

ネパール高地における適応と肥満, 糖尿病

Association between high altitude adaptation in Tibetans living in Nepal and obesity and diabetes

中野 政之^{1, 2)}・有馬 弘晃¹⁾・山本 太郎¹⁾¹⁾長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野²⁾長崎大学熱帯医学研究所細菌学分野

■ Abstract ■

高地居住者にも生活習慣病の増加が報告されている。ネパールのチベット系高地居住者を対象に健康調査を実施し、当地における生活習慣病の実態とそのリスク因子を明らかにすることを試みた。結果、肥満や高血圧の存在が認められた。また、糖尿病の前段階と考えられている境界型糖尿病の研究参加者が32%いた。耐糖能異常に関与する因子として、酸素分圧の低下との相関が示唆された。今後、分子レベルでの解析が待たれる。

Key Words: Noncommunicable diseases, Impaired glucose metabolism, High altitude adaptation, Hypoxia, Risk factor

海拔 3,000 m の高所では、低地と比較して 70% 程度の酸素しか存在しない。そのため、高地居住者は少ない酸素を有効に利用し、体内機能を安定的に維持することが必要となる。高地居住者が低酸素環境を克服する手段として、ユーラシア大陸中央部のチベット高原に居住するチベット系住民は肺活量を大きくし、血管を拡張して体内に還流させる血液量を多くする方法を採用している。加えて、南米大陸のアンデス高地の住民は血液中のヘモグロビン濃度を上昇 (= 造血作用) させることで少ない酸素を体内に積極的に取り込む方法を、そしてアフリカ大陸のエチオピア高地の住民は血中酸素飽和度 (SpO₂) を高める方法をそれぞれ採用しているという¹⁾。このように、各民族集団で低酸素環境への適応化メカニズムが異なる。我々は 2017 年 7 月にネパール国のチベット系高地住民の調査を実施した。その中で、アンデス系高地住民の造血作用やエチオピア高地住民の SpO₂ 値の維持とは異なるチベット系高地住民の高地適応化を支持する結果を得ている²⁾。

近年の網羅的なゲノム解析により、高地適応に関与することが示唆される遺伝子が示され、低酸素環境への適応化機構が遺伝子レベルで解明されつつある。チベット系高地住民では、低酸素誘導因子である EPAS1 (または HIF2 α) と EGLN1 (または PHD2) の関与が報告された³⁾。EGLN1 については、アンデス系住民の高地適応にも関与することが示唆されている。現時点ではすべての機序は解明されていないが、上記に挙げた遺伝子

グローバル化は地球規模で急速に進行しており、都市部から遠く離れた農村部などにもその影響は波及している。グローバル化はヒトやモノの多動を盛んにし、世界の隅々まで物資を運ぶことを可能にする。一方で、物資の急速な流入は伝統的な生活様式や食生活にも少なからず影響し、特に高脂肪や高糖度を含む西洋的な高カロリー食の流入が、住民の健康に何らかの影響を与える可能性が示唆される。海拔 3,000 m 以上の特殊な環境の住民もグローバル化の影響を避けることができまい。山岳地帯や高原で生活する高地居住者は、低酸素や低温、強烈な紫外線などの厳しい自然環境や乏しい食料を含めた生活環境を克服するために長い時間をかけて適応を果たしてきた。

■ 高地環境への適応

高地環境の特徴の一つに低酸素が挙げられる。

Masayuki Nakano^{1, 2)}, Hiroaki Arima¹⁾, Taro Yamamoto¹⁾

¹⁾ Department of International Health and Medical Anthropology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University ²⁾ Department of Bacteriology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

に低地住民とは異なる高地住民に特異的な変異を獲得することでタンパク質の機能を変化（もしくは、遺伝子発現量の変化）させ、その結果として低酸素適応に必要な性状の獲得につながると考えられている。事実、Lorenzoらの報告では、チベット系高地住民に特異的な EGLN1 遺伝子内の変異が高地環境下での造血抑制に関与することが示され、この変異がチベット系高地住民の造血を伴わない高地適応に貢献すると推測されている⁴⁾。

■ネパール高地での健康調査

高地居住者が生活する環境でも生活習慣病の拡がりを示す報告が行われている。ネパール国北部に位置するムスタン地方は海拔3,000 m以上の高地が連なる地域であり、多くのチベット系高地居住者が現在も生活している。しかし、住民の健康に関する調査が不十分のため生活習慣病の拡がりが不明であった。そこで、我々は上記にも示したように、ムスタン地方の Tsarang 村（海拔3,600 m）にて健康調査を行った。研究グループでは、Tsarang 村住民の健康に関する調査を通じて生活習慣病の拡がりを確認することが目的の一つであった。調査の内容は、研究参加者の属性や生活習慣を把握するための質問票を用いた調査、医師による問診、身長や体重、血圧等の測定からなる（図）。

調査では、過体重+肥満（BMI ≥ 25 ）と高血圧に該当する被験者が、それぞれ29%と21%であった。また HbA1c の測定では、境界型糖尿病（ $6\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$ ）と糖尿病型（ $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ ）に分類される住民が、それぞれ32%と5%であった²⁾（表1）。これらの結果を2013年に実施されたネパール全国調査における結果と比較すると、過体重と高血圧では我々の調査と有意な差は認められなかった。対して HbA1c では、境界型の頻度がネパール全国調査よりも多い可能性が示唆された^{5, 6)}。参加者の年齢構成や性別構成が異なるので一概には比較できないが、この結果は Tsarang 村における生活習慣病の拡がりを示す可能性があると考え

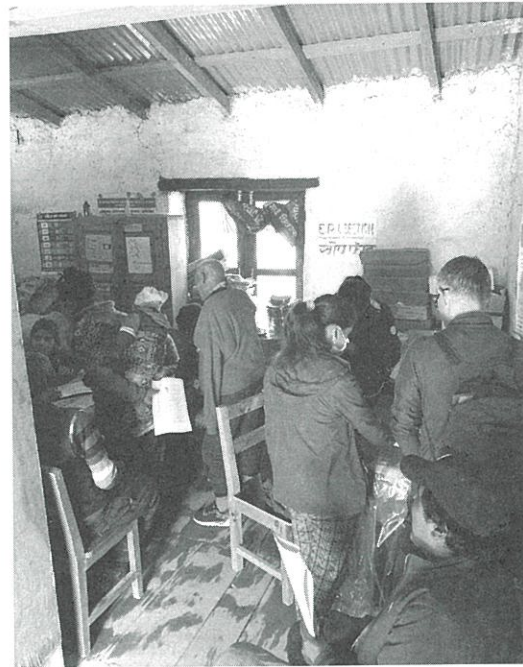


図 Tsarang 村での健康調査の様子
2017年7月に実施した現地調査の様子を撮影。現地の診療所を借りて調査を行った。

た。そこで HbA1c に着目し、HbA1c の上昇との相関性が認められる因子を明らかにするために、被験者の属性情報（年齢や性別、教育歴等）や検診情報（身長や体重、血圧など）を共変量としたロジスティクス回帰分析による多変量解析を行った。その結果、年齢の上昇、BMI の上昇、低酸素血症（ $\text{SpO}_2 < 90\%$ ）、そして非婚姻状態が HbA1c の上昇に関連する因子（=リスク因子）として示された²⁾（表2）。年齢と BMI は HbA1c の上昇を促す因子としてよく知られているが、低酸素血症は高地環境特有のリスク因子であり、高地という環境が住民の耐糖能に影響を与えている可能性が示唆された。

■高地環境と生活習慣病

過去、高地居住者には生活習慣病が少ないものと考えられてきた。しかし、高地居住者にも肥満や糖尿病を含めた生活習慣病の拡がりが認められ、我々の調査により耐糖能異常と低酸素血症との関連性も指摘された。チベット系高地居住者で

は、筆者ら同じネパール・ムスタン地方で他の研究グループが行った HbA1c に関する調査の中でも、我々の調査と同様に境界型糖尿病に分類される住民の頻度がネパール全国調査よりも高い頻度であった⁷⁾。また、中国やインドで生活するチベット系高地居住者の調査では、低酸素血症が耐糖能に影響することが示されている⁸⁾。このように、チベット系高地住民では低酸素血症が耐糖能障害を促進するリスク因子の一つである可能性が示唆された。しかし、なぜ低酸素血症が生活習慣病を悪化させるのか、その詳細は今のところ不明であるが、酸化ストレスの関与が可能性の一つかもしれない。チベット系高地住民の血中には一酸化窒素（NO）が高い濃度で存在する。NO は血管の拡張を促し、血流が亢進することでチベット系高地住民の高地適応に貢献すると考えられている⁹⁾。しかし、同時に NO は酸化ストレスマーカーとしても有名であり、酸化ストレスは糖尿病を悪化させる。体内で NO 濃度が調整できれば問題はない。しかし、過度の低酸素で何らかの問題が体内で起こると、NO が過剰に産生され、糖尿病が悪化するのかもしれない。高地環境における低酸素血症と耐糖能との関連性、そして NO の関与についての詳細な解析は今後の検討課題となっている。

■おわりに

ネパール高地住民を対象とした調査で、低酸素血症が耐糖能に影響をもたらすことが示唆されたことは今回の研究成果の一つである。他方で、高地環境への適応化と住民の健康との関係性については不明な点も多く、分子レベルを含めた分析を

表1 Tsarang 村における生活習慣病の拡がり

調査項目	基準	Tsarang*	ネパール全国調査 ^{6,7}
過体重+肥満	BMI ≥ 25	29.3%	21%
高血圧	SBP ≥ 140 mmHg DBP ≥ 90 mmHg	20.7%	26%
HbA1c	糖尿病型 ($\geq 6.5\%$)	4.6%	8.4%
	境界型 ($6\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$)	31.6%	10.3%

*参考文献²⁾に記載されたデータを引用
(<https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40101-018-0181-y>)

表2 多変量ロジスティクス回帰分析による HbA1c の上昇と関連する因子の探索*

	未調整			調整済み		
	オッズ比	95%信頼区間	P値	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	1.11	1.07-1.16	<0.001	1.11	1.06-1.16	<0.001
BMI	1.05	0.95-1.17	0.322	1.26	1.08-1.47	0.003
SpO ₂						
≥90%	Reference					
<90% (低酸素血症)	7.92	3.45-19.39	<0.001	3.58	1.20-10.68	0.022
婚姻状態						
婚姻中	Reference					
非婚	1.94	0.95-3.95	0.067	2.72	1.00-7.37	0.050

*HbA1c の上昇に関連する因子を分析するために、stepwise 法による多重ロジスティクス回帰分析を行った。この多重解析には、年齢、BMI、ヘモグロビン濃度、血圧（収縮期と拡張期）、胴囲、貧困指数、年収を連続変数として、また性別、SpO₂（ $\geq 90\%$ vs $< 90\%$ ）、教育レベル、就業状態、婚姻状態をカテゴリ変数として使用した。なお、stepwise 法による多重解析にて、相関性が認められた変数のみを抜粋して示している（P<0.05）（参考文献²⁾より引用し、改変）。

進めることが今後必要となる。

文献

- 1) Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*. 2006; 46:18-24.
- 2) Koirala S, Nakano M, Arima H, et al.: Current health status and its risk factors of the Tsarang villagers living at high altitude in the Mustang district of Nepal. *J Physiol Anthropol*. 2018; 37:20.
- 3) Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al.: Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010; 329:72-5.
- 4) Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, et al.: A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet*. 2014; 46:951-56.
- 5) Okumura K, Sakamoto R, Ishimoto Y, et al.: Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. *BMJ Open*. 2016; 6:e009728.
- 6) Gyawali B, Sharma R, Neupane D, et al.: Prevalence of type 2 diabetes in Nepal: a systematic review and meta-analysis from 2000 to 2014. *Glob Health Action*. 2015; 8:29088.
- 7) Aryal KK, Mehata S, Neupane S, et al.: The burden and determinants of non communicable diseases risk factors in Nepal: Findings from a nationwide STEPS survey. *PLoS One*. 2015; 10:e0134834.
- 8) Aryal N, Weatherall M, Bhatta YKD, et al.: Lipid profiles, glycated hemoglobin, and diabetes in people living at high altitude in Nepal. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14:pii: E1041.
- 9) 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. *Geriatr Gerontol Int*. 2009; 9:352-8.

謝辞

調査に協力いただいた現地の関係者、そして Tsarang 村住民に感謝する。調査は JSPS 科研費 16H07075 の助成を受けたものである。なお、表1と2で使用したデータは参考文献²⁾からの引用であり、Springer Nature 社と Creative Commons license の使用規定に従う (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)。