

Anti-Glycation Effect of a Novel Herbal Mixture Made of Mixed Herbal Extract and Two Crude Drugs - Short and Long Term Effect -

Takaaki TAMURA*, Masayuki YAGI**, Keitaro NOMOTO** and Yoshikazu YONEI**

(Received October 20, 2011)

The anti-glycation effect of mixed herbal extract (MHE) was already reported. HME was produced using hot water extraction from *Anthemis nobilis* (Roman chamomile), *Crataegus oxyacantha* (hawthorn berry), *Houttuynia cordata* (dokudami), and *Vitis vinifera* (grape leaf). MHE can be regarded as a Chinese herbal remedy. In Chinese herbal remedy, it is well known that a little of additional crude drugs can change the original effects. We assessed whether a capsulated novel remedy of MHE with *Zingiber officinale* (syouga) and *Zanthoxylum piperitum* (sansho) showed an anti-glycation effect. We also assessed its effects on one's quality of life (QOL).

The subjects consisted of 12 volunteers divided into two groups, the Normal Blood Sugar (NBS) Group (male: 1; female: 7; age: 47.3 ± 10.2 years) and the Diabetes Mellitus / Impaired Fasting Glycaemia (DM/IFG) Group (male: 3; female: 1; age: 51.5 ± 12.7 years) with HbA1c 5.7~7.0. Both of the Groups were administered 240 mg of MHE (solid substance) with certain amounts of *Zingiber officinale* (syouga) and *Zanthoxylum piperitum* (sansyo) in 4 capsules per day for 12 weeks. Two individuals - one of NBS Group and the other of DM/IFG Group - were administered continuously for 80 weeks. The inhibition of glycation was assessed by AGE reader™, non-invasively measuring the advanced glycation endproducts (AGEs) as skin auto fluorescence (AF). Also the skin elasticity was assessed by Cutometer.

The analysis using the Anti-Aging QOL Common Questionnaire (AAQol) showed that the score for the parameters, "constipation", "cold skin", and "weight loss; thin" were significantly improved or changed (p=0.043). The skin AF decreased in the both Groups after 8 and 12 weeks respectively, and significant variation (p=0.020) was observed in the NBS Group after 12 weeks. Continuous intake for 80 weeks revealed continuing low values of skin AF. Stopping the intake at 12 weeks resulted in a deterioration of skin AF. The skin elasticity index R2 in the DM/IFG Group showed a slight improving tendency after 12 weeks.

The novel remedy of MHE with additional two crude drugs inhibited the accumulation of AGEs in the skin. These results suggest that a continuous supplementation of the test product was considered to be a safe anti-glycation method.

Key words : Maillard reaction, advanced glycation endproducts, anti-glycation, mixed herbal extract, crude drug

キーワード : メイラード反応, 最終糖化生成物, 抗糖化, 混合ハーブ抽出物, 生薬

混合ハーブ抽出物と2つの生薬からなる新規ハーブ混合物の抗糖化作用 —短期および長期の影響—

田村 隆朗, 八木 雅之, 埜本 慶太郎, 米井 嘉一

*Tamura Clinic, Kyoto

Telephone/Fax:+81-771-63-5303, E-mail: tamura-clinic@anti-aging.hope.cx

**Anti-Aging Medical Research Center and Glycation Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto

Telephone: +81-774-65-6382, Fax:+81-774-65-6394, E-mail: yyonei@mail.doshisha.ac.jp

1. はじめに

最終糖化生成物 (Advanced Glycation Endproducts; AGEs) に関わる研究は、およそ 100 年前から褐変反応 (browning reaction) として、とりわけ食品化学の領域で食材の調理あるいは貯蔵による色と香気に関する反応として注目されたことに始まる。この変化は蛋白質と糖との間の非酵素的糖化反応によってもたらされ、グリシンとグルコース間でのこの反応を研究したフランスのルイス・C・メイラード (1878～1936 年) による最初の記載は 1912 年であった¹⁾。彼にちなんでメイラード反応と名付けられたこの非酵素的糖化反応が、生体内でも起こることが明らかにされたのは、ようやく 1970 年代のことである。すなわち、Koenig らがヘモグロビン A1c(HbA1c)はヘモグロビン β 鎖 N 末端のバリンにグルコースが結合した構造であることを明らかとした²⁾。

生体内におけるメイラード反応は大きく前期と後期に分けられ、HbA1c は前期メイラード反応の生成物である。一方、後期メイラード反応では複数の経路により多数の AGEs が生成される。

AGEs は老化に伴い生体内に蓄積する一方、「高血糖の記憶 (metabolic memory)」の主体として³⁾、糖尿病における動脈硬化⁴⁾、糖尿病性網膜症^{5,6)}、糖尿病性腎症^{7,8)}、糖尿病性神経障害^{9,10)}の発症に関与するほか、専ら加齢による疾患と考えられていたアルツハイマー病^{11,12)}、骨粗鬆症^{13,14)}、変形性膝関節症¹⁵⁻¹⁷⁾などの発症にも関与することが示されている。

このため生体内での AGEs 生成抑制を目的とした複数の新規物質が研究・開発されてきたが、いずれも副作用などにより医薬品として承認されるには至っていない¹⁸⁾。なかでもアミノグアニジン¹⁹⁾はよく知られるものであり、AGEs 生成抑制率の比較検討にしばしば用いられる。

こうした状況において *Anthemis nobilis* (ローマカミツレ)、*Crataegus oxyacantha* (セイヨウサンザシ)、*Houttuynia cordata* (ドクダミ) および *Vitis vinifera* (ブドウ葉) の熱水抽出エキスからなる混合ハーブ抽出物には、*in vitro* および *in vivo* における AGEs 生成抑制作用があり、かつ副作用のないことが報告されて

いる²⁰⁻²²⁾。

そこで、この混合ハーブ抽出物に生薬である生姜 (*Zingiber officinale*) と山椒 (*Zanthoxylum piperitum*) を加えてカプセルに充填したカプセル型食品を作成し、血糖値正常成人 (以後、正常群) 及び糖尿病・高血糖成人 (以後、高血糖群) が摂取した時の皮膚 AGEs 量・皮膚弾力の変化および生活の質 (quality of life; QOL) の変化を評価した。

2. 方法

2.1 対象

本観察研究の対象は、これまで検診で血糖値の異常を指摘されたことのない正常群 8 名 (47.3±10.2 歳)、すでに糖尿病あるいは空腹時血糖値異常 (Impaired fasting glycaemia; IFG) と診断されている高血糖群 4 名 (51.5±12.7 歳、HbA1c 5.7～7.0) の計 12 名とした。

2.2 摂取方法

カプセル型食品を朝食前 2 カプセルと夕食前 2 カプセルの 1 日 2 回摂取し、12 週間連続摂取した。1 日摂取量中の混合ハーブ抽出物はハーブエキス固形分 240mg 相当である。本試験食品は (株) AVIN ホロメディコプロジェクト (京都府亀岡市) より提供された。

また、対象者は試験食品の摂取状況を試験期間中毎日記録し、同時に通常と著しく異なる生活習慣、食事、運動および有害事象の有無について記録を行った。

2.3 自覚症状 (QOL) の評価

摂取前、摂取後 12 週において、既報の如く抗加齢 QOL 共通問診票 (Anti-Aging QOL Common Questionnaire; AAQoL) を用い、ポイント 1～5 の 5 段階に分けて評価した²²⁾。ポイント 3 以上を有症状者とし、摂取後 12 週での変化を評価した。なお、本問診票は日本抗加齢医学会ホームページ (<http://www.anti-aging.gr.jp/anti/clinical.html>) よりダウンロードして入手した。

2.4 皮膚 AGEs 量測定

皮膚 AGEs 量は、皮膚組織に蓄積した AGEs が紫外線励起によって特有の蛍光 (auto fluorescence; AF) を発する性質を利用しこれを非侵襲的に測定できる AGE reader™ (DiagnOptics, Netherlands) を用いて評価した^{23,24)}。測定部位は右前腕掌側の中央部とし、同部位で3回測定した AF 強度の平均値を皮膚 AF 値として示した。ただし測定毎に本機器が行うキャリブレーションから測定対象の紫外線反射率として表示される Reflectance 値は AF 強度に影響を及ぼす因子であり、0.1 以下の場合には信頼性が乏しいとされるため、日焼けなどにより Reflectance 値が 0.1 を下回る試験参加者では右上腕内側を測定部位とし、以後も同一部位で測定を行った。

2.5 皮膚弾力測定

皮膚弾力はキュートメーター (Cutometer MPA580; Courage & Khazaka, Germany) により測定した。本測定機は陰圧でプローブに引き込んだ皮膚表面の伸展と退縮を計測し、R0~R9, F0, F1 という 12 種のパラメーターを表示する。これらのうち皮膚弾力性と皮膚老化の評価には主として R2 と R7 が用いられる²⁵⁾。R2 は伸展・退縮後の皮膚高さ復元率、R7 は退縮時の弾性部の割合であり、いずれも 1.00 に近いほど弾性があるとされる。

測定部位は右頬骨下縁より 15mm の頬部中央部で、同一部位を続けて吸引しないようにわずかに部位をずらして 4 回の測定を行い R2 の最高値と最低値を除外した 2 回の測定値の平均値を示した。

Table 1. Anthropometry

Case No.	Status	Age	Sex	Week 0			Week 8		Week 12	
				Height (cm)	Weight (Kg)	BMI	Weight (Kg)	BMI	Weight (Kg)	BMI
1		63	M	164.0	74.9	27.8	75.0	27.9	75.0	27.9
2		55	F	153.0	45.0	19.2	45.0	19.2	45.2	19.3
3		53	F	159.3	55.4	21.8	54.5	21.5	54.8	21.6
4		50	F	150.8	47.2	20.8	46.5	20.4	46.2	20.3
5		44	F	168.5	55.0	19.4	55.0	19.4	55.1	19.4
6		43	F	160.0	52.4	20.5	53.0	20.7	52.5	20.5
7		40	F	154.0	56.0	23.6	55.2	23.3	55.0	23.2
8		30	F	150.0	44.8	19.9	44.2	19.6	44.2	19.6
9	DM	70	F	140.0	40.0	20.4	39.8	20.3	40.0	20.4
10	IFG	49	M	173.8	83.1	27.5	83.0	27.5	81.3	26.9
11	DM	45	M	170.3	125.0	43.1	125.0	43.1	124.8	43.0
12	DM	42	M	169.5	73.0	25.4	71.7	25.0	67.0	23.3
				Average	62.65	24.12	62.33	23.99	61.76	23.78
				SD	23.75	6.71	23.82	6.75	23.51	6.69

2.6 摂取終了と摂取継続の評価

試験食品の摂取を 12 週で終了した 8 名 (正常群内 5 名, 糖尿病成人 3 名) および 12 週以降も摂取を継続した 2 名 (正常群内 1 名, IFG 成人 1 名) の皮膚 AF 値を、12 週間の摂取終了後 68 週目 (試験開始より 80 週) において測定した。

2.7 血液生化学検査

高血糖群では摂取開始時、8 週、12 週および 80 週に血液生化学検査を行った。

2.8 倫理基準

本試験はヘルシンキ宣言の精神に則り、外部の倫理委員会の承認を経て行なわれ、試験参加者は試験の内容を十分に理解し、同意書を提出して自主的に参加した。

3. 結果

3.1 12 週間の摂取による影響

3.1.1 身体計測値

身体計測値の結果を Table 1 に示した。体重は 7 名に減少、5 名に増加または維持が認められた。

3.1.2 自覚症状 (QOL)

摂取前と 12 週で有意差を認めたものを Table 2 に示した。「便秘」では 83.3%、「冷え症」では 71.4% の有症状者に改善が認められた。「やせ・体重減少」は 41.6% で認められた。これら以外の項目では有意差は認められなかった。

Table 2. Improved physical symptoms according to the AAQoL

Case No.	Status	Age	Sex	Constipation			Cold skin			Weight loss; thin		
				Case No.	Week 0	Week 12	Case No.	Week 0	Week 12	Case No.	Week 0	Week 12
1		63	M	4	5	3	4	5	4	12	1	5
2		55	F	7	4	1	7	5	4	4	1	3
3		53	F	8	3	1	2	4	3	10	1	3
4		50	F	3	3	2	3	4	3	3	1	2
5		44	F	5	3	2	8	4	3	7	1	2
6		43	F	6	3	3	6	4	4	1	2	2
7		40	F	1	2	2	1	3	3	2	2	2
8		30	F	9	2	2	9	2	2	5	1	1
9	DM	70	F	12	2	2	5	1	1	6	1	1
10	IFG	49	M	2	1	1	10	1	1	8	1	1
11	DM	45	M	10	1	1	11	1	1	9	1	1
12	DM	42	M	11	1	1	12	1	1	11	1	1
				Average	2.50	1.75	2.92	2.50	1.17	2.00		
				SD	1.24	0.75	1.62	1.24	0.39	1.21		
				P=0.043			P=0.043			P=0.043		

P=0.043 by Wilcoxon signed-rank test

3.1.3 皮膚 AF 値

正常群では開始時 2.02 ± 0.35 (平均値 \pm 標準偏差), 8週 1.75 ± 0.19 , 12週 1.71 ± 0.19 で (Fig. 1), 高血糖群では開始時 2.50 ± 0.23 , 8週 1.91 ± 0.36 , 12週 2.01 ± 0.38 であった (Fig. 2). 両群ともいずれの時点においても摂取開始時よりも AF 値の減少が認められた. 正常群では8, 12週において有意に減少した ($p=0.020$). また高血糖群では4例中4例で減少が認められた.

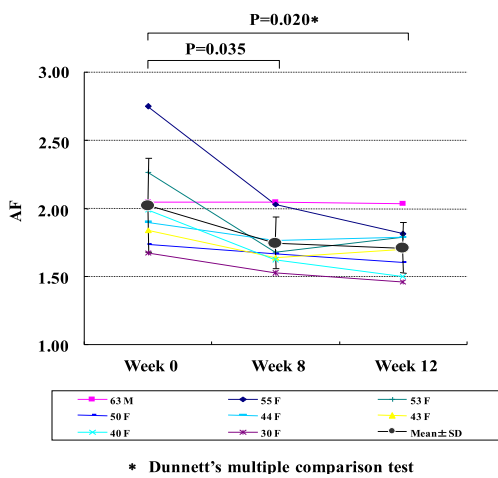


Fig. 1. Skin AF of Normal Blood Sugar Group

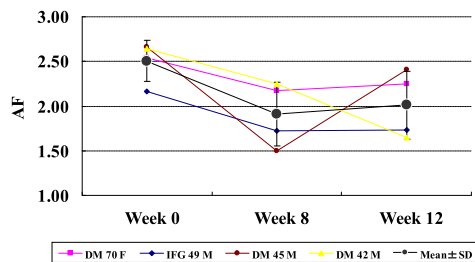
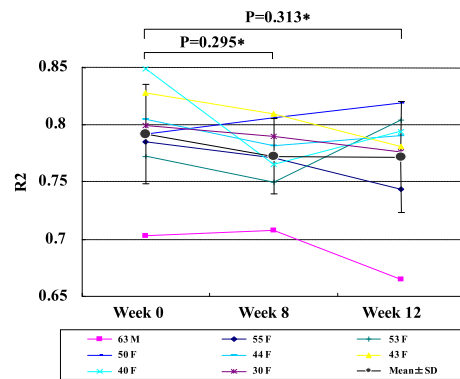


Fig. 2. Skin AF of Diabetes Mellitus/IFG Group

3.1.4 皮膚弾力

正常群では R2 の推移は開始時 0.79 ± 0.04 , 8週 0.77 ± 0.03 , 12週 0.77 ± 0.05 (Fig. 3), R7 は開始時 0.46 ± 0.05 , 8週 0.46 ± 0.05 , 12週 0.44 ± 0.05 で (Fig. 4), 有意な変化は認められなかった.

高血糖群では R2 の推移は開始時 0.75 ± 0.07 , 8週 0.78 ± 0.09 , 12週 0.78 ± 0.09 (Fig. 5), R7 は開始時 0.45 ± 0.11 , 8週 0.47 ± 0.14 , 12週 0.45 ± 0.12 で, 有意な変化は認められなかった (Fig. 6).



* Dunnett's multiple comparison test

Fig. 3. Skin Elasticity R2 of Normal Blood Sugar Group

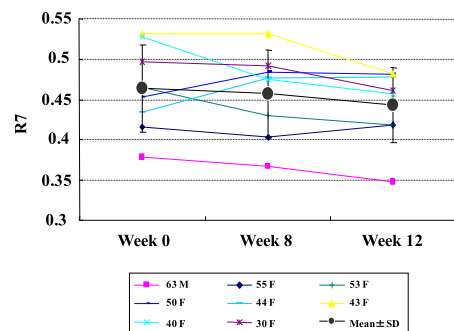


Fig. 4. Skin Elasticity R7 of Normal Blood Sugar Group

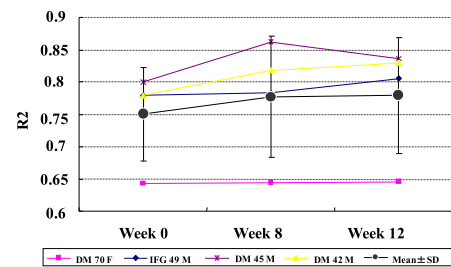


Fig. 5. Skin Elasticity R2 of Diabetes Mellitus/IFG Group

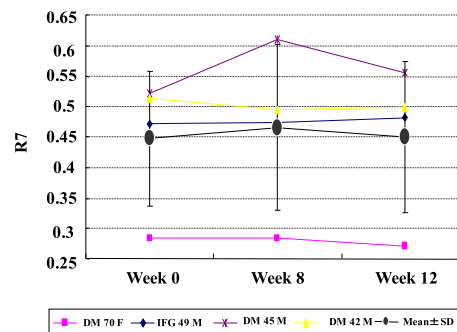


Fig. 6. Skin Elasticity R7 of Diabetes Mellitus/IFG Group

3.2 摂取終了例と摂取継続例の比較

12週で摂取を終了し、かつ観察開始より80週目に皮膚AF値が測定可能であった正常群5例では開始時 2.28 ± 0.22 、8週 1.98 ± 0.09 、12週 1.97 ± 0.16 で、80週は 2.15 ± 0.17 であった。同様に糖尿病成人3例では開始時 2.62 ± 0.06 、8週 1.98 ± 0.41 、12週 2.10 ± 0.40 であり、80週では 2.60 ± 0.17 であった。摂取終了によって皮膚AF値は再び上昇に転じた (Fig. 7)。

摂取を継続した正常群1例の皮膚AF値は開始時1.73、8週1.66、12週1.61であり、80週は1.59であった。摂取を継続したIFG成人1例では開始時2.17、8週1.72、12週1.73であり、80週は1.72であった。摂取を継続した2例においては、低減が継続していた (Fig. 8)。

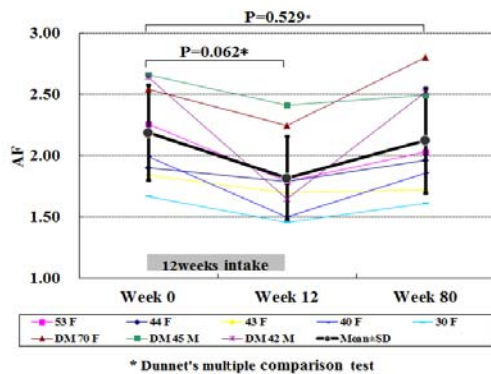


Fig. 7. The Short-lived Effects of 12Weeks Intake on Skin AF

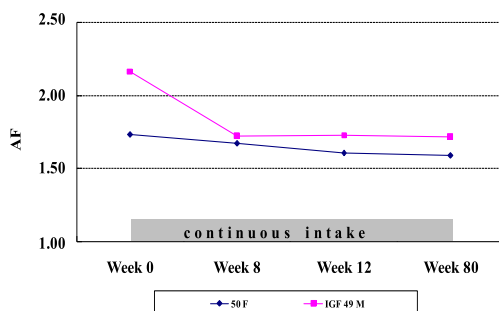


Fig. 8. The Long-term Effects of Continuous Intake on Skin AF

3.3 血液生化学検査

高血糖群4例におけるHbA1cの変化をFig. 9に示した。摂取に相関する変動は認められなかった。血液一般、肝機能、腎機能に関しても異常値は認められなかった。

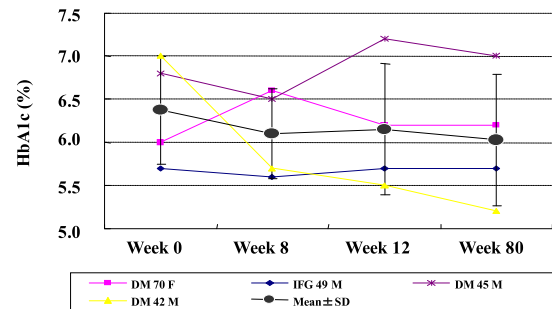


Fig. 9. HbA1c of Diabetes Mellitus/IFG Group

3.4 有害事象

本試験品摂取が原因と思われる健康状態の変化は、認められなかった。

4. 考察

一定割合で配合した4種類のハーブの熱水抽出エキスからなる混合ハーブ抽出物に特定の効果が認められる場合、これを漢方医学でいうところのひとつの方剤とみなすことができる。また混合ハーブ抽出物という方剤に、主に温性薬として漢方薬に配合される生薬である生姜と山椒を加えた本カプセル型食品は、混合ハーブ抽出物加生姜山椒ともいべき新たな方剤と考えられる。すなわち漢方薬は、既にある処方(方剤)に、数種の生薬を加えたり(加方)、減らしたり(減方)することによって、全く異なった薬効をもつ新処方となり、組み合わせを変化させるだけでダイナミックに姿を変えてゆく特徴を持つ²⁶⁾。今回の研究はこの認識に従い、新たな方剤としての試験食品摂取によるAGEs生成、皮膚弾力およびQOLへの影響を検討したものである。

4.1 測定方法

これまで試験食品に含有される混合ハーブ抽出物の *in vivo* におけるAGEs生成抑制作用は、ハーブエキス固形分として1日240mg、12週間摂取した場合の血清3-deoxyglucosone (3DG)とN^ε-(carboxymethyl) lysine (CML)の各濃度²¹⁾、あるいは1日1200mg、8週間摂取した場合の血清CML濃度によって検討されている²²⁾。

今回用いた AGE reader™による皮膚 AF 値は、糖尿病患者、透析患者の皮膚生検所見との比較検討の結果、ペントシジン、CML などの代表的な AGEs の皮膚蓄積量との相関が確認されており²⁷⁾、皮膚における AGEs 蓄積のマーカーとして使用されている²³⁾。

さらに皮膚 AF 値は、2 型糖尿病患者における血管障害の指標となること²⁷⁾、2 型糖尿病での細小血管合併症発症の独立予測因子であること²⁸⁾、末期腎臓病における動脈硬化に有意な関連性があること²⁹⁾、日本人透析患者における心血管病変に関連性があること³⁰⁾が示されている。

これらのことから、皮膚 AF 値を測定することにより *in vivo* における AGEs 生成の変化をモニターすることは妥当であると判断した。

4.2 皮膚 AF 値

開始時の皮膚 AF 値の平均値は、正常群と高血糖群で各々 2.02 と 2.50 であり、高血糖状態では AGEs 生成が亢進している。

正常群および高血糖群いずれにおいても摂取開始時に比し、8 週および 12 週の時点では皮膚 AF 値の減少が認められた。

80 週の測定が可能であった 8 例の 12 週における皮膚 AF 低下は平均 0.37 であり、摂取終了した 12 週から 80 週にかけては平均 0.31 の皮膚 AF 増加を示した。試験食品の摂取による皮膚 AF 変化量（低下量）に対する摂取終了による皮膚 AF 変化量（増加量）の割合を皮膚 AF 悪化率として求めると、平均で 84.7%であった。さらに正常群と高血糖群に分けてそれぞれの平均悪化率をみると正常群 73.7%、高血糖群 102.9%となった。このことは高血糖群で AGEs 生成が亢進していることを反映しているものと考えられる。

皮膚 AF 変化のボラティリティーは正常群（平均低下量 0.2855、平均増加量 0.188）に比し高血糖群（平均低下量 0.5127、平均増加量 0.5019）のほうが高く、AGEs 生成抑制は高血糖な状態で行われることがより一層望ましいことが示唆される。

一方で摂取を継続した 2 例では、12 週における平

均皮膚 AF 低下は 0.28 であり、80 週にかけてはさらに平均 0.015 の低下が認められた。平均悪化率は -8.0%であった。

AGEs 生成抑制のためには継続的な摂取が必要であることは、他の AGEs 生成抑制剤の治験でも示されているところである¹⁸⁾。皮膚 AF 悪化率およびボラティリティーより、高血糖状態でこそ一層の継続摂取の必要性が示唆されよう。

4.3 皮膚弾力

正常群では R2 および R7 は開始時より良好な数値を示し、8 週および 12 週での R2 および R7 には明らかな改善が認められなかった一方、高血糖群においては 8 週および 12 週での R2 に僅かな改善が認められた。高血糖環境では AGEs 生成が亢進し³¹⁾、生成した AGEs は皮膚コラーゲンとの架橋形成で皮膚弾力を低下させる³²⁾といわれる。高血糖群においては試験食品の摂取による AGEs 生成抑制が皮膚弾力改善をもたらしたことが示唆される。

4.4 抗加齢 QOL 共通問診票

問診票の身体症状において有意差に改善または変化した項目は「便秘」「冷え症」「やせ・体重減少」であった。混合ハーブ抽出物単体の摂取試験結果では、これらに変化が認められなかった²²⁾。従ってこれらは、生姜の消化管運動改善作用³³⁾と山椒の消化管運動修飾作用³⁴⁾および古来から知られている両者の温性薬としての効果を裏付ける所見である。

4.5 HbA1c

試験食品の主要成分である混合ハーブ抽出物はハーブエキス固形分として 1 日量 1200mg を 8 週間摂取した場合で HbA1c に影響しないことが知られている²²⁾。試験食品中の混合ハーブ抽出物固形分は 1 日量 240mg であり、その摂取により皮膚 AF 値が 4 例すべてで減少（平均 -0.49）している 12 週においても、HbA1c は増加 2 例（平均 0.3）、不変 1 例、減少 1 例（-1.5）であり、試験食品の摂取によっても変動は認められなかった。混合ハーブ抽出物は後期メイラード反応による AGEs 生成は抑制するが、前

期メイラード反応は抑制しないことが示唆される。

4.6 新方剤としての評価

組み合わせることで互いの効能を減弱させてしまう可能性もあるなかで、抗糖化作用を示す素材である混合ハーブ抽出物に生姜と山椒を加え新たな処方とした本試験食品は、AGE reader™によるAF測定によりAGEs生成抑制作用、すなわち抗糖化作用を有していることが示された。それとともに生薬に由来すると考えられる症状の有意な改善がAAQoIを用いたモニタリングにより示された。

有効性が示される複数の素材を合わせて含有する健康食品そのものの有効性及び安全性に関しては、独立行政法人 国立健康・栄養研究所による「健康食品」安全性・有効性情報 (http://hfnet.nih.go.jp/contents/indiv_agreement.html?715) において、『ここで紹介している素材が実際の商品に含まれているとしても、その安全性や有効性がここに紹介した情報と一致するわけではありません。』と注意が喚起されている。これに鑑み、本試験により新たな処方そのものの抗糖化作用およびQOLの改善が示されたこと、および例数は少ないものの長期間摂取による有害事象が認められず、抗糖化作用の継続が確認された意義は大きいと考えられる。

5. 結論

AGEs生成阻害を目的として開発・研究されてきた複数の新規物質のいずれもが、副作用などの点から医薬品として認可されていない現状において、副作用なくAGEs生成抑制およびQOL改善が認められた本試験食品は、アンチエイジングの観点から抗糖化物質として有用である可能性が示唆された。

本研究の一部は、理工学研究所部門研究の支援を受けた。ここに記して謝意を表する。

参考文献

1) L.C. Maillard, "Action des acides amines sur les sucres: formation des melanoidines par voie methodique,"

C.R.Acad.Sci., **154**, 66-68 (1912)

- 2) R.J. Koenig, S.H. Blobstein, and A. Cerami, "Structure of carbohydrate of hemoglobin A1c," J. Biol. Chem., **252**, 2992-2997 (1977)
- 3) S. Yamagishi, "Role of AGEs-RAGE system in vascular complications in diabetes," J. Jpn. Coll. Angiol., **50**, 555-559 (2010)
- 4) N. Yoshida, K. Okumura, and Y. Aso, "High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes," Metabolism, **54**, 345-350 (2005)
- 5) A.W. Stitt, C. McGoldrick, A.R. McCaldin, D.R. McCance, J.V. Glenn, D.K. Hsu, F.T. Liu, S.R. Thorpe, and T.A. Gardiner, "Impaired retinal angiogenesis in diabetes: role of advanced glycation end products and Galectin-3," Diabetes, **54**, 785-794 (2005)
- 6) S. Yamagishi, and T. Matsui, "Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy," Curr. Pharm. Biotechnol., **12**, 362-368 (2011)
- 7) M.C. Thomas, J.M. Forbes, and M.E. Cooper, "Advanced glycation end products and diabetic nephropathy," Am. J. Ther., **12**, 5622-572 (2005)
- 8) J.M. Bohlender, S. Franke, G. Stein, and G. Wolf, "Advanced glycation end products and the kidney," Am. J. Physiol. Renal. Physiol., **289**, F645-F659 (2005)
- 9) K. Sugimoto, M. Yasujima, and S. Yagihashi, "Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy," Curr Pharm Des., **14**, 953-961 (2008)
- 10) 鈴木猛志, "糖尿病性神経障害におけるシュワン細胞機能異常に関する研究," 岐阜薬科大学紀要, **57**, 55-64 (2008)
- 11) S. Mruthinti, R.F. Schade, D.U. Harrell, N.K. Gulati, S. Swamy-Mruthinti, G.P. Lee, and J.J. Buccafusco, "Autoimmunity in Alzheimer's disease as evidenced by plasma immunoreactivity against RAGE and Abeta42: complication of diabetes," Curr. Alzheimer Res., **3**, 229-235 (2006)

- 12) M. Takeuchi, and S. Yamagishi, "Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease," *Curr. Pharm. Des.*, **14**, 973-978 (2008)
- 13) G. Hein, R. Wiegand, G. Lehmann, G. Stein, and S. Franke, "Advanced glycation end-products pentosidine and N^ε-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis," *Rheumatol.*, **42**, 1242-1246 (2003)
- 14) 齊藤 充, "加齢に伴う骨への AGEs の蓄積と骨折リスク", 米井嘉一監修, 「糖化による疾患と抗糖化食品・素材」, (シーエムシー出版, 東京, 2010), pp. 56-64.
- 15) J. DeGroot, N. Verzijl, M.J. Wenting-van Wijk, K.M. Jacobs, B. Van El, P.M. Van Roermund, R.A. Bank, J.W. Bijlsma, J.M. TeKoppele, and F.P. Laféber, "Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis," *Arthritis Rheum.*, **50**, 1207-1215 (2004)
- 16) M. Handl, E. Filová, M. Kubala, Z. Lánský, L. Koláčná, J. Vorlíček, T. Trc, M. Pach, and E. Amler, "Fluorescent advanced glycation end products in the detection of factual stages of cartilage degeneration," *Physiol. Res.*, **56**, 235-242 (2007)
- 17) J. Hirose, S. Yamabe, K. Takada, N. Okamoto, R. Nagai, and H. Mizuta, "Immunohistochemical distribution of advanced glycation end products (AGEs) in human osteoarthritic cartilage," *Acta Histochem.*, **113**, 613-618 (2011)
- 18) オーブリー・デグレイ, マイケル・レイ, 「老化を止める7つの科学」, (日本放送出版協会, 東京, 2008), p. 216-260.
- 19) 和田龍一, "アミノグアニジン", 米井嘉一監修, 「糖化による疾患と抗糖化食品・素材」, (シーエムシー出版, 東京, 2010), pp. 133-138.
- 20) Y. Yonei, M. Yagi, S. Hibino, and N. Matsuura, "Herbal extracts inhibit Maillard reaction, and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats," *Anti-Aging Medicine*, **5**, 93-98 (2008)
- 21) M. Kubo, M. Yagi, H. Kawai, H. Takada, K. Takada, Y. Yonei, Y. Takahashi, and N. Matsuura, "Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes," *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **43**(Suppl. 1), 66-69 (2008)
- 22) Y. Yonei, R. Miyazaki, Y. Takahashi, H. Takahashi, K. Nomoto, M. Yagi, H. Kawai, M. Kubo, and N. Matsuura, "Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus : a double-blind, placebo-controlled, parallel group study," *Anti-Aging Medicine*, **7**, 26-35 (2010)
- 23) R. Meerwaldt, R. Graaff, P.H. Oomen, T.P. Links, J.J. Jager, N.L. Alderson, S.R. Thorpe, J.W. Baynes, R.O. Gans, and A.J. Smit, "Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation," *Diabetologia*, **47**, 1324-1330 (2004)
- 24) R. Meerwaldt, J.W. Hartog, R. Graaff, J.R. Huisman, T.P. Links, N.C. den Hollander, S.R. Thorpe, J.W. Baynes, G. Navis, R.O.B. Gans, and A.J. Smit, "Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation endproducts, predicts mortality in hemodialysis patients," *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 3687-3693 (2005)
- 25) S. Ahn, S. Kim, H. Lee, S. Moon, and I. Chang, "Correlation between a Cutometer and quantitative evaluation using Moire topography in age-related skin elasticity," *Skin Res. Technol.*, **13**, 280-284 (2007)
- 26) 中田敬吾, "方剂学総論", 日本東洋医学会学術教育委員会編, 「入門漢方医学」, (南江堂, 東京, 2004) pp. 90-91.
- 27) H.L. Lutgers, R. Graaff, T.P. Links, L.J. Ubink-Veltmaat, H.J. Bilo, R.O. Gans, and A.J. Smit, "Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes," *Diabetes Care*, **29**, 2654-2659 (2006)
- 28) E G. Gerrits, H.L. Lutgers, N. Kleefstra, R. Graaff, K.H. Groenier, A.J. Smit, R.O. Gans, and H.J. Bilo, "Skin

- autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications,” *Diabetes Care*, **31**, 517-521 (2008)
- 29) H. Ueno, H. Koyama, S. Tanaka, S. Fukumoto, K. Shinohara, T. Shoji, M. Emoto, H. Tahara, R. Kakiya, T. Tabata, T. Miyata, and Y. Nishizawa, “Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease,” *Metabolism*, **57**, 1452-1457 (2008)
- 30) K. Tanaka, T. Katoh, J. Asai, F. Nemoto, H. Suzuki, K. Asahi, K. Sato, M. Sakaue, T. Miyata, and T. Watanabe, “Relationship of skin autofluorescence to cardiovascular disease in Japanese hemodialysis patients,” *Ther. Apher. Dial.*, **14**, 334-340 (2010)
- 31) D.G. Dyer, J.A. Dunn, S.R. Thorpe, K.E. Bailie, T.J. Lyons, D.R. McCance, and J.W. Baynes, “Accumulation of maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging,” *J. Clin. Invest.*, **91**, 2463-2469 (1993)
- 32) A. Cerami, H. Vlassara, and M. Brownlee, “Glucose and aging,” *Sci. Am.*, **256**, 90-96 (1987)
- 33) G.H. Micklefield, Y. Redeker, V. Meister, O. Jung, I. Greving, and B. May, “Effects of ginger on gastroduodenal motility,” *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 341-346 (1999)
- 34) K. Hashimoto, K. Satoh, Y. Kase, A. Ishige, M. Kubo, H. Sasaki, S. Nishikawa, S. Kurosawa, K. Yakabi, and T. Nakamura, “Modulatory effect of aliphatic acid amides from *Zanthoxylum piperitum* on isolated gastrointestinal tract,” *Planta Medica*, **67**, 179-181 (2001)