

## トピックス

# ビオチン及び SMVT による腸の恒常性維持機構 Mechanism of intestinal homeostasis by biotin and SMVT

### はじめに

水溶性ビタミンの一種であるビオチンは、4種のカルボキシラーゼの補酵素として糖・脂肪酸・アミノ酸代謝において重要な役割を果たす。加えて、ビオチンは細胞内シグナル伝達やエピジェネティックによる遺伝子発現の制御など様々な働きが知られており、その一つとして免疫応答作用が挙げられる<sup>1)~3)</sup>。近年、ビオチン欠乏により炎症誘発性サイトカインの産生が上昇することや、ビオチン欠乏あるいはビオチンの薬理量投与により炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$ )がそれぞれ上昇あるいは低下することが報告されるなど、ビオチンと炎症の関係が注目されている<sup>4)5)</sup>。また、ビオチンは食事に加え腸内細菌からも供給されるが、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)がビオチン欠乏を引き起こし、生体に様々な悪影響を及ぼすことが明らかにされている。本稿では、免疫細胞の約7割が存在する人体で最大の免疫器官である腸に焦点を当て、ビオチン及びビオチン輸送体(SMVT: Sodium multivitamin transporter)が腸の恒常性維持に及ぼす影響について紹介する。

### 腸管上皮幹細胞分化におけるビオチン及び SMVT の役割

腸管上皮幹細胞(ISC: Intestinal stem cell)は多分化能を持ち、腸上皮細胞や腸内分泌細胞へ分化する<sup>6)~8)</sup>。腸は、様々な物質との接触を避けることのできない臓器であり、食事や異常増殖した腸内細菌、化学物質等の刺激により障害される。しかし、ダメージを受けた腸ではISCの速やかな分化により上皮細胞が修復され、腸の恒常性は維持される<sup>9)10)</sup>。

これまでのビオチンやSMVTと腸の恒常性に関する研究では、SMVTは腸前駆細胞に発現しており、ISCの増殖に寄与することが報告されている。また、発生期にSMVTを欠損したマウスでは、ビオチン欠乏を原因とした小腸の絨毛欠損、腸透過性上昇、炎症、異形

成等の障害が確認されている<sup>11)12)</sup>。しかし、これらビオチンとSMVTによる腸の恒常性維持に関する詳細なメカニズムについては不明のままである。

Neophytoら<sup>13)</sup>は、哺乳類と類似した腸の生理的特徴を持つショウジョウバエを用いて、SMVTが中腸の前駆体細胞に発現し、ISCによる腸の恒常性維持に重要な役割を果たすことを明らかにしている。中腸特異的にSMVT遺伝子をノックダウンしたショウジョウバエでは、中腸上皮細胞でのビオチン欠乏を原因としたdysbiosisが引き起こされる。その結果、NADPH oxidase (Nox) 遺伝子の発現やReactive oxygen species (ROS) 産生の上昇とそれに続く腸管吸収細胞(EC: Enterocyte)の障害が引き金となり、アポトーシスが誘導される。通常、ROS蓄積によりECが損傷を受けると、Jak/StatやJNKなどのシグナル伝達経路が活性化され、ISCの増殖が刺激される。しかし、SMVTを欠損した中腸では、mitosisサイクリン(Cyclin A, Cyclin B)やG1-Sサイクリン(Cyclin E)といった細胞周期での有糸分裂やDNA複製開始に関与するサイクリン遺伝子の発現低下により正常なISCの増殖が行なわれず、腸の恒常性は破綻することになる。一方、こうしたショウジョウバエにおいても、腸内細菌からビオチンが供給されると悪化したISCの増殖が改善され、腸の恒常性は正常化することが報告されている。興味深いことに、SMVTは中腸でのRas腫瘍にも発現しており、中腸におけるSMVTの欠損では腫瘍細胞の有糸分裂と腫瘍サイズの低下が認められるなど、SMVTと腫瘍形成との関連についても言及されている。

以上、ビオチンやその輸送体であるSMVTは、dysbiosisやNox、ROS産生制御に関わることでISCの増殖や分化に影響し、腸の恒常性維持に寄与することが明らかにされている。加えて、ビオチンによる腸内細菌叢の改善が、dysbiosisで促進される疾患の治療や腫瘍形成制御のための代替アプローチとなり得ることが示唆され、今後の研究の進展が期待される場所である。

## NF- $\kappa$ B シグナルを介したビオチンの腸管炎症抑制作用

NF- $\kappa$ B は、炎症性サイトカインやケモカインなど炎症に関わる遺伝子発現の転写因子として中心的な働きを持つ。ビオチンと NF- $\kappa$ B シグナルとの関係については、ビオチン欠乏による IkK 活性の上昇や NF- $\kappa$ B による遺伝子発現の誘導が報告されている<sup>14)</sup>。

通常、ビオチンが不足することは稀であるが、長期の静脈栄養、妊娠、喫煙、老化に加え、近年では炎症性腸疾患 (IBD: Inflammatory bowel disease) を原因としたビオチン欠乏が報告されている<sup>15)16)</sup>。IBD とは、大腸及び小腸の粘膜に慢性的な炎症または潰瘍をひきおこす原因不明の疾患の総称で、狭義には潰瘍性大腸炎とクローン病を指す。これらの疾患は、炎症細胞の腸粘膜への浸潤 (免疫浸潤) を特徴としており、遺伝素因や環境要因によって規定される dysbiosis を主因とした免疫異常により発症する。IBD とビオチン欠乏との関係については、当初ビオチン欠乏は IBD 患者の栄養不良が原因と結論付けられていたが、今日ではビオチンの充足状態と IBD の関係に関するエビデンスが蓄積されつつある。

Sabui と Skupsky ら<sup>17)</sup>の研究グループは、腸特異的に SMVT を欠損したマウスでは、ビオチン欠乏、大腸長の短縮、血性下痢等の症状の他、NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の活性化を介した一連の反応として炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6) の誘導、腸壁内皮細胞の結合性の低下 (腸管透過性の上昇) 及び免疫浸潤の増加が認められ、IBD を自然発症することを報告している。また、こうした症状が広域抗生物質の投与

により改善することから、SMVT 欠損 (もしくはビオチン欠乏) に起因した腸内細菌叢の変化が腸の炎症促進 (IBD の自然発症) の主因であることを示唆している。さらに、これらを裏付ける最近の知見として、ビオチン欠乏では腸内細菌叢の構成がビオチン合成能を有する微生物に有利な状態へと変化すること、こうした特定の腸内細菌叢への変化が代謝経路での異常を引き起こし、腸の炎症を促進させることが報告されている<sup>19)</sup>。さらに彼らの研究グループは、ビオチンによる IBD 治療の可能性について示唆している。デキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎発症マウスによる検討において、経口補給されたビオチンが、腸管における NF- $\kappa$ B p65 [phosph-S529] のリン酸化の抑制を介して NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路を阻害し、腸の炎症を軽減することを示している。また、臨床研究においても、ビオチン欠乏症が多くの IBD 患者に認められ、ビオチン欠乏を原因とした IBD 発症の可能性が指摘されている<sup>20)</sup>。

以上、ビオチンは NF- $\kappa$ B の活性化を抑制することで腸の炎症を軽減することが示されており、NF- $\kappa$ B へのアプローチが IBD の病態に対して臨床的意義を持つことから、ビオチン療法が IBD の有望な治療法の一つとなり得ることが強く示唆されている。

## おわりに

本稿では、ビオチン及び SMVT が腸の恒常性維持に及ぼす影響について紹介した。ビオチンの研究は脂肪分解や体重減少、糖尿病抑制効果に着目したものが多く、免疫や炎症への関与はあまりスポットライトが当たっていなかったように思える。近年、免疫や炎症、腸内細菌と宿主との関わりについての研究は特に注目

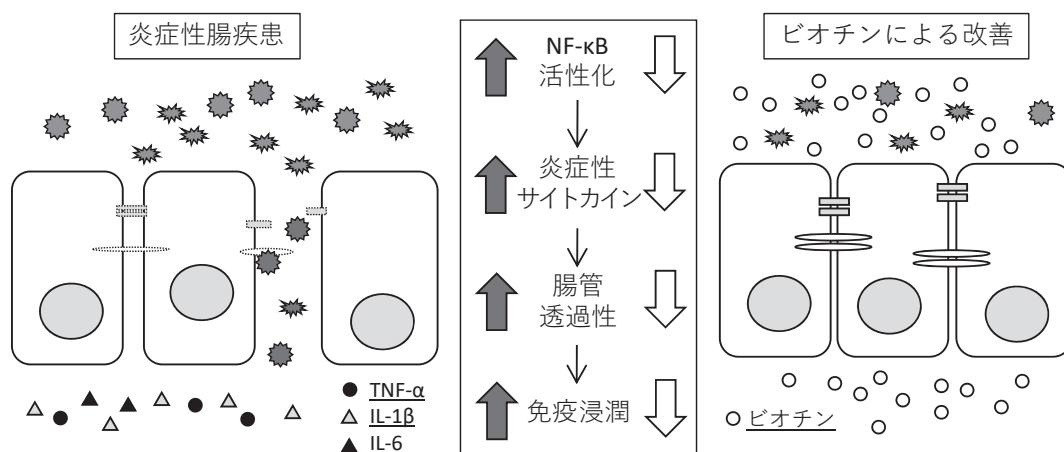


図 ビオチンによる炎症性腸疾患の改善 (参考文献 18 を改変)

を集めており、新型コロナウイルス感染症の流行によりさらに関心の高まった分野である。免疫調整・炎症抑制物質としてのビオチンの働きがさらに解明され、IBD や関節リウマチをはじめとした免疫疾患の治療に広く有効利用できるようになることが期待される。

**Key words** :biotin, SMVT, dysbiosis, inflammation, intestinal immunity

Department of Health and Nutrition, Faculty of Human life studies, University of Niigata prefecture

Miu Ihara, Shin Kamiyama, Hideyuki Sone  
新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科  
井原 海詩, 神山 伸, 曾根 英行

利益相反自己申告：申告すべきものなし  
(2023.5.23 受付)

## 文 献

- 1) Zemplen J, Wijeratne SS, Hassan YI (2009) Biotin. *Biofactors* **35**, 36–46
- 2) Sone H Kamiyama S, Higuchi M, Fujino K, Kubo S, Miyazawa M, Shirato S, Shiozawa K (2016) Biotin augments acetyl CoA carboxylase 2 gene expression in the hypothalamus, leading to the suppression of food intake in mice. *Bioch Biophys Res Commun* **476**, 134–139
- 3) Shiozawa K, Maeda M, Ho HJ, Katsurai T, Howlader MdZH, Horiuchi K, Sugita Y, Ohsaki Y, Agista AZ, Goto T, Komai M, Shirakawa H (2022) Biotin Enhances Testosterone Production in Mice and Their Testis-Derived Cells. *Nutrients* **14**, 4761–4761
- 4) Kuroishi T, Kinbara M, Sato N, Tanaka Y, Nagai Y, Iwakura Y, Endo Y, Sugawara S (2009) Biotin status affects nickel allergy via regulation of interleukin-1beta production in mice. *J Nutr* **139**, 1031–1036
- 5) Kuroishi T, Endo Y, Muramoto K, Sugawara S (2008) Biotin deficiency up-regulates TNF- $\alpha$  production in murine macrophages. *J Leukoc Biol* **83**, 912–920
- 6) Michelli CA, Perrimon N (2006) Evidence that stem cells reside in the adult *Drosophila* midgut epithelium. *Nature* **439**, 475–479
- 7) Ohlstein B, Spradling A (2006) The adult *Drosophila* posterior midgut is maintained by pluripotent stem cells. *Nature* **439**, 470–474
- 8) Zeng X, Hou SX (2015) Enteroendocrine cells are generated from stem cells through a distinct progenitor in the adult *Drosophila* posterior midgut. *Development* **142**, 644–653
- 9) Bonfini A, Liu X, Buchon N (2016) From pathogens to microbiota: how *Drosophila* intestinal stem cells react to gut microbes. *Dev Comp Immunol* **64**, 22–38
- 10) Dutta D, Dobson AJ, Houtz PL, Gläber C, Revah J, Korzelius J, Patel PH, Edgar BA, Buchon N (2015) Regional cell-specific transcriptome mapping reveals regulatory complexity in the adult *Drosophila* midgut. *Cell Rep* **12**, 346–358
- 11) Ghosal A, Lambrecht N, Subramanya SB, Kapadia R, Said HM (2013) Condition-al knockout of the *Slc5a6* gene in mouse intestine impairs biotin absorption. *Am. J. Physiol. -Gastrointest. Liver Physiol* **304**, G64–G71
- 12) Sabui S, Bohl JA, Kapadia R, Cogburn K, Ghosal A, Lambrecht NW, Said HM (2016) Role of the sodium-dependent multivitamin transporter (SMVT) in the maintenance of intestinal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **311**, G561–G570
- 13) Neophytou C, Pitsouli C (2022) Biotin controls intestinal stem cell mitosis and host-microbiome interactions. *Cell rep* **38**, 110505
- 14) Kuroishi T (2015) Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. *Can J Physiol Pharmacol* **93**, 1091–1096
- 15) Fernandez BF, Abad LA, Xiol X, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, Esteve M, Gonzalez HF, Gassull MA (1989) Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* **84**, 744–748
- 16) Abad L A, Fernandez BF, Cabre E, Gil A, Esteve M, Gonzalez HF, Xiol X, Gassull MA (1988) The effect of total enteral tube feeding on the vitamin status of malnourished patients with inflammatory bowel disease. *Int J Vitamin Nutr Res* **58**, 428–435
- 17) Sabui S., Skupsky J., Kapadia R., Cogburn K., Lambrecht NW, Agrawal A, Said HM (2019) Tamoxifen-induced, intestinal-specific deletion of *Slc5a6* in adult mice leads to spontaneous inflammation: Involvement of NF- $\kappa$ B, NLRP3, and gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **317**, G518–G530
- 18) Skupsky J, Sabui S, Hwang M, Nakasaki M, Cahalan MD, Said HM (2020) Biotin supplementation ameliorates murine colitis by preventing NF- $\kappa$ B activation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* **9**, 557–567
- 19) Yang JC, Jacobs JP, Hwang M, Sabui S, Liang F, Said HM, Skupsky J (2023) Biotin Deficiency Induces Intestinal Dysbiosis Associated with an Inflammatory Bowel Disease-like Phenotype. *Nutrients* **15**, 264 (doi: 10.3390/nu15020264)
- 20) Erbach J, Bonn F, Diesner M, Arnold A, Stein J, Schröder O, Aksan A (2022) Relevance of biotin deficiency in patients with inflammatory bowel disease and utility of serum 3 hydroxyisovaleryl carnitine as a practical everyday marker. *J Clin Med* **11**, 1118 (doi: 10.3390/jcm11041118)