

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501029

研究課題名(和文) 妊娠糖尿病予防のための構造化された簡易な食事支援プログラムの開発に関する研究

研究課題名(英文) Development of a structured simple dietary support program for preventing gestational diabetes

研究代表者

坂根 直樹 (Sakane, Naoki)

独立行政法人国立病院機構(京都医療センター臨床研究センター)・臨床研究企画運営部・研究室長(予防医学)

研究者番号：40335443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は妊娠糖尿病(GDM)予防のための構造化された簡易な食事プログラムを開発することである。1) 妊婦データベースでGDMを持つ妊婦は分娩時出血量が多かった。3,500g以上の新生児の予測因子として、非妊娠時のBMIと妊娠中の体重増加が有意に関連していた。逆に、低出生体重児の予測因子は非妊娠時の低BMI値、妊娠中の低体重増加量、喫煙が有意に関連。2) 臍帯血とGDMにおけるDNAメチル化の測定系を確立した。3) 日本版ポーションコントロールプレートを用いたランダム化比較試験を実施し、3か月後に体重の有意な減少を認めた。本プログラムは肥満を伴う妊婦の体重増加予防に有効であるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop a structured simple dietary support program for preventing gestational diabetes (GDM). 1) In the pregnancy registry, women with GDM had greater amount of bleeding during delivery than women without GDM. Predictive factors for infant over 3,500g of weight were body mass index (BMI) in the non-pregnant conditions and weight gain during pregnancy. Predictive factors for low birth weight were low BMI, less weight gain during pregnancy, and smoking. 2) We developed genetic sets of DNA methylation for GDM in maternal and umbilical cord blood leukocytes. 3) We randomized obese diabetic subjects into an intervention group including educational classes on lifestyle modification incorporating the healthy plate or a control group. Subjects in the intervention group had a greater weight change from baseline to the end of the 3-month intervention period. This program may effectively reduce body weight in pregnant women with obesity.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 妊娠 周産期 予防 食事 体重

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では晩婚・晩産化が進む中、糖代謝異常を合併する妊娠が増加しており、母体と児共に合併症リスクの増大が懸念させる。2010年に妊娠糖尿病の定義が変更されたが、それに伴い「妊娠糖尿病」と診断される人が50%増加するとの試算もあり、妊娠糖尿病と診断された後は、血糖自己測定やインスリン療法を含め厳格な管理が求められている。また、妊娠糖尿病は産後には正常耐糖能に戻る事が多いが、将来糖尿病を発症するリスクが高いことが知られており、プレ糖尿病(prediabetes)として管理が必要とされている。この妊娠糖尿病の危険因子として、糖尿病の家族歴、肥満、35歳以上の高齢、巨大児分娩既往、原因不明の習慣流早産歴、原因不明の周産期死亡歴などがある。

イギリスのデービッド・バーカーによる成人病胎児期発症説や「オランダ冬の飢餓事件」などから、低出生体重児が将来の糖尿病をはじめとする生活習慣病や心血管疾患のリスクとなること考えられている。最近、母親の年齢とDNAのメチル化、出生時にある特定の遺伝子のメチル化を多く持つ児は小児肥満リスクが高い、今後は妊娠初期に炭水化物をしっかりとらなかつた母親から生まれた児のDNAメチル化が促進するなどの報告がされている。

現在の医療システムでは妊娠糖尿病と診断されてから食事療法が行われることが多いが、妊娠糖尿病予防を目的とした簡易な食事支援プログラムの開発が求められている。

## 2. 研究の目的

妊娠糖尿病予防を目的とした「構造化された簡易な食事支援プログラム」を開発し、その効果を検証することが本研究の目的である。そのために、妊娠中の体重増加や低出生体重児の予測因子やDNAメチル化の測定系の確立などに関する研究も併せて行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 妊婦登録研究

介入研究に向けて、糖尿病合併妊娠、妊娠糖尿病を含めた妊産婦のデータベース(約1000名)の作成を行った。データベースに含まれる測定項目は、身長、体重、BMI、血圧など身体組成、食事、血液検査(Hb、血糖など)、尿検査、超音波検査、生活習慣(喫煙、食事、飲酒、運動)などである。妊娠糖尿病については、75gブドウ糖負荷試験(空腹時、1時間値、2時間値)、HbA1c、GAなどである。プライマリエンドポイントはLarge-for-gestational-ageの割合。セカンダリエンドポイントは、妊娠糖尿病、母体合併症、周産期合併症、低出生体重児(<2.5kg)、巨大児、APGARスコア、新生児低血糖などである。

### (2) DNAメチル化測定系の確立

検体よりDNAを抽出後、Bisulfite処理を行った。その後、PCRによる遺伝子増幅、DNAシーケンス解析を行い、特定塩基位置における塩基置換比の推定についてはパイロシーケンサーを用いて解析した。

### (3) 妊娠糖尿病予防のための構造化された簡易な食事支援プログラムの開発

妊婦に対する食事介入試験をレビューし、日本人に合った簡易な食事支援プログラムの開発を行った。食事バランスガイド、体重測定を用いた簡易な食事支援プログラムの開発とポーションコントロールプレートを用いた食事介入プログラムを開発した。

過体重及び肥満を伴う糖尿病を持つ成人19名をポーションコントロールプレート(ヘルシープレート)を用いたグループ指導を行う介入群(10名)とwaiting-list対照群(9名)に無作為に割り付けた。介入群の被験者は管理栄養士による構造化されたグループ指導を毎月、受けた。プライマリエンドポイントは3か月後の体重変化である。介入3か月後に、体重、体格指数(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、血糖コントロール指標(血糖、HbA1c)、その他の代謝パラメーター(血清脂質、肝機能、腎機能)、食事調査(介入群のみ)、心理社会的因子(TFEQ-R18、食欲スコア、POMS)、本プログラムに対する満足度(構造化された調査票)について調査した。また、本プログラム実施中の有害事象についても調査を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 妊婦登録研究

妊娠糖尿病を持つ妊婦では、持たない人に比べ、分娩時出血量が多かった。3,500g以上の新生児の予測因子として、非妊娠時のBMIと妊娠中の体重増加が有意に関連していた。逆に、低出生体重児の予測因子として、非妊娠時のBMI低値と独立して、妊娠中の体重増加が少ないことと喫煙が有意に関連していた。

### (2) DNAメチル化測定系の確立

刷り込み遺伝子IGF2など8つの遺伝子を選択し、臍帯血で測定可能なメチル化の測定系を確立した。その成績については国際会議で報告した。

### (3) 妊娠糖尿病予防のための構造化された簡易な食事支援プログラムの開発

対照群で1名の脱落が認められた。介入群において有害事象は認めなかった。介入3か月後、対照群に比べ、介入群では有意な体重減少が認められた。収縮期血圧、拡張期血圧、血圧や血清脂質(中性脂肪)についても対照群に比べ、介入群で有意な改善が認められた。肝機能、腎機能には両群に差を認めなかった。食行動因子3項目(外発的摂食、情動的摂

食、意識的減食)、食欲スコア、食事満足度スコア、食事嗜好スコア(甘味、塩味、辛味など)、POMS(緊張-不安、抑うつ-落込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱)については両群間に有意な差を認めなかった。

介入群のほとんどの被験者が本プログラムに満足し、他人に勧めたいと報告した。なお、本研究において重篤な有害事象は認められなかった。

以上の成績は日本版のポーションコントロールプレートを用いた食事介入は簡易で糖尿病を持つ成人の体重管理に有用であり、食事バランスガイドと体重測定を併用することで妊婦に対する体重管理介入プログラムとして利用可能であると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

#### [雑誌論文](計14件)

1. 坂根直樹、岡田浩. 糖尿病. ガイドライン外来診療 2015. 195-206, 2015, 査読無
2. 坂根直樹. 自覚症状がなく、危機感が少ない患者への対応は? レジデントノート 16(17): 3296-3301, 2015, 査読無
3. 坂根直樹. 生活習慣の改善のためにはどのような方法が適切ですか? Modern Physician 35(2): 137-140, 2015,
4. Yamauchi K, Katayama T, Yamauchi T, Kotani K, Tsuzaki K, Takahashi K, Sakane N. Efficacy of a 3-month lifestyle intervention program using a Japanese-style healthy plate on body weight in overweight and obese diabetic Japanese subjects: a randomized controlled trial. Nutr J 13:108, 2014, 査読有
5. 坂根直樹. 体質と習慣 - 治療に抵抗する. 日本医事新報 4722: 40-43, 2014, 査読無
6. 坂根直樹. 境界型糖尿病患者に対する療養指導のコツ. 月刊糖尿病 6(8)45-51, 2014, 査読無
7. Oshima Y, Matsuoka Y, Sakane N. Effect of weight-loss program using self-weighing twice a day and feedback in overweight and obese subject: a randomized controlled trial. Obes Res Clin Pract 7(5):e361-6, 2013, 査読有
8. 坂根直樹. 性格タイプ別食事療法戦略. DM Ensemble 2(3):16-19, 2013, 査読無
9. 坂根直樹. 運動をやる気にさせるポイント臨床スポーツ医学 30(10): 957-962, 2013. 査読無
10. 坂根直樹. 糖尿病予備軍の人への対応. 日本医事新報 4666: 6-10, 2013, 査読無
11. 坂根直樹. 食事療法を成功に導くコーチングの実際 Diabetes Frontier 24(1):

64-69, 2013, 査読無

12. 坂根直樹. 脂質異常症・肥満症. Nutrition Care 5(9):877-881, 2012, 査読無
13. 坂根直樹. チームで取り組む肥満症治療. 肥満研究 18(2):76-77, 2012, 査読無
14. 坂根直樹. 介入内容の違いからみた効果. 月刊糖尿病 4(12): 19-26, 2012, 査読無

#### [学会発表](計1件)

1. Sakane N, Tsuzaki K, Kotani K: The development of genetic sets of DNA methylation for patients with gestational diabetes mellitus in maternal and umbilical cord blood leukocytes. The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy, Venice, Italy on February 20-23, 2014.

#### [図書](計1件)

1. 坂根直樹: 朝晩ダイエットでスマートライフ2 糖尿病ストップ大作戦、東京法規、2015年、査読無

#### [産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

#### [その他]

ホームページ等  
<http://www.hosp.go.jp/~kyotolan/html/guide/medicalinfo/clinicalresearch/prevention.html>  
<http://www.yobouigaku-kyoto.jp/medical/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂根直樹(SAKANE NAOKI)  
独立行政法人国立病院機構  
京都医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画運営部研究室長(予防医学研究室)  
研究者番号：40335443

### (2) 研究分担者

津崎こころ(TSUZAKI KOKORO)  
独立行政法人国立病院機構  
京都医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画運営部研究員  
研究者番号：80450881