

Original article

## Effect of mangosteen pericarp extract-containing black vinegar drink on skin quality through anti-glycative actions.

Wakako Takabe, Masayuki Yagi, Mari Ogura, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences,  
Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (3): 158-171  
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文－日本語翻訳版)

## マンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料の抗糖化作用による肌質改善作用

高部稚子、八木雅之、小椋真理、米井 嘉一

同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／糖化ストレス研究センター

### 抄録

**【目的】** 糖化ストレスによる生体中の糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) の蓄積は、皮膚等様々な生体組織の老化の進展に寄与している。マンゴスチン果皮抽出物には AGEs 生成抑制作用および皮膚粘弾性改善作用が報告されている。黒酢に含まれる酢酸には、食後血糖上昇抑制作用などが報告されている。本研究ではマンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料 (以下、試験品) の抗糖化作用および肌質改善作用ならびに長期摂取による安全性の評価を行った。

**【方法】** 45 歳以上 65 歳未満の閉経後女性 73 名から皮膚 AGEs 蛍光強度が強かった 24 名を選択し、12 名ずつ試験群と対照群の 2 群に分けた。試験群では試験品を、対照群ではプラセボ飲料を 12 週間連続摂取させ、摂取前、摂取 4、8、12 週後に血液検査、皮膚 AGEs 蛍光強度測定および皮膚機能検査を行う二重盲検法プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。

**【結果】** 試験完遂者の上腕内側皮膚 AGEs 蛍光強度は摂取 4、8、12 週後で試験群 (10 名) が対照群 (11 名) と比較して有意に低かった ( $p < 0.05$ )。Cutometer による皮膚粘弾性 (R6) は摂取 12 週後で試験群が対照群と比較して有意に低かった ( $p = 0.004$ )。角層水分量は対照群では有意な変化は見られなかったが、試験群では摂取前と比較して摂取 8、12 週後に有意に増加した (摂取前: 32.0%、摂取 8 週後: 37.4% [ $p = 0.006$ ]、摂取 12 週後: 37.7% [ $p = 0.004$ ])。試験期間中並びに試験終了後を通じて有害事象は認められなかった。

**【結語】** 長期摂取試験の結果からマンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料は安全性に問題がなく、糖脂質代謝指標には影響を及ぼさずに皮膚中 AGEs の蓄積を抑制し、皮膚粘弾性改善効果が期待できると考えられた。

**KEY WORDS:** mangostin, black vinegar, skin AGE fluorescence, skin elasticity, glycative stress

## はじめに

糖化ストレスによる生体中の糖化最終生成物 (advanced glycation end products; AGEs) の蓄積は、皮膚等様々な生体組織の老化の進展に寄与している<sup>1,2)</sup>。マンゴスチン果皮抽出物には AGEs 生成抑制作用および皮膚粘弾性改善作用が報告されている<sup>3-6)</sup>。黒酢に含まれる酢酸には、食後血糖上昇抑制作用などが報告されている<sup>7-10)</sup>。本試験の目的は、マンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料の摂取による抗糖化作用および肌質改善作用に関する評価を行うことである。45 歳以上 65 歳未満の健康な閉経後の女性を対象に、マンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料を 12 週間摂取する事による抗糖化作用および肌質改善作用ならびに長期摂取による安全性について、各種皮膚試験ならびに各種臨床検査を行い、プラセボ飲料を対照とした二重盲検並行群間比較試験にて検討した。

## 方法

### 対象

被験者は皮膚のたるみやシワが気になる、年齢 45 歳以上 65 歳以下の健常な日本人女性とした。臨床試験ボランティア会登録者に対し、被験者募集時に電話での聞き取り調査を行い、試験対象者に該当する女性 73 名 (55.6 ± 4.1 歳、BMI 21.1 ± 3.1) に対して事前検査を行い、AGE センサ (シャープライフサイエンス、兵庫県神戸市)<sup>11)</sup> による皮膚 AGEs 蛍光強度が高値でキュートメーター (CT580; Courage-Khazaka, Cologne, Germany) による R2 値低値の者 24 名 (55.1 ± 4.3 歳、BMI 19.6 ± 2.3) を選抜し本試験の被験者とした。

次の除外基準にあてはまる者は除外した。1) 他のサプリメント摂取者、2) 肝疾患、腎疾患、2 型糖尿病について治療中の者、3) アトピー性皮膚炎の者、4) 重篤な疾患既往歴のある者および治療中の者、5) 本試験開始時に他の臨床試験に参加中の者、6) 生活習慣 (食事・運動・睡眠・スキンケアなど) の維持が困難な者、7) 被験者日誌の記入が困難な者、8) 試験責任医師が被験者として不適当と判断した者。

試験期間中は以下の事項を注意事項として被験者に遵守させた。1) 暴食や過激な運動、睡眠不足を避ける、2) 採血実施の 4 時間前から検査終了まで絶食とする (飲水は可)、3) 検査前日から、検査終了まで禁酒とする、4) 検査前日は十分な睡眠をとる、5) 生活習慣を変えない、6) 試

験期間中は過度の日焼け、紫外線の強い地域への旅行などは避ける、7) 新たな健康食品の摂取をしない、8) スキンケア用品、方法などを変えない、9) 新たな入浴剤、ボディケア用品の使用を避ける、10) 極度の手足の乾燥のため、保湿クリーム等を新たに使用したい場合は、測定部位 (顔、腕) を除き使用することを可能とする。但し、その場合は日誌に記入を行う、11) 試験期間中は、ピーリングやエステ、垢すりなど皮膚質に影響を及ぼす行為は禁止とする、12) 検査 1 週間前から、測定部位の顔そりやムダ毛処理は行わない。

### 試験品

養命酒製造株式会社 (東京都渋谷区) におけるこれまでの研究成果と同志社大学において実施されている SIP (戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 14533567) 「次世代農林水産業創造技術」による研究成果などから、抗糖化作用および肌質改善作用が期待されるものとして開発された、希釈タイプの黒酢飲料を試験品とした。

被検者は、1 日 1 回食間にマンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料 (試験品) またはプラセボ飲料 (対照品) 25 mL を水で 4 倍希釈 (合計 100 mL) したものを飲用した。

関与成分の一回当たりの摂取量は、試験品では黒酢 16.7 mL (酢酸として 750 mg)、マンゴスチン果皮エキス 100 mg、難消化性デキストリン 4.5 g、対照品では黒酢 0.167 mL、マンゴスチン果皮エキス 0 mg、難消化性デキストリン 0 g とした。各組成および栄養成分を [Table 1, 2](#) に示した。試験品および対照品は養命酒製造より提供された。

### 試験デザイン

試験はプラセボを対照とした層別無作為化二重盲検並行群間比較試験とした。但し層別因子は AGE センサスコアと皮膚粘弾性スコア (R2 と R7) とした。割付責任者はスクリーニングで選別された 24 名を無作為に 2 群に分け、一方を試験群、もう一方を対照群とした。割付表はキーオープンまで封緘保管した。試験品の摂取期間は 12 週間とし、摂取前 (0 週)、摂取 4 週目、摂取 8 週目と摂取終了時 (12 週) に皮膚機能試験、酸化ストレス指標、糖化ストレス指標、血液・尿検査 (安全性)、基本測定 (体組成測定、血圧測定) および医師問診、抗加齢 QOL 問診票による調査を実施した。摂取期間中は毎日、日誌を記録させた。試験期間は 2016 年 3 月から 2016 年 9 月であった。

Table 1. Composition (single dose).

Test group	Control
Black vinegar (16.7 mL containing 750 mg acetic acid)	Black vinegar (0.167 mL)
Citric acid	Citric acid
Apple juice	—
Mangosteen pericarp extract (100 mg)	—
Kinkotsu-so ( <i>Ajuga decumbens</i> ) extract	—
Tian cha (Chinese blackberry tea) extract	—
Stevia	Stevia
Erythritol	Erythritol
Digestion resistant dextrin (4.5 mg)	—
—	Caramel

Table 2. Nutrient composition (per 25 mL).

	Test group	Control
Energy (kcal)	31.1	10.7
Protein (g)	0.0	0.0
Fat (g)	0.0	0.0
Carbohydrate (g) (DF + others)	13.0 (4.5 + 8.5)	2.6
Na (mg)	3.1	0.0

DF, dietary fiber. Others contain sugar and starch.

## 評価項目

### • 身体計測

身体計測としては身長、体重、血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数を計測した。身体組成検査は体組成計 BC118D（タニタ、東京）を用いた。

### • 自覚症状

自覚症状の評価は抗加齢 QOL 共通問診票（Anti-Aging QOL Common Questionnaire: AAQol）を用いた<sup>12)</sup>。

### • 皮膚機能試験

皮膚性状については顔面皮膚画像解析、皮膚 AGEs 蛍光強度、皮膚粘弾性、角層水分量、経表皮水分蒸散量、色差の検査を行った。測定は皮膚洗浄後、恒温恒湿室（21 ± 1°C、50 ± 5%）にて 20 分の馴化後に実施した。

顔面皮膚の画像解析は VISIA Evolution (Canfield Imaging Systems, Inc., NJ, USA) を用いた。

皮膚 AGEs 蛍光強度は、TruAge スキャナー (TAS00100; DiagnOptics, Groningen, Netherlands) を用いて上腕内側および前腕内側にて、AGE センサを用いて指先で測定した。

皮膚粘弾性はキュートメーター (MPA580; Courage-Khazaka, Cologne, Germany) を用いて単回吸引法により測定し、R2、R5、R6、R7 を評価指標とした。角層水分量はコルネオメーター (CM825; Courage-Khazaka) を用い、経表皮水分蒸散量はテヴァメーター (TM300; Courage-Khazaka) を用いた。色差は分光測色計 (CM-2600d; コニカミノルタ、東京) を用いた。皮膚粘弾性、角層水分量、経表皮水分蒸散量および色差は上腕内側を中心に 5 回測定し、最上値、最下値のデータを削除した 3 回の平均値を採用値とした。

### • 糖化ストレス指標

糖化ストレス指標として血漿 3-デオキシグルコソン (3-deoxyglucosone: 3DG)、血漿カルボキシメチルリジン ( $N^{\epsilon}$ -carboxymethyllysine: CML)、血漿中および尿中ペン トシジン、血清インスリン (immuno reactive insulin: IRI) を測定した。安全性評価指標のうち空腹時血糖 (fasting plasma glucose: FPG)、HbA1c [NGSP]、低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein-cholesterol: LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein-cholesterol: HDL-C)、中性脂肪 (triglyceride: TG) を使用した。3DG (HPLC 法)、CML (ELISA 法) およびペン トシジン (ELISA 法) の測定は日研ザイル株式会社 日本老化制御研究所 (静岡県袋井市) で実施した。

### • 酸化ストレス指標

体内の抗酸化力、酸化ストレス度については、Biological Anti-oxident Potential (BAP) Test と Diacron-reactive Oxygen Metabolites (d-ROM) 測定を行った<sup>13)</sup>。血清酸化 LDL、尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)、尿中イソプラスタンを測定した。BAP Test と d-ROM の測定はオリーブ高松メディカルクリニック (香川県高松市) で実施し、酸化 LDL、8-OHdG、イソプラスタンの測定は日研ザイル株式会社 日本老化制御研究所で実施した。インスリンは株式会社保健科学研究所 (神奈川県横浜市) で実施した。酸化 LDL はマロンジアルデヒド修飾 LDL (MDA-LDL) を ELISA 法で測定した。

### • 安全性指標

安全性評価として、血圧/脈拍、体重/体脂肪率/体格指数 (BMI)、血液学的検査、生化学的検査、尿検査を施行した。血液学的検査項目を以下に示す: 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)、血漿板数、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、好中球、赤芽球、大小不同、多染性、奇形。生化学検査項目を以下に示す: 総蛋白 (TP)、アルブミン定量 (ALB)、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、尿酸 (UA)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CK)、総コレステロール (TC)、TG、LDL-C、HDL-C、総ビリルビン (T-BIL)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、鉄 (血清)、FPG、HbA1c [NGSP]。

### 統計解析

被験者背景は平均値  $\pm$  標準偏差、評価項目は平均値  $\pm$  標準誤差で示した。「試験に組み入れられ、試験品の使用が開始された被験者」を最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) とし、「最大の解析対象集団から重大

なプロトコル逸脱例を除いた被験者」を試験実施計画書に適合した集団 (per-protocol set: PPS) とした。被験者の背景および安全性については FAS 解析とし、有効性に関する解析は PPS 解析とした。検定方法は、摂取前後比較は Dunnett 検定あるいは Steel 検定を用い、群間比較は対応のない t-検定あるいはウィルコクソン順位和検定を用いて実施した。但し VISIA による顔面皮膚画像解析など摂取前と 12 週後だけのデータについては、前後比較は対応のある t 検定を用い、群間比較は対応のない t 検定を用いた。群間比較解析では摂取前を基準とした変化率を試験群と対照群の 2 群間で比較した。統計解析は、SAS (SAS 9.4) または SPSS (Statistics19) を用いて実施し、有意水準は両側検定で 5% 未満とした。

### 倫理指針

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年 WMA フォルタレザ総会で修正) および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省告示) に遵守した。被験者の人権および安全性と試験データの信頼性の確保を図るため、一般社団法人糖化ストレス研究会「人を対象とする研究」に関する倫理審査委員会での審議、承認の下に実施された (承認番号: 糖ス倫 2016 第 003 号)。本試験は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に事前登録の上、実施された (登録番号: UMIN000022273)。

## 結果

### 試験完遂状況

本試験は各群 12 名、計 24 名で試験開始したが、試験群 2 名、対照群で 1 名の脱落があった。いずれの例も脱落理由は自己都合であり、試験品との関連はなかった。安全性解析 (FAS 解析) は試験群 12 名 ( $55.1 \pm 5.2$  歳)、対照群 12 名 ( $55.1 \pm 4.0$  歳) の 24 名を対象とし、有効性解析 (PPS 解析) は脱落者を除き試験群 10 名 ( $56.0 \pm 5.1$  歳)、対照群 11 名 ( $55.0 \pm 4.2$  歳) の 21 名を対象とした。

### 自覚症状

AAQoL の身体症状、心の症状のいずれの項目にも 4 週後、8 週後、12 週後のスコアに群間有意差は認められなかった。

生活習慣についても、喫煙本数、飲酒量、運動量、睡眠時間、水分摂取量、TV モニター注視時間には有意な変動は認められなかった。

### 皮膚状態の評価

#### • 顔面皮膚画像解析

VISIA による顔面皮膚画像解析の結果を Table 3 に示した。試験群のシワスコアは前後比較で有意差はなかったが、

対照群で有意なスコア上昇がみられた。シワスコアの変化に群間有意差はなかった。毛穴スコアは試験品群では有意な変化はみられなかったが、対照群では有意な改善を認めた。毛穴スコアの変化に群間有意差はなかった。紫外線シミスコアは試験品群、対照群ともに有意な低下がみられ、群間有意差はなかった。その他の項目には有意な変化は認められなかった。

• 皮膚 AGEs 蛍光

上腕内側における皮膚 AGEs 蛍光は試験群で 8 週後に有意に低下し、変化率には 4 週後、8 週後、12 週後に群間有意差を認めた ( $p < 0.05$ , **Table 4**)。前腕内側の皮膚 AGEs 蛍光強度は試験群で経過を通じて有意な変化はなかったが、群間解析では 12 週後では試験群の方が対照群に比べ低下傾向を認めた ( $p = 0.097$ , **Fig. 1**)。指先における AGEs 蛍光強度 (変化率) は両群の間で有意差はみられなかった。

• 皮膚粘弾性

皮膚粘弾性指標 R6 は試験群で 12 週後に有意に低下し、変化量の群間解析で有意差を認めた ( $p = 0.028$ , **Table 4**, **Fig. 2**)。R2、R5、R7 には群間有意差は認められなかった。

• 角層水分量および経皮水分蒸散量

角層水分量は試験群では摂取前と比較して摂取 8 週後 (37.4%,  $p = 0.006$ )、12 週後 (37.7%,  $p = 0.004$ ) に有意に増加した (**Table 4**, **Fig. 3**)。対照群では摂取前と比較し

て有意な変化は見られなかった。群間有意差は認められなかった。経皮水分蒸散量については両群ともに有意な変化は認められなかった。

• 色差

色差検査では指標 L\*, a\*, b\*, Melanin Index, Hb Index, HbSO<sub>2</sub> Index に群間有意差は認められなかった (**Table 4**)。

糖化ストレス指標

FPG、HbA1c、インスリン、LDL-C、HDL-C、TG のいずれも試験群と対照群の間に有意差は認められなかった (**Table 5**)。AGEs 生成過程の中間体である 3DG、AGEs である CML、ペントシジンのいずれも両群間に有意差はなかった。

酸化ストレス指標

d-ROM、BAP、酸化 LDL、8-OHdG、イソプラスタンのいずれも試験群と対照群の間に有意差は認められなかった (**Table 6**)。

安全性評価指標

被験者日誌では一時的な感冒症状、下痢など確認されたが、短期間で消失、一時的変化であった。尚、試験品が明らかなき起因と考えられる有害な事象も確認されなかった。

観察期間中に試験品に起因する重篤な有害事象は認められなかった。

**Table 3. Image analysis of the face skin by VISIA.**

Image analysis (Score)	Group	n	0w	12w
Skin spots	Test	10	2.10 ± 0.35	2.26 ± 0.38
	Control	11	2.40 ± 0.23	2.34 ± 0.24
Wrinkle	Test	10	1.50 ± 0.38	1.80 ± 0.62
	Control	11	1.12 ± 0.20	1.59 ± 0.24*
Texture	Test	10	0.91 ± 0.17	1.10 ± 0.25
	Control	11	0.92 ± 0.29	0.90 ± 0.24
Skin pores	Test	10	1.14 ± 0.22	1.10 ± 0.21
	Control	11	1.09 ± 0.24	0.99 ± 0.22*
UV spots	Test	10	2.91 ± 0.57	2.53 ± 0.45*
	Control	11	2.68 ± 0.45	2.22 ± 0.37*
Brown spots	Test	10	8.49 ± 0.81	8.45 ± 0.88
	Control	11	7.78 ± 0.59	8.16 ± 0.51
Red spots	Test	10	0.95 ± 0.12	1.02 ± 0.13
	Control	11	1.02 ± 0.15	1.09 ± 0.13
Porphyrin	Test	10	0.12 ± 0.10	0.12 ± 0.09
	Control	11	0.13 ± 0.10	0.10 ± 0.06

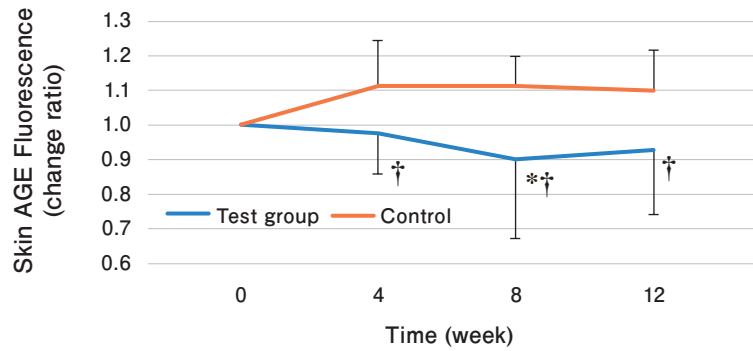
Results are expressed as mean ± SEM. \*  $p < 0.05$  by Paired t-test vs 0w and inter-group analysis by Student's t test. UV, ultraviolet; SEM, standard error mean.

Table 4. Skin examination.

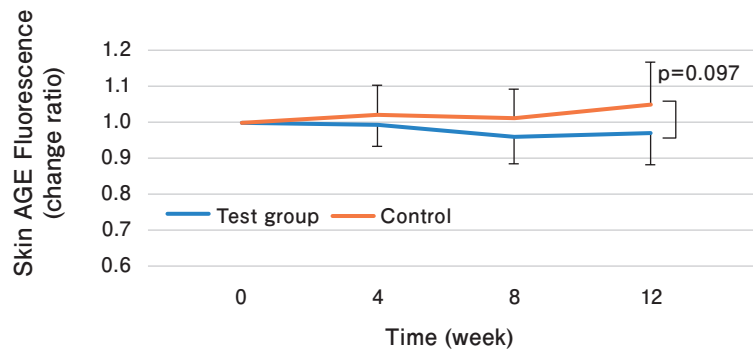
Skin examination	Group	n	0w	4w	8w	12w	Inter-group analysis p value		
							4w	8w	12w
Skin AGE fluorescence (Upperarm)	Test	10	250.7 ± 7.4	243.0 ± 6.7	224.1 ± 5.4*	231.6 ± 8.9	<b>0.021</b>	<b>0.012</b>	<b>0.023</b>
	Control	11	241.0 ± 12.8	266.3 ± 13.0	264.6 ± 16.5	264.0 ± 17.7			
	Test	10	225.3 ± 7.2	223.8 ± 8.4	216.0 ± 7.7	218.7 ± 9.1	0.365	0.159	0.097
(Fore arm)	Control	11	221.6 ± 7.4	226.7 ± 9.6	223.7 ± 8.6	232.7 ± 10.9			
(Fingertip)	Test	10	2.55 ± 0.12	2.46 ± 0.15	2.57 ± 0.12	2.33 ± 0.11*	0.806	0.578	0.664
	Control	11	2.48 ± 0.09	2.31 ± 0.13	2.41 ± 0.11	2.32 ± 0.14			
Skin elasticity (R2)	Test	10	0.77 ± 0.04	0.84 ± 0.02**	0.86 ± 0.02**	0.84 ± 0.03**	0.069	0.105	0.224
	Control	11	0.80 ± 0.02	0.83 ± 0.02	0.86 ± 0.01**	0.84 ± 0.03*			
(R5)	Test	10	0.70 ± 0.06	0.77 ± 0.05**	0.78 ± 0.04**	0.73 ± 0.05	0.054	0.368	0.434
	Control	11	0.72 ± 0.02	0.74 ± 0.03	0.79 ± 0.03**	0.74 ± 0.03			
(R6)	Test	10	0.36 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.29 ± 0.01**	0.774	0.887	<b>0.028</b>
	Control	11	0.36 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.01			
(R7)	Test	10	0.52 ± 0.05	0.57 ± 0.04**	0.58 ± 0.03**	0.57 ± 0.04**	0.101	0.32	0.178
	Control	11	0.53 ± 0.02	0.55 ± 0.03	0.59 ± 0.02**	0.55 ± 0.02			
Skin moisture	Test	10	32.0 ± 1.5	32.0 ± 1.7	37.4 ± 1.8**	37.7 ± 2.0**	0.341	0.277	0.376
	Control	11	31.3 ± 1.3	33.1 ± 1.0	33.6 ± 1.6	34.9 ± 1.8			
TEWL g/hm <sup>2</sup>	Test	10	6.90 ± 0.41	7.67 ± 0.47	7.31 ± 0.44	6.70 ± 0.42	0.866	0.85	0.699
	Control	11	6.80 ± 0.41	7.52 ± 0.31	7.05 ± 0.33	6.80 ± 0.30			
Colour difference (L*)	Test	10	66.8 ± 0.4	66.6 ± 0.5	66.7 ± 0.4	66.3 ± 0.5	0.429	0.336	0.653
	Control	11	66.8 ± 0.9	66.8 ± 0.8	66.4 ± 1.0	66.5 ± 1.0			
(a*)	Test	10	4.53 ± 0.27	4.55 ± 0.30	4.53 ± 0.24	4.65 ± 0.32	0.883	0.455	0.321
	Control	11	4.72 ± 0.48	4.63 ± 0.42	4.82 ± 0.46	4.63 ± 0.47			
(b*)	Test	10	14.6 ± 0.5	14.1 ± 0.6	14.5 ± 0.6	14.6 ± 0.7	0.158	0.614	0.600
	Control	11	14.8 ± 0.7	14.7 ± 0.7	14.8 ± 0.8	14.9 ± 0.7			
Melanin Index	Test	10	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.69 ± 0.04	0.488	0.396	0.372
	Control	11	0.72 ± 0.07	0.73 ± 0.06	0.74 ± 0.07	0.76 ± 0.07			
Hb Index	Test	10	0.81 ± 0.05	0.80 ± 0.06	0.79 ± 0.05	0.83 ± 0.05	0.767	0.682	0.083
	Control	11	0.79 ± 0.05	0.75 ± 0.04	0.78 ± 0.05	0.74 ± 0.05			
Hb SO <sub>2</sub> Index	Test	10	54.14 ± 1.62	53.65 ± 2.90	54.78 ± 2.52	52.23 ± 2.30	0.687	0.717	0.969
	Control	11	54.55 ± 2.32	54.45 ± 1.82	54.21 ± 2.37	52.27 ± 2.23			

Results are expressed as mean ± SEM. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 by Dunnett's test vs 0W and inter-group analysis by Student's t test. AGE, advanced glycation end product; TEWL, transepidermal water loss; Hb, hemoglobin; SO<sub>2</sub>, oxygen saturation; SEM, standard error mean.

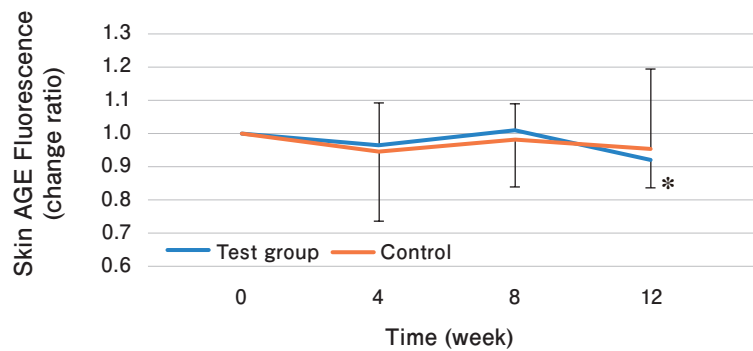
a) Upper arm



b) Forearm

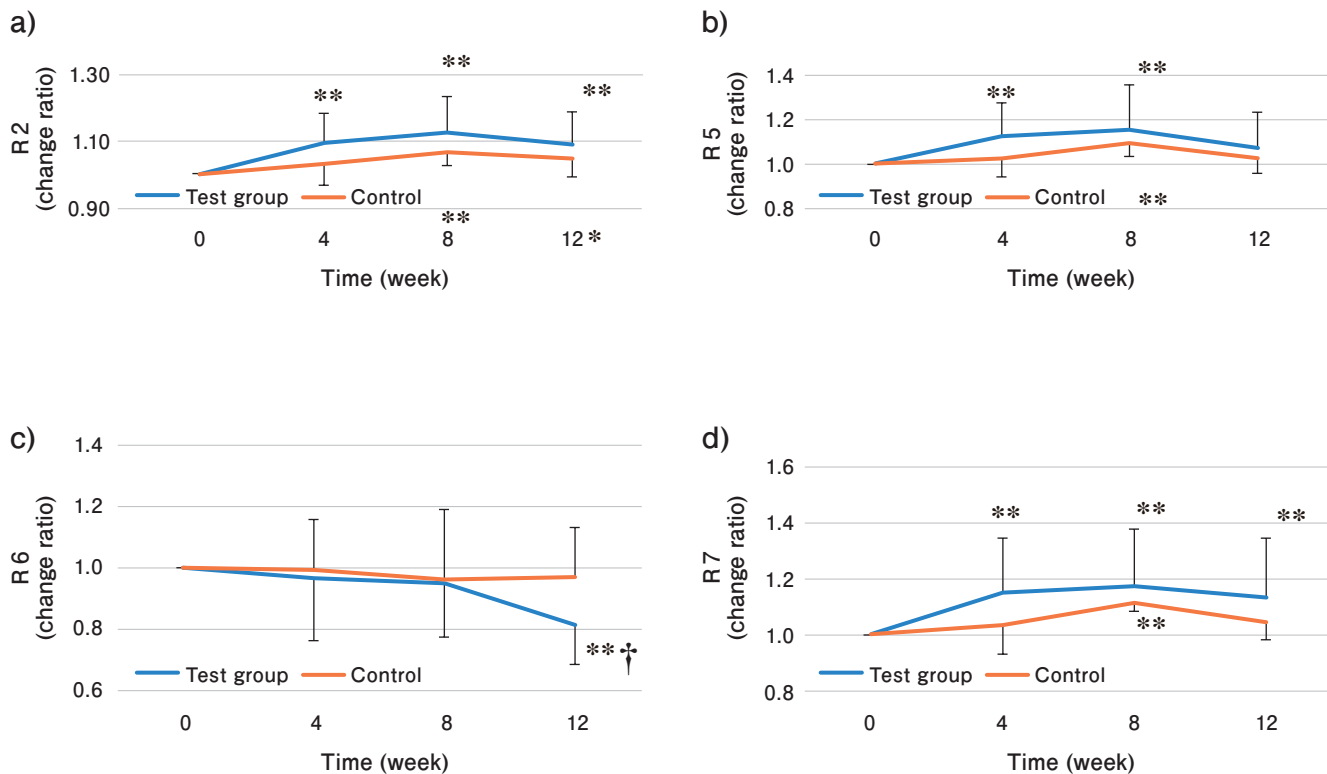


c) Fingertip



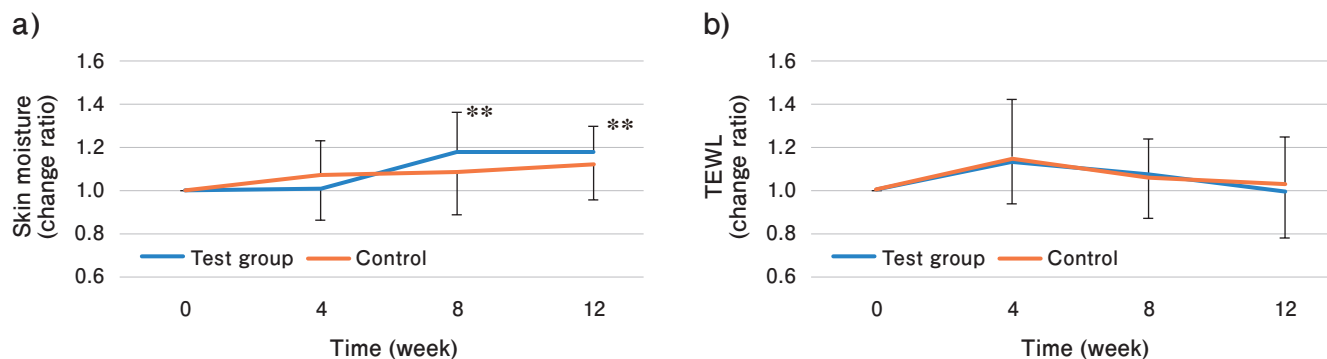
**Fig. 1. Skin AGE fluorescence.**

Skin AGE fluorescence intensity was measured at upper arm (a) and fore arm (b) by Truage scanner, and at finger tip by Age Sensor (c). Results of change ratio are expressed as mean  $\pm$  SEM. \*  $p < 0.05$  by Dunnett's test vs 0W, †  $p < 0.05$  vs. control (n = 11) by Student's t test. Change values from 0W are analyzed by inter-group analysis. Control: n = 11, Test group: n = 10. AGE, advanced glycation end product; SEM, standard error mean.



**Fig. 2. Skin elasticity.**

Skin elasticity was measured at upper arm. a: R2, b: R5, c: R6, d: R7. Results of change are expressed as mean ± SEM. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 by Dunnett's test vs 0W, † p < 0.05 vs. control by Student's t test. Change values from 0W are analyzed by inter-group analysis. Control: n = 11, Test group: n = 10. SEM, standard error mean.



**Fig. 3. Skin moisture (a) and TEWL (b).**

Results of change ratio are expressed as mean ± SEM. \*\* p < 0.01 by Dunnett's test vs 0w. Control: n = 11, Test group: n = 10. TEWL, transepidermal water loss; SEM, standard error mean.



Table 5. Glycative stress markers.

Glycative stress index	Group	n	Inter-group analysis p value						
			0w	4w	8w	12w			
3DG ng/mL	Test	10	10.93 ± 0.68	10.96 ± 0.39	10.57 ± 0.35	10.04 ± 0.26	0.480	0.967	0.95
	Control	11	11.04 ± 0.47	11.89 ± 0.57	10.80 ± 0.43	10.32 ± 0.47			
CML µg/mL	Test	10	5.70 ± 0.25	5.34 ± 0.21	4.79 ± 0.27**	4.45 ± 0.23**	0.995	0.447	0.310
	Control	11	5.72 ± 0.16	5.38 ± 0.17	5.02 ± 0.19**	4.65 ± 0.11**			
Pentositidine (plasma) µg/mL	Test	10	0.043 ± 0.002	0.046 ± 0.001	0.049 ± 0.003	0.043 ± 0.003	0.194	0.994	0.773
	Control	11	0.042 ± 0.002	0.042 ± 0.000	0.049 ± 0.003*	0.042 ± 0.003			
Pentositidine (urine) µg/mL	Test	10	0.012 ± 0.002	0.009 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.010 ± 0.002	0.883	0.389	0.489
	Control	11	0.015 ± 0.002	0.011 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.010 ± 0.001			
Pentositidine / Creatinine µg/mg crea.	Test	10	0.014 ± 0.001	0.013 ± 0.001	0.015 ± 0.002	0.015 ± 0.002	0.518	0.942	0.135
	Control	11	0.016 ± 0.002	0.015 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.012 ± 0.001			
Insulin µU/mL	Test	10	3.18 ± 0.53	2.83 ± 0.38	2.75 ± 0.33	2.79 ± 0.39	0.506	0.980	0.216
	Control	11	2.46 ± 0.30	2.42 ± 0.25	2.24 ± 0.28	2.87 ± 0.36			
FPG mg/dL	Test	12	88.8 ± 1.8	88.4 ± 1.4	89.8 ± 1.3	87.9 ± 1.7	<b>0.03</b>	0.440	0.166
	Control	12	87.9 ± 1.3	90.1 ± 1.4	86.5 ± 0.7	89.2 ± 1.9			
HbA1c [NGSP] %	Test	12	5.33 ± 0.05	5.23 ± 0.04**	5.38 ± 0.05	5.28 ± 0.06	0.92	0.821	0.852
	Control	12	5.44 ± 0.05	5.30 ± 0.06**	5.44 ± 0.06	5.34 ± 0.05*			
TG mg/dL	Test	12	66.6 ± 6.6	71.7 ± 8.0	77.9 ± 13.4	80.1 ± 8.9	0.545	0.357	0.47
	Control	12	67.7 ± 7.6	89.5 ± 22.9	71.3 ± 11.9	73.5 ± 11.7			
LDL-C mg/dL	Test	12	129.9 ± 6.1	132.9 ± 8.6	127.5 ± 8.6	124.4 ± 9.6	0.454	0.082	0.488
	Control	12	126.5 ± 11.5	126.0 ± 12.5	112.2 ± 10.9*	113.1 ± 11.2*			
HDL-C mg/dL	Test	12	81.8 ± 5.2	79.5 ± 5.1	78.2 ± 5.8	72.7 ± 5.6**	0.716	0.354	0.973
	Control	12	91.4 ± 5.9	91.0 ± 6.1	87.1 ± 5.8*	83.6 ± 6.2*			

Results are expressed as mean ± SEM. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 by Dunnett's test vs 0W and inter-group analysis by Student's t test. 3DG, 3-deoxyglucosone; CML, CML, N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine; FPG, fasting plasma glucose; TG, triglyceride; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; SEM, standard error mean.

Table 6. Oxidative stress markers.

Oxidative Stress	Group	n	0 w	4 w	8 w	12 w	Inter-group analysis p value		
							4 w	8 w	12 w
d-ROM	Test	10	412.2 ± 23.9	392.0 ± 20.1	364.4 ± 13.1	377.3 ± 16.7	0.561	0.585	0.933
	Control	11	403.2 ± 13.9	377.2 ± 18.3	375.5 ± 15.6*	379.6 ± 18.6			
BAP	Test	10	2300.2 ± 44.0	2302.8 ± 47.0	2263.2 ± 48.2	2231.6 ± 33.7	0.523	0.239	0.486
	Control	11	2403.0 ± 34.3	2380.4 ± 48.2	2286.5 ± 44.1	2262.0 ± 60.8			
BAP / dROM ratio	Test	10	0.77 ± 0.05	0.80 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.80 ± 0.04	0.713	0.357	0.543
	Control	11	0.80 ± 0.03	0.86 ± 0.05	0.82 ± 0.03	0.81 ± 0.04			
Oxidized LDL	Test	10	70.9 ± 7.3	72.0 ± 4.9	74.4 ± 8.2	71.8 ± 6.8	0.297	0.613	0.661
	Control	11	58.5 ± 7.0	64.8 ± 7.2	62.8 ± 6.5	60.8 ± 6.5			
8-OHdG	Test	10	9.03 ± 2.05	6.71 ± 1.16	8.03 ± 1.10	7.54 ± 1.53	0.611	0.368	0.955
	Control	11	11.76 ± 1.74	9.40 ± 1.78	9.16 ± 1.72	10.18 ± 1.62			
8-OHdG / Cre	Test	10	11.1 ± 0.75	10.40 ± 0.89	11.42 ± 0.99	10.12 ± 0.79	0.757	0.448	0.419
	Control	11	12.69 ± 0.89	11.65 ± 1.18	12.21 ± 1.17	12.26 ± 1.10			
Isoprostane	Test	10	2.49 ± 0.65	1.62 ± 0.37	1.92 ± 0.31	1.97 ± 0.32	0.859	0.438	0.919
	Control	11	2.87 ± 0.47	2.53 ± 0.45	2.19 ± 0.41	2.49 ± 0.40			
Isoprostane / Cre	Test	10	2.91 ± 0.28	2.44 ± 0.22	2.66 ± 0.24	2.92 ± 0.35	0.149	0.520	0.896
	Control	11	3.07 ± 0.26	3.23 ± 0.34	3.07 ± 0.34	3.22 ± 0.36			

Results are expressed as mean ± SEM. \* p < 0.05 by Dunnett's test vs 0W and inter-group analysis by Student's t test. d-ROM, Diacron-reactive oxygen metabolites; BAP, biological anti-oxidant potential; LDL, low-density lipoprotein; 8-OHdG, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; Cre, creatinine; SEM, standard error mean.

## 考察

### データ評価

閉経後女性のうちスクリーニングで得られた皮膚 AGEs 蛍光強度高値者を対象にマンゴスチン果皮抽出物配合黒酢の 12 週間摂取した時の抗糖化作用および肌質改善作用の評価を目的に二重盲検法プラセボ対照並行群間比較試験を行い、以下の結果を得た。試験品と対照品の組成の差はマンゴスチン果皮抽出物、筋骨草抽出物、甜茶抽出物、難消化性デキストリン、りんご果汁である。りんご果汁については味付けの意味での少量添加である。糖脂質代謝指標には影響を及ぼさずに皮膚 AGEs 蛍光強度（上腕内側）に試験品による有意な改善効果を確認した。皮膚粘弾性（キュートメーターによる R6）に試験品による有意な改善効果を確認した。角層水分量については対照群では有意な変化はなく、試験群のみで有意に改善した。

糖代謝指標（FPG、HbA1c）および脂質代謝指標（LDL-C、HDL-C、TG）は安全性評価の指標に含めたが、これらの指標を 0 週と 12 週と比較した結果、いずれの項目も群間有意差を伴う変化を認めなかった。試験品含有成分のこれらの指標に対する影響、効能は確認できなかった。しかし試験前の値（0 週）が標準範囲に入っている例が多く、試験群 12 人中 FPG 100mg/dL 以上の者 0 名、HbA1c 5.8% 以上の者 0 名、LDL-C 130 mg/dL 以上の者 6 名、140 mg/dL 以上の者 3 名、150 mg/dL 以上の者 2 名、TG 130 mg/dL 以上の者 0 名であった。もともと高血糖や高脂血症（LDL-C 高値、TG 高値）のない者ではそれ以上改善する余地はないと思われる。

酸化ストレス指標については血液中の酸化度（dROM）、抗酸化能（BAP）、酸化 LDL、尿中の 8-OHdG、イソプラスタンのいずれも試験品による影響は受けなかった。マンゴスチンや甜茶に含まれる機能成分の一部は抗酸化能を有するが、今回の試験では抗酸化能は発揮されなかった。

今回の試験でもっとも注目すべきは皮膚 AGEs 蛍光強度が試験群で有意に改善された点である。AGEs 生成には加齢に加え、高血糖や脂質異常の他に喫煙、飲酒、食習慣（食べる速さや順番、炭水化物の割合）、睡眠の質と睡眠時間、心身ストレスなど様々な要因が加味される<sup>14, 15)</sup>。標準的な糖脂質代謝指標が正常であっても AGEs 蓄積が高い者は確実に存在し、AGEs が高めの人が試験品を用いることによって AGEs 蓄積量が改善されたと解釈できる。

皮膚 AGEs 蓄積量を低下させる作用点として、1) 糖吸収の抑制・食後高血糖の是正、2) AGEs 生成の抑制、3) AGEs 分解・排泄の促進が挙げられる。本試験品には複数の機能性素材が含まれているので、それぞれの素材がどのように影響しているか考察する必要がある。

糖化ストレス指標の中で血漿 3DG、CML、ペントシジン、尿中ペントシジン（スポット尿）には有意な変化はなく、皮膚蛍光性 AGEs 量のみ群間有意差が認められた。その理由として第一にスクリーニングにより皮膚 AGEs 蛍光強度高値者を選んだことが挙げられる。これらの例では皮膚

蛍光性 AGEs 量に改善の余地が十分大きかったものと推定される。皮膚蛍光性 AGEs 量と血中 AGEs や中間体との相関性に関する報告では、CML と 3DG との相関性は高くはないことが報告されている<sup>16, 17)</sup>。皮膚 AGEs によるスクリーニングでは、CML、3DG が正常域に近い例が多く含まれる可能性があり、その場合は介入によってもこれらの指標はこれ以上低下しないと推測される。

生体の糖化ストレス評価を目的に血中ペントシジンを定量することは非常に大きな意義を持っている。皮膚蛍光性 AGEs 量と血中ペントシジンとの相関性に関する報告では CML に比べ強い相関性が報告されている<sup>16)</sup>。血漿ペントシジンの測定方法は ELISA 法と HPLC 法があるが、それぞれの方法が様々な問題点をかかえている。今回の試験におけるペントシジンの測定では、市販されている ELISA 法測定キット<sup>18, 19)</sup>を用いたが、血液検体の前処理段階において加熱処理を行うため、熱処理の際に糖化反応が生じペントシジンが高値化する可能性が指摘されている<sup>20)</sup>。HPLC 法として従来から行われているのはイオンペア法であるが、実験操作が煩雑でサンプルの前処理において長い時間が必要であり、サンプルロスの可能性が指摘されている。生体の糖化ストレス評価を正しく行うためには、正確かつ効率的なペントシジン測定法の確立が求められる。

尿中またスポット尿を用いた尿中ペントシジンは検査前の水分摂取状況や体組成（特に水分量）の影響を受ける。蓄尿検体あるいは夜間の膀胱内蓄尿検体の使用が望ましい。

皮膚粘弾性については、今回の結果では弾力性指標 R2、R5、R7 に群間有意差には至らなかったが、群間比較（摂取前値を基準とした変化率の比較）で R2 は 4 週で試験群に改善傾向（ $p = 0.069$ ）、R5 は 4 週で試験群に有意な改善（ $p = 0.054$ ）、R6 は 12 週で有意な低下（ $p = 0.028$ ）を認めた。一般的に加齢に伴い皮膚の弾力性は失われ、弾力性指標 R2、R7 が低下する<sup>21)</sup>。R6 の評価方法については十分に確立されたとは言えないが、これまでの報告<sup>22-24)</sup>では R6 の低下を好影響と評価している。本試験の試験品には AGEs 生成抑制作用を有する素材が含まれている。R6 の低下と AGEs 生成抑制との関連については現在のところ情報はなく、今後の検討が待たれる。

皮膚粘弾性低下の原因としては線維芽細胞の機能低下によるフィブロネクチンなど細胞外マトリックス成分の産生低下、コラーゲンやエラスチンなど弾性線維の産生低下が挙げられる<sup>2)</sup>。コラーゲン蛋白が酸化や糖化により劣化すると皮膚粘弾性に影響を及ぼす。皮膚粘弾性の加齢に伴う変化は、糖化ストレスの強い 2 型糖尿病患者では健常者に比べ弾力性曲線が下方シフトし、皮膚弾力の減少度合いが強い<sup>21)</sup>。糖化ストレスが皮膚弾力低下の大きな要因になっている。

コラーゲン線維の糖化により皮膚粘弾性低下が惹き起こされる機序は以下に通りである。コラーゲン線維は三重らせ

ん構造を有し、弾性線維とともに皮膚の弾力性を維持する役割を担う。コラーゲン蛋白を構成するリジンやアルギニン残基は糖化反応を受けやすく、AGE化して線維間架橋を形成する。コラーゲン線維同士が架橋により固定されると、コラーゲン線維は可動性を失い、皮膚粘弾性は低下する<sup>25)</sup>。

## 黒酢

黒酢の含有量は対照品 (0.167 mL) および試験品 (16.7 mL) の双方に含まれているが、対照品は試験品の1%程度と微量である。黒酢の主成分である酢酸については食後血糖値への影響が検討され<sup>7-10)</sup>、米飯単独摂取に比べ純米酢を米飯に混ぜた方がAUCは低下すること<sup>7,8)</sup>、同様の効果がりんご酢およびトマト酢でも認められること<sup>9)</sup>、コレステロール降下作用が報告されている<sup>26,27)</sup>。本試験の効果として、試験群に含まれる酢酸がAUC低下に貢献している可能性がある。

我々の行ったプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験で、難消化性デキストリンおよび混合ハーブ抽出物を含む酢飲料8週間連続摂取した結果、糖化ストレス指標である皮膚角層CMLを軽減させる傾向を示した<sup>28)</sup>。黒酢に含まれる酢酸は糖化ストレスを増悪させることはなく、好影響をもたらす場合が多いと予想される。

## マンゴスチン

試験品の主成分はマンゴスチン果皮抽出物である。マンゴスチン (英: mangosteen、学名: *Garcinia mangostana*) はオトギリソウ科フクギ属で、樹高が20 m近くになる常緑高木である。東南アジアが主な産地で、果実は直径5~7 cmで厚い果皮に覆われる。可食部100 g中にビタミンB1 (0.11 mg)、マンガン (0.35 mg) が含まれる。民間療法ではマンゴスチン果実の外皮は粉末にして下痢、赤痢、皮膚病に使われてきた。葉は乾燥して茶にする。皮に含まれる赤い色素は黄色の染料になる。外皮には $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -mangostin, garicinone, mangostanol, gartinin などキサ

ントン (xanthone) 系ポリフェノールが含まれる<sup>29)</sup>。

マンゴスチン果皮抽出物はAGEs生成を抑制する<sup>30-32)</sup>。マンゴスチン果皮抽出物は特にペントシジン生成を抑制し、コラーゲン糖化による架橋形成を防ぐことにより皮膚粘弾性低下を緩和させる<sup>30)</sup>。マンゴスチン果皮抽出物はアミラーゼ活性<sup>33)</sup> や $\alpha$ -グルコシダーゼ活性<sup>34)</sup>を抑制することで、デンプンからマルトースやオリゴ糖、さらにはグルコースへの分解を遅らせる作用がある。マンゴスチン果皮抽出物は正常血糖ラットやストレプトゾトシン起因性糖尿病ラットで血糖降下作用を認めている<sup>35,36)</sup>。糖脂質代謝の改善にはマンゴスチン果皮抽出物によるAMPKの活性化が関与する<sup>37)</sup>。今回の試験では糖尿病指標がほぼ正常域であったため、試験品による血糖降下、インスリン抵抗性に対する影響は認められなかった。

我々の先行研究で果実74種を対象にHSA/グルコース反応系およびI型コラーゲン/グルコース反応系における*in vitro* 蛍光性AGEs生成抑制活性(IC<sub>50</sub>)を比較した結果 (Table 7)、マンゴスチン果皮抽出物のIC<sub>50</sub>は0.040 mg/mL および0.074 mg/mLで陽性対照アミノグアニジン (0.063 mg/mL および0.232 mg/mL) に比べ同等以上の強い活性を有していた<sup>3)</sup>。これらの作用を考慮すると、今回認められた試験群の皮膚AGEs蛍光強度の減少にはマンゴスチン果皮含有成分が貢献している可能性がある。

## 甜茶

甜茶 (英名: Tien-tea, Chinese blackberry、学名: *Rubus suavissimus*) は花粉症などのアレルギー疾患に民間療法として時に使用される<sup>38)</sup>。我々の先行研究でハーブ茶を対象にHSA/グルコース反応系およびI型コラーゲン/グルコース反応系における*in vitro* 蛍光性AGEs生成抑制活性(IC<sub>50</sub>)を比較した結果 (Table 7)、甜茶のIC<sub>50</sub>は0.046 mg/mL および0.010 mg/mLで陽性対照アミノグアニジン (0.063 mg/mL および0.232 mg/mL) に比べ同等以上の強い活性を有していた<sup>39)</sup>。甜茶のAGEs生成抑制作用は今回認められた試験群の皮膚AGEs蛍光強度の減少に貢献している可能性がある。

Table 7. Inhibitory actions of AGE formation (IC<sub>50</sub>)

Reaction model	Collagen I / Glucose		HSA / Glucose			Ref. number
	Fluorescent AGEs	CML	Fluorescent AGEs	Pentosidine	3DG	
Mangosteen pericarp	0.074		0.04			3
fruit	1.224		0.697			3
Tian cha (Chinese blackberry tea)	0.010	0.011	0.046	0.141	0.021	39
Apple rind	0.098 ~ 1.461		0.262 ~ 1.620			3
fruit	0.645 ~ > 5.0		1.077 ~ > 5.0			3
Aminoguanidine	0.4	0.180	0.068	> 1.0	0.320	39

Unit: mg/dL; AGE, advanced glycation end product; IC<sub>50</sub>, 50% inhibitory concentration; HSA, human serum albumin; CML, N<sup>ε</sup>-carboxymethyllysine; 3DG, 3-deoxyglucosone; Ref., reference.

## 安全性

今回の臨床試験において経過中並びに試験終了後においても特に有害事象は認められなかった。今回用いられたマンゴスチン果皮抽出物は、細胞毒性<sup>40)</sup>や動物に対する毒性試験<sup>41)</sup>も施行されて、今回使用された容量での安全性は担保されている。甜茶については古来より食経験が豊富であり安全性は担保されている。筋骨草は生薬として古くから用いられており、今回の容量の範囲内では重篤な有害事象もない。

## 結語

皮膚 AGEs 蓄積量が多めの閉経後女性を対象に試験品（マンゴスチン果皮抽出物配合黒酢飲料）12 週間摂取による二重盲検法プラセボ対照並行群間比較試験を行い、皮膚 AGEs 蓄積量の有意な改善、皮膚粘弾性（R6）の有意な改善効果が認められた。試験期間中に重篤な副作用は認められず安全性が確認された。本試験品を抗糖化作用により皮膚状態を改善する安全な機能性食品として期待できる。

今回の試験ではは 73 名から皮膚 AGEs 蛍光強度の多い

ものを被検者として選定した。これらの被検者は糖化ストレスを高めるような生活習慣を有していると想定される。0 週、4 週、8 週、12 週の観察期間中に対照群の皮膚 AGEs 蛍光強度が増加傾向であったのもそれが理由であろう。糖化ストレスを高めるような生活習慣を有する者において、試験品が皮膚蛍光性 AGEs 量を減少させたことは意義がある。

## 謝辞

本研究は総合科学技術・イノベーション会議の SIP（戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号 14533567）「次世代農林水産業創造技術」（農研機構生研センター委託研究）によって実施された。本研究は第 17 回日本抗加齢医学会（2017 年 6 月東京）にて発表した。

## 利益相反申告

本研究を遂行するにあたり SIP 協力企業として養命酒製造より支援を受けた

## 参考文献

- 1) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 112-119.
- 2) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 3) Parengkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 70-76.
- 4) Ohno R, Moroishi N, Sugawa H, et al. Mangosteen pericarp extract inhibits the formation of pentosidine and ameliorates skin elasticity. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 57: 27-32.
- 5) Abdallah HM, El-Bassossy HM, Mohamed GA, et al. Mangostanaxanthones III and IV: Advanced glycation end-product inhibitors from the pericarp of *Garcinia mangostana*. *J Nat Med.* 2016 Oct 13.
- 6) Abdallah HM, El-Bassossy H, Mohamed GA, et al. Phenolics from *Garcinia mangostana* inhibit advanced glycation endproducts formation: Effect on Amadori products, cross-linked structures and protein thiols. *Molecules.* 2016; 21: 251.
- 7) 稲毛寛子、佐藤由美、榎原章二、他。健康な女性における食酢の食後血糖上昇抑制効果。日本臨床栄養学会雑誌 2006; 27: 321-325.  
Inage H, Sato Y, Sakakibara S, et al. The effect of vinegar intake on postprandial blood glucose level in healthy women. *Journal of Japanese Society of Clinical Nutrition.* 2006; 27: 321-325. (in Japanese)
- 8) 遠藤美智子、松岡 孝。食酢の食後血糖上昇抑制効果。糖尿病 2011; 54: 192-199.  
Endo M, Matsuoka T. The efficacy of vinegar on the suppression of postprandial glucose elevation. *Journal of Japan Diabetes Society.* 2011; 54: 192-199. (in Japanese)
- 9) 遠藤美智子、松岡 孝、中西裕美子。食後高血糖を抑制する食酢の効果: 食酢および食酢飲料の種類、摂取方法からみて。ノートルダム清心女子大学紀要 2012; 36: 1-9.  
Endo M, Matsuoka T, Nakanishi Y. The efficacy of vinegar in suppressing postprandial hyperglycemia: Studies on the difference between vinegar and vinegar-drinks and the difference in the way of ingestion. *Notre Dame Seishin University Kiyō.* 2012; 36: 1-9. (in Japanese)
- 10) 末田香里、奥田みゆき、山田真紀子。健康女子大学生における米飯の食後血糖に及ぼす食物繊維、酢、油、大豆製品、牛乳・乳製品の影響。心身科学 2009; 1: 23-30.  
Sueda K, Okuda M, Yamada M. Effect of side dish on postprandial change in blood glucose in healthy female students: dietary fiber, vinegar, butter, soybean products and dairy products. *Journal of the Institute for Psychological and Physical Science.* 2009; 1: 23-30. (in Japanese)
- 11) 山中幹宏。糖化反応後期生成物 (AGEs) を用いた健康状態モニタリング技術。第 10 回糖化ストレス研究会、2015 年 5 月 22 日、東京。(抄録)  
Yamanaka M. Health condition monitoring technique using advanced glycation end products (AGEs). The 10th Meeting of the Society for Glycative Stress Research, May 22th, 2016, Tokyo, Japan, (Abstract in Japanese)
- 12) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 177-185.

- 13) Sato K, Yagi M, Yonei Y. A new method for measuring oxidative stress using blood samples. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 15-21.
- 14) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: differences with age and measurement location. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 119-124.
- 15) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 165-173.
- 16) Beisswenger PJ, Howell S, Mackenzie T, et al. Two fluorescent wavelengths, 440(ex)/520(em) nm and 370(ex)/440(em) nm, reflect advanced glycation and oxidation end products in human skin without diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14: 285-292.
- 17) Hangai M, Takebe N, Honma H, et al. Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23: 1178-1187.
- 18) 伏見製薬. ペントシジンキット, FSKペントシジン, 添付文書. 【英題】 Fushimi Pharmaceutical Co., Ltd. Attachments for Pentosidine kit "FSK Pentosidine." [http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/670137\\_21500AMZ00507000\\_A\\_01\\_01.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/670137_21500AMZ00507000_A_01_01.pdf) (in Japanese)
- 19) Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, et al. High serum level of pentosidine, an advanced glycation end product (AGE), is a risk factor of patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure.* 2007; 13: 199-206.
- 20) Nakano M, Kubota M, Owada S, et al. The pentosidine concentration in human blood specimens is affected by heating. *Amino Acids.* 2013; 44: 1451-1456.
- 21) Kubo M, Yagi M, Kawai H, et al. Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(Suppl 1): 66-69.
- 22) Yonei Y, Miyazaki R, Takahashi Y, et al. Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 26-35.
- 23) Yonei Y, Yagi M, Ogura M, et al. Anti-glycation activity and safety of foods containing lingonberry extract and cherry blossom extract and chewable tablets containing citric acid and calcium: A placebo-controlled randomized single-blind parallel group comparative study. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 21-35.
- 24) Yonei Y, Yagi M, Hamada U, et al. A placebo-controlled, randomized, single-blind, parallel-group comparative study to evaluate the anti-glycation effect of a functional soymilk beverage supplemented with rice bran/rice bran oil. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 80-100.
- 25) Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am.* 1987; 256: 90-96.
- 26) 伏見宗士、大島芳文、岸 幹也、他。食酢飲料の血清総コレステロールに及ぼす影響および安全性の検討。健康・栄養食品研究 2005; 8: 13-26.  
Fushimi T, Ohshima Y, Kishi M, et al. Effect of a drink containing vinegar on serum total cholesterol and safety. *Journal of Nutritional Food.* 2005; 8: 13-26. (in Japanese)
- 27) 伏見宗士、岸 幹也、大島芳文、他。食酢飲料摂取による血清総コレステロール高値者に及ぼす影響：(第2報) 食酢飲料の血清総コレステロール改善効果と摂取季節の関係。健康・栄養食品研究 2007; 9: 9-23.  
Fushimi T, Kishi M, Ohshima Y, et al. Effect of a drink containing vinegar on serum total cholesterol in Japanese subjects with high serum total cholesterol levels: The relationship between the improvement effect of vinegar drink on high serum total cholesterol levels and the intake season of it. *Journal of Nutritional Food.* 2007; 9: 9-23. (in Japanese)
- 28) Yagi M, Shimoide A, Hamada U, et al. Evaluation of the anti-glycation effect and the safety of a vinegar beverage containing indigestible dextrin and a mixed herbal extract: A placebo-controlled, double-blind study. *Glycative Stress Res.* 2014; 1: 14-24.
- 29) Suksamrarn S, Suwannapoch N, Ratananukul P, et al. Xanthones from the green fruit hulls of *Garcinia mangostana*. *J Nat Prod.* 2002; 65: 761-763.
- 30) Ohno R, Moroishi N, Sugawa H, et al. Mangosteen pericarp extract inhibits the formation of pentosidine and ameliorates skin elasticity. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 57: 27-32.
- 31) Abdallah HM, El-Bassossy HM, Mohamed GA, et al. Mangostanaxanthones III and IV: Advanced glycation end-product inhibitors from the pericarp of *Garcinia mangostana*. *J Nat Med.* 2016 Oct 13.
- 32) Abdallah HM, El-Bassossy H, Mohamed GA, et al. Phenolics from *Garcinia mangostana* inhibit advanced glycation endproducts formation: Effect on Amadori products, cross-linked structures and protein thiols. *Molecules.* 2016; 21: 251.
- 33) Loo AE, Huang D. Assay-guided fractionation study of alpha-amylase inhibitors from *Garcinia mangostana* pericarp. *J Agric Food Chem.* 2007; 55: 9805-9810.
- 34) Ryu HW, Cho JK, Curtis-Long MJ, et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthones from *Garcinia mangostana*. *Phytochemistry.* 2011; 72: 2148-2154.
- 35) Taher M, Tg Zakaria TM, Susanti D, et al. Hypoglycaemic activity of ethanolic extract of *Garcinia mangostana* Linn. in normoglycaemic and streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 16: 135.
- 36) Mekseepralard C, Areebambud C, Suksamrarn S, et al. Effects of long-term alpha-mangostin supplementation on hyperglycemia and insulin resistance in type 2 diabetic rats induced by high fat diet and low dose streptozotocin. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98: S23-30.
- 37) Chae HS, Kim YM, Bae JK, et al. Mangosteen Extract attenuates the metabolic disorders of high-fat-fed mice by activating AMPK. *J Med Food.* 2016; 19: 148-154.
- 38) 和合治久、木村奈津子、沼口朋子、他。スギ花粉投与マウスの血中IgEならびに腹腔マクロファージのTNF- $\alpha$ 産生に対するお茶類の影響。埼玉医科大学短期大学紀要 1999; 10: 7-10.  
Wago H, Kimura N, Numaguchi T, et al. Effect of tea on blood IgE in cedar pollen-Induce allergy mice and TNF- $\alpha$  production in peritoneal macrophages. *Bulletin of Saitama Medical School Junior College.* 1999; 10: 7-10. (in Japanese)
- 39) Hori M, Yagi M, Nomoto K, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation by herbal teas and its relation to anti-skin aging. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 135-148.
- 40) Kosem N, Ichikawa K, Utsumi H, et al. *In vivo* toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *J Nat Med.* 2013; 67: 255-263.
- 41) Choi YH, Han SY, Kim YJ, et al. Absorption, tissue distribution, tissue metabolism and safety of  $\alpha$ -mangostin in mangosteen extract using mouse models. *Food Chem Toxicol.* 2014; 66: 140-146.