

ヒマラヤ・ラダーク地方における高所適応とその変容 (2) —生活習慣病を中心に

奥宮 清人・稲村 哲也・木村 友美¹

Adaptation to the highland and its changes in Ladakh, the Himalayas (2) : focusing on lifestyle-related disease

Kiyohito OKUMIYA, Tetsuya INAMURA and Yumi KIMURA

要 旨

インドのラダーク地方において、チャンタン高原（標高4200-4900m）の遊牧民、都市レー（標高3600m）の住民、及び農牧地域のドムカル谷（標高3000-3800m）の農民・農牧民を対象に医学調査を行なった。その結果、①生活習慣病（糖尿病、高血圧など）が都市でより多く発症していること、②標高が高いほど高血糖の率が高いこと、③高カロリー食・高ヘモグロビンの群に高血糖の率が高いだけでなく、低カロリー食・低ヘモグロビンの群においても高血糖が多い、などが明らかになった。①についてはエピジェネティクスや節約遺伝子の考え方によってある程度説明できる。しかし、②や③については説明がつかない。そこには、高所における低酸素への適応が作用しているからである。

Beallによれば、高所への遺伝的適応の方式として、チベットの住民は、肺活量を大きくし、低酸素に対する呼吸応答を調節し、血管を拡張して多くの血液を体に流す「血流増加方式」をとっており、アンデスの住民は、「ヘモグロビン増加方式」をとってきた。

私たちの健診の結果、Beall仮説を指示する結果がでた一方、高齢者の場合、都市レーや生活スタイルが変化しはじめたドムカルで、多血症（高ヘモグロビン）が多くみられるという、Beall仮説に矛盾する結果がでた。また、多血症と糖尿病の相関が認められた。

そこで、その原因を究明した。その結果、高所における酸化ストレスの実態、低酸素と酸化ストレスの関係、酸化ストレスと糖尿病の強い関連がわかってきた。チベット系住民は、NO増加による血管拡張と血流増加によって、低酸素に対する有利な適応をしてきた。ところが、高齢とともに、生活スタイルの急激な変化によって適応バランスが崩れると、多血症や高脂血症を発症して体内低酸素を生じ、その結果、NOの過剰な増加等により酸化ストレスが高まり、かえって糖尿病や老化を促進する。糖尿病と酸化ストレスは相互に影響しあい、症状は重篤化するのである。

ABSTRACT

A medical survey was conducted in 3 settings in Ladakh, India to reveal the health status of the people dwelling in the central town, Leh (3600m ASL), nomads in the Changthang plateau (4200-4900m ASL), and farmers in the Domkhar valley (3000-3800 ASL). As a result, we found ; 1) a higher prevalence of lifestyle-related diseases such as diabetes and hypertension in the urbanized towns, 2) a correlation between higher altitude and higher blood sugar levels, 3) a prevalence of diabetes among both the people who had higher energy intake and higher hemoglobin levels, and among the people who had lower energy intake and lower hemoglobin levels. Finding 1) might be explained by epigenetics and the Thrifty gene, but no simple explanation exists for findings 2) and 3). The long lasting process of adaptation to the low oxygen environment might play a role.

According to Beall's studies, Tibetans have adapted to the low oxygen levels via a "blood flow increase" mechanism caused by vasodilation, which increases pulmonary vital capacity and adjusts respiratory response. Meanwhile,

¹ それぞれ、京都大学東南アジア研究所連携准教授、放送大学教授、京都大学東南アジア研究所日本学術振興会特別研究員。なお、本稿は放送大学特別講義「ヒマラヤ高所に生きる人々の生活と健康—高所適応とグローバル化による攪乱」(2015年度)と関連したものです。

Andeans had adapted to the low oxygen levels via a “hemoglobin increase” mechanism.

Some of our findings echo Beall’s hypotheses. However, polycythemia (high hemoglobin level) was observed even in the case of the elderly people in Leh and Domkhar where the lifestyle has come to change. This phenomena contradicts Beall’s hypotheses.

Our study has investigated into the cause of the discrepancy. As a result, we attempt to elucidate actual situation of oxidative stress in highlanders and its relation to the low oxygen, and also the association between oxidative stress and diabetes. We hypothesize that the Tibetan highlanders had adapted to the low oxygen by increasing blood flow and vasodilation by increasing nitrogen levels. However with aging, they lose their adaptation balance. Combined with the drastic changes in lifestyle and appearance of obesity, the excessive nitrogen works to increase the oxidative stress. This effect might accelerate the occurrence of diabetes. Diabetes and oxidative stress tend to affect each other and worsen symptoms.

1 ラダーク地方における医学健診とその結果

1-1 フィールドでの医学健診の手法

総合地球環境学研究所のプロジェクト「人の生老病死と高所環境—『高所文明』における医学生理・生態・文化的適応」(代表奥宮清人)の一環として、ヒマラヤ地方の北西端に位置する、「小チベット」ともよばれるインド・ラダーク地方において医学調査を行った。調査対象は、チャンタン高原(標高4200-4900m)の遊牧民、都市レー(3600m)の住民、及び農牧地域のドムカル谷(下村、中村、上村の3村:3000-3800m)の農民・農牧民である。ドムカルでは2009年7月から2011年の3度実施し、レーでは2010年9月に、チャンタンでは2011年7月に医学健診を実施した。

レー市街の調査対象者は、チャンタン高原から移住した元遊牧民がほとんどで、一部ドムカルを含めた近隣の農牧民からの移住者も含まれている。ラダーク地方の住民の多くはラダークキーと呼ばれるチベット系の人びとである。チャンタン高原の遊牧民とそのレーへの移住者も、主としてラダークキーだがチベット難民も含まれる。本稿では、混乱を避けるため、ラダークキーとチベット人を区別せず、「チベット系住民」として論じる。

フィールドで医学健診を行う際、その健診会場の設営は容易ではない。チャンタン高原に暮らす遊牧民は、その多くが定住の家をもたずテント生活で移動を続けているため、医学調査隊も移動しながら、遊牧民のテントが集まる集落でキャンプを張って健診を行った(写真1-1)。また、チャンタン最高所(4900m)での健診は、高山病との闘いでもあった(木村2013)。

健診は、各地で40歳以上の住民を対象に行った。検査項目は、血液検査、体重・身長測定、血圧測定、心電図検査、心臓超音波検査、呼吸機能検査に加え、日常生活や心理的健康度(うつ傾向、Quality of Life)に関する問診、栄養問診を行った(写真1-2)。さらに、60歳以上の高齢者を対象に、運動機能測定(握力、歩行テスト、バランステスト)、認知機能検査、日常生活動作に関わる問診を行った。血液検査のための採血は、早朝空腹時の状態で行った。血液検査は、一般血液生化学(ヘモグロビン、アルブミン、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、尿酸、血糖値、HbA1C)、酸化ストレスマーカーについて行った。酸化ストレスマーカーには様々な物質が利用されているが、本調査では血清中のd-ROMs(dia-cron-reactive oxygen metabolites)を測定し、体内の細胞酸化状態を評価した。これらの検査に加え、医師の診察を行い、参加住民への検査項目の説明も行った。



写真1-1 医学調査を行った最標高地点、チャンタン高原のルプシュ(4900m)。健診用のテントに、長い行列ができる。



写真1-2 ドムカル谷(3000~3800m)でのメディカルキャンプ。呼吸機能検査の様子。



写真1-3 ドムカルにて、LIPのスタッフがテントの中で採血を行う。

採血は、Ladakh Institute of Prevention (以下、LIP) に所属する医療スタッフによって行われた(写真1-3)。LIPからは、医師1名、看護師・検査技師5名が参加し、加えて、通訳や健診補助スタッフ、キャンプの炊き出しをする料理人など、総勢20名をこえるスタッフによって医学健診は運営された。

1-2 チャンタン高原(遊牧地域)とレー(都市)の健診結果の比較—生活様式の急変と生活習慣病

まず、最高所で遊牧を営むチャンタン高原(標高4200-4900m)の人びとと都市レー(約3600m)に住む人びとの健診の結果を比較してみよう。どちらも40歳以上を対象として健診を実施した。耐糖能異常(糖尿病および境界型)に関しては、チャンタン高原(210人)では、糖尿病7%、境界型(糖尿病予備群)17%(計24%)であった。一方、都市レーの住民(309人)では、糖尿病7%、境界型31%(計38%)であった。肥満については、チャンタン高原で21%に対し、都市レーは43%であった。また高血圧については、チャンタン高原での27%に対し、都市レーでは48%であった。高原の遊牧民に比べ、都市住民は、耐糖能異常で約1.6倍、高血圧で約2.0倍、肥満では約1.8倍の高頻度となった²。

これは、定住化、都市化による生活スタイルの大きな変化(エネルギー摂取増加と消費エネルギー減少)による影響が明らかだといえる。食に関しては、大麦を主食としてきた伝統的な食事から、援助による小麦、米などの新たな穀物の導入や商店で簡単に手にはいるさまざまな食品の普及が背景にある。労働については、遊牧や農業などの重労働から、軍関係の職、商業など都市型職業への就業に変化したことである。

現在のヒマラヤ高所の成人や高齢者が生まれた頃

は、食糧は乏しく、主食はオオムギだった。しかし現在は、とくに都市部で食習慣が大きく変わり、収入、職業、嗜好などによるエネルギー摂取量の個人差が大きく、高エネルギーの食事をする人も増えてきた(木村他 2013: 39-44)。出生時や幼少期と成人になってからの生活スタイルが大きく変化することによる耐糖能異常の発現については、「エピジェネティクス」と呼ばれる、遺伝子の制御機構によって説明することができる。それについては、アイスランドにおける研究が参考になる。アイスランドのジャガイモ飢饉時の妊婦から生まれた子供が成人したときに糖尿病が多いこと、また、最近では、低体重の新生児が将来、糖尿病をきたしやすいこともわかってきた(Whincup et al. 2008: 2886-2897)。胎生—新生児期の環境の記憶が、成人期の遺伝子発現のメカニズムに影響している可能性が指摘されている。環境が変化しても、糖代謝にかかわる遺伝子のDNA情報は変化しないが、その発現は環境に応じて調節される。低栄養環境にたいしては、糖の利用を節約しながら効率よくエネルギーを取り出せるように、関係する遺伝子の情報の取り出し方をコントロールするのである。特に、胎児期と出生後にその遺伝子の情報の利用の程度が決定づけられ、その制御状態が人生の後期に影響すること、さらに、卵子に受け継がれて子孫にも伝えられる可能性が分かってきた。

また、高所の高齢者における急激な耐糖能異常の増加は、節約遺伝子の視点からも説明がつく。世界で糖尿病が頻発する国のベスト10がリストアップされている。20-79歳の人口あたりの糖尿病の頻度を、年齢で調整し、比較したものである。10カ国のうちの5カ国は、クウェートの21.1%をはじめ、カタール、サウジアラビア、バーレーン、アラブ首長国連邦の産油国である。砂漠という生態的に非常に限られた資源に適応してきた人々に、石油による急激な経済発展と生活の変化がもたらされたことが要因として考えられる。また、トップ10のうちの4カ国はキリバス共和国の25.7%をはじめ、マーシャル諸島、ナウル、ツバイの小さな島国である(IDF Diabetes Atlas 2012)。キリバスは日本の7.9%の3倍以上である。島嶼部の人々も、急激な発展に翻弄されやすく、急激な生活スタイルの変化の影響を受けやすいのかもしれない。日本人の場合も、ヨーロッパ人に比べると、インスリン分泌予備能力は低い(Fukushima et al. 2004: 831-835)。島国の人に糖尿病が多いことは、島へ移住してきた先住者たちが、長い航海を経てきたことから、飢餓に強い適応をしてきた可能性が考えられている。高所の住民においても、食資源が限られていた点で、島国と共通した条件があるといえる。

² 2008、2009年に中国青海省のチベット人住民に対して実施した耐糖能異常に関する調査の結果では、遊牧民に比べ、都市民は、糖尿病で約2倍、境界型で約3倍と、非常に高頻度であることがわかった。具体的には、隆宝(標高約4400m)の遊牧民(40歳以上、42人)では、糖尿病7%、境界型12%(計19%)であったが、一方、都市の玉樹(標高約3800m)の住民(40歳以上、344人)では、糖尿病13%、境界型35%(計48%)であった(奥宮 2013: 31-33)。

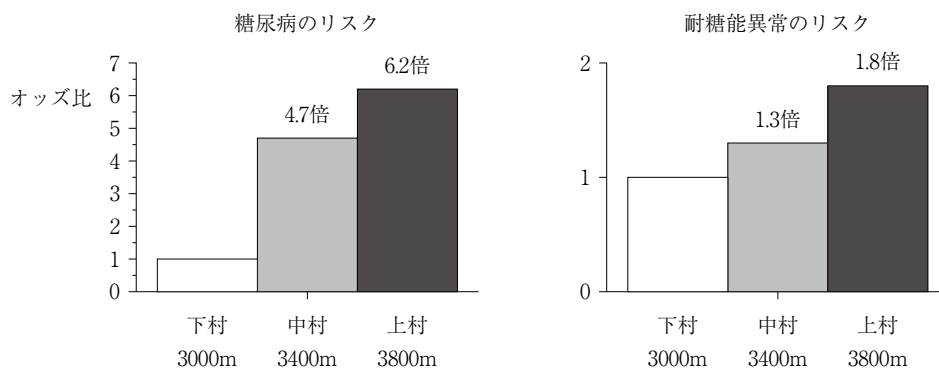


図1 高所環境における糖尿病の増加

—ドムカル3村：より高所の住民に糖尿病や境界型群が多い—

*多変量解析により、性、年齢、肥満係数、ヘモグロビンの違いの影響を調整

1-3 ドムカル谷の3村(3000-3800m)健診調査結果の比較—標高と糖尿病の相関

次に、高所特有の条件(低酸素)が影響しているかを検討するため、ドムカル谷の標高の異なる3村(195世帯、人口1316人)の住民(40歳以上)に対して健診を行なった。標高3000-3100mのドムカル・ドー(下村)の91人、標高3400-3500mのドムカル・バルマ(中村)で71人、標高3800-4200mのドムカル・ゴンマ(上村)で117人を対象とした。ドムカル谷では農業を中心として家畜も飼う農牧複合が行なわれてきた。近年、若者の離農、村外居住の傾向が強くなり、食生活も大きく変化してきた。耐糖能異常の調査では、全体では糖尿病は10%、境界型29%(計39%)で、これはレーの都市住民の結果(計38%)と同じ高い数値を示している。ドムカルでも、かつて主食であったツァンパ(大麦を煎った粉)から、食糧援助の結果、米や小麦の比率が増え、近年エネルギー摂取量の個人差が大きくなり³、高エネルギーの食事をする人も増えてきた⁴。

各村別にみると、下村では糖尿病が3%で境界型が27%(計30%)、中村では糖尿病が14%で境界型が24%(計38%)、上村では糖尿病が12%で境界型が33%(計45%)であった。糖尿病は、下村に比べて、中村で4.7倍、上村で6.2倍、また耐糖能異常の合計は、下村に比べて、中村で1.3倍、上村で1.8倍と、より高所でリスクが高いという明確な結果が出た(図1)。低

所の村の方がむしろ経済的なグローバル化の浸透、生活スタイルの変化が進んでいることを考慮すると、高い標高(低酸素)と糖尿病の直接的な関係が推定された。また、別の調査から、標高が高くなるにつれて、ヘモグロビンの上昇、肺障害の頻度の上昇、睡眠障害の増加も認められた。

1-4 低酸素と高血糖(糖尿病と境界型)

ドムカルにおける健診の結果、エネルギー摂取量と高血糖の関係を分析した結果、その関係が「Jカーブ」を示した。すなわち、エネルギー摂取量が平常の群には高血糖が少なく、エネルギー摂取の高い群で高血糖が多いという相関は当然だが、エネルギー摂取の低い群でも高血糖が多いという結果がでたのである。

さらに、血液中のヘモグロビンの量⁵と高血糖の関係を解析した結果、その関係も「Jカーブ」を示した(図2)。すなわち、ドムカルにおいて、ヘモグロビン量が平常の群と比べ、ヘモグロビン量の高い群に高血糖が多いという相関とともに、ヘモグロビン量の低い群で高血糖の比率が2.4倍も高いことがわかった。そこで、この「Jカーブ」のメカニズムを検討した。

ヘモグロビンの数値が高い人に糖尿病のリスクが高いことは知られている。長期の大規模な疫学研究によって、正常範囲内においても、ヘマトクリット値(赤血球の量)の高い群が、低い群に比べて、糖尿病にな

³ 都市レーほどではないが、個人差が大きくなり、高齢者でも高エネルギーの食事をする者がいる(木村ほか2013:39-44)。

⁴ ドムカルについても、全体に耐糖能異常の比率が高いことはエビデネティクスによる説明が可能である。住民によれば、30年前までは食糧が乏しく、少量のツァンパとヨーグルトでしのいでいたため、乳幼児が栄養失調や下痢で死亡することが多かったという(奥宮2013:42)。

⁵ ヘモグロビンの正常値は、男性で13.0~16.6g/dl、女性で11.4~14.6g/dl、ヘマトクリットの正常値は、男性で40~52%、女性で35~47%。

⁶ 低地住民において、夜間に低酸素状態を引き起こす睡眠時無呼吸症候群を有する者は酸化ストレスが高いこともわかっている(Teramoto et al. 2008:569-571)。睡眠時呼吸障害の人に、ブドウ糖負荷テストを早朝に行くと、空腹時の高血糖が特徴である(Punjabi et al. 2004)。

⁷ その最たるものが、慢性高山病である。重い多血症は、男性で21g/dl、女性で19g/dl以上で、重い低酸素症を呈する。患者の症状は、頭痛、めまい、しびれ、不眠、疲労感、集中力の低下や精神的活動の低下とともにイライラ感、うつ、幻覚等も起こりうる。労働・作業時の呼吸困難、運動耐容能低下もしばしば見られる。症例によっては、重い肺高血圧症を呈し、肺血管に血液を送っている右心が心不全(肺性心)になることもある。

⁸ ドムカルでは、正常者のHOMA- β 値(インスリン分泌量を示す)が、35と最も低値であった(日本T町:50、玉樹:70)。

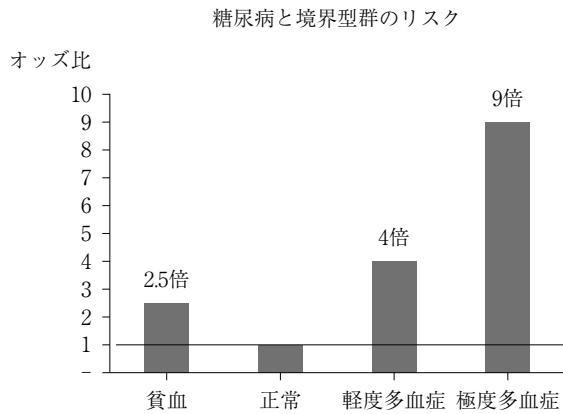


図2 多血症・貧血と耐糖能異常の「Jカーブ」関連
*30歳以上 (306人)

りやすいことが報告されている (Tamariz et al. 2008: 1153-1160)。また、呼吸障害等による体内低酸素が、糖尿病の発症と関連があることがわかっている⁶ (Klein et al. 2010: 977-987, Oltmanns et al. 2004: 1231-1237)。

ヘモグロビンの数値が異常に高い多血症 (ヘモグロビン男性18g/dl以上、女性16g/dl以上) を発症すると、血液の粘張度が高まり、血流が悪くなる。そのため酸素運搬に不利になり、かえって体内低酸素を助長する⁷。これは、貧血も多血症も体内低酸素状態をきたしており、それが、糖尿病の発症を誘発している可能性を示している。

ドムカル住民で頻度が高い貧血の原因は、ヘモグロビンの材料である鉄の不足である。ドムカルの住民は、鉄を多く含む肉の摂取が少ないことが、栄養調査の結果で明らかになった。貧血により、酸素の運搬力が低下するために、体内の低酸素を悪化させる。すなわち、原因は異なるが、多血症も貧血もともに、体内の低酸素状態を引き起こし、それが高血糖を生じる原因になっていると考えられる。

1-5 高所における高血糖は適応か適応障害か

ドムカルでの健診で、低エネルギー食、低体重、低ヘモグロビン (貧血) の群においても、高血糖が多いという結果がでた⁸。そこで、低栄養で高い運動量の人びとにとって、さらに低酸素のため脂質よりも糖分の利用を必要とする条件下においては、「高血糖はむしろ高所環境に適応している状態ではないか」という疑問が生じてくる。

そこで、高血糖による身体への障害が実際にあるか

どうか、検証してみた。正常群、境界群、糖尿病群において、HbA1cの比率を比較すると、正常群5.8%と境界型5.8%に比べて、糖尿病は6.5%と高い値を示した⁹。

血中の脂肪に関する調査も実施したが、正常者に対して、境界型、糖尿病になるにつれて、脂質代謝の異常も伴い、高脂血症が段階的に増加することがわかった。また、動脈硬化のリスクを調べると、正常群、境界群、糖尿病群において、血管の硬さの指標 (CAVI値>9) は、正常群の1.0に対して、境界型で1.1、糖尿病では4.0と増加した。さらに、高血圧のリスク (性、年齢で補正) も、正常群の1.0に対して、境界型で1.5、糖尿病で2.3と増加した。

高齢者の客観的QOLとの関連も検討した¹⁰。すると、正常群、境界群、糖尿病群において、日常生活の活動能力の障害が、正常群の1.0に対して、境界群と糖尿病群で約3倍増加した。

以上の結果から、高血糖は、組織レベル、機能レベルの障害を起こしていることが明らかとなった。

1-6 低酸素と慢性高山病 (多血症・肺高血圧症)

酸素は、標高3000mで平地の70%、標高4000mで60%と少なくなる。私たちのようにふだん低所に暮らす者が標高4000mもの高所に上がると、酸素が欠乏して、頭痛、食欲不振、吐き気、嘔吐、体力低下、疲労感、めまい、睡眠障害が起こる。これを (急性) 高山病というが、それは頭蓋内の水分が溜まる脳浮腫に起因する。脳浮腫が起こると、頭蓋内圧が亢進し、脳血流低下による脳低酸素状態を引き起こすのである。

とくに夜間は代謝機能が低下するため高山病の症状が出やすいが、通常8~24時間後に症状が現れ、数日続き5日後には通常消失する。ヘモグロビンの増加によって、SPO₂ (酸素飽和度) を回復し、順応するからである。しかし順応したようでも、激しい運動や負荷のかかる作業をすると動悸やめまいに襲われる。ところが、高所で生活するチベット系住民は、激しい重労働に従事しても平然としている。それは、体外低酸素に対して身体が生理的に適応しているからである。

ところで、高所で生まれた住民であっても、長期の低酸素に適応障害を起こすことがある。その代表的疾患として、慢性高山病¹¹と高所肺高血圧症がある。

慢性高山病は1925年、Mongeにより、ペルーの鉾山の町であるセロ・デ・パスコ (4300m) において、高度の多血症をともなう一例が報告され (Monge 1925)、また、Hurtadoにより、アンデス高地で8例 (4000-4500m) の慢性高山病の症状と症候がまとめら

⁹ HbA1cは、ヘモグロビンの糖化 (酸化) を示す値であり、糖尿病の指標である。

¹⁰ 基本的日常生活機能の自立率 (歩行、階段昇降、食事、着替え、トイレ、整容、入浴を、補助具や他人の手助けなしにできるかどうか)、高次の活動能力 (公共機関の利用や買物など) を総合した。

¹¹ 高所住民には (急性) 高山病は少ないが、アルナーチャルのチベット系牧畜民においてラドゥックとよばれる高山病があり、老化に伴う症状の出現の事例が認められた。高所で高山病をたびたび起こすようになった高齢者に代わって、本来家を取り仕切っていた兄が牧畜に従事するようになった (安藤和雄ほか2011: 61-89)。アンデス高所住民でも、「ソローチェ」と呼ばれる高山病が知られている。

れた (Hurtado 1942 : 1278-1282)。多血症は、男性で21g/dl、女性で19g/dl以上で、重い低酸素症を呈するが、アンデスの症例は、平均のヘモグロビンが25.0g/dlという、高度の多血症を呈していた。多血症の症状は、頭痛、めまい、しびれ、不眠、疲労感、集中力の低下や精神的活動の低下とともにイライラ感、うつ、幻覚等も起こりうる。労働・作業時の呼吸困難、運動機能低下もしばしば見られる。多血症患者は赤ら顔が特徴的で、結膜は充血を呈する。症例によっては、重い肺高血圧症を呈し、肺血管に血液を送っている右心が心不全 (肺性心) になることもある。

慢性高山病の多くの症例に肺高血圧症を合併するが、肺高血圧症をほとんどまたはまったく認めない症例も存在する。低酸素による肺血管の収縮は、生理学的には、低酸素の肺領域を収縮させ、正常部位で効果的に酸素摂取をする上で重要であるが、高所環境においては肺全体が低酸素状態であるため、肺全体の血管の収縮をきたすことにより、肺高血圧をきたすことが問題となる。肺高血圧症の初期には症状はないが、進んでくると、右心不全が現れてくる。症状は、頭痛、呼吸困難、咳、不眠、イライラ感、時に、労作性狭心症を伴う。徴候は、チアノーゼ、心拍亢進、呼吸速拍、顔面浮腫、肝腫脹などである。低所への移動により、徴候は改善するが、ときおり、高血圧は長引くことがある。

2 高所の低酸素環境と低酸素誘導因子 (HIF)

2-1 チベットとアンデスにおける低酸素適応の違い

高所の住民は多世代にわたって低酸素に晒されるうちに、進化的に低酸素に適応してきた。適応には、できるだけ効率よく酸素を取り込むと同時に、慢性高山病や肺高血圧などの適応障害を起こさないことが重要である。ところが、高所に住む住民であっても、チベットとアンデスでは、その適応の仕方に大きな違いがあることがわかってきた。遺伝的適応の方式として、

チベットの住民は、肺活量を大きくし、低酸素に対する呼吸応答を調節し、血管を拡張して多くの血液を体に流す「血流増加方式」をとっており、アンデスの住民は、酸素に結合するヘモグロビンを増加すると共にヘモグロビンの酸素結合力を増大させるという「ヘモグロビン増加方式」をとってきた。これがBeallの仮説である¹²。Beallらは、4000mという同じ高度に居住するチベット系住民 (男性) とアンデス高所住民 (男性) のヘモグロビンを測定し、チベットの15.8g/dlに対しアンデスが19.1g/dlと明らかに高い値であることを示した¹³ (Beall et al. 1998 : 385-400)。そのため、両地域の住民の間には遺伝的適応の違いが関与する考えたのである。私たちの調査でも、アンデスの住民のヘモグロビン値の平均はラダークよりも高いことがわかり¹⁴、Beallの仮説を支持する結果がでた。一方、アンデス高地民では高齢になるとヘモグロビンが低下する傾向にあり、チベット系住民では高齢者になってもヘモグロビンが下がらない傾向にあることが判明し、高齢になるとBeallの仮説と異なってくるのが、我々の調査より明らかになった。

アンデスの高所の住民 (先住民族) は肺高血圧になり易い傾向があり、チベット系住民は肺高血圧になりにくいこともわかってきた (West et al. 2007 : 94-95, Beall 2007 : 8655-8660)。私たちの心臓超音波を用いた調査でも、ラダークの高所住民300名のうち、軽度の肺高血圧 (肺収縮期圧30mmHg以上) は約20%見られたが、高度肺高血圧症 (60mmHg以上) は一人のみと少なかった。

このように、Beallの仮説にしたがえば、チベット系住民はアンデス高所住民よりも高度な適応形態を獲得してきたといえる¹⁵。

2-2 遺伝子の発現と低酸素誘導因子

低酸素に対応するために、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。低酸素誘導因子 (Hypox-

¹² Beallの仮説では、さらにエチオピア高地における適応の方式として、ヘモグロビンの酸素結合力を上げる「酸素飽和濃度増加方式」があげられている (Beall2006 : 1-7)。

¹³ 環境要因として、ヘモグロビンに影響を与えうる、肥満度、SpO₂ (血中酸素飽和度)、および年齢の違いを調整した数値を用いている。

¹⁴ ベルー・アレキバ県のプイカ (3600m) の住民の平均は16.8g/dl、チュルカ (3800m) の平均は17.7g/dlであったが、年齢と肥満度を調整 (肥満のない群で比較) すると、アンデスのチュルカ住民の平均は18.3g/dl、標高がほぼ等しいドムカル・ゴンマの住民は16.7g/dlとなり、1.6g/dlの差がでた。青海省の都市の玉樹 (3700m) でも、肥満のない群の平均は16.7g/dlとなった。

¹⁵ この遺伝的な違いは、人類史における、それぞれの地域での適応の期間の長さによって由来する可能性が考えられる。すなわち、エチオピア高地人は10万年以上前に高地に上がり、チベット人は2-3万年前に、そして、アンデス高地人は最も遅く、約1万年前から高所に住むようになった。

¹⁶ 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運動に対し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。

¹⁷ 酸素が十分あるときは、PHD2 (プロリン水酸化酵素) が他の蛋白と共同して、HIF-1 α と HIF-2 α (EPAS1) の分解を促進することにより、その働きを抑制する。逆に、低酸素下では、PHD2が働かないので、HIF-1 α と HIF-2 α が活性化される。PHD2は酸素のセンサーとして働いており、それをコードするのがEGLN1遺伝子である。このハプロタイプを有するとPHD2のHIF-1 α と HIF-2 α 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。

¹⁸ したがって、本来型PPAR α にも糖尿病の抑制作用がある。そのため、PPAR α に結合して作用する、高脂血症や糖尿病の薬が開発されている。

ia inducible factor) のHIF-1 α とHIF-2 α (EPAS1とも呼ばれる) がその司令塔である。HIFは低酸素状態で活性化され、遺伝子の発現部位に結合して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ヘモグロビンの増加を引き起こし、②ミトコンドリアによる好気性呼吸から、酸素がないときに酸素を節約しながらエネルギーを生産する嫌気性呼吸の方にシフトし¹⁶、③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。

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。2500m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(高桜ほか2008:1-6)。しかし、標高3000m以上のより低酸素の環境では、糖を呼吸で燃やすための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 β 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(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なる。

ところが、高所住民に多くみられる、低酸素に適応した変異型(低酸素適応ハプロタイプ)を有する遺伝子が最近いくつか発見された。そのひとつがチベット系住民とアンデス高所住民(先住民族)に共通して見つかった、EGLN1遺伝子のハプロタイプ(適応変異型)である。このハプロタイプはHIF-1 α とHIF-2 α を活性化し、低酸素に適応する働きをもつ¹⁷。

EGLN1ハプロタイプに加えて、チベット系住民には、PPAR α 遺伝子の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も発見され、そのハプロタイプが多血症を抑制することが明らかになった(Simonson et al. 2010:72-75)。

本来型PPAR α には、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、インスリンの分泌や

効きを改善し、ヘモグロビンを低下させる作用もあわせもっている¹⁸。

低酸素環境においては、本来型のHIF-1 α とHIF-2 α は、本来型のPPAR α 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はずである。しかし、PPAR α ハプロタイプを有するチベット系住民は、よりヘモグロビンが低く、また、本来型PPAR α を有する人よりも血中の脂質が高く、脂質の分解が抑制されているという報告が出ている(Ge 2012:244-247)。PPAR α ハプロタイプを有しているチベット系住民は、糖の分解能がすぐれており、健康な状態であれば、効率的にエネルギーを作り出せるわけである¹⁹。

さらに重要な低酸素適応変異型として、HIF-2 α ハプロタイプの存在が明らかになった。このハプロタイプは、漢人の保有率が9%であるのに対し、チベット系住民では87%と極めて頻度が高いことがわかった。このハプロタイプを有するチベット系住民では、やはりヘモグロビン濃度が低い(Beall et al. 2010:11459-11464, Yi et al. 2010:75-78)。このハプロタイプの働きについては次節で論じる。

このように、チベット系住民には、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ハプロタイプが、多数あることが明らかになってきた²⁰。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と体内低酸素を回避できるという利点がある。

2-3 HIF-2 α (EPAS1) による「血流増加方式」 適応のメカニズムと生活環境の変化

チベット系住民の低酸素適応遺伝子の変異において、HIF-2 α ハプロタイプ(適応変異型)が多くの報告で示されており、チベット系住民の血流増加型の

¹⁹ しかし、生活スタイルの変化で肥満になると、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抵抗性(効きを悪くする)のために、糖尿病を起こしやすいと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、PPAR α 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からである。

²⁰ 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をもつハプロタイプ(適応変異型)は、現在のところ、EGLN1遺伝子のみが発見されている。アンデスにおいてハプロタイプが少ないことは、低酸素適応として「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る。

²¹ 2008年、シベリア南部、アルタイ山脈のデニソワ洞窟で約4万年前の、「旧人」に属する人類の骨が発見され、デニソワ人と名付けられた。EPAS1遺伝子について、多くの人類を比較すると、デニソワ人とチベット人のみにおいて、非常に高頻度に共有している部分があることが発見された。アフリカを出た我々の祖先である現世人類は、中央アジアでデニソワ人と混血して、EPAS1の変異遺伝子を獲得し、一部の現世人類は、チベット高原に上がり、高所適応のためにチベット人に保持された可能性が推測されている。(Huerta-Sánchez et al. 2014, Krause et al. 2010)

²² 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。

²³ 逆に、チベット人では少数派の本来型HIF-2 α を有する者は、若いときから多血症をとまないうまく、低いNOにより肺高血圧にもなりやすい。そのため、低酸素適応に脆弱で生存に不利である。また、老化によって、さらに、低酸素環境による糖尿病への脆弱性が高まると推測される。

適応に関与している最も重要な要素であることがわかってきた²¹。すなわち、HIF-2 α ハプロタイプを有するチベット系住民は、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証明されたのである²²。

本来型HIF-2 α の作用は、NOを抑制する働きがあるのだが、ハプロタイプは逆にNOを増加させ、血管を拡張させる。また、本来型HIF-2 α には、酸化ストレス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。そして、HIF-2 α ハプロタイプは、SODの活性がさらに高いことがわかった。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。

このように、HIF-2 α ハプロタイプは、低酸素に高度に適応したものといえるが、最近、慢性高山病（多血症や肺高血圧）とHIF-2 α ハプロタイプとの関連を示す報告がなされた。正常なチベット系住民34人（平均30歳）でHIF-2 α ハプロタイプを有する割合は72%であったのに対し、慢性高山病を有するチベット系住民45人（平均54歳）では96%もの多くの者がハプロタイプで占められていたのである（Buroker et al. 2012: 67-73）。この結果から、HIF-2 α ハプロタイプを有する場合、高齢まで生き残る可能性が高いが、高齢になると、多血症や肺高血圧を伴う可能性が高いことが推測される²³。

HIF-2 α ハプロタイプを有するチベット系住民は、若いときや（低カロリー摂取と高労働の）伝統的な生活では、ヘモグロビン値が低く、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多血症に拍車をかけるのであろう。さらに、適応変異型HIF-2 α を有するチベット系住民は、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、糖尿病になりやすいと考えられる。以上の理由により、我々の発見したチベット系高齢者の多血症と糖尿病の強い関連には、遺伝的な背景があったことがわかった。

3 高所適応と酸化ストレスのトレードオフ

3-1 高所環境と酸化ストレス

約40億年前、生命が海で誕生した。その頃は酸素がほとんどなく、今のようなおゾン層がなかったため、太陽光線は容赦なく海面に差し込んでいた。太陽光線のエネルギーで、水から酸素が作られるが、同時に活性酸素も発生する。生物は、海水面に近づけば太陽光線や酸素からエネルギーを得ることができるが、活性

酸素にさらされる危険も大きい。活性酸素は、「フリーラジカル」と呼ばれる悪者として働くからである。

フリーラジカルとは、対になっていない電子を持っているために、他の分子から電子を奪い（酸化反応）、それが連鎖的に続き組織障害を起こす原子や分子のことである。しかし、活性酸素から遠ざかり水面から離れると、エネルギーが得られず、繁殖することができない。まさしく、生物は、生物進化の始まりから現在まで、光と酸素との間で生存のためのトレードオフを続けてきた（Nick 2002: 324-325）。生物と酸素（活性酸素）の間で、生存と死の取引が続いてきたともいえる。

特に、高所住民は、高い酸化ストレスにさらされている（Askew 2002: 107-119）。それは、赤道に近い熱帯高地である上に、薄い空気のため、日光の被ばくが強い。日光が皮膚より組織に入りフリーラジカルを生じ易いからである。また、低酸素環境下では、運動や睡眠中の体内低酸素の負荷が酸化ストレスをさらに増大させる。

酸化ストレスは、フリーラジカルなどによる組織障害が引き起こす老化の促進に関与している。酸化ストレスの原因としては、糖と酸素をエネルギーに代えるミトコンドリアからのフリーラジカルの漏出が最も大きい。特に、低酸素下での呼吸で酸素変動が大きいときにフリーラジカルが強くなる。高所では、抗酸化ストレス作用を有する野菜や果物が育ちにくく、その摂取が非常に乏しいことも、酸化ストレスを高める要因となる。

3-2 糖尿病と酸化ストレス

これまで、酸化ストレスが低酸素や耐糖能異常と関連のあることが報告されていたが（Askew 2002: 107-119, Oltmanns et al. 2004: 1231-1237, Ogihara et al. 2004: 794-805）、高所住民における実態は明らかでなかった。私たちの調査により、高所における酸化ストレスの実態、低酸素と酸化ストレスの関係、糖尿病と酸化ストレスの強い関連がわかってきた。

酸化ストレスのマーカーはいくつもあるが、そのうち信頼性の高い、遺伝子のDNAの損傷の代謝産物である8OHdG/CRE比（ng/ml）を尿で検出した。この検査によって、酸化ストレスにより、遺伝子がどれくらい損傷を受けているかがわかる。青海省の玉樹市街（3800m）の居住者38人の8OHdG/CRE比は39.9、隆宝（4200m）の遊牧民34人は63.6、隆宝より玉樹市街に移住した者（元牧民）70人は、その中間の58.3であった。低地住民の正常範囲は、およそ20以下であることから考えると、高所住民は高く、さらに、より高い高度では、酸化ストレスが非常に高いことがわかった。

チャンタン高原（標高4200-4900m）に住む伝統的な遊牧民は、糖尿病が6.6%、境界群17.1%と少なかった。

²⁴ 性、年齢、体重、地域の違いを調整して比較した。

たが、それでも、尿中8OHdGが、正常群で24.6ng/ml、境界群で34.6ng/ml、糖尿病で34.1ng/mlと、耐糖能異常群が酸化ストレスによるDNAの損傷も多いことが明らかになった。

血中の酸化ストレスを簡易に測定するもう一つの方法に血液のd-LOM値 (Carr/U) がある。これはフリーラジカルのひとつである血清ヒドロペルオキシドを測定する方法である。この方法でも、ペルー、ラダーク、青海省の高所住民の合計1364人を調査した。その解析²⁴においても、体内低酸素が強い人ほど酸化ストレスが高く、また、酸化ストレスが高い人はより糖尿病を有する割合が増えることがわかった。

酸化ストレス (d-LOM値) を、高齢者 (60歳以上) で比較すると、ペルー高所住民 (2700-3900m) (193人) の平均値は346Carr/U、ラダーク高所住民 (790人) (3000-4900m) の平均値は365Carr/U、青海省チベット人 (3000-3800m) (309人) の平均値は426Carr/Uと、チベット人の酸化ストレスが、アンデス住民よりも高いことがわかった。標高約3800mの地域住民と比較しても、ペルー・プイカ (3600m, 52人) 315Carr/U、ラダーク・ゴンマ (約3800m, 113人) 369Carr/U、青海省・玉樹 (3800m, 220人) 408Carr/Uと、同様の結果であった。その理由として、両者の低酸素適応の違い、特に血中のNO (一酸化窒素) が関連している可能性が考えられる。そのメカニズムについて次節で論じる。

3-3 低酸素適応と酸化ストレスのトレードオフ

チベット系住民は、アンデス高地住民に比較して、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。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こすことにより、低酸素適応している (Erzurum et al. 2007: 17593-17598)。チベット系住民の酸化ストレスが、アンデスの住民や漢人より高いのは、この高濃度のNOによると、私たちは推測している (Sakamoto et al. 2009: 352-358)。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となっていると推測されるからである。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、これまで述べてきたように、糖尿病の発症や悪化を促進させることになる。

最後に、酸化ストレスと糖尿病の相乗効果による、糖尿病の重篤化のメカニズムについて述べる。

そもそも血糖が高いこと自体が、生体を酸化状態に

傾けている。それは、ブドウ糖自体が酸化され、糖化タンパク質が増加し²⁵、その過程で、活性酸素を増大させるからである。また、高血糖により細胞内呼吸の異常がおこる。すなわち、血糖が高いと、ブドウ糖が、細胞内で解糖系 (嫌気性) 呼吸の本来の経路のみでなく別の経路でも分解し、その代謝異常が酸化ストレスを増大させることがわかっている。また、酸素とブドウ糖から水を生成する有酸素呼吸は、細胞のミトコンドリアでその反応が起こっているが、血糖が高いと、その過程でもフリーラジカルが多く生じる。

酸化ストレスが高いと、筋肉などでインスリンの効果がわるくなり、糖の利用障害が起こり (インスリン耐性)、膵臓の酸化ストレスが増大すると、インスリンを分泌するβ細胞を障害することになる (インスリン分泌障害)。つまり、高血糖、酸化ストレス、糖尿病の発症や悪化はお互いに因果関係をなしているといえる。

チベット系住民は、NO増加による血管拡張と血流増加によって、低酸素に対する有利な適応をしてきた。ところが、高齢とともに、生活スタイルの急激な変化や肥満によって適応バランスが崩れると、酸化ストレスは高まり、かえって糖尿病や老化を促進する。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²⁶。

4 おわりに—遺伝的適応を凌駕した急激な生活スタイルの変化

本来、糖尿病とは無縁と考えられてきたチベット・ヒマラヤ高所において、生活習慣病 (糖尿病、高血圧) が急激に増えているという現象を究明することであった。ラダーク地方での健診の結果、①生活習慣病 (糖尿病、高血圧など) が都市で急激に発症していること、②標高が高いほど高血糖の率が高いこと、③「Jカーブ」すなわち、高カロリー食・高ヘモグロビンの群に高血糖の率が高いだけでなく、低カロリー食・低ヘモグロビンの群においても高血糖が多い、などが明らかになった。

都市における生活習慣病の増加についてはエビデンスやメカニズムや節約遺伝子の考え方によってある程度説明できる。しかし、②標高と高血糖の相関や、③「Jカーブ」については説明がつかなかった。そこには、高所における低酸素への適応が作用しているからである。

Beallによれば、高所への遺伝的適応の方式として、チベットの住民は、肺活量を大きくし、低酸素に対する呼吸応答を調節し、血管を拡張して多くの血液を体に流す「血流増加方式」をとっており、アンデスの住

²⁵ 糖尿病の重症度の指標となるヘモグロビンA1cも、高血糖のためにヘモグロビンに糖が結合し酸化変化を受けた状態である。

²⁶ 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、慢性高山病にかかりやすく、循環障害による機能障害をきたすと考えられる。

民は、酸素に結合するヘモグロビンを増加すると共にヘモグロビンの酸素結合力を増大させるという「ヘモグロビン増加方式」をとってきた。

私たちの健診の結果、Beall仮説を指示する結果がでた一方、高齢者の場合、都市レーや生活スタイルが変化しはじめたドムカルで、多血症（高ヘモグロビン）が多くみられるという、Beall仮説に矛盾する結果がでた。また、多血症と糖尿病の相関が認められた。

そこで、その原因を究明してきた。その結果、高所における酸化ストレスの実態、低酸素と酸化ストレスの関係、酸化ストレスと糖尿病の強い関連がわかってきた。チベット系住民は、NO増加による血管拡張と血流増加によって、低酸素に対する有利な適応をしてきた。ところが、この血流増加型の低酸素適応が、加齢によりかえって多血症が促進され、高齢者における糖尿病の増加が加速されているのである。また、高齢とともに、生活スタイルの急激な変化や肥満によって適応バランスが崩れると、NOの過剰な増加等により酸化ストレスが高まり、かえって糖尿病や老化を促進する。さらに、低酸素適応遺伝子の作用により、糖代謝を重視し、脂質代謝を犠牲にしているため、最近の食事や運動の変化により肥満や高脂血症をきたしやすくなる。多血症、高脂血症、糖尿病と酸化ストレスは相互に影響しあい、症状は重篤化するのである。

以上のように、高所環境の身体への適応作用は、高所の生態に適応した伝統的な生活スタイル（生業や食）においては、生活習慣病を抑制してきたが、定住化、都市化、近代化に伴う生活スタイルの変化により、生活習慣病を促進する適応障害となっている。そしてさらに、高齢化にともない、低酸素適応の引き換えとして、適応障害がより顕著に表れているといえよう。長年の進化で勝ち得た遺伝的適応を文化・生活スタイルの変容が凌駕したということもできよう。

参考文献

安藤和雄、石本恭子、宇佐見見一、稲村哲也 2011:「東ヒマラヤのあこがれ地、アルナーチャル・プラデーシュ—その魅力と現代文明への問いかけ」(奥宮清人編)『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、61-89頁

稲村哲也 2013「過渡期にあるドムカル谷の生業・食・社会・信仰・医療」奥宮清人・稲村哲也(編)2013『続・生老病死のエコロジー ヒマラヤ・アンデスに生きる身体・時間・こころ』昭和堂、114-160頁

奥宮清人 2013『高所と健康—低酸素適応と生活変化の相互作用』西村書店。

木村友美 2013「雲の上で暮らす牧民たちの食事」奥宮清人・稲村哲也(編)2013『続・生老病死のエコロジー ヒマラヤ・アンデスに生きる身体・時間・こころ』昭和堂、228-233頁

木村友美、福富江利子、石川元直、諏訪邦明、大塚邦明、松林公蔵、Tsering Norboo、奥宮清人 2013「インド・ラダークにおける住民の栄養摂取量と糖尿病との関

連」『ヒマラヤ学誌』14:39-45

高桜英輔、長崎成良、金山昌子、他 2008「『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

松林公蔵 2011「第1章 なぜ人は高地に暮らすようになったのか—生理・進化的適応」奥宮清人(編)『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、1-19頁

Askew, E. W. 2002 Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* 180: 107-119

Beall, C. M., Brittenham, G. M., Strohl, K. P. et al. 1998 Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol.* 106(3): 385-400

Beall, C. M. 2006 Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative & Comparative Biology* 46: 1-7

Beall, C. M. 2007 Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci* 104: 8655-8660

Beall, C. M., Cavalleri, G. L., Deng, L. et al. 2010 Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci* 107: 11459-64

Buroker, N. E., Ning, X. H., Zhou, Z. N. et al. 2012 EPAS1 and EGLN1 association with high altitude sickness in Han and Tibetan Chinese at the Qinghai-Tibetan Plateau. *Blood Cells Mol Dis* 49: 67-73

Erzurum, S. C., S. Ghoshu, A. J. Janocha et al. 2007 Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci* 104: 17593-17598

Fukushima, M., Usami, M., Ikeda, M. et al. 2004 Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53(7): 831-835

Ge, R. L., T. S. Simonson, R. C. Cooksey et al. 2012 Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Molecular Genetics and Metabolism* 106: 244-247

Huerta-Sánchez, E., X. Jin, Asan et al. 2014 Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 512: 194-197.

Hurtado, A. 1942 Chronic mountain sickness. *JAMA* 120: 1278-1282

Klein, O. L., Krishnan, J. A., Glick, S., Smith, L. J. 2010 Systemic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 27: 977-987

Krause, J., Q. Fu, J. M. Good et al. 2010 The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia. *Nature* 464: 894-897.

Lane, Nick 2002 *Oxygen The molecule that made the world*. Oxford pp. 324-325. (レイン、ニック2006『生と死の自然史—進化を統べる酸素』西田睦・遠藤圭子訳、東海大学出版会)

Monge-M, C. 1925. Sobre un caso de enfermedad de Vaques (Síndrome ertitrémico de altura). Comunicación presentada a la Academia nacional de Medicina. San-

- marti, Lima.
- Ogihara, T., Asano, T., Katagiri, H. et al. 2004 Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal sub-cellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 46 : 794-805
- Oltmanns, K. M., H. Gehring, S. Rudolf et al. 2004 Hypoxia causes glucose intolerance in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 169 : 1231-1237
- Punjabi, N. M., E. Shahar, S. Redline et al. 2004 Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study, *Am J Epidemiol* 160 : 521-530
- Simonson, T. S., Yang, Y., Huff, C. D. et al. 2010 Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 329 : 72-75
- Sakamoto, R., Matsubayashi, K., Kimura, Y. et al. 2009 Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinghai, China, III : Oxidative stress and aging in Tibetan and Han elderly highlanders. *Geriatr Gerontol Int* 12 (9) : 352-358
- Tamariz, L. J., Young, J. H., Pankow, J. S. et al. 2008 Blood viscosity and hematocrit as risk factor for type 2 diabetes mellitus The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 168 : 1153-1160
- Teramoto, S., Yamaguchi, Y., Yamamoto, H. et al. 2008 Increase in oxidative stress levels in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome : Effects of age and sex. *J Am Geriatr Soc* 56 : 569-571
- West, J. B., R. B. Schoene and J. S. Milledge 2007 *High altitude medicine and physiology*. Hodder Arnold, London.
- Whincup, P. H., S. J. Kaye, C. G. Owen et al. 2008 Birth weight and risk of type 2 diabetes : a systematic review. *JAMA* 300(24) : 2886-2897
- Yi, X., Liang, Y., Huerta-Sanchez, E. et al. 2010 Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329 : 75-78
- IDF Diabetes Atlas. <http://www.diabetesatlas.org/> 2012.2.26.

(2014年11月21日受理)