

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18623

研究課題名(和文) 高地集団の循環動態における生理的多型 チベット族・アンデス族と日本人の比較

研究課題名(英文) Physiological polytypism of hemodynamics in highlanders - comparison between Tibetan, Andean and Japanese people-

研究代表者

西村 貴孝 (NISHIMURA, Takayuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：80713148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高地に進出した人類は、生体内の酸素レベルを維持するため独自に循環機能を適応させた。しかし、高地適応した集団においても、生理的特性に個人差があるのか、またあるとすればその要因はなにかという議論は少ない。そこで実際の高地集団を調査したところ、アンデス族・チベット族のどちらも生理的に多様であり、適応の度合いには個人差が見られた。その要因として遺伝や生活環境による影響が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Homo sapiens who settled in the highlands adapted the circulation function to hypobaric hypoxia for maintain the oxygen level in the whole body. However, there is little discussion about physiological variation within highland groups and related factors. Therefore, we investigated the modern highland group. In results, both Andean and Tibetan populations have physiological variation and such variation thought to be influenced by genetic and living environment factors.

研究分野：生理人類学

キーワード：高地適応 生理的多型 生理人類学

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトは高地では酸素飽和度(SPO<sub>2</sub>)が低下するため、組織に酸素を供給しようと循環動態が応答する。すなわち心拍数、呼吸数、ヘモグロビンの増加等が起こるが、それらの生理応答で適応できない場合は認知機能の低下や高山病を発症する。

ところが現生人類では、4000m 級の高地に居住し、特徴的な高地適応を獲得した集団も存在する。例えばチベット族は SPO<sub>2</sub> が低い、血流量と酸素を組織に取り込む能力が大きい。これは Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) と EPAS1 遺伝子の変異により、ヘモグロビン増加を抑制しつつ、ミトコンドリア呼吸能力を向上させる遺伝的適応とされる。アンデス族は換気量とヘモグロビン増加により酸素運搬を向上させたが、血液粘度増加による慢性高山病のリスクが増加するという適応の代償がある。両者は対照的な適応を示すが、我々日本人においては高地に移動した場合、高山病になり易い人やなり難い人が存在する。従って、高地集団においても個人によって適応度が異なり、生理的多型性(適応的なタイプ、そうでないタイプ)が存在する可能性がある。しかしながら、高地集団の特徴的な集団差に関する報告が多い一方で、チベット人、アンデス人、日本人など各集団内の高地適応に関連する生理的多型の比較・議論は見当たらない。

### 2. 研究の目的

本研究は、高地適応を切り口とし、実際に高地に居住している集団の循環動態における生理的多型が存在するかどうかを現地調査から明らかにすることを目的とした。仮説として、チベットやアンデス等の地域集団においても生理的多型はあり、よく適応している個体群、必ずしも適応的でない個体群が存在すると考えられる。

### 3. 研究の方法

本研究では、ボリビア共和国ラパス(標高 3700 ~ 4000m) に居住する若年成人(男性: 52 人、女性: 51 人)を対象として、身体測定、生理測定を実施した。研究の目的・方法を十分に説明した後、同意書にサインをしてもらい測定に参加してもらった。

測定は身長、体重、握力に加え、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、血中ヘモグロビン濃度、心拍数、指皮膚温度、血管幅等の生理測定を実施した。また生活習慣、運動習慣や自覚症状などを質問紙によって調査した。

さらにゲノム解析用に唾液を 5ml ほど専用の保存キットで取得した。このうち取得した 103 検体のうち 10 検体を Hiseq X Ten (イル

ミナ社)によって、全ゲノム塩基配列を決定した(マクロジェン社に委託)。

統計解析は t 検定、ピアソンの相関分析を用い、統計学的有意水準は p < 0.05 とした。

### 4. 研究成果

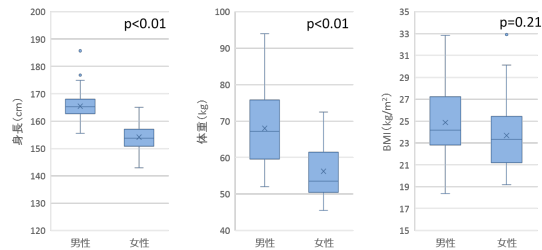


図 1. 身長、体重、BMI の比較

身体計測の結果、ボリビア男女の平均年齢、身長、体重、BMI はそれぞれ男性: 25.6 ± 3.2 歳、165.4 ± 5.2cm、68.0 ± 9.8kg、24.9 ± 3.5kg/m<sup>2</sup> 女性: 24.6 ± 3.2 歳、153.6 ± 6.0cm、56.3 ± 7.4kg、23.9 ± 3.6kg/m<sup>2</sup> であった。ボリビア人男女間で BMI に有意な差はなかったが、同世代の日本人と比べると身長は低く、体重・BMI は高かった。

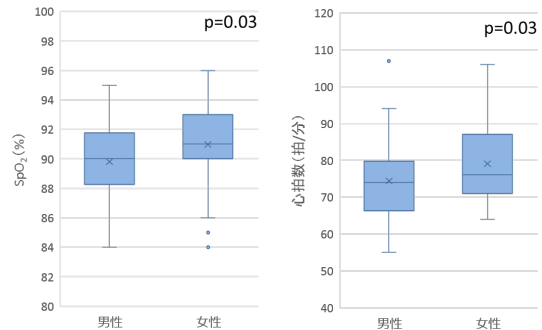


図 2. SpO<sub>2</sub>、心拍数の比較

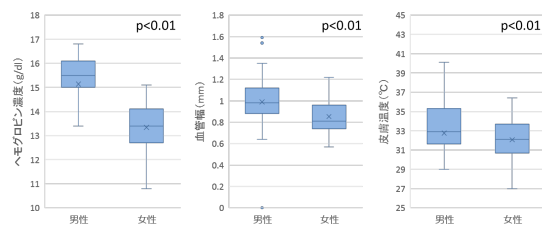


図 3. ヘモグロビン、血管幅、皮膚温度の比較

女性に比べて男性では、SpO<sub>2</sub> (p=0.02) と心拍数が低く (p=0.03)、ヘモグロビン濃度は高かった (p < 0.01)。男性ではヘモグロビン濃度が高いことから、SpO<sub>2</sub> や心拍数が低くても生体内の酸素レベルを維持できている可能性がある。また、一般にヘモグロビン濃度は女性が低値を示すが、長期的に高地で生活しているボリビア人でも同様の結果であった。

表 1. SpO<sub>2</sub>と測定指標の相関

	男性		女性	
	相関係数	p値	相関係数	p値
年齢(歳)	-0.128	0.370	-0.208	0.143
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.168	0.237	-0.094	0.512
心拍数(拍/分)	-0.300	0.032	-0.026	0.857
収縮期血圧(mmHg)	-0.166	0.245	-0.201	0.157
拡張期血圧(mmHg)	-0.286	0.042	-0.267	0.059
脈圧(mmHg)	0.042	0.767	0.016	0.913
ヘモグロビン濃度(g/dl)	-0.091	0.522	-0.116	0.416
血管幅(mm)	-0.199	0.161	0.057	0.691
皮膚温度(°C)	0.208	0.143	0.338	0.015

次に SpO<sub>2</sub>と年齢、体格や諸生理値との関連を検討したところ(表 1) 男性では SpO<sub>2</sub>と心拍数に負の相関( $r=-0.30$ ,  $p=0.03$ )、拡張期血圧に負の相関( $r=-0.29$ ,  $p=0.04$ )が見られた。一方で女性では、SpO<sub>2</sub>と手指温度に正の相関( $r=0.338$ ,  $p=0.02$ )、拡張期血圧と負の相関傾向( $r=-0.27$ ,  $p=0.06$ )が見られた。

表 2. SpO<sub>2</sub>と従属変数とした重回帰分析

	男性		女性	
	標準化β係数	p値	標準化β係数	p値
年齢(歳)	-0.09	0.533	-0.19	0.18
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.03	0.859	-0.01	0.959
心拍数(拍/分)	-0.3	0.05	-0.04	0.792
拡張期血圧(mmHg)	-0.13	0.375	-0.09	0.608
ヘモグロビン濃度(g/dl)	-0.27	0.09	-0.16	0.304
血管幅(mm)	-0.34	0.031	-0.12	0.491
皮膚温度(°C)	0.33	0.045	0.34	0.044

さらに SpO<sub>2</sub>を従属変数、関連する生理値を説明変数とする重回帰分析を行ったところ(表 2) 男性では SpO<sub>2</sub>と心拍数( $\beta = -0.30$ ,  $p=0.05$ )、血管幅( $\beta = -0.34$ ,  $p=0.03$ )に負の関連、皮膚温度に正の関連( $\beta = 0.33$ ,  $p=0.05$ )が見られた。一方で女性では皮膚温度のみが正の関連( $\beta = 0.34$ ,  $p=0.04$ )を示した。これは末梢の循環が良いと SpO<sub>2</sub>が高値であると考えられた。しかし、男性でのみ SpO<sub>2</sub>と心拍数に関連が見られたことは、男女間で高地適応の様態が異なる可能性を示唆する。

以上の結果から、ボリビアに居住する高地集団の適応には性差があること、長期的な居住にも関わらず、末梢循環悪くかつ SpO<sub>2</sub>が低く、かつあまり高地適応できていない者がいると考えられ、仮説を支持した結果であった。

ラパス出身の本研究の対象者は生まれた時から 4000m の高地で生活しており、観察された生理的特性には遺伝的要因が影響していると考えられる。そこで、取得した唾液から DNA を抽出し、全ゲノム解析を実施した。全ゲノム解析は近年、技術の進捗により安価になってきたが、それでも解析できたのは 10 検体であり、統計的解析を実施するにはさらにサンプルを増やす必要がある。しかしながら、10 サンプルのデータでもある程度、遺伝子多型の頻度は観察することができるため、1000 genomes project データベースを用いて、日本人やペルー人集団と比較して、特徴的な遺伝子多型を探索している。並行して、その遺伝子の発現組織や生理反応経路を NCBI

gene などのデータベースを用いて、今後明らかにしていく。

データ解析中であるが、ネパールの高地で生活しているチベット族の調査も実施済みであり、ボリビアのアンデス集団に対して行ったものと、同様の解析を実施していく予定である。

最後に本研究の総括と今後の展望を述べる。まずボリビアにおける調査で、SpO<sub>2</sub>と生理指標の関連に明確な性差があったことは重要な知見であった。加えて予想以上に生理的な多様性は大きく、ヘモグロビン濃度だけを見ても、従来の研究よりも低い個体が存在した。これはチベット型の適応に類似しており、今後、ゲノム解析を進め慎重に検討することで、ボリビアのアンデス集団が遺伝的適応をしつつあることを明らかにできるかもしれない。また今回取得したチベット集団のデータを併せて解析することで、これまでのチベット型、アンデス型という集団ごと一括りで考えられてきた高地適応が、各集団内においてもそれらの型を持つ小集団が存在する、すなわち生理的多型の普遍性を示すことができるかもしれない。

本研究は、現生人類が高地適応することで獲得した表現型とその多様性を明らかにした。今後さらに、その適応と多様性のメカニズムを明らかにしていく。その知見は、急激な環境変動が予想される近い将来、ヒトがその環境にどのように適応していくかという議論に繋がり、広く社会に還元できることが期待される。

## 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 5 件)

1. Nishimura T, Katsumura T, Motoi M, Oota H, Watanuki S. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. Sci Rep. 17;7:5570, 2017. DOI: 10.1007/s00484-016-1303-z (査読有)
2. Wakabayashi H, Nishimura T, Wijayanto T, Watanuki S, Tochihiro Y. Effect of repeated forearm muscle cooling on the adaptation of skeletal muscle metabolism in humans. Int J Biometeorol, 61: 1261, 2017. DOI: 10.1007/s00484-016-1303-z (査読有)
3. Motoi M, Nishimura T, Egashira Y, Kishida F, Watanuki S. Relationship between mitochondrial haplogroup and physiological responses to hypobaric hypoxia. J Physiol

- Anthropol, 35:12, 2016. DOI: 10.1186/s40101-016-0094-6 ( 査読有 )
4. Nishimura T, Motoi M, Egashira Y, Choi D, Aoyagi K, Watanuki S. Seasonal variation of non-shivering thermogenesis (NST) during mild cold exposure. J Physiol Anthropol. 34:11, 2015. DOI: 10.1186/s40101-015-0051-9 ( 査読有 )
  5. Takakura J, Nishimura T, Choi D, Egashira Y, Watanuki S. Nonthermal sensory input and altered human thermoregulation: effects of visual information depicting hot or cold environments. Int J Biometeorol. 59, pp1453-1460, 2015. DOI: 10.1007/s00484-015-0956-3 ( 査読有 )

〔学会発表〕(計5件)

1. 西村貴孝,他. ポリビア高地集団における循環動態の適応とその性差について. 日本生理人類学会第75回大会,2017年.
2. Nishimura T. UCP1 genotype changes thermogenesis and its important role for human cold adaptation. JPA/JSPA/UTAR Seminar on Physiological Anthropology 2016.
3. Nishimura T et al. UCP1 genotype changes non-shivering thermogenesis under mild cold environment Conference of "Modernization and Health in the Asia-Pacific Region" 2016.
4. 本井碧, ... 西村貴孝, 他. 低酸素環境下における事象関連電位とミトコンドリアDNAハプロタイプの関連. 日本生理人類学会第73回大会, 2016年.
5. 西村貴孝, 他. 寒冷適応に関わるUCPI遺伝子型間のヒトにおける熱産生反応の違い. 第69回日本人類学会大会, 2015年.

〔図書〕(計1件)

1. 西村貴孝 他 (日本生理人類学会編集). 人間科学の百科事典. 丸善出版, 2015, 総700頁

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

西村 貴孝 (NISHIMURA, Takayuki)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
助教  
研究者番号: 80713148