

身体に刻み込まれた地球環境問題

奥宮清人¹⁾、松林公蔵²⁾

1) 総合地球環境学研究所

2) 京大東南アジア研究所

1. はじめに

進化的な長い時間をかけて、低酸素環境が高所住民の身体に刻み込まれてきた。そして高地には、低温、低資源に、うまく折り合いをなして、生活のデザインを築いてきた、高地文明とも言える、文化・生態的適応がある。しかし、近年の経済を優先する人為的なグローバル化の波の中で、従来は人と環境との調和を最も重んじてきた高地においても、両者の間に齟齬が生じてきた。高地で増加しつつある糖尿病、高血圧といった生活習慣病はその具体例である。しかも生活習慣病は老化を促進するだけでなく、高地住民のQOLをも阻害する。またこの齟齬は、健康の問題だけでなく、文明の智慧としての社会や家族における人間関係、伝統智のありかたにも変容をもたらしている。私たちは、その生活ぶりの変化とともに、高地住民に今まさに起こりつつある健康の問題を、内なる自然としての身体に刻み込まれた環境問題ととらえて考察をくわえたい。

我々のこれまでの調査で、チベット高所住民において、多血症（赤血球やヘモグロビンが多い）の人々に糖尿病が多いということを見出した（図1）^{1,2)}。さらに、低酸素環境という高所環境では、限られた食資源と低酸素という2重苦に適応してきた人々が、予期せぬ近代的な生活の急激な変化に対してかえって脆弱なために、糖尿病への進展にアクセルがかかるという「糖尿病アクセル仮説」を提唱してきた（図2）³⁾。本稿では、その仮説が、生物の進化的適応や低酸素とどうかかわっているか、さらに、最近の高所適応遺伝子の知見と生活習慣病や老化とが、どう関連するかについても考察を加える（図3）。

2. 内なる自然としての身体と環境の相互作用

身体に刻み込まれた高所環境

我々の調査地である、4000 m 近い高所は、低地の60%の低酸素環境である。我々低地人が調査のために2ヶ月滞在し、日本に戻り、ランニングをすると、体内の低酸素にたいし、呼吸応答反応が非常に敏感になり、軽い運動でも全力疾走の後のような大きな呼吸運動となり、筋肉疲労を感じにくいという経験をする。高所順応という生理的な反応により、高所環境が身体に刻み込まれていた。高地トレーニングという有益な側面のある一方、低地という異なる環境では、不釣り合いな影響をもたらしている可能性もある。

低地環境において、低酸素適応遺伝子进行操作し、走っても疲れなように改良したマラソンマウスは、いくらでも走るが、酸化ストレスのために、筋肉組織が障害され、早死にしまうという⁴⁻⁶⁾。

地球環境問題としての生活習慣病

世界の糖尿病の頻発ベスト10のうち、20-79歳人口あたりの糖尿病の頻度を、国際間比較のために国民の年齢で調整した頻度と、実際の頻度（カッコ内）を示すと、クウェート21.1%（15.9%）をはじめ、カタール、サウジアラビア、バーレーン、アラブ首長国連邦と5つが産油国だ。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。トップのキリバス共和国25.7%（24.9%）をはじめマーシャル諸島、ナウル、ツバイと、4つの国は島国だ⁷⁾。日本の7.9%（11.2%）の約3倍である。島嶼部の人々も、急激な発展に翻弄されやすく、急激なライフスタイルの変化を起こしやすいのかもしれない。

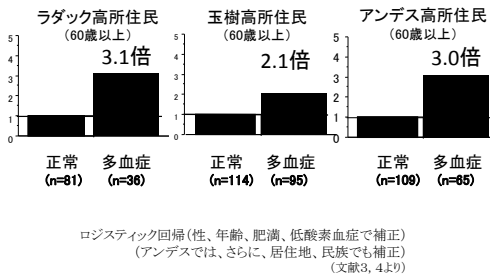


図1 多血症と耐糖能異常（糖尿病と予備群）の関連

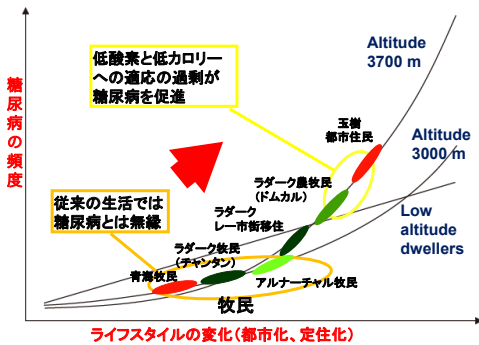


図2 糖尿病（生活習慣病）アクセル仮説

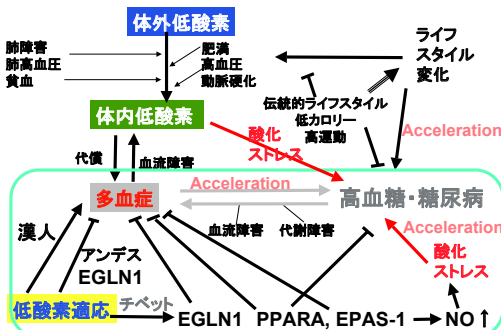


図3 多血症と耐糖能異常の関連：高所低酸素、ライフスタイル変化、低酸素適応遺伝子、酸化ストレスの相互作用

想定外のライフスタイルの変容

メキシコ高地のピマインディアンのアメリカ合衆国移住者や、イヌイトの都市部移住者の糖尿病の異常高値も有名であり、ライフスタイルの急激な変化のみならず、遺伝的な脆弱性を併せ持つと考えられている。農耕民族では、長い歴史の中で飢餓を経験しながら生き残ってきた。ヨーロッパ人に比べて、日本人のインスリン分泌予備能力は低い⁸⁾。島国の人が、糖尿病が多いのも、島へ移住してきた先住者たちは、長い航海をたどり着くために、飢餓に強い人たちであった可能性が考えられている。

アイスランドのジャガイモ飢饉時の妊婦より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、低出産体重児が将来、糖尿病をきたしやすいこともわかってきた⁹⁾。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ある。環境に応じて、たとえば糖代謝にかかわる遺伝子の発現を制御する蛋白に修飾がかかる。それは特に、胎児期とともに、出生後にセットアップされ、その制御の発現が人生の後期に影響するのみでなく、卵子に受け継がれて遺伝的にも伝えられる可能性が分かってきた。この遺伝子の制御機構を、エピジェネティックスと呼ばれる^{10,11)}。

高所環境の特徴

地球の極限環境の中でも、高所環境は、低酸素が特徴であり、低温と高い日射が、高度差によって大きく変化する¹²⁾。熱帯高地では、狭い範囲で熱帯雨林から高所氷雪気候までを有し、種の多様性を温存する^{13,14)}。

山岳の険しい地形、谷と谷が天然の要崖で遮られてきたこと、高地の低酸素と低温という厳しい環境であったため、低地住民のグローバル化による移動が阻止されてきた。進化的にも、遺伝子の拡散のバリアーになっていたことがミトコンドリアの調査でも報告された¹⁵⁾。

ヒマラヤ・チベット高原を鳥瞰し、人の居住している地域の特徴は、3つのチベット-草原、オアシス、森という、生態的な違いとそれらが入り交じった多様性がみられる。その違いに応じて、牧畜、農耕と交易を絶妙に複合した自然利用が工夫され、高地文明のしくみが作られてきた。

さらに、高所環境は、土石流や地震などの自然災害に脆弱である一方、それらに対処する仕組みとしての、高地文明の智慧と技術が発達した。頻発する災害に対処してきた、高地文明の社会や精神の柔軟性とその智慧に学ぶことも重要である^{31,32)}。

疎な人口密度、低温、乾燥、清潔な水により、感染症は少ない。しかし、社会経済的に貧困な要因により、少ないとはいえない。室内粉塵にともなう慢性呼吸障害が多く、肺感染症に脆弱な面があり、肺結核やライ疾患も問題である。一方、感染の経験と免疫が乏しく、初めての感染には弱い。天然痘の流行のため1925年にラサで7000人の死亡が出た¹⁶⁾。アンデスの高所住民が低地のリマに移住して、結核などの感染症が多発したとの報告もある⁷³⁾。

低資源、低カロリー摂取、高い運動量により、糖尿病や高血圧などの生活習慣病はもともと少なかったと考えられるが証拠が乏しかった^{16,17)}。我々の最近の調査で、牧民には糖尿病が低く、都市部移住者で多発している証拠が認められており、急激な変化には脆弱である可能性が出てきた¹⁸⁻²⁰⁾。

高所住民は老化が促進されており、老化に予防的に働くと考えられるステロイドホルモンが少なく、女性の閉経が早いという報告がある²¹⁾。酸化ストレスは老化を促進するが、高所は酸化ストレスの高い環境である²²⁾。我々の調査でも、酸化ストレスは、低酸素と強い関連を認めた。ラダークの高所住民は、動脈硬化が日本の低地住民より進んでいた²³⁾。高紫外線による酸化ストレスも無視できない。

最近のライフスタイルの変化により、高所住民の老化とQOLに与える影響がいかなるものであろうか。

3. 生物学的高地適応と疾病

高地への生物適応

人には、換気が十分でなく低酸素に陥った肺の血管を収縮させ、少しでも酸素の取り込みの良い肺に血流を増やすような生理的反応がある。そのため、高所低酸素環境でも肺血管の収縮がおこるが、チベット高所住民は、アンデスの高所住民に比べて、肺高血圧になりにくいことがわかっている^{16,73)}。

高地に数十万年前より適応した大先輩である、

なきうさぎは、多血症はなく、肺高血圧もない。高所に適応したヤクも、肺高血圧がない¹²⁾。実は、チベット人もそれに近いすぐれた適応をしていることがわかってきた³³⁾。我々の心臓超音波を用いた調査でも、ラダークの高所住民には軽度の肺高血圧（肺収縮期圧 30 mmHg 以上）は約 20%見られたが³⁴⁾、重度肺高血圧症（60 mmHg 以上）は 517 人中、1 人のみと少なかった。

高地人の低酸素適応

高所住民は、体外低酸素（3000 m で、70%、4000 m で、60%）に対して、生理的に身体が適応してきた。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し、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た。心臓は拍出量を増やして、多くの血液を循環させ、組織の毛細血管を増やして、組織への拡散距離を容易にするとともに、ヘモグロビンから酸素が効率的に受け渡される^{18,33)}。

高所環境と高血圧

高所住民には、適度な高所環境や高い運動習慣のため、動脈硬化による、心血管疾患は本来少なかったと考えられる。しかし、低所への移動や最近のライフスタイルの変化により、肥満が増えてきている。肥満は、肺高血圧と睡眠時の呼吸障害を悪化させる。高血圧は、アンデスでのこれまでの報告とともに、我々の調査でも低いことがわかった³⁵⁻³⁸⁾。チベットでは低いという報告とともに高いという報告がある。我々の調査でも、チベット高所住民の高血圧は以前は少なかったが、生活の近代化とともに増加してきており、アルナーチャルやブータン高齢者では高血圧の頻度が高い^{39,40)}。バター茶による塩分摂取が本来の重労働には必要であったが、高齢のために仕事から遠ざかると、運動不足になり、結果的に塩分過剰になるのかもしれない。

急性高山病と慢性高山病

低所住民が高所に早く上がる場合に、頭痛、食欲不振、吐き気、嘔吐、体力低下、疲労感、めまい、睡眠障害が起こりうる。潜在性の軽い場合も含めて、脳浮腫が多くの症状の原因をなす基礎の病態

である。高所住民には、急性高山病は少ないが、チベットでは、Ladrak（峠の毒）、その他の呼び名がある。アルナーチャルのチベット系牧畜民においてもラドックとよばれる高山病があり、低酸素適応能力により生業を家族メンバーで分担したり、老化に伴う症状の出現や悪化が、生業やライフスタイルの変化に影響している事例が認められた⁴¹⁾。アンデス高所住民でも、Puna, Soche と呼ばれており、実際は多くの疾患概念を含んでおり、急性高山病のみでなく、高所での正常範囲の呼吸困難や、慢性高山病も含まれていた¹⁶⁾。

標高 2500 m 以上の高所原住民または長期居住者の 5-10% に、慢性高山病発症のリスクがある。高度の多血症、男性 21 g/dl、女性 19 g/dl 以上で、高度の低酸素症を呈し、症例によっては、高度の肺高血圧症を呈し肺性心やうっ血性心不全を起こす。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。労作時呼吸困難、運動耐容能低下もしばしば見られる。肥満や加齢（20 歳台で 6.8% に対し、60 歳台で 33.7% に増加）が、慢性高山病のリスクファクターでもある^{42,43)}。

居住高度と疾病：ラダーク・ドムカルの 3 村 (2900-4200 m)

高度の違いの健康に与える影響を明らかにするため、ラダーク・ドムカル村（195 世帯、人口 1316 人）の、下村 Do（2900 m 以上）（91 人）、中村 Barma（3300 m）（72 人）、上村 Gongma（標高 3700-4000 m）（111 人）を比較した。

乾燥気候とインダス川の石英質の風化、また、寒冷による室内粉塵に伴い、肺障害が、16%、29%、25% と高所の村で、頻度が高く、下村に比べて、中村 2.0 倍、上村 2.5 倍と呼吸障害はより高所でリスクが高まった（多変量解析）。

また、耐糖能異常（糖尿病 / または予備群）が、30（2/28）、38（14/24）、45（11/34）% と高所の村で、上昇した。下村に比べて、中村 1.3 倍（4.7）、上村 1.8 倍（6.2）と耐糖能障害（糖尿病）のリスクは、より高所で高まった。

高度の異なる村において、低酸素によるヘモグロビンの上昇、肺障害の頻度の上昇、睡眠障害の増加を認めた。これらは、より高所環境における、

きびしい低酸素、寒冷、粉塵などの影響で、障害が生じていると考えられる。さらに、より高所で糖尿病頻度の上昇が認められたが、低所の村の方がむしろ経済的なグローバル化の浸透が進んでいることを考慮すると、高度と糖尿病の直接的な関係があるかもしれない。

4. 高地生活習慣病モデル

3 つのチベット—草原、オアシス、森—とグローバル化

調査地域であるヒマラヤ・チベットはいずれも地理的には、南部は亜熱帯、北部は温帯に位置しており、標高に応じて亜熱帯から氷雪地帯までの多様な生態系を包含し、持続的な環境利用を特徴とする生活圏を構築してきた。チベット・ヒマラヤの 3 調査地域は、ヒマラヤ・チベットの中で、異なる生態を代表する地域であるとともに、それぞれが、生業やネットワークの文化的なしくみが異なり、かつ、グローバル化の浸透度も異なっていた。

インド・アルナーチャル（標高 1500-3000 m）は、最も近代化の波から遠く、高地のプロトタイプの仕組みが残っている。インド・ラダーク（標高 2900-4200 m）は、農牧複合が行なわれているが、近代化の波は最近まさに押し寄せており、若者の都市部への移動による、コミュニティの崩壊が進みつつある。中国・青海省、青海湖畔の海晏県は、農耕、牧畜の境界域として、はるか昔から、農耕民としての漢民族と、牧畜民としてのチベット族が、生業を分けて生活し、長年の交流が存在した。玉樹（標高 3700 m）は、広大な放牧地帯の中の、交易の中心都市であり、定住、都市化により人々のライフスタイルはまったく変容してきている。^{25,44-46)}

より豊かな森のチベットより、草原、オアシスのチベットになるにつれて、食の多様性の低下すること、また、グローバル化の食への影響が我々の栄養調査でも示された⁴⁷⁾。

アルナーチャルの高所牧民である Brokpa（2800-3000 m）（37 歳、105 人）、エチオピアのドルドラの農耕民（2700-3000 m）（61 歳、149 人）、アンデスの高所インディオの農耕民（3600-3900 m）（68 歳、61 人）は伝統的な生業が守られている。それぞれ、肥満（BMI>25）が 25%、2%、22% で

あり、空腹時血糖から診断した糖尿病と境界群をあわせた頻度は9%、8%、10%と少ないことがわかった。

高地のグローバル化の急激な変化と、生活習慣病の増加：

中国青海省：牧畜地域（海晏と隆宝）と市街部（玉樹）の比較（図2）

牧畜地域の海晏の高齢者（3000 m）の調査に引き続き、玉樹郊外の牧畜民の村である隆宝（4400 m）の調査を行った。玉樹市街（3800 m）には、近隣の牧民から移住した方とともとの市街居住者よりなっている。隆宝の牧民からも、玉樹市街部に移住した方が確認できた。海晏牧民（60歳以上、88人）は、糖尿病7%、境界型（予備群）11%、隆宝の牧民（40歳以上、42人）は、糖尿病7%、境界型（予備群）12%、市街部の玉樹（40歳以上、344人）では、糖尿病13%、境界型35%と、玉樹で非常に高頻度であることがわかった。肥満も、海晏42%、隆宝56%に対し、玉樹は68%と高率であった。高血圧も、海晏36%、隆宝19%に対し、玉樹は72%と高率であり、グローバル化と移住によるライフスタイルの近代化の影響が考えられた^{25,26,38}。

ラダーク：牧畜地域（チャンタン高原）、市街部（レー）、農牧地域（ドムカル）の比較（図2）

ラダーク・ドムカルに引き続き、牧畜地域であるチャンタン高原（4200-4900 m）の牧民と、レー市街部（3600 m）の調査を行った。レー市街対象者には、チャンタン高原（4200-4900 m）の牧民からの移住者がほとんどで、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。チャンタン牧民（40歳以上、210人）は、糖尿病7%、境界型（予備群）17%に比べて、市街部のレー（40歳以上、309人）では、糖尿病7%、境界型31%と、予備群が高頻度であることがわかった。肥満も、チャンタン21%に対し、レーは43%であった。高血圧も、チャンタン27%に対し、レーは48%とであり、移住によるライフスタイルの近代化の影響が考えられた。

ドムカル農牧民（40歳以上、276人）は、肥満度が15%と低く、糖尿病は、8%と低いにもかかわらず、糖尿病予備群が35%と高かった。

ドムカル村の糖尿病の頻度は、海晏と同様に低いが、糖尿病予備群である境界型が、海晏の3倍もあり、玉樹と同等に高いことが判明した。この意味について次に考察する。

生態資源に乏しいラダークにおける急激なライフスタイルの変化の影響

胎児期や幼少期に乏しい食事摂取のために、低エネルギー環境で育った場合、代謝の働きをおさえてセットアップされ、成人後の想定外の飽食により、糖尿病にかかりやすい体質になるという説明として、エビジェネティックスの可能性を前述した。環境の変化に応じて、遺伝子の必要な部分を発現して、細胞の働きをコントロールしようとする仕組みである。その観点から、ドムカル村に糖尿病予備群の多い理由を次に考察する。

肥満の頻度（%）は、玉樹69%、海晏チベット人35%、土佐31%、アンデス22-29%、ラダーク・ドムカル住民16%である。総コレステロールは、玉樹229 mg/dl、海晏チベット人226、土佐201、海晏漢人195、アンデス192、アルナーチャル・牧民（プロツパ）171、ラダーク・ドムカル169、アルナーチャル・農民（ウンパ）156の順であった。

以上より、栄養状態の高さと耐糖能異常は関連を認めた反面、境界群の多い「オアシスのチベット」のラダーク・ドムカルは、栄養状態が最も低かった。

胎児期の低栄養に適應して生まれた低出生体重児は、将来糖尿病になるリスクが高いことが最近報告されているが⁴⁸、現在の低栄養状態もリスクとなるかもしれない。

そこで、高所住民のBMI（肥満指数）を肥満（25以上）、正常、やせ（18.5未満）と3群に分類して、耐糖能障害の有無との関連を調べた。日本、アンデス、アルナーチャル、玉樹、海晏では、肥満が多いほど、耐糖能障害が多いという当然の結果であった。一方、ドムカル、レー居住のチベット難民、エチオピア住民においては、肥満とともに、やせている人において、耐糖能障害が多いという結果であった。食資源の多様性が高い「森と草原のチベット」の住民では、肥満と関連し、食資源の多様性が低い「オアシスのチベット」では、現在のやせと耐糖能障害が関連していた。これは、

現在やせている方は、胎児期－幼少期のみでなく、現在の低栄養状態等の環境要因が、糖代謝の脆弱化に影響しているのかもしれない。エピジェネティックスのメカニズムがどうなっているのか、興味もたれる。

インスリンの分泌能と抵抗性を調べると、上記の仮説に非常に当てはまることがわかった。すなわち、資源が最も乏しい、ラダーク・ドムカル住民は、インスリンの分泌量が低く設定されており、急激な摂取カロリーの増大には、予備力の低い可能性が示された。

以上より、生活習慣病の背景には、生物学的高地適応と伝統的な生活様式の上に、近代化や都市への移住によるライフスタイルの変化の相互作用が関係していることがわかってきた。また、それらは、数万年、数千年、最近の数十年の近代化とともに、一生における高齢化という、次元の異なる4つの時間における、人と自然の相互作用であるといえよう。しかし、この現象は、アジア低地部の糖尿病の激増に対しても同様の説明ができる。高所低酸素環境とその適応が、糖尿病にどう影響しているかを、次に説明する。

5. 糖尿病アクセル仮説

糖尿病アクセル仮説（図2）について、高所低酸素適応が、生活習慣病の発症をどのように予防したり促進したりしているかを、特に、低酸素適応の指標である多血症と高血糖との関係に注目して、進化高所医学の視点から解明する。

高所低酸素環境、ライフスタイルの変化と多血症（図3）

低所住民においても、呼吸障害等による体内低酸素が、糖尿病の発症と関連のあることがわかっている⁴⁹⁻⁵³⁾。チベット高所住民の我々の調査でも、酸素飽和度（SpO₂）の低いことが、耐糖能障害のリスクを増加することがわかった。

高所住民では、低酸素の厳しい高所で睡眠障害の多いことが、ドムカル3村の比較調査でわかった。さらに、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⁵⁴⁾。

ラダーク高所住民において、肥満、高血圧、糖尿病、肺疾患を有する人は正常人に比べて、多血症の頻度が高かった（図3）。多血症は粘張度

が高まり、血流が悪くなる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。その最たるものが、慢性高山病である。

チベット高所住民においても、多血症を有する者が、糖尿病や境界群を多くともなっていることがわかってきた。ラダーク、玉樹、アルナーチャルという、3つのチベット高所住民すべてにみられたのみでなく、アンデスの高所住民にもみられた。多血症（ヘモグロビン男性 18 g/dl 以上、女性 16 g/dl 以上）を有する高所在住高齢者が、有しない者に比べて、ラダークで3.0倍、玉樹で2.3倍、アンデス・ブイカで3.0倍、耐糖能異常（糖尿病または予備群）を有するリスクが高まった（ロジスティック回帰にて、性、年齢、肥満、低酸素血症を補正）（図1）^{1,2)}。

多血症と高血糖との強い関連には、糖尿病による2次的な体内低酸素による代償機構と、多血症自体が高血糖をきたしやすくしているという脆弱性を有しているふたつの可能性が考えられたが、後者を支持する所見が得られた。それは、ラダーク・ドムカルにおいては、多血症のみでなく、貧血を有する者が、正常者に比べて、高血糖のリスクが2.4倍高いことがわかったからである（Jカーブ）。すなわち、貧血も多血症も体内低酸素状態をきたしており、それが、糖尿病の発症に脆弱である可能性を支持する所見である。

実は低所住民を対象とした、大規模長期疫学研究によると、正常範囲内においても、ヘマトクリット（赤血球の量）の高い群が、低い群に比べて、横断的、縦断的に、糖尿病のリスクになることが報告されている⁵⁵⁾。高所低酸素環境では、その関係が何倍にも増幅され、多血症と糖尿病の関係に反映しているといえよう。

3 大高地の低酸素適応の違いの影響

エチオピア人は、10万年前より高地に上がり、チベット人は2-3万年前より、アンデス高所住民は、最も遅い、1万3千年前よりの高地適応の期間の違いにより、世界の高所住民は、低酸素適応戦略が異なる。チベットの高所住民は血流を増やすことにより、アンデスでは低地人と同様に、ヘモグロビンを増やすことにより、エチオピアでは、ヘモグロビンの酸素飽和度を上げることにより適応してきた（Beall 仮説）^{33,58)}。そこで、我々

は、3大高地の低酸素適応障害の違いが、糖尿病の発症のメカニズムの違いを生じている可能性があるかどうかを調べるために、まずは、Beall 仮説の検証を行った。

我々の調査では、ペルー住民のヘモグロビンが、チベット人よりはるかに高いという Beall 仮説とは異なり、青海省、海晏および玉樹の男女のヘモグロビンは、ペルー住民と比較して、同等または、高い場合があるという結果となった。その可能性として、海晏や玉樹都市生活による肥満が多血症を助長している可能性、また、Beall 論文の対象者には高齢者を含まないが、我々のデータは高齢者が含まれており、チベット人は高齢になると多血症を来しやすい可能性も考えられた。

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-1 α (HIF-1 α) と EPAS1 (HIF-2 α) がその司令塔で、低酸素状態で活性化され、低酸素下で細胞が効率よく呼吸できるようにセットアップされる。ヘモグロビンの増加を引き起こし、糖の分解をミトコンドリア呼吸より嫌気性呼吸にシフトし、組織内の血管を増やす働きに関与している。

チベット高所住民においては、上記の低酸素に反応する遺伝子機構のいくつかに変異を有する割合が多いことが発見された。それは、EGLN1、PPARA、EPAS1 で、その変異を多く有するにつれて、ヘモグロビン濃度が低下することが明らかになった。アンデス高所住民には、上記のうち EGLN1 の変異の増加を認めている、漢族低所住民にはいずれも変異は少なかった⁵⁹⁻⁶⁴。

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、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、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といえる。

上記の低酸素適応により変異した遺伝子機構のうち、耐糖能の改善作用との関連がわかってきた。EGLN1 は先ほどの HIF-1 α と HIF-2 α を抑制しており、PPARA は、HIF-1 α により、抑制されていると

いう関係がある。EGLN1 は耐糖能との関係は不明であるが、PPARA は関係があることがわかっている。PPARA は、通常、脂肪酸の代謝を活発化し、脂質の分解、動脈硬化の予防にかかわる。これと同じ働きをする薬が開発され、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⁶⁴。PPARA と同じ働きをする糖尿病の薬が開発されたが、その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⁶³。同じチームの研究者が、チベット人のうち、PPARA の適応ハプロタイプを有する群と有しない群で、血液の脂質を比較した結果、中性脂肪濃度が、有する群の方に高いことが、最近発表された⁷⁵。つまり、脂質代謝が、通常の PPARA の働きとは逆に、抑制されており、糖代謝が促進されていることが推測された。同じエネルギーを得るためには、脂肪分解よりも糖の分解の方が、酸素が少なくてすむため、低酸素適応に有利なためである。また、EPAS1 は、低酸素環境とは関係なく、脂肪細胞が分化する過程で、インスリンの働きを助け、脂肪細胞への糖の取り込みを促進することで、耐糖能の改善作用に関連していることが明らかになった。しかし、低酸素適応による変異型の耐糖能との関連は不明である⁶¹。

糖尿病をアクセラする酸化ストレス

低酸素、酸化ストレスと耐糖能異常の間に関連のあることが報告されていたが^{22,50,56}、高所住民における実態は明らかでなかった。我々の調査により、高所では、それらの関連が、低酸素環境ゆえに、非常に重要な意味を持つことが、次のような調査結果からわかってきた。すなわち、高所住民に高い酸化ストレスを認めたこと、肥満とともに低体重も酸化ストレスのリスクとなること、ヘモグロビンと酸化ストレスの関係はチベットとアンデスでは逆であり低酸素適応の違いが関連している可能性、低酸素と酸化ストレスの関連が高所住民の調査で普遍的に認められたこと、耐糖能異常と酸化ストレスの関連が、チベット、アンデスの調査で認められたことである。

我々の調査で、青海チベット人が、ペルー・コタワシラダーキー（チベット人と低地のインド・

ヨーロッパ語族の混血）よりも酸化ストレスは高値を示した。チベット人の酸化ストレスが、アンデスの住民より高いのは、低酸素適応様式の違いが、反映されている可能性がある。

チベット人が、高濃度のNOによる血管拡張により、低酸素適応を行っていることが、わかっていたが⁶⁵⁾、酸化ストレス増大の立役者も、EPAS1 (HIF-2α) であることを我々は推測している⁶⁶⁾。通常のEPAS1は、NOの産生に抑制的であるが、チベット人の場合は、EPAS1の特異的な変異により、逆にNOの産生が亢進しているのである。アンデスの高所住民に比べて、明らかに高いことが証明されている³³⁾。

チベット人の酸化ストレスが、アンデスの住民より高いのは、この、高濃度のNOによる可能性がある。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、高濃度になると、フリーラジカル産生により、酸化ストレスが増大するのである。しかし、酸化ストレスの増大は、糖尿病の発症を増大させることにもなる。低酸素適応の対価として、酸化ストレス、耐糖能異常の促進という、トレードオフともいうことができよう。

実は、ミトコンドリアの異常が、糖尿病と密接な関連があることが、最近わかってきた。個々の組織で、ミトコンドリアの増殖と機能をコントロールするミトコンドリア蛋白が糖尿病患者の筋肉で低いことがわかった。また、糖尿病の子供たちの調査により、すでに、インスリン耐性を示し、正常人に比べて、インスリンに対するブドウ糖の筋肉への取り込みが、60%も低下していた。さらに、ミトコンドリアの密度が40%も低下していた。そして、脂肪が60%も多く筋細胞内に貯留していた。これは、ミトコンドリアの機能が低下しているため、脂肪の燃焼力が落ちているからだ⁵⁷⁾。ミトコンドリアの異常と、酸化ストレスの発生は緊密であることより、図3に示したように、低酸素と酸化ストレスと糖尿病の三つ巴の関連が、疫学レベルでも細胞レベルにおいても存在するといえよう。

トリプル負荷による糖尿病アクセル仮説のまとめ (図3)

以上、高所住民における、多血症と糖尿病の強

い関連の裏には、糖尿病をアクセルする、3つの負荷が働いていると考えられた。

一つは、高所低酸素環境、二つめは、急激なライフスタイルの変化、三つ目は、チベット人の中で、低酸素適応が強い場合、弱い場合のそれぞれにおいても、酸化ストレス、多血症という指標を介して糖尿病と関連している可能性である。

高所環境の低酸素、高太陽光、低温による低資源と低カロリー食、ヘモグロビン、ブドウ糖と糖尿病、塩と高血圧の意味について、考えてみよう。

酸素は、呼吸でブドウ糖を燃やす最も重要な働きをする一方、フリーラジカルとして酸化ストレスをもたらす。ブドウ糖も、呼吸でエネルギー源となる最も重要な働きをする一方、糖毒性により、組織を糖化、すなわち酸化してしまう。光は、身体のフリーラジカルを惹起する一方、呼吸をブロックしたNOを追い出して、呼吸を助ける作用もわかってきた⁶⁷⁾。アンデス高所住民は、低酸素に対しヘモグロビンが増加して適応する一方、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。チベット人は、NO増加による血管拡張と血流増加で低酸素適応ができて一方、酸化ストレスは高まり、糖尿病や老化を促進する可能性がある。塩の摂取は、血液や体液という細胞外環境を維持し、血圧を保つのに必要である一方、高血圧をひきこす。

以上の両面性があるが、高所の生態に適応した生業やライフスタイルにおいては、自然な老化の促進はあるものの、生活習慣病には無縁であり、上記の良い面が優勢であったといえよう。しかし、ライフスタイルの変化、都市化や定住化にともなう生活の近代化により、生活習慣病を促進する逆の悪い面が問題になってきていると言えるのではないだろうか。長年の進化で勝ち得た遺伝的適応を文化の変容が凌駕したということもできよう。

6. おわりに—高地モデルと地球環境

ラダーク・ドムカルで多かった、高血圧と糖尿病および、境界型を有する住民に対し、2週間ごとに、村のヘルスセンターで、体重、血圧、万歩計の1年間のチェックを行いながら、中等症例については、少量の降圧剤、抗糖尿病薬を投与し、フォローした。約170人の住民が参加され、高血圧および、耐糖能の改善を統計的にも有意に認め

た。

糖尿病アクセル仮説を裏返して見れば、糖尿病を引き起こしても、従来の予防的な、自然に根ざしたライフスタイルにもどせば、糖尿病は改善し、予防できる可能性も高いということがいえるかもしれない

チベット・ヒマラヤ高所住民は、総じて主観的な幸福感が高いことが、ブータンや青海省の高齢者の調査で明らかになった²⁴⁻²⁶⁾。厳しい自然環境に暮らす高所住民は、民族間、家族やコミュニティの連帯、宗教を介した人々の心のつながりが保たれてきた^{27,28)}。しかし、グローバル化にともなう社会の急激な変化に翻弄されつつある²⁹⁾。ブータンは、国家的に、富よりも心の幸福に価値をおこうとする、Gross National Happiness³⁰⁾をかかげて、自然と調和しながら近代化の方向を模索している。

ブータンの生態や文化に合った地域ベースの健診の仕組みを作り、高齢者の生活習慣病の予防、生活機能維持、QOL向上をめざしたプロジェクトを、保健省と協力して開始した⁴⁰⁾。生態との共生の中で、生業が営まれ、コミュニティのネットワーク、「老人智」⁶⁸⁾や「とも生きの智慧」⁶⁹⁾が残っているなかで、コミュニティ・ベースの高齢者ケアデザインの策定にブータンと協力していく中で、日本も学ぶべきことがたくさんあるであろう。すでに、ブータンの保健省と日本の厚生省や、高知県の保健担当者との交流も始まり、ブータンの第11次国家五カ年計画に向けて協力が進みつつある⁷⁰⁾。

生活の近代化という現代の文明の中で暮らす我々は、現在のライフスタイルをどう見直せばよいのであろうか。それは、外なる自然に生かされた、内なる自然としての自分を折に触れ意識することではないだろうか。そのためには、自然と人との相互関係を理解することが重要と思われる。本稿では、高所環境への適応について、自然と人との相互作用環を眺めてきた。また、酸素、光、糖分、塩分、酸化ストレスなどについて、必要性和毒性の両面から理解しようとしてきた。まさに、リスクとベネフィットの相克、トレードオフ、最適化という視点に立ち、optimal aging^{71,72)}をいかに追求すべきかという考え方が必要である。

高所住民の生活習慣病の予防と彼らの高いQOLをいかに維持していくか、そして、われわれの生活習慣病の予防とQOLの向上に生かしていくかが今後の課題である。

謝辞

本研究は、総合地球環境学研究所プロジェクト「人の生老病死と高所環境－高地文明における医学生理・生態・文化的適応」(代表 奥宮清人)、日本学術振興会基盤研究(A)「コミュニティで支える高齢者ヘルスケア・デザイン－国際地域比較研究－」(代表 松林公蔵氏)、京都大学ブータン友好プログラム(世話人 松沢哲郎氏ら)の研究活動の一環で行われたものである。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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－糖尿病アクセル仮説(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.
- 4) Helen Pearson. Geneticists engineer marathon mice. online 23 2004. Nature. <http://www.nature.com/news/2004/040823/full/news040823-2.html>.
- 5) Papandero I, Cairns RA, Fontana L et al.: HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab* 3:187-197, 2006.
- 6) Hamanaka RB, Chandel NS: Mitochondrial reactive oxygen species regulate hypoxic signaling. *Curr Opin Cell Biol* 21:894-899, 2009.
- 7) IDF Diabetes Atlas. <http://www.diabetesatlas.org/2012.2.26>.
- 8) Fukushima M, Usami M, Ikeda M et al: 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, 2004.
- 9) Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG et al.: Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 300(24):2886-97, 2008.
- 10) James WP: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 263(4):336-52, 2008.
- 11) 佐々木裕之：エピゲネティクス入門. 岩波書店, 東京, 2005.
- 12) 柴田治編：高地生物学. 内田老鶴圃, 東京, 1996:10, 183-206.
- 13) Cameron K, Ghilambor, Raymond B et al: Are mountain passes higher in the tropics ? Jansen's hypothesis revisited. *Integrative & Comparative Biology* 46:5-17, 2006.
- 14) Fjeldsa J, Rahbek C: Diversification of tanagers, a species rich bird group, from lowlands to montane regions of South America. *Integrative & Comparative Biology* 46:72-81, 2006.
- 15) Gayden T, Cadenas AM, Regueiro M et al. The Himalayas as a directional barrier to gene flow. *Am J Hum Genet* 80:884-894, 2007.
- 16) West JB, Schoene RB and Milledge JS. High altitude medicine and physiology, Hodder Arnold, London, 2007: 51-252.
- 17) Yingzhong Y et al: Regulation of Body Weight by leptin, with special reference to hypoxia-induced regulation. *Internal Medicine* 45:941-946, 2006.
- 18) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y et al: Diabetes and Hypertension in Elderly Highlanders in Asia. *J Am Geriatr Soc* 58:1193-1195, 2010.
- 19) 奥宮清人, 坂本龍太, 石本恭子ほか：高所環境とグローバリゼーション—生活習慣病と老化の変容. ヒマラヤ学誌 11:2-10, 2010.
- 20) 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.
- 21) Gonzales GF, Gonez C, Villena A: Adrenopause or decline of serum adrenal androgens with age in women living at sea level or at high altitude. *Journal of Endocrinology* 173:95-101, 2002.
- 22) Askew EW: Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology* 180:107-119, 2002.
- 23) 大塚邦明, Tsering Norboo, 川崎孝広他：高所地域 Ladakh 住民に観察された認知機能の低下と、動脈硬化度の亢進：平地（日本）住民（25,211 例）と高所地域 Ladakh 住民（1,376 例）の比較. ヒマラヤ学誌 10:25-38, 2009.
- 24) Sakamoto R, Okumiya K, Ishine M et al. Subjective quality of life among the community-dwelling elderly in the Kingdom of Bhutan compared with those in Japan. *J Am Geriatr Soc* 59:2157-2159, 2011.
- 25) 松林公蔵（奥宮清人編）：第 5 章 青海省にみる老・病・死と生きがい—農（漢）牧（西藏の接点）（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, 2011:161-192.
- 26) Matsubayashi K, Kimura Y, Sakamoto R et al: Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinghai, China I: activities of daily living, quality of life and metabolic syndrome. *Geriatr Gerontol Int* 9(4), 333-341, 2009.
- 27) 月原敏博：チベット文化の核とアイデンティティ. ヒマラヤ学誌 2008; 9:17-41.
- 28) 小坂康之, Bhaskar Saikia, Tasong Mingki, Hui Tag, Tomo Riba, 安藤和雄, 奥宮清人：インド, アルナーチャル・プラデーシュ州における野生食用・薬用植物利用の特徴. ヒマラヤ学誌 12:101-116, 2011.
- 29) 山口哲由：ラダーク地域における村落の変容—山地における人と環境の結びつきに関する考察. ヒマラヤ学誌 11:78-90, 2010.
- 30) Ura K, Galay K: Gross national happiness and development. The Center for Bhutan Studies. Thimphu Bhutan 2004:347-374.
- 31) 山口哲由：山地における災害被害の変化—2010 年 8 月にインド北西部ラダーク管区で発生した集中豪雨災害をめぐる考察. ヒマラヤ学誌 12: 93-100, 2011.
- 32) 石川元直, 山本直宗, 山中学, 諏訪邦明, 宝蔵麗子, 中島俊, Tsering Norboo, 木村友美, 福富江利子, 奥宮清人, 松林公蔵, 大塚邦明：ラダーク豪雨災害避難住民におけるストレス

- 関連障害. ヒマラヤ学誌 12:7-14, 2011.
- 33) Beall CM: Two routs to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 8655-8660, 2007.
- 34) 諏訪邦明, 中嶋 俊, 石川元直ほか: ラダーク地域高所住民の肺高血圧に対する心電図と心臓超音波検査の有用性. ヒマラヤ学誌 13 53-60, 2012.
- 35) Baker P: The biology of high altitude peoples. Cambridge University Press, Cambridge, New York, 1978: 335-336.
- 36) Marticorena E, Severino J, Chavez A: Presion arterial sistematica en el nativo de la altura. *Archivos del Instituto de Biologia Andina* 2:18-26, 1967.
- 37) Zapata B, Marticorena E: Presion arterial sistematica en el individuo senil de altura. *Archivos del Instituto de Biologia Andina* 2:220-228, 1968.
- 38) 奥宮清人, 坂本龍太, 和田泰三ほか: 高所住民の耐糖能異常と血中ヘモグロビン値の関連—高所適応と生活変化の相互作用. *登山医学* 31:207-212, 2011
- 39) 石本恭子, 奥宮清人, 坂本龍太ほか: Brokpa と Unpa における血圧と年齢相関の比較. ヒマラヤ学誌 12:117-122, 2011.
- 40) 坂本龍太, 松林公蔵, 奥宮清人: ブータン・カリン高齢者健診予備報告. ヒマラヤ学誌 12:149-157, 2011.
- 41) 安藤和雄: メディカル・キャンプという手法—東ヒマラヤの地域研究におけるアクション・リサーチの可能性—. ヒマラヤ学誌 13:154-165, 2012.
- 42) Rivera C, Leon-Velarde F et al: Treatment of chronic mountain sickness: Critical reappraisal of an old problem. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 158: 251-265, 2007.
- 43) 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.
- 44) 安藤和雄, 石本恭子, 宇佐見晃一, 稲村哲也 (奥宮清人編): 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. (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: 61-89.
- 45) 月原敏博, 坂本龍太 (奥宮清人編): 天空の村, ラダーク—チベット文化に生きる健康と幸福 (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: 111-145.
- 46) 竹田晋也 (奥宮清人編): 高地から考える生老病死の環境学 (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: 205-231.
- 47) 木村友美, 松林公蔵, 坂本龍太ほか. 高所住民における食多様性と健康度との関連—青海省・ラダークにおける市街部と郡部での比較—. ヒマラヤ学誌 13:86-93, 2012.
- 48) Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG: Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 300(24): 2886-2897, 2008
- 49) Klein OL, Krishnan JA, Glick S, Smith LJ: Systemic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 27:977-987, 2010.
- 50) Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S et al: Hypoxia causes glucose intolerance in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1231-1237, 2004.
- 51) Cheng N, Cai W, Jiang M: Effect of hypoxia on blood glucose, hormones, and insulin receptor functions in newborn calves. *Pediatr Res* 41:852-856, 1997.
- 52) Raff H, Bruder ED, Jankowski BM: The effect of hypoxia on plasma leptinand insulin in newborn and juvenile rats. *Endocrine* 11:37-39, 1999.
- 53) Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemio* 160:521-530, 2004.
- 54) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H et al.: 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, 2008.
- 55) Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS et al.: Blood viscosity and hematocrit as risk factor for type 2 diabetes mellitus The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemio*

- 168:1153-1160, 2008.
- 56) Ogihara T, Asano T, Katagiri H et al: Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 46:794-805, 2004.
- 57) Nick Lane: Mitochondrial disease: Powerhouse of disease. *Nature* 440: 600-602, 2006.
- 58) Beall CM: Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative & Comparative Biology* 46:1-7, 2006.
- 59) Cheng K, Ho K, Stokes R et al: Hypoxia-inducible factor-1 α regulates beta cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest* 120:2171-2183, 2010.
- 60) Beall CM, Cavalleri GL, Deng L et al: Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci* 107:11459-64, 2010.
- 61) 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.
- 62) Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E et al: Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 329:75-78, 2010.
- 63) Simonson TS, Yang Y, Huff CD et al. *Science* 329:72-75, 2010.
- 64) Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC et al: Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 116:571-580, 2006.
- 65) 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).
- 66) 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* 12(9): 352-358, 2009.
- 67) Nick Lane: Cell biology: Power games. *Nature* 443:901-903, 2006.
- 68) 奥宮清人：「老人智」—生老病死と高地の視点からの覚え書き. *ヒマラヤ学誌* 11:201-211, 2010.
- 69) 奥宮清人：龍の国, プータンに学ぶ共生智（ともいきの智慧）. *ヒマラヤ学誌* 12: 143-148, 2011.
- 70) 坂本龍太：プータン王国における Village Health Worker. *ヒマラヤ学誌* 13:242-253, 2012.
- 71) Matsubayashi K et al: "Field medicine" for reconsidering "optimal aging". *J Am Geriatr Soc*. 59(8):1568-1570, 2011.
- 72) Matsubayashi K, Okumiya K: Field medicine: A new paradigm of geriatric medicine. *Geriatr Gerontol Int*. 12(1):5-15, 2012.
- 73) Monge C: Acclimatization in the Andes. The John Hopkins Press, 1948.
- 74) Groves BM, Droma T, Sutton JR et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658 m. *J Appl Physiol* 74:312-318, 1993.
- 75) Proceeding of the 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Mountain Medicine. Xining, China, 2011.