

## 修士論文要旨

十文字学園女子大学大学院人間生活学研究科食物栄養学専攻（修士課程）

（修士学位申請者 23MA002・小池 杏樹）

### 高尿酸血症モデル系におけるクベバコショウエキスの尿酸産生抑制作用

【目的】高尿酸血症の主な原因は生活習慣に起因すると考えられており、進行すると痛風をはじめとした様々な症状を来す。厚生労働省の 2022 年国民生活基礎調査によれば、高尿酸血症の患者数は現在 1,300 万人を超えると推定されている。尿酸のもととなるプリン体は肝臓で代謝され、プリン体はキサンチンオキシダーゼ等の酵素によりキサンチンを経て尿酸となり、腎臓で排泄される。熱帯地域に生育するクベバコショウ (*Piper cubeba*) には豊富な種類のリグナンが含まれており、これまでに抗肥満効果などの様々な機能性が報告されている。そこで、本研究ではクベバコショウの代表的なリグナンであるクベビンとヒノキニンに着目し、マウス由来 AML12 肝細胞株と高尿酸血症モデル動物を用いてクベバコショウ抽出エキスとクベビン、ヒノキニンが尿酸値に与える影響を検討した。

【方法】粉砕したクベバコショウのエタノール抽出を行い、エタノールエキスを作製した。さらにこのエタノールエキスを液液分配によりメタノールエキスを作製後、カラム精製によりクベビン・ヒノキノンの高濃度エキスを作製した。AML12 肝細胞または 3T3-L1 成熟脂肪細胞にクベバコショウ抽出エキスまたはクベビン・ヒノキニン高濃度エキスを添加し、尿酸前駆体存在下で培養後、上清中の尿酸濃度の測定を行った。高尿酸血症モデル動物において、サンプルを 4 日間経口投与した後、尿酸前駆体を腹腔投与し、1 時間後の血中尿酸値を測定した。結果は一元配置分散分析を実施した後、Dunnett 法を用いて有意差検定を実施した。 $P < 0.05$  の場合に有意差ありと判断した。

【結果】クベバコショウ抽出エキスおよびクベビン・ヒノキニン高濃度エキスは AML12 肝細胞、3T3-L1 成熟脂肪細胞において尿酸前駆体の添加により上昇した尿酸値を抑制した。クベバコショウ抽出エキスおよびクベビン・ヒノキニン高濃度エキスは高尿酸血症モデル動物を用いた試験において尿酸前駆体投与によって上昇した血中尿酸値を抑制した。また、クベビン・ヒノキニン高濃度エキスの方がクベバコショウ抽出エキスよりも強い抑制効果が認められた。

【結論】AML12 肝細胞を用いた試験と高尿酸血症モデル動物を用いた試験の両方において、クベバコショウ抽出エキスおよびクベビン・ヒノキニン高濃度エキスは尿酸前駆体の添加または投与により上昇した尿酸値を抑制した。これらのことからクベビンおよびヒノキニンは高尿酸血症を予防・改善する可能性が推察された。

## Anti-hyperuricemic Effect of *Piper Cubeba* Extract in Hyperuricemic Model.

23MA002 Koike Anju

### 【Background】

Hyperuricemia is characterized by high levels of uric acid in the blood and is thought to be due to lifestyle habits. Progression of hyperuricemia is associated with various symptoms, including gout. According to a Survey of Living Conditions conducted by the Ministry of Health, Labor and Welfare Comprehensive, there are over 13 million patients with hyperuricemia in Japan. Uric acid arises from purine bodies, which are converted to uric acid via xanthine in the liver by enzymes like xanthine oxidase. Uric acid is then excreted by the kidneys. *Piper cubeba* is a pepper plant that grows in tropical regions. Extracts of *Piper cubeba* contain a variety of lignans and are reported to have beneficial activity, including anti-obesity effects. Here we examined whether a *Piper cubeba* extract as well as an extract containing high concentrations of the representative *Piper cubeba* lignans cubebin and hinokinin affect uric acid levels in the mouse-derived hepatic cell line AML12 and in a mouse model of hyperuricemia.

### 【Materials and methods】

*Piper cubeba* was crushed and extracted with ethanol to prepare an ethanol extract, which was subjected to liquid-liquid partitioning to prepare a methanol extract that was then column-purified to produce an extract having a high concentration of cubebin and hinokinin. The *Piper cubeba* extract or high-concentration cubebin and hinokinin extract was added to AML12 hepatocytes or 3T3-L1 mature adipocytes that were then cultured in the presence of uric acid precursors. The uric acid concentration in the supernatant was measured. In the hyperuricemia animal model, mice received oral administration of the extracts for 4 days. The mice then received intraperitoneal administration of a uric acid precursor, and the blood uric acid levels were measured one hour later. The results were subjected to one-way ANOVA analysis of variance, and a significance test was performed using Dunnett's method. Significant difference was determined as  $p < 0.05$ .

### 【Result】

*Piper cubeba* extract and the high-concentration cubebin and hinokinin extract each suppressed the increased uric acid levels caused by the addition of uric acid precursors to cultures of AML12 hepatocytes and 3T3-L1 mature adipocytes. In the mouse model of hyperuricemia, *Piper cubeba* extract and high-concentration cubebin and hinokinin extract also suppressed an increase in blood uric acid levels seen following the administration of uric acid precursors. Notably, the high-concentration cubebin and hinokinin extract showed a stronger inhibitory effect than the *Piper cubeba* extract.

### 【Conclusion】

In both AML12 hepatocytes and hyperuricemia model animals, the *Piper cubeba* extract and high-concentration cubebin and hinokinin extract suppressed increases in uric acid levels caused by the addition or administration of uric acid precursors. These results suggest that cubebin and hinokinin may have the potential to prevent and ameliorate hyperuricemia.