

Biochemical Studies on the Effect of Low and Excess Biotin Intakes on Female and Male Reproduction in Rodents.

ビオチン摂取の不足および過剰によるげっ歯類における雌雄の生殖に及ぼす影響に関する生化学的研究

要旨

ビオチンは水溶性ビタミンの一つであり、カルボキシラーゼの補酵素として、糖新生、分岐鎖アミノ酸代謝および脂肪酸合成に関与している。ビオチン摂取の不足および過剰によるげっ歯類における雌雄の生殖に及ぼす影響を明らかにするために、(1) ビオチン欠乏が母体および胎児のビオチン恒常性に及ぼす影響、(2) ビオチンの過剰摂取が雄性ラットの成長に及ぼす影響、(3) ビオチンの過剰摂取が雄性ラットの精子形成に及ぼす影響、の3つの研究を行った。

ビオチン欠乏および過剰が雌の生殖機能に及ぼす影響についての報告は数多く存在する。中でも、ビオチン欠乏がマウスの胎児発育に及ぼす影響は最も大きく、母体のビオチン欠乏により90%以上の確率で胎児奇形を発生することが報告されている。しかしながら、ビオチンが胎児発育においてどのような役割を果たしているのか、詳細はわかっていない。近年、妊婦におけるビオチン欠乏が示唆されていることから、第2章では、ビオチン欠乏が胎児発育に及ぼす影響についての詳細を明らかにするために、分子レベルでの検討を行った。妊娠確認後のマウスにコントロール食またはビオチン欠乏食を与え、14日間飼育した。母体の飼料摂取量、体重増加量、胎児数は両群間で差は見られず、母体に欠乏症は観察されなかった。一方、ビオチン欠乏群の胎児において、97%以上の確率で胎児奇形(口蓋裂)を発生した。ビオチン欠乏群における組織中のビオチン含量は有意に減少し、特に母体血清および胎児肝臓で顕著に減少した。ビオチン恒常性の維持に関与する3つのタンパク質(ナトリウム依存性マルチビタミン輸送体: SMVT、ホロカルボキシラーゼ合成酵素: HCS、ビオチニダーゼ)について検討したところ、胎盤におけるSMVTのmRNA発現量は、ビオチン欠乏群で有意に増加し、タンパク質発現量も同様に有意に増加した。HCSおよびビオチニダーゼのmRNA発現量は、両群間で差はみられなかった。以上のことから、母体のビオチン欠乏が胎盤におけるSMVTの発現量を変化させることが初めて明らかとなり、このトランスポーター発現の変化が胎児発育障害と関連している可能性が示唆された。

一方、ビオチン摂取の過剰が雄に及ぼす影響については十分にわかっていない。サプリメントによる健康障害が危惧されることから、第3章では、ビオチンの過剰摂取による毒性を調べるために、雄性ラットの成長に及ぼす影響について検討した。幼若ラットにコントロール食(ビオチン0.00002%)またはビオチン添加食(0.04%、0.08%、0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1.0%)を与えて28日間飼育した。その結果、0.08%以上のビオチン添加群において、コントロール群と比較して、飼料摂取量および体重増加量が有意に低下し、ビオチン添加量に依存して、組織へのビオチンの蓄積がみられた。以上の結果から、ビオチンの過剰摂取が幼若ラットの成長に悪影響を及ぼすことが明らかとなった。また、ビオチン添加群において、精巣重量が減少したことから、ビオチン

の過剰摂取が精巣機能に影響を与える可能性が示唆された。

そこで、次に、ビオチンの過剰摂取が雄性生殖機能に及ぼす影響に注目した。ビオチン過剰がマウスの精巣機能に悪影響を及ぼすことが報告されているが、ビオチンの過剰摂取がラットの雄性生殖機能に及ぼす影響については不明である。第4章では、幼若ラットにコントロール食（ビオチン 0.00004%）またはビオチン添加食（0.01%、0.1%、1.0%）を与えて6週間もしくは8週間飼育し、精子形成に及ぼす影響について生化学的および組織学的に解析した。1.0%ビオチン添加群において飼料摂取量が顕著に減少したため、ビオチン以外の栄養素の摂取量を調整するために、1.0%ビオチン添加群に対する制限食群（1.0%群と同量の飼料摂取量となるように摂取量を制限した群）を設けた。飼育6週間後、脳、精巣重量は、制限食群と比較して1.0%ビオチン添加群で有意に低下した。第3章の結果と同様に、ビオチン添加量に依存して肝臓および精巣におけるビオチン含量が増加した。飼育8週間後の1.0%ビオチン添加群において、制限食群と比較して成熟精子の数が顕著に減少し、円形頭部などの異常な形態を示す精子が観察された。さらに、1.0%ビオチン添加群において、精細管直径が減少し、精子形成のもととなる精原細胞の数が減少した。以上の結果から、ビオチンの過剰摂取が幼若ラットにおいて精子形成を阻害することが示された。

これら3つの研究により、母体のビオチン欠乏が胎盤におけるSMVTの発現量を変化させること、ビオチンの過剰摂取が精子形成を阻害することが初めて明らかとなった。ビオチンは生殖機能において重要である一方、過剰に摂取すると生殖機能に悪影響を与える可能性があることが示された。妊婦におけるビオチン必要量およびビオチン耐容上限量を明らかにするために、さらなるエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。