

序論

は重要である。

成果

## 研究領域2

社会的・心理的ストレスの日常的な曝露が精神疾患と同様に、高

血糖症、循環器系障害やがんなどの生活習慣病に関与しているこ

とが報告されている。慢性的な社会的ストレスに対する応答機序を

理解し、ストレスによって誘発される疾患の予防因子を見い出すこと

先ず、社会的ストレス(単独隔離)を30日間負荷したマウスの肝臓

における遺伝子発現プロフィールについてDNAマイクロアレイを用

いて検討し、次に、13週間の長期間、社会的ストレスをマウスに負荷

し、その影響を調べた。その結果、本ストレス(30日間)は、PPARaを

介する脂質代謝経路を顕著にダウンレギュレーションし、Srebf1によ

り制御されている脂質合成経路を顕著にアップレギュレーションする

ことがわかった(図1)。本結果から示唆されたように、13週間の社会

的ストレスを負荷したマウスの体重、内臓脂肪重量、血漿コレステ

ロールおよび血糖値は顕著に増加した。血漿コレステロールの増加

機序を明らかにするために、肝臓組織における遺伝子発現解析を

行ったところ、コレステロール生合成に関わるHmgcrの遺伝子発現

レベルはコントロール群と比べ差異はなかったが、コレステロール代

謝、排泄、肝臓における再取り込みに関与する遺伝子発現に変化

が見られた。慢性的な社会的ストレス負荷は、コレステロールの代謝・

排泄系に異常をもたらすことが示唆された。抗脂血症剤であるフェノ

フィブレートやウコン抽出物がストレスによる内臓脂肪重量や血漿コ

一方、日常的なストレスは $17\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>)が関与する乳がんの

進展を促進すると考えられている。CYP1B1はE2を優先的に発がん

性のある4-OHE。に代謝し、CYP1A1と 1A2は、2-OHE。に代謝す

る。E2標的組織では、CYP1B1が高発現しており、がん組織では、

4-OHE2が優先的に生成している。本研究において、クリソエリオール

のようなメトキシフラボノイドがCYP1B1を強く選択的に阻害すること

を見い出した。ドッキングスタディにより、クリソエリオールはCYP1B1の

活性中心にぴったりとおさまるが、CYP1A1と1A2に対しては、クリソ

エリオールのメトキシ基とCYP1A1のSer-122が、また、CYP1A2の

Thr-124が衝突するため、ぴったりとおさまらないことがわかった(図

2)。ヒト乳がん細胞であるMCF-7細胞において、クリソエリオールは

CYP1A1と1B1の遺伝子発現に影響することなく、また、

2-methoxy-E2の生成にも影響することなく、顕著に4-methoxy-E2の

レステロール値の上昇を低下させることがわかった。

生活習慣病に対する環境・社会ストレスの影響と食品による予防に関する研究 Effect of environmental factors and social stress on lifestyle-related disease and its prevention by food factors





## Introduction

Daily exposure to social and psychological stress is reportedly associated with lifestyle-related diseases such as hyperglycemia, cardiovascular diseases and cancer, as well as mental disorders. It is very important to understand the mechanisms underlying responses to consecutive social stressors and to find chemopreventive factors for stress induced diseases.

### Results

First, we used a DNA microarray to evaluate changes in the hepatic gene expression profile in mice exposed to a stressful environment (isolation stress) for 30 days and then we further studied the effects of prolonging the stressful environment to 13 weeks. The stressful environment remarkably down-regulated the lipid metabolism-related pathway through the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (Phara) subtype, whereas the lipid biosynthesis pathway controlled by sterol regulatory element binding factor I (SrebfI) was significantly up-regulated (Fig.1). As suggested by these results, being in a stressful environment for 13 weeks resulted in significant increases in the body weights, visceral fat weights, plasma total cholesterol and glucose concentrations of the stressed mice. We performed hepatic gene expression analysis to clarify the mechanisms by which the blood cholesterol concentrations increased. There was no difference between control and stressed groups in the degree of expression of Hmgcr, which is associated with cholesterol synthesis. However, a chronic stressful environment does cause abnormalities in the systems for cholesterol metabolism, excretion, and hepatocellular reuptake. We found that fenofibrate, which is a hypolipidemic agent, and an extract of turmeric (Curcuma Long L.) reduced visceral fat weights and total plasma cholesterol concentration. On the other hand, daily stress reportedly promotes development of 17 β-estradiol (E2) related breast cancer. Cytochrome P450 (CYP) IBI catalyzes E2 to predominantly carcinogenic 4-hydroxy-E2 (4-OHE2), whereas CYPIAI and IA2 convert E2 to non-carcinogenic 2-hydroxy-E2. In E<sub>2</sub> target tissues, CYPIBI is highly expressed and 4-OHE<sub>2</sub> is predominantly formed in cancerous tissues. In this study, we found that methoxyflavonoids such as chrysoeriol strongly and selectively inhibit CYPIBI. A molecular docking study suggested that chrysoeriol fits well into an active site of CYPIBI, but do not fit into the active site of CYPIAI and IA2 owing to collisions between both a methoxy substituent of chrysoeriol and Ser-122 of CYPIAI and Thr-124 of CYPIA2 (Fig.2). In human breast cancer MCF-7 cells, chrysoeriol did not affect the gene expression of CYPIAI and IBI, but significantly inhibited formation of 4-methoxy-E2 without any effects on formation of 2-methoxy-E2

# Perspectives

We found that prolonged exposure to a stressful environment induces visceral fat accumulation and increase in the blood cholesterol concentrations, and consequently may result in lifestyle-related illnesses, particularly obesity and fatty liver. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands such as fenofibrate may be useful for chemoprevention of stress-induced lipid deposition. On the other hand, chrysoeriol may be a potent chemoprotectant against human mammary carcinogenesis by selective inhibition of the enzymatic activity of CYPIBI. Such selective inhibitor may be useful for chemoprevention of estrogen dependent cancers.

Profile

1991年 静岡県立大学食品栄養科学部助手 1990年 奈良女子大学大学院人間文化研究科学位取得

1983年 静岡薬科大学助手 1976年 奈良女子大学理学部卒業 Professor, Institute of Environmental Sciences, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka Visiting Scholar, University of South Carolina, College of Pharmacy Associate Professor, Institute of Environmental Sciences, Graduate School

Associate rotessor, insure or insurantian sciences changed submoder Nutritional and Bowronmental Sciences, University of Statoska Visiting Scholar, University of Sussex, MRC Cell Mutation Unit Research Associate, School of Food and Nutritional Sciences, University of Stiguoka

1990 Ph.D., Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University

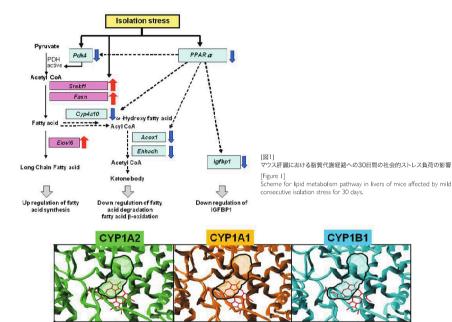
women's University
Research Associate, Shizuoka College of Pharmacy
Graduate from Faculty of Science, Nara Women's University

Contact

T E L 054-264-5787 +81-54-264-5787

e-mail shimoi@u-shizuoka-ken.ac.jp URL http://seitai.u-shizuoka-

ken.ac.jp/



2005

[図2] [Figure ヒトCYP1の活性中心およびクリソエリオールとのドッキング Comp.

[Figure 2]
Comparison between the active site cavity volumes for human CYPI and the corresponding docked conformation of chrysoeriol in the human CYPI active site.

# ■ 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

- I. H. Tsuboi, H. Sakakibara, K. Yamakawa-Kobayashi, A. Tatsumi, T. Inamori, R. Hamamoto, A. Suzuki, <u>K. Shimoi</u>: Vall 483lle polymorphism in the fatty acid synthase gene was associated with depressive symptoms under the influence of psychological stress. *J. Affect. Disord.*, 134(1-3), 448-485 (2011)
- 2. H. Takemura, T. Itoh, K. Yamamoto, H. Sakakibara, <u>K. Shimoi</u>: Selective inhibition of methoxyflavonoids on human CYPIB1 activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(17), 6310-6315 (2010)
- 3. H. Takemura, H. Uchiyama, T.Ohura, H. Sakakibara, R. Kuruto, T. Amagai, <u>K. Shimoi</u>: A methoxyflavonoid, chrysoeriol, selectively inhibits the formation of a carcinogenic estrogen metabolite in MCF-7 breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 118(1-2), 70-76 (2010)
- 4. H. Sakakibara, T. Miyashita, A. Matsui, A. Ozaki, A. Suzuki, T. Ikeda, K. Morishita, <u>K. Shimoi</u>: Effects of St John's Wort extracts on corticosterone levels dysregulated by social isolation stress. *J. Trad. Med.*, 26(2), 86-92 (2009)
- 5. K. Motoyama, Y. Nakai, T. Miyashita, Y. Fukui, M. Morita, K. Sanmiya, H. Sakakibara, I. Matsumoto, K. Abe, T. Yagabe, N. Yajima, <u>K. Shimoi</u>: A 30-day-isolation stress laid on mice alters their hepatic gene expression profiles in special reference to lipid metabolism. *Physiol. Genomics*, 37 (2), 79-87 (2009)

# 生成を抑制することが明らかになった。 ■ 展望

これらの結果は、長期間の社会的ストレス負荷が内臓脂肪や血中コレステロールを増加させ、その結果、特に内臓脂肪蓄積型の肥満や脂肪肝などの生活習慣病を誘発することを示している。フェノフィブレートのようなPPARaのリガンドは、ストレスによっておこる脂肪蓄積の予防に有用であろう。一方、クリソエリオールはCYP1B1の活性を選択的に阻害するため、乳がんの化学予防因子となり、このようなCYP1B1選択的阻害因子は、乳が人以外のエストロゲン依存性のがんに対しても有用であると思われる。

38