

糖化ストレスと抗糖化作用の評価

The Evaluation of Glycative Stress and Anti-glycation Effect

八木 雅之

同志社大学 生命医科学部
糖化ストレス研究センター

〒610-0394
京田辺市多々羅都谷 1-3 医心館 4F

Masayuki YAGI
Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan
1-3 Tataro Miyakodani, Kyotanabe City,
Kyoto 610-0394 Japan



高部 稚子

同志社大学 生命医科学部
糖化ストレス研究センター

〒610-0394
京田辺市多々羅都谷 1-3 医心館 4F

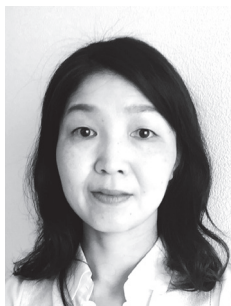
Wakako TAKABE
Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan
1-3 Tataro Miyakodani, Kyotanabe City,
Kyoto 610-0394 Japan

石崎 香

同志社大学 生命医科学部
糖化ストレス研究センター

〒610-0394
京田辺市多々羅都谷 1-3 医心館 4F

Kaori ISHIZAKI
Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan
1-3 Tataro Miyakodani, Kyotanabe City,
Kyoto 610-0394 Japan



米井 嘉一

同志社大学 生命医科学部
糖化ストレス研究センター

〒610-0394
京田辺市多々羅都谷 1-3 医心館 4F

Yoshikazu YONEI
Glycative Stress Research Center,
Faculty of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan
1-3 Tataro Miyakodani, Kyotanabe City,
Kyoto 610-0394 Japan

論文要旨：糖化 (glycation) はアミノ酸やタンパクと還元糖の非酵素的な化学反応で生体内のさまざまなタンパクに起こる。糖化したタンパクはカルボニル化合物を中心とする糖化反応中間体を経て、糖化最終生成物 (advanced glycation end products: AGEs) に至る。糖化ストレス (glycative stress) は還元糖やアルデヒドによる生体へのストレスと、その後の反応を総合的にとらえた概念である。糖化ストレスの評価には糖化反応の過程で生じるさまざまな物質がマーカーとなる。糖化ストレスマーカーには、血糖、糖化タンパク、糖化反応中間体、AGEsがある。抗糖化作用の評価には、タンパクと還元糖を含むリン酸緩衝液中に試料を添加して反応させた後、生成したAGEsや糖化反応中間体の量を測定する。既に、多くの食品、化粧品素材に抗糖化作用が見つかっている。我々はこれらの素材を利用することで糖化ストレスによる老化や疾患を予防できる可能性がある。

Abstract: Glycation is a non-enzymatic chemical reaction between amino acid or protein and reducing sugar and it occurs to various proteins in living organisms. The glycated protein leads to the formation of advanced glycation end products (AGEs) through the formation of intermediates dominated by carbonyl compounds. Glycative stress is a concept of comprehensively viewing the stress to living organisms caused by the loads of reducing sugar and aldehyde and its subsequent reactions. Glycative stress is considered a risk factor for aging in anti-aging medicine. Various substances produced in the course of glycation reaction can be used as markers for the evaluation of glycative stress. The glycative stress markers in the stage before the production and accumulation of AGEs include blood glucose, glycated protein and intermediates for AGEs. When measuring anti-glycative effects, test samples are added into the phosphate buffer solution including proteins and reducing sugars so that glycation occurs. Then, the amount of AGEs, as well as the amount of intermediate glycation reaction products are measured. A lot of food and cosmetic materials with the effect of the antiglycation are found. We are using these materials and can prevent the aging or the disease by a glycative stress.

Key words: glycative stress, anti-glycation, risk factors of aging, advanced glycation end products (AGEs), anti-aging

1 はじめに

糖化はメイラード反応とも呼ばれ、1912年にフランスの科学者L. C. Maillardによって発見されたアミノ酸と還元糖の非酵素的な化学反応である¹⁾。生体における糖化は生体を構成するタンパクと血中のグルコースが非酵素的に反応し、シッフ塩基 (schiff base) の形成を経てアマドリ転移により糖化タンパクになり、その後3-デオキシグルコソン (3-deoxyglucosone : 3DG)²⁾、グリオキサール (glyoxal : GO)³⁾、メチルグリオキサール (methylglyoxal : MG)⁴⁾、グリセルアルデヒド (glyceraldehyde)、グルタルアルデヒド (glutaraldehyde) などのカルボニル化合物を中心とする糖化反応中間体を経て、糖化最終生成物 (advanced glycation end products : AGEs) に至る反応である。狭義の糖化はこれら

一連の反応過程を意味する⁵⁾。生体内ではアルコールや脂質の代謝によって生成するアルデヒドやケトンなどもAGEsの生成に関与する。糖化ストレス (glycative stress) とは還元糖やアルデヒドによる生体ストレスと、その後の反応を総合的にとらえた概念である (Fig. 1)⁶⁾。AGEsには架橋形成を伴うものがある。このため糖化ストレスはさまざまな組織や細胞に生理的、物理的障害を及ぼす。さらにAGEsは受容体であるRAGE (receptor for AGEs) などと結合し、細胞内シグナル伝達により炎症を惹起する。従って高血糖の持続は糖化ストレスを亢進させる。また、アルコールの過剰摂取、極端なダイエットなどによって体内にアルデヒドやケトンが高濃度に生成している状態も糖化ストレスが強い。空腹時血糖値が基準範囲内であっても、食後の極端な高血糖状態は糖化ストレスになる。さらに高血糖状態に伴うTCAサ

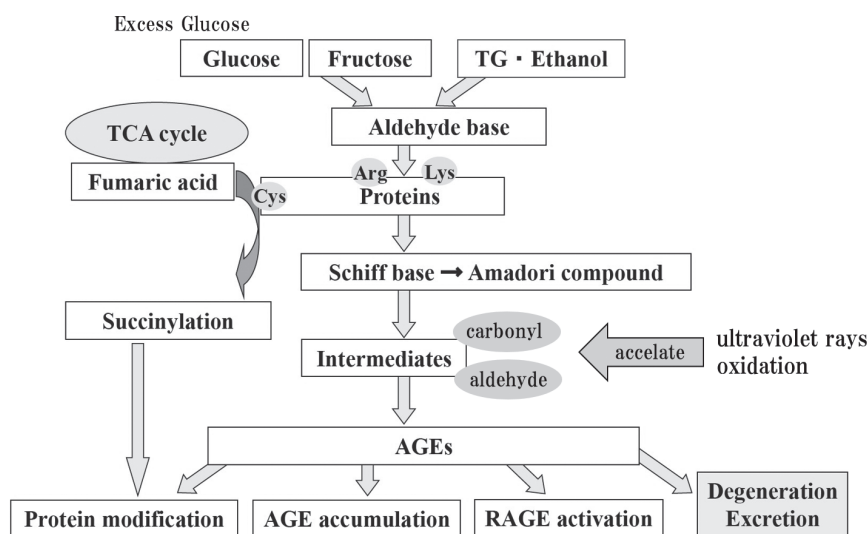


Fig. 1 糖化ストレスの概念図

Excess Glucose, postprandial hyperglycemia; TG, triglyceride; TCA, tricarboxylic acid; AGEs, advanced glycation end products; RAGE, receptor for AGE.

イクル中のフマル酸の増加によるサクニル化合物の生成も糖代謝に起因するタンパクの機能性低下に関与することから糖化ストレスに含まれる。紫外線の暴露や生体の酸化は糖化反応を亢進するため、糖化ストレスの加速要因になる。

2 アンチエイジング医学における糖化ストレス

アンチエイジング医学は予防医学の一つで、生活の質 (quality of life : QOL) の改善と健康長寿を目指している。一方、ヒトの老化の表現型には、血管の老化、神経の老化、骨の老化などがある。これらには個人差があり、さらに各個人が抱える老化の危険因子が異なる。アンチエイジングドックでは老化度を機能年齢としてとらえ、筋年齢、血管年齢、神経年齢、ホルモン年齢、骨年齢として評価する⁷⁾。また機能年齢の低下に関与している要因は老化危険因子ととらえ、免疫ストレス、酸化ストレス、心身ストレス、糖化ストレス、生活習慣に分けて評価する。アンチエイジングドックでは老化度が最も高い項目および老化の危険因子が最も大きな項目に着目し、突出して老化している項目を是正し、老化度の全体のバランスをとることを目標にしている。糖化ストレスは老化危険因子の一つであり、その影響が最も顕著に現れた病態が糖尿病である。糖尿病の三大合併症である神経障害、網膜症、腎症では組織中に AGEs が大量に蓄積している。糖化による AGEs の生成・蓄積は、糖尿病合併症だけでなく、皮膚老化⁸⁾、認知症⁹⁾、高血圧¹⁰⁾、動脈硬化症¹¹⁾、骨粗鬆症¹²⁾ などの進展にも関与している。このため化粧品・健康食品の分野では「抗糖化」をキーワードとした素材、製品、サービスが注目を集めている。

3 糖化ストレスマーカー

グルコース (血糖) は食後の高血糖状態を評価する観点から有用な糖化ストレスの指標物質 (マーカー) になる。その他には生体中のタンパクとグルコースの非酵素的反応過程で生じるさまざまな物質が糖化ストレスマーカーになる。

糖化反応は前期反応、中間体生成、後期反応に分けられる。前期反応で生成するヘモグロビン・エイ・ワン・シー (HbA1c) やグリコアルブミンは過去の血糖状態を反映する臨床指標として糖尿病の診断に用いられている。血中の糖化反応中間体には 3DG, GO, MG などがある。3DG はアマドリ化合物から生成される α -ジカルボニル化合物で、グルコースよりも 10,000 倍高い反応性を有し、AGEs の生成に関与する。血漿中 3DG 濃度が 100 nmol/L 上昇すると糖尿病性網膜症、腎症のリスクが約 2 倍になる¹³⁾。

後期反応で生成する血中の AGEs にはカルボキシメチルリジン (*N*^ε-carboxymethyl lysine : CML)¹⁴⁾、ペントシジン (pentosidine)¹⁵⁾、カルボキシメチルアルギニン (*N*^ω-carboxymethylarginine : CMA)¹⁶⁾ など、さまざまな物質がある (Table 1)。

血中の CML は GO を中間体としてタンパクのリジン残基から生成する非蛍光性・非架橋性 AGEs で、糖尿病や酸化ストレス亢進時にも生成する。CML 化したコラーゲンをヒト皮膚線維芽細胞の培養液中に添加するとアポトーシスが誘導される¹⁷⁾。皮膚では比較的代謝回転の速い表皮層にも CML が存在する¹⁸⁾。角層中の CML 蓄積は肌のキメ喪失に関与している¹⁹⁾。ペントシジンはリボース、アルギニン、リジンから効率良く生成する蛍光性・架橋性 AGEs で、腎症の早期臨床マーカーの 1 つとして保険収載されている。近年、血中または尿中のペントシジンは骨質の老化を反映する生体物質として注目されており、骨粗鬆症診断への利用が期待されている²⁰⁾。さらにペントシジンは皮膚コラーゲン中にも存在し、加齢と共に増加する。糖尿病患者の皮膚中ペントシジン蓄積量は同年齢の健常者よりも高い²¹⁾。CMA は GO を中間体としてタンパクのアルギニン残基から生成する AGEs の一種で、コラーゲン中に特異的に存在する。AGEs 受容体の一つである RAGE は細胞膜上に存在し、遊離型の可溶性 RAGE (soluble receptors for AGEs : sRAGE) が細胞外に存在する²²⁾。sRAGE はデコイ受容体として AGEs と結合し、細胞膜上 RAGE 発現の抑制に作用する。

4 糖化ストレスマーカーの測定

血糖は血液サンプルを臨床検査センター等で測定するか、小型血糖計を用いた自己血糖測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) が可能である。近年、皮膚間質液中のグルコースを 2 週間連続モニターできる測定器が発売され、食事や運動に伴う血糖値変化の推定が容易になった²³⁾。前期反応生成物である HbA1c、グリコアルブミンは臨床検査センター等で測定可能である。しかし、糖化反応中間体、AGEs、RAGE の測定は特殊検査専門機関に依頼するか、論文等を参考にして測定系を構築するしかない。

糖化反応中間体の 3DG, GO, MG はプレラベル化 HPLC 法で測定できる²⁴⁾。本測定は血液サンプルを除タンパク後 2,3-diaminonaphthalene (DAN) を添加し、糖化反応中間体をアミノナフタレン誘導体化して精製後、逆相 HPLC で測定する。糖化反応中間体の検出には紫外吸光 (波長 268nm) または蛍光 (励起波長 271 nm, 測定波長 503 nm) による検出が可能である。

Table. 1 AGEsの種類と特徴

advanced glycation endproducts (AGEs)	fluorescence	cross-linking	intermediate
pentosidine	+	+	amadori product
	(ex335 nm / em385 nm)		
crossline	+	+	amadori product
	(ex379 nm / em463 nm)		
pyrrolyridine	+	+	3DG
	(ex370 nm / em455 nm)		
pyrraline	-	-	3DG
<i>N</i> ^ε -carboxymethyl lysine (CML)	-	-	amadori product GO
<i>N</i> ^ω -carboxymethyl arginine (CMA)	-	-	GO
<i>N</i> ^ε -carboxyethyl lysine (CEL)	-	-	MG
argpyrimidine	-	-	MG
glyoxal-lysine dimer (GLOD)	-	+	GO
methylglyoxal lysine dimer (MLOD)	-	+	MG

ex, excitation wave length; em, emission wave length; amadori product, glycative products of early stage reaction; 3DG, 3-deoxyglucosone; GO, glyoxsal; MG, methylglyoxsal.

AGEsの測定には市販の抗AGEs抗体を用いたELISAまたはHPLC法がある。ペントシジン、CMLはELISA測定キットが数社から販売されている。但し、生体試料を取り扱う上では、測定対象とする糖化反応生成物の特性に注意した処理が必要になる。例えば、血液サンプルを加熱やアルカリ状態で処理するとAGEsが生成し、測定値の高値化誤差を生む要因になる²⁵⁾。またCMAは酸性条件下で分解する。

一方、皮膚中AGEs蓄積量の測定には非侵襲測定法があり、既に国内外の数社から測定機器が販売されている。本測定は皮膚に紫外線を照射した時に、組織内に蓄積した蛍光性AGEsが励起して特有の自己蛍光(auto fluorescence: AF)を発する特性を利用している。

蛍光性AGEsにはペントシジン(pentosidine)¹⁵⁾、クロスリン(crossline)²⁶⁾、ピロピリジン(pyrrolyridine)²⁷⁾など多種類ある。皮膚蛍光を利用した非侵襲測定法は簡便な測定方法である反面、蛍光性AGEsの標準物質がないので、測定値の機器間差を補正することが難しい。一方、皮膚角層中のCMLを測定する方法には、市販の粘着テープを用いたテープストリッピング法がある²⁸⁾。角層テープストリッピング法は非侵襲的に剥離した生体試料中のAGEsを直接測定することができる。

5 抗糖化

糖化ストレス対策を目的とした生活習慣や食習慣は抗糖化とよばれる。抗糖化の基本は普段から常に糖化を意識した生活をするることである。意識すべき生活習慣には筋肉量の維持、適度な運動、適正な食習慣、心身ストレスの低減などがある。具体的な対策には、食後高血糖を

抑制する、糖化反応を抑制する、生成したAGEsを分解するなどがある。

5・1 食後高血糖の抑制

食後高血糖を抑制するためにはグリセミックインデックス(glycemic index: GI)²⁹⁾に着目した食品の選択、糖質分解酵素であるアミラーゼ、 α グルコシダーゼなどの阻害作用成分の利用がある。さらに難消化性デキストリンなどの食物繊維と糖質を同時に摂取することで糖の吸収を穏やかにすることもできる。また食事法として糖質と野菜またはクエン酸などを多く含むフルーツと一緒に摂取すること、食事の糖質(主食)よりも野菜、肉、魚などを先に食べることで食後高血糖を抑制できる^{30, 31)}。このため食後高血糖の抑制に着目した糖化ストレス対策には素材の利用だけでなく、食事法や副菜を含む食事メニュー全体で考える必要がある。一方、近年、食後の血糖値上昇を抑制する方法として、摂取する糖質量を低減すること(糖質制限)が注目されている。しかし極端な糖質制限は死亡リスクを高めるとの報告もあり注意が必要である³²⁾。

5・2 糖化反応の抑制

糖化反応の抑制には既に糖尿病合併症治療を目的とした糖化反応阻害薬の研究がある。特にアミノグアニジン(aminoguanidine)³³⁾やOPB-9195(2-isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene cetanilide)³⁴⁾は糖化反応阻害薬として知られている。これらの化合物は糖化反応中間体であるカルボニル化合物を捕捉してAGEsの生成を抑制する作用がある。しかし、これらの継続摂取はビタミンB群欠乏症などの副作用や安全性に課題があり、医薬品として承認されていない。一方、糖化反応

抑制作用は食品・化粧品素材に数多く報告されている^{35, 36)}。これらの素材から抽出したエキス類は食品・化粧品原料として数多くの原料メーカーから供給されている。糖化反応抑制作用を有する素材の探索には評価する素材をモデルタンパク（血清アルブミン，コラーゲンなど）と還元糖（グルコース，フルクトースなど）を含む溶液中に添加して，例えば60℃で40時間反応後，生成したAGEs量を評価素材の有無で比較する方法が用いられる³⁷⁾。測定対象としては蛍光性AGEs（励起波長370 nm，蛍光波長440 nm），3DG，CML，ペントシジンなどがある。生体内の糖化反応は複雑多経路である。このため一経路に着目した作用ではAGEsの生成抑制作用を期待できない。糖化反応抑制作用に着目した対策には複数の反応経路を抑制する素材を組み合わせる必要がある。

5・3 生成したAGEsの分解可能性

タンパク中に生成したAGEs架橋（AGEs cross-linking）を分解する作用としてはPTB（phenacylthiazolium bromide）³⁸⁾，ALT-711（*N*-phenacyl-4, 5-dimethylthiazolium bromide）³⁹⁾などの化合物が報告されている。AGEs架橋分解作用素材の探索には，評価する素材抽出液とフェニルプロパノン（phenylpropanedione：PPD）溶液を混合し，37℃で反応させる。AGEs架橋分解率は評価素材がPPDの α ジケトン構造を切断した時に遊離する安息香酸量から算出する。PTBと同様の作用はヨモギ，レンゲソウ⁴⁰⁾，ザクロ果実⁴¹⁾，ユズ果皮⁴²⁾

などの天然物でも報告されている（Fig. 2）。一方，PPDをモデル化合物としたAGEs架橋分解作用は動物試験においてラット尾コラーゲン中のAGEs架橋を分解しないという報告もある⁴³⁾。このためAGEs架橋分解作用の応用には詳細な検討が必要である。

AGEsの代謝を高めるためには組織のターンオーバーを適正に保って老化タンパクの蓄積を抑制することが必要になる。大豆に含まれる大豆サポニンB群には酸化により生体内で生成する老化タンパクを分解するプロテアソームの活性を高める作用が報告されている⁴⁴⁾。酸化・糖化したタンパクを分解する酸化タンパク分解酵素（OPH）は角層中に存在し，健康茶成分でOPH活性を増強させる可能性が示された^{45, 46)}。これらの代謝分解促進作用の生体への効果や作用メカニズムは未解明であるが，生体内に蓄積したAGEsの排泄による糖化ストレス抑制作用として注目されている。

6 抗糖化作用の有用性評価

食後高血糖抑制作用は糖質（主食）のみの単食と糖質と評価素材を併食した後の血糖値を15～30分間隔で自己血糖測定すれば容易に評価できる。讃岐うどんに温泉玉子または野菜をトッピングして食べた評価試験では，トッピング素材が食後高血糖を軽減した⁴⁷⁾。また，米飯単品でなく，牛丼や麻婆茄子丼として米飯に具を添えて食べることで同様の効果が得られた⁴⁸⁾。さらにアマラーゼ， α グルコシダーゼ阻害作用を有するトウビシ

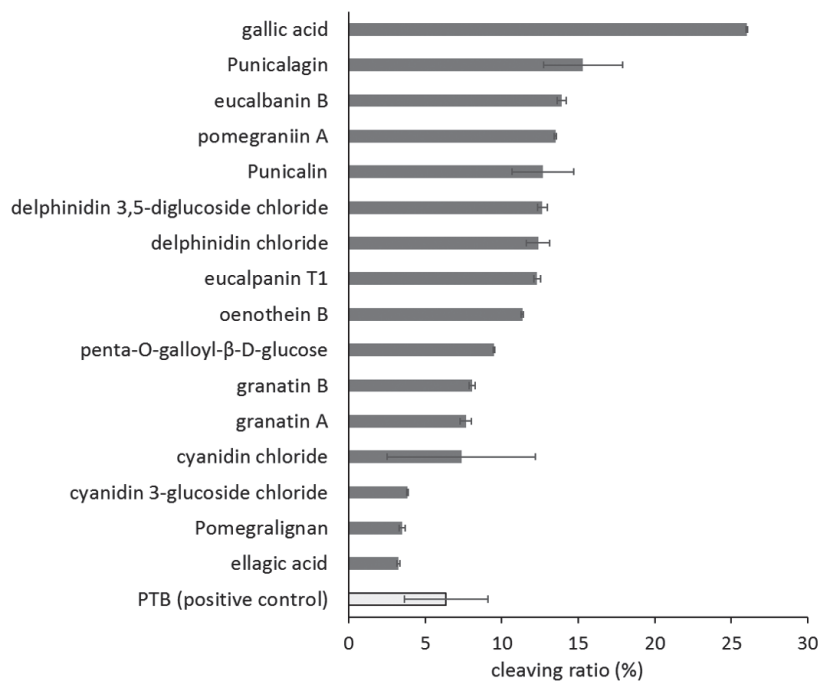


Fig. 2 ザクロ果実成分のAGEs架橋切断作用 each sample concentration, 0.4 mmol/L; PTB, *N*-phenacylthiazolium bromide; means \pm standard deviation.

果皮の熱水抽出物（ヒシエキス）を食パンまたは米飯よりも先に摂取することで食後血糖上昇を穏やかにすることができた (Fig. 3)⁴⁹⁾。これらの結果は、極端な糖質制限をすることなく、栄養バランスを維持した食事で糖化ストレス対策ができる可能性を示している。

糖化反応抑制作用素材の評価試験ではI型コラーゲンまたはヒト血清アルブミンに対する蛍光性 AGEs, 3DG, ペントシジン, CML 生成抑制作用を有する健康茶エキス (甜茶, 柿の葉, クマザサ, バナバ) の3ヶ月間摂取試験 (プラセボ対象ダブルブラインド試験) において, 試験食摂取群の血中ペントシジンおよび左頬角層中 CML 量がプラセボ食摂取群と比較して低下した (Fig. 4)⁵⁰⁾。また本摂取試験のサブクラス解析結果では試験食摂取群がプラセボ食摂取群と比べて血中 CML 低下, 左頬弾力性指数 (R2) の上昇傾向が見られた。同様の作用は素材ごとに多少の違いがあるものの, 混合ハーブエキス (ドクダミ, カモミール, セイヨウサンザシ, ブドウ葉)⁵¹⁾, 食用紫菊花粉末⁵²⁾, 米糠⁵³⁾, マンゴスチンエキス⁵⁴⁾, 桜の花エキス配合食品⁵⁵⁾ を摂取した試験でも見られた。これらの結果は, 糖化反応抑制作用を有する食品の摂取によって AGEs の生成・蓄積を防ぐことが糖化ストレス抑制に繋がる可能性を示している。

AGEs 架橋分解作用の評価試験には化粧品応用の報告がある⁴⁰⁾。AGEs 架橋分解作用を有するヨモギのエタノール抽出物 (YAC エキス) を配合した化粧品 (化粧水, 乳液, クリーム) の6ヶ月間使用試験 (プラセボ対象ダブルブラインド試験) では試験品がプラセボ品と比べて皮膚中 AGEs の蓄積低減, 皮膚弾力指数 (R7) の改善,

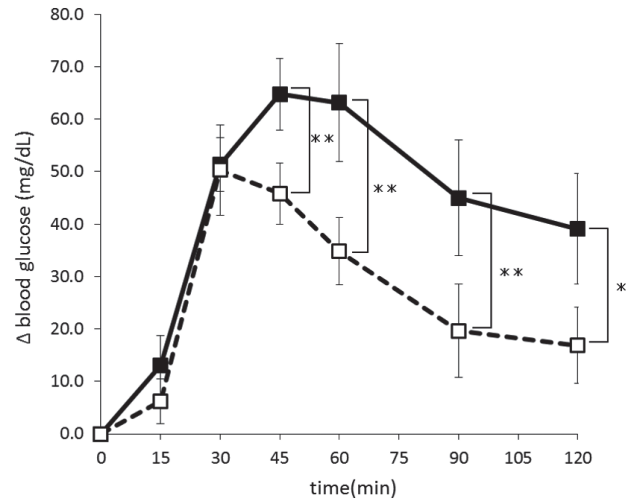


Fig. 3 ヒシエキスと食パン摂取後の血糖値変化
 △ blood glucose : changes in blood glucose level after taking each meal (n=7); solid line, intook bread (170 g); broken line, intook bread (170 g) after water chestnut peel extract (100 mg); mean ± standard error, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Student's t-test.

黄ぐすみ値 (b*) の低下を示した。本使用試験の結果は, 既に皮膚中に蓄積した AGEs を YAC エキス中の成分が分解して糖化ストレスを抑制することで皮膚老化を改善する可能性を示している。

7 おわりに

糖化ストレスはヒトがエネルギー源としているグルコース (血糖) による影響が大きいため, 避けることが難しい老化危険因子である。しかし糖化ストレスの測定や評価は, 各研究機関が独自に開発した方法で疾病や老

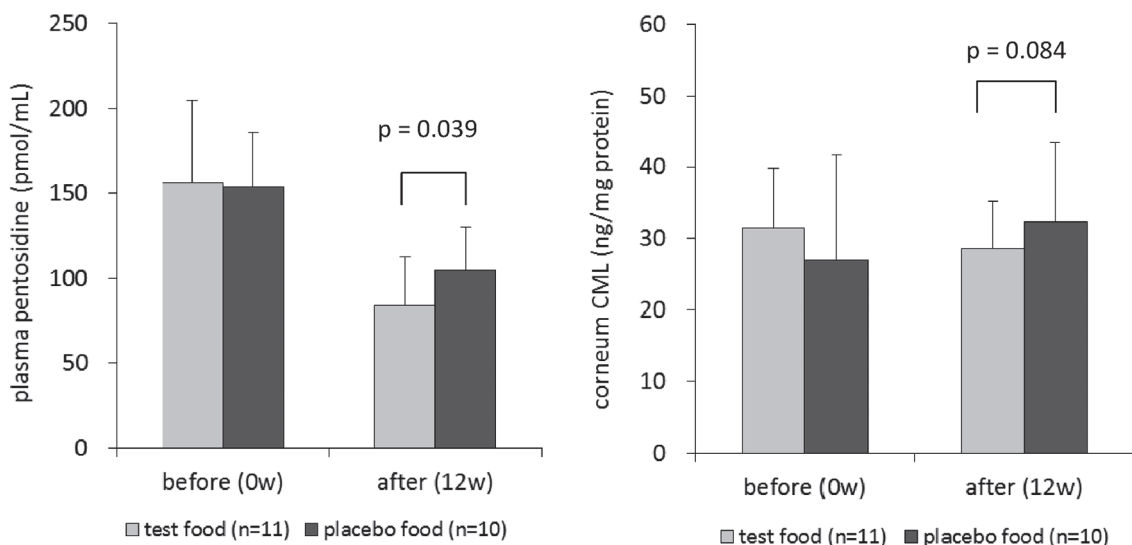


Fig. 4 健康茶エキスの12週間摂取試験結果
 subject, healthy postmenopausal woman (age 45-65); test food, intook herb tea extract (300 mg/day); plasma pentosidine, HPLC method; corneum, tape-stripping method; mean ± standard deviation; Student t-test.

化度との関係, 食事や運動の介入による各測定値の変化を解析している状況である。このため糖化ストレスには基準値がない。測定値の意義については, 今後の調査研究や各素材, 製品の臨床試験データの集積を待つ必要がある。

近年, 糖化反応抑制作用に着目した食品素材や製品が多数市場に登場している。しかし, ヒトに対する作用を確認ができていない素材は少なく, 臨床的効果の検証や作用メカニズムの解明が望まれる。また, 既に利用可能な抗糖化素材には非糖甘味料, 血糖上昇抑制素材, 糖化反応抑制素材などがある。これらの利用は糖化ストレスの予防的対策である。AGEs 分解作用, AGEs の代謝分解促進作用を有する素材の報告は少ない。AGEs 分解作用は糖化ストレスの治療的対策に繋がる可能性があり, 素材探索および作用メカニズムの研究が期待される。

抗糖化にはさまざまなアプローチが存在する。抗糖化は普段の食習慣や生活習慣の改善と組み合わせ可能で, ヒトに対して臨床的効果が確認できる素材, 製品, サービスの創出が必要である。

文 献

- 1) L. C. Maillard, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **154**, 66-68 (1912).
- 2) B. S. Szwegold *et al.*, *Diabetes*, **50**, 2139-2147 (2001).
- 3) R. Nagai *et al.*, *Diabetes*, **51**, 2833-2839 (2002).
- 4) R. Babaei-Jadidi *et al.*, *Diabetes*, **52**, 2110-2120 (2003).
- 5) R. Nagai *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **7**, 112-119 (2010).
- 6) M. Ichihashi *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **8**, 23-29 (2011).
- 7) Y. Yonei *et al.*, *Health Evaluation and Promotion*, **42**, 459-464 (2015).
- 8) K. M. Reiser *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **8**, 23-27 (1998).
- 9) V. P. Reddy *et al.*, *Neurotox. Res.*, **4**, 191-209 (2002).
- 10) T. Miranda *et al.*, *Hypertension*, **46**, 232-237 (2005).
- 11) M. Brownlee *et al.*, *Science*, **232**, 1629-1632 (1986).
- 12) M. Saito *et al.*, *Osteoporos Int.*, **17**, 986-995 (2006).
- 13) H. Kusunoki *et al.*, *Diabetes Care*, **26**, 1889-1894 (2003).
- 14) R. Nagai *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **234**, 167-172 (1997).
- 15) D. R. Sell *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **264**, 21597-21602 (1989).
- 16) K. Iijima *et al.*, *Biochem. J.*, **347**, 23-27 (2000).
- 17) Z. Alikhani *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **280**, 12087-12095 (2005).
- 18) K. Kawabata *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1814**, 1246-1252 (2011).
- 19) 五味貴優, *BIO INDUSTRY*, **28**, 20-26 (2011).
- 20) M. Saito *et al.*, *Osteoporos Int.*, **17**, 986-995 (2006).
- 21) D. G. Dyer *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **91**, 2463-2469 (1993).
- 22) N. Katakami *et al.*, *Diab. Vasc. Dis. Res.*, **5**, 190-197 (2008).
- 23) G. Cappon *et al.*, *Electronics*, **6**, 65 (2017).
- 24) H. Yamada *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **269**, 20275-20280 (1994).
- 25) M. Nakano *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **7**, 92-93 (2010).
- 26) H. Obayashi *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **226**, 37-41 (1996).
- 27) F. Hayase, *Food Science and Technology Research*, **6**, 79-86 (2000).
- 28) Y. Kamitani *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **10**, 55-59 (2013).
- 29) S. Liu *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 1455-1461 (2000).
- 30) 金本郁夫ら, *糖尿病*, **53**, 96-101 (2010).
- 31) H. Kuwata *et al.*, *Diabetologia*, **59**, 453-461 (2016).
- 32) H. Noto *et al.*, *PLoS ONE* **8** (1): e55030 (2013).
- 33) W. K. Bolton *et al.*, *Am. J. Nephrol.*, **24**, 32-40 (2004).
- 34) S. Nakamura *et al.*, *Diabetes*, **46**, 895-889 (1987).
- 35) M. Hori *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **9**, 135-148 (2012).
- 36) Y. Ishioka *et al.*, *Glycative Stress Research*, **2**, 22-34 (2015).
- 37) M. Hori *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **9**, 125-134 (2012).
- 38) S. Vasani *et al.*, *Nature*, **382**, 275-278 (1996).
- 39) S. Vasani *et al.*, *Expert Opin. Investing Drug*, **10**, 1977-1987 (2001).
- 40) 多田明弘, *COSMETIC SATGE*, **5**, 34-38 (2011).
- 41) R. Nagamatsu *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **76**, 1904-1908 (2012).
- 42) M. Yagi *et al.*, *Glycative Stress Research*, **2**, 58-66 (2015).
- 43) S. Yang *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **412**, 42-46 (2003).
- 44) 小野衣里日, *Geriatric Medicine*, **42**, 1043-1046 (2004).
- 45) M. Yagi *et al.*, *Glycative Stress Research*, **4**, 184-191 (2017).
- 46) 八木雅之ら, 第12回日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集, 219 (2012).
- 47) M. Matsushima *et al.*, *Glycative Stress Research*, **1**, 53-59 (2014).
- 48) A. Kawabata *et al.*, *Glycative Stress Research*, **2**, 67-71 (2015).
- 49) S. Takeshita *et al.*, *Glycative Stress Research*, **3**, 124-132 (2016).
- 50) 八木雅之ら, 第15回日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集, 253 (2015).
- 51) Y. Yonei *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **5**, 93-98 (2008).
- 52) M. Yagi *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **9**, 61-74 (2012).
- 53) Y. Yonei *et al.*, *Glycative Stress Research*, **2**, 80-100 (2015).
- 54) R. Ohno *et al.*, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **57**, 27-32 (2015).
- 55) Y. Yonei *et al.*, *Anti-Aging Medicine*, **10**, 21-36 (2013).