

症がガンやいろいろな慢性疾患の原因になっていくということが最近わかり始めています。そういうことから考えでも清潔であるということは長生きには非常に重要ではないかと思えます。

### 理想的肥満度

肥満は、糖尿病をはじめ、いろいろな病気の原因になります。肥満は生活習慣病の一番の原因です。太っているとなれば高血圧の原因になったり、痛風の原因の高尿酸血症になったり、糖尿病や耐糖能異常、血清脂質の異常や血液がドロドロになるといったことがあり、そういうことが動脈硬化や虚血性心疾患、脳卒中などの原因になるということはよく知られている事実です。私が行った研究ですが、肥満度（BMI）と血圧の関係をみました。男女合わせて6万人以上の方のデータをとったのですが、BMIが大きくなればなるほど血圧は高くなります。これははっきりしています。つまり肥満にな

ればなるほど、ほぼ直線的に血圧は上がってきます。

では、体重を減らした時ではどうかですが、体重が1kg減ると、収縮期血圧では1mmHg位減ります。体重を10kg減らすと血圧は10mmHg位減ることになります。体重を減らせば血圧も下がるということがよくわかります。これも6万人以上のデータから計算したものです。

肥満はガンの原因でもあります。特に乳ガンや大腸ガンが肥満と関連するということはよく知られています。発ガン物質は脂肪に溶ける作用を持つものが多いので、脂肪が体内に沢山あるほど発ガン物質も体内に溜まりやすいということになります。それだけではなく、脂肪が溜まることによって性腺が刺激され、それが生殖器に関連するような部分のガンになります。

昔は、脂肪組織は何もしない、エネルギーを蓄えておくだけの組織だといわれていましたが、男性ホルモン、女

性ホルモンに変換させるような作用を持っていたり、食欲を抑えるようなホルモンを出したりと、いろいろな働きが最近わかってきました。しかし、そういう組織が過剰にあると性ホルモンの異常や、沢山の脂肪食を食べることによって消化管に負担を与えたりして、消化器のガンを起こしてくることもあります。

一方、痩せているとどうかといいますが、ラットの食事を制限して寿命がどれだけ変化するかを見ました。無制限に自由に食べさせる群と、7割位に食事制限をした群とを比べてみますと、食事制限をした群で平均寿命がぐっと延びました。平均寿命だけでなく最大寿命も延びました。寿命を延ばす方法は今までいろいろと研究されていますが、この食事の制限というのが唯一確立された方法だと言われています。ただ、これがはっきりしているのはネズミや小動物だけで、人間ではまだ全然わかっていません。アメリカの国立老

スをかけないと強い日差しの中では物が見られません。分厚い皮下脂肪は寒さに強く、低い鼻は寒い所でも凍傷になりにくいのです。厚いまぶたは寒さや紫外線から眼球を守ります。人類が農耕生活を始めたのはここ2千年くらい前で、その前の何十万年という期間はずっと獲物をとって暮らしていました。沢山獲物がとれた時には沢山食べてお腹の中に脂肪を蓄え、飢餓の時に備えるという能力は生存するために非常に重要でした。長い胴体は脂肪を沢山蓄えるのに適しています。反対に短い手足、低い背丈は体表面積が少なく、エネルギーの損失が少ないです。そして忍耐力。こういう全てが過酷な条件下での生存に適した素因であります。白人の人たちは高温や紫外線に耐えられないのでヨーロッパに限られて住み、黒人の人たちは寒冷に耐えられないのでアフリカや熱帯の地域にしか基本的には生活できなかったのです。ところが我々モンゴロイドと呼ばれる黄色人

種の人たちはどんな環境でも耐えられます。1万年前位の氷河期時代にシベリアとアラスカの間ベーリング海峡が凍結して渡れるようになる、我々の祖先は歩いて渡り、一部の人たちはアラスカに残ってエスキモーになり、一部の人たちはずっと南の方まで下ってアマゾンまで行ってその熱帯雨林の中で生活しました。このようにどんな環境でも耐えられるという特徴があるのは我々モンゴロイドだけです。特に日本人の場合は「節約遺伝子」つまりエネルギーを余分に使わずに済むような遺伝子を持っている人が半分近くいます。

また、日本人のライフスタイルも長生きの要因ではないかといわれています。日本独特の食生活、食習慣である和食は、世界で一番の健康食ではないかと私自身も思っています。和食の欠点もあります。例えばカルシウムが摂り難いとか、塩分が沢山入ってしまうとかです。しかしそれらを考えても脂

肪摂取量が先進国の中で一番飛びぬけて低いです。他の先進国では、脂肪摂取量がエネルギーの比率にして30%を超えている国がほとんどで、40%近くになっている国もあります。そんな中で日本人の場合は20〜26%位です。和食にはご飯に汁物、主菜、副菜とパターンが大体決まっています。ご飯で穀物がある程度一定の量が入り、主菜という形でたんぱく質が入るといって食生活が非常に長寿に適しているのではないかと考えられています。

そして緑茶をよく飲みます。緑茶のカテキンが動脈硬化やガンを防いでいるのではないかと言われています。

また、日本人は清潔好きで、運動意欲が高いです。清潔好きということは大事な要素です。今、感染症が恐れられています。胃潰瘍や胃ガンはピロリ菌という菌で起こってくるということ、菌という菌で起こってくるということ、菌が知られていますし、肝臓ガンや肝硬変がウイルスで起こってくるということとは良く知られている事実です。感染

# 高齢者の健康と栄養

## 〜栄養の管理と評価〜

国立長寿医療センター研究所 疫学研究部 部長 下方 浩史

平成十六年七月

第34回栄養学連続講義より

### 日本人はなぜ長生きか？

日本人は世界で一番の長生きです。男性の場合はどうもアイスランドに抜かれたようですが、女性は文句なしに世界で一番長生きです。どうして長生きかということいろいろと考えてみますと、先ず、乳幼児の死亡率が低いということがあげられます。子どもの医療が非常に発達しています。

高齢者に対する医療費制度が比較的整備されているということもあげら

れます。アメリカのような医療先進国でも、高齢者が医療費の心配をして病院にかかれないう状況が沢山あります。つまり保険制度があまり整備されていがないため、ものすごく高い医療費がかかり、白血球などになると全財産が無くなるというケースもよくあることです。本当に全財産が無くならないとアメリカでは国から医療費の補助が出ません。このようなことに比べると日本は安心して医療機関にかかることができます。また、高齢者の勤労意欲が高く、働けるうちは働くという考

え方の高齢者の方が非常に多いです。積極的に社会に参加することによつて

生き生きとした生活を送っている方が多い、貧富の差が比較的少ない、という特徴もあります。

また、日本人は遺伝的な特徴があるのではないか、つまり持久力が非常に高いのではないかといわれています。皆さん自分を鏡で見てください。黒い髪、黒い瞳、分厚い皮下脂肪、低い鼻、厚いまぶた、長い胴体、短い手足、低い背丈、忍耐力、これらに当てはまる方が随分おられると思うのですが、こういう特徴は過酷な条件の中で生存するには非常にふさわしいものなのです。黒い瞳は紫外線から眼を守ります。白人の青い目は紫外線に弱く、サングラ

# 高齢者における サプリメントの利用状況

今井具子 国立長寿医療センター  
疫学研究部  
Imai, Tomoko

安藤富士子 国立長寿医療センター  
疫学研究部  
Ando, Fujiko

下方浩史 国立長寿医療センター  
疫学研究部  
Simokata, Hiroshi

## はじめに

サプリメント(dietary supplement)は栄養補助食品ともいわれ、現在ではコンビニエンスストア等で簡単に購入することができる。その背景からは不規則な食生活への懸念、ストレスの増加、生活習慣病への不安、健康長寿への切実な願いなど、現在の社会状況が読める。健康食品による健康被害の報告も少なくないこと、サプリメントによる栄養素の過剰摂取の危険性が危惧されていることなど、利用者が増えるにつれサプリメント利用状況を把握する必要性は増大してきていると思われる。

## サプリメントとは

サプリメントの定義はむずかしい。2001年の厚生労働省の通知により個別許可型の特定保健用食品と規格基準型の栄養機能食品をまとめて保健機能食品と総称するようになった。保健機

能食品には通常の食品形状をとらない錠剤、カプセル等の食品も含まれており、これをサプリメントととらえることができる。アメリカでは1994年に健康補助食品、健康、健康教育に関する法令(DSHEA)が制定され、サプリメントはビタミン、ミネラル、ハーブ類等の栄養成分を含む通常の食品形状をとらないものとされた。国際的には1997年のCodex委員会でビタミン、ミネラル剤の規格の検討がなされている。

## ●国内外のサプリメント利用状況

日本では平成13年度国民栄養調査でビタミン・ミネラルの利用状況が調査された。これによると、ふだん錠剤、カプセル、顆粒、ドリンク状のビタミンやミネラルを利用しているのは女性23.6%、男性17.0%であり、60%以上の人々が毎日利用していた。60~69歳の男性22.9%、

女性33.4%、70歳以上の男性25.3%、女性27.7%と、高年齢層では中年層や若年・青年層より利用者の割合が高い。ビタミン・ミネラルを利用する理由は約60%が「病気の予防・健康増進のため」、約30%が「不足している栄養成分を補給するため」であった。

アメリカ全国健康調査(NHANES III)によると過去1カ月間のビタミン、ミネラル剤利用者の割合は約40%である<sup>1)</sup>。ビタミン、ミネラル剤以外のサプリメントが300種類以上も報告されており、にんにく製品、レシチンの利用者が多い<sup>2,3)</sup>。ハーブ類は「健康のため、または健康によいと思われるため」利用するものが多く、工業的に精製された医薬品よりも植物性製品のほうがより自然であると考えられている。他の調査でもビタミン・ミネラル剤あるいはハーブなどを含むサプリメントの利用者の割合は40~80%程度<sup>2,4,5)</sup>で、女性の利用者の割合が高いという報告が多い。

National Health Interview Survey(NHIS)によるとビタミン剤のなかで利用者の割合が高いものは、1.総合ビタミン、2.ビタミンC、3.カルシウム、4.ビタミンEとビタミンAであり<sup>6)</sup>、ほかにも同様の報告がある<sup>4,5)</sup>。

Stewartら<sup>7)</sup>によると、52.4%の利用者が調査時点で1種類のサプリメントを利用している

一方、0.9%の利用者が5種類以上、最高では14種類を利用しており、最高20種類以上という報告もある<sup>4)</sup>。

サプリメント利用者は高齢、教育歴が高い、健康や食生活に対する関心が高い、BMIが適当、喫煙率が低い、適度な飲酒習慣であるなど、生活習慣に多くの特徴がみられる<sup>3,4,6)</sup>。しかし高齢者のサプリメントの利用実態を詳細に検討した研究はきわめて少ない。

以上いくつかの文献からサプリメントの利用状況をまとめてみたが、サプリメント利用者の割合、サプリメントの種類、利用数等は、サプリメントの定義、範囲、対象とする調査期間、データの収集方法等が異なるため比較するのは容易でない。

サプリメントを利用すると特定の栄養素を手軽に摂取できる反面、栄養素の過剰摂取の問題が生じる。前述のStewartらはビタミン剤摂取者のなかにはビタミンB類、C、E、ナイアシン、パントテン酸を栄養所要量の10倍以上摂取しているものがあると報告しており、ほかにもいくつかのビタミン(ビタミンAも含む)・ミネラル(鉄、亜鉛など)の過剰摂取が報告されている<sup>8,9)</sup>。ビタミンA、B<sub>6</sub>、D、ナイアシンの過剰摂取による過剰症はよく知られているが、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub>、Eなどの長期にわたる過剰摂取による健康被害については明確にされて

いない部分が多い。サプリメントによる栄養素の過剰摂取、栄養のアンバランス、医薬品との相互利用による中毒・健康被害の危険性についての報告もみられる。サプリメント利用者は、食品からの栄養素等摂取量も多い傾向がみられ、食品のみで栄養所要量を十分満たしていたという報告もある<sup>3,6,8,9)</sup>。

### ● 国立長寿医療センターでの調査

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年より無作為抽出した40歳以上の地域住民を対象に「老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」を行っている。この調査は医学・運動・心理調査等も含む広範な調査である。NILS-LSA第二次調査(2000年4月から2002年5月まで実施)では栄養補助食品頻度調査でサプリメントの利用状況を調査した。結果の概要はホームページ(<http://www.nils.go.jp/index-j.html>)に掲載しているが、ここでは65歳以上の高齢者のサプリメント利用状況をまとめてみた。

この調査ではサプリメントは、錠剤、カプセル等、通常の食品形状ではないものとし、ビタミン類、ミネラル類、脂肪酸類、アミノ酸類、食物繊維類、5訂日本食品標準成分表記載外のその他の有効成分を含むもの(以下その他の有効成分類と記

載)、栄養成分添加医薬品類に分類している。

栄養補助食品調査票には過去1年間に利用したサプリメントの名称、1回量、頻度を記録してもらい、管理栄養士が面接で内容を確認した。サプリメントには食品成分表のような栄養素のデータベースがないため、対象者が持参した製品のラベル、発売元・製造元から得た情報、インターネット等を参照して成分表を作成した。第二次調査では40~82歳の男女2,259名が栄養補助食品頻度調査に参加した。65歳以上の高齢者は853人(平均年齢72.0±4.4歳)で、参加者の40%弱にあたる。

高齢者の過去1年間のサプリメント利用割合は男性(50.6%)より女性(62.2%)が高く(表1)、男女とも中年よりも利用者の割合が少なかった。種類別では、その他の有効成分類の利用者がもっとも多く、そのなかではドリンク剤、複数の栄養成分が含まれているもの、ローヤルゼリー、クロレラ、にんにく卵黄等の利用が多かった。ビタミン類利用者では約半数が総合ビタミン剤、20%がビタミンE剤、15%がビタミンC剤を、ミネラル類利用者では、半数以上がカルシウム剤、15%がマグネシウム剤を利用していた。その他の有効成分類、ビタミン類、ミネラル類は女性の利用者が多かった。またサプリメントを利用していた者ではサプリメント

表1 65歳以上のNLS-LSA参加者のサプリメント利用状況

	男性(n=425)		女性(n=428)	
	人	%	人	%
総栄養補助食品	215	50.6	266	62.2
ビタミン類	116	27.3	139	32.5
ミネラル類	12	2.8	33	7.7
脂肪酸類	5	1.2	3	0.7
アミノ酸類	0	—	3	0.7
食物繊維類	1	0.2	2	0.5
その他の有効成分	147	34.6	185	43.2
栄養成分添加医薬品	33	7.8	24	5.6

平均摂取数は2.1種類、最多者は過去1年間に14種類(NLS-LSA全体では40歳代女性の53種類が最多)を利用していった。

従来の食品形状の食品から摂取される栄養素量を考えると、サプリメントからのエネルギー、たんぱく質、脂質の摂取量は少なく、ビタミン類摂取量は多かった(表2)。一般的に食品からの栄養素摂取量はビタミンCや鉄を除くと男性のほうが多い。しかしサプリメントからの摂取量は女性のほうが多い栄養素が数多くみられた。各栄養素の平均値を参加者全体で求めると、いずれの栄養素も一般の食品の摂取量分布のような正規分布ではなく、最頻値、50パーセントイルは0、90%~99%パーセントイル、最高値は極端に高いといういびつな分布を示していた。サプリメントからの摂取量が許容上限摂取量(UL)を超えている参加者はビタミンA・5人、ビタミンB<sub>6</sub>・5人、ナイアシン・43人、マグネシウム・

2人であり(中年では鉄の摂取量がULを超えている参加者もあった)、栄養素の過剰摂取が懸念された<sup>10)</sup>

## これからのサプリメントの役割

生活習慣病の予防や長寿に有効であるとされる栄養成分は数多く報告されており、サプリメントとして摂取されているものも多い。しかし科学的根拠が明

確なものは少ない。ビタミン類に限っても、心疾患予防にビタミンE等の抗酸化ビタミンを摂取するとよいという報告があるが、野菜や果物のがん予防効果を否定する報告や、ビタミンEの心筋梗塞予防効果を否定する報告もみられる。

米国対がん協会では2002年にがんの種類別に栄養、運動等によるがん予防の有効性についてのガイドラインを発表している。ガイドラインでは予防効果に確実な根拠があるものをA1、おそらく有効であるものをA2、有効な可能性があるものをA3、十分な根拠がないものをB、有効性がないという根拠があるものをC、有害であるという根拠があるものをDとしている。これによると野菜や果物はA2またはA3、ビタミン剤、ミネラル剤はA3であ

表2 サプリメントを利用している65歳以上のNLS-LSA参加者のサプリメントからの主な栄養素摂取量

栄養素	男性(n=215)	女性(n=266)
エネルギー(kcal)	3±14	8±28
たんぱく質(g)	0.1±0.7	0.3±1.6
脂質(g)	0.1±0.6	0.2±1.1
カルシウム(mg)	18±74	34±131
マグネシウム(mg)	9±63	9±64
鉄(mg)	0.3±1.6	0.6±2.9
ビタミンA(IU)	229±910	182±865
ビタミンD(IU)	8±34	13±56
ビタミンE(mg)	33.0±91.2	30.6±77.4
ビタミンB <sub>1</sub> (mg)	12.14±29.70	12.33±25.49
ビタミンB <sub>2</sub> (mg)	2.09±4.94	2.50±6.28
ビタミンB <sub>6</sub> (mg)	7.94±21.94	9.38±21.94
ビタミンB <sub>12</sub> (mg)	122.7±352.0	115.4±333.9
ナイアシン(mg)	8.9±21.5	8.6±20.2
ビタミンC(mg)	103±531	107±368

る。つまり現段階ではがん予防についてはビタミン、ミネラル剤の確実な科学的根拠が確立していない。サプリメントを生活に取り入れる場合は、最新の研究成果に注目してその有効性を常時見直す必要があるだろう。

## おわりに

高齢者は食品からの栄養素摂取が限定されることがあり、サプリメント利用が有効な場合もある。しかし国内外のサプリメントを取り巻く環境を眺めると、高齢者の利用状況の報告が少なく実態の把握が困難なこと、サプリメントの定義、有効性、健康被害の危険性に対する情報が少ないことなどから、慎重に対応する必要があるといわざるをえない。

## 文献

- 1) Kim, I., Williamson, D.F., Byers, T., Koplan, J.P.: Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am. J. Public Health*, 83 (4) : 546-550, 1993.
- 2) Balluz, L.S., Kieszak, S.M., Philen, R. M., Mulinare, J.: Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Fam. Med.*, 9(3) : 258-262, 2000.
- 3) Radimer, K.L., Subar, A.F., Thompson, F.E.: Nonvitamin, nonmineral dietary supplements: issues and findings from NHANES III. *J. Am. Diet. Assoc.*, 100(4) : 447-454, 2000.
- 4) Newman, V., Rock, C.L., Faerber, S., Flatt, S.W., Wright, F.A., Pierce, J. P.: Dietary supplement use by women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J. Am. Diet. Assoc.*, 98(3) : 285-292, 1998.
- 5) Foote, J.A., Murphy, S.P., Wilkens, L. R., Hankin, J.H., Henderson, B.E., Kolonel, L.N.: Factors Associated with Dietary Supplement Use among Healthy Adults of Five Ethnicities: The Multiethnic Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.*, 157 : 888-897, 2003.
- 6) Slesinski, M.J., Subar, A.F., Kahle, L. L.: Dietary intake of fat, fiber and other nutrients is related to the use of vitamin and mineral supplements in the United States: the 1992 National Health Interview Survey. *J. Nutr.*, 126(12) : 3001-3008, 1996.
- 7) Stewart, M.L., McDonald, J.T., Levy, A.S., Schucker, R.E., Henderson, D.P.: Vitamin/mineral supplement use: a telephone survey of adults in the United States. *J. Am. Diet. Assoc.*, 85(12) : 1585-1590, 1985.
- 8) Rock, C.L., Newman, V., Flatt, S.W., Faerber, S., Wright, F.A., Pierce, J.P.: Nutrient intakes from foods and dietary supplements in women at risk for breast cancer recurrence. The Women's Healthy Eating and Living Study Group. *Nutr. Cancer*, 29(2) : 133-139, 1997.
- 9) American Dietetic Association: Position of the American Dietetic Association: food fortification and dietary supplements. *J. Am. Diet. Assoc.*, 101(1) : 115-125, 2001.
- 10) 今井具子:平成14年度厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業「地域住民における栄養評価の新たなストラテジ——臨床および環境因子との関連——」報告書, 30-51, 2003.

\* \* \*

## 体脂肪分布と合併症，身体活動量， フィットネスの関連

下方浩史\*，小坂井留美\*，北村伊都子\*，安藤富士子\*

### はじめに

中年になって腹が大きくなる中年太りを自覚している人は多いであろう。日本語には「太っ腹」という表現がある。いわゆる「太っ腹」は腹部が大きく肥大していることを指しているが、度量の大きい様子を示す表現でもある。典型的な中年太りは、手足はあまり太くならず、腹だけがどんどん出てくるというものであり、この「太っ腹」に相当する。このような体型の肥満は中年期の男性によくみられるが、女性でも更年期以後、女性ホルモンの分泌が低下するとやはり男性の場合と同じような腹だけが出てくる腹部を中心とした肥満が多くなる。従来、肯定的な意味合いで使われることが多かった「太っ腹」が、現在では多くの疾患の要因となることがわかってきた。

肥満は体脂肪が過剰に蓄積した状態ともいえるが、体脂肪の絶対量だけでなく、その分布が健康と大きくかかわっている。つまり体重から計算した肥満度などからみると、同じ程度の肥満であっても、脂肪のつき方によって、生活習慣病を中心とするさまざまな疾病のリスクにつながる危険な肥満と、健康にはあまり危険ではない肥満がある。危険な肥満は腹部に脂肪が集中する肥満で、これを腹部型の肥満という。逆に殿部や大腿部に脂肪がついて腹部にはあまりつかない殿部大腿部型の肥満では、生活習慣病などの発生率は低く

なっている<sup>1)</sup>。

肥満，高血圧，高脂血症，糖尿病の4つの組み合わせは「死の四重奏」と呼ばれる。また肥満者におけるインスリン抵抗性に基づいた耐糖能異常，高インスリン血症，脂質代謝異常，高血圧症をきたす一連の症候群を危険因子重積症候群 (Multiple Risk Factor Syndrome)あるいは「症候群X」ということがある<sup>2)</sup>。これらの概念の背景には、腹部型の脂肪分布がある(図-1)。体脂肪分布が重要な発症因子である、もしくは病態に関連していることが報告されている疾患・病態には、糖尿病，耐糖能異常，高脂血症，高血圧，虚心性心疾患，脳血管障害，乳癌，卵巣癌，子宮体癌，胆嚢疾患，痛風，高尿酸血症，多血症，関節障害，月経異常，不妊症，女性多毛症，多嚢胞性卵巣症候群，呼吸障害，睡眠時無呼吸症候群，脂肪肝などがある。これらの1つ1つについて検討していくことは、紙面の都合上不可能なので成書を参考にしていきたい<sup>1)</sup>。

これら腹部型体脂肪分布に起因する疾患は遺伝的な素因に左右される部分も多いが、重要なのは減量や禁煙など、ライフスタイルを変えることにより、ある程度は予防，治療できることである。

### 腹部型肥満になぜ生活習慣病が多いのか

腹腔内の脂肪組織は門脈を介して直接肝臓へとつながっており、血行からみると肝臓から遠く離れている皮下脂肪とは大きく異なっている。皮下

\* 国立長寿医療センター研究所疫学研究部



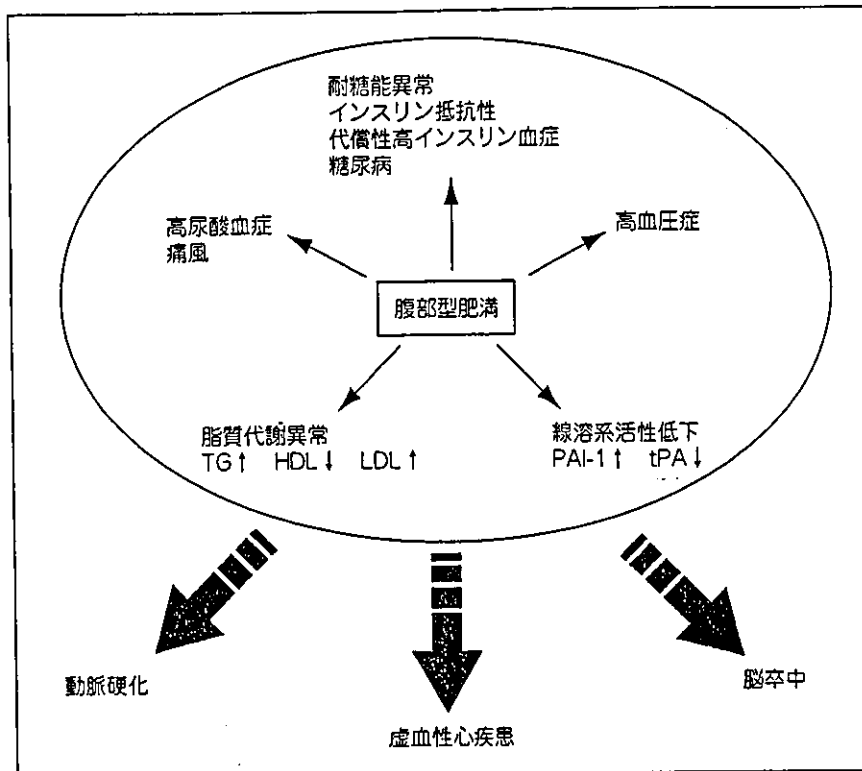


図-1 腹部型肥満を中心とした危険因子重積症候群(Multiple Risk Factor Syndrome)の病像

脂肪から動員された脂肪は、末梢静脈、心臓、肺動脈、肺静脈、再び心臓そして動脈を経由し、一部だけが肝臓へ到達することになる。一方、腹腔内脂肪組織から肝臓へ脂肪が動員される場合には、門脈を通して直接、肝臓へ到達し、脂肪は迅速にまた効率よく肝臓で利用されることになる。腹腔内に脂肪が蓄積されるのは、エネルギーを保存するには好都合なのである。また手足に脂肪がたまると、筋肉の発達するスペースがなくなる。しかし女性では腹腔内に脂肪が多く蓄積すると妊娠して子宮が大きくなるスペースが足りなくなるので、筋肉の発育に邪魔になっても殿部や大腿部に脂肪をためることになる。男性ホルモンは筋肉を発育させ、腹部に脂肪を蓄積するように、女性ホルモンは殿部や大腿部に脂肪をためるように働くと考えられる。

人類は何十万年と獲物を追って暮らす狩猟生活を送ってきた。安定した食糧供給が得られる農耕や牧畜が行われるようになったのは、人類の歴史からするとごく最近のことである。大きな獲物が捕れられれば大量に食べて、獲物が捕れないとき

に備えるという飽食と飢餓を繰り返す狩猟生活では、過剰なエネルギーを効率よく腹部に脂肪として蓄積できる能力は、生存のためには非常に有利なものだったのであろう。何十万年もの長期にわたって、こうした能力を遺伝素因としてもつ人が生存に適応し、遺伝素因をもたない人が淘汰されてきた。

しかし、生存に適した能力として選択されてきた素因は、現代の飽食の時代には、かえって健康を害する原因となってきた。腹腔内の脂肪は門脈を介して直接肝臓に入り、肝臓から全身に脂質を送り込み高脂血症をきたす。また、組織のインスリン抵抗性が高くなり糖尿病を引き起こすことになる。これが血圧を引き上げる原因にもなり、その結果多くの生活習慣病を発症させる。

**体脂肪分布の分類方法**

体脂肪分布のパターンの分類には、代謝障害をきたしやすいタイプの体脂肪分布として、図-2のように Abdominal obesity (腹部型肥満)、生活習

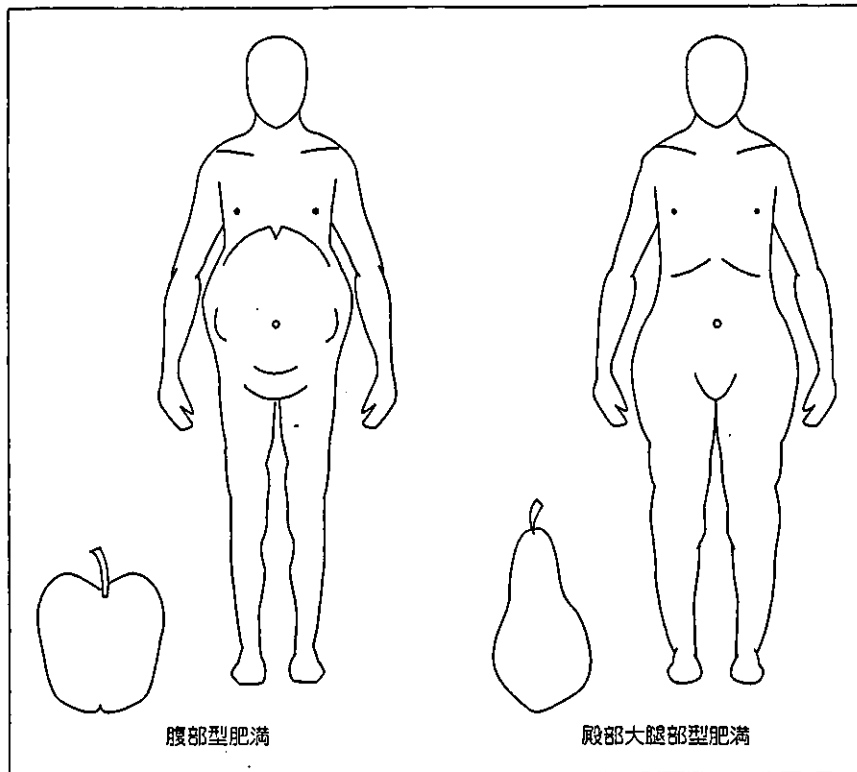


図-2 腹部型肥満と殿部大腿部型肥満(文献1より引用)

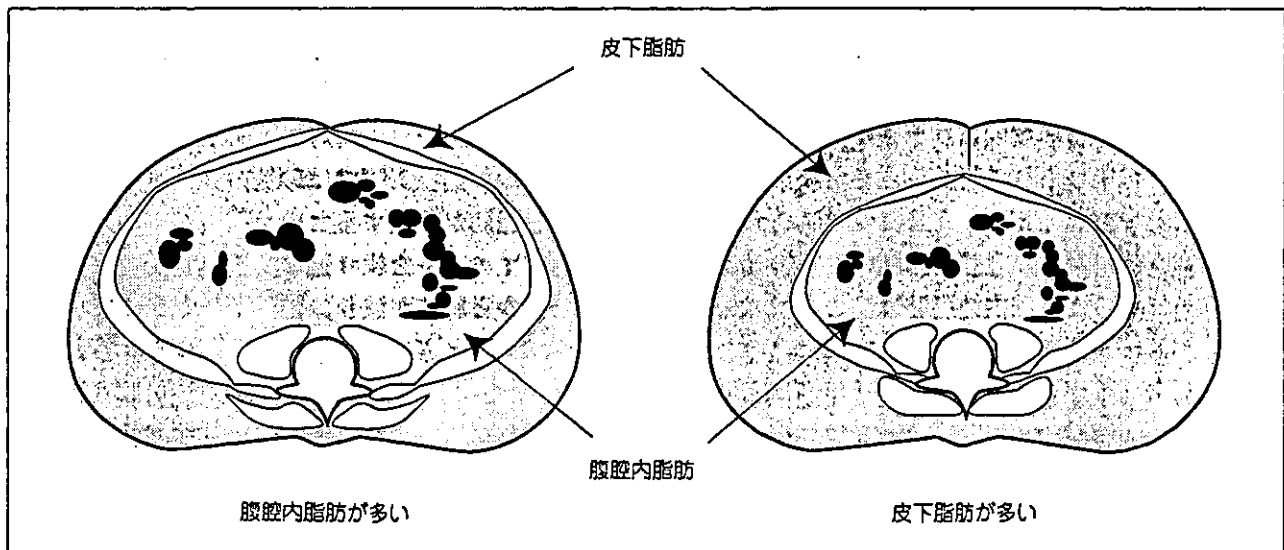


図-3 臍部における腹部CT像(文献1より改変)  
同じウエストサイズでも腹腔内脂肪と皮下脂肪の割合は大きく異なることがある。

慣病の発症率の低い Gluteo-femoral obesity (殿部大腿部型肥満)の大きく2種類に分類する方法がある。腹部型肥満は男性型肥満, リンゴ型肥満ともいわれ, 殿部大腿部型肥満は女性型肥満, 洋ナシ型肥満ともいわれる。体脂肪の分布の指標はメジャーで簡単に測定できるウエスト・ヒップ比

(WHR), 皮脂厚計で測定された肩甲骨下の皮下脂肪厚と上腕三頭筋部の皮下脂肪厚の比などが使われる。体脂肪の分布を正確に測定するには二重X線吸収装置(DXA)が有用である。身体の部位別の脂肪重量が計測できるので, これを用いて総脂肪に対する体幹の脂肪量を求めることができ

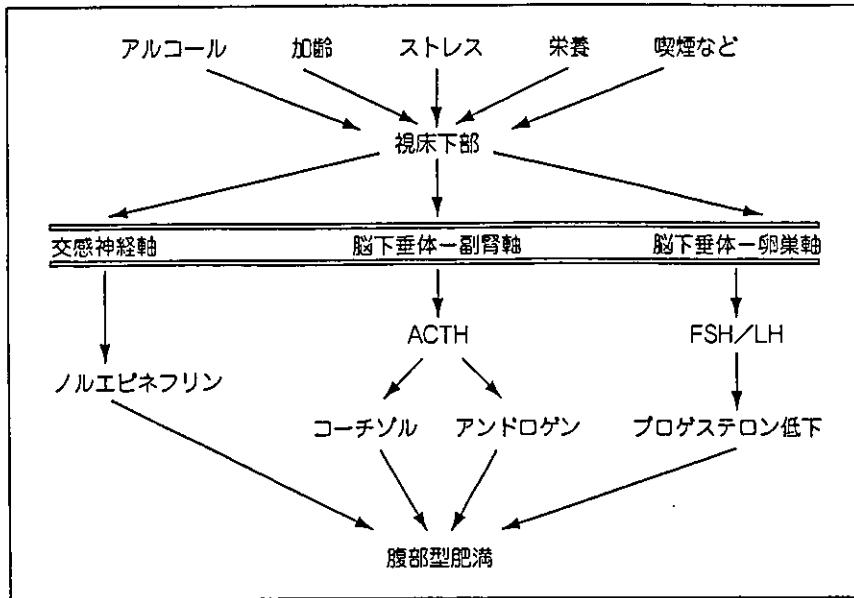


図-4 視床下部と腹部型肥満との関係(文献1より改変)

る。

腹腔内脂肪は皮下脂肪と代謝動態が異なり、同じように腹部に脂肪が蓄積していても、それが腹腔内なのか、あるいは腹壁の皮下脂肪なのかで、臨床的な意義は大きく違ってくる。腹腔内の脂肪量を計測するには、CT スキャンを使うことが多く、臍部断面での腹腔内脂肪面積が腹腔内脂肪量の指標として用いられる(図-3)。また臍部の腹部CT で求めた腹腔内脂肪と腹部の皮下脂肪との面積比(VSR)は相対的な腹腔内脂肪の蓄積の指標として有用である。腹腔内の脂肪は主として大網や腸管膜へ蓄積される脂肪を指す。こうした脂肪を内臓脂肪というが、内臓脂肪という用語は脂肪肝などの内臓の実質内に蓄積した脂肪を意味したり、あるいは腹腔内以外の臓器やその周囲への脂肪蓄積を意味したりすることもある。やはり腹腔内脂肪という表現がより正確かもしれない。

**体脂肪分布に影響を与える因子**

体脂肪分布には遺伝的な要因が関与しており、体脂肪の総量自体よりも遺伝の影響は強いと推測されている。体脂肪分布に関連するといわれている遺伝子多型もいくつか報告されている<sup>3)</sup>。

成人では男性は女性に比べて腹部に蓄積する脂肪量が多いが、思春期以前の小児では体脂肪分布

の性差は小さく、また閉経後の女性では、体脂肪は腹部に蓄積されやすくなる。これらは主として体脂肪分布が性ホルモンによって大きく影響を受けるからである。とくに中年期の過食・運動不足を起因とする急激な体重増加は、男性では腹部型肥満となりやすい。

食事の体脂肪分布に対する影響ははっきりしていないが、動物実験では砂糖の大量投与により腹腔内へ脂肪が蓄積するという報告がある。やせるためダイエットを繰り返すと、体重が減るときには全身から脂肪が減り、減量が続かなくて再び体重が増えるときには腹部に脂肪が付き、腹部型の脂肪分布になる。アルコールの大量摂取も腹部型の脂肪蓄積を起こす。喫煙により体脂肪の再分布が起こり、腹部型の分布となるが<sup>4)</sup>、こうした変化の機序として、やはり性ホルモンの関与が考えられている。

コルチゾルの過剰によって引き起こされるクッシング症候群は満月様顔貌、中心性肥満など体脂肪分布の異常が特徴的である。慢性的なストレス刺激は、コルチゾルの分泌を増加させ腹部型肥満の原因ともなる。コルチゾルは脂肪細胞の受容体を介して脂肪合成を促進させるが、その受容体の数は腹部の脂肪組織で多く腹部へ脂肪が蓄積する。

カテコールアミンに対する脂肪細胞の感受性

も、脂肪細胞の存在位置によって異なる。カテコールアミンの刺激により、腹部の脂肪組織では脂肪合成の方向に傾き、腹部に脂肪が蓄積した腹部型の肥満を呈する。

こうした生体のホルモンのコントロールの中樞は視床下部にあり、視床下部からの刺激が、交感神経系、副腎系、性腺系の3つの軸を介して、腹部型肥満を発症、進行させるのである(図-4)<sup>1)</sup>

### 体脂肪分布と身体活動, フィットネス

身体活動はエネルギーを消費させ、身体に蓄積された余分な脂肪を燃焼させる。肥満の解消に大いに役立つのだが、身体活動によって体脂肪分布を特異的に変えることはできるのだろうか。

1950年代にすでに体型と運動による酸素消費量についての検討が行われている<sup>5)</sup>。対象は30人の男子学生で、酸素消費量と肥満、体型との間に強い相関が認められた。体重,  $r=0.75$ ; lean body mass,  $r=0.67$ ; 胸囲,  $r=0.68$ ; 腹囲,  $r=0.68$ , などである。しかし体重を一定にした偏相関係数はすべて有意ではなかった。

特定の部位の脂肪を減らすためには、その部位を中心とした運動をすることが役立つのだろうか。Norland ら<sup>6)</sup>は女子大生を対象に、腹部などの特定部位だけの運動を行かせたグループと全身運動を行かせたグループに分けて、体型の差が生じるかを検討してみた。その結果、どちらのグループも運動で皮下脂肪厚や腹囲、腰囲などが変化するが、特定部位の運動と全身運動の種類による差はないことをみいだした。

体重の変動と体脂肪分布の変化について、われわれは男性では体重変動で腹部の脂肪量が腰部の脂肪量に比べて大きく変化するが、女性では腹部、腰部の脂肪は平行して変化することを報告している<sup>7)</sup>。食事制限による減量でも、運動負荷による減量でも体重が減少すれば、とくに男性では腹部の脂肪が減る。多くの介入研究で、身体活動がWHRや内臓脂肪の量を減少させると報告されているが、運動による特異的な効果かどうかはわからない。運動による体脂肪分布の変化は体重変動自体によるものである可能性がある。体重の変

化量で補正した体脂肪分布の変化をみた場合、変化はごく小さなものになってしまう。

国立長寿医療センターで実施されている老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)<sup>8)</sup>での調査結果を用いて体脂肪分布と身体活動、フィットネスの関連について検討を行ってみた。対象は無作為抽出された40-81歳までの地域住民で、検討に用いた体脂肪分布と身体活動、フィットネスのすべての項目に欠損がなかった男性942名、女性881名である。体脂肪分布の指標としてWHR, DXAで測定した体幹脂肪量が全脂肪量に占めるパーセント、臍部の腹部CTで求めた内臓脂肪と皮下脂肪の面積比(VSR)の3つを用いた。身体活動の指標として、ライフコーダー(スズケン)を1週間連続装着して求めた1日当たりの歩数、身体活動量調査票<sup>9)</sup>を用いて求めた年間平均の余暇身体活動量(METs・min/yr)、仕事身体活動量(METs・min/yr)、総身体活動量(METs・min/yr)を用いた。フィットネスの指標としてはNILS-LSAで行われている運動機能検査のうちの代表的な項目として、長座位前屈(cm)、全身反応時間(sec)、上体起こし(回/30sec)、膝伸展筋力(kg)、握力(kg)、脚伸展パワー(W)、閉眼での重心動揺面積(cm<sup>2</sup>)を用いた。

上記の各体脂肪分布指標と身体活動、フィットネスとの関連について、年齢、喫煙、BMIで調整した性別の偏相関係数を求めた(表-1)。身体活動と体脂肪分布に関しては、男女ともに弱い相関が一部にみられただけであり、とくに内臓脂肪との関連では男性の平均歩数と弱い負の相関が得られたのみであった。フィットネスに関しては男性のWHRとの相関が全項目でみられた。重心動揺面積の大きさは体幹脂肪の割合、WHR, VSRのすべてで男女ともに正の相関を示した。重心動揺の項目以外では男女ともにVSRはフィットネスとの関連が弱かった。

肥満になるほど、年齢が高くなるほど、そして喫煙者ほど腹部に脂肪がたまりやすい。また肥満者では身体活動は低く、年齢が高くなるほど、そして喫煙する人ほど身体活動は少なくなる。こうした影響を除かなければ身体活動が体脂肪分布に及ぼす影響は正確には評価できない。上記のよう

表-1 国立長寿医療センター，老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)における体脂肪分布と身体活動，フィットネスの関連性別にみた年齢，喫煙，BMIで調整した偏相関係数

	男性(n=942)			女性(n=881)		
	体幹脂肪%	WHR	VSR	体幹脂肪%	WHR	VSR
長座位前屈 (cm)	-0.050	-0.150***	-0.077*	-0.055	-0.083*	-0.059
全身反応時間 (sec)	-0.007	0.093**	-0.005	-0.035**	-0.011	-0.004
上体起こし (回/30sec)	-0.050	-0.141***	-0.092	-0.097	-0.076*	-0.064*
膝伸展筋力 (kg)	-0.126***	-0.172***	-0.001	0.007	-0.028	0.049
握力 (kg)	-0.110***	-0.093**	0.011	-0.010	-0.054	0.045
脚伸展パワー (W)	-0.068*	-0.126***	0.008	0.014	-0.010	-0.038
重心動揺面積 (cm <sup>2</sup> )	0.071*	0.142***	0.091**	0.092**	0.090**	0.097**
平均歩数 (steps/day)	-0.004	-0.025	-0.067*	0.068*	0.057	-0.050
余暇身体活動量 (METs・min/yr)	-0.018	-0.023	0.005	0.064*	0.022	0.007
仕事身体活動量 (METs・min/yr)	-0.074*	-0.026	0.004	-0.071*	-0.041	-0.014
総身体活動量 (METs・min/yr)	-0.064*	-0.033	-0.011	-0.077*	-0.044	-0.006

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

に年齢，喫煙，BMIで調整し，同じ年齢で，同じ肥満度，同じ喫煙習慣であるとして検討を行うと身体活動と体脂肪分布の関連は例えあっても弱いものとなる。

これらの結果から，身体活動は肥満解消には重要な手段であり，運動は体重減少を介して体脂肪分布を変化させる可能性はあるが，運動自体は直接に体脂肪分布を変化させるものではないことがわかる。ただし，この結果は一般住民が日常生活のなかで行っている身体活動のレベルでの検討に

よるものであり，内分泌系に大きな影響を与えるような激しい運動では，体脂肪分布にも影響があるかもしれない。

腹筋運動をすれば，特別に腹部の脂肪だけが減るというわけではないが，腹筋が強くなり，腹壁の緊張が高まれば，外見上腹部の突出は，多少は小さくなるという効果はあるだろう。

健康維持に適した体型を

肥満は多くの生活習慣病の危険因子である。しかし肥満となっても、健康にとって本当に危険な肥満は腹部に脂肪が蓄積する腹部型肥満であり、殿部大腿部型の肥満は生活習慣病とは結びつきにくいことが多い。

体脂肪の分布は性ホルモンや加齢, 喫煙, ストレスや遺伝的な素因によって影響される。日常生活で行われるような身体活動では, 体脂肪分布への特異的な影響はほとんどないと思われるが, 運動やライフスタイルの改善などで体重を減らすことで腹腔内の脂肪蓄積を減らすことができる。おなかの引っ込んだすりとした体型は, 健康維持のために重要である。健康指導のなかで, こうした体型への意識を高めていくことも必要であろう。

文 献

1) 下方浩史: 体脂肪分布-腹部型肥満の基礎と臨床. 杏林書院, 1993.  
2) Reaven, G. M. : Banting lecture 1988. Role of in-

sulin resistance in human disease. Diabetes 37 : 1595-1607, 1988.  
3) Chagnon, Y. C. et al. : The human obesity gene map : the 2002 update. Obes. Res. 11 : 313-367, 2003.  
4) Shimokata, H. et al. : Studies in the distribution of body fat : III . effects of cigarette smoking. JAMA 261 : 1169-1173, 1989.  
5) Miller, A. T. et al. : Influence of body type and body fat content on the metabolic cost of work. J. Appl. Physiol. 8 : 139-141, 1955.  
6) Norland, M. et al. : Anthropometric and densitometric response of women to specific and general exercise. Res. Quarterly 49 : 322-328, 1978.  
7) Shimokata, H. et al. : Studies in the distribution of body fat : II . longitudinal effects of change in weight. Int. J. Obesity 13 : 455-464, 1989.  
8) Shimokata, H. et al. : A new comprehensive study on aging-the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J. Epidemiol. 10 : S1-S9, 2000.  
9) Iwai, N. et al. : Leisure-time physical activity and related lifestyle characteristics among middle-aged Japanese. Japan Lifestyle Monitoring Study Group. J. Epidemiol. 10 : 226-233, 2000.



# 整形外科の超音波診断

編著 松崎 浩巳 日本大学教授

好評発売中

B5判 216頁 定価 7,875円 (本体 7,500円+税)

- 日常よく遭遇する疾患に重点を置き, 整形外科領域での超音波診断の手技とポイントを, たいへんわかりやすく解説した, 他に類のない実践的手引書。
- すべての超音波画像にシェーマを併置。超音波解剖と読影のコツが一目でわかる。撮影部位もボディマークやプローブの位置のイラストで明示。
- 巻末には, 医用超音波用語と超音波断層像の表示方法をまとめて収載。

http://www.bunkodo.co.jp 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 Tel 03(3813)5478 Fax 03(3813)7241 文光堂

# Mitochondrial Genome Variation in Eastern Asia and the Peopling of Japan

Masashi Tanaka,<sup>1,15</sup> Vicente M. Cabrera,<sup>2</sup> Ana M. González,<sup>2</sup>  
 José M. Larruga,<sup>2</sup> Takeshi Takeyasu,<sup>1,3</sup> Noriyuki Fuku,<sup>1,4</sup> Li-Jun Guo,<sup>1,3</sup> Raita Hirose,<sup>1</sup>  
 Yasunori Fujita,<sup>1</sup> Miyuki Kurata,<sup>1</sup> Ken-ichi Shinoda,<sup>5</sup> Kazuo Umetsu,<sup>6</sup> Yoshiji Yamada,<sup>7,1</sup>  
 Yoshiharu Oshida,<sup>3</sup> Yuzo Sato,<sup>3</sup> Nobutaka Hattori,<sup>8</sup> Yoshikuni Mizuno,<sup>8</sup>  
 Yasumichi Arai,<sup>10</sup> Nobuyoshi Hirose,<sup>10</sup> Shigeo Ohta,<sup>11</sup> Osamu Ogawa,<sup>9</sup>  
 Yasushi Tanaka,<sup>9</sup> Ryuzo Kawamori,<sup>9</sup> Masayo Shamoto-Nagai,<sup>1,4,12</sup>  
 Wakako Maruyama,<sup>12</sup> Hiroshi Shimokata,<sup>13</sup> Ryota Suzuki,<sup>14</sup>  
 and Hidetoshi Shimodaira<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology, Kakamigahara, Gifu 504-0838, Japan; <sup>2</sup>Department of Genetics, Faculty of Biology, University of La Laguna, Tenerife 38271, Spain; <sup>3</sup>Department of Sports Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan; <sup>4</sup>Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan; <sup>5</sup>Department of Anthropology, National Science Museum, Tokyo 169-0073, Japan; <sup>6</sup>Department of Forensic Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan; <sup>7</sup>Department of Human Functional Genomics, Life Science Research Center, Mie University, Tsu-shi, Mie 514-8507, Japan; <sup>8</sup>Department of Neurology and <sup>9</sup>Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421, Japan; <sup>10</sup>Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan; <sup>11</sup>Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nihon Medical School, Kawasaki 211-8533, Japan; <sup>12</sup>Laboratory of Biochemistry and Metabolism, Department of Basic Gerontology, and <sup>13</sup>Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu 474-8522, Japan; <sup>14</sup>Department of Mathematical and Computing Sciences, Tokyo Institute of Technology, Tokyo 152-8552, Japan

To construct an East Asia mitochondrial DNA (mtDNA) phylogeny, we sequenced the complete mitochondrial genomes of 672 Japanese individuals ([http://www.giib.or.jp/mtsnp/index\\_e.html](http://www.giib.or.jp/mtsnp/index_e.html)). This allowed us to perform a phylogenetic analysis with a pool of 942 Asiatic sequences. New clades and subclades emerged from the Japanese data. On the basis of this unequivocal phylogeny, we classified 4713 Asian partial mitochondrial sequences, with <10% ambiguity. Applying population and phylogeographic methods, we used these sequences to shed light on the controversial issue of the peopling of Japan. Population-based comparisons confirmed that present-day Japanese have their closest genetic affinity to northern Asian populations, especially to Koreans, which finding is congruent with the proposed Continental gene flow to Japan after the Yayoi period. This phylogeographic approach unraveled a high degree of differentiation in Paleolithic Japanese. Ancient southern and northern migrations were detected based on the existence of basic M and N lineages in Ryukyuan and Ainu. Direct connections with Tibet, parallel to those found for the Y-chromosome, were also apparent. Furthermore, the highest diversity found in Japan for some derived clades suggests that Japan could be included in an area of migratory expansion to Continental Asia. All the theories that have been proposed up to now to explain the peopling of Japan seem insufficient to accommodate fully this complex picture.

[Supplemental material is available online at [www.genome.org](http://www.genome.org).]

Recent analysis of global mitochondrial DNA diversity in humans based on complete mtDNA sequences has provided compelling evidence of a human mtDNA origin in Africa (Ingman et al. 2000). Less than 100,000 years ago, at least two mtDNA human lineages began to rapidly spread from Africa to the Old World (Maca-Meyer et al. 2001). The archaeological records attest that humans reached Japan, at the eastern edge of Asia, around

<sup>15</sup>Corresponding author.  
 E-MAIL [mtanaka@giib.or.jp](mailto:mtanaka@giib.or.jp); FAX 81-583-71-4412.  
 Article and publication are at <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.2286304>.

30,000 years ago (Glover 1980). At that time, Japan was connected to the Continent by both northern and southern land bridges, enabling two migratory routes. As early as 13,000 years ago, pottery appeared in Japan and Siberia for the first time in the world (Shiraishi 2002). Subsequent technical improvements gave rise to the Japanese Neolithic period known as the Jomon period, in which the population growth was considerable. Later, Continental people arrived in Japan from the Korean peninsula, initiating the Yayoi period, with this migration reaching its maximum at the beginning of the first millennium.

With this archaeological framework in mind, it was of an-

thropological interest to us to know whether the modern Japanese are the result of an admixture between the Paleolithic-Neolithic aborigines and more recent immigrant populations, whether the indigenous population gradually evolved to give rise to the modern Japanese, with subsequent colonizations having strong cultural influences but only minor demographic impact, or even whether the late Neolithic waves entirely replaced the indigenous residents. Morphometric data obtained from the remains of Japanese Paleolithic people are more in accordance with a southern origin for these first immigrants. Subsequent morphological studies on modern indigenous (northern Ainu and southern Ryukyans) and mainland Japanese favored an admixture model in which the former would be descendants of the Paleolithic Japanese and the latter derived from the Continental immigrants who gave rise to the Yayoi period (Hanihara 1991). Genetic analysis using classical markers assigned a definitive northern origin to the Upper Paleolithic inhabitants of Japan; but whereas some authors favored a homogeneous background for all modern Japanese (Nei 1995), others claimed that although Upper Paleolithic and Yayoi period immigrants had probably a northern Asian origin, they were genetically differentiated (Omoto and Saitou 1997). The application of molecular markers to define maternal and paternal lineages to the peopling of Japan confirmed the dual admixture model but added some interesting novelties. For example, the study of Y-chromosome markers led to the discovery of remarkable Korean and Tibetan influences on the Japanese population (Hammer and Horai 1995); and mtDNA HVS-I sequences also confirmed the Korean input (Horai et al. 1996) and closer affinities of the Japanese to Tibetans than to southern Asians (Qian et al. 2001). In quantitative estimations of maternal admixture, it was found that ~65% of the mainland Japanese gene pool was derived from Continental gene flow after the Yayoi period. However, the indigenous Ainu from the northern island of Hokkaido and the Ryukyans from southern Okinawa showed <20% Continental specificity, pointing to them as the most probable descendants of the Jomon people. The fact that these indigenous groups were, in turn, genetically well differentiated indicated a notable degree of heterogeneity and/or isolation among the early Japanese immigrants (Horai et al. 1996). However, two handicaps of these studies are the incomplete representation of Asian populations and the relatively small sample size of those analyzed, which weakens the reliance on the relative affinities found by genetic distance methods (Helgason et al. 2001). For mtDNA there are currently enough HVI/HVII data from eastern Asia, including Japan, to test the validity of the above-mentioned results. However, these sequences have been assorted into different clades following different insufficient criteria or even have not been classified at all. Furthermore, the phylogenetic confidence of results based only on sequences from the noncoding region (HVI, HVII) has been recently questioned (Bandelt et al. 2000). This is mainly due to the frequent occurrence of parallel mutations in independent lineages that confuse the correct classification, a source of error that is increased because the basal motif in the noncoding region for the two macrolineages that expanded throughout Asia is the same (16223). In addition, as the noncoding region has not evolved at a constant rate across all human lineages, it is considered inappropriate to use this region for dating evolutionary events (Ingman et al. 2000; Finnilä et al. 2001).

To make reliable use of this important source of available data on the mtDNA noncoding region to contrast the maternal structure and to determine the most probable origin of the modern Japanese, we have undertaken the following approach: First, we used a set of complete mtDNA sequences of 672 Japanese individuals to create a phylogenetic network (Bandelt et al. 1999) that related them to other complete sequences, already pub-

lished, belonging to the major haplogroups proposed by others (Torroni et al. 1992, 1996; Macaulay et al. 1999; Yao et al. 2002a). Discriminative positions in the noncoding region, defining additional Asian subhaplogroups, were then used to further classify 766 previously published Japanese partial sequences. For this purpose we also included other unambiguously assorted sequence data reported by other research groups (Derbeneva et al. 2002b; Yao et al. 2002a). These HVI sequences thus pooled were then compared with other published Asian sequences. Finally, using all of these classified sequences, we tested the relative affinities of modern Japanese and Continental Asians using global distance methods and phylogeographic approaches framed at different age levels.

## RESULTS

### Eastern Asia Phylogeny Based on Complete mtDNA Sequences

The phylogenetic network constructed with the complete mtDNA sequences fully coincides with those previously published at worldwide (Maca-Meyer et al. 2001; Herrstadt et al. 2002) or regional scale (Kong et al. 2003). Moreover, their main branches are well supported by high bootstrap values on a neighbor-joining tree (Supplemental material, condensed by more than 40% bootstrap values).

From the L3 African trunk, two early branches came out of Africa and radiated extensively, originating superhaplogroups M and N, which were defined by the basic mutations depicted in Figures 1A and 2, respectively. Representatives of both superhaplogroups reached Japan. The construction of these phylogenetic trees by using our Japanese complete sequences and other published Asian sequences (Table 1) resulted in a better definition of the known haplogroups and in the identification of new clades at different phylogenetic levels. Characteristic HVI motifs and diagnostic RFLPs in the coding region, and coalescence ages for these haplogroups and subhaplogroups are given in Supplemental Tables A and B. To contribute to the unification of the mitochondrial nomenclature, we revised the previously proposed haplogroups by adding the following new information.

### Subdivisions Within Macrohaplogroup M

#### Haplogroup D

Haplogroup D has been defined by the specific RFLP –5176 AluI (Torroni et al. 1992). Studies on Native American HVI sequences permitted further subdivision of D into subgroups D1 by mutation 16325 and D2 by mutation 16271 (Forster et al. 1996). Additional subdivisions into subhaplogroups D4 and D5 have been proposed for Asian lineages (Yao et al. 2002a). These investigators characterized D4 by position 3010. Two additional mutations, 8414 and 14668, have been proposed to define D4 (Fig. 1B; Kivisild et al. 2002). Whereas these two latter mutations seem to be rare events, 3010 has also been independently detected in haplogroups H and J. A new branch at the same phylogenetic level as D4 and D5 has been detected in Japan (Fig. 1B). It is characterized by mutations 709, 1719, 3714, and 12654 and was named D6. The subdivision of D4 into subgroups D4a and D4b was proposed on the basis of the distinctive mutational motif 152, 3206, 14979, and 16129 for the first and 10181 and 16319 for the second (Kivisild et al. 2002). Both subclades have been detected in our Japanese sample. From our data it can be deduced that mutation 8473 is also basal for D4a. In relation to D4b it seems that its ancestral branch is defined by the 8020 substitution (Fig. 1B). Consequently, the D4b subgroup proposed by Yao et al. (2002a) should be renamed D4b1 harboring 15440 and 15951 as additional basic mutations. A new subgroup character-



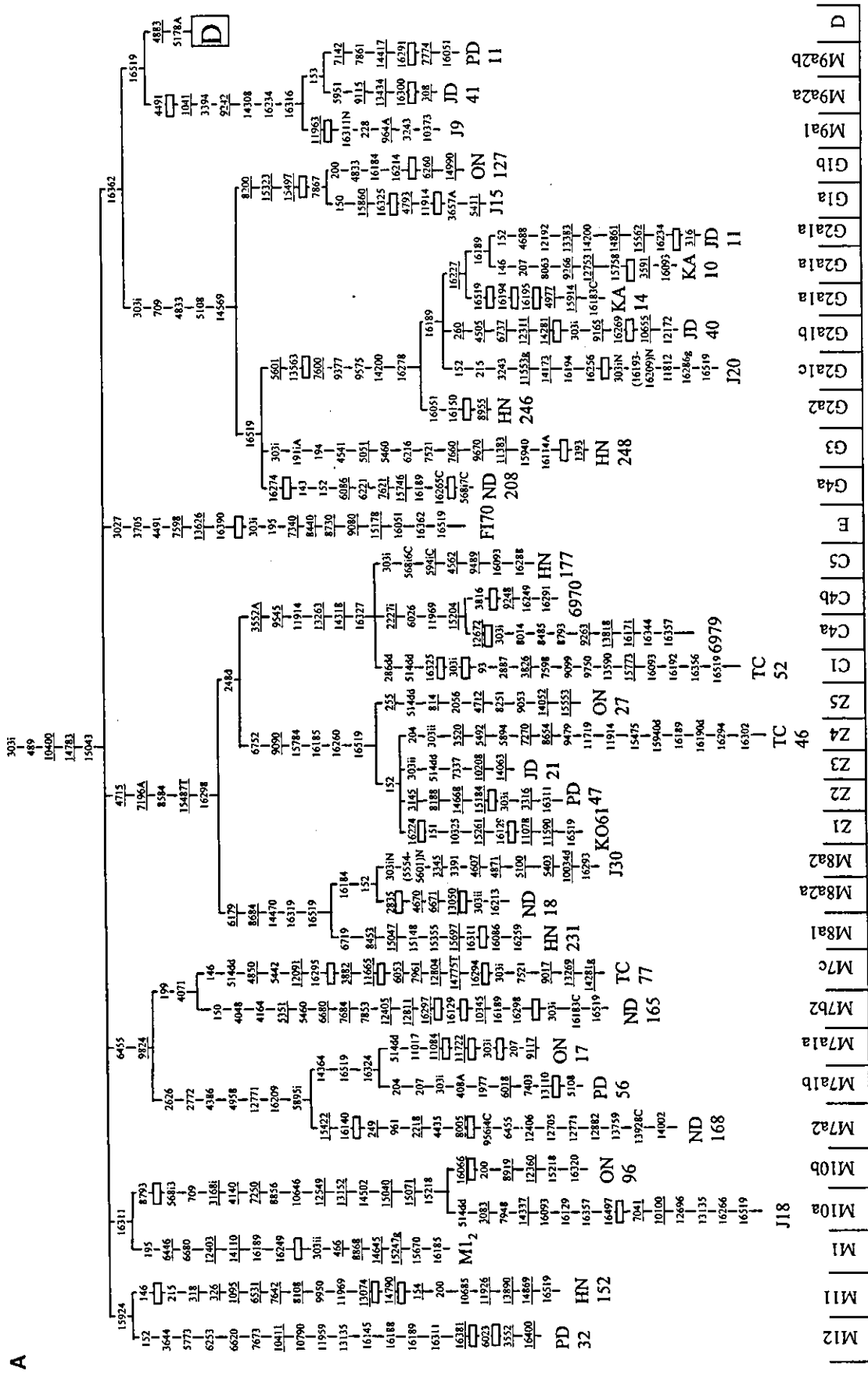
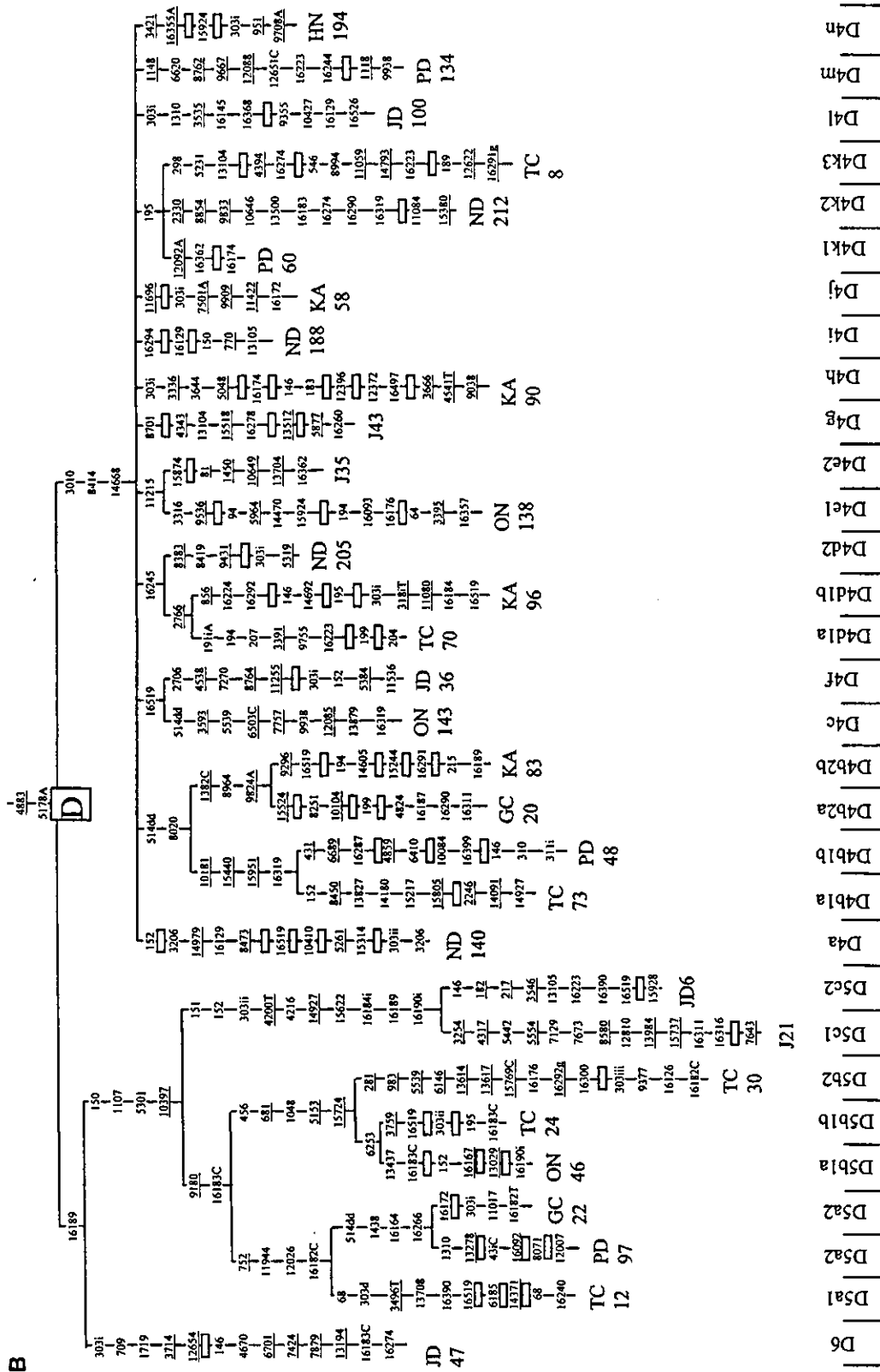
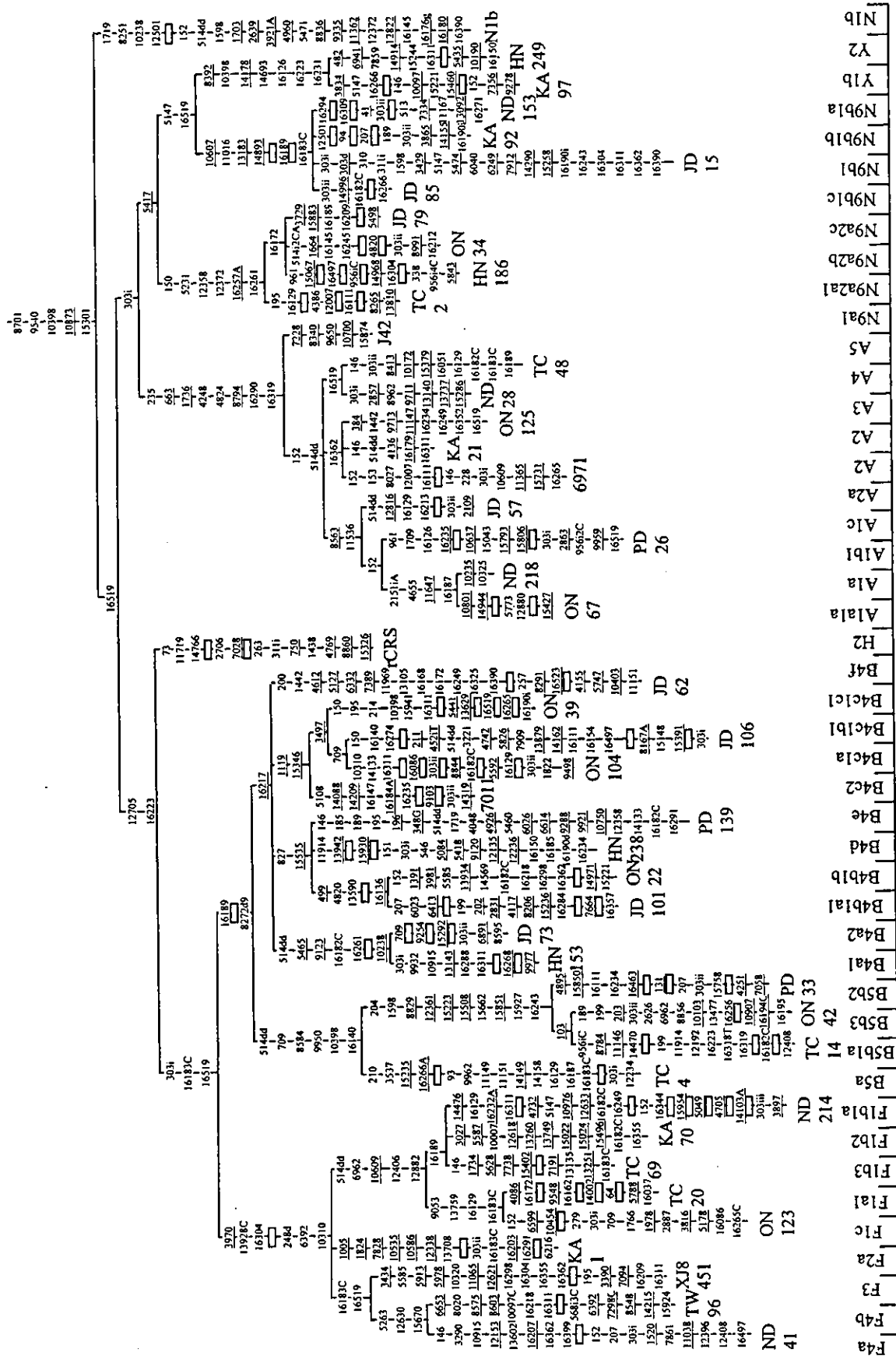


Figure 1 (Continued on next page)



**Figure 1** Phylogenetic tree, based on complete mtDNA sequences, for macrohaplogroup M in general (A) and for subhaplogroup D (B) in particular. Subject origins are given in Table 1. The numbers along the links refer to nucleotide positions, arbitrarily written in ascending order. Open boxes are nodes from which other (not shown) sequences branch. A, C, G, and T indicate transversions; whereas "d" indicates deletions and "i" insertions. Nonrecurrent mutations are underlined.



**Figure 2** Phylogenetic tree, based on complete mtDNA sequences, for macrohaplogroup N. Origins of subjects are explained in Table 1. The numbers along the links refer to nucleotide positions, arbitrarily written in ascending order. Open boxes are nodes from which other (not shown) sequences branch. A, C, G, and T indicate transversions; whereas "d" indicates deletions and "i" insertions. Nonrecurrent mutations are underlined.

**Table 1.** List of Individuals Used to Build Up the Networks Shown in Figures 1 and 2

Sample	Haplogroup	Origin	References
PD32	M12	Japanese	This work
HN152	M11	Japanese	This work
M1 <sub>2</sub>	M1	Jordanian	Maca-Meyer et al. 2001
J18	M10a	Japanese	This work
ON96	M10b	Japanese	This work
ND168	M7a2	Japanese	This work
PD56	M7a1b	Japanese	This work
ON17	M7a1a	Japanese	This work
ND165	M7b2	Japanese	This work
TC77	M7c	Japanese	This work
HN231	M8a1	Japanese	This work
ND18	M8a2a	Japanese	This work
J30	M8a2	Japanese	This work
KO61	Z1	Koryac	Ingman and Gyllensten 2003
PD47	Z2	Japanese	This work
JD21	Z3	Japanese	This work
TC46	Z4	Japanese	This work
ON27	Z5	Japanese	This work
TC52	C1	Japanese	This work
6979	C4a	Evenki	Ingman et al. 2000
6970	C4B	Buryat	Ingman et al. 2000
HN177	C5	Japanese	This work
F170	E	Philippine	Ingman and Gyllensten 2003
ND208	G4a	Japanese	This work
HN248	G3	Japanese	This work
HN246	G2a2	Japanese	This work
J20	G2a1c	Japanese	This work
JD40	G2a1b	Japanese	This work
KA14	G2a1a	Japanese	This work
KA10	G2a1a	Japanese	This work
JD11	G2a1a	Japanese	This work
J15	G1a1	Japanese	This work
ON127	G1a2	Japanese	This work
J9	M9a1	Japanese	This work
JD41	M9a2a	Japanese	This work
PD11	M9a2b	Japanese	This work
JD47	D6	Japanese	This work
TC12	D5a2	Japanese	This work
PD97	D5a1a	Japanese	This work
GC22	D5a1b	Japanese	This work
ON46	D5b1a	Japanese	This work
TC24	D5b1b	Japanese	This work
TC30	D5b2	Japanese	This work
J21	D5c1	Japanese	This work
JD6	D5c2	Japanese	This work
ND140	D4a	Japanese	This work
TC73	D4b1a	Japanese	This work
PD48	D4b1b	Japanese	This work
GC20	D4b2a	Japanese	This work
KA83	D4b2b	Japanese	This work
ON143	D4c	Japanese	This work
JD36	D4f	Japanese	This work
TC70	D4d1a	Japanese	This work
KA96	D4d1b	Japanese	This work
ND205	D4d2	Japanese	This work
ON138	D4e1	Japanese	This work
J35	D4e2	Japanese	This work
J43	D4g	Japanese	This work
KA90	D4h	Japanese	This work
ND188	D4i	Japanese	This work
KA58	D4j	Japanese	This work
PD60	D4k1	Japanese	This work
ND212	D4k2	Japanese	This work
TC8	D4k3	Japanese	This work
JD100	D4l	Japanese	This work
PD134	D4m	Japanese	This work
HN194	D4n	Japanese	This work
ND41	F4a	Japanese	This work
TW96	F4b	Indigenous Taiwanese	Ingman and Gyllensten 2003

(continued)

**Table 1.** Continued

Sample	Haplogroup	Origin	References
XJ8451	F3	Chinese	Kong et al. 2003
KA1	F2a	Japanese	This work
ON123	F1c	Japanese	This work
TC20	F1a1	Japanese	This work
TC69	F1b3	Japanese	This work
KA70	F1b2	Japanese	This work
ND214	F1b1a	Japanese	This work
TC4	B5a	Japanese	This work
TC14	B5b1a	Japanese	This work
ON42	B5b3	Japanese	This work
PD33	B5b2	Japanese	This work
HN153	B4a1	Japanese	This work
JD73	B4a2	Japanese	This work
JD101	B4b1a1	Japanese	This work
ON22	B4b1b	Japanese	This work
HN238	B4d	Japanese	This work
PD139	B4e	Japanese	This work
7011	B4c2	Uzbek	Ingman et al. 2000
ON104	B4c1a	Japanese	This work
JD106	B4c1b1	Japanese	This work
ON39	B4c1c1	Japanese	This work
JD62	B4f	Japanese	This work
rCR5	H2	English	Andrews et al. 1999
N1b	N1b	Jordanian	Maca-Meyer et al. 2001
ON67	A1a1a	Japanese	This work
ND218	A1a	Japanese	This work
PD26	A1b1	Japanese	This work
JD57	A1c	Japanese	This work
6971	A2a	Chukchi	Ingman et al. 2000
KA21	A2	Japanese	This work
ON125	A2	Japanese	This work
ND28	A3	Japanese	This work
TC48	A4	Japanese	This work
J42	A5	Japanese	This work
TC2	N9a1	Japanese	This work
HN186	N9a2a1	Japanese	This work
ON34	N9a2b	Japanese	This work
JD79	N9a2c	Japanese	This work
JD85	N9b1c	Japanese	This work
JD15	N9b1	Japanese	This work
KA92	N9b1b	Japanese	This work
ND153	N9b1a	Japanese	This work
KA97	Y1b	Japanese	This work
HN249	Y2	Japanese	This work

ized by 1382C, 8964, and 9824A mutations and named D4b2, is represented by lineages GC20 and KA83 in Figure 1B. Furthermore, 12 new branches at the same phylogenetic level as sub-haplogroups D4a and D4b can be identified in the network. Accordingly, they have been successively named from D4c to D4n. On the other hand, D5 was defined by mutations 150, 10397, and 16189 (Yao et al. 2002a); however, 16189 is not present in all D5 lineages. We have named D5a and D5b those lineages that share this mutation and 9180 and D5c those lacking them. Consequently, we propose to rename D5a of Yao et al. (2002a) as D5a1. Additional mutations (1107 and 5301) define D5 (Fig. 1B), as has been recently confirmed (Kong et al. 2003). Of the four mutations at the basal branch of this group, 10397 seems to be a unique event; and the group can be diagnosed by the RFLP polymorphism +10396 BsrI. Recently, the phylogeny of haplogroup D has been revised in the light of complete sequences from Aleuts (Derbeneva et al. 2002b). By comparing their nomenclature to ours, it is possible to equate their D2 lineage to our D4e1 and their D3 lineage to our D4b1. As a total, D is the most abundant haplogroup in people of central and eastern Asia including mainland Japanese but not in the Ainu and Ryukyuan. However, the geographic distributions of some subhaplogroups are peculiar.