

中央アジア高地居住集団を対象にした人間生物学的研究

The Central-Asia High-Altitude Populations (CAHAP) Research Program

(Department of Experimental Evolutionary Biology, Unit of Anthropology, University of Bologna, Italy, and Department of Biological Evolution, University of Pompeu Fabra, Spain)

対象：①高地居住者 —キルギスタンのSary Tash村（3200m）、②低地居住者 —キルギスタンのTalas村（900m）、③低地居住者 —カザフスタン（ウイグル人）のPendjem村（600m）、④中間高度居住者 —カザフスタンのTien Shan山地・Keghen溪谷（2100m）。

目的："the objective of CAHAP is the study of (a) human adaptability to high altitude, (b) body composition, and (3) genetic variability, in central Asian mountain populations" that are one of the least-studied major populations in the world.

論文1 . Comas et al. (1998) Trading genes along the silk road: mtDNA sequences and the origin of Central Asian populations. *American Journal of Human Genetics*, 63: 1824-1838. 対象①②③④

論文2 . Perez-Lezaun et al. (1999) Sex-specific migration patterns in Central Asian populations, revealed by analysis of Y-chromosome short tandem repeats and mtDNA. *American Journal of Human Genetics*, 65: 208-19. 対象①②③④

論文3 . Facchini et al. (1997) Taste sensitivity to PTC and thyriod function (FT4 and TSH) in high- and low-altitude Kirghiz populations in the Pamir. *Human Biology*, 69: 97-106. 対象①②

論文4 . Facchini et al. (1998) Body composition in central Asia populations: fat patterning variation in the Kazakhs of the Tien Shan mountains and the Uighurs of Semericia. *American Journal of Human Biology*, 10: 241-247. 対象③④

論文5 . Fiori et al. (2000) Relationships between blood pressure, anthropometric characteristics and blood lipids in high- and low-altitude populations from Central Asia. *Annals of Human Biology*, 27: 19-28. 対象①②③④

<論文1>

Abstract. Central Asia is a vast region at the crossroads of different habitats, cultures, and trade routes. Little is known about the genetics and the history of the population of this region. We present the analysis of mtDNA control-region sequences in samples of the Kazakh, the Uighurs, the lowland Kirghiz, and the highland Kirghiz, which we have used to address both the population history of the region and the possible selective pressures that high altitude has on mtDNA genes. Central Asian mtDNA sequences present features intermediate between European and eastern Asian sequences, in several parameters-such as the frequencies of certain nucleotides, the levels of nucleotide diversity, mean pairwise differences, and genetic distances. Several hypotheses could explain the intermediate position of central Asia between Europe and eastern Asia, but the most plausible would involve extensive levels of admixture between Europeans and eastern Asians in central Asia, possibly enhanced during the Silk Road trade and clearly after the eastern and western Eurasian human groups had diverged. **Lowland and highland Kirghiz mtDNA sequences are very similar, and the analysis of molecular variance has revealed that the fraction of mitochondrial genetic variance due to altitude is not significantly different from zero.** Thus, it seems unlikely that altitude has exerted a major selective pressure on mitochondrial genes in central Asian populations.

検討する事柄1 . ミトコンドリアDNAコントロールレジョンにおける塩基配列を比較することによって、中央アジア集団の起源をさぐること。

→ヨーロッパと東アジアの中間的な特徴がみられた。その成立した過程としては（1）東アジア集団がヨーロッパに進出した？ヨーロッパ集団が東アジアに進出した？（2）アフリカを出た新人が世界に拡散する際に、中央アジアでヨーロッパ方面と東アジア方面に分岐した？（3）東アジアとヨーロッパ集団が成立した後で、その両者がシルクロード交易を通して混じり合うことで中央アジア集団が成立した？

検討する事柄2 . 低酸素分圧環境は、ミトコンドリアDNA遺伝子にとって選択圧であったか？
→あったとはいえない。

<論文2>

Abstract. Eight Y-linked short-tandem-repeat polymorphisms (DYS19, DYS388, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, and DYS393) were analyzed in four populations of Central Asia, comprising two lowland samples-Uighurs and lowland Kirghiz-and two highland samples-namely, the Kazakhs (altitude 2,500 m above sea level) and highland Kirghiz (altitude 3,200 m above sea level). The results were compared with mtDNA sequence data on the same individuals, to study possible differences in male versus female genetic-variation patterns in these Central Asian populations. Analysis of molecular variance (AMOVA) showed **a very high degree of genetic differentiation among the populations tested, in discordance with the results obtained with mtDNA sequences, which showed high homogeneity.** Moreover, a dramatic reduction of the haplotype genetic diversity was observed in the villages at high altitude, especially in the highland Kirghiz, when compared with the villages at low altitude, which suggests **a male founder effect in the settlement of high-altitude lands.** Nonetheless, mtDNA genetic diversity in these highland populations is equivalent to that in the lowland populations. The present results suggest **a very different migration pattern in males versus females, in an extended historical frame, with a higher migration rate for females.**

検討する事柄3 . 中央アジア集団における移住パターンは男女で異なっていたか？

→中央アジア集団を対象に、ミトコンドリアDNAの塩基配列とY染色体の塩基配列を同時に分析した結果、Y染色体で検討した場合には集団間の遺伝的多様性が大きかったのに対して、ミトコンドリアDNAで検討した場合には対象集団は遺伝的に均一であった。またY染色体で検討した遺伝的多様性は高地集団に於いて小さかったものの、ミトコンドリアDNAによって検討した結果ではそのような傾向がみられなかった。これらの結果から、中央アジア集団では主に移動していたのは女性であること、高地集団は、男性の始祖およびその子孫がが他集団の女性を受け入れながら成立してきたものであることが示唆される。

<論文3>

Abstract. PTC taste sensitivity distribution, determined using the Harris and Kalmus method, and analysis of thyroid activity using FT4 and TSH hormone assays were studied in a sample of 108 high-altitude subjects (3200 m) and in 90 lowlanders (900 m) from two different regions of Kirghizstan (Central Asia). All subjects were healthy Kirghiz males. In agreement with other available data on Kirghiz populations, a higher nontaster frequency was found in the high-altitude subjects. Furthermore, the results of our study indicate no association between thyriod function, PTC sensitivity, and age in both samples. No difference in thyriod function indicators was noted between highlanders and lowlanders.

検討する事柄4 . ヨウ素の少ない高地に住む集団では、フェルチオ尿素味盲の人が多いのではないか？

→キャベツやカリフラワーには甲状腺腫誘発物質が含まれている。

フェルチオ尿素と甲状腺腫誘導物質は生化学的に似ているために、フェルチオ尿素味盲の人は、甲状腺腫誘導物質も見分けられない？

→したがって、ヨウ素の欠乏した環境に生存する集団では、フェルチオ尿素味盲の人は甲状腺腫誘導物質を知らずに摂取することになり、より甲状腺腫になりやすい？

→フェルチオ尿素にたいする味覚の感受性は優性遺伝であり、食事に含まれるヨウ素と甲状腺腫誘発物質の量によってTとtの頻度が決まる？

検討する事柄5 . 高地に住む人々は、ヨウ素欠乏の有無にかかわらず甲状腺機能が低下するのではないか？

→高地環境への急性暴露では甲状腺機能が向上する？

→高地環境への慢性暴露で甲状腺機能が低下する（ラット）？

→ヨウ素の欠乏した食事を摂取する低地集団と高地集団では、低地集団において甲状腺腫が多かった（アゼス）。高地ではT4の感受性が上昇して、その生物学的必要量が少ないのではないか？

対象と方法

高地居住者（108人）と低地居住者（90人）を対象に、フェニチオ尿素味盲テスト（14段階の濃度）を実施し、さらにそのうちのそれぞれ78人、70人については甲状腺機能のテストを行った（血清中のfreeT4ホルモンとTSHの測定）。

結論

高地居住者の食生活にはヨウ素が絶対的に欠乏しているにもかかわらず、高地居住者は低地居住者に比べて甲状腺機能には差がみられなかったが、フェニチオ尿素味盲の割合は高かった。また、フェニチオ尿素味盲、年齢、甲状腺機能のそれぞれの間には関係がみられなかった。→高地ではF4の感受性が上昇するのか？

（尿中ヨウ素排泄量、ゴイターの有病率、食品中のヨウ素含有量分析などが必要。フェニチオ尿素味盲の出現頻度が高地に於いて高かったのは、400-500年前に高地に移り住んだ集団の遺伝構造を反映しているためである（Founder effect）とする説明。自然選択がおこるには時間が短すぎる？）

<論文4>

Abstract. Eleven anthropometric variables related to fat patterning were analyzed in two populations of Central Asia, the Kazakhs of the Tien Shan mountains (2100 m) and the Uighurs of the Semericia plains. Subjects were healthy unrelated males, 122 Kazakhs and 79 Uighurs, 19-65 years. Comparisons were done with a preliminary analysis of variance and then by covariance analysis, taking into account the influence of age. The Uighurs, independently of age, show higher values than Kazakhs for all of the characteristics related to fat patterning, but principal components analysis suggests a similar somatic structure in the two samples. The presence of lower adiposity in the Kazakhs than in the Uighurs could be related to stress, probably associated with nutrition and lifestyle in a mountain environment.

検討する事柄6. 異なった環境条件、異なった生活習慣のもとに暮らすTien Shan 山地のカザフ人と、Semericia 平原のウイグル人を対象に、体脂肪の分布パターンを比較する。

- －体重、皮脂暑の合計、体脂肪率が同じ個人であっても、皮下脂肪の分布は異なっている可能性がある。
- －皮下脂肪の分布は、個人の栄養状態を評価する際に大切なこともある。
- －体幹部に付いた脂肪は、外部気温変化による影響を緩和する。
- －なにしろ、中央アジアにおける研究は全くない。

対象と方法

伝統的な牧畜を生業とするカザフ人（122人・男性）と、小麦、米、ソルガム、ミレットを耕作するウイグル人（79名・男性）を対象に、11の生体計測指標（体重・身長・5つの皮脂厚、4つの周囲）を計測し、BMI、4つの皮脂厚比、2つの周囲比を計算した。上腕の筋断面積と脂肪断面積を推定した。

結論

皮脂厚、上腕脂肪断面積などの計測値／推定値は、カザフ人がウイグル人よりも小さかった。平均としては、ウイグル人の方が四肢に比べて体幹部に脂肪が多い結果が得られたが、カザフ人ではその傾向が年齢とともに強まったのに対し、ウイグル人ではそうではなかった。これは寒冷な環境に対する適応ではないか？全体にカザフ人のほうがウイグル人より、脂肪が少なかった。これは山地環境に由来する貧弱な栄養生態と、夏に行う移牧を含む労働負荷の高い生業に起因するのであろう。

（食事調査や生活時間調査、エネルギー消費量のデータがあればもっと実証的になる）

<論文5>

Abstract. We studied the relationships between blood pressure, anthropometric characteristics and blood lipids in 72 low altitude (LA) Uighurs (600 m), 91 LA-Kirghiz (900 m), 117 medium altitude (MA) Kazakhs (2100 m) and 94 high altitude (HA) Kirghiz (3200 m). All subjects were male and had a similar age (p = ns, ANOVA; range for all 374 subjects: 18-66 yr). Body

weight (Wt); body mass index (BMI) and the sum of four skinfolds (4SF) were significantly lower in HA-Kirghiz than the remaining groups (p < 0.0005, p < 0.0005 and p < 0.05 respectively, ANOVA). However, no difference was found in body fat distribution as detected by waist:hip circumference (WHR) and triceps:subscapular skinfold ratios (TSR; p = ns, ANOVA). Stage 1 hypertension was detected in 18% of LA-Uighurs, 2% of LA-Kirghiz, 4% of MA-Kazakhs and 1% of HA-Kirghiz; stage 2 hypertension was detected in 2% of LA-Uighurs and none of the remaining groups; no subject had stage 3 hypertension (The Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 1997). Blood cholesterol (CH) and triglycerides (TG) did not differ between groups (p = ns, ANOVA). The relationships between systolic (SBP) or diastolic (DBP) blood pressure and age, Wt, BMI, 4SF, WHR, TSR, CH and TG were independent from altitude (p = ns, ANCOVA). In the pooled sample (n = 374), age explained 1 and 3% of SEP (p < 0.05) and DBP (p < 0.005) variance respectively, Wt was the best predictor of SEP and DBP explaining 11 and 10% of their variance respectively (p < 0.0001) and CH explained 5% of DBP variance (p < 0.0001). In conclusion, hypertension is more frequent in LA- than MA- and HA-subjects from Central Asia. However, anthropometric characteristics and blood lipids do similarly contribute to explain blood pressure in these subjects.

検討する事柄7. 中央アジア集団を対象にして血圧・血清脂質・生体計測指標の関係を検討する。対象集団には低地集団と高地集団がある（高地集団には高地環境に対する遺伝的適応は無いという前提）ために、環境条件の違いが、血圧・血清脂質・生体計測指標の関係性に及ぼす影響を検討することができる。

対象と方法

低地居住ウイグル人72名、低地居住キルギス人91名、中地居住カザフ人117名、高地居住キルギス人94名、18-66歳の男性を対象に、収縮期血圧・拡張期血圧・空腹時血漿コレステロール、トリグリセリド、ヘモグロビン、ヘマトクリットを測定し、生体計測を行った。

結果

1. 体重・BMI・皮脂厚は、高地キルギス集団が他集団より低かったが、体脂肪の分布には差がみられなかった。
2. 高血圧（Stage 1）低地ウイグル人18%、低地キルギス人2%、中地カザフ人4%、高地キルギス人1%；高血圧（Stage 2）低地ウイグル人2%；高血圧（Stage 3）なし。
3. コレステロールとトリグリセリドには集団間差なし。
4. 血圧と、年齢・血清脂質指標・生体計測指標との関係性は、標高に影響されていなかった。
5. 全ての対象者をあわせて分析すると、収縮期血圧、拡張期血圧における集団内変動のそれぞれ1%、3%が年齢によって説明され、11%、10%が体重によって説明された。

結論

高血圧は標高の低い集団においてより頻繁にみられた。また、生体計測値と血清脂質指標も血圧の説明因子だった。（ウイグル人において文化変容が最も進んでいる。標高がたかいと血圧が低いのは生物学的順化？）

<これまでのまとめ>

中央アジアにおけるウイグル、キルギス、カザフという3つの民族集団は、遺伝的な背景を共有する近隣集団である。その遺伝的特徴は、ヨーロッパ集団と東アジア集団の間ともいべきものであり、この背景にはシルクロード交易の歴史に於いて、中央アジアにおいて東アジア集団とヨーロッパ集団の交流に伴う集団の交配がすすんだことが予想される。その後、主に女性が移動することによって集団構造の変異が進行したと考えられるが、キルギスの高地居住者に男性を始祖とするfounder effectが観察され、人々が高地に移り住んだのはそれほど昔ではないかもしれない。今日、高地集団のほうが栄養生態学的な負荷が大きいと考えられ、その影響はいくつかの生体計測指標に観察された。一方、ウイグルの低地居住集団では近代化の影響もみられ、その因果関係は明らかではないものの、血圧の高い個人がより頻繁に観察される。

- ①キルギスタンのSary Tash村（3200m）
- ②キルギスタンのTalas村（900m）
- ③カザフスタン（ウイグル人）のPendjem村（600m）
- ④カザフスタンのTien Shan山地・Keghen溪谷（2100m）

