



慶應義塾大学ビジネス・スクール

サインポスト

プロローグ

「またか。」と、山崎教授は絶望的に呟いた。

今、目の前にいる患者は、医師である山崎教授自身が数年前に診察をした時には、療法について指示を与えただけの何ら深刻な問題を持たない初期の糖尿病患者であった。それが今では合併症のひとつである糖尿病腎症が進行し、透析が必要となる重篤な状態が目前に迫っている。大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学（旧第一内科）糖尿病グループの山崎義光教授にとってこのような糖尿病患者を診るのは初めてではなかった。山崎教授が悔やむのは、最初の診察を行って以来、この患者が今の今まで彼の元を訪れなかったことである。この患者は食餌療法で済むことに安心し、糖尿病がもたらす合併症のリスクを非常に軽く考えてしまった。その結果合併症の進行に気がつかず、医師に相談することなど思いもよらず、このような手遅れの状態を招いてしまったのである。

「もし彼がこうなる前に一度でも再診に訪れていたなら、合併症リスクの高まりを察知し、投薬などの処置を施していたはずだ。いや、最初の診察で的確にこの患者のリスクを指摘できていたら、仮に食餌療法のみに対応策だけでもこの患者はより真剣に治療に取り組んでいたのではないか。」そう思うと、山崎教授は悔やんでも悔やみきれなかった。このような患者は、決してまれではない。山崎教授は長い医師生活の中で少なからずこのような患者と接してきた。その経験が彼に、「何とかして糖尿病患者を合併症から救いたい」という医師としての強い責任感を芽生えさせた。

2000年代初め、山崎教授は、糖尿病の初期の段階で合併症のリスクを診断する手法を開

本ケースは、クラス討議のため、インタビューならびに公刊資料をもとにまとめられたものであり、経営管理に関する適切なあるいは不適切な処理を示すことを意図したものではない。本ケースは、橋本隆一、谷嶋成樹、三宅克正、藤榮幸人、大久保宏一、阿部浩久、平井真人が作成し、慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授中村洋が監修を行った。(2006年9月作成)

発することで、合併症を回避する手段を提供しようと考えた。まず、大阪大学医学部附属病院を訪れる患者に了解を取り、彼／彼女らの血液サンプルを採集し研究を開始した。その研究は徐々に軌道に乗り、他大学／施設からの協力も得られ、データが蓄積されていった。

やがて、糖尿病合併症のリスクを判定する遺伝子診断法に目処が立った。しかし実用化の段階で壁に突き当たった。厚生労働省は遺伝子診断を研究段階であるときみなしており、臨床応用についての具体的な指針を全く示していなかった。このため、遺伝子診断の保険適用の認可を得る道筋が不明であり、保険診療は遠い将来でなければ実現不可能に思えた。高度先進医療として認可されるか、医療機関毎に届け出て混合診療を可能にしなければ、全ての診療が保険の適用外となるため、一般への普及は非常に難しくなってしまう。

しかし、手を拱いてはまた悲劇が繰り返されてしまう。そこで山崎教授は動いた。みずからの研究成果を基盤にサインポストという会社を2004年9月に起業したのである。

サインポストは、山崎教授が大阪大学医学部附属病院で集めた情報を基に構築されたデータベースを持ち、糖尿病合併症に関連する遺伝子を検出し独自に開発した解析アルゴリズムにより合併症のリスクを予測することを可能とした。現在、サインポストは、この合併症リスク判定システムを利用して、糖尿病合併症の発症・進展リスク診断ビジネスをいかに展開するべきかの岐路に立っている。ベンチャーではあるが、山崎教授は事業の安易な拡大を考えてはいなかった。

医療制度の現状と政策

医療制度の現状

科学・医学の進歩によりかつては難病と呼ばれた病気の治癒も次々と可能になっている。一昔前に比べれば、平均寿命も大きく伸び、今や日本でも百歳以上の人口が2万8千人を超えている¹。しかし、その一方で、人口の高齢化や医療技術の高度化による医療費の増大が、社会保障費の急増をもたらしているのも事実である。先進国においては、医療を受ける人数も、一人当たりの医療費も増大する一方であり、それが国家財政を圧迫し始めているのである。

1 厚生労働省2006年8月15日現在（9月15日報道発表資料）。

したがって、医療費の伸びをどのように抑制するかが、各国共通の課題となっている。米国では、日本の皆保険制度と異なり、公的医療保険（Medicare²/Medicaid³）の対象となる被保険者の比率が低く、HMO⁴など私企業が提供する保険に、勤務先を通じて加盟するのが一般的である。HMOは、医療保険加盟者に治療を提供する医療機関や、保険でカバーする医療行為などを制限することにより、医療費（支払い保険費）の削減を行っている。また、日本を含む多くの国でDRG⁵/PPS⁶と呼ばれる方法を導入し、診断に基づいて患者を分類し、疾患毎に診療費を包括的に規定している。この方法では実際にかかった費用にかかわらず、診断群分類にしたがって一定の診療費が支払われるため、医療機関は余分な検査／治療を削減するようになる。さらに、ドイツでは分類別に医療機関が受け取る診療費の総額の伸び率が、雇用人一人当たりの賃金の上昇率を超えないように上限を定めている。また、日本では2003年より1日当たりの定額支払いのDPC（Diagnosis Procedure Combination）が実施されている。

各国政府は、このような方法論により医療費増大の抑制に努めているが、人口の高齢化／医療技術の高度化に起因する医療費の増大は急激であり、根本的に抑制するには未だ不十分である。さらなる根本的な対策として、各国は「予防」を重視し始めた。人口の高齢化は避けられないが、健康寿命を延ばすことで、重篤な疾患に罹患する人口を減少させられれば、医療費増大を抑制することができる。この予防重視のコンセプトは、我が国の「健康日本21」⁷や米国の「Healthy People 2010」⁸にも盛り込まれ、各国政府の医療政策の重要な方針となっている。

行政の生活習慣病対策

日本は、先進国の中でも特に人口の高齢化が顕著な国である。その結果として、いわゆる生活習慣病と呼ばれる「糖尿病、脳疾患、心疾患」による死亡者数が非常に多い。厚生

2 米国政府による健康保険制度。保険対象は、65歳以上の高齢者など。詳細は巻末の用語集参照。

3 米国合衆国及び州法によって規定される低所得者層にのみ与えられる健康保険制度。詳細は巻末の用語集参照。

4 Health Maintenance Organization。米国の保険の一つ。HMOが提携している医療機関などでのみ、保険加入者に対して医療サービスを提供している。詳細は巻末の用語集参照。

5 Diagnosis Related Group。患者を疾患別に分類し、診断や治療を標準化することで、無駄な医療行為を省くためのもの。詳細は巻末の用語集参照。

6 Prospective Payment System。包括支払方式と呼ばれる診療報酬の支払い方式。実際にかかった額にかかわらず、一定の診断名や状態に対してのひとまとまりの医療行為に一定の診療費が支払われる。詳細は巻末の用語集参照。

7 巻末用語集参照。

8 巻末用語集参照。

労働省の統計による、各生活習慣病の患者数（2002年）⁹と治療に要した費用（2003年）¹⁰を表1に示す。

表1 日本における生活習慣病の患者数と医療費

	脳疾患	心疾患	高血圧	糖尿病	(がん)
患者数(万人) (2002年)	137	91	699	690	53
治療費(兆円) (2003年)	1.7	0.7	1.9	1.2	2.5

出所：厚生労働省保険統計課

注：2003年の全診療費は、31.1兆円

表1から、生活習慣病に多くの国民が罹患し、5.5兆円¹¹（2003年）もの多額の医療費が支払われていることがわかる。さらに、高血圧や糖尿病は、自覚症状がほとんど無いため放置されがちで、脳疾患や心疾患といった重篤な疾患の呼び水となることが知られている。将来的に重篤な患者の増加や、それに伴う治療費の増大が予想される。したがって、生活習慣病にならないようにする予防が重要であるだけでなく、生活習慣病になってしまった患者にとってはその進行を抑制することが、さらに重篤な疾患の予防となる点で非常に重要である。このような予防的医療は国民の健康寿命の延長を促し、結果として医療費の削減が期待できる。

政府は、2005年に定めた医療制度改革大綱において、「生活習慣病の予防は、国民の健康の確保の上で重要であるのみならず、治療に要する医療費の減少に資する」と明確に方針を示した。この予防を重視した政策の実現のため、健診・保健指導実施率などの目標を設定し、その達成に向けた取り組みを促進するとしている。生活習慣病の予防については、保険者の役割を明確化し、被保険者・被扶養者に対する効果的・効率的な健診・保健指導を義務付けるとした。また、医療給付費の伸びの抑制に関しては、糖尿病などの患者・予備群の減少や平均在院日数の短縮など、中長期の医療費適正化対策の効果を基にすることなどが盛り込まれている。

特に糖尿病は、罹患者が多く、重篤な疾患へ進展する可能性が高いため、生活習慣病対

9 厚生労働省保健統計課による患者調査。

http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/2002/toukeihyou/0004441/t0092096/e92_001.html

10 厚生労働省保健統計課による国民医療調査。

http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/640/2003/toukeihyou/0005166/t0111968/h1212_001.html

11 がんを除いて集計。しかし、近年、生活習慣により発がんリスクが増大することが注目を集め、一部のがんは生活習慣病とされることも多い。

策の中で重要である。我が国の「健康日本21」、米国の「Healthy People 2010」でも、重点対策分野の一つとして、糖尿病をとりあげている。また、健康フロンティア戦略では、「境界型¹²を含む糖尿病は動脈硬化症の主要なリスクファクターであり、合併症の進展に重大な影響を与えるため、国民の生活の質（Quality of Life：QOL）の向上、健康寿命の延伸を図るために糖尿病予防対策を強化することが喫緊の課題である」と明記されている。 5

糖尿病の現状

生活習慣病の中でも、糖尿病の患者数は、非常に多い。2003年の国際糖尿病連合の推定値によれば、全世界で1億9400万人が罹患している。日本の患者数は740万人、潜在患者の予備軍を含めた数は約1620万人と推定されている¹³。 10

糖尿病は、発症直後に血糖値コントロールを徹底すれば、病状の進行に対して一定の抑制効果が見込まれる。しかし糖尿病の発症初期においては、自覚症状が少ないため発症が見過ごされ、やがて重篤な合併症を患うことも多い。重症化をさけるために、糖尿病あるいはその疑いを見逃すことなく検出し早期に治療を開始することが必要である。糖尿病の場合には、病気にならないための予防（一次予防）はもちろんのこと、検診により病気を早く見つけて重症化を回避するための二次予防が大切となる。糖尿病の発症危険因子は、1) 加齢、2) 家族歴、3) 肥満、4) 身体的活動の低下（運動不足）、5) 耐糖能異常（血糖値の上昇）が知られている。しかし、どの因子も糖尿病の予防や発症の決定的な要因ではない。このため、糖尿病検診においては、家族歴、体重歴、産科歴などの既往歴、現在の体重、血圧、血中脂質、合併症に関する所見などの情報を収集し、尿糖、尿蛋白、血糖値などの検査を行い、HbA1c¹⁴の検査と総合して糖尿病発症の有無を判断することになる。 15 20

糖尿病と診断された後は、血糖値をコントロールし、合併症発症を阻むことに注力しなければならない。しかし、自覚症状の乏しい段階での、食事制限、運動の励行は継続が困難な場合も多い。治療の継続・指導の徹底は、三次予防と呼ばれるほど、重要で難しい課題である。しかも、重篤な合併症である糖尿病腎症および糖尿病網膜症の発症・進展リスクを事前に判定することは困難である。微量アルブミン尿検査¹⁵、眼底検査¹⁶を定期的に受診し早期発見できた場合でも、リスクを元の状態まで下げることはできない。従来の検査 25 30

12 正常と糖尿病とのどちらとも言えない血糖値の範囲にあること。詳細は巻末の用語集を参照。

13 厚生労働省による「平成14年 糖尿病実態調査報告」。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>

14 巻末用語集参照。

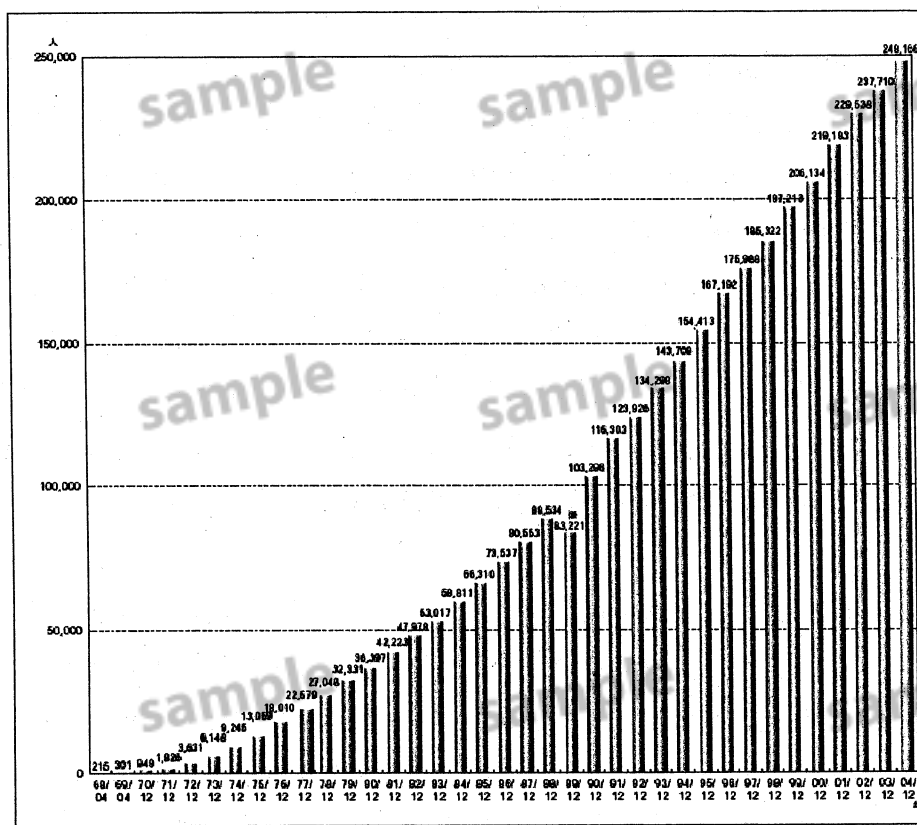
15 巻末用語集参照。

16 巻末用語集参照。

手法では合併症のリスクを事前に判定することが困難であるため、患者は自分の合併症リスクについて十分に認識できず、また、医師が個別の患者に応じた治療の指導を行なうことを難しくしている。

治療の継続に失敗し血糖値が高い状態を放置すると、インスリンの作用不足による糖、脂質、蛋白質を含むほとんどの代謝系に異常を招く。この代謝異常が長く続くと網膜、腎、神経を代表とする多くの組織・器官に影響が及び、視力障害から失明、腎不全、下肢の壊疽など重大な結果をもたらす可能性が非常に高い。実際、1998年の1年間で新規に透析を始めた患者の、35.7%は糖尿病腎症が原因である。また、日本では視覚障害になる原因でもっとも多いのは糖尿病網膜症によるもので、その数は年に約3000人である。しかも、これらの合併症は、年々増加する傾向にある（図1）。

図1 日本における慢性透析患者の推移



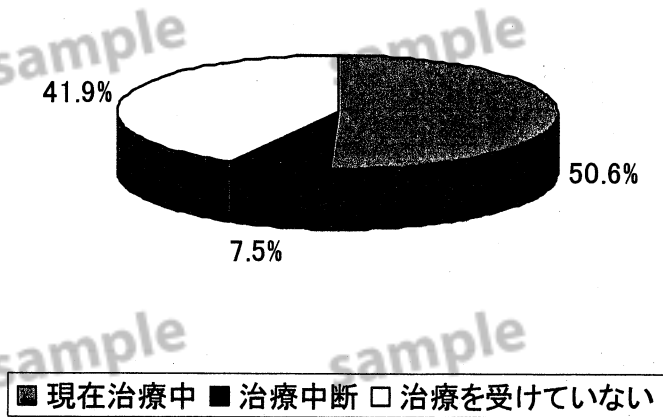
出所：社団法人 日本透析医学会による慢性透析患者に関する2005年末基礎集計

また、糖尿病が強く疑われる人で現在治療を受けていない人の割合は約半数おり（図2）¹⁷、このような状況は糖尿病及び合併症の重症化を招いている原因の一つでもある。

17 厚生労働省による「平成14年 糖尿病実態調査報告」に基づいてケース作成メンバーによって作成。

図2 糖尿病が強く疑われる人の治療状況

2002年 合計:482



出所：厚生労働省「平成14年糖尿病実態調査報告」

2型糖尿病患者を対象にした英国の大規模臨床試験（UKPDS33）¹⁸により、血糖コントロールだけでは大血管障害を防げないことが示された。対策として、近年、特に海外において、（2型）糖尿病患者の動脈硬化性疾患の一次予防として低用量アスピリン¹⁹の投与が推奨され、内服率も上昇（米国：66%、2000年）している。しかし、日本では低用量アスピリンの内服率は数%程度と非常に低い。

山崎教授が保有する基盤技術

大阪大学医学部附属病院の山崎教授は、臨床の現場で多くの糖尿病患者を診察してきた。熱心に治療し食餌療法・運動療法を薦めるが、長い年月のうちにドロップアウトしてしまう患者も決して少なくない。そのような患者が再度病院を訪れる時、多くの人は、動脈硬化性の疾患を抱え、失明や四肢切断の大きなリスクにさらされている。しかも、このよう慢性疾患の治療には膨大な医療費が必要になるにもかかわらず、患者のQOLの悪化を防ぐことはできても、完治が期待しにくい。早い時期から、適切な治療・療法を継続していれば防げたはずの疾患を患っているのである。

その経験から山崎教授は、糖尿病合併症を予防するためには、患者ひとりひとりが、遺

18 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). LANCET; 352 (9131) :837-53.

19 鎮痛剤などとしてのアスピリンの通常の使用量は250～300mg程度。その使用量を約3分の1に下げて80～100mgとして治療に用いるのが低用量アスピリン療法である。詳細は巻末の用語集を参照。

伝子診断に基づいた科学的な根拠をもとに、適切な治療法を選択できるオーダーメイド医療システムが必要であると考えられるようになった。それぞれの患者は、進展しやすい合併症とその発症リスクを早い段階で知ること、個人にあった適切な食餌・運動療法などの生活介入治療プログラムを得て予防を開始できる。場合によっては、有効性の高い薬剤群を早期に服用開始することで、合併症が回避可能になる。以下では、オーダーメイド医療のための遺伝子診断法と、山崎教授の技術について述べる。

遺伝子診断技術

遺伝子を用いた診断技術は、わが国でも十年以上前から利用されている。特に感染症に関しては多くの診断が実用化されている。例えばC型肝炎ウイルス（HCV）の遺伝子を調べることで、治療薬であるインターフェロンの効果を事前に判定することが可能になっている。最近では、ヒトゲノム上に存在している疾患関連遺伝子や薬物代謝酵素²⁰に関連した遺伝子の型を調べることにより、これまでは体質として大雑把に認識されていた病気へのかかりやすさや、薬剤耐性などを事前に予測しようと、多くの試みがなされている。遺伝子と疾患や薬物代謝の関連性を正確に理解することで、個人に合わせた最適な治療、いわゆるオーダーメイド医療の実現が期待できる。

しかし、約30億塩基対にもものぼる膨大なヒトゲノムの差を判定することは容易ではない。最近では、ゲノム上の遺伝子座に発生する1塩基の違いに注目が集まっている。この一塩基の差を、一塩基多型（SNPs; Single Nucleotide Polymorphisms）²¹と呼び、SNPsの組み合わせにより疾患罹患率や薬剤反応性の差異が検出されている。

SNPs検出技術としては、米国Perlegen Sciences社の高密度DNAマイクロアレイ²²による薬剤の反応性に関する遺伝子マーカーの同定技術、米国Applied Biosystems社（ABI社）の高速DNAシーケンサーを用いて遺伝子型判定を超ハイスループットで行うことができる試薬とソフトウェアのセット「SNPlex」システムなどがある。これらの技術はヒトゲノムのSNPsを網羅的に解析することを可能とし、がん、糖尿病、心臓病のような比較的患者数の多い病気（common disease）の遺伝的側面を解明するために用いられている。

20 巻末用語集参照。

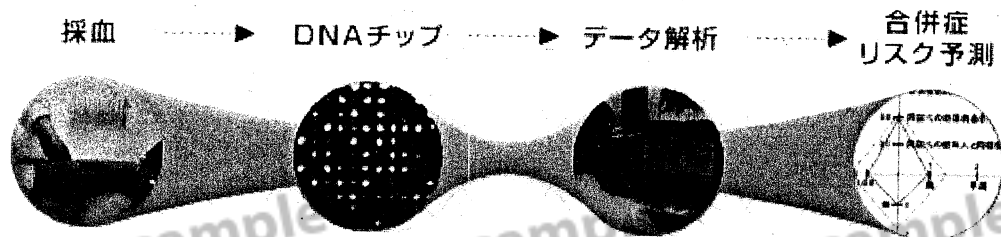
21 巻末用語集参照。

22 巻末用語集参照。

糖尿病合併症のリスク判定技術

山崎教授は、大阪大学医学部附属病院において、糖尿病データベースを構築し糖尿病の研究を進めている。その結果として、DNAマイクロアレイ、データベースおよび解析アルゴリズムが生まれた。DNAマイクロアレイを用いて100程度の糖尿病合併症関連遺伝子を検査し、それらの組み合わせの中から合併症の発症と進展に関連するSNPsを抽出する。さらに血圧や体重など生活習慣の指標となる環境因子を組み合わせ、合併症の発症と進展リスクを予測する。

図3 糖尿病合併症リスク判定



出所：サインポストHP

具体的には、データベースに関しては、大阪大学医学部附属病院と関係の深い医院が保有する症例を、インフォームド・コンセントを取得した上でデータベースに追加することで拡充している。さらにデータベースを強化し研究を推進するために、「糖尿病オーダーメイド医療研究会」を滋賀医科大学内科学柏木厚典教授と山崎教授が共同で設立した（2006年4月NPO法人として認可された）。

さらに、複数のSNPsの組み合わせを検出するDNAマイクロアレイを、株式会社東洋紡ジーンアナリシスとの共同研究により開発し、安価で高精度な「SNPチップ」を完成した。

解析アルゴリズムに関しては、大阪大学情報科学研究科と連携し、開発を行った。複数のSNPsの組み合わせと環境因子の関係性に注目し、データベースを用いて統計処理を行うことで、糖尿病合併症の発症・進展リスクを予測できる。

山崎教授が保有する技術は次の点に特徴がある。

- 1) SNPs検出技術としてDNAマイクロアレイを用いる。この点はPerlegen Sciences社と同様であるが、マイクロアレイ上にスポットされているプローブ（probe: 触角、

探索針)は糖尿病合併症の発症・進展リスク判定に必要な23~100程度の遺伝子に絞り込まれている点に大きな特徴がある。サインポストは糖尿病合併症との関連が報告されている複数の遺伝子を用いて合併症リスクの判定に成功しており、スポットの数が数百レベルに抑えられている。これにより、DNAマイクロアレイ自身のコストダウンとデータ解析アルゴリズムの単純化が可能になる。対照的にPerlegen Sciences社は全ゲノム解析からタグSNP²³を探索する技術に特徴があり、新薬開発や研究支援を事業の目標としている²⁴。

2) 山崎教授が大阪大学医学部附属病院で糖尿病患者を対象として構築された遺伝子データベース。このデータベースは、複数のSNPsの組み合わせと検査データからもたらされた環境因子(喫煙や食事など)と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)²⁵の関連性をデータベース化したものである。

3) DNAマイクロアレイによるSNPsタイピング情報と喫煙、食事などの環境因子を組み合わせて糖尿病合併症の発症・進展リスクを予測できる独自開発の解析アルゴリズム。

サインポスト

山崎教授は、個人の遺伝子診断を利用した糖尿病合併リスク診断で多くの患者の発症を未然に防ぐというアイデアを実現するために2004年9月にサインポストを起業した。

基盤技術の製品化・改良

山崎教授の基盤技術を礎として、サインポストでは精力的な研究開発を継続している。

当初、山崎教授は順天堂大学医学部、滋賀医科大学との共同研究により2型糖尿病患者²⁶2126例の解析を進めた。さらに、2002年度から大阪北部(彩都)地域知的クラスター創成

23 SNPsはブロックのようなかたまりでゲノム上に存在しており、一連のセットとして遺伝することが知られている。それぞれのブロック代表するようなSNPをタグSNPと呼ぶ。

24 全ゲノム解析は新たな科学的発見や新薬の開発が研究成果として見込まれることから、非常に強力な技術として認知されている。ヒトの疾患や医薬品に対する反応は20以上の遺伝子や遺伝子に含まれるSNPsグループに関連していると考えられており、そのようなSNPsグループを代表するタグSNPの探索の研究が必要とされている。Perlegen Sciences社の技術は全ゲノムからタグSNPを探索することができる有望な技術として期待されている。このようなDNAマイクロアレイには多額の研究費が投じられ研究を支えている。

25 巻末用語集参照。

26 巻末用語集参照。

事業として採択されたテーマ「動脈硬化性疾患発症予測 SNPs チップの検証とテーラーメイド医療への応用」の代表研究者として研究を推進し、大阪大学医学部附属病院に通院中の糖尿病患者1000例を対象として複数のSNPsの組み合わせと糖尿病患者の動脈硬化の関連性を解析した。動脈硬化に関連すると考えられる99のSNPsを用いてその中から重要と思われる約100種類のSNPsの組み合わせを解明し、脂質代謝系18種、凝固線溶系15種、血管内皮系9種、炎症・免疫系16種、エネルギー代謝系8種、その他15種の合併症関連遺伝子マーカーを用いた合併症リスク判定に成功した。上記の症例数を合わせると国が支援するミレニアム計画²⁷を上回っている。さらに山崎教授は、年齢や罹病期間などの情報とあわせて解析し、動脈硬化や心筋梗塞、糖尿病の合併症として重要な腎症や網膜症の発症を予測する解析アルゴリズムと試作SNPsチップも開発している。これらの研究成果に基づき、DNAマイクロアレイによるSNPsタイピング情報と年齢や罹病期間、血圧、コレステロール値などの環境因子の組み合わせを用いる独自の解析アルゴリズムを特徴とする、合併症リスク判定システムの開発に成功した。

2004年9月のサインポストの発表によると、開発に成功したシステムは126種のSNPsタイピングが可能である。このシステムを用いてSNPsタイピングを行い、環境要因と組み合わせることで、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）の予測が可能となる。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度は動脈硬化症の発症・進展リスクを判定する上で重要な指標と考えられている。また、SNPsタイピング用マイクロアレイは、株式会社東洋紡ジーンアナリシスとの共同研究により開発し、解析プログラムは自社開発した。このシステムによりp22phoxとeNOS-786の遺伝子マーカーの両方を持つ患者は、11例中10例が心筋梗塞を発症することも突き止めた。

この合併症リスク判定システムを用いることで、2型糖尿病患者が心筋梗塞を併発する発症予測で50%以上、動脈硬化は70%以上、腎症では60%、失明に至る網膜症では70%の精度で合併症の発症予測が可能になると発表している。

さらに、中国向けの事業展開を目指し、NEDO²⁸の委託を受け2005年9月より研究を開始している。この研究では、台湾で2000患者、上海で1000患者のSNPsタイピングを行う。これにより得られるデータは、地域差・人種差についての非常に有用な知見をもたらし、アジア市場への進出の大きな礎になると期待できる。

27 巻末用語集参照

28 独立行政法人新エネルギー産業技術総合開発機構。NEDOは民間企業だけでは実施できない研究開発を、大学や公的研究機関のネットワークと公的資金を活用して実施している。

ビジネスモデル

一般的に医療の現場で糖尿病の治療法として行われているものは、血糖値と血圧のコントロールであり、そのための投薬と食餌・運動療法である。しかし糖尿病は重症化しなければ症状が乏しく、治療の達成感も得にくいいため、簡単に治療を中断してしまう糖尿病患者が後を絶たない。さらに患者の生活の質を決定する糖尿病合併症は自覚症状が現れにくく、積極的に定期的な検査を受け続けなければ早期発見が困難である。患者が自覚症状を持ったときにはかなり進行してしまっており、多くの場合手遅れである。 5

サインポストは、糖尿病患者が定期的に検査を受け続け、患者や医師に適切な診断材料を提供することにより、患者の合併症が重症化するのを未然に防ぎ、患者のQOL向上を目指すことを事業として行なう。 10

合併症の発症・進展リスクは血圧、コレステロール、中性脂肪その他の一般的検査データと、患者個人の遺伝子情報とを統合的に判定することで予測可能であると考えられる。「サインポストDM」は、これらのデータを使用して糖尿病患者の合併症リスク判定を行うシステムである。 15

患者が合併症リスクを知るために、最初に患者の遺伝子データを取得する必要がある。遺伝子情報は基本的に生涯不変のものであるので、遺伝子検査は1回のみでよい。一方、血液検査などのデータは検査ごとに毎回変動する。 20

サインポストDM事業の核となるのは、糖尿病患者がより正確に合併症リスクを知るために、サインポストが独自に項目を選定した生涯不変で一回だけ調べればよい自分の遺伝子情報と、従来の臨床検査と同じものではあるが毎回変動する検査項目の両方を用いることである。 25

サインポストは、これらを統合的に解析するために用いる基礎データと独自アルゴリズムとを有し、患者の合併症発症のリスク判定を行う。つまり、患者や医療機関はサインポストの持つこれらの独自の資産を検査ごとに毎回利用することになる。サインポストはシステム利用料の名目で、患者が受診するごとに毎回収益を得ることができる。初回の遺伝子検査+サインポストDM使用料で患者負担は4万4000円、二年目以降はサインポストDM使用料のみで1万2000円を予定している²⁹。単なる遺伝子検査のみであれば、患者1人 30

29 サインポストニュースリリース (2006年8月1日)。

につき1回しか収益の機会がないが、このビジネスモデルによって顧客のライフタイムバリュー³⁰が向上し継続的な収益機会の獲得が可能である。

表2 サービス価格表

	患者負担	医療機関
初回遺伝子検査・サインポストDM	44,000円	37,000円
サインポストDM (2回目以降)	12,000円	10,000円

※医療機関の金額は、医療機関がサインポストに支払う金額で仕入価格に相当するもの。すなわち初回遺伝子検査の場合に医療機関の利益が7,000円（患者負担44,000円－医療機関37,000円＝7,000円）であるということ。サインポストにとっては卸値のこと。

会社の概要

サインポストは山崎教授の研究成果を事業化するために設立された大阪大学発ベンチャー企業である。CEOには大阪大学工学部出身で、TLOコーディネータなど産学連携のマネジメントのキャリアを積んできた黒川敦彦氏が就任した。このほかにも、銀行の融資担当の主任だった者、製薬メーカーの臨床開発・臨床統計部門で課長だった者、医薬品メーカーの営業トップで最年少マネジャー候補だった者、システム開発メーカーのプロジェクトマネジャーだった者、薬剤師の免許を持ち治験のコーディネータだった者、大手メーカーから転職してきた者など多種多様なバックグラウンドを持った者が「オーダーメイド医療の普及と健康づくりを目指す」という夢を実現させるために集まった。

2005年12月時点で、17名の従業員（研究開発職9名、マーケティング・管理など8名、役員含まず）が在籍している。また、研究開発本部のトップは大手製薬メーカー出身者が就任している。そのもとで統計解析の専門家が8名働いており、SASなどの統計ソフトを用いどんな解析でもすぐに対応できる体制を整えている。

企業理念は、「～Directing you to health～signpostはあなたを健康に導く"道しるべ"です。糖尿病・生活習慣病に対し、遺伝子検査を用いたオーダーメイド医療の実現を目指します。」というものである。

30 巻末用語集参照。

CEOの経営方針

株主からCEOである黒川氏に課せられたミッションは、①製品開発を成功させ売上を得ること、②単年度黒字達成、③株式公開である。創業ベンチャーであれば、売り上げの無い段階での株式公開も可能だが、サインポストの事業計画では、②単年度黒字を達成してからと考えている。黒川氏にとっての第1の目標は、製品の開発・改良を進めつつ単年度の売り上げを5億円にすることである。この5億円の売り上げにより、ミッション”の単年度黒字を達成できると黒川氏は考えている。

その5億円の売上を達成するためには、初回サービス（3万7000円）ベースで約1万3500人、二回目以降のサービス（1万円）ベースで約5万人の患者を顧客にする必要がある。糖尿病外来がある病院で、＜糖尿病患者数200人／1施設＞を標準として仮定し、その20%をサインポストDMの顧客にしていくとすると、初回サービスベースで338施設、二回目以降のサービスベースで1250施設との契約でようやく達成となる。ただし大規模な病院になればなるほど意思決定が遅く、契約に時間がかかることが予想される。そうすると、小規模のクリニックまでフォローしていくことも視野に入れる必要がある。

サインポストは中期的な目標として、2008年度（会社設立後4年以内）に糖尿病患者の10%、約70万人の遺伝子解析を行い、糖尿病臨床試験用のDNAマイクロアレイの供給で全体の市場の10%以上を占有する計画を発表している。

さて、ベンチャー企業の起業期には、CEOの人となりがか会社の運命を大きく左右する事も少なくない。ここでは、CEOである黒川氏のベンチャー企業経営についての考えを、「ベンチャー設立の門をたたけ！」³¹という記事から紹介する。

・人の採用は余裕を持ってすべきである。

製品販売には継続性が重要であり、そのためには人的なリソースを十分に確保し事業体制を構築することが不可欠である。サインポストにとって、最低15人～20人は必要であると黒川氏は考えている。一般には、売り上げの少ない初期のベンチャーにとって、人件費は抑制すべきだと考えがちである。しかし、販売開始直前の短期間に良い人材を見つけられるか、事業にキャッチアップしてもらえるか、という観点から非常にリスクが高くなることを忘れてはならない。早めの人員確保こそが、ベンチャーの継続性に重要という観点である。

31 産学官連携ジャーナル Vol.1 No.7 2005特集ベンチャー起業の若手に聞く「ベンチャー設立の門をたたけ！」。

- ・10人を超えた時点で社内の管理体制を構築しなければならない。

創業者が集まった数人の段階なら、社内規定も業務分担も明確でなくとも、よい意味でルーズに業務を進めることが可能である。しかし、10人を超える頃からは、最低限の規定、業務分担の明確化、定期的な社内会議などを行い、組織としてモラルを維持する体制が必要となる。管理体制の構築が無ければ、次のステップに進むことは不可能である。

- ・余裕を持った資金調達をする。(特に販売を開始してから半年間)

販売開始から半年は、風のない海を帆船で漂流するような気分である。食料の蓄えがなければ精神的に不安定になり判断を誤ることになるかもしれない。もし資本政策面で不利になったとしても若干余裕を持った資金調達をしたほうがよい。

直面する課題

コアコンピタンス

サインポストのビジネスモデルで問題となるのは、サインポストDMによって提供される合併症リスク判定システムの有用性である。

この分野はまだ研究途上であり、サインポストDMの解析手法が優れた診断を医師に与えることができるものであれば、医師をはじめ多くの専門家に認識されている状況ではない。リスク判定の確からしさについては、専門家を納得させるだけの科学的根拠が十分に示される必要がある。これについては今後も積極的に基礎データの量及び質の向上に取り組んでいく方針である。具体的には、「糖尿病オーダーメイド医療研究会」を母体とした研究活動を基盤とし、大阪大学情報科学研究科と連携しつつ自社内で解析アルゴリズムの改良を進めて予測精度向上を目指している。また、データベースは、2005年半ばで、4300件の症例実装済みであり、さらにインフォームド・コンセントを完了した1500件のデータを追加予定である。データ数の増加だけでなく、首都圏や中部地方のデータの取得も開始し、地域の拡大にも努めている。

また、合併症のための具体的な予防方法としては血糖値と血圧コントロールのための投薬と、食餌・運動療法、低用量アスピリン服用による血栓予防などが行われる。しかし予防実践段階でサインポストが提供できる製品やサービスはなく、収益の機会は今のところない。サインポストが糖尿病患者に対して提供可能なものは、積極的な予防実践を促すための合併症リスク予想データである。

競合

サインポストにとって「現時点で競合他社として注視しているところは無い」と山崎教授は語っている。確かにサインポストほどの規模で糖尿病患者の遺伝子データベースを保有している企業は現状では他に見当たらない。しかし、糖尿病関連分野で収益を目指す企業にとって競合がないとは考えにくい。

サインポストの顧客として、患者、医療機関、医療コンサルタントなどが考えられるが、一般に顧客ターゲットが増えるとそれだけ競合も増える。それぞれの顧客にとって何がベネフィットであり、顧客にはどんな選択肢があるのか、そこに真の競合が見えてくる。医師への診断支援をするならコンサルタント業が競合になり得るし、患者の生活改善をターゲットにするなら、例えば医療機関と提携して糖尿病患者のためのサービスを提供するような健康産業などがあれば競合となり得る。

糖尿病合併症は現段階では治療法も予防法も医学的に確立していない。この事業分野で大切なのは、合併症は血糖値や血圧コントロールだけでは完全に回避できず、継続的な受診によって早期に発見し対処するしかないという認識を、患者と医師の双方に浸透させることであり、その上で、自社のサービスや製品をベネフィットとして提供していくことである。

また、大抵の医師は遺伝子診断のような新規性の高い診療方法をリスクとみなして、あまり導入したがるらないという面もある。サインポストDMシステムを導入する医療機関にとっても導入によるメリットを生み出す仕組みも必要となる。

さらに、SNPs解析技術についても開発競争が加速しており、Perlegen Sciences社、Applied Biosystems社、Illumina社などが高速かつ大量にSNPs解析が可能なシステムを提供している。近年は低コスト化のための技術開発も進んできている。各社、販売数は増加しているが、価格競争が厳しく売上の上昇は僅かであり、収益性の低下は避けられない。独自の解析技術を持つとはいえ、サインポストも価格競争と無縁ではない。

加えて、国際HapMap計画³²によりSNPs解析結果がデータベースに集積され、一般に公開されている。このような状況から、糖尿病をはじめ、がん、心臓病など、一般的な疾患

32 ヒトの病気や薬に対する反応性に関わる遺伝子を発見するための基盤を整備する国際プロジェクト。カナダ、中国、日本、ナイジェリア、英国、米国の科学者と各国政府、財団などの協力により行われている。

と関連する遺伝子の発見が加速されると考えられる。徐々に参入障壁は低くなってきており、今後、安価な解析技術やデータベースを活用した競合の出現が価格競争を加速し、大規模な資本を投下した網羅的研究開発がサインポストの遺伝子データベースに対する脅威になると考えられる。サインポストのようなベンチャーにとって、他にない独自性の高いデータベースの競争力を維持することはきわめて重要である。

営業活動

サインポストDM事業の成否は、提携病院をいかに確保するかという部分にかかっている。当面の営業活動としては、関西圏を中心に糖尿病患者数の多いクリニックや病院を中心に展開する予定である。医療機関に販売チャネルを持つ外部業者への営業委託という方法も選択肢にある。

サインポストDM事業は医師による糖尿病患者への指導の一助になることを目的としており、フィードバックされたデータを参考にした患者への説明は、医師が担当することになる。このため、当社の営業担当者は医師に対して新サービスの有効性や活用方法などをしっかりと説明できなければならない。新サービスの本質的な意味を医師が理解し、患者との円滑なコミュニケーションができるようにするためのコンサルティング営業の能力が、営業担当者に備わっていなければならない。

公共政策

薬事法では、人や動物の疾病の診断、治療もしくは予防に使用され、人や動物の身体の構造や機能に影響を及ぼすことが目的とされている器具・器械を医療機器と定義し、その製造販売には厚生労働省（動物の場合は農林水産省）の許可が必要である。山崎教授はこの点について、サインポストDM事業はあくまで既知のSNPsを検査することで、医師に診断のための情報を提供するのみのものであると位置づけている。すなわちサインポストの事業は医師の糖尿病患者への指導を支援することを目的としており、診断を確定するものではないため、医師法および薬事法に抵触することはないと考えている。

2006年度に成立した医療制度改革法では生活習慣病の予防が重視され、治療から予防へと医療政策の重点が移りつつある。しかし、厚生労働省は遺伝子診断はまだ臨床段階のものではないと考えており、サインポストの遺伝子検査を用いた事業についてはあまり関心を持っていない。

このため、当初のビジネスは顧客を独自に開拓せねばならない。また、顧客拡大と、患者に正しい治療法を広めるために、ベンチャーとしては負担の重い公共的使命の実践を戦略的に行っていく必要がある。

これからのサインポスト

現在、日本国内の糖尿病患者数は約740万人、潜在患者の予備軍を含めた数は約1620万人と推定されている。このような状況の中、多くの糖尿病患者および潜在患者が治療に來ない、治療を中断してしまうといった状況がある。血液検査の数値が好転すると、簡単に通院を辞めてしまう患者も多く存在する。

結局、これらの患者の多くは、網膜症、腎症、動脈硬化、心筋梗塞、脳梗塞といった合併症を併発し、QOLを著しく低下させて、つらい人生を送ることになる。山崎教授は、日々臨床で患者と接するなか、このような現状を見るにつけ、患者が合併症になってしまうことを何とか食い止められないか、またQOLの向上のために役立ちたいという強い思いから研究を始めた。今では、低用量アスピリン（80～100mg）を処方すれば、心筋梗塞、動脈梗塞、動脈硬化のリスクを劇的に下げることができることも分かっている。そこで、独自の合併症リスク判定システムを立ち上げ、さらに事業化するためサインポストを設立し、CTOとして少しでも多くの患者を救おうと日々努力している。

合併症は、血糖値や血圧のコントロールだけでは回避できず、継続的な受診によって早期に発見し対処するしかないのであるが、そのような認識は患者と医師の双方にはまだ十分に浸透していない。サインポストの使命の一つは、このような認識を浸透させることであり、その上でサインポストのサービスや商品をベネフィットとして提供していくことである。

サインポストでは、「サインポストDM」の解析方法は優れた診断を医者に与えることができると考えているが、厚生労働省は遺伝子診断がまだ臨床段階のものではないと判断している現状があり、また、医師をはじめ多くの専門家に充分認識されている訳ではない。

今後、サインポストは科学的根拠の一層の蓄積を行うとともに、この事業を軌道に乗せて実績を積み重ねることにより、山崎教授の患者を救いたいという純粋な思いを具現化し、患者のため、しいては日本の医療のために貢献することを望んでいるのである。サインポスト（SigNPost）、SNPの文字を隠しながら英語で道しるべという意味が名前に与えられたこの会社が、糖尿病患者の真の“道しるべ”となるためには、どのように会社を運営していけば良いのだろうか。難しい決断が続く毎日である…。

表3 会社概要

設立年月日	2004年9月1日
社名	株式会社サインポスト (signpost corporation)
住所	大阪府大阪市淀川区西宮原1-8-29 テラサキ第2ビル8F
電話番号	06-6350-7855
FAX番号	06-6350-7856
代表取締役CEO	黒川敦彦 (元アイキャット 代表取締役CEO)
取締役CTO	山崎義光 (大阪大学医学部附属病院 病院教授)
取締役CFO	田村哲史 (元りそな銀行)
取締役	瀧口宗男 (研究開発本部本部長兼クリニカルリサーチ事業部事業部長)
取締役	村上竜太 (オーダーメイド医療事業部事業部長)
監査役	篠原祥哲 (特定非営利活動法人おおさか大学起業支援機構代表理事) 山本信孝 (元三和銀行副頭取)
顧問 (経営)	小林敏男 (大阪大学大学院経済学研究科 教授)
顧問 (経営)	石井博昭 (大阪大学大学院情報科学研究科 教授)
顧問 (情報技術)	
資本金	18,800万円
主要株主	東洋紡績株式会社 阪大イノベーション一号投資事業有限責任組合 三菱UFJキャピタル株式会社 投資事業組合オリックス9号 りそなキャピタル株式会社 りそなキャピタル1号投資事業有限責任組合 がんばれ日本企業ファンド一号投資事業有限責任組合 がんばれ関西ファンド一号投資事業有限責任組合 エヌ・アイ・エフベンチャーズ株式会社

出所：サインポストHP

経営陣プロフィール

代表取締役CEO

黒川 敦彦 (1978年9月6日)

最終学歴 大阪大学工学部応用自然科学科応用物理学科卒業

職歴 大阪大学ベンチャービジネスラボラトリー客員研究員、
大阪TLOコーディネーター、
阪大フロンティア研究機構アシスタントプログラムオフィサーを経て、
2003年11月株式会社アイキャット代表取締役CEO就任
2004年9月1日 サインポスト代表取締役CEO就任

取締役CTO

山崎 義光 (1952年6月14日)

最終学歴 大阪大学大学院 医学博士

研究歴 1979年7月1日～1981年6月30日 トロント大学 research fellow
血統調節系モデルを作成、血糖日内変動メカニズムを明らかにした
1982年12月1日 大阪大学医学部助手 (第一内科)
微小針型ブドウ糖センサと携帯型人工膵島の試作に世界で始めて成功
1994年9月1日 大阪大学医学部講師 (第一内科)
早期動脈硬化診断法としての頸動脈内膜中膜肥厚度測定の意義付け
1999年4月1日 大阪大学医学部助教授 (第一内科)
動脈硬化症や糖尿病発症因子としての遺伝子多型の意義付け

取締役CFO

田村 哲史 (1977年6月6日)

最終学歴 大阪大学法学部経済学科卒業

職歴 株式会社あさひ銀行 (現株式会社りそな銀行) を経て、
2004年8月大阪大学ベンチャービジネスラボラトリー客員研究員就任
2004年9月1日 サインポスト取締役CFO就任

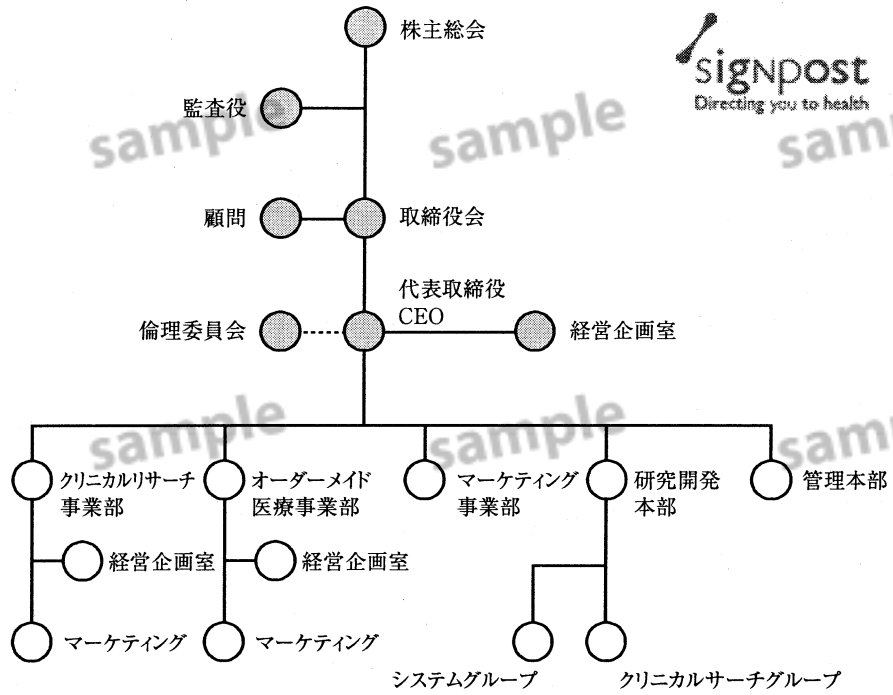
監査役

篠原 祥哲

最終学歴 大阪大学大学院経済学研究科卒業

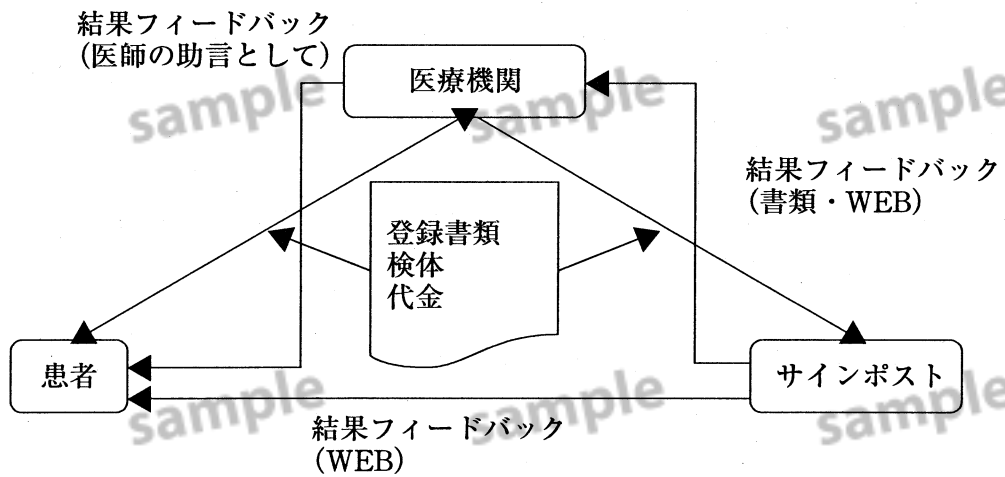
職歴 朝日監査法人 (現あずさ監査法人) 専務理事、副理事長を経て、
2002年特定非営利法人おおさか大学起業支援機構設立、
代表理事就任

図4 組織図



出所：サインポスト HP

図5 サービススキーム図



用語集

【SNPs】

SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms、一塩基多型) は、DNA 配列中に見られる多型のうちもっともよく見られる多型。SNPsは、遺伝子産物の質や量に直接影響を与えたり、ある疾患や薬剤による重篤な副作用に対する危険性を増やすことがある。人種や個体によって疾患のかかりやすさが遺伝的に異なっているが、その多くでSNPsが原因となっていると考えられている。それ故、疾患易罹患率や薬剤反応性に関連する遺伝子を探索する際の有用な多型マーカーになる。

http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index_ja.html

<http://www.mss-bio.net/glossary/english.html#snps>

【DNA マイクロアレイ】

マイクロアレイはDNAチップとも呼ばれ、ガラスやシリコン製の小基盤上にDNA分子を高密度に配置 (アレイ、array) したものである。マイクロアレイを用いると数千から数万種といった規模の遺伝子発現を同時に観察することが出来、オーダーメイド医療の実現のための一手法として期待されている。

DNA マイクロアレイ、DNAチップはその作成原理によりスタンフォード方式とAffymetrix社方式の2つに大別される。古典的には、スタンフォード方式は、あらかじめ調製されたDNA断片 (多くの場合、cDNA保持プラスミドよりPCR法によって増幅されたもの) をスライドガラス上に高密度にスポットしたマイクロアレイを意味していた。この場合、比較解析対象のターゲットは、2つの異なる試料からRNAを調製し、逆転写時に異なる蛍光色素 (通常Cy3、およびCy5) により標識することによって調製する。この2つのターゲットをアレイ上で競合的にハイブリダイゼーションさせ、各プローブDNA (各スポット) のシグナルを数値化し解析する。一方、Affymetrix社方式のオリゴヌクレオチドアレイ (GeneChip™) は、フォトリソグラフィック技術と光照射化学合成を組み合わせ、基盤上で20-25mer程度のオリゴヌクレオチドを合成することにより作成される。サンプル由来のRNAから逆転写によって合成したcDNAを鋳型としてin vitro transcriptionによってビオチン標識cRNAを合成し、ハイブリダイゼーションし、専用スキャナーによる蛍光イメージの測定を行う。プローブ配列の設計上特異的なハイブリダイゼーションと非特異的なハイブリダイゼーションを区別するため、目的とする配列に対してパーフェクトマッチと一塩基ミスマッチのオリゴヌクレオチドが対になっていることが特徴である。

さらに技術的な進歩により、DNAマイクロアレイではプローブDNAの作製法やスポット方法について様々な製品が開発されている。プローブDNAにはcDNAに替わって数十merのオリゴヌクレオチドを用いたり、スポット方法ではインクジェットプリンタなどで用いられている piezo 素子技術を用いてより正確にプローブDNAをプリント (スポット) する技術が登場している。

http://gdds.pharm.kyoto-u.ac.jp/jp/research_works/microarray.html

【糖尿病合併症】

糖尿病は合併症の病気といわれているように、糖尿病コントロールの主目的は発症予防と進展の抑制となる。糖尿病合併症は、一般的に急性合併症と慢性合併症に大別される。

急性合併症

1. 糖尿病性昏睡

(1) ケトン性昏睡

(2) 非ケトン性高浸透圧性昏睡

- (3) 乳酸アシドーシス
 - (4) 低血糖性昏睡
2. 急性感染症

慢性合併症

1. 細小血管障害
- (1) 糖尿病網膜症
 - (2) 糖尿病腎症
 - (3) 糖尿病神経障害
2. 大血管障害
- (1) 脳血管障害
 - (2) 虚血性心疾患
 - (3) 糖尿病性壊疽

3. その他

高脂血症・慢性感染症
胆石症、白内障など

通常、糖尿病の合併症という場合は、慢性合併症のことを指す。慢性合併症は、成因やその病態から血管障害合併症とその他の合併症に分けられる。さらに血管障害は、細小血管障害と大血管障害（動脈硬化性血管障害）とに分けられる。

細小血管障害は、細小血管（毛細血管）の病変から始まる病態で、糖尿病に特徴的な合併症。代表的な例は、網膜症、腎症、神経障害で、この三者を糖尿病三大合併症という。これに対して大血管症は、動脈硬化に由来する合併症で、糖尿病に特異的とはいえないものの、糖尿病自体が危険因子となり、他の危険因子（高血圧、高脂血症、肥満、喫煙など）と絡み合っ発症する。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/tounyou/>

<http://www.furano.ne.jp/utsumi/dm/complications.htm>

【ライフタイムバリュー】

LTV=Life Time Value; 顧客生涯価値、顧客寿命価値。

医療に関する場合は、1人の患者が生涯を通じて利用する金額、医療費。これは平均的な寿命を持つ1人の顧客が、生涯を通じて、ある業界または、ある企業の製品やサービスに支払うお金を指す。

製品別ライフタイム・バリュー、業種別ライフタイム・バリューがマーケティング戦略を組み立てるのに有効。ある製品を、生涯、どれだけ購入するかはほぼ決まっている。家電製品なら1世帯当たり730万円。呉服なら530万円。キッチン・バス・トイレなど水回り製品は550万円、車関連は3500万円。産業が成熟するにしたがって、新規顧客獲得のコストが非常に高くなっているため、リピータをいかに増やすかがライフタイムバリューを向上させる重要なポイントである。

http://www.nri.co.jp/opinion/r_report/m_word/ltv.html

【低用量 アスピリン（療法）】

low-dose aspirin (therapy)。

通常の使用量（250～500mg程度）では、アスピリンは一般的に解熱鎮痛、消炎剤として使用されている。その使用量を下げて低用量として治療に用いるのが低用量アスピリン療法である。

低用量のアスピリンには、少量のアスピリンが血栓の発生を予防し血液の流れを良くする効果があると言われており、それはアスピリンの持つ血小板機能の抑制→血栓形成予防によるとされている。しかしこの効果は高用量（300mg程度）では消失する可能性があり、アスピリンパドックスと呼ばれている。脳梗塞・心筋梗塞を一度起こした方の再発予防効果、およびまだ一度も起こしていないが、今後起こる可能性の高い人（高血圧、高脂血症、糖尿病などを持っているなど）での予防効果があると言われている。具体的な例としては、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制などがある。

また、妊娠中毒症（妊娠20週以降に起こる高血圧、蛋白尿、浮腫を特徴とする病気。原因は不明だが、妊娠の5～10%に出現し、いまなお母体死亡や周産期死亡の主要原因の1つであることから、妊婦にとって重要な病気）の発症を予防するための薬物療法の一つとして、低用量アスピリン療法が試されている。

さらに、日本ではまだ一般的にはなっていないが、低用量のアスピリンの継続的な服用は、糖尿病合併症を予防する効果も確認されている。

Colwell JA; American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 2004 Jan;27 Suppl 1:S72-3

(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998;352:837-953.

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-412.

【HbA1c】

通常時の血糖レベルの判定に使われる。HbA1cは血糖と違い、食事の影響を受けないためいつでも検査ができる。グリコヘモグロビンなどとも呼ばれ、赤血球の中に含まれるヘモグロビン（血色素）にブドウ糖が結合したもの。過去約120日間の平均的な血糖状態が分かる。基準値は4.3～5.8%で、6.5%以上だと糖尿病と判定される。

【微量アルブミン尿検査】

尿中のアルブミン（血清中に含まれるタンパク質の一種）の量を精密に測定する検査。早期の腎症を発見するための検査で、非常に微量のタンパク（アルブミン）を、感度のよい方法で尿から見出す新しい検査方法。検査を受ける人にとっては、一般の尿検査の方法と変わらない。一般に、腎症は血糖コントロールが悪いと、糖尿病の発病から10年ぐらいたつと発症するといわれているが、2型糖尿病では、発病がいつなのか正確にわからないため、糖尿病である人はすべて、血糖コントロールを良好に保っている人も含めて、予防の意味で、少なくとも年1回、微量アルブミン尿の検査を受けるように指導されている。

【眼底検査】

瞳孔に光をあてて、眼の奥の血管状態を観察することで、動脈・静脈の血管状態を直接、体外から観察することができる唯一の検査。糖尿病網膜症の早期発見には、通常の生活習慣病検診のほかに、眼科医による精密な眼底検査を定期的に行うことが必

要である。精密眼底検査とは、目に光をあてて眼球の内側を観察しやすいよう目薬によって瞳の収縮を抑え（専門的には散瞳という）、検眼鏡という検査装置や眼底カメラを使って、網膜の毛細血管の出血や破損を調べる検査のこと。この検査を行うと、ごく初期の小さな出血や破損まで見つけ出すことができる。

【Medicare】

米国政府による健康保険制度。保険対象は、65歳以上の高齢者、ある種の障害を有する若年者、末期の腎症患者（透析あるいは移植が必要な永久的な腎不全、ESRDとも呼ぶ）。

【Medicaid】

米国合衆国及び州法によって規定される低所得者層にのみ与えられる健康保険制度。この制度は、州によって運営されているため、各州で保険対象者の資格を設定している。保険対象者は、アメリカ市民権の所有者あるいは合法移民であり、かつ、妊娠の有無、障害、盲目、年齢、所得及び収入源などの条件が考慮されて、決定される。

【HMO】

Health Maintenance Organizationが正式名称。米国におけるManaged Care Organization（MCO）の一種である。伝統的な医療保険と異なり、あらかじめ設定されたガイドラインに基づき、HMOが組織している医療提供者（病院、医師など）のネットワークの中で、加入者に対して医療を提供している。医療提供者は、HMOとの契約を通じてより多くの患者を紹介してもらえるため、医療費のディスカウントに依拠している。その結果、低額な保険料を実現している。その一方で、提供される医療は制限が設けられている。

【DRG】

Diagnosis Related Groupが正式名称。国際基準（ICD10など）に基づき、患者を疾患別に分類することをさす。これらの疾患を、医師、看護師などの人的資源、医療品、医療材料などの物的資源及び入院日数、入院費用などの資源の活用状態などの医療資源の必要度により、統計上意味のある500程度の診断名に整理分類したもの。この分類により、「患者」という個々の医療行為ではなく、「疾患」への診断・治療として標準化でき、その結果として、不必要な診療行為を省くことができ、コスト削減効果も見込める。

【PPS】

Prospective Payment Systemが正式名称。包括支払方式と呼ばれる診療報酬の支払い方式。現在日本で行われている診療報酬の方法は、出来高方式の支払い方式で、これは疾患の診断や治療に対して、一つ一つの行為や方法など（検査や処置・手術・治療、看護）保険で認められている全てに対して、診療費が支払われる方式。PPSでは実際にかかった額にかかわらず、一定の診断名や状態に対してのひとまとまりの医療行為に一定の診療費が支払われる。出来高支払方式は、かかって医療費全てが、保険適応の内容である限り、すべて認められるので、医療は濃厚な方向に向かいやすい。PPSでは、その疾患に必要なコストが低ければ低いほど利ざやである利益は大きくなるため、医療内容が圧縮される傾向となる。この結果、十分な医療内容にならない可能性がある。また、医師による治療に対して、やや抑制的に作用する可能性もある。

【健康日本21】

厚生労働省の健康施策の一つ。21世紀において日本に住む一人ひとりの健康を実現するための、新しい考え方による国民健康づくり運動。疾病による死亡、罹患、生活習慣上の危険因子などの健康に関わる具体的な目標を設定し、十分な情報提供を行い、自己選択に基づいた生活習慣の改善および健康づくりに必要な環境整備を進めること

を目指している。

【Healthy People 2010】

米国政府（United States Department of Health & Human Services）が提唱している健康増進運動。21世紀の最初の10年間に於いて、米国全体として達成すべき健康目標を設定している。州政府、自治体、学会などが、アメリカ市民の健康増進を図るプログラムを開発する際、参照されることを意図している。

【薬物代謝酵素】

薬物を無毒化して排泄するために存在する酵素系で、肝ミクロソームに存在するチトクロームP-450による酸化反応は代表的なものである。これにはアルキル基の酸化、芳香族の水酸化、脱アルキル化反応があり、一般的には水酸化の後、グルクロン酸抱合や硫酸抱合を行い、水溶性とし、尿中への排泄を促進する。しかし、シクロホスファミドのように、この酵素系で代謝されて活性化される薬物もある。

【遺伝子プローブ】

種々のDNAまたはRNAの中から、目的とするDNAまたはRNAをハイブリダイゼーションにより検出するために用いる放射性同位元素でラベルされたDNAまたはRNAのこと。

【頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）】

頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度（IMT）は、非侵襲的定量評価が可能な早期動脈硬化病変の指標として、その有用性が確認されている。健常者の場合でも、年齢に応じて肥厚していくが、IGT、糖尿病、高脂血症、高血圧患者などの生活習慣病に関してもIMTが肥厚することが知られている。また頸動脈の肥厚度を計測することによって、冠動脈疾患、脳梗塞、ASOなど全身の動脈硬化の指標となることも報告されている。近年、超音波診断装置の発達により、頸動脈の肥厚度を計測する場合、1mm以下のIMTを簡便に計測できるようになった。

【糖尿病】

持続的な血液（または血漿）中のブドウ糖濃度の上昇（高血糖）をいう。口渇、多尿、体重減少などの症状を伴うこともあるが、ない場合も多い。放置すればインスリン依存型糖尿病では意識障害から昏睡に至り死亡する。インスリン非依存型糖尿病でも無治療で長年放置すれば、合併症の進展から、社会的・肉体的生命が断たれる。糖尿病では、糖質、脂質、タンパク代謝の異常がみられるが、これらはインスリン自体の不足またはインスリン作用の不足が原因とみなされる。食事、運動、薬剤による治療は、細小血管症（網膜症、腎症）、神経障害、大血管症（心臓、脳、末梢動脈の硬化、閉塞）の進展を完全に防止しえないまでも、遅らせるうえで有効であると考えられている。

【1型糖尿病】

1型糖尿病は、インスリンの供給異常による糖尿病。血糖を下げるホルモンであるインスリンの分泌が低下し血中の糖が異常に増加する病気である。20世紀前半にインスリンが治療応用されるまでは、極度の食事制限を要する致死的疾患の一つであった。膵臓のランゲルハンス島でインスリンを分泌している細胞が死滅する事によって起こる。根本の原因は現在解明されていないが、膵組織にはリンパ球の浸潤が見られ、炎症性のメカニズムが想定されている。血中に自らの膵細胞を攻撃する自己抗体が認められるものを1A型（自己免疫性）、ないものを1B型（特発性）とする。飲み薬は無効で、患者はかならず注射薬であるインスリンを常に携帯し、毎日自分で注射しなくてはならない。インスリンを注射しなければ、容易に生命の危険に陥る。また、1型糖尿病のなかでも、「劇症1型糖尿病」という数日間でインスリンが枯渇するさらに危険

な病もある。

【2型糖尿病】

2型糖尿病は、インスリンの消費の異常による糖尿病。欧米ではインスリン抵抗性が高まる事が原因のほとんどを占めるが、日本では膵臓のインスリン分泌能低下も重要な原因である。遺伝的因子と生活習慣がからみあって発症する生活習慣病。糖尿病全体の9割を占める。

【境界型糖尿病】

日本糖尿病学会によると、

- (1) 空腹時血糖値が126mg/dl以上
- (2) 75gブドウ糖負荷試験の2時間値が200mg/dl以上
- (3) 随時血糖値が200mg/dl以上

のいずれかが別の日に行った2回以上の検査で確認されれば糖尿病と診断される。1回の検査だけの場合は「糖尿病型」と呼ぶ。75gブドウ糖負荷試験で負荷前が110未満、2時間後が140未満を満たしていると正常型とされ、「正常型」「糖尿病型」のどちらにも入らないものを「境界型」と呼ぶ。境界型には空腹時血糖値（FPG）が110～125mg/dLを示す空腹時血糖異常（IFG）と、75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の2時間値が140～199mg/dLを示す耐糖能異常（impaired glucose tolerance；IGT）の2つのタイプがある。

【ミレニアム計画】

正式名称は「ミレニアム・ゲノム・プロジェクト」。1999年12月19日内閣総理大臣の決定「ミレニアム・プロジェクト（新しい千年紀プロジェクト）について」により生まれたプロジェクトで、2004年度を目標に、痴呆、がん、糖尿病、高血圧などの高齢者の主要な疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメイド医療を実現し、画期的な新薬の開発に着手するとともに、生物の発生などの機能の解明に基づく、拒絶反応のない自己修復機能を利用した骨、血管などの再生医療を実現する、となっていた。

糖尿病に関する研究成果は、①全国11の施設を中心に糖尿病コンソーシアムを組織し、約2万個のマイクロサテライトから出発して三次スクリーニングまで行うゲノム網羅的解析により2型糖尿病罹患と相関する30マーカーを抽出、その一部についてはさらに周辺SNPsを約1000症例に対して解析し、新たな糖尿病関連候補遺伝子3個を同定した。②100-260例規模の3つの罹患同胞対解析から、19か所の陽性座位を同定した。その中で3q27領域にはアディポネクチン遺伝子が存在し、SNPsによる関連解析を行い、2型糖尿病感受性遺伝子として同定した。20q12-13については、HNF-4 α 遺伝子の膵 β 細胞特異的プロモーターに位置するSNPによるハプロタイプが高度に有意に2型糖尿病と関連した。その後、11p13-p12に高いロッドスコアで一致するピークを認めた。③候補遺伝子解析から、HNF4 α 、PGC1 α 、NEU3、Betacellulin、urotensin2、アディポネクチンなど計18遺伝子のSNPsについて日本人2型糖尿病と有意に相関することを見出した。一方、32個の候補遺伝子について、解析した日本人集団では相関が認められないと判定した。

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

sample

不許複製

慶應義塾大学ビジネス・スクール

© 19年6月・100