N-NOSE は日本のがん罹患率 0.86%を前提として、その状態で最も精度よく検査できるようプログラムされています。



誤：人によって「上手い」「下手」があるだけではなく、線虫そのもののコンディションによって再現ができない不安定なものだとしたら、検査技術として不十分だ(クオリティコントロールはできていないものと推察できる)

正：弊社は 20 年以上の線虫の行動解析の経験で培ったノウハウを生かし、安定した検査を開発した。自動解析装置は、人間の熟練度や意思が全く入らない安定的な検査を維持している

【解説】

〔自動解析装置の精度検証〕

前述の後ろ向き研究より意義のあるものとして前向き研究（実社会データ）が挙げられます。しかし、がんにおいて何万人規模、かつ 5～10 年単位で追う検査を実施するには、国や複数の施設を巻き込んだ大規模検証研究となり、費用的にも時間的にも一企業でおこなうことは現時点では困難です。

前述の福岡和白 PET 画像診断クリニックの発表は、実社会での症例報告にあたります。この報告で、N-NOSE の精度が臨床研究で発表している数字と変わらない(それよりも高い)ことを、実社会で確認することができました。

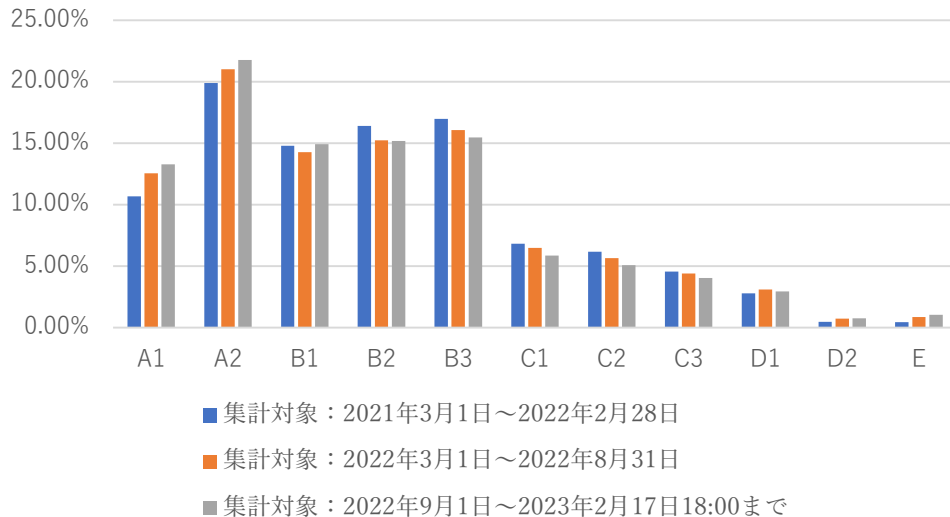
弊社はこの結果を励みに、将来的には大規模な前向き研究にも取り組んでいきたいと考えています。

〔クオリティコントロール〕

弊社は、検査精度の安定性を維持するために、検査に関する科学的知識に根差した厳格なクオリティコントロールを毎日行っています。非常に厳しい基準のポジティブコントロール、ネガティブコントロールを定め、何十もの工程における標準を決めて管理しており、その範囲に入らないときは再検査を行います。

また、生物ならではの揺らぎにも対応すべく、1 検体当たりの解析数を数十回行うことで、安定した値を導き出しています。これらのノウハウは、20 年以上の線虫の行動解析の経験で培ったものであり、さらに進化すべく研究を行っています。また、自動解析装置が検査を行っており、人間の熟練度や意思が全く入らない安定的な検査を維持しています。

以下の結果は、2021 年 3 月から 2023 年 2 月までの 2 年間について、N-NOSE の検査結果について約 8 万検体ごとに ABCDE 判定をさらに細分化した時の割合を表したものですが、非常に結果が安定していることを示しています。



弊社は、今後も検査精度を安定的に維持するために厳格なクオリティコントロールを行い、制御術の進化を目指して日夜努力してまいります。また、検査データの開示も行っております。

⑤ コーポレートガバナンスに関する疑義について

誤：社長の意向に沿わない役員や社員が更迭されている

正：そのような事実はない

【解説】

進言したとされている元社員は、「神経活性分野のイメージングについての知識は有しているものの、線虫の行動解析について十分な知識を有していなかったため、『合理的な行動解析』という基準構築や基準運用の責務を果たせず、事業化全体が遅滞するに至ったため、その責任を取る形で、事業化室の責任者の地位を解かれるに至った」ことが、中立性の確保された弁護士複数名による「機密事項等漏洩事案に関する第三者委員会」の調査で判明しています。

進言によって降格をさせられたという事実はありません。

その後、この元社員が先導した誤った手法について全て一から検証を行い、間違いはすべて正し、弊社は実用化を果たしました。膨大な間違いが見つかったことから、この作業には多大なコストと労力がかかりました。この元社員はそれから3年半以上経過しているにもかかわらず、非を認めないだけでなく、弊社が間違えたままの検査をしていると主張していますが、これまでリカバリーに努めた他の社員たちの苦労を考えてみて欲しいと思います。なお、元社員に対しては捜査機関と協議の上、刑事告訴の準備を進めています。

弊社といたしましては、会社の重要な秘密情報が外部に流出したことを真摯に受け止め、反省し、今後のガバナンス強化に努めて参ります。

⑥ マススクリーニングとしての有効性について

誤： N-NOSE をマススクリーニングとして広めていくと、治療の必要がないがんや、その後の検査では見つからないレベルの小さながんまで反応してしまい、不要に不安を煽ることになる

正： マススクリーニングは不要に不安を煽るものではない。

早期発見ならがんは治療可能な病気であることは周知の事実

【解説】

マススクリーニングの有効性は今や専門家の間では知られています。N-NOSE 検査に似た簡便ながん検査として、乳児を対象とされた神経芽腫マススクリーニングの事例を挙げます。

日本では 2003 年に「過剰診断」を理由に全乳児を対象にした対策型検診である神経芽腫スクリーニングを中止しました。しかし、その後の調査により、今では神経芽腫のマススクリーニングの有効性は認められています。早期発見のデメリットとしてしばしば「過剰診断」があげられますが、問題は、見つけ過ぎることではなく、治療の必要がないにも関わらず治療する「過剰治療」です。

◎マススクリーニングが有効な根拠

中止から 3 年後の 2006 年には「登録症例に基づく神経芽細胞腫マススクリーニングの効果判定と医療体制の確立」と題する調査が、広島大、東北大、千葉大、京都府立医大等全国の大学が参加して行われ、「マスを受診した群では、6 ヶ月以降の神経芽腫による累積罹患率が 30.8、累積死亡率が 2.7 となり、非受診群 (11.9、5.12) に比べ、有意に罹患率は上昇、死亡率は低下していた ($P < 0.01$)。HPLC (High Performance Liquid Chromatography) による定量法が導入された 1990 年以降では 2 才以降の年長児症例が半減していた。」「6 ヶ月児のマスは、過剰診断があるものの有意に死亡率を低下させていた。そこで、過剰診断を最小限にし、予後不良例を早期発見できる時期として 18 ヶ月を提唱し、新たな前向き研究を推奨しました。これに、予後不良例に特化したマーカーを用いればより有効なマスが施行可能です。さらに、設立したバンクは本邦独特のものであり、研究の推進と実施体制の確立に有効である。」等の結果が報告されています。

(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/12547>)

中止から 5 年後の 2008 年には、「神経芽腫マススクリーニングが有効であった」とする記事が、世界的医学誌 Lancet 誌に掲載されています。

(<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/lancet/200804/506168.html>)

日本で 1984 年から 2003 年まで行われた神経芽細胞腫マススクリーニングが、神経芽細胞腫の罹患と死亡にどのような影響を及ぼしたのかを後ろ向きに調べた結果、マススクリーニングが小児の死亡率減少をもたらしたことが示されました。広島大教授の檜山英三氏らの報告で、詳細は Lancet 誌 2008 年 4 月 5 日号に掲載されました。

2016年メディカルノート神経芽腫の診断の進歩—血清診断法により手術なしで悪性度を診断できる時代へ (<https://medicalnote.jp/contents/161221-003-OB>) その後の研究で、日本では神経芽腫マスキリング開始後、神経芽腫乳児の死亡率がマスキリングを始める前の2分の1に減っていること、2歳以上の進行例が減っているという報告もされました。最近では、マスキリング休止後、乳児期以降の進行例が増えているという予備データも報告されており、現在、死亡率についても詳細に検討する厚生労働省の研究班が立ち上がっています。
(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25855>)

2017年には京都府立医科大学の家原知子氏が研究者代表を務め、厚労省の補助金を活用し、マスキリングの効果について大規模な検証が行われ、やはり「有効であった」との結果が出ています。その後、家原氏は、当初神経芽腫マスキリングでは判定できなかった、治療しなくてもいい症例と治療が必要な症例の判別法を開発し、2021年に発表。これもまた神経芽腫マスキリングが実施されていたからこそ得られた効果であったと述べています。(<https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-20K08212/20K082122021hokoku/>)

その他の誤りについて

以下の通り、当該記事において誤りがあった部分を指摘いたします。これまで取材記者および媒体社の代表に訂正を打診してきましたが、ほとんどが誤った内容のまま掲載されています。改めてここに記し、記事内容の訂正を求めます。

1.

[誤]

N-NOSE の結果はがんリスクの低いものから、A～E の 5 段階で示される。D、E がいわゆる「陽性」の扱い

[正]

N-NOSE は A～E の 5 段階でがんのリスクを示しています。記事中では度々「陽性」と記載がありますが、N-NOSE では「陽性/陰性」の表現は使用していません。

2.

[誤]

「実は、かぎ分けられない?」「日によって違う結果に」の図について

[正]

根拠となっている資料は、計算方法に誤りがあり、作成した本人(元社員)もそれを認めていることを、社内メールにて確認済みです。その旨を記者にも伝えましたが、記事内には記載されていません。

掲載されている図は、計算方法に誤りのあった資料から抜粋し作成されており、記事内で「がん患者と健常者で差がない」と批判しています。さらに、「HIROTSU 社に資料について問い合わせたところ、『該当資料は修正前の資料であり、修正後の資料を発見したがご指摘のような記載はなかった』と回答した。だが取材班は、入手した資料が修正後のものであることを確認している。」と記載しています。

計算式修正前の資料を基に、あたかも正当(修正後)なものとして、悪意を持ってミスリードしています。また、この資料は営業秘密情報であり、社外からこれらの資料にアクセスすることも、内部から漏洩することも犯罪です。

取材という名目で入手したデータは、社内文書が違法に持ち出され流出したものです。「資料内容の記事内での公開はおやめください。また、お手元にデータをお持ちの場合は削除してください。」と依頼したにもかかわらず、このような形で掲載されています。

3.

[誤]

現在も使われている自動検査装置の稼働後にまとめられた内部資料を紹介した。

[正]

現在使用している自動解析装置は、検証用に製作したものと同一仕様ではありません。検証時から仕様

の変更と様々な改良を加え、現在はより精度の高い装置となっています。

4.

[誤]

「研究員たちの多くは、同じ壁に直面した。自分で実験してみても、プロスワン論文のような結果が再現できないのだ。」

「再現実験は、広津氏不在の中、2015年11月から12月にかけて、実験室に残った園田氏を含む3人によって行われた。PLOS ONE 論文の実験で使われたものと同じ尿検体（健常者6人、がん患者5人）を使ったが、その結果は、PLOS ONE 論文とは全く異なるものになった。」

[正]

線虫を用いた実験は技術を習得して熟練者になるには多くの日数が掛かります。これは弊社のみならず、世界中で線虫を研究する多くの研究機関においても同様です。よって、熟練者以外で再現出来ないのは当然の事です。

弊社の技術は、20年以上の基礎研究において培ったノウハウをもとにできています（Nature や Science などにも掲載、論文発表も多数）。

また、記事内では、PLOS ONE 論文を「再現できない論文」と書かれていますが、N-NOSE の技術である線虫の嗅覚応答の違いを利用した「がん匂い検知」は、世界中の第三者研究機関でも再現されています。

以下の2つの論文は、PLOS ONE 論文を引用し、弊社の走性アッセイと同じ手法を取り入れ、がん患者の尿を嗅ぎ分けた、と結論づけています。つまり「再現性が認められている」こととなります。

- Thompson, M. *et al.* A *Caenorhabditis elegans* behavioral assay distinguishes early stage prostate cancer patient urine from controls. *Biology Open* **10**, bio057398 (2021).

<論文の解説>

2021年 *Biology Open* トンプソン氏らの論文：タイトル「線虫の行動解析（アッセイ）は、早期前立腺がん患者の尿と、対照者（がんでない人）の尿とをかぎ分ける」

論文の結論：線虫は、前立腺がん患者の100倍希釈尿に引き寄せられ、がんでない対照尿から逃げる事が確認されました。線虫が前立腺がんをかぎ分けるその精度は81%でした。線虫の走性行動により尿の希釈依存的に、がん患者尿を対照尿からかぎ分けることができると結論づけることができます。

- Lanza, E. *et al.* *C. elegans*-based chemosensation strategy for the early detection of cancer metabolites in urine samples. *Scientific Reports* **11**, 17133 (2021).

<論文の解説>

2021年 *Scientific Reports* ランザ氏らの論文：タイトル「尿中のがん代謝物を早期探知するための線虫の化学感覚戦略」

論文の結論：線虫は乳がんの女性の尿検体に引き寄せられ、対照（乳がんではない人）の尿検体からさけ

ることを明らかにしました。嗅ぎ分けには、AWC 感覚ニューロンの働きが重要で、がんの代謝産物と結合する AWC ニューロンの受容体を見つけました。このことは、線虫のがん識別行動には、少数の代謝産物の変化で十分であり、乳がんの特定に使える可能性があることを示唆しています。

※より詳細は前述の②基礎研究に関する疑義についてをご確認ください。

5.

[誤]

「尿を使った線虫検査の結果が「微妙」であることは周知の事実だった。そのため、メディアの取材や見学などで線虫検査のデモンストレーションをする際は、線虫が必ず近寄ったり避けたりすることが知られている化学物質が尿の代わりとして用いられた。」

[正]

社外の方にデモンストレーションをする際は、化学物質を使用しています。デモンストレーション目的での尿検体の使用は研究倫理に反するため、使用できません。このことは取材時にも説明いたしました。また、デモンストレーションをする際には、毎回化学物質を使用することを説明しています。

6.

[誤]

「元社員 C 氏は「線虫の数え方は人によってばらつきがある」と説明する。線虫は境界線上にいることもあれば、シャーレの壁際に入って見えづらくなっていることもある。そうした場合にどう数えるかという厳密なルールはなかった。」

「一般的にはこうした状態だと、結果にバイアスが入りやすい。仮説通りの結果を出したいという無意識の期待や、出さなければという心理的なプレッシャーがかかるからだ。」

「尿ががん患者のものかがわからないで行う「ブラインド検査」が必要なことは明らかだった。」

[正]

2020 年 7 月に撮像・解析装置を導入していることから、線虫数のカウントは画像取得とソフトによる自動判定です。臨床研究においても、自動解析装置による実検査においても、線虫数のカウントに解析員は関与しません。また、臨床研究結果を見ても、2020 年 7 月以前と以降で解析の精度が落ちたという事実はありません。

また、前述の通り、一般論として、体外診断の医療機器の試験においては検査結果に対する解析員のバイアスが入らないことから、ブラインド・非ブラインドの意味はないとされています。重要なのは、ブラインド試験を行うことそのものではなく、バイアスが一切入らない検査技術の確立です。判定に受検者や評価者のバイアスが入る研究や検査と、解析員の恣意が伝わらない線虫を使う N-NOSE 検査との間にはそもそも根本的な違いがありますが、弊社ではさらに厳密にバイアスが介入しない状態を確立しています。

※より詳細は前述の③臨床研究に関する疑義についてをご確認ください。

7.

[誤]

「会社設立から数年後、ようやく初めてブラインド検査が実現した時の解析結果だ。検査が実施されたのは、社内で唯一、仮説通りの結果を安定して出せることで「定評」のあった、福岡市の研究所だった。」

[正]

非ブラインドの検査に対する見解は、前述の通りです。N-NOSE の研究段階では、解析手法の最適化を図るために、非ブラインドとして得たがん種情報をもとに、複数の実験条件で検証を行っていました。

※より詳細は前述の③臨床研究に関する疑義についてをご確認ください。

記事内の記載は、多数ある検証の一部を切り取られたものです。また、記事内で使用された図は基礎実験における秘密情報が流出したものです。記事からの削除を求めているのにもかかわらず、誤った情報が掲載されています。

8.

[誤]

拠点間会議の資料及び内容

「HIROTSU 社は質問状に対し、「質問にある内容は開発段階の一部であり、実際に現在運用されている装置の性能を記述しているものではない」と回答した。

だが、第1回の記事で紹介したように、実サービスでの稼働開始から数カ月後にまとめられた内部資料でも、がん患者と健常者の解析結果がほぼ重なるなどの状況が示されている。」

[正]

記載があったデータは、2番で説明した図を指しています。これは、誤ったデータをもとに、誤った計算式によって作成されたものです。

研究開発では諸条件を設定し実験を行っており、掲出されたデータはその内容の一部が恣意的に切り取られたものであることを確認しています。

9.

[誤]

進言したため降格させられた社員がいる

[正]

進言したとされている元社員は、「神経活性分野のイメージングについての知識は有しているものの、線虫の行動解析について十分な知識を有していなかったため、『合理的な行動解析』という基準構築や基準運用の責務を果たせず、事業化全体が遅滞するに至ったため、その責任を取る形で、事業化室の責任者の地位を解かれるに至った」ことが弊社の第三者委員会によって確認されています。

進言によって降格をさせられたという事実はありません。

※より詳細は前述の⑤コーポレートガバナンスに関する疑義についてをご確認ください。

10.

[誤]

伊都キャンパスにあった九州大学の味覚・嗅覚センサ研究開発センター（現・五感応用デバイス研究開発センター）内の広津氏の実験室がもぬけのカラになっているという。

[正]

広津が突然失踪したというような事実はありません。

11.

[誤]

「一方、再現実験では、健常者もがん患者も、結果を示す点が広く分布していて、健常者とガン患者の間にはほとんど差が見られない。論文のようなわかりやすいデータにはならなかった。」

[正]

この再現実験には相当な無理があります。前述の通り、解析技術は熟練者でないと無理なものです。

行動解析という難しい実験において、熟練した技術を持たないグループで実験を行った点について、園田氏は自ら口演で触れています。（23年6月に開催された「日本がん検診・診断学会」の内容を後日オンデマンド配信で確認しました）

12.

[誤]

「雑菌が混入したり、温度・湿度・線虫自身の密度などといった培養条件が変化すると、線虫の匂いに対する嗜好性が大きく変わってしまう可能性があるので、線虫のコンディションを揃えることが求められます。研究者が注意を払うことができる研究室レベルの規模では難しくありませんが、大量培養となるとかなり難しいと思います」。

[正]

記事内で木村幸太郎教授がお話しされている通り、線虫のコンディションを揃えることや大量培養は簡単なことではありません。弊社は研究・検証を繰り返して課題を一つ一つクリアし、検査に適した線虫の培養と実用化に向けた大量培養を可能としました。

なお、記者には事実をご理解いただくため、取材時（2023年7月14日）東京検査センターで工程を見学頂き、大量培養がなぜ可能になったのかについて丁寧に説明しました。

13.

[誤]

「くねくねと動く線虫をすくって寒天培地に置く動作一つをとっても、通常の機械にはないさまざまな技術が求められる。線虫という小さく繊細な生き物は振動に敏感なので、線虫を乗せたプレートを動かすときの速度も考慮しなければならない。」

[正]

線虫の扱いは簡単ではありません。上記記載の他にも線虫の培養から尿の走性試験、結果の撮像までの工程に触れていますが、弊社はそれら全ての課題をクリアし自動解析装置の稼働を開始いたしました。前項の記載部分も含めて、あたかも機械化が不可能であるようなストーリーに仕立てて印象操作を行っていることを指摘します。

14.

[誤]

「驚くべきは、熊本大学の回答だ。なんと「HIROTSU 社と共同研究を行った事実はない」という。熊本大学に問い合わせると、倫理審査委員会事務局の担当者はこう答えた。」

「共同研究先として紹介されているとは知りませんでした。大学の本部にも確認しましたが、少なくとも HIROTSU 社と共同研究契約を取り交わした事実はありません。研究者同士での打診があったかどうかまで把握していませんが、どうしてこういう表記になるのか疑問です」

[正]

共同研究の事実がないというのは誤りです。広津が弊社設立前の九州大学助教時代に熊本大学と基礎の共同研究をしております。

15.

[誤]

『「精度の根拠」は非ブラインド検査』として非ブラインドが正しくない試験であり、ブラインドが常に必要という方向性の記載

[正]

非ブラインドが正しくない試験であり、ブラインドが常に必要と訴える印象操作は正しいものではありません。非ブラインドとブラインドはどちらも、研究開発の過程で必要な試験デザインです。ただし、医薬品と体外診断キットではそれぞれの必要性が大きく異なります。

前述の「③ 臨床研究に関する疑義について」の【解説】[そもそもブラインド試験がなぜ必要なのか]をご覧ください。

16.

[誤]

まず、100 倍の希釈率で行った右のグラフは「有意差」がない。また 10 倍の希釈率のグラフは、有意差があるものの、がん患者の尿に対する線虫のインデックスの中央値はゼロを下回っている。ということは、線虫は尿に近寄るより、むしろ逃げる傾向にあったと言える。「線虫ががん患者の尿に近寄る」という N-NOSE の大前提が崩れているのだ。

また、がん患者、健常者ともにインデックスの値がゼロに近い値であることも注目に値する。

例えばシャーレに置いた線虫が 100 匹で、インデックスが±0.02 程度の場合、左右の領域の線虫の数の差は数匹程度。目視では見分けがつかないほどの微妙な差だ。

[正]

これまで、健常者の尿から逃げる、がん患者の尿には寄るというイメージが先行してしまい、それが絶対的な判定基準として誤解を生んだ可能性があります。

線虫の嗅覚神経には好きな匂いを感じる神経と、嫌いな匂いを感じる神経の 2 種類があり、これらは同時に機能しています。

健常な人の尿検体では、嫌いな匂いに対する神経が興奮することで、忌避の行動が見られます。一方、がん患者の尿検体では、好きな匂いに対する神経が興奮することで誘引の行動が見られます (PLOS ONE 論文)。このことは、「尿検体の中に元々ある嫌いな匂い」に対する神経の興奮よりも、「がん由来の好きな匂い」に対する神経の興奮が勝っている状態と考えられます。健常者とがん患者の尿検体の走性インデックスに差が出るということは、がん患者の尿には「健常な人に含まれていない好きな匂い物質」が含まれていることを示しています。

大阪大学の論文中のブラインド試験において、10 倍希釈の場合、早期膀胱がん患者群の走性インデックスは中央値 (median) : -0.015 ですが、健常者群の中央値 : -0.038 とは大きな開きがあります。たとえ集団の中央値がマイナスのインデックス値だとしても、 $p=0.034$ と統計学的な有意差をもって、「早期膀胱がん患者群」と「健常者群」を分離できることをグラフでは示しています。

一方 100 倍希釈の場合、早期膀胱がん患者群は中央値 : 0.016 で健常者群の中央値 : -0.015 とは大きな開きがあります。この条件下では $p=0.088$ と統計学的な有意差は認めませんでした。10 倍希釈の場合と同様に、「早期膀胱がん患者群」と「健常者群」が十分に分離できる可能性があることを示唆しています。つまり、本データは「がん特有の匂いが誘引に作用する神経の興奮を起こした結果、もともとの忌避に作用する神経の興奮を減弱させた可能性がある」という解釈になります。

*元となるデータ : Oncotarget 12, 1687-1696 (2021) Figure 5

早期膀胱がんを検知するバイオマーカーが世のなかにまだ無い中で、Oncotarget はこの研究を高く評価し、Figure 5 は雑誌の表紙を飾るものとなりました。

17.

[誤]

海外論文による「再現性」は本当か

乳がんに関する論文によれば、線虫の行動は患者の生理周期に影響を受ける。同じ患者の尿でも、日によって線虫が近寄ることもあれば、逆に逃げることもあるという。そこでこの研究では、生理が終わって 2 日目の尿を採取している。

一方、N-NOSE の手順書では、「検査に影響を及ぼす可能性がある」として生理中は採尿を避けるよう注意書きがあるものの、上の論文にあるような生理周期への言及や、採尿をするタイミングについての記述はない。

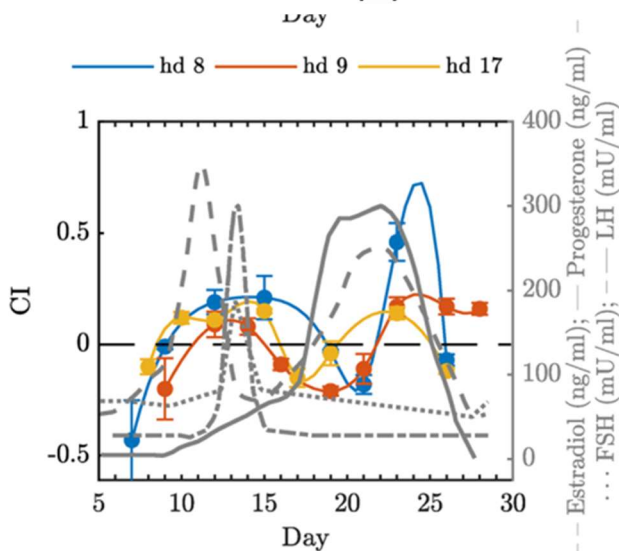
前立腺がんの論文にも重要なグラフがある。尿の希釈率が変わると、下の図のように線虫のがん患者の尿に対する行動が真逆に変化するのだ。

[正]

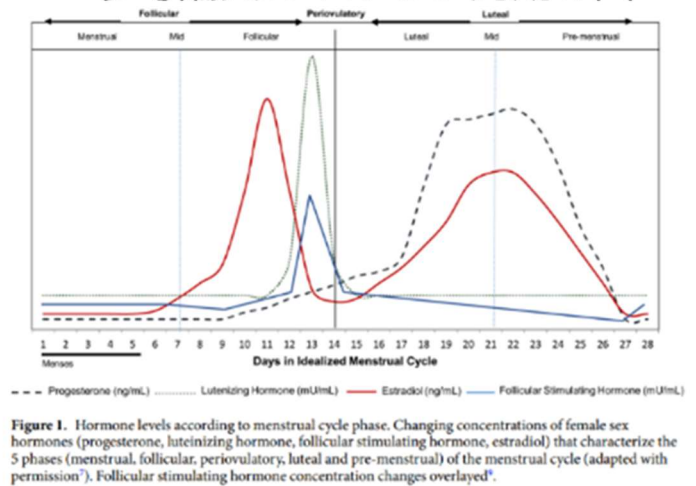
前述の通り、海外の論文 Lanza *et al.*, Scientific Reports (2021)と Thompson *et al.*, Biology Open (2021) では、同じ種(*C. elegans*)の線虫が、がん患者の尿を、対照となるがんではない人の尿からかき分けた、ということを示しており、弊社の技術と概念の再現性が示されました。これらの論文は、専門家が厳しく内容を確認し、専門家の厳しい目を通して「科学的事実」として掲載が認められた論文です。

したがって、再現された、と言えます。

Lanza *et al.*の図1のD



Lanza *et al.*の図に重ね合わせた参考論文のホルモン周期の図



Lanza *et al.*, Scientific Reports (2021)では、「線虫の行動は患者の生理周期に影響を受ける」としていません。しかし、この研究で使用した尿検体の人のホルモン値を調べていません。左図は、この論文からの図1Dの引用で、灰色の線がホルモン値として、重ね合わせています。このホルモン値は、この尿検体を採取した人のホルモン値ではなく、他の論文の図を参考に上に重ね合わせたものです。参考になった図は、Draper, C. *et al.* Menstrual cycle rhythmicity: Metabolic patterns in healthy women. Sci. Rep. 8, 14568 (2018)の図1で、右図に並べていますので、見比べてみてください。つまり、「線虫の行動が患者の生理周期に影響を受ける」とは確定できません。弊社では、「生理中を避けて」採尿をお願いしています。

Thompson *et al.*, Biology Open (2021)では、希釈率によって反応が変わり、最適希釈率を決定する過程が示されています。がん患者の尿には、健常者の尿には見られない匂い物質が含まれており、その匂い物質を嗅覚受容体を受け取り、嗅覚神経を介して、健常者の尿の反応とは違った走性行動を引き起こされます。匂い物質の濃度により、誘引と忌避の走性行動が変わることは、すでに論文発表されています (Yoshida *et al.* Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. Nature Communications. (2012) 3. 739.)。

この現象を知っているからこそ、複数の希釈率を組み合わせ法で実施する事により（Cancer Treatment and Research Communications 2022）、多くのがん種の感度・特異度をあげる検査手法を確立しました。検査では、全ての希釈率で同じ誘引・忌避の現象がみられる必要性は全くなく、15種類のそれぞれのがん種が誘引を示す希釈率を、複数の希釈率のどれかで捉えています。

引用:Inaba *et al.* Accuracy evaluation of the *C. elegans* cancer test (N-NOSE) using a new combined method. Cancer Treatment and Research Communications(2021).27:100370

N-NOSEの「組み合わせ判定法」を用いて判定を行ったところ、多くのがん種を対象として、感度87.5%という高い値が示された。さらに、0-I期の早期がんを含むほぼすべてのステージで、この判定法が高い感度をもつことが示された。

18.

[誤]

実用化後のN-NOSEの感度は13%

[正]

実用化後の検査精度を検証するのは難易度が高い中、記事内の「衝撃の学会発表」部分で、N-NOSEの精度が日本がん検診・診断学会総会にて発表されたと記載しています。しかし、残念ながら「N-NOSE受験後にがんが見つかった人は333人中8人」という発表内容から、別医師の計算間違いにより算出された「N-NOSEの推計感度は13%」という誤った内容が記事に掲載されました。取材時に計算が間違っていることを指摘したにもかかわらず、それを理解したうえでそのまま掲載しています。

前述の「①学会で発表されたN-NOSEの実社会における精度について」をご参照ください。

19.

[誤]

図3を見ると、がん患者の検査結果と健常者の検査結果がかなりオーバーラップしているように見えます。しかも、「走性インデックス」の値が0.1~-0.1の間に集まっている。これは線虫の数でいうと、尿に近くもものと逃げるもので数匹しか変わらないのではないのでしょうか。つまり、がん患者と健常者でほとんど同じ結果になっているということです。

[正]

各検体のインデックスは何十回もの試験の平均値です。がん患者と非がんについて大部分が-0.1~0.1に入っていますが、結果がオーバーラップしているという解釈ではなく、「それぞれの集団の中央値で比較した場合、2つの集団は $p < 0.0001$ という統計学的な有意差をもって分離されている」というのが正しい理解です。

なお、本研究では健常と疾患対照を合わせて「非がん」としています。「非がん」と「健常」は大きく異なります。論文に記載の「非がん」という言葉を正しく引用する事を記者に求めています。さらに0から

上の軸目盛は、0.1 刻みとなっています。1.0→0.1、2.0→0.2、3.0→0.3 と修正する事を求めました。

(9月16日に図の間違いを弊社から指摘しました。その後、9月17日に訂正されたことを確認しました。)

20.

[誤]

「がんかもしれない」という不安による精神的な負担も無視できない。
水谷センター長も発表の中で、高リスク判定をきっかけに精密検査に訪れる人について「けっこう悲愴感漂う面持ちで来られる方は多い。『もう覚悟を決めました』みたいな表現をされる方もいる」と話した。

[正]

N-NOSE で高リスクの判定が出た場合、「N-NOSE 安心アフターサービス」を無償でご案内しており、その中でリスク比や陽性的中率の概念等を説明し、検査結果を正しく理解して頂くように努めています。また、低リスクの判定が出た場合でも、毎年の定期健診や人間ドック、五大がん検診をはじめとするがん検診を受ける事を結果報告書内で推奨しています。

あたかも「N-NOSE の結果が全て」で、「高リスクの場合は不安を煽り」、「低リスクの場合は他のがん検診を省いてもいい」という方向性に記事を仕立てる事で、全ての受検者＝被害者のようなストーリーは印象操作です。

21.

[誤]

「男性と70代の母親は、父親がすい臓がんで他界したのをきっかけに、2021年11月、親子で初めてN-NOSEを受けた。」

「母の方がリスクは高いと思っていたので意外でした。自分は念のため精密検査を受けましたが、母はA判定だったので安心してしまった。後から考えるとそれがいけなかったんです」

翌年、思いもよらない事態が発生する。8月の終わりに母親が急な腹痛で救急搬送され、11月にはステージ2の結腸がんと診断されたのだ。手術と抗がん剤治療を受け、現在は経過観察中だという。

[正]

このお客様と直接的には接触しておりませんので、正確な受検日時やがんと診断された日時等、正確な内容を把握しておりませんが、先ずはお客様のご期待に添えなかったこと、そしてお身体の状況に対し、心よりお見舞い申し上げます。

N-NOSE は、がんのリスクを評価するリスク検査で、100%の精度ではありません。がんの診断となる検査ではないため、一定数このようなケースが発生し得る事は事実です。この点については、お客様にはN-NOSE 販売時には規約を提示させていただき、ご理解いただいております。

・規約抜粋

「本件検査は、採尿時のがんのリスクを予測するものであり、がんの診断を行う検査ではありません。

そのため、本件検査の結果が「低リスク」の場合でも、がんに罹患していないとは言い切れません。また、本件検査の結果が「高リスク」の場合でも、必ずしもがんに罹患しているということではありません。」

既存のがん検診であっても、100%の精度でがんを検出することは困難です。

一方では、早期がん発見の感謝の声を多数いただいている事も事実です。

22.

[誤]

職員も知らない「アルゴリズム」

走性インデックスの値から判定結果を出すまでの「解析」は独自のアルゴリズムによってなされており、その詳細は「我々も知らない」という。

[正]

N-NOSEの「アルゴリズム」について、検査センターの職員が知らない、ということを強調し、まるでそれが間違っただけのように読者を誘導する印象操作です。弊社独自のアルゴリズムは、弊社の根幹に関わる機密情報です。知らない職員がいる、ということは何もおかしなことではありません。アルゴリズム開発に関わる社員を限定することにより、機密情報の漏洩を防止しています。また、検査に関わる職員にはアルゴリズムからの一切の先入観がはいらないため、客観的な検査を遂行することが可能です。

23.

[誤]

こうした仕打ちを受けたのはG氏だけではない。複数の証言によれば、広津氏に進言したり、疑問の声を上げたりしたことがきっかけで降格されるなどし、退職していった社員は、他にも何人もいた。

[正]

広津に進言をする社員は、過去も今もいます。広津は常に社員と意見交換をしています。一般論として退職を選択する社員もいます。「進言」と「退職」との因果関係は見出せません。

24.

[誤] 詳細は伏せるが、取材班はある研究開発において、広津氏が自ら研究員に一部のデータの削除を指示し、研究員がそれに従って解析をし直し、報告するまでの一連のメールのやりとりを確認している。

[正]

「確認した」ことの詳細を、弊社で確認できていないため正しく説明はできませんが、研究開発の段階で様々な角度からデータを解析することは、考えを整理し、改善方法等をまとめるうえで重要なステップです。それは、公表するものでも論文掲載するものでもありません。

その様々な角度の一部分を切り取って、あたかもデータ捏造をしたかのような書き方は印象操作です。これまでの記者による「一部切り取り」「素人目の勝手な解釈」「誤ったデータを使用した印象操作」とい

う記事内容と取材姿勢を鑑みると、このメールのやり取りの解釈も偏ったものである可能性が高いと言えます。

25.

[誤]

セラノス事件との酷似

[正]

元社員が違法に持ち出し、意図的に加工・改ざんし、さらに学会発表の数値を誤って読み取り、「日本版セラノス」という捏造ストーリーに仕立て上げています。事実無根の誹謗中傷情報を流布した行為と対象者に対しては、速やかに法的手段を取ります。

一般的に、「セラノス事件」という詐欺事件の内容について、よく知られていないのが現実です。当該メディアは、「セラノス＝詐欺」のみ印象付け、実際は、全く別物であり、弊社の検査とは比較すらできないものであることを意図的に隠しています。

「セラノス(Theranos)」事件とは、指先からの少量の血液で、「エジソン」という自社開発の診断機器を使用し、30種類の検査を実施できる検査を開発し、多額の投資資金を集めました。しかし、2015年にウォールストリートジャーナルにより、血液検査の信憑性が疑われ、調査の結果、診断機器も検査施設も嘘であり、詐欺であることが判明した事件です。

当該メディアが隠している（もしくは知らない）情報とは、弊社の多数の臨床共同研究と査読を受け掲載された複数の臨床研究論文とは全く違い、セラノスは「臨床研究ゼロ、発表した論文ゼロ」です。30種類のうち、1種類だけの検査データを用い、うまくFDA承認を得ることに成功していますが、この1種類の検査データも捏造でした。さらに、設立した検査施設も張りぼてでした。つまり、始めから「詐欺」を目的とした企業だったのです。これらの情報は、調べれば簡単にわかります。

そもそも技術がそこに存在していなかった詐欺会社セラノスと、弊社を同列に並べることは全くできません。それは当該メディアもご存知のように、N-NOSEの原理である「線虫ががんの匂いをかぎ分ける」現象も走性解析も、何十年にもわたる「線虫の嗅覚の研究」「がん研究」「尿中の揮発性有機化合物の研究」が集結した科学的事実に基づくものです。また、自社開発の自動解析装置による検査は、記事内で記載された福岡和白PET画像診断クリニックの実社会での結果を参考にすると、N-NOSEの精度は、臨床研究の精度とほとんど変わらないことがわかっています。弊社の検査施設、研究開発施設が張りぼてではないことは、当該メディアの取材班がその目で確認しています。

この事実を無視して、「日本版セラノス」と弊社を揶揄することは、名誉棄損に値します。

26.

[誤]

高い検査精度の根拠として、いくら臨床研究の多さを主張したところで、結局中身はブラックボックスというわけだ。

[正]

弊社のホームページではこれまでに共同研究した機関名を掲示しています。これらの研究は医療機関の倫理審査委員会による審査を経ており、科学的な合理性が確認されています。なお、N-NOSEの科学的な裏付けはこれまでの回答のなかで説明したとおりです。公開できる情報はお伝えしています。

臨床研究については、公開している情報と論文を十分に理解いただくことで、納得できる事と考えます。臨床研究の中身を理解できず、その意味を脇に置いて、「数の多さを主張」と話をすり替えています。広津の取材時、質問状の回答とその解説時、再三、真摯に説明させていただきましたが、「中身はブラックボックス」と主張するのは、取材班にとって「ブラックボックス」にしておきたい、もしくは、「ブラックボックス」という言葉の印象を都合よく利用しているものです。

27.

[誤]

一方、前出の山田医師は、今回の特集の内容を受け、「検査の再現性と信頼性について、内部と外部の両者から疑問符が付いている状況。共に確からしいということが確認できるまでは、販売を一時停止して再評価することが、科学的に妥当な姿勢ではないか」と話す。

[正]

内部と外部とは何を指しているのか分かりかねます。何を根拠に「販売一時停止」と明言出来るのかも分かりません。記事の内容について事実確認の上、当該書面を含む弊社の見解をご確認ください。

28.

[誤]

嘘をつく「動機がない」。疑惑の渦中で広津社長が語ったこと

[正]

取材時に広津がコメントしたことから一部抜粋し、印象操作をしている点を以下の通りご指摘いたします。

- ・インタビュー時に広津からの説明が一部割愛されており誤解を与える表現になっていること
- ・本記事を掲載したメディアのガイドラインに「人権と取材源の秘匿」と挙げているにもかかわらず、広津の言葉の一部のみ切り取り人間性に問題があるかのような記載をしていること

記者は公平・公正な取材をすとしていましたが、これらはそれに反するものと考えます。誤解を与える記事内容について、内容の補足と訂正を求めています。