

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02515

研究課題名（和文）遺伝学と生理学の融合によるヒト寒冷適応進化の実証研究

研究課題名（英文）Empirical study of the evolution of human cold adaptation by combining genetics and physiology

研究代表者

中山 一大（Nakayama, Kazuhiro）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：90433581

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトが高緯度の寒冷環境に遺伝的に適応した証拠を発見するため、ヒトの体温調節に重要な役割を果たしている褐色脂肪組織の個人差や、寒冷刺激化での体温調節機能の変化等を生理学的な手法で詳細に解析し、これに関連するゲノム多型の進化パターンの解析を行った。その結果、ヒトが北アジアから南北アメリカ大陸への進出の際の寒冷適応の証拠と思われるゲノム領域を複数同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトは、他の霊長類と同様に、低緯度の気温が高い地域で長く進化してきた生物だが、およそ10万年前以降の氷河期に高緯度の寒冷な地域への進出を果たした寒さに遺伝的に適応することが、高緯度地域への進出を後押ししたと考えられているが、その実体となる遺伝子は未だに明らかになっていない。この研究では、進化遺伝学解析、遺伝医学解析、生理学解析などの異なる研究手法を組み合わせることでこの課題に挑戦し、ヒトの寒冷環境への適応に寄与する有力な候補遺伝子を同定することができた。また、このような遺伝子は、現代人の肥満のしやすさなどにも関わっていると予想されるので、新たな肥満予防・治療戦略の開発にも貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In order to find evidence of genetic adaptation of humans to cold environments at high latitudes, we analyzed the individual differences in brown adipose tissue, which plays an important role in human thermoregulation, and changes in thermoregulatory function under cold stimulation in detail using physiological methods, and analyzed the evolutionary patterns of genomic polymorphisms related to these differences. As a result, we were able to identify several genomic regions that may be evidence of cold adaptation during the human expansion from North Asia to the Americas.

研究分野：自然人類学

キーワード：ヒト 寒冷適応進化 褐色脂肪組織 自然選択 ゲノム多型

1. 研究開始当初の背景

ヒトは他の霊長類同様に、気温の高い環境に適応した生物種である。ヒトが地球上のあらゆる地域に拡散することができた理由の一つに、高緯度地域の寒冷環境に適応できたことが挙げられる。東アジア人で一般的なずんぐりとした体型や平坦な顔貌などは、寒冷適応形質であると考えられてきた。しかし、これらが実際に適応的であるかどうかの遺伝学的・生理学的検証は十分になされていない。一方、ヒトゲノム情報の理解に伴い、高緯度のヒト集団で見出される自然選択の痕跡も報告されているが、やはり寒冷適応への寄与は実験的に検証されていない。つまるところ、“寒冷環境への遺伝的適応があったのか？”という古い問いは未だにその答えを得ていないのである。

寒冷適応の本質は低温環境での体温の維持である。前出のずんぐり体型は、体温の放散を防ぐ遮断型の適応の一つと解釈できる。一方で、熱を産生することで体温低下を防ぐ産熱型の適応も極めて重要である。近年、この熱産生の担い手として、褐色脂肪組織（以下、褐色脂肪）に注目が集まっている¹。褐色脂肪は肩部や脊椎周辺に存在する特殊な脂肪細胞で、ミトコンドリアを多く含み、脂肪の酸化エネルギーを熱に変換する。かつて、ヒトの褐色脂肪は新生児期のみ活動していると考えられていたが、応募者らの研究により、成人の体温維持にも寄与していることが明らかになった¹。最終氷期の高緯度地域に進出したヒト集団では、褐色脂肪による熱産生機構が適応的進化を遂げていた可能性が十分にある。

褐色脂肪は寒冷適応進化の研究材料として極めて有望である。まず、熱産生にほぼ特化している点である。筋肉や肝臓も熱産生するが、寒冷適応以外の強い選択圧にもさらされていると考えられる。次に、褐色脂肪活性に個人差があり、遺伝的素因の関与が示唆されている点である。日本人では褐色脂肪活性の無い者が若年期でも 40%程度存在することが応募者の研究から明らかになっており、遺伝解析の対象として理想的である（欧州人ではこのような多型性は報告されていない）。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全ゲノムレベルでの多様性情報に基づく進化遺伝学解析、熱産生装置である褐色脂肪の活性と、それに関わる各種形質の遺伝解析を通して、ヒト、特に東アジア人の寒冷環境への適応進化の証拠を発見することである。

3. 研究の方法

北海道在住の日本人成人をリクルートし、褐色脂肪組織の活性測定実験を実施した。被験者は軽装となり、気温 19 に設定した居室において、足裏部を間歇的に氷冷することによって筋肉の震えが起こらない程度の寒冷刺激を与える（60分間）。その後、フッ素同位体標識グルコース誘導体（FDG）の静脈注射・陽電子放出断層 - コンピューター断層（PET-CT）撮影を行ない、肩や脊椎周囲の脂肪組織への FDG 集積を定量化し、褐色脂肪活性の評価を行った。同時に、DNA 抽出用の口腔粘膜組織を採取した。このコホートに対して DNA マイクロアレイをもちいたゲノムワイド SNP 遺伝型判定実験とインピュテーションを実施し、常染色体の全体にわたる高密度のゲノム多型遺伝型データを取得した。これらのデータを用いてゲノムワイド関連解析を実施し、日本人の褐色脂肪組織活性の個人差に寄与するゲノム領域を探索した。

低～高緯度地域をカバーする東アジア人集団のゲノムワイド DNA 多型情報をもちいて、寒冷適応に寄与すると考えられるゲノム領域を同定した。1000 人ゲノム計画の DNA 多型データを利用し、遺伝型頻度と各集団の生活域の地理情報（緯度・気温・日照量など）との相関係数、北方・南方集団間での F_{st} 値などを算出し、緯度的に遺伝型頻度が分化した多型を同定した。さらに、各多型について、 iHS 、 nSL などのハプロタイプホモ接合度の指標を算出し、高緯度集団で自然選択が作用した可能性が高い多型のみを選抜した。

九州地方 20 歳代の日本人男性を対象とし、人工気候室施設（九州大学芸術工学部）を用いた寒冷曝露下での直腸温度、皮膚温度、酸素摂取量などの計測を実施した。被験者からは DNA 抽出用の唾液サンプルの供与を受けた。先の解析により同定された候補多型について、TaqMan 法で遺伝型判定する。性別・年齢・生活習慣情報等で調節した線形モデル解析等により、寒冷適応的な多型と表現型の個人差との関連を調査した。

ここまでの解析で、寒冷適応的であることが強く支持された多型について、その進化史の詳細な解析を実施する。強い正の自然選択の証拠を示す多型があった場合、ベイズ法を用いた自然選択年代の推定を実施し、東アジア人の移住年代、古気候情報との整合性を確認する。デニソワ人・ネアンデルタール人のゲノム配列を用いて、寒冷適応アレルが既に絶滅したホモ属との交雑によってもたらされた可能性も検討する。東アジアでの寒冷適応多型は、南北アメリカ先住民でも高頻度で見出される可能性が高いので、先のデータベースと用いて検証をした。

4. 研究成果

PET-CT で BAT 検出を実施したコホートをを用いたゲノムワイド関連解析により、BAT の検出率に関連する候補 424 個の候補 SNP を同定選択した (P value $< 1 \times 10^{-4}$)。これらの候補 SNP は合計 17 個のゲノム領域上に分布していた。それぞれのゲノム領域の上下流それぞれ百万塩基対を含む範囲について 1000 Genome Project Phase の CHB, FIN, PEL で算出した XPnSL, nSL および PBS の結果から、Chr6:111.2-113.3 Mb が自然選択を受けた有力な候補領域と考えられた。この領域は、FYN、LAMA4 をはじめとした複数の遺伝子が含まれていた。同範囲内で GWAS の P value が最小だった rs9487750 (FYN-LAMA4 遺伝子間領域に存在) について、各種 expression quantitative trait loci (eQTL) を利用して周辺遺伝子との機能的な結びつきを検証したところ、WAT のベージュ化に関連が示唆されている TRAF3IP2 と LAMA4 遺伝子の転写レベルに関連していることが明らかになった。この領域での自然選択のシグナルが最も顕著に認められた集団は南米の先住民集団である PEL であった。PEL の祖先は最終氷期に現在のベーリング海峡を經由してアジアからアメリカ大陸に移住してきた集団である。したがって、その移住の過程で低温環境への適応を果たし、その痕跡が現代まで受け継がれた可能性が明らかになった。この多型は、マイナーアレル頻度が日本人集団では低かったために、寒冷曝露実験コホートでは酸素消費量等との有意な関連を見出すことはできなかったため、今後はサンプル数を増加して検証を続けるとともに、先の解析で浮上した他の候補 SNP にも同様の解析を施す予定である。

また、他グループによる集団遺伝学的な研究で寒冷適応への関与が指摘されていた多型についても、BAT 検出率との関連を調査することができた。グリーンランドのイヌイットで正の自然選択の証拠が報告されていた TBX15 遺伝子近傍の SNP について検証したところ、この SNP は BAT 検出率との関連を示さなかったが、東アジア人での連鎖不平衡が弱い近傍の SNP 群に、有意な関連が認められた。この領域についても、今後さらなる検討を重ねる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Watanabe K, Yokota K, Yoshida K, Matsumoto A, Iwamoto S	4. 巻 5
2. 論文標題 Kbtbd11 contributes to adipocyte homeostasis through the activation of upstream stimulatory factor 1.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02777
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2019.e02777. eCollection 2019 Nov.	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 Watanabe K, Yokota K, Yoshida K, Matsumoto A, Iwamoto S	4. 巻 20
2. 論文標題 A novel upstream transcription factor 1 target gene N4bp211 that regulates adipogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2019.100676.	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 Watanabe K, Yoshida K, Iwamoto S	4. 巻 10
2. 論文標題 Kbtbd11 gene expression in adipose tissue increases in response to feeding and affects adipocyte differentiation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 925-932
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.12995. Epub 2019 Jan 25.	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 Nita R, Kawabata T, Kagawa Y, Nakayama K, Yanagisawa Y, Iwamoto S, Kimura F, Miyazawa T, Tatsuta N, Arima T, Yaegashi N, Nakai K.	4. 巻 152
2. 論文標題 Associations of erythrocyte fatty acid compositions with FADS1 gene polymorphism in Japanese mothers and infants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.	6. 最初と最後の頁 102031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.plefa.2019.102031.	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 "S Nirengi, S Fuse, S Amagasa, T Homma, R Kime, M Kuroiwa, T Endo, N Sakane, M Matsushita, M Saito, Y Kurosawa, T Hamaoka"	4. 巻 20
2. 論文標題 "Applicability of Supraclavicular Oxygenated and Total Hemoglobin Evaluated by Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy as Indicators of Brown Adipose Tissue Density in Humans"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092214	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 Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Bariuan JV, Nagaya K, Tsubota A, Saito M	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of circulating exosomal miR-122 levels with BAT activity in healthy humans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49754-1	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 Yoneshiro T, Wang Q, Tajima K, Matsushita M, Maki H, Igarashi K, Dai Z, White PJ, McGarrah RW, Ilkayeva OR et al.	4. 巻 572
2. 論文標題 BCAA catabolism in brown fat controls energy homeostasis through SLC25A44.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 614 - 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1503-x	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 Ann Hum Biol .	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 中山一夫	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 Fuse Sayuri, Nirengi Shinsuke, Amagasa Shiho, Homma Toshiyuki, Kime Ryotaro, Endo Tasuki, Sakane Naoki, Matsushita Mami, Saito Masayuki, Yoneshiro Takeshi, Kurosawa Yuko, Hamaoka Takafumi	4. 巻 33
2. 論文標題 Brown adipose tissue density measured by near-infrared time-resolved spectroscopy in Japanese, across a wide age range.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Optics	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.JBO.23.6.065002.	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 Yoneshiro Takeshi, Matsushita Mami, Saito Masayuki	4. 巻 251
2. 論文標題 Translational Aspects of Brown Fat Activation by Food-Derived Stimulants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Handbook of Experimental Pharmacology	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/164_2018_159	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 若林 齊, 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, 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 44569
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 -

1. 著者名 Wakabayashi Hitoshi, Matsumoto Kentaro, Kobori Yusuke, Ebara Tasuku, Matsushita Mami, Kameya Toshimitsu, Maeda Takafumi, Saito Masayuki	4. 巻 120
2. 論文標題 Multiorgan contribution to non-shivering and shivering thermogenesis and vascular responses during gradual cold exposure in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 2737~2747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-020-04496-1	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 Matsushita Mami, Nirengi Shinsuke, Hibi Masanobu, Wakabayashi Hitoshi, Lee Sang-il, Domichi Masayuki, Sakane Naoki, Saito Masayuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Diurnal variations of brown fat thermogenesis and fat oxidation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 2499 ~ 2505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-021-00927-x	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Motoi M, Toyoshima H, Nakayama K, Kishida F, Shin S, Nishimura T, Yasukouchi Y, Katsumura T, Oota H, Maeda T, Watanuki S
2. 発表標題 Changes In Blood Component And DNA Methylation Patterns In Healthy Men Exposed Hypobaric Hypoxia
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology. (国際学会)
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 (SpO2) in Bolivian people "
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

1. 発表者名 Nakayama K
2. 発表標題 Genome wide scanning for loci influencing brown adipose tissue activity in Japanese adults.
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

1. 発表者名 Nakayama K
2. 発表標題 Local Adaptation and Susceptibility to Lifestyle-related Diseases in East Asia.
3. 学会等名 Crossing Boundaries (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Nakayama
2. 発表標題 Detecting signatures of polygenic selection in East Asians
3. 学会等名 SMBE2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山一大
2. 発表標題 ヒトの表現型とエピゲノムの多様性
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 貴孝
2. 発表標題 ヒトの寒冷適応とUCP1遺伝子多型との関連
3. 学会等名 日本生理人類学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Nishimura
2. 発表標題 Human cold adaptation and importance of UCP1 genotype to non-shivering thermogenesis
3. 学会等名 Physiological Anthropology and Human Ecology: Studies in Modern and Ancient Populations (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kentaro Matsumoto, Yusuke Kobori, Hitoshi Wakabayashi, Mami Matsushita, Toshimitsu Kameya, Takafumi Maeda, Masayuki Saito
2. 発表標題 Study on multiple organs coordination for non-shivering thermogenesis and vasomotor control in mild cold environment in human
3. 学会等名 7th International Conference on the Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takafumi Hamaoka, Shinsuke Nirengi, Sayuri Fuse, Shiho Amagasa, Toshiyuki Homma, Ryotaro Kime, Miyuki Kuroiwa, Tasuki Endo, Naoki Sakane, Mami Matsushita, Masayuki Saito, Takeshi Yoneshiro, Yuko Kurosawa
2. 発表標題 Supraclavicular tissue total hemoglobin determined by near-infrared time-resolved spectroscopy as indicators of brown adipose tissue characteristics in humans
3. 学会等名 International Symposium: Role of Brown Adipose Tissue in Human Health (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	岩本 禎彦 (Iwamoto Sadahiko) (10232711)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

6. 研究組織（つづき）

	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	斉藤 昌之 (Saito Masayuki) (80036441)	北海道大学・獣医学研究院・名誉教授 (10101)	
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