

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04659

研究課題名(和文) 中国及びネパール高地における適応と肥満、糖尿病とヒト腸内細菌多様性に関する研究

研究課題名(英文) A study on adaptation mechanisms among people living in a high altitude--- obesity, diabetes and microbiota

研究代表者

山本 太郎 (YAMAMOTO, Taro)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：70304970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：ネパール北西部の標高3000m以上に位置するムスタンで生活をするチベット高地民族を対象として低酸素適応の実態や健康状態を評価してきた。その結果、糖尿病予備軍が多く、加齢や低酸素血症が糖尿病のリスクを高めている可能性があることが示唆された。さらに、女性では加齢に伴ってヘモグロビン濃度が上昇する特異な動態が観察された。また我々は、関節リウマチに特化した再調査を行い、低地よりも高い推定有病率であることも明らかにしてきた。これらのチベット高地民族における生理学的特徴や性差と腸内細菌叢との関連についても引き続き調査、解析を進めていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は高地という特異な環境で代々生活してきたチベット高地民族を対象として健康調査や低酸素適応の実態を探ってきた。調査したムスタンは長い間外部との制限を交流していた旧ムスタン王国に位置しており、チベット高地民族が獲得してきた低酸素適応遺伝子の変異型を集団として強く受け継いでいると考えられている。近代化が進む中、2017年、2019年に調査を実施できたことは、失われゆく人類の形質を残せたという意味で意義があった。また、関節リウマチと低酸素環境との関連を探ったことは、貴重な成果が広く人類にもたらされたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have evaluated the actual conditions of hypoxic adaptation and the health status of Tibetan highlanders living in Mustang, which is located at an altitude of 3000 m or more in the northwestern part of Nepal.

From our study, it was suggested that there are many pre-diabetes residents, and that aging and hypoxemia may increase the risk of diabetes. In addition, a unique kinetics of increasing hemoglobin concentration with aging was observed in women. We also conducted a survey specifically for rheumatoid arthritis and found a higher estimated prevalence than in lowlanders. We will continue to investigate and analyze the relationship between the physiological characteristics and gender differences in these Tibetan highlanders and the intestinal flora.

研究分野：社会医学 医療人類学

キーワード：環境適応 間接リウマチ 低酸素 糖尿病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過去50年間、幾つかの疾病が、世界的流行とも呼べるほどの急激な勢いで増加してきたことが報告されている。肥満やI型糖尿病、食物アレルギー、炎症性腸疾患などである。例えば、アメリカにおける肥満は過去30年の間に倍増し、英国におけるそれは過去50年間に1.5倍にも増加した。スウェーデンにおけるI型糖尿病の有病率は、1940年から90年の間に、20倍増加し、平均発症年齢は2.5歳低下した。こうした変化が、今、近代化の影響から比較的遠いところに暮らす人々にも及び始めている。私たちがこれまで調査を行ってきた四川省紅原県(標高3760メートル)やネパール高地でも、小児肥満の増加が認められると同時に、I型糖尿病患者が報告されている。

原因は未だ明らかでないが、エネルギー摂取量が増えたことにその一因があるとしても、それだけでは、人々がここまで太った原因を説明できないことも、幾つかの大規模調査で明らかとなってきた。一方、近年の遺伝子解析技術の急速な発展は、その原因の一部に、ヒト腸内細菌叢の攪乱(多様性の喪失)があることを示唆するものになった。

ヒト腸内細菌叢は、何万年にもわたって、母親から子へと継代されてきた。しかし、過去50年間の食生活の近代化や、抗生物質や帝王切開の過剰使用は、そうして継代されてきたヒト腸内細菌叢に大きな影響を与えている。そして、本研究を計画している地域は、まさに今、そうした近代化の波に洗われつつある地域である。それはすなわち、今まさに、そうした地域に暮らす人々の腸内細菌叢が攪乱の危機に見舞われていることを意味する。そのことが本研究の着想につながった。さらに言えば、上記対象地域は、世界的に見ても高地に属し、そこに暮らす人々は、独特の適応を果たしてきたことが知られている。標高約4000メートルに暮らすチベット高原住民は、赤血球増加でなく、窒素による血流増加によって、低地の約2分の1という低酸素環境へ適応した。研究代表者らが中国四川省紅原県で行った予備調査でも、高地居住チベット民族におけるヘモグロビン量に増加は認められなかった。そのような厳しい環境への適応が腸内細菌叢に与えた影響も、他民族と比較することにより明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、急速な近代化に晒されつつある中国からネパールに至るチベット高原に暮らす高地住民を対象として、腸内細菌叢(ヒト・マイクロバイオーム)の多様性の変化を調べることと同時に、そうした変化と肥満、I型糖尿病発症等との関連を検討することである。近年、世界的に見られる肥満やI型糖尿病等の増加は、これまで近代化の影響を受けることが比較的少なかった上記地域にまで及んできている。一方、世界的な肥満やI型糖尿病流行の原因は、遺伝子解析技術の急速な発展により、腸内細菌叢の多様性喪失に原因があるとの報告が相次いでいる。そこで本研究では、今、近代化の波に直面しつつある上記地域で、ヒト腸内細菌叢の多様性を検討し、それと疫病発症との関連を見ることを計画した。

3. 研究の方法

(1) 2017年7月にネパールムスタン地区のツァランでフィールド調査を行った。現地のヘルスポストに健診会場を設置し、ネパール人の医師、看護師と共に、質問紙調査、身体測定、サンプル収集を行った。質問紙調査では、基本的な属性や生活習慣、既往的、家庭内のインフラ状況について聞き取りをし、身体測定では身長、体重、血圧、ヘモグロビン(経皮的)、SpO₂、握力を測定した。身長と体重からBMIを、社会経済学的因子と家屋のインフラ設備状況から貧困指数を算出し、解析に用いた。また、サンプルとして血液、唾液、糞便を収集した。血液を用いて現地で糖尿病の検査項目であるHbA_{1c}を測定し、残りの全血を長崎大学熱帯医学研究所に輸送して解析に用いた。血液サンプルからゲノムDNAを抽出し、TaqManプローブ法によるジェノタイピングを行って、低酸素適応遺伝子(EPAS1、EGLN1)のSNP解析を行った。また、染色体末端のテロメアの長さをSYBR Green法及び解析によって測定・算出した。これらのデータをデータセットに集約し、統計解析を行った。

(2) 2019年5月にツァランで関節リウマチに関連するフィールド調査を行った。2017年同様、ツァランのヘルスポストに会場を設置し、住民の健康診断(質問紙調査、身体測定、サンプル収集)を行った。質問紙調査では、基本的属性や関節リウマチの分類基準であるACR/EULAR2010の評価尺度に沿った質問と、関節リウマチの活動性を評価するCDAIに沿った質問によって関節炎の状況を調査した。身体測定では身長、体重、血圧、ヘモグロビン、SpO₂を測定し、血液と糞便の収集を行った。血液は現地で遠心分離して血球と血漿をそれぞれ長崎大学熱帯医学研究に輸送した。血漿からは関節リウマチの検査として、CRP、RF、抗CCP抗体、また関節の損傷マーカーとしてヒアルロン酸を測定した。これらのデータをデータセットに集約し、統計解析を行った。

4. 研究成果

(1) ツァラン住民の HbA1c 測定結果から、中等度の高血糖および糖尿病の有病率はそれぞれ 31.6%と 4.6%であり、また低酸素血症 (SpO₂ < 90%) の有病率は 27.1%であった。また、耐糖能不耐症 (HbA1c ≥ 6%) の有病率要因を探索するために多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、高齢であること (オッズ比 [OR] 1.11、95% 信頼区間 [CI] 1.06 ~ 1.16、1 年増加ごと) と SpO₂ が低いこと (低酸素血症の場合は 3.58、95% CI 1.20 ~ 10.68、対 SpO₂ 90%) が高い HbA1c と関連していることが明らかになった。ネパールの人里離れた山岳地帯に位置し標高 3560m に位置するツァランのチベット高地住民では、高地 (低酸素環境) によって引き起こされる低酸素血症がグルコース代謝を阻害し、糖尿病リスクが高まっている可能性があることを報告した (S. Koirala et al, 2018)。

(2) チベット高地民族の高地適応では、低酸素環境でもヘモグロビン濃度を低地で生活をする人と同等に維持する代わりに、血管を拡張して酸素循環を向上させている。しかし、このチベット高地民族のヘモグロビン濃度は、加齢や肥満によって上昇してしまう (適応のバランスが崩れてしまう) 可能性があることが示唆されてきた。そこで我々は、ツァラン住民のヘモグロビン濃度がどのような因子と相関しているかを探索した。まず、ヘモグロビン濃度と年齢との関連を男女別にプロットすると、男性は加齢に伴って緩やかに低下するかほぼ一定であったのに対し、女性は加齢に伴ってヘモグロビン濃度が上昇する傾向になることが明らかになった。つまり加齢に伴うヘモグロビン動態に性差が見られた。また男性では、血管径が細いとヘモグロビン濃度が高まる傾向にあることが明らかになった。これはまさに、血管を拡張してヘモグロビン濃度の上昇を抑制し、多血症を防いでいるチベット高地民族の適応の姿が観察されたといえる。一方で女性では、加齢、動脈硬化の指標である脈圧が高い、貧困、血管径が細い、この 4 因子がヘモグロビン濃度の高さと同様に相関していた。低酸素環境における女性特有の生理現象が血管に長年負荷をかけ続け、女性では動脈硬化や加齢による女性ホルモンの変化が特にヘモグロビン濃度の上昇を誘発している可能性が示唆された (Arima et al, 2021)。

(3) 低酸素環境では、低酸素誘導因子 (HIF) の発現が高まることで、ヒトは通常はヘモグロビン濃度を高めて酸素循環を向上させようとする。チベット高地民族では HIF2 を発現する EPAS1 に遺伝子変異が生じていると先行研究から明らかになっている。この HIF は関節リウマチの発症や悪化を促進することが、我々低地の患者を対象とした研究から明らかになっているため、低酸素環境で常に IF が高レベルで発現している高地民族は、関節リウマチの発症リスクに曝されている可能性がある。実際に 2017 年の調査時には関節炎を訴える住人が多かった。そこで、2019 年のフィールド調査でツァラン住民の関節炎を評価した。その結果、対象者における関節リウマチの推定有病率は男性で 4.3%、女性で 7.1%であった。一般的に民族や地域に関わらず関節リウマチの有病率は 1%前後であるため、ツァランやその周辺の集落では関節リウマチの発症率が高い可能性が実際に示唆された。また分類基準である ACR/EULAR2010 のスコアは、年齢が高いことと、都市部での生活歴がある女性で特に高い傾向にあることが明らかになった。CDAI は喫煙習慣や都市部での生活習慣がある女性でスコアが高い結果となった。チベット高地民族における関節リウマチの有病率の高さは、本研究で分析された環境要因だけでなく、低酸素適応遺伝子の変異も関与している可能性があるため、遺伝学的なさらなる解析が必要であると考えられる (Arima et al, 2022)。

(4) チベット高地民族を対象とした研究の多くは、ヘモグロビン濃度を低く抑える高地への特異的な適応について遺伝的に議論してきたが、個人の生理的変動に焦点を当てた研究は限られている。そこで、身長、体重、SpO₂、ヘモグロビン濃度、指の温度、心拍数、血圧を変数として解析を行った。男性は女性よりも収縮期血圧とヘモグロビン濃度が高かった。男性では SpO₂ と他の変数との間に有意な相関関係は見られなかったが、女性では、SpO₂ が心拍数、ヘモグロビンおよび指の温度と負の相関関係にあった。重回帰分析では、男性では SpO₂ が高いほど年齢が低く、ヘモグロビンが高い傾向にあることがわかった。女性では、SpO₂ の上昇は心拍数やヘモグロビンの低下と相関していた。本解析から、ヘモグロビン濃度は低地生活者と同等であったが、一部の個人ではヘモグロビンの上昇が確認された。また低酸素適応に関わる SpO₂ やヘモグロビンによる血行動態に、個人差や性差が確かに存在していることを報告した (Nishimura et al, 2022)。

(5) 上記チベット高地民族の調査に加え、アンデス高地民族の低酸素適応や近年の健康状態を調査し、低酸素適応の比較研究を計画している。我々はこれまでに、ペルーの国立サンティアゴ・アントゥネス・デ・マヨロ大学 (UNASAM) と連携を強化し、ワラス近郊に居住する高地民族を対象とした調査の準備を進めている。また、実際に調査を行うカンシャンとワルパンパの診療所や病院を視察し、機材と実施体制の確認を行った。各種締結やペルー国内での研究体制の構築のため、保健省との調整も行っている。ペルーにおけるアンデス高地民族の調査を通して、出ユーラシア前と後での人類における高地適応の違いを生理学的・遺伝学的に明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sweta Koirala, Masayuki Nakano, Hiroaki Arima, Shuhei Takeuchi, Tomo Ichikawa, Takayuki Nishimura, Hiromu Ito, Basu Dev Pandey, Kishor Pandey, Wada T, Yamamoto T.	4. 巻 37:20
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 1-10
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 Arima Hiroaki, Nakano Masayuki, Koirala Sweta, Ito Hiromu, Pandey Basu Dev, Pandey Kishor, Wada Takayuki, Yamamoto Taro	4. 巻 49
2. 論文標題 Unique hemoglobin dynamics in female Tibetan highlanders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41182-020-00289-6	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 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 1-7
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
1. 著者名 Arima Hiroaki, Koirala Sweta, Nema Kotaro, Nakano Masayuki, Ito Hiromu, Poudel Kapil Madi, Pandey Kishor, Pandey Basu Dev, Yamamoto Taro	4. 巻 41
2. 論文標題 High prevalence of rheumatoid arthritis and its risk factors among Tibetan highlanders living in Tsarang, 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 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40101-022-00283-3	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sweta Koirala, Masayuki Nakano, Hiroaki Arima, Shouhei Takeuchi, Tomo Ichikawa, Takayuki Nishimura, Hiromu Ito, Basu Dev Pandey, Kishor Pandey, Takayuki Wada, Taro Yamamoto.
2. 発表標題 Cardiovascular Risk Factors among high altitude inhabitants of Nepal.
3. 学会等名 Fifth National Summit of the Health and Population Scientists in Nepal.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野政之、有馬弘晃、山本太郎
2. 発表標題 ネパール国高地住民における健康リスクと遺伝的背景の関係性について
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野政之、有馬弘晃、山本太郎
2. 発表標題 ネパール国・高地住民における健康リスク因子の探索
3. 学会等名 第84回日本健康学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬弘晃, 中野政之, 山本太郎
2. 発表標題 ネパール高地民におけるテロメア長を用いた健康リスク評価
3. 学会等名 第59回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koirala Sweta, 中野政之, 有馬弘晃, 山本太郎
2. 発表標題 Current health status and its risk factors of the Tsarang villagers living at high altitude in the Mustang district of Nepal .
3. 学会等名 第59回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中野政之, 有馬弘晃, 山本太郎
2. 発表標題 ネパール国ムスタン地方住民における健康リスク因子の探索
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有馬弘晃, 中野政之, 山本太郎
2. 発表標題 ネパール高地民におけるテロメア長を用いた健康リスク評価
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根間恒太郎, 有馬弘晃, 猪股晋作, 山本太郎
2. 発表標題 チベット高地民における関節リウマチの有病率及びリスク因子の推定
3. 学会等名 第42回日本登山医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 有馬弘晃, 根間恒太郎, 猪股晋作, 山本太郎
2. 発表標題 チベット高地民の女性における特異的なヘモグロビン動態
3. 学会等名 第42回日本登山医学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本太郎	4. 発行年 2017年
2. 出版社 岩波書店	5. 総ページ数 170
3. 書名 抗生物質と人間	

〔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	植田 信太郎 (Ueda Shintaro) (20143357)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・名誉教授 (12601)	
研究 分担者	水野 文月 (Mizuno Fuzuki) (50735496)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	

	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 協力者	スエタ コイララ (Sweta Koirala)		

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
研究協力者	リン シェンホー (Lin Hsien-Ho)		
連携研究者	稲村 哲也 (Inamura Tetsuya) (00203208)	放送大学・教養学部・客員教授 (32508)	
連携研究者	中野 政之 (Nakano Masayuki) (60398005)	高知学園大学・健康科学部・准教授 (36403)	
連携研究者	伊東 啓 (Ito Hiromu) (80780692)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	
連携研究者	有馬 弘晃 (Arima Hiroaki) (30909122)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	

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