

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：23102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K05883

研究課題名(和文) 視床下部及び甲状腺を標的としたビオチンのエネルギー代謝亢進作用と肥満改善への応用

研究課題名(英文) Biotin enhances Hypothalamus- and thyroid-mediated energy metabolism and improves obesity

研究代表者

曽根 英行 (Sone, Hideyuki)

新潟県立大学・人間生活学部・教授

研究者番号：90398511

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ビオチンによる高脂肪食誘導性肥満の予防・改善効果について検討した。結果、薬理量のビオチンは肝臓、精巣周囲、腎周囲の脂肪量を低下させ、摂食に因らない体重抑制効果を示した。その作用機序として、ビオチンは甲状腺濾胞細胞でのcAMP濃度を増強し、甲状腺ホルモン分泌を亢進することが明らかにされた。レプチンシグナルによる脂肪燃焼系では交感神経や副腎皮質から分泌されるカテコールアミンの効果が重要となるが、ビオチンによるアドレナリン分泌増強が認められたことから、ビオチンは甲状腺濾胞と副腎髄質においてcAMP産生を促進することでレプチンシグナルを増強し、エネルギー代謝を亢進することが推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られたビオチンによる肥満改善効果は、微量栄養素であるビタミンがエネルギー代謝の上位中枢である視床下部や甲状腺に作用し、交感神経系や甲状腺機能を亢進するといった新たな発想に基づいている。ビオチンは過剰症の心配のない水溶性ビタミンであり、生体にとってより安全な使用が可能である。また、過食や運動不足、基礎代謝の低下に伴う肥満は、2型糖尿病をはじめ多くの生活習慣病に共通する発症要因であり、様々な疾病の予防・改善で応用範囲が広く有効性も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effect of biotin on the prevention and improvement of high-fat diet-induced obesity. The results showed that a pharmacological dose of biotin reduced the amount of fat in the liver, peritestinal area, and perirenal area, and had a weight suppression effect not caused by food intake. As a mechanism of this action, biotin enhanced cAMP levels in thyroid follicular cells and increased thyroid hormone secretion. Moreover, biotin also enhanced adrenaline secretion from adrenal medulla. This suggests that biotin enhances leptin signaling and energy metabolism by stimulating cAMP production in thyroid follicles and adrenal medulla.

研究分野：栄養生理学

キーワード：biotin obesity leptin thyroid hormone

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病の95%を占める2型糖尿病は、複数の遺伝素因や環境要因によって発症する。環境要因の中でも食習慣、特に過食による肥満(臓器内脂肪蓄積:内臓脂肪と異所性脂肪の蓄積)は、末梢組織でのインスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病を発症させる。日本人は、欧米人と比較して脂肪組織への脂肪蓄積能が低く、異所性脂肪が蓄積しやすい傾向にある(Nat Commun (2014) 5:5920)。近年、内臓脂肪における慢性炎症が異所性脂肪蓄積を促進し、糖尿病態を悪化させることが報告され、多くの関心を集めている(Diabetes (2018) 1113-27)。

内臓脂肪における炎症抑制には、貯蔵脂肪量の適量化が肝要で、エネルギー摂取量の抑制(摂食抑制)と消費量の増加(エネルギー代謝亢進)が有効な手段となる。

視床下部は、レプチンシグナルによる調節を受け、摂食とエネルギー代謝に共通する上位中枢として機能する。エネルギー代謝では、室傍核(PVN)からの神経投射で亢進される交感神経系と甲状腺ホルモン分泌が重要な役割を果たす。交感神経と甲状腺ホルモンは、それぞれ単独もしくは協調的に作用し、末梢での臓器内脂肪の分解と熱産生を亢進する。

視床下部はピオチンの有力な標的臓器の1つとして示唆されており(Biochem Biophys Res Commun (2016) 134-9) 加えて、ピオチンは甲状腺機能亢進への関与が議論されていたことから(N Engl J Med (2016) 704-6) 甲状腺濾胞細胞についてもピオチンの標的臓器として推測される。

つまり、ピオチンによる糖尿病改善の新たな作用機序として、ピオチンが、視床下部(VMH・PVN)におけるレプチンシグナル系と甲状腺濾胞細胞における細胞内シグナル伝達系を促進し、摂食抑制とエネルギー代謝亢進により肥満(臓器内脂肪蓄積)を改善することで日本人2型糖尿病の発症を予防するといった仮説が想定される。

### 2. 研究の目的

我々は、これまでにピオチンによる2型糖尿病改善を報告している。新たな作用機序として、摂食抑制とエネルギー代謝亢進(交感神経系・甲状腺ホルモン)による肥満(臓器内脂肪蓄積)改善が想定される。本研究では、視床下部(副内側核VMH・室傍核PVN)と甲状腺を標的臓器として2つの視点からピオチンの効果と作用機序を検討し、ピオチンによる肥満改善を介した2型糖尿病予防への応用を目指す。共通する機序として、細胞内シグナル伝達系の亢進(Gキナーゼ活性化)を介した関連遺伝子の発現調節と情報伝達物質の分泌促進が推察される。

高脂肪食誘導性肥満マウスを作成し、ピオチンの肥満改善効果について検討する。血中ホルモン濃度と視床下部・甲状腺での遺伝子発現量を測定し、ピオチンの作用点を確認する。甲状腺濾胞細胞(培養細胞)を用いてホルモン分泌と遺伝子発現を詳細に検討する。

### 3. 研究の方法

本研究では、高脂肪食負荷マウスを用いてピオチンの肥満改善効果について検討する。血中ホルモン濃度と視床下部・甲状腺での遺伝子発現量を測定し、ピオチンの作用点を確認する。甲状腺濾胞細胞(培養細胞)を用いてホルモン分泌と遺伝子発現を詳細に検討する。

#### (1) 高脂肪食誘導性肥満マウスの作製とピオチンによる肥満改善の検討

実験動物にはC57BL/6jマウス(雄、5週齢)を用いた。実験動物は、室温 $25 \pm 1$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ 、12時間の明暗サイクル(明期:7:00-19:00)に維持された動物室で飼育した。通常飼料による1週間の予備飼育の後、2群に分け、それぞれ脂肪由来カロリー比率60%の高脂肪食(HFD32、日本クレア株式会社)と通常試料CE-2(日本クレア社)で7週間飼育した。高脂肪食群が明確に肥満になったことを確認した後、高脂肪食で飼育した群を高脂肪食(HF)群、HF+1%ピオチン群に群分けした。HF+1%ピオチン群には給餌量に対し1%のピオチンを添加した高脂肪食を与え、7週間飼育した。なお、給餌量は摂食量の変化を見ながら随時調節を行った。摂食は自由摂水とした。給餌、体重および摂食量の測定は、3日毎に行った。給餌の3日後に残餌量を測定し、給餌量との差を摂食量とした。実験飼育終了後、血漿、視床下部、脳下垂体、甲状腺、肝臓、腎周囲脂肪、精巣周囲脂肪を採取した。腎周囲及び精巣周囲の脂肪重量と肝臓の脂肪中性脂肪及びコレステロール含量を測定した。肝臓の中性脂肪及びコレステロール含量は、肝臓からそれぞれを常法に従い抽出し、市販の測定キットを用いて定量した。

#### (2) ピオチンによる肥満改善効果でのレプチンシグナルの関与について

実験動物には、2型糖尿病・肥満モデルマウス(C57BL/KsJ-leprdb/leprdb:db/db)および正常マウス(C57BLKS/Jlar-m+/m+:m+/m+)雄、5週齢を用いた。研究の方法(1)と同様に、ピオチンによる肥満改善について検討した。

#### (3) ピオチンによる糖尿病発症予防の検討

ピオチン食開始5週間後に、糖負荷試験を実施した。18時間の絶食後、マウスの尻静脈より採血を行い、空腹時血糖を測定した。2時間後、グルコース(2gグルコース/g体重)を腹腔内

投与し、15分、30分、60分、90分、120分後の血糖値を測定した。血糖値の測定には市販のグルコース測定キット（グルコメーター、アボットジャパン株式会社）を使用した。

#### （４）ピオチンによるエネルギー代謝亢進と関連物質血中濃度の検討

オープンフィールドテストによるマウスの自発性活動量を測定した。撮影用ケージ（38cm×29cm）に移した直後の1時間を新奇環境に適應するための馴化時間、その後の2時間を自発性活動時間として、マウスの行動を専用ビデオカメラ（Panasonic HC-VX985M）で撮影した。ピオチンの初期の効果を検討するため、撮影は、ピオチン食を開始した1~2週間後に室内灯が点灯中の明期と消灯中の暗期に分けて2回実施した。マウスの活動量は、行動解析ソフトABDDigitizerを用いてマウスの総移動距離として算出した。

代謝亢進系ホルモンとして(1)で得られた血漿を用い、血漿中のトリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4)、コルチゾール、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、ノルアドレナリン及びレプチンの濃度を測定した。測定には市販のEIAもしくはELISAキットを用いた。

#### （５）ピオチンによる視床下部と甲状腺での遺伝子発現調節の検討

視床下部、下垂体、甲状腺及び甲状腺濾胞細胞株（FRTL-5細胞）での遺伝子発現量を常法に従いリアルタイムRT-PCR法で測定した。視床下部では、摂食関連遺伝子であるNPY、POMC、AMP-activated protein kinase 2 (AMPK 2)、グルコキナーゼ(GK)、ピオチン酵素で摂食に関連するアセチルCoAカルボキシルラーゼ (ACC-)、アセチルCoAカルボキシルラーゼ (ACC-)を測定した。下垂体、甲状腺及びFRTL-5細胞では、甲状腺ホルモンの合成・分泌に関連する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、TSH、甲状腺刺激ホルモン受容体(TSH-R)、サイログロブリン(TG)、ヨードトランスポーター(Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>シンポーター:NIS)、甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)の遺伝子発現量を測定した。

#### （６）甲状腺での細胞内シグナル伝達の検討

ピオチンによる甲状腺ホルモン分泌増強作用の機序を明確にするため、FRTL-5細胞を用い、甲状腺ホルモン分泌系のセカンドメッセンジャーであるCa<sup>2+</sup>とcAMPの細胞内濃度の経時変化を検討した。

細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度については、FRTL-5細胞を96wellプレートに2.0×10<sup>4</sup>cells/well播種し、サブコンフルエントまで培養した。FRTL-5細胞にCa<sup>2+</sup>指示薬としてFluo4-AM(DOJINDO)を取り込ませた後、bufferもしくはbuffer+100μMピオチンでのCa<sup>2+</sup>濃度のバックグラウンド(蛍光強度:Excitation 495 nm、Emission 518 nm)を測定した後、TSH刺激によるCa<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定した。

細胞内cAMP濃度については、FRTL-5細胞を6wellプレートに3.0×10<sup>5</sup>cells/well播種し、サブコンフルエントまで培養した。TSH溶液またはTSH+100μMピオチン溶液を添加し、それぞれ0、5、10、15、30分間刺激した。0.1 M HClで反応停止後、細胞内容物を回収し、cAMP濃度を市販のELISAキットで測定した。

#### （７）統計学的解析

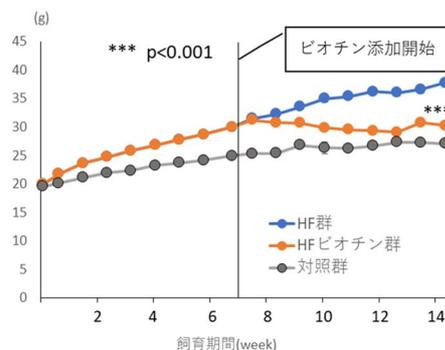
全ての測定値は、平均値±標準誤差(SE)で示した。測定値の集計および解析にはStat View J-4.5を用い、分散分析後、Bonferoni/Dunn法、もしくはt検定、Mann-WhitneyのU検定で有意差を検定した。危険率5%未満を有意水準とした。

## 4. 研究成果

### （１）高脂肪食誘導性肥満マウスの作製とピオチンによる肥満改善の検討

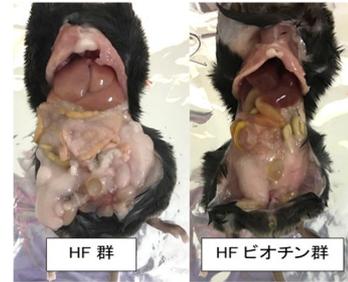
実験飼育期間の平均体重の推移を図に示す。平均体重は、ピオチン食を開始した1週間後からHFピオチン群で増加抑制が認められ、HF群に対して飼育最終日まで有意な低値(37.8±0.81g vs 30.3±0.63g, p<0.001)を示した。また、1日当たりの体重増加量についてもHF群に対しHFピオチン群で減少傾向(0.09±0.04g vs 0.17±0.03g)が示され、ピオチンによる高脂肪食誘導性肥満マウスでの肥満改善効果が明らかにされた。

しかし、摂食量より算出した体重1g当たりの摂取エネルギーについては、ピオチン食を開始した3週間後からHF群に対しHFピオチン群で増加傾向を示し、実験飼育最終日のHFピオチン群の摂取エネルギーは、HF群に対し有意な高値を示した(0.38±0.01kcal vs 0.49±0.02, p<0.001)。以上の結果から、ピオチンの高脂肪食誘導性肥満マウスにおける肥満改善効果は摂取エネルギー量の減少(摂食抑制)に因らず、消費エネルギー量の増加に起因する



ことが示された。

HF 群と HF ビオチン群の解剖時の臓器の様子を示した。HF ビオチン群では、HF 群に対し明らかな脂肪量の減少が確認された。腎周囲脂肪量 ( $0.76 \pm 0.07\text{g}$  vs  $0.40 \pm 0.04\text{g}$ ,  $p < 0.001$ ) 及び精巣周囲脂肪量 ( $1.90 \pm 0.07\text{g}$  vs  $0.98 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$ ) においても HF ビオチン群で 50% 以上減少し、有意な低値を示した。加えて、HF 群の肝臓では脂肪肝が認められる一方、HF ビオチン群では暗赤色を呈しており、脂肪肝の改善が推察される。肝臓の脂質含量では、肝臓中総コレステロール含量は HF 群に対し HF ビオチン群で有意な低値を示した ( $380.4 \pm 45.2 \text{ mg/mg protein}$  vs  $975.1 \pm 85.6 \text{ mg/mg protein}$ ,  $p < 0.001$ )。肝臓中トリグリセリド含量においても HF ビオチン群で有意な低値を示した ( $344.2 \pm 26.7 \text{ mg/mg protein}$  vs  $769.5 \pm 75.0 \text{ mg/mg protein}$ ,  $p < 0.001$ )。脂質代謝の中心的な調節臓器である肝臓で脂質含量が低下したことから、ビオチンは高脂肪摂取下における脂質代謝改善効果を有することが明らかとなった。



## (2) ビオチンによる糖尿病発症予防の検討

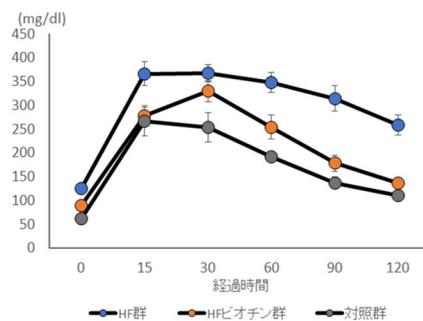
平均体重は、各群において大きな変化は見られなかった。実験終了時における平均体重は、db/db マウスの通常飼料群  $36.90 \pm 3.29\text{g}$ 、通常飼料ビオチン群  $39.38\text{g} \pm 5.72\text{g}$ 、HF 群  $57.00 \pm 0.00\text{g}$ 、HF ビオチン群  $54.77 \pm 1.07\text{g}$ 、m+/m+ の通常飼料群  $23.36 \pm 1.40\text{g}$ 、通常飼料ビオチン群  $20.17 \pm 1.06\text{g}$  であり、群間に有意な差は認められず、1 日当たりの体重増加量の推移についても、群分け後の大きな変化は見られなかった。研究成果(1)で認められたビオチンによる体重増加抑制効果が、db/db マウスでは消失したことから、ビオチンによる肥満抑制効果はレプチンシグナルの下流で作用することが示唆された。

体重当たりの臓器重量においても、肝臓 (db/db マウスの通常飼料群  $65.21 \pm 3.04\text{mg/g}$  vs 通常飼料ビオチン群  $67.15 \pm 7.77\text{mg/g}$ )、精巣周囲脂肪 (db/db マウスの通常飼料群  $30.29 \pm 3.11\text{mg/g}$  vs 通常飼料ビオチン群  $30.56 \pm 4.27\text{mg/g}$ )、副腎 (db/db マウスの通常飼料群  $0.55 \pm 0.19\text{mg/g}$  vs 通常飼料ビオチン群  $0.47 \pm 0.17\text{mg/g}$ ) で有意な差は認められなかった。

レプチンシグナルを介したエネルギー代謝では、室傍核 (PVN) からの神経投射で亢進される交感神経系と甲状腺ホルモン分泌が重要である。交感神経と甲状腺ホルモンはそれぞれ単独もしくは協調的に作用して末梢での臓器内脂肪の分解と熱産生を亢進する。ビオチンはレプチンシグナルの下流にあたる甲状腺と副腎において細胞内シグナル伝達系もしくは関連タンパク質の遺伝子発現を調節し、エネルギー代謝を亢進することが推察される。

## (3) ビオチンによる肥満改善効果でのレプチンシグナルの関与について

これまでに我々は、ビオチンが 1 型、2 型糖尿病で耐糖能改善作用を有することを報告している。本実験では、高脂肪食誘導性肥満マウスにおけるビオチンの耐糖能改善作用についても検討した。糖負荷試験の結果を示す。0 分値 ( $125.8 \pm 6.0\text{mg/dL}$  vs  $89.3 \pm 4.9\text{mg/dL}$ ,  $p < 0.001$ )、120 分値 ( $258.5 \pm 21.2\text{mg/dL}$  vs  $136.6 \pm 10.7\text{mg/dL}$ ,  $p < 0.001$ ) とともに HF ビオチン群で、HF 群に対し有意な低値を示した。HF 群では、糖尿病の指標の一つとなる 120 分値  $200\text{mg/dL}$  以上を大きく上回っている一方で、HF ビオチン群では正常範囲内まで低下した。さらに、曲線下面積による比較においても、HF ビオチン群は HF 群に対し有意な低値を示した ( $38467.5 \pm 2314.9 \text{ mg/dL/min}$  vs  $27279.8 \pm 2063.2 \text{ mg/dL/min}$ ,  $p < 0.001$ )。以上の結果から、ビオチンによる高脂肪食誘導性肥満マウスの耐糖能改善作用が明らかとなり、これまでの抗糖尿病効果に加え、肥満改善を介した糖尿病への進展予防・改善効果が示唆された。



## (4) ビオチンによるエネルギー代謝亢進と関連物質血中濃度の検討

オープンフィールドテストによる行動では、環境適応時を反映する馴化時の活動量は、明期では対照群 ( $197.3 \pm 11.3\text{m}$ )、HF 群 ( $153 \pm 21.9\text{m}$ )、HF ビオチン群 ( $190.7 \pm 19.9\text{m}$ )、暗期では対照群 ( $195.8 \pm 4.3\text{m}$ )、HF 群 ( $172.7 \pm 13.9\text{m}$ )、HF ビオチン群 ( $204.3 \pm 25.1\text{m}$ ) となり、各群間で有意差は認められなかった。ビオチンは、マウスの情動性には影響しないことが明らかとなった。しかし、自発性活動量の明期では、HF 群は対照群と HF ビオチン群に対し有意な低値を示した ( $301.3 \pm 15.6\text{m}$  vs  $202.3 \pm 25.5\text{m}$ ,  $p < 0.05$ ;  $280.1 \pm 38.0\text{m}$  vs  $202.3 \pm 25.5\text{m}$ ,  $p < 0.05$ )。一方で、暗期の自発性活動量では対照群 ( $349.1 \pm 17.2\text{m}$ )、HF 群 ( $330.0 \pm 28.8\text{m}$ )、HF ビオチン群 ( $393.1 \pm 36.8\text{m}$ ) となり、各群間で有意差は認められなかった。高脂肪食摂取下では、体重増加に加え、高エネルギー摂取による影響から行動量の減少が認められる。また、明暗サイクルの行動量の違いは、自律神経系で調整される。HF ビオチン群では、マウスの非活動時間帯である明期の行動量が増加しており、交感神経系が優位にシフトしたことが推察される。

血中ホルモン濃度では、T4 濃度は HF 群に対し HF ビオチン群で約 4 倍の高値を示した ( $1.5 \pm$

0.2ng vs  $5.7 \pm 2.0$ ng,  $p < 0.05$ )。また、T3 濃度、TSH 濃度についても HF ビオチン群で増加傾向が認められた。一方、コルチゾール濃度は 4 群間で有意な差を認めなかったが、ノルアドレナリン濃度については、HF 群に対し、対照群で有意な低値を示し ( $6.3 \pm 1.2$  ng/ml vs  $2.7 \pm 0.8$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) HF ビオチン群で有意な高値を示した ( $6.3 \pm 1.2$  ng/ml vs  $9.4 \pm 0.9$  ng/ml,  $p < 0.05$ )。一方、レプチン濃度は、HF 群に対し HF ビオチン群で有意な低値を示し、脂肪量の増加とレプチン抵抗性の改善が示唆された。

以上のことから、ビオチンは高脂肪摂取下において、甲状腺からの甲状腺ホルモン分泌と交感神経系(副腎髄質)によるノルアドレナリン分泌を増加させることで代謝亢進を促し、体重増加抑制作用を示すことが明らかとなった。ビオチンは過剰エネルギー摂取により活性化された交感神経系及び甲状腺機能を増強することが示唆される。

#### (5) ビオチンによる視床下部と甲状腺での遺伝子発現調節の検討

血中 T4 濃度とノルアドレナリン濃度の増加の要因を明らかにするため、視床下部におけるレプチンシグナル関連遺伝子及び甲状腺ホルモン関連遺伝子の遺伝子発現量を測定した。視床下部における NPY、POMC、AMPK 2、グルコキナーゼ(GK)、ACC-、ACC- と視床下部、脳下垂体、甲状腺及び甲状腺濾胞細胞株(FRTL-5細胞)における TRH、TSH、TSH-R、TG、NIS、TPO の遺伝子発現量については、全て群間で有意差は認められなかった。以上の結果から、ビオチンによるホルモン分泌増強は、遺伝子発現調節には起因しないことが明らかにされた。

#### (6) 甲状腺での細胞内シグナル伝達の検討

甲状腺濾胞細胞において  $Ca^{2+}$  は、TG の濾胞腔への放出、ヨードの供給、TG のヨード化の基質である  $H_2O_2$  の供給等を制御しており、甲状腺ホルモンの産生において重要な働きを持つ。本実験における細胞内  $Ca^{2+}$  濃度では、TSH 刺激後 10 秒で蛍光強度の急激な上昇が見られたものの、対照群とビオチン群で有意な差は認められなかった。

ビオチンはマウスの膵細胞において ATP 上昇を介して細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を増強することが示唆されている。しかし、甲状腺濾胞細胞はグルコース濃度依存的にホルモンを分泌する臓器ではなく  $K_{ATP}$  チャネルも存在しないことから、細胞内  $Ca^{2+}$  は主に GPCR を介した小胞体からの放出によって制御されている。さらに、甲状腺において細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の活性化には cAMP に対し 100-1000 倍濃度の TSH による刺激が必要となることから、甲状腺濾胞細胞においては細胞内  $Ca^{2+}$  は cAMP に比べ変動し難いものと考えられる。

一方、細胞内 cAMP 濃度では、TSH 刺激に応じた細胞内 cAMP 濃度の上昇が確認され、刺激後 10 分で対照群 ( $22.87 \pm 0.44$ ) に対しビオチン群 ( $25.94 \pm 0.63$ ) で有意な高値を示し ( $p < 0.05$ )、さらに両群の経時変化にも有意差が認められた。

マウス精巣由来癌細胞を用いた研究では、ビオチンが、cAMP/PKA 系を活性化することで LH (黄体形成ホルモン) 非依存的にテストステロン産生を増加させることが報告されている。また、その作用機序としてビオチンが、アデニル酸シクラーゼの活性化または GPCR への結合という 2 つの経路が提示されている。TSH のサブユニットは LH と共通しており、どちらも脳下垂体前葉から分泌されることから、ビオチンは甲状腺においても同様の機序で細胞内 cAMP 濃度を上昇することが推察される。また、cAMP は、甲状腺濾胞細胞において TSH のシグナル伝達物質として主要な役割を持ち、ヨードの流入過程や TG と甲状腺ホルモン複合体の細胞内への取り込み、甲状腺ホルモンの放出、細胞増殖といった様々な反応を制御する。

以上のことから、ビオチンは、甲状腺において TSH 刺激による細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで甲状腺ホルモン分泌を促進し、代謝亢進に寄与していることが示唆された。

#### (7) 結論

本研究では、高脂肪食誘導性肥満マウスと甲状腺濾胞細胞株を用いて、ビオチンによる肥満抑制効果とその作用機序について検討を行った。その結果、ビオチンは高脂肪食誘導性肥満に対する体重抑制効果を有し、甲状腺濾胞細胞での cAMP 濃度を増強し、甲状腺ホルモン分泌を亢進することが明らかにされた。レプチンシグナルによる脂肪燃焼系では交感神経や副腎皮質から分泌されるカテコールアミンの効果が重要となるが、ビオチンによるアドレナリン分泌増強が認められたことから、ビオチンは甲状腺濾胞と副腎髄質において cAMP 産生を促進することでレプチンシグナルを増強し、エネルギー代謝を亢進することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mayu Itoh, Aya Kitagawa, Harumi Ouchi, Mana Yamaguchi, Ran Watanabe, Hideyuki Sone, Shin Kamiyama	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of visual and aromatic stimulations on the perception of five fundamental tastes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biosci. Biotech. Biochem.,	6. 最初と最後の頁 655-664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/bbb/zbac029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haruka Iobe, Akane Koike, Seika Takeda, Kyosuke Watanabe, Yuki Saito-Matsuzawa, Hideyuki Sone, Shin Kamiyama	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of pawpaw ( <i>Asimina triloba</i> ) seed extract on the differentiation and fat accumulation of 3T3-L1 cells under different glucose conditions.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Nutr. Sci. Vitaminol.	6. 最初と最後の頁 53-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3177/jnsv.69.53	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Mayu Itoh, Aya Kitagawa, Harumi Ouchi, Mana Yamaguchi, Ran Watanabe, Hideyuki Sone, Shin Kamiyama
2. 発表標題 Effects of visual and aromatic stimulations on stress responses and taste perception.
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (22nd IUNS-ICN) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideyuki Sone, Ayaka Watanabe, Yurika Goto, Mariko Ishiguro and Shin Kamiyama
2. 発表標題 Epigallocatechin gallate enhances ghrelin secretion from the gastrointestinal tract and increases NPY gene expression in the hypothalamus.
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (22nd IUNS-ICN) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------