

令和 4 年 4 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14808

研究課題名（和文）全ゲノム解析と生理情報から構築する新しい高地適応モデル

研究課題名（英文）A new high altitude adaptation model constructed from whole genome analysis and physiological information

研究代表者

西村 貴孝（Nishimura, Takayuki）

九州大学・芸術工学研究院・講師

研究者番号：80713148

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：高地適応研究はチベット集団におけるEPAS1遺伝子の特異的変異による低ヘモグロビン型適応が議論の中心となっているが、集団内の多様性に着目した研究は少なかった。そこで本研究では、フィールド調査によりチベット集団やアンデス集団の生理測定を実施し、彼らの生理的多様性に関連する諸要因（性別、年齢、遺伝的背景）を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人類の繁栄には、様々な環境に対して柔軟に適応できる高い環境適応能が重要な役割を果たしてきた。本研究はその中でも、高地集団における適応能の多様性に注目したところ、これまではチベット型適応、アンデス型適応と一括りにされがちであった適応様式だが、実際には多様であることがわかった。人類は特徴的な高地集団でも多様であり、その適応能の多様性と我々のような低地集団の共通性の理解が、高山病のリスクや生体内の低酸素状態に起因する健康問題の低減に繋がる。

研究成果の概要（英文）：High-altitude adaptation studies have focused on low-hemoglobin-type adaptation by specific mutations in the EPAS1 gene in the Tibetan population, but few studies have focused on diversity within the population. Therefore, in this study, we performed physiological measurements of Tibetan and Andean populations by field research, and clarified various factors (gender, age, genetic background) related to their physiological variations.

研究分野：生理人類学

キーワード：高地適応 生理的多型 遺伝的多型

## 1. 研究開始当初の背景

一般にヒトは高地では血中酸素飽和度( $SpO_2$ )が低下すると、組織に酸素を供給するために、心拍数、呼吸数、ヘモグロビン(Hb)の増加等が起こる。一方で出アフリカ後、高地に定住した集団ではチベット集団の低 Hb・低  $SpO_2$  型、アンデス集団は高 Hb・高  $SpO_2$  型など独自の適応様式が知られる。Beallらはチベット集団のゲノムを解析し、*EPAS1*、*EGLN1* 遺伝子の特異的変異が、Hb 増加を抑制することを示した。これは多血症を防ぎ、血液粘性増加による血流量低下を回避する。高地適応における *EPAS1*、*EGLN1* 遺伝子の重要性、生理機能への関与について疑義はないが、これらはチベット集団の低 Hb・低  $SpO_2$  型適応を起点とした議論である。申請者らの現地調査では、むしろアンデス集団よりもチベット集団で  $SpO_2$  は高かった。さらに両集団の生理的な表現型は多様であり、両集団にチベット型、アンデス型の適応を示す個体が存在した。高地適応の研究は長く続いているが、その生理的・遺伝的機序には議論の余地が大いにあり、特に集団差だけではなく集団内における生理的多型の議論は見当たらない。また、チベット集団以外の高地適応の遺伝的・生理的機序の解明は進んでおらず、特にアンデス集団の全ゲノム解析を用いた研究は皆無である。また、多くの研究では集団の特性や集団間の差に注目しており、各集団における生理的多様性に関する言及はほとんどない。

## 2. 研究の目的

以上の背景を踏まえて、本研究は高地集団を対象にフィールド調査を実施し、集団間及び集団内の表現型の多様性に関連する要因を明らかにするために、全ゲノム解析を含むゲノム解析により未知の高地適応遺伝子を探査、同定された遺伝子と生理値の関連を検討することで、新しい高地適応モデルを構築することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、フィールド調査により、アンデス集団やチベット集団の生理情報、ゲノム情報を取得した。まず、生理情報を中心とした表現型データの解析を行い、各集団間でどの程度、生理的多様性が存在し、またヘモグロビン濃度や  $SpO_2$  といった、高地適応に重要な指標が他の生理値とどのように関連するかを検証した。さらにそれらの結果とゲノム解析を組み合わせることで、未知の高地適応遺伝子探索を試みた。

フィールド調査では、ボリビアのラパス(標高 3700~4000m)に居住する若年のアンデス集団(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。測定は身長、体重、握力に加え、動脈血酸素飽和度( $SpO_2$ )、血中ヘモグロビン濃度、心拍数、指温度、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。同様に、ネパールのアンナプルナ保護区で生活をするチベット高地民集団を対象に調査を行った。どちらの調査においても、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。調査はヘルシンキ宣言及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い実施され、必要な倫理審査を経た上で、許可を得て実施した。海外における研究であったため、現地通訳者を通して、ゲノム解析を含み十分なインフォームド・コンセントが得られるように努めた。また民族差別につながるようなことがないように、現地協力者と協議しながら研究を実施した。

## 4. 研究成果

ボリビアでの研究対象者は、ボリビアのラパスに住む 20 歳以上(20~34 歳)の地域住民とし、男性 50 人の女性 50 人のデータを取得した。 $SpO_2$  に着目すると、男性(平均 89.9%、範囲 84.0~95.0%)と女性(平均 91.0%、範囲 84.0~96.0%)の両方で  $SpO_2$  の個人差があった。男性の心拍数( $p = 0.046$ )と  $SpO_2$  ( $p = 0.030$ ) は女性よりも有意に低かった。一方、男性は、収縮期血圧( $p < 0.001$ )、ヘモグロビン濃度( $p < 0.001$ )、および指温度( $p = 0.004$ )が有意に高かった。男性では、ステップワイズ法を用いた重回帰分析により、 $SpO_2$  が高いほど心拍数が低くなり( $\beta = -0.089$ ,  $p = 0.007$ )、指温度が高くなる( $\beta = 0.308$ ,  $p = 0.030$ )ことが示された。女性では、より高い  $SpO_2$  はより高い指温度と有意に関連した( $\beta = 0.391$ ,  $p = 0.015$ )。このようにボリビアのアンデス集団では  $SpO_2$  には個人差と性差が存在し、また  $SpO_2$  に関連する要因についても性差が認められた。

次にチベット集団では、ボリビアのアンデス集団と比較するために、若年者を対象としたサブ解析を実施した。ネパールのツァランに住む 18 歳以上の男性 31 人と女性 41 人を解析対象とした。アンデス集団と同様に、男性は女性よりも収縮期血圧( $p = 0.002$ )とヘモグロビン濃度( $p < 0.001$ )が有意に高かった。ところが、男性では、 $SpO_2$  と他のパラメーターの間に有意な相関関係はなく、女性では  $SpO_2$  は心拍数( $p = 0.036$ )、Hb ( $p = 0.004$ )、および指の温度( $p = 0.037$ )と負の相関があった。重回帰分析では、男性の  $SpO_2$  が高いほど、年齢が低い( $\beta = -0.109$ ,  $p =$

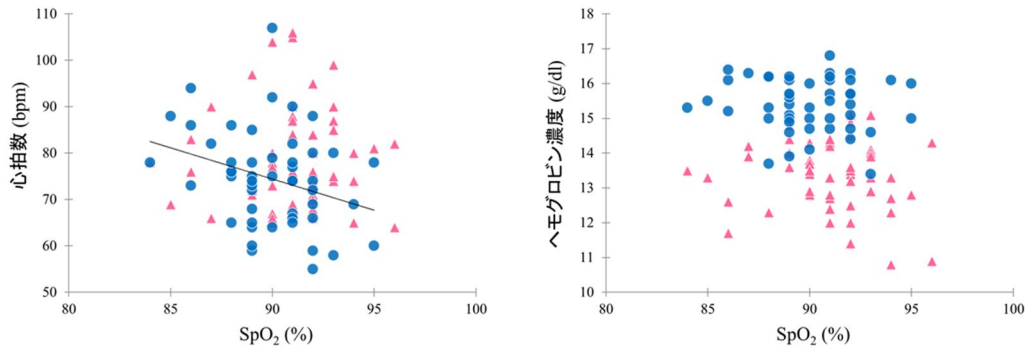


図 1. チベット集団における SpO<sub>2</sub> と心拍数、ヘモグロビン濃度との関連

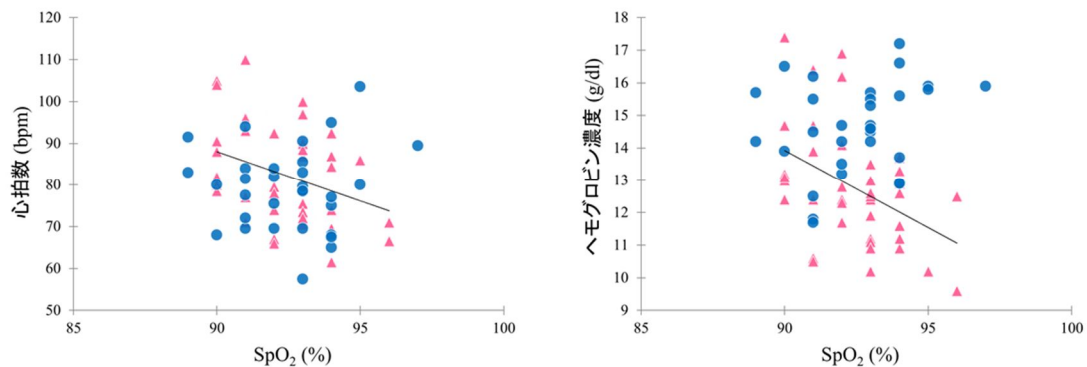


図 2. チベット集団における SpO<sub>2</sub> と心拍数、ヘモグロビン濃度との関連

0.086)、ヘモグロビン濃度が高い ( $r = 0.547$ ,  $p = 0.053$ ) 傾向にあった。女性では、高い SpO<sub>2</sub> は低い心拍数 ( $r = -0.045$ ,  $p = 0.036$ ) および Hb ( $r = -0.341$ ,  $p = 0.018$ ) と有意に関連した。平均ヘモグロビン濃度 (95%信頼区間) は 13.6 g / dl (13.1-14.0 g / dl) であり、同じデバイスを使用して測定されたアンデス集団とよりも低く、日本の低地住民とほぼ同じで値であった。男女の一部の参加者では、ヘモグロビンは > 17.0 g/dl で、いわゆる多血症の基準に該当した。これらの結果から、ネパールのツァランに住むチベット集団では、平均的にはいわゆる低ヘモグロビン型の高地適応を示すが、やはり個人差と性差は集団内において存在し、循環動態に関連する要因がそれぞれ異なったことはアンデス集団と類似していた。

さらに本研究では、アンデス集団の遺伝的背景についても解析を行った。これまでにチベット集団でヘモグロビン濃度との関連が報告されていた EGLN1 遺伝子を解析したところ、特定の遺伝的なタイプ (ハプロタイプ) がヘモグロビン濃度と関連することを示し、さらに高ヘモグロビン濃度に関与するタイプがアンデス集団において急速に拡大した可能性があることを示した。従って、本解析からやはりアンデス集団では高地適応戦略として、ヘモグロビン濃度を高め酸素運搬能力を向上させる選択をしたといえる。一方でこれらは多血症のリスクを高めるため、負の側面を有することは周知の事実である。

このように今日の両高地集団は集団差が認められる一方で、集団内にも生理的多様性が存在し、生理値の相互関係にも複雑な性差・個人差が存在すると考えられる。従って、ヘモグロビン濃度に着目したこれまでの研究に加え、ヘモグロビン濃度を含む全身の循環動態を考慮した適応モデルの再構築が必要であることが、本研究は示したと言える。本研究の成果は、全ゲノム解析から有意に生理情報に関連する未知の遺伝子を同定し、新しい適応モデルの構築の足掛かりにはなったが、予想以上に循環動態の高地適応に関連する生理値の相互作用は複雑であり、統計学的なサンプルサイズの限界という問題にも直面した。精妙な生理測定を実施するにはどうしても時間がかかり、大規模な集団の測定には時間と費用がかかってしまうため、本研究成果から得られた知見を活かし、ピンポイントでの生理測定の大規模化を、未来の研究では進めていく必要があるだろう。また、ポリビアはもとより、ネパールのツァランでさえ、近年の交通の発達による人的交流が活発になっており、ゲノム解析においても、適応の痕跡なのか、集団構造の変化なのかを見極める解析に注意を払わなければならない。併せて、急速な生活環境の変化、食生活の変化も進んでおり、本来有する環境適応能が現代の環境によりどの程度、影響を受けているのかを含めて、今後も多面的な研究を推進していく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 9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 Sabin Nundu Sabiti, Calliope Akintije Simba, Simpson Shirley Victoria, Arima Hiroaki, Ito Hiromu, Nishimura Takayuki, Yamamoto Taro	4. 巻 39
2. 論文標題 Implications of human activities for (re)emerging infectious diseases, including COVID-19	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/s40101-020-00239-5	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 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 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 9
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 -

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, Arima Hiroaki, Koirala Sweta, Ito Hiromu, Yamamoto Taro	4. 巻 41
2. 論文標題 Individual variations and sex differences in hemodynamics and percutaneous arterial oxygen saturation (SpO2) in Tibetan highlanders of Tsarang in the Mustang district of Nepal	5. 発行年 2022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/s40101-022-00282-4	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

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

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 (SpO <sub>2</sub> ) in Bolivian people
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 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 日本生理人類学会第78回大会（招待講演）
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 西村貴孝, 大西真由美, 西原三佳, Juan Ugarte, 安河内彦輝, 福田英輝, 安部恵代, 有馬和彦, 富田義人, 本井 碧, 綿貫茂喜, 青柳 潔
2. 発表標題 ポリビア高地集団における循環動態の高度差による影響
3. 学会等名 日本生理人類学会第77回大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井原 泰雄、梅崎 昌裕、米田 稯(編)西村 貴孝(著)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 296
3. 書名 人間の本质にせまる科学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------