

平成 21 年度 沖縄イノベーション創出事業

「採血不要な新規体質判定技術を応用した健康支援サービス事業開発」

成果報告書（概要版）

平成 22 年 3 月

委託者 (財)沖縄県産業振興公社
委託先 株式会社ハプロファーマ

1. 研究開発の背景

日本は、他の先進国に例を見ない速さで高齢化が進展しており、疾病の治療、介護等社会保障に係る社会的負担が急速に増大しつつある。こうした状況を改善するためには、従来の早期診断・治療だけではなく、健康維持・増進、疾病予防を推進する取り組みが重要となっている。

また、健康維持・増進、疾病予防への国民意識の高まり等を背景として、健康サービスに対する国民の関心は極めて大きいものと考えられる。健康サービスに対する幅広い国民のニーズに対応した高品位サービスの提供促進、地域住民等への新たな健康サービスの提供を行うための事業構築が重要な課題である。しかし現状は、社会の高齢化にともなう年金問題、医療費の負担増、食への不信感、医療サービスの質の低下、更には米国発金融崩壊が100年に1度の経済危機をもたらし雇用不安が広がっている。そのような中、人々の安全と安心の両面で生活に大きな転機が到来しつつある。人々の生活様式や消費行動は、高級品や物の購買・所有志向から健康志向へと大きく様変わりしつつある。予防医療を中心とした個人の生活防衛意識の高まりや、健康増進を意識した地域の活性化、健康的な暮らしに立脚した人々の生きがいの醸成が、個人の価値観の中で一層優位な位置を占めつつある。

2008年4月からは、メタボ対策を中心とした予防に重点を置く特定健診制度が開始された。健康関連市場は不況のなかでも急拡大することが期待されている。特定健診制度下では、健康保険組合に対して疾患ハイリスク者である生活習慣病予備軍を健診で篩い分けし、該当者に健康指導を義務付けて、その改善を行うことが要求される。改善成績により、健康保険組合に対する補助金の削減などのペナルティが新たに設けられた。一方、特定保健指導では、いかにハイリスク者に動機付けを行い、有効な健康指導を実施するかが必須となる。そこで、特定保健指導受託事業という新しい市場が拡大する商機が生まれ、特定健診制度と特定保健指導で新たに最大2,800億円超の市場が現れると考えられている（日本政策投資銀行試算）。株式会社ハプロファーマ（以下：ハプロファーマ）では、そのような時代を先取りし、遺伝子情報を中心に、健康支援サービスとして提供するさまざまなコンテンツと、診断に使えるバイオマーカーを探索するために、沖縄バイオベンチャー企業研究開発支援事業「健康長寿のためのバイオマーカーの研究開発」（H17～19年度）を提案し、採択の下で三年間研究を実施した。

その成果として、琉球大学と連携して沖縄地域の遺伝情報に基づいた疫学研究から、バイオバンク沖縄と糖尿病予備軍の介入体制を構築することができた。県内の主要健診医療機関の協力下で、生活習慣病の調査研究や、運動食事による健康指導、健康食品などのデータ収集と評価が実施可能となった。また、これまで約4千例（うち期間中のもの約2千例）の高品位臨床データ・試料を収集することが出来た。

本研究開発では、沖縄県に構築した前述の研究基盤に基づいて、新技術の導入と事業開発を行い、全く新しい健康支援サービスを開発して、事業化することが目標である。具体的には、メタボリック症候群予備軍に対して、採血が不要な新規健康評価システム（体質遺伝子診断装置と健康度のNMR-メタボリック・プロファイリング判定法）を用いた評価データを数多く収集し、標準化データベースの構築、独自の健康度判定法の開発、健康指導法における独自のノウハウの蓄積等を行う。また、独創的な付加価値を高めることにより、受診者にも参加しがいのある、これまでになかった新たなサービスを提供する。

特にこれまでの健診、人間ドックは治療対象となる疾病の有無をスクリーニングすることが主目的であったが、本研究では、健康と疾病の中間状態である「未病」をモニタリングできる手法を開発することを試みる。個人の遺伝体質判定と未病状態を明らかにする健康チェックやストレス度判定を組合せることで、疾病予備軍の超早期のスクリーニングと健康指導ツールから構成される健康指導ビジネスの事業開発を行う。

特に健診機関に限らず、スポーツクラブやリゾートホテル、スパ・エステ等のサービスと組み合わせ、どこでも簡便に、健康状態をモニタリングできるように、保健衛生等の観点から、採血よりも場所の制約が少なく実施できる方法が望ましい。本事業の展開は、社会に大きな波及効果をもたらす新たな健康支援産業の幕開けに繋がるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究は事業化を目的として、以下の項目の研究開発を行う。

- 1) 遺伝子検査と体質判定指導法開発、口腔粘膜や爪、毛根を用いた卓上遺伝子診断機器の開発
- 2) 未病度診断法開発、NMR-メタボリック・プロファイリング技術を臨床応用し、主に唾液を用いた健康度チェック、体調モニタリングや疾病判定技術の開発

両手法を組み合わせ、予防医療、機能性食品の評価、プレミアムドック、健康保養型観光等で幅広く展開可能な健康支援サービス事業の開発を行う。

本研究開発の特長は、委託先のハプロファーマがこれまでにバイオベンチャー研究開発支援事業と、琉球大学との共同研究により構築してきた、「バイオバンク沖縄」と「糖尿病予備軍への介入プログラム」を基盤に持つことから、他社よりも効率よく開発できることにある。データの有用性の検証と普及を図るための臨床データの収集と最適化を行い、あわせて健康指導ツール等のサービスコンテンツの開発も実施し、受診者に限らず医師や健康指導員にも判り易い、指導マニュアルの作成も進める。

本研究開発は以下の技術の実用化を目的とする。

- (1) 遺伝体質に基づく動機付け及び健康指導コンテンツの確立、主に口腔粘膜を用いた遺伝子(DNA)卓上診断機器の開発(ハプロファーマ)；
- (2) NMR-メタボリック・プロファイリング(NMR-MP)法による唾液を用いた代謝状態の把握及びバイオマーカーの検査・判定技術の実用化、ノウハウの取得(産業技術総合研究所)；
- (3) これらを組み合わせた技術展開と健診施設等での実地評価と事業化に向けた検証

3. 研究開発の目標

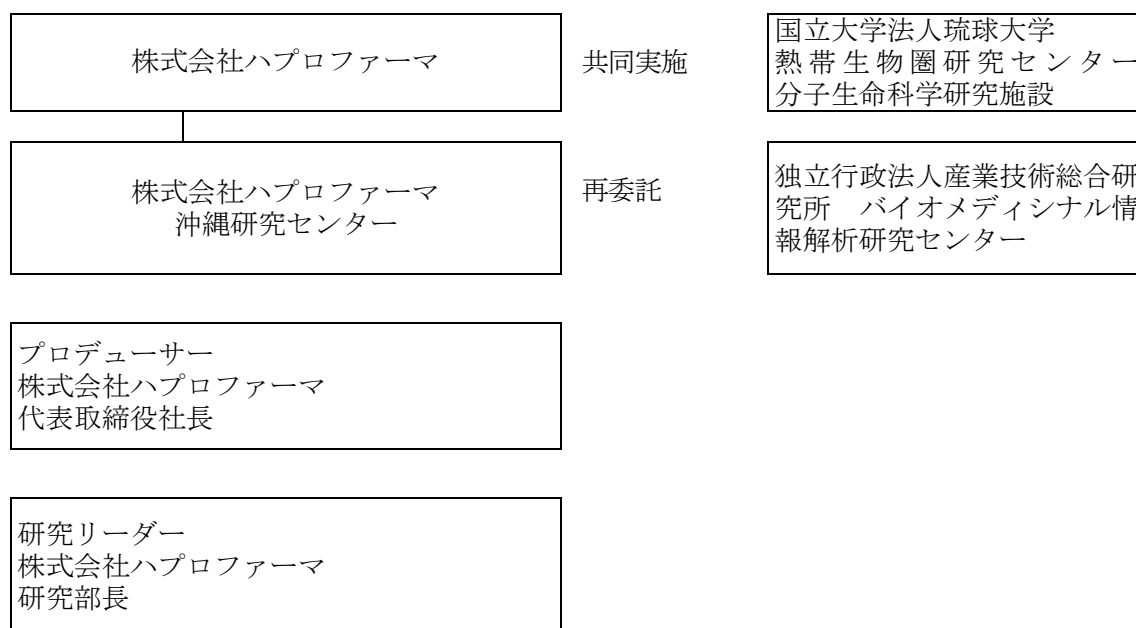
本研究開発事業化コンセプトとして、以下に基づく独創的かつ有効な健康指導法の開発を通じて事業化を図ることを目標とする。

- (1) 遺伝体質診断事業に繋がる一人ひとりの遺伝素因・環境素因に基づく科学的根拠や効果の期待される指導法

- (2) 未病診断事業に繋がる低コストで簡便な体調モニタリング、未病度判定法
- (3) プレミアムドックといった従来の人間ドックに追加して提供する遺伝体質、未病度・健康度を総合判定する新規健康支援サービスの構築
- (4) 個人の遺伝情報を保管管理し、必要な時に必要な情報を提供するパーソナルDNAバンキングの構築とそのためノウハウの蓄積やツールの構築

本手法を、運動食事指導が必要な生活習慣病予備軍ならびに疾病ハイリスク者、健康保養型観光に参加して各種サービスを受けるツアー客等を対象に実施する。

4. 研究体制（研究組織）



5. 成果

研究委託契約期間 平成 21 年 4 月 1 日 から 平成 22 年 3 月 31 日 まで

研究開発内容の概要と成果

サブテーマ①：バイオバンク沖縄における臨床データ・試料の収集

目標) 平成 17～19 年度間に琉球大学との共同研究で構築したバイオバンク沖縄と、糖尿病予備軍の予防介入体制を県内の予防医療中核拠点である複数の健診機関との協力体制下で継続して運用する。また、糖尿病予備軍を対象とした予防介入を行い、介入の前後や経時的に検査データの収集を行う。予防介入参加者には糖負荷試験の前後のデータを唾液・尿等で採取し、NMR-メタボリック・プロファイリング解析を行う。DNA 試料は、遺伝子による体質判定検査の新たなバイオマーカーの評価に用いる。

成果) 平成 21 年度は 1 千例の試料収集を上積みする計画であった。平成 22 年 3 月末時点で 2,867 例のバンキング数に対して、平成 22 年 3 月末で約 4 千例に達した。

予防介入法については、関連医療機関との連携を強化し、糖尿病予備軍の選定、紹介体制を確立し、紹介人数が増加した。予防介入に参加した方には、遺伝子解析情報の他に、基礎代謝に関する解析や栄養摂取に関する聞き取り調査を行い、介入データの解析やこれらのデータを基にした健康指導資料の提供が可能となった。これらの解析結果および指導資料は、参加者の再診の際に医師による健康指導に活用された。

今後の健康支援サービス事業の開始準備と、より多くの参加者に試用版を提供する目的で、平成 21 年度は協力医療機関における倫理審査委員会の設立など、事業展開する上での遺伝子情報の取扱いに関する体制の整備を進めた。ヒトゲノム・遺伝子解析関連の法律・ガイドラインの専門家および遺伝カウンセリングの専門医を招聘し、協力医療機関へ遺伝子情報の取扱いの説明会の開催、倫理規則の作成、倫理審査委員会の立ち上げを支援した。これらの経験やノウハウは、遺伝子情報による体質判定検査事業の実施において必要不可欠な基盤であり事業化に役立てられるものと期待される。

さらに、新規協力医療機関の参画が決定し、同施設においても医療機関独自の倫理審査委員会を設置することを支援し、収益を伴う事業「プレミアムドック」の設置が承認された。プレミアムドック事業は、遺伝子検査・体質判定、栄養調査、抗酸化力判定、酸化ストレス度チェック、遺伝子保存管理など多方面の健康支援サービスを受診者に提供する事業である。これらの項目は提案企業が医療機関から受託して行う。この事業において構築される健康支援サービスのビジネスモデル及び蓄積する知財、ノウハウは、全国やアジアにおいて今後展開する医療機関への健康支援サービス事業の雛形となる。

サブテーマ②：遺伝子データ解析と NMR-メタボリックプロファイリングデータ解析

目標) これまでにバイオバンク沖縄の試料を用いて同定されたバイオマーカー候補の最適化を進める。バイオバンク沖縄の参加者に開示した遺伝子の解析結果の評価を継続する。また、これまでの参加者の試料を基に、新たに糖尿病など生活習慣病に関連する遺伝子を網羅的に解析し、

より優れた予防指導用バイオマーカーを同定し評価する。卓上解析機器のプロトタイプ機については、これまでバイオバンク沖縄において検証した候補遺伝子を搭載する機器を研究機器メーカーと共同開発し、これまでのバンキング DNA データとの比較検証を行う。NMR-メタボリック・プロファイリング解析については、ハプロファーマの沖縄研究センターにおいて、独立に試料の NMR-MP 計測及び散布図解析を進める。プロファイリング解析は産総研の指導の下に共同で行う。

成果) バイオバンク沖縄の参加者から収集した試料の遺伝子解析を進め、バイオバンク参加者に指定した生活習慣病関連遺伝子を解析し、結果を開示した。バイオバンク沖縄で開示した遺伝子のアレル頻度を調査したところ、これまでと同様、4つの肥満関連遺伝子について、論文等で報告されている公知の日本人のアレル頻度と有意差がないことが確認された。調査した遺伝子に関しては日本人平均との差異がないことが判明した。ただし、これら4遺伝子での判断だけで沖縄県民の肥満化傾向が環境要因だけであると結論付けるのは短絡的かつ尚早である。今後、他の肥満関連遺伝子やゲノム網羅的な解析を行うことで、他の肥満関連遺伝子のアレル頻度の沖縄県民の特徴を引き続き検討し、遺伝素因と県民性などの検討も継続して取り組む必要がある。一方、脳卒中発症リスクに関する遺伝子のアレル頻度は、報告されている日本人平均アレル頻度に対して発症リスクアレルの頻度が有意に多いことが確認された。この結果について各協力医療機関は大変興味を持っており、禁煙外来での健康指導に活用することを検討している。

体質遺伝子検査事業に向けて、これまでにバイオバンクで収集した試料を用いて、マーカー遺伝子候補の検証を進めた。糖尿病関連遺伝子を中心にマスアレイシステムを用いてタイピングを進め有望な SNPs マーカーの解析が完了した。臨床情報との関連解析を行った結果、複数の SNPs が臨床情報と相関することが示された。

さらに、新たな「未病判定法」としての有用な手法でも有望な結果が得られ、今後特許化に向けてさらに開発を進めたい。また、卓上遺伝子診断装置の開発について、健診機関における測定では、簡便性・迅速性は非常に重要な要因である。数社の臨床診断機器メーカーとワンストップ型卓上遺伝子診断装置について、臨床応用と事業化に向けて検討を進めた。現在実地での使用に向けた検討を協力医療機関で行っている。

NMR-MP による体調変化のプロファイリングを目的とした技術の検討については、運動前後、琉球温熱療法の施療前後、糖尿病患者などの唾液試料の蓄積を行い、ハプロファーマの沖縄研究センターで独自に NMR データを取得した。これらのデータを解析した結果、個人差があることが判明し、体調変化のモニタリングが可能な代謝物を同定し、未病度や健康度を判定することができることが示された。今後もこの解析は継続する。

サブテーマ③：NMR-メタボリック・プロファイリング法の応用化開発

目標) 試料の保存方法、調製方法、NMR 測定方法およびデータ処理の方法について、ハプロファーマと産総研が持つ独自技術およびデータを活用して最適化を行う。特に事業化に向けては、試料採取や取り扱いに配慮した唾液を用いた NMR データ取得法および評価法の確立を行う。試料の常温保存性の評価と、それに適合した評価対象物質のプロファイリングの最適化については産総研にて継続的に検討し、常温郵送によるサービスの可能性を検討したい。また、バイオバンク沖縄のデータと NMR 解析データの統合化を進める。

また、事業化に向けて、NMR 解析プログラムの改良を行い、より効率よく網羅的な解析を出来る汎用プログラムになるよう改善する。また、沖縄での解析事業稼働に向け、技術移転を完全に進める取組みを継続中である。

成果) 産総研の研究者らは、技術移転のため沖縄へ訪問し沖縄研究センターの研究者に対し NMR-MP 法の講義と実習を行った。

産総研においては、独自技術・データと照合させながら、唾液試料の試料採取、保存条件、データ取得の最適化を行った。健常人の唾液試料のデータを用いて、試料調製方法、基本的な試薬、測定手順及び試料の保存条件等について検討を行った。プロファイリング散布図作成および解析プログラムについては、実用化に向けハプロファーマと共同で改良を行った。プログラムの改編、開発を通じ、事業化に向けた汎用プログラムへの改良を行った。その結果、研究用途のプログラムを事業化に沿う形に改良することが出来た。この延長として、web ベースのデータ表示システムのプロトタイプを開発することを計画している。

また、カナダ・オンタリオ州トロント市で行われた第 8 回世界ヒトプロテオーム機構の会合および産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会において、本事業の紹介を行い、関連産業分野からの参加者から高い反響を得た。

6. 当該プロジェクト連絡窓口

株式会社 ハプロファーマ 沖縄研究センター

沖縄イノベーション創出事業担当者

郵便番号：〒904-2234

住 所：沖縄県うるま市州崎 12-75 沖縄健康バイオテクノロジー研究センター内

T E L : 098-894-9027

F A X : 098-894-9028