

## 低酸素適応遺伝子と糖尿病アクセル仮説

奥宮清人<sup>1)</sup>、松林公蔵<sup>2)</sup>

1) 総合地球環境学研究所

2) 京都大学東南アジア研究所

### 1. はじめに

高所環境は、低酸素、低温による限られた生態資源が特徴であり、災害や温暖化に脆弱な環境である。そういう標高 3000-4500 m に居住する 3 大高地住民は、低酸素環境に対して、進化の過程で異なる適応方式を獲得した。アンデス高地民は、「ヘモグロビン増加方式」、チベット高地民は「血流増加方式」、エチオピア高地民は「酸素飽和度増加方式」により、低酸素に適応した<sup>1-3)</sup>。

伝統的な生業を守り続けてきた高地民にも、社会・経済のグローバル化の波が押し寄せている。我々の調査で、高地民の多血症と糖尿病の関連が、特に、チベットの高齢者に強く認められた。その背景を調べると、進化的に獲得したチベット高地民は、低酸素適応に有利で、糖尿病にも予防的であったが、加齢や生活スタイルの変化で、逆に、肥満、糖尿病や多血症の発症に脆弱である可能性が明らかになってきた(図 1: 糖尿病アクセル仮説)<sup>4-8)</sup>。

本稿では、最近発見された、チベット高地民の低酸素適応に関与する特異的な遺伝子についてレビューしながら、糖尿病アクセル仮説とどういう関連があり得るかを論じる。低酸素適応遺伝子の、多血症の抑制メカニズムについては明らかになりつつあるが、糖代謝への影響や加齢による影響については、まだ明らかでない<sup>9)</sup>。また、低地住民においても、生活習慣病を主に構成する、心臓や脳の虚血性疾患や癌といった主要な疾患において、Hypoxia inducible factor を中心とした低酸素適応遺伝子がいかに関与しているかを解明し、治療につなげようとする研究が盛んに行われており、我々においても重要な問題である<sup>10)</sup>。

### 2. 低酸素適応遺伝子と多血症の抑制メカニズム

低酸素に反応して、それに対応するために、遺伝子の発現をコントロールして、低酸素に対処する蛋白や酵素を誘導する機構が最近解明されつつある。Hypoxia inducible factor の Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) と EPAS1 (HIF-2 $\alpha$ ) がその司令塔で、低酸素状態で活性化され、核内に入り、Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) とヘテロ 2 量体を形成して、遺伝子の発現部位に結合してその読み取りを発動する蛋白である。それらの遺伝子が発動されると、低酸素状態でエネルギーを効率良く生み出す経路が活性化される。すなわち、①エリスロポエチンを活性化して、ヘモグロビンの増加を引き起こし、②解糖系の酵素の発現誘導を行なうことにより、糖の分解を酸素が十分あるときに効率の良いミトコンドリア呼吸から、酸素がないときにも酸素を節約しながらエネルギーを取り出すことのできる嫌気性呼吸の方にシフトし、③ vascular endothelial growth factor (VEGF) 等の発現調整を介して、組織内の細かい血管を増やすことにより、乏しい酸素を細胞に届けようとするのである。HIF-1 $\alpha$  と HIF-2 $\alpha$  はこれらの一連の生理作用の発現を命令する司令塔である<sup>9)</sup>。ミトコンドリアは、好気性呼吸(有酸素呼吸)を司る細胞内の小器官で、酸素の十分な環境で中程度の持続的な運動を行うときにエネルギーを長時間供給できる人体の発電所の役割を担う。一方、嫌気性呼吸は本来低地の活動においても、瞬発力を使った強力な短時間の運動に対するエネルギーをすばやく供給するときに活躍するが、疲労物質の乳酸が溜るので、持続はできない。軽い運動による有酸素呼吸は、乳酸の蓄積を防ぐ効果もある。低酸素環境下では、嫌気性呼吸の能力を強くするとともに、ミトコンドリア

呼吸を持続できるように細胞への酸素供給を工夫するような適応が特に発達してきた。

高所住民には、低酸素に適応して進化的に低所住民とは異なる変異（それを低酸素適応ハプロタイプと呼ぶ）を有する遺伝子が最近いくつか発見された。酸素の十分あるときは、PHD2 というプロリン水酸化酵素が他の蛋白と共同して、HIF-1 $\alpha$  と HIF-2 $\alpha$  の分解を促進することにより、その働きを抑制している。逆に、低酸素下では、PHD2 が働かないので、HIF-1 $\alpha$  と HIF-2 $\alpha$  が活性化される。PHD2 は酸素のセンサーとして働いており、それをコードする EGLN1 遺伝子の変異がチベット人とアンデス高所住民に発見された<sup>11)</sup>。この適応変異型を有すると PHD2 の HIF-1 $\alpha$  と HIF-2 $\alpha$  への抑制作用が低下し、司令塔の働きが強化されることが推測されている。最近、より高所に居住するチベット人は、EGLN1 遺伝子の変異型ハプロタイプの保有率が高いという報告があった。3000-4000 m 居住者では 32%、4000-5000 m では 35%、5000 m 以上では 39%であった<sup>12)</sup>。

青海省のチベット人には、EGLN1 遺伝子と PPARA 遺伝子（脂質分解を誘導する核内受容体として働く蛋白をコードする遺伝子として後述）に低酸素適応ハプロタイプを有する割合が低所住民よりもはるかに多いことが発見され、その適応変異型が増えると、低地住民の場合とは反対に、多血症を抑制することが明らかになった<sup>11)</sup>。

さらに、チベット人において、HIF-2 $\alpha$  遺伝子 (EPAS1) の適応変異型ハプロタイプが、Beall らにより、雲南とラサの西部の 3 地域のチベット人を調査し、50 個近くの変異の種類が同定され、そのうち、ヘモグロビンの低値と関連のある変異として、31 個もの EPAS1 変異 SNP (Single Nucleotide Polymorphism: 1 塩基多型) が同定された<sup>13)</sup>。それらの各変異ハプロタイプの頻度はチベット人には 85% 前後、低地の漢人では 10% 前後であり、保有率の大きな差が認められた。Yi らによっても、EPAS1 の変異型 haplotype が同定され、ある代表的な haplotype の保有率は、漢人の 9% に比べて、チベット人には 87% と多くに見つかり、その適応ハプロタイプを有する場合に、やはり、ヘモグロビン濃度が低いことがわかった<sup>14)</sup>。チベット人 366 人のうち、適応変異型を 2 個有するホモは 74%、1 個のみのヘテロは 23%、まった

く有しない者は 3% に過ぎなかった。すでに、約 7 グループの研究チームにより、チベット人の多くに EPAS1 変異が報告されている<sup>15)</sup>。信州大学のグループにより、シェルパ族の EPAS1 変異のいくつか調べられ、日本人に比較して変異の頻度が高くチベット人と同様の高地適応をしていることが報告された<sup>16)</sup>。

これまでに、チベット人において、ヘモグロビン濃度を低下させ多血症を抑制する低酸素適応遺伝子の変異は、上記のように多数あることが明らかになってきた。一方、アンデスにおいては、ヘモグロビン濃度を低下させる作用がある適応遺伝子の変異は、現在のところ、EGLN1 遺伝子のみが発見されており<sup>12,17)</sup>、EPAS1 や PPARA は認められていない。アンデスにおいて、多血症を抑制する適応遺伝子の変異が少ないことは、ヘモグロビンを増加させる低酸素適応形態（ヘモグロビン増加方式）をとっていることと対応関係にあるといえよう。

最近、エチオピア高所住民に特異的な新たな低酸素適応変異が、ARNT2 遺伝子の変異として認められ、その haplotype を 2 個 (homo) 有した場合に、最もヘモグロビンが高値であったことより、ヘモグロビンの増加に関与する変異型遺伝子の存在が示された。また、EPAS1 や EGLN1 の変異は認められなかったが、PPARA の遺伝子変異は関与している可能性が示された<sup>18)</sup>。最近、3700 m に居住するエチオピア人の肺動脈圧や肺動脈血流に対する、超音波による調査結果が報告された。低地人と比較すると、肺血管抵抗は上昇せずに、肺動脈血流の増加とそれに伴う肺動脈圧の上昇が認められ、NO が低地人より 3 倍ほど高いことも示唆され（チベット人は 10 倍以上高いことがわかっている）、低酸素適応に有利な適応形態をとっていた<sup>19)</sup>。

チベット人において、低酸素適応のために、ヘモグロビンが低いというのは、それだけ見ると酸素運搬力が低下し、矛盾しているように見えるが、実はそうではない。肺活量、肺換気応答、血流増加などの適応がすぐれているために、ヘモグロビンを増やさなくても、適応できているということであり、それによって、多血症による血液粘度の増加による血流低下を回避できるという利点がある<sup>2)</sup>。ヘモグロビン増加方式で低酸素に適応して

いる、アンデス高所民は、極度の多血症を伴い低酸素適応不全を有する慢性高山病が多い<sup>20)</sup>。

高所の低酸素環境に住む漢人が、チベット人に比べて、ヘモグロビンの増加が大きいことがわかったが<sup>21)</sup>、その理由は、チベット人と異なり、多血症を抑制する適応遺伝子変異の頻度が少ないことから説明できる。HIF-1 $\alpha$ とHIF-2 $\alpha$ をはじめとする低酸素反応機構が、本来の働きにより、ヘモグロビンを増加させて適応する形態をとっているためである。

### 3. 低酸素適応遺伝子と糖尿病との関連—PPARA

本来の低酸素適応遺伝子の働きと糖尿病の関連についても最近明らかになってきた。2500 m くらいまでの高所では、低所に比べて基礎代謝（安静時のエネルギー消費）が亢進するため、糖の利用が高まり、糖尿病には予防的に働く環境といえる<sup>22)</sup>。しかし、高所住民が居住する3000 m以上の、より低酸素の環境では、糖を呼吸で燃やすために酸素が不足することの悪影響が優位になるとともに、インスリンを分泌する膵臓の $\beta$ 細胞が抑制され、交感神経や酸化ストレスと相まってインスリン抵抗性が増加（インスリンによる血糖低下作用が減弱）する。すなわち、糖が利用されにくいので、高血糖になりやすく、糖尿病に不利な環境といえよう。

そういう厳しい環境で、低酸素適応遺伝子は、少ない酸素で、糖を効率よく利用できるように、酸素をより必要とするミトコンドリアの有酸素呼吸を抑制し、解糖系での嫌気性呼吸にシフトする。そのとき、本来のHIF-1 $\alpha$ とHIF-2 $\alpha$ は、脂質分解を促進する働きを担う核内受容体であるPPARAを抑制する<sup>11)</sup>。それにより、ミトコンドリアで多くの酸素を必要とする脂肪の分解は抑制され、ブドウ糖を主に分解するようになるのである。低酸素適応遺伝子は、糖利用を促進し、糖尿病には予防的に働いている。さらに、本来のHIF-2 $\alpha$ は、脂質合成を促進する働きを担う核内受容体であるPPAR $\gamma$ と協調して、脂肪細胞の分化を促進することが動物実験で明らかになった<sup>23,24)</sup>。そして、インスリンの働きを助けて、糖の脂肪細胞への取り込みを促進し、脂肪を合成、貯留しながら、脂肪細胞の分化を促し、アポトーシス（細胞死）も促進する。

PPAR $\gamma$ は糖尿病治療薬として現在使われており、本来のHIF-2 $\alpha$ はここでも、糖尿病には保護的な働きに関与している可能性がある。チベット人に特異的な、適応変異型HIF-2 $\alpha$ が、耐糖能作用に変化があるかどうかについての生理的作用は、まだ解明されていない。しかし、PPARAの例に見られるように、糖代謝を改善する働きが、酸素を節約し、低酸素適応に有利であることを考えると、チベット人の適応型のEPAS1も、耐糖能の改善作用を温存している可能性が推測される。

本来型PPARAには、糖尿病の保護作用がある。脂肪の分解を促進し、血中の中性脂肪を減少させるとともに、膵臓の脂肪毒性によるインスリン産生細胞の毒性を減少させることにより、インスリンの分泌や効きを改善する作用をもつ<sup>25)</sup>。そのため、PPARA核内受容体に結合して刺激する作用を有する、高脂血症や糖尿病の薬が開発されている。すなわち、脂肪酸の代謝を活発化し、脂質の分解、動脈硬化の予防の働きをするFibrateという薬が開発され、高脂血症の治療に使われている。一方、糖代謝に対する直接作用は抑制的で、血糖の維持につながるが、脂質低下により、耐糖能異常の改善をもたらす作用がある。PPARAと同じ働きをするTesaglitazarという糖尿病の薬が開発されたが、その副作用のひとつとして、ヘモグロビン濃度が低下することが、明らかになった。すなわち、PPARA自体にはヘモグロビンを低下させる副作用もあわせもっている<sup>26)</sup>。

本来型のHIF-1 $\alpha$ とHIF-2 $\alpha$ は低酸素に反応して、本来型のPPARAの作用を抑制するように命令するので、通常はヘモグロビン増加をとまなう。しかし、適応変異型PPARAを有するチベット人は、よりヘモグロビンが低いことが証明され<sup>15)</sup>、また、血中の脂質が、本来型よりも高く、脂質の分解が本来型以上に抑制されている証拠が最近報告された。Simonson et alと同じチームの研究者やGe Ri Liらの報告では、PPARAの適応ハプロタイプを有するチベット人は、脂質のうち、中性脂肪や遊離脂肪酸の濃度が、有しない人に比較して高いことが、最近報告された<sup>27,28)</sup>。

我々の調査結果においても、チャンタンや隆宝の4000 m以上の牧民においては、ヘモグロビンのより低い人々（適応ハプロタイプを有する割合が高いと推測される）における中性脂肪は若干高

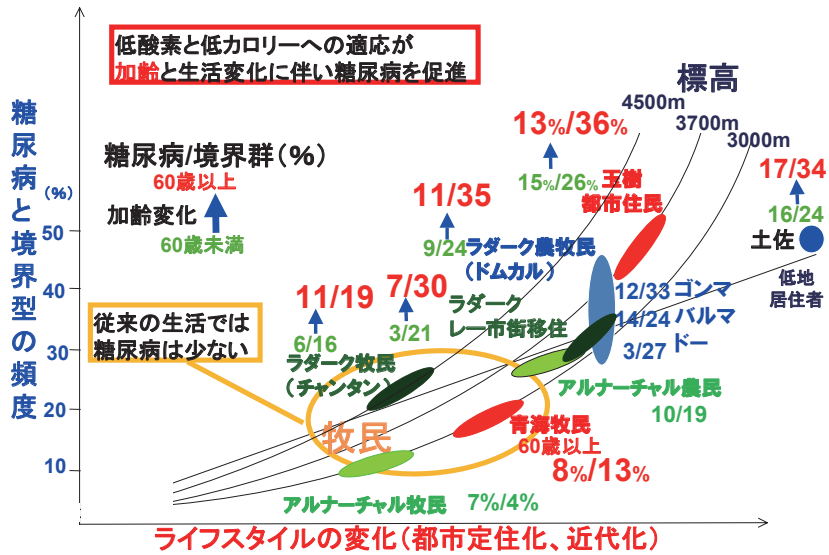


図1 糖尿病(生活習慣病)アクセラ仮説

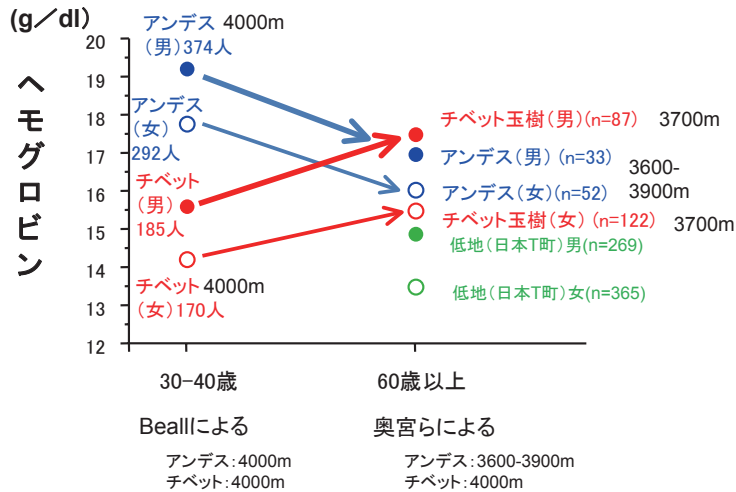


図2 アンデスとチベット、若年者と高齢者のヘモグロビンの比較

いという結果がそれを支持している。ラダークのチャンタンの牧民は、肥満が少なく、ドムカル、レーと肥満が増えるにつれて、多血症を有する人々の中性脂肪も上昇した。ラダークのチャンタン牧民の移住者やレーの僧侶なども、肥満の増加とともに中性脂肪は増加した。青海においても同様の変化を示した。隆宝の牧民のうち、ヘモグロ

ビンが正常な群は、肥満が比較的少なく、中性脂肪が比較的高かったが、玉樹への移住者および定住者は、肥満の増加とともに、多血症を有する人々の中性脂肪も上昇した。

つまり、低酸素に対して多血症を進めようとする HIF-1α の命令に対しては、適応変異型は反応しないが、脂質代謝の抑制はより強化され、脂質



代謝よりも糖代謝がより強力に促進されていた。同じエネルギーを産生するためには、糖を分解する方が、脂肪を分解するよりも、酸素を節約できるからであり、この変異型の作用は低酸素適応にかなっている。チベット人で、多血症がないか軽度の場合、適応型ハプロタイプを有している可能性が高く、伝統的な生活を送って肥満のない場合は、糖の分解能がすぐれており、効率的にエネルギーを作り出せるわけである。しかし、ライフスタイルの変化で肥満になると多血症を伴い、さらに脂質の分解が抑制されているため高脂血症になりやすく、高脂血症はインスリンの効きを悪くする（インスリン抵抗性）ために、糖尿病を起しやすいう落とし穴が潜んでいるのである。そういう状況で抗糖尿病薬として働くべきはずの、PPARAの脂質分解作用が、適応変異型では強力にブロックされていることが、糖尿病に脆弱な遺伝的背景であるということがいえよう。

高所住民は老化や生活の変化により、肥満をおこしやすいのであろうか。上述のように、本来の低酸素適応により、ブドウ糖の利用を促進するため、脂質の分解が抑制され、脂質の合成も促進されていた。ライフスタイルの変化により、脂質の摂取が増加した場合にも、低酸素適応のために脂質分解が低下傾向にあるため、血中の脂質濃度と脂肪細胞は増加しやすく、肥満になりやすいと考えられる。さらに、適応変異型のEGLN1やPPARAを有している場合は、脂質代謝の抑制がさらに強力になっている分、老化やライフスタイルの変化により、さらに肥満や高脂血症を起しやすく、それが、インスリン抵抗性をもたらし、糖尿病にかかりやすいことにつながっていると考えられる。

#### 4. NOと酸化ストレス—EPAS-1

チベット高所住民の低酸素適応遺伝子の変異において、HIF-2 $\alpha$ の遺伝子(EPAS1)変異が多くの報告で示されており、チベット人の血流増加型の適応に関与している最も重要な変異であることが推定される。すなわち、適応変異型HIF-2 $\alpha$ を有するチベット人は、ヘモグロビンが低く抑えられているとともに、血管拡張作用を有するNO(一酸化窒素)が血中や呼気中で高いことがBeallらの研究でもわかってきた<sup>3,13)</sup>。狭心症や心筋梗塞

の治療薬として有名なニトログリセリンは、NOを発生し、狭くなった血管を拡張することによって、心筋への酸素不足を改善する。本来型のHIF-2 $\alpha$ の作用は、NOを抑制する働きがあるのだが、適応変異型は、逆に増加し、血管を拡張させると考えられる。また、本来のHIF-2 $\alpha$ には、低酸素環境でより問題となりやすい、酸化ストレス(後節で詳述)を除去してくれる酵素である、SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)の誘導を促進することが知られている<sup>9)</sup>。そして、適応変異型HIF-2 $\alpha$ は、SODの活性がさらに高いこともBeallらの研究でもわかってきた。血管を拡張するために役立つ高濃度のNOには、一方で、酸化ストレス作用も有しており、その悪い作用を同時に除去するためにSODが高くなっている可能性がある。

チベット人は、アンデス高所民や低地人に比較して、10倍以上の高濃度のNO(一酸化窒素)が血中に存在することがわかっている<sup>3)</sup>。NOは、血管平滑筋を弛緩させる作用があり、全身および肺の血管拡張を起すことにより、低酸素適応している。チベット人の酸化ストレスが、アンデスの住民や漢人より高いことが我々の調査で判明したが、その理由は、この高濃度のNOによる可能性を私たちは推測している<sup>29)</sup>。なぜなら、NOは適量では、血管の拡張による血流改善により、酸化ストレスを低下させるが、より厳しい高所の低酸素環境で、肺障害、肥満や動脈硬化等により体内低酸素が悪化した場合には、より血流を増加させる必要があり、NOがさらに増加した状況になっていると推測されるし、それで血流が十分代償されない場合には、多血症が促進される可能性もある。NOはそれ自体、活性窒素ともいわれ、フリーラジカルとなり、酸化ストレスが増大するのである。酸化ストレスの増大は、糖尿病の発症や悪化を促進させることになる。

低酸素適応には有利に働いたNOの高値が、その作用のバランスを崩すと、酸化ストレス、耐糖能異常の促進という、不利な現象を引き起こすというリスクをあわせもっているといえる。これは、チベットの住民が、高所への身体的適応のために選択した取引「トレードオフ」といえるものであろう。

一方、アンデス高所住民の場合に目を向けると、低酸素に対しヘモグロビンが増加して適応する方

法をとっているため、低酸素適応のトレードオフとして、加齢とともに極度の多血症を有する慢性高山病が急速に増加する。Veraldeらによるペルーのセロデパスコ（4300 m）の調査では、Hb 21.3 g/dl 以上の極度の多血症の頻度は、15.6%であり、加齢とともに増加し、20歳台で6.8%に対し、60歳台で33.7%に増加した<sup>20</sup>。多血症による脳の循環障害により、頭痛、注意力障害などをきたす。

以上より、チベット人の中でも多血症を伴っており、糖尿病に脆弱性を有する場合は、以下が考えられる。1、低酸素適応遺伝子の変異型ハプロタイプを有しないため、若年より多血症のある場合。その場合は、低いNOにより肺高血圧になりやすく、低酸素適応に脆弱なため長期の生存に不利であると考えられる。2、低酸素適応遺伝子の変異型ハプロタイプを有しているも、チベット人特有のNOによる血管を拡充する遺伝子機構の働きが弱く（ヘテロなどの理由）、代償機構として多血症が促進される場合。3、低酸素適応遺伝子の変異型ハプロタイプを有しているも、加齢に伴うトレードオフとして、多血症抑制メカニズムが弱まり、多血症とともに糖尿病が促進される場合が考えられる<sup>30</sup>。

## 5. 低酸素適応遺伝子の高齢に伴うトレードオフ

低酸素適応遺伝子を有するがゆえに、高齢化でかえって、多血症や糖尿病に脆弱であるというトレードオフ（図5）の可能性について、まず我々の調査結果から検証してみたい。

若年ではBeallらによる調査で、アンデス高所民がチベット高所民よりもヘモグロビンが高いことが実証されたが、チベット高所民ははたして、アンデスに比較して、加齢で多血症が増えるのだろうか？ まず、60歳以上の高齢者のヘモグロビンを、高度別、地域別にチベットとアンデスを比較してみると、標高3000 mでは、海晏がペルーより高いが、標高4000 mでは、玉樹とペルーは同等であることが示された。肥満の影響を除外するために、BMI 25未満の肥満のない者のみを対象に分析すると、肥満の多かった海晏と玉樹のヘモグロビンが低下し、Churca（3900 m）が玉樹（3800 m）より高いが、玉樹とPuyca（3600 m）は同等であることが示された。肥満のありなしにかかわらず、

標高3000 mでは海晏がペルー（コタワシ）よりヘモグロビンが高く、標高4000 mでは玉樹とペルーはヘモグロビンが同等であることが示された。

Beallらの報告した、肥満のない若年者（35歳）に比較して、アンデス高齢者は、ヘモグロビンが低く（高度の若干の低下の影響も）、逆にチベット高齢者は、ヘモグロビンはむしろ高い（高度が若干低いにもかかわらず）ことが肥満のあるなしにかかわらずに示された（図2）。つまり、若年者では、アンデス住民がチベット住民よりヘモグロビンは明らかに高いが、高齢になると、同等か逆転することがわかった。

チベットとアンデスの多血症と糖尿病の関連の違いについて、加齢の影響を分析した。ペルーでは、多血症と耐糖能異常の軽度の関連が認められたが、加齢とともにより高齢では、低地の住民と同様に、ヘモグロビンが低下した。しかし、チベット高所住民は、年齢と関係なく、多血症と耐糖能異常の強い関連が認められ、高齢では多血症が増加、または少なくとも低下しなかった。そして、チベットでは、壮年期では、多血症のない群（低酸素適応遺伝子が多い群と考えられる）は耐糖能異常が少なかったが、高齢になると、多血症の増加（または低下が抑制）に従って耐糖能異常も増加し、さらに、多血症がない群でも、耐糖能異常が増加することがわかった（図3）。

チベット高所民は加齢で糖尿病が増えるのだろうか？これについても、図1で示したとおり増加する。そして、3500 m以上の高地では、チベット高齢者の糖尿病の頻度が、アンデス高齢者よりも高かった。すなわち、耐糖能異常を空腹時血糖のみで診断すると、アンデスのプイカとチュルカ（3600-3900 m）の高齢者（60人）は耐糖能異常10%（糖尿病2%、境界型8%）、ラダークのゴンマ（3600-4000 m）の高齢者（52人）は39%（糖尿病12%、境界型27%）、青海の玉樹（3800 m）の高齢者（208人）は28%（糖尿病10%、境界型18%）であった。

最近、慢性高山病と適応変異型EPAS1との関連を結びつける大変重要な報告がなされた。EPAS1に生じるいくつかの低酸素適応ハプロタイプが知られてきたが、そのうちある代表的なものを有する割合を、正常な若いチベット人34人（平均30歳）で調べると、72%であったのに対し、

慢性高山病を有するより高齢のチベット人 45 人 (平均 54 歳) については、96% もの多くの者が、その適応変異型を有していた<sup>31)</sup>。この結果が指し示すことは、適応変異型 EPAS1 を有する者は、幼少期から壮年期までは低酸素環境に適応的なので、高齢まで生き残る可能性が高いが、この適応性も加齢とともに減弱して、多血症や肺高血圧が促進される可能性が推測された。

チベット高所住民における EGLN1 と PPARA の低酸素適応ハプロタイプの有無を明らかにした 31 人 (平均 40 歳) のデータより<sup>14)</sup>、年齢とヘモグロビン値の関係を解析してみた。EGLN1 と PPARA のそれぞれについて、低酸素適応ハプロタイプを 2 つとも有する者を、40 歳以上と 40 歳未満に分けて比較すると、前者のより高齢な者のヘモグロビンの平均値が高いことが、EGLN1 と PPARA (図 4) のいずれにおいても示された。つまり、それらの低酸素適応ハプロタイプを有する場合に、加齢によりヘモグロビン値が高くなる可能性が示された。

若年では Beall らによる調査で、アンデス高所民がチベット高所民よりもヘモグロビンは高かった。しかし、我々の高齢者の調査では、アンデス高所民は加齢とともにヘモグロビンは低下するが、チベット高所民では、ヘモグロビンは上昇ま

たは変化しないため、結果として、チベット高齢者ではヘモグロビン値や多血症がアンデスと同等または高くなった。さらに、チベット高所民は、加齢とともに糖尿病が増加し、3500 m 以上のより高所の住民の耐糖能異常については、チベット高所民がアンデス高所民よりも頻度が高かった。多血症と耐糖能異常の関連は、年齢と関係なく認められ、さらに高齢では、多血症のない高齢者 (適応変異型が多いと考えられる) においても DM/IGT の頻度は高くなった。

若年者においては、適応変異型を有する者が多血症を抑制されることがわかってきたが、高齢者においてはまだ明らかではない。先ほど紹介した 1 編では 50 歳台の極度の多血症 (慢性高山病) では適応変異型 (EPAS1) が多く<sup>31)</sup>、もう一編では、適応変異型 (EGLN1, PPARA) を有する 40 歳以上の者のヘモグロビンが高かった<sup>14)</sup>。我々の高齢者の結果から、チベット高所民に強く認められた多血症と糖尿病の背景には、低酸素適応遺伝子が加齢にともなうトレードオフとして多血症や糖尿病にはかえって脆弱である可能性が示された。すなわち、適応変異型 EPAS1 を有するチベット人は、若いときや伝統的な生活では、低いヘモグロビンと高い NO により血管が拡張し、多血症や肺高血圧に予防的であった。しかし、老化にと

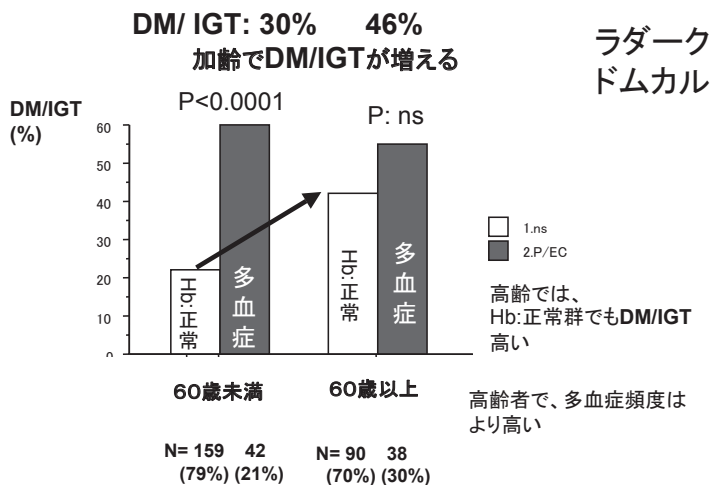


図 3 多血症と耐糖能異常 (DM/IGT) —加齢の影響

低酸素適応遺伝子と糖尿病アクセラレーション仮説 (奥宮清人ほか)

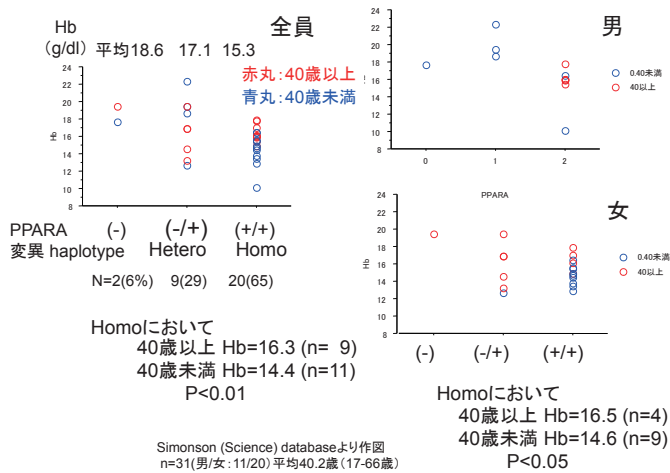


図4 PPARA 変異型 Homo (+/+) では、高齢でヘモグロビンが高い

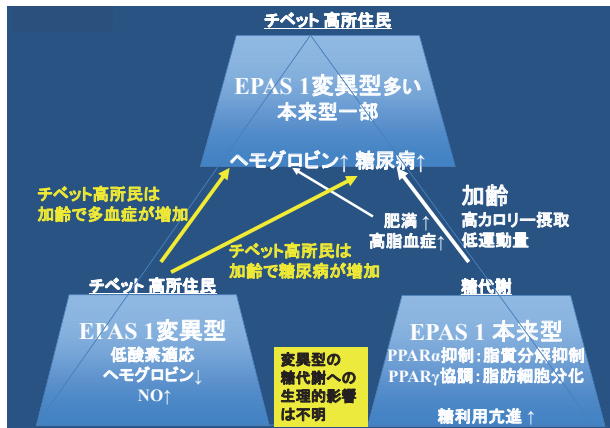


図5 チベット高所住民の糖尿病と多血症—EPAS1 (変異型と本来型) との関連—

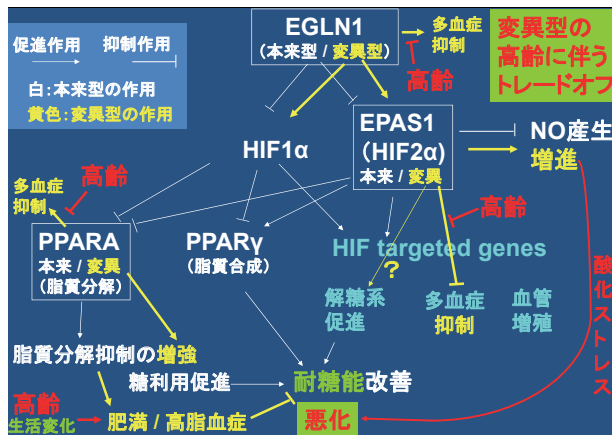


図6 低酸素誘導因子 (HIF) 系と脂質代謝への本来型/変異型の作用



もない、子孫を残す適齢期を過ぎると、血管拡張型の適応のスイッチが切れるのかもしれない。高齢化に加えて、肥満や生活習慣の変化がさらに多血症に拍車をかける。そのため、適応変異型 EPAS1 を有するチベット人は、若いときや伝統的な生活では糖尿病になりにくい、老化や生活習慣の変化により、肥満や高脂血症になりやすく、それらがさらに、糖尿病も促進していることが考えられる。以上より、我々の発見したチベット人高齢者の多血症と糖尿病の強い関連には、遺伝的な背景があることがわかった (図5)。

肥満のある群がない群に比べて、ヘモグロビンが増加する程度を比較すると、アンデス高所民と青海高所民は同様に増加したが、ラダーク高所民には増加が少なかった。玉樹の男性の肥満による、Hbの上昇(男 1.2 g/dl、女 0.8 g)は、EPAS1 変異 homo(+) が (-) に比べて、0.8 g/dl (男女) 低下する遺伝的適応の程度を超えて、逆行していた。これは、進化で勝ち得た遺伝的適応を文化の変容と高齢化が凌駕した例ともいうことができる。つまり、遺伝子的な背景の上に、高齢期の多血症を助長する因子として、生活スタイルの変化や老化により、肥満や動脈硬化による体内低酸素が悪化し、NOの増加では代償できずに、多血症がさらに促進されている可能性が考えられた。また、NOの高値が若年期には低酸素適応に優れていたが、高い酸化ストレス状態が加齢により蓄積されると、動脈硬化などの組織障害が加齢により進行し、高齢期に多血症を助長する可能性もあり得る(図6)。

本来型 EPAS1 が優位のアンデス住民においては、多血症と糖尿病の関連は多変量解析においては認められたが、チベット人よりも関連は弱いとともに、糖尿病の頻度も低く、高齢になるとヘモグロビンが低下するという違いは、適応変異型 EPAS1 を有しないという遺伝的な違いが関与している可能性がある。

結論として、チベット人の多くは、低酸素適応遺伝子の適応変異型を獲得した反面、トレードオフとして高齢にともない多血症や糖尿病が加速される素因があり、そこに、生活変化による肥満と高脂血症になりやすい素因も加わり、糖尿病が加速される可能性が考えられた。これが、糖尿病アクセラ仮説の遺伝的な背景といえる。

## 参考文献

- 1) Beall CM: Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative & Comparative Biology* 46:1-7, 2006.
- 2) Beall CM: Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 8655-8660, 2007.
- 3) S.C. Erzurum, S. Ghoshu, A.J. Janocha, et al: Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 17593-17598 (2007).
- 4) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y et al: Diabetes and Hypertension in Elderly Highlanders in Asia. *J Am Geriatr Soc* 58: 1193-1195, 2010.
- 5) Okumiya K, Ishine M, Kasahara Y et al: The effects of socioeconomic globalization on health and aging in highlanders compared to lowlanders in Yunnan, China, and Kochi, Japan. *Ecol Res* 26: 1027-1038, 2011.
- 6) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y et al: Strong Association Between Polycythemia and Glucose Intolerance in Elderly high-altitude dwellers in Asia. *J Am Geriatr Soc*; 58: 609-611, 2010.
- 7) Okumiya K, Sakamoto R, Fukutomi E et al: Strong Association Between Polycythemia and Glucose Intolerance in older adults living at high-altitude in the Andes. *J Am Geriatr Soc* 59(10): 1971-1973, 2010.
- 8) 奥宮清人 (奥宮清人編): 「ヒマラヤ生活習慣病モデル」への挑戦—糖尿病アクセラ仮説(生老病死のエコロジー: チベット・ヒマラヤに生きる). 昭和堂, 京都, 2011: 232-238.
- 9) Majmunder AJ, Wong WJ and Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Molecular Cell* 40: 294-309, 2010.
- 10) Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med* 365(6) 537-547, 2011.
- 11) Simonson TS, Yang Y, Huff CD et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 329: 72-75, 2010.
- 12) Lin-dan Ji, Yu-qing Qiu, Jin Xu et al. Genetic adaptation of the hypoxia-inducible factor pathway to oxygen pressure among Eurasian

- human populations. *Mol. Biol. Evol.* 2012.
- 13) Beall CM, Cavalleri GL, Deng L et al: Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci* 107:11459-64, 2010.
  - 14) Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E et al: Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329: 75-78, 2010.
  - 15) Simonson TS, McClain DA, and Jorde LB. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum Genet* 131: 527-533, 2012.
  - 16) 木野田文也, 花岡正幸, 雲登卓馬その他. シェルパ族の高地適応メカニズムにおける EPAS1 遺伝子の関与. 第 32 回日本登山医学会学術集会抄録集 2012.
  - 17) Bigham AW, Mao X, Brutsaert T et al. Identifying positive selection candidate loci for high -altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics* 4(2): 79-90, 2012.
  - 18) Laura B Scheinfeldt, Sameer Soi, Simon Thompson et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biology* 2012, 13:R1.
  - 19) Hoit BD, Dalton ND, Gebremedhin A et al. Elevated pulmonary artery pressure among Amhara highlanders in Ethiopia. *Am J Hum Biol* 2012.
  - 20) Leon-Velarde F, Arregui A, Monge CC et al: Ageing at high altitude and the risk of chronic mountain sickness. *J. Wilderness Med* 4: 183-188, 1993.
  - 21) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y et al: Comprehensive Geriatric Assessment of Elderly Highlanders in Qinghai, China II: The association of polycythemia with life-style related diseases among the three ethnics. *Geriat Gerontol Int* 12(9): 342-51, 2009.
  - 22) 高桜英輔, 長崎成良, 金山昌子その他. 「山はメタボに有効か」高所環境を利用した肥満治療の研究—エネルギー消費量, インスリン感受性, 脂質代謝への影響—. *登山医学* 28: 1-6, 2008.
  - 23) 和田平: インスリンシグナル伝達を制御する転写因子 EPAS1. *薬学雑誌* 2007; 127: 143-151.
  - 24) Shimba S, Wada T, Hara S et al. EPAS1 promotes adipose differentiation in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem.* 279: 40946-40953, 2004.
  - 25) Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC et al: Sorting out the roles of PPAR $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 116: 571-580, 2006.
  - 26) Wilding JP, Gause-Nilsson I, Persson A. Tesaglitazar, as add-on therapy to sulphonylurea, dose-dependently improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 4, 194-203, 2007.
  - 27) McClain DA, Simonson TA, Cooksey RC et al. Metabolic consequences of genetic adaptation to high altitude in Tibetans. Proceeding of the 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Mountain Medicine. p11, Xining, China, 2011.
  - 28) Ge RL, Simonson TS, Cooksey RC et al. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Molecular Genetics and Metabolism* 106: 244-247, 2012.
  - 29) Sakamoto R, Matsubayashi K, Kimura Y et al: Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinghai, China, III: Oxidative stress and aging in Tibetan and Han elderly highlanders. *Geriat Gerontol Int* 12(9): 352-358, 2009.
  - 30) Matsubayashi K, Okumiya K. Elderly of the Tibetan highlands and impaired glucose tolerance. *Himalayan Study Monographs* 14, 2013 (in press).
  - 31) Buroker NE, Ning XH, Zhou ZN et al. EPAS1 and EGLN1 association with high altitude sickness in Han and Tibetan Chinese at the Qinghai-Tibetan Plateau. *Blood Cells Mol. Diseases* 2012 doi:10.1016/j.bcmd.2012.04.004.
  - 32) Beall CM. Genetic changes in Tibet. *High Altitude Medicine & Biology* 12:2; 101-102, 2012.