

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H01453

研究課題名(和文)現代人の生理機能とゲノム解析から探る寒冷適応能と免疫機能の共進化

研究課題名(英文)Co-evolution of cold adaptability and immune function revealed from physiological function and genome analysis.

研究代表者

綿貫 茂喜(Watanuki, Shigeki)

九州大学・芸術工学研究院・教授

研究者番号：00158677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は寒冷適応能と免疫機能の関連、現代人の体温調節等の生理反応と種々の免疫反応、及びゲノム・エピゲノム解析から明らかにすることを目的とした。寒冷環境の1つである高地環境において、低酸素状態と炎症反応は関連があることが知られているが、低圧低酸素曝露によってどのような免疫反応の変化が生じるのかについては十分に明らかでない。そこで、低圧低酸素時の血液成分と免疫系指標の曝露前後の変化を検討した。その結果、白血球数は有意に増加し、アルドステロンとコルチゾールが減少した。IL-6とIL-8が有意に上昇した。これらの結果から、短期間の中程度の低酸素曝露は、何らかの免疫応答を誘導することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現生人類はわずか数万年で様々な環境に適応し、拡散していった。この過程において、遺伝的適応を果たしてきたと考えられる。一方で時に環境の変化は急激であり、遺伝的適応をする時間がなかった場合もあったかもしれない。すなわち、世代交代を経ず、一個体内で遺伝子の発現を変化させる、メチル化を含むエピジェネティクスが、より短期間での環境への適応を可能にした鍵を握っている可能性がある。今後、多様なヒトの表現型とゲノム、エピゲノムの関連解析をさらに飛躍させることで、気候変動が続く地球環境にどのようにヒトが適応していくかの指針を示すことに繋がるだろう。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clear the relationship between cold adaptability and immune function, physiological reactions such as thermoregulation of humans and various immune reactions, and genome / epigenome analysis. It is known that hypoxia and inflammatory response are related in the high altitude environment which is one of the cold environments, but it is not sufficiently clear what kind of change in immune response is caused by low-pressure hypoxia exposure. Therefore, we investigated changes in blood components and immune system indicators before and after exposure during low-pressure and hypoxia. As a result, the white blood cell count increased and aldosterone and cortisol decreased. IL-6 and IL-8 were also increased. These results suggested that short-term moderate hypoxic exposure induces some immune response.

研究分野：生理人類学

キーワード：生理的多型 遺伝的多型 遺伝子発現 メチル化 環境適応

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現生人類(ヒト)は約15万年前に温暖なアフリカで誕生後、世界中に拡散し、様々な環境に適応してきた。中でも過酷な氷河期の中で、緯度の高い寒冷地域に定住できたことは、ヒトが文化的適応だけではなく、生理的・遺伝的にも寒冷環境に適応してきたことを意味する。生理人類学領域ではヒトの生理反応を正確に定量化する事で、例えば寒冷環境下で産熱能力が高く、血管収縮による断熱機能が強いなどの生理的特徴を持つ個体群を、集団内の小集団として捉え“生理的多型”と呼ぶ。一方で、生理的多型を生むいくつかの分子機構には、過去の適応の中で獲得した遺伝的多型が関与する可能性が指摘されてきたが、生理実験データとその被験者の遺伝子多型を照査する研究は国内外で極めて少なかった。

申請者は平成23~25年度・基盤研究A『現代日本人の生理的多型を構成する遺伝的要因の検証』及び平成26~28年度・基盤研究A『日本人の寒冷適応能を構成する遺伝的要因と生理的要因の検証』を獲得し日本人の生理的多型と遺伝的要因の関連を検討してきた。その結果、エネルギー代謝に関与するmtDNAハプロタイプ間で耐寒性が異なり、Dグループ(今でも中央アジア以北の寒冷地に居住している人にDタイプが多い)が冬期では非震え産熱が大きい事を明らかにした。さらに代表者と分担研究者の太田らは、非震え産熱に関与するUCP1遺伝子の6つの一塩基多型(SNP: single nucleoside polymorphism)を調べたところ、抗肥満(産熱型)とされるSNP4のTT型では非震え産熱が大きかった。さらに6つのSNPと産熱量の関連を見ると、最も産熱能力が高いのはSNP1~6がGnGTAn(nは何でもよい)となるハプロタイプであった。そのタイプの頻度を1000ゲノムプロジェクトを用いて世界規模で見ると高緯度地域(寒冷地)に多いことが明らかになった。この結果は産熱型と考えられるタイプが寒冷地に多いことを生理実験から示した画期的な成果であった。次に分担研究者の中山は、現代のアジア地域集団の健診情報(形態、血液検査等)とDNAを集め、遺伝人類学の観点から環境適応の痕跡を探った。寒冷なモンゴル、温暖なタイなどのアジア集団で、中性脂肪濃度に関与するMLXIPL遺伝子が自然選択を受けたことが示され、日本人では、TRIB2遺伝子多型が内臓脂肪量と関連し、内臓脂肪をよく燃やす“産熱型”タイプが氷河期で有利だったことを示し、申請者らの結果と一致した。ところが、さらに解析を進めていくと、人類の適応能は、単に寒冷へ適応してきただけではなく、免疫機能と連携することで、新たな環境や未知のウイルスに対応してきた痕跡が得られた。

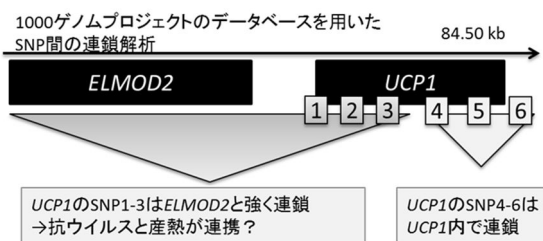


図1. UCP1 遺伝子周辺の連鎖不平衡

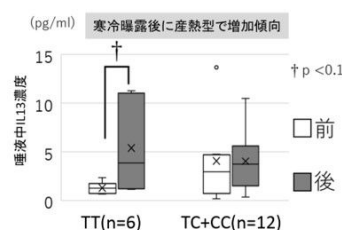


図2. UCP1 遺伝子型と IL13 の関連

図1はUCP1遺伝子と隣接し、肺胞上皮細胞に発現するELMOD2遺伝子のSNP間の連鎖を模式的に示したものである。興味深いことに、産熱と関連したSNP1・3はインターフェロンを介した抗ウイルス作用と関連するELMOD2遺伝子領域と強く連鎖した。高体温は肺と気管のウイルス増殖を抑制することが実証されており、UCP1による体温維持とELMOD2による抗ウイルス作用が協働することで、単に寒冷環境に適応しただけではなく、未知のウイルスが存在するかもしれない未開の地で有利であった可能性を示した。ヒトの免疫機能は免疫システム細胞から分泌されるサイトカインやグロブリン成分等から評価できる。そこで寒冷曝露(5)前後で18名の唾液中サイトカイン(9種)を解析すると、サイトカインの変動には個人差があった。図2の縦軸は唾液中IL13濃度、横軸はUCP1遺伝子のSNP4のタイプである。図に示す通り、IL13は産熱型(TT)の被験者で増加傾向を示した。このように産熱に関する遺伝的要因と免疫反応が関連するとしたら、両者には長い適応や進化の過程で共進化してきた可能性が示唆される。さらに、中山らが調査したTRIB2遺伝子も白血球の分化に関与していることが報告されている。このような連鎖について環境適応能の視点から生物学的意義を考えるためには、種々の免疫反応と寒冷環境曝露時の生理反応との横断的な繋がりを遺伝的要因まで含めて検討することが重要である。

### 2. 研究の目的

近代文明が発する以前の時代は、ただの風邪でもヒトの生命を脅かす脅威となっていたはずである。ましてや厳しい寒さに曝されながら、未開の土地に進出した祖先は、単なる環境への適応能だけではなく、免疫機能もその生存に重要であったと考えられる。従って、適応史における

ヒトの寒冷適応を捉えるためには、寒冷適応能と免疫機能の共進化が果たした役割を明らかにする必要がある。さらに、遺伝的変異を伴わないエピゲノムの役割も環境適応においてその重要性が示唆されている。そこで本研究は寒冷適応能と免疫機能との共進化が果たした役割を、現代人の体温調節等の生理反応と種々の免疫反応、及びゲノム解析から明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、寒冷環境下の一つである高地環境における生理機能と遺伝子のメチル化に関する検証を進めた。低酸素状態と炎症反応は分子レベル、細胞レベル、そして臨床レベルで関連があることが知られており、組織傷害および組織修復に関与する免疫細胞と内皮細胞を共に活性化する。しかしながら、安静時の健常者における中程度の低圧低酸素曝露によってどのような免疫反応の変化が生じるのかについては十分に明らかでない。したがって、低圧低酸素時の血液成分と免疫系指標に着目して曝露前後の変化を検討した。若年男性 16 名を 3500m 相当の低圧低酸素環境に 75 分間曝露した。その前後において、血液サンプルを採取し、血球成分を解析した。さらに曝露前後において、遺伝子にメチル化が生じるかどうかをゲノムワイド DNA メチル化解析によって検証した。

### 4. 研究成果

3500m 相当の低圧低酸素曝露後半で最も SpO<sub>2</sub> は低下し、心拍数は高くなった。また SpO<sub>2</sub> と心拍数は曝露中において、負の相関を示した (図 3)。これは生体内の酸素レベルの低下に応じて、血流を増やす反応が生じたことを意味する。血中成分においては、白血球数は有意に増加し、アルドステロンとコルチゾールが減少した (p < 0.01) (図 4)。血中サイトカインは IL-6 と IL-8 が有意に上昇した (p < 0.01) (図 4)。アルドステロンとコルチゾールは低酸素に誘導される血管拡張反応と関連すると考えられる。一方で IL-6 と IL-8 の上昇はなんらかの炎症反応が起きたことを示唆し、それに伴って白血球が上昇した可能性がある。すなわち、これらの結果は、短期間の中等度の低酸素曝露は、何らかの炎症反応と免疫応答を誘導することが示唆された。さらに興味深いことに、短期間の環境変化にも関わらず、ゲノムワイド DNA メチル化パターンの解析から、曝露後の顆粒球に関連する遺伝子領域のメチル化の変化が確認された (図 5)。この変動がどの程度の意味を持つかは今後、さらに検討する必要があるが、少なくとも遺伝子発現を抑制すると考えられるメチル化が、ごく短期間において生じたことは、環境の変化を短期的にも遺伝子が記憶することを意味する。

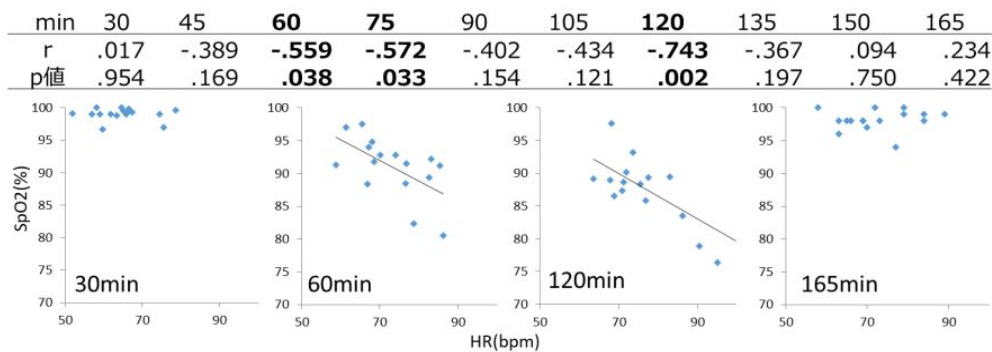


図 3. SpO<sub>2</sub> と心拍数の相関

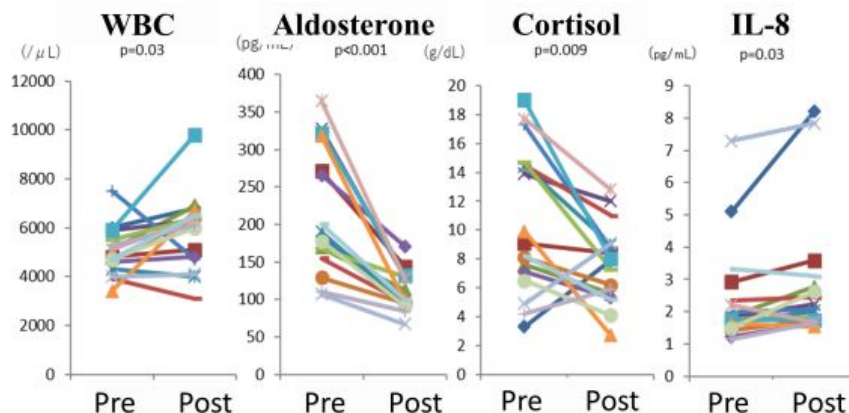


図 4. 曝露前後における血中成分

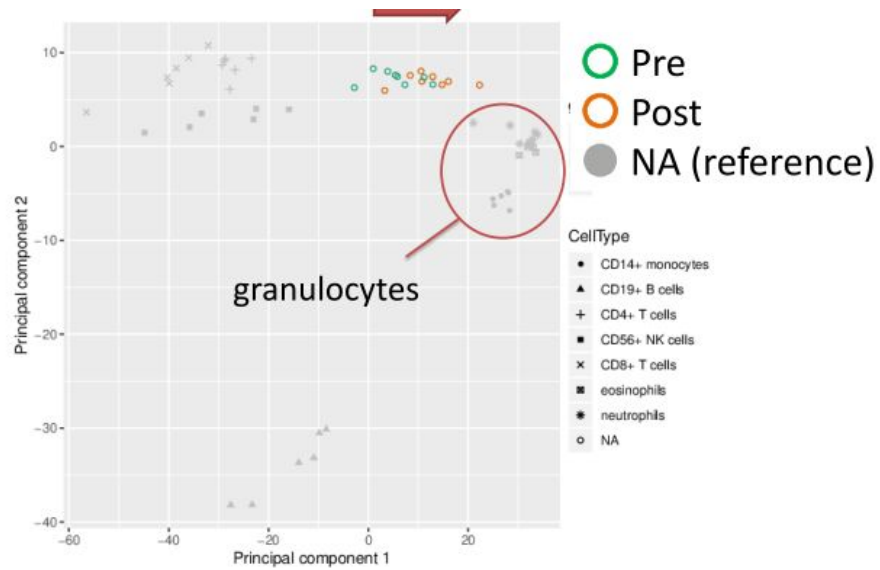


図5. 曝露前後における DNA メチル化

現生人類はわずか数万年で様々な環境に適応し、拡散していった。この過程において無論、遺伝的適応を果たしてきたと考えられる。一方で時に環境の変化は急激であり、遺伝的適応をする時間がなかった場合もあったかもしれない。すなわち、世代交代を経ず、一個体内で遺伝子の発現を変化させる、メチル化を含むエピジェネティクスが、より短期間で環境への適応を可能にした鍵を握っている可能性がある。これは生理人類学において極めて重要な議論につながると考えられる。すなわち、「個体の環境適応能がなぜ可塑的かつ柔軟性に富むのか？」という問いに、分子レベルのメカニズムで回答をもたらすかもしれない。今後、多様なヒトの表現型とゲノム、エピゲノムの関連解析をさらに飛躍させる必要がある。その成果は、変動が続く地球環境にどのようにヒトが適応していくかの指針を示すことに繋がるだろう。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Nishimura Takayuki, Ugarte Juan, Ohnishi Mayumi, Nishihara Mika, Alvarez Guillermo, Yasukochi Yoshiki, Fukuda Hideki, Arima Kazuhiko, Watanuki Shigeki, Mendoza Victor, Aoyagi Kiyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Individual variations and sex differences in hemodynamics with percutaneous arterial oxygen saturation (SpO2) in young Andean highlanders in Bolivia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40101-020-00240-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yasukochi Yoshiki, Nishimura Takayuki, Ugarte Juan, Ohnishi Mayumi, Nishihara Mika, Alvarez Guillermo, Fukuda Hideki, Mendoza Victor, Aoyagi Kiyoshi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Effect of EGLN1 Genetic Polymorphisms on Hemoglobin Concentration in Andean Highlanders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/3436581	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshida Ken, Yokota Kazuha, Kutsuwada Yukinobu, Nakayama Kazuhiro, Watanabe Kazuhisa, Matsumoto Ayumi, Miyashita Hiroshi, Khor Seik soon, Tokunaga Katsushi, Kawai Yosuke, Nagasaki Masao, Iwamoto Sadahiko	4. 巻 4
2. 論文標題 Genome Wide Association Study of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Suggests Human Leukocyte Antigen as a Novel Candidate Locus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1124~1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 KOGANEBUCHI KAE, OOTA HIROKI	4. 巻 -
2. 論文標題 Paleogenomics of human remains in East Asia and Yaponesia focusing on current advances and future directions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anthropological Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1537/ase.2011302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama K, Inaba Y	4. 巻 46
2. 論文標題 Genetic variants influencing obesity-related traits in Japanese population.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Human Biology	6. 最初と最後の頁 298-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03014460.2019.1644373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西村 貴孝	4. 巻 24
2. 論文標題 ヒトの寒冷適応とUCP1遺伝子多型との関連	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本生理人類学会学会誌	6. 最初と最後の頁 81-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20718/jjpa.24.2_81	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katsumura T, Oda S, Mitani H, Oota H	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Medaka population genome structure and demographic history described via genotyping-by-sequencing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 G3	6. 最初と最後の頁 217-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/g3.118.200779.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katsumura Takafumi, Oda Shoji, Mitani Hiroshi, Oota Hiroki	4. 巻 9
2. 論文標題 Medaka Population Genome Structure and Demographic History Described via Genotyping-by-Sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 G3: GENES, GENOMES, GENETICS	6. 最初と最後の頁 217 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/g3.118.200779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koganebuchi Kae, Gakuhari Takashi, Takeshima Hirohiko, Sato Kimitoshi, Fujii Kiyotaka, Kumabe Toshihiro, Kasagi Satoshi, Sato Takehiro, Tajima Atsushi, Shibata Hiroki, Ogawa Motoyuki, Oota Hiroki	4. 巻 13
2. 論文標題 A new targeted capture method using bacterial artificial chromosome (BAC) libraries as baits for sequencing relatively large genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0200170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中山 一大	4. 巻 23
2. 論文標題 遺伝と適応	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 189 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20718/jjpa.23.4_189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koirala Sweta, Nakano Masayuki, Arima Hiroaki, Takeuchi Shouhei, Ichikawa Tomo, Nishimura Takayuki, Ito Hiromu, Pandey Basu Dev, Pandey Kishor, Wada Takayuki, Yamamoto Taro	4. 巻 37
2. 論文標題 Current health status and its risk factors of the Tsarang villagers living at high altitude in the Mustang district of Nepal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40101-018-0181-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 若林 斉、前田 享史、西村 貴孝	4. 巻 23
2. 論文標題 温熱と適応 - 生活習慣の変容による人類の温熱環境適応能の潜在化と顕在化 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 167 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20718/jjpa.23.4_167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Takayuki, Katsumura Takafumi, Motoi Midori, Oota Hiroki, Watanuki Shigeki	4. 巻 7-5570
2. 論文標題 Experimental evidence reveals the UCP1 genotype changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05766-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Kazuhiro, Ohashi Jun, Watanabe Kazuhisa, Munkhtulga Lkagvasuren, Iwamoto Sadahiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Evidence for Very Recent Positive Selection in Mongolians	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 1936 ~ 1946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molbev/msx138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakayama Kazuhiro, Saito Shinichi, Watanabe Kazuhisa, Miyashita Hiroshi, Nishijima Fuyuhiko, Kamo Yoshie, Tada Koji, Ishizuka Satoshi, Niwa Toshimitsu, Iwamoto Sadahiko, Shimizu Hidehisa	4. 巻 81
2. 論文標題 Influence of AHRR Pro189Ala polymorphism on kidney functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1120 ~ 1124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1292838	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasukochi Yoshiki, Nishimura Takayuki, Motoi Midori, Watanuki Shigeki	4. 巻 37
2. 論文標題 Association of EGLN1 genetic polymorphisms with SpO2 responses to acute hypobaric hypoxia in a Japanese cohort	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40101-018-0169-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



〔学会発表〕 計67件（うち招待講演 26件 / うち国際学会 23件）

1. 発表者名 Nakayama K
2. 発表標題 Genome wide association study for the brown adipose tissue activity in Japanese adults.
3. 学会等名 The 3rd Joint Symposium on Integrated Biosciences between Zhejiang University and the University of Tokyo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝村啓史, 尾田正二, 上岡史享, 三谷啓志, 小川元之, 太田博樹, 竹内秀明
2. 発表標題 メダカ集団を用いたヒト新奇性追求行動に関わるゲノム領域の探索
3. 学会等名 日本進化学会第21回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishimura T, Ohnishi M, Nishihara M, Ugarute J, Yasukochi Y, Fukuda H, Watanuki S, Aoyagi K
2. 発表標題 Individual and sex differences of percutaneous arterial oxygen saturation Bolivian people (SpO <sub>2</sub> ) in
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 太田 博樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 筑摩書房	5. 総ページ数 320
3. 書名 遺伝人類学入門 チンギス・ハンのDNAは何を語るか	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	太田 博樹  (Oota Hiroki)  (40401228)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授    (12601)	
研究分担者	中山 一大  (Nakayama Kazuhiro)  (90433581)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授    (12601)	
研究分担者	勝村 啓史  (Katsumura Takafumi)  (10649544)	北里大学・医学部・准教授    (32607)	
研究分担者	西村 貴孝  (Nishimura Takayuki)  (80713148)	九州大学・芸術工学研究院・講師    (17102)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関