

Original article

Antiglycative effect of *Kaempferia parviflora* Wall. Ex. Baker (Zingiberaceae) : Prevention of advanced glycation end product formation.

Masayuki Yagi¹⁾, Yukari Tateiwa¹⁾, Kayoko Inoue²⁾, Yasuo Sato²⁾, Wakako Takabe¹⁾,
Kaori Ishizaki¹⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences,
Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Rene Co. Ltd., Osaka, Japan

Glycative Stress Research 2018; 5 (4): 163-170

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

ショウガ科植物 *Kaempferia parviflora* Wall. Ex. Baker の糖化反応抑制作用

八木雅之¹⁾、立岩由香理¹⁾、井上佳如子²⁾、佐藤恭男²⁾、高部稚子¹⁾、石崎 香¹⁾、米井嘉一¹⁾

1) 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

2) 株式会社レーネ

抄録

蛋白とグルコースが非酵素的に結合すると、糖化最終生成物 (advanced glycation end products ; AGEs) が生成する。生体内での AGEs 生成や蓄積は老化や生活習慣病の発症リスクになるため、糖化ストレス (glycative stress) となる。野菜やハーブなどの植物素材は糖化反応抑制作用 (antiglycative effect) を有することが知られている。またショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe) には糖化反応抑制作用が報告されている。さらにショウガ科 (Zingiberaceae) 植物の一種である *Kaempferia parviflora* Wall. Ex. Baker (KP) の根茎は糖化反応抑制作用を有し、その作用成分としてポリメトキシフラボノイド (polymethoxy flavonoid ; PMF) の関与が報告されている。本研究では KP の糖化反応抑制作用成分の解析を目的に、日本国内で健康食品素材として販売されているさまざまな KP 根茎素材の糖化反応抑制作用を比較するとともに、KP に含まれる 5 種類の PMF と糖化反応抑制作用の関連性について検証した。

試料には KP 素材 10 種類および 5 種類の PMF を用いた。乾燥粉末試料は 80℃ 熱水または 70% エタノール抽出液を作製した。糖化反応抑制作用は試料抽出液または試料溶液をヒト血清アルブミン (human serum albumin ; HSA) - グルコース糖化反応モデルに添加し、生成した蛍光性 AGEs (励起波長 370 nm / 検出波長 440 nm) の測定値から AGEs 生成阻害率 (%) を算出した。糖化反応抑制作用は AGEs の 50% 生成阻害濃度 (50% inhibitory concentration ; IC₅₀) で評価した。さらに乾燥粉末の熱水抽出液は疎水性カートリッジカラムで分画精製し、各分画溶出液の糖化反応抑制作用を検証した。試料溶液中の PMF 量は HPLC で測定した。

10 種類全ての KP 素材と 4 種類の PMF に糖化反応抑制作用が認められた。糖化反応抑制作用は乾燥粉末の 70% エタノール抽出液、抽出エキス溶液よりも乾燥粉末の熱水抽出液において強い傾向が見られた。KP に含まれる PMF は熱水抽出液よりも 70% エタノール抽出液に多かった ($p < 0.03$)。試料溶液の IC₅₀ と PMF 含有量には相関関係が認められなかった。乾燥粉末の熱水抽出液を疎水性カートリッジカラムで分画精製した結果、PMF が含まれない精製水と、PMF を含む 50% アセトニトリル、75% アセトニトリル溶出する画分に糖化反応抑制作用が認められた。

KP の糖化反応抑制作用成分には PMF 以外に親水性物質の存在が推測された。また KP の糖化反応抑制作用は PMF 以外の成分の寄与が大きい可能性があった。

KEY WORDS: 糖化反応抑制作用、*Kaempferia parviflora*,
ポリメトキシフラボノイド (polymethoxy flavonoid)

はじめに

蛋白とグルコースなどの還元糖は非酵素的に結合すると糖化最終生成物 (advanced glycation end products ; AGEs) を生成する。体内での AGEs の生成や蓄積による影響は老化や生活習慣病の発症リスクになるため糖化ストレスとなる^{1,2)}。糖化ストレスの低減には食後高血糖の抑制、糖化反応の抑制、AGEs の分解・排泄などがある。既にアミノグアニジン (aminobuanideine ; AG) は AGEs 生成阻害作用を有し、腎症、網膜症、神経障害に対する予防・進展抑制作用が報告されている^{3,4)}。しかし AG には貧血、肝障害、ビタミン B6 欠乏症などの副作用があり、実用化に至っていない。また、茶・ハーブティー⁵⁾、野菜・ハーブ⁶⁾、フルーツ⁷⁾、ヨーグルト⁸⁾などの食品は糖化反応抑制作用を有することが報告されている。さらに古来より野菜や生薬として利用されているショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe) には糖化反応抑制作用が報告されている^{9,10)}。

ショウガ科 (Zingiberaceae) 植物の一種である *Kaempferia parviflora* Wall. Ex. Baker (KP) の根茎は、近年、健康食品素材として利用されている。KP は根茎内部が黒紫色を呈する特徴から、日本国内において黒ガリンガル、黒ショウガ、黒ウコンなどの名称で販売されている。KP はタイ王国、ラオス、インド、ミャンマーに分布する植物である。タイ王国では原産地名をクラチャイダム (Krachai Dam) という¹¹⁾。KP 根茎の抽出液はバングラ

デシュにおいて古来より嘔吐や下痢時に民間薬として摂取されている¹²⁾。KP をアルコールと共に煎じたものは、タイ王国の伝統的な医学において喘息、勃起不全、痛風、下痢、赤痢、糖尿病治療に利用されている^{13,14)}。KP 根茎の抽出物は、脂質代謝、褐色脂肪細胞の活性化、白色脂肪組織の脂肪分解活性化が報告されている¹⁵⁾。KP の根茎にはアントシアニンとポリメトキシフラボノイド (polymethoxy flavonoid ; PMF) が特徴成分として含まれる。KP に含まれる PMF はメタボリックシンドロームや筋肉の代謝の機能の改善¹⁵⁾、肥満の改善¹⁶⁾、また体力増強効果^{17,18)}が報告されている。近年 KP 根茎には糖化反応抑制作用があり、その作用成分として PMF の関与が報告されている¹⁹⁾。

本研究では KP の糖化反応抑制作用成分の解析を目的に、日本国内で販売されているさまざまな KP 根茎素材の糖化反応抑制作用を比較するとともに、KP に含まれる PMF と糖化反応抑制作用との関連性について検証した。

材料と方法

1) 試薬

ヒト血清アルブミン (human serum albumins, lyophilized powder, $\geq 96\%$ (agarose gel electrophoresis) ; HSA)、は Sigma-Aldrich Japan

(東京都目黒区) から購入して使用した。アミノグアニジン (aminoguanidine hydrochloride ; AG) は和光純薬工業 (大阪府大阪市) から購入して使用した。5,7-dimethoxyflavone、5,7,4'-trimethoxyflavone、3,5,7-trimethoxyflavone、3,5,7,4'-tetramethoxyflavone、3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone は常磐植物化学研究所 (千葉県佐倉市) から購入して使用した。その他の試薬は特級または HPLC グレードのものを和光純薬工業またはナカライテスク (京都府京都市) から購入して使用した。

2) *Kaempferia parviflora* (KP) の根茎試料

試料には国内で販売されている KP 根茎の乾燥物または抽出エキス粉末 10 種類を用いた (Table 1)。粉末状のサンプルはそのまま使用した。スライス状の根茎乾燥物はラボミキサー (大阪ケミカル株式会社、大阪府大阪市) で粉砕して粉末化した。

3) KP 抽出液の調製

乾燥粉末試料は 40 mL の精製水または 70% エタノールに粉末 2 g を混合して抽出した。熱水抽出の場合は、混合液を 80°C に設定したウォーターバス中で 75 分インキュベートした。70% エタノール抽出の場合は、混合液を 50°C に設定したウォーターバス中で 4 時間インキュベートした。得られた各抽出液は、

2,500 rpm (800 × g) で 10 分間遠心分離した後、さらに濾過して得られた溶液を試料溶液とした。試料溶液の固形分濃度は、5 mL をアルミトレイに入れた後、120°C で 1 時間乾燥蒸発させた後、蒸発残分を秤量して算出した。抽出物エキス粉末は可能な限りメーカーからエキス固形分率情報を得て、固形分濃度が 10 mg/mL になるように 70% エタノールで溶解した。

4) 糖化反応抑制作用の測定

糖化反応抑制作用の測定には HSA- グルコース糖化反応系モデルを使用した²⁰⁾。AGEs 生成阻害率の測定には、試料溶液、0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4)、40 mg/mL HSA、2.0 mol/L グルコース水溶液、蒸留水を 1 : 5 : 2 : 1 : 1 の割合で混合した溶液 (A)、A のグルコース溶液の代わりに精製水を添加した溶液 (B)、A の試料溶液の代わりに精製水を調製してインキュベートした溶液 (C)、A のグルコース溶液の代わりに精製水を添加した溶液 (D) を作成し、60°C で 40 時間とした。インキュベート後の反応液中の AGEs 量は、AGEs 由来蛍光 (励起波長 370 nm、検出波長 440 nm) を蛍光マイクロプレートリーダーで測定した。AGEs 生成阻害率 (%) は次式によって算出した。

$$\text{AGEs 生成阻害率 (\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

Table 1. The rhizome sample of *Kaempferia parviflora*.

Sample number	Sample form	Product name	Maker	Manufacturing method	Solid content
v216-1	dried	black galangal (cooled-vacuum drying)	RENE Co., Ltd., Osaka Japan	dried (35°C, -98 MPa) rhizome powder	—
v216-2		black galangal (hot-air drying)	RENE Co., Ltd., Osaka Japan	dried (100°C, air) rhizome powder	—
v219		black ginger powder - MF5	JAPAN TBLET Co., Ltd., Kyoto Japan	dried rhizome powder	—
v220		black ginger (Krachaidum)	AKAJIN Co., Ltd.	dried slice rhizome	—
v217	extract	black ginger extract - WSP	ORYZA OIL & FAT CHEMICAL Co., Ltd., Aichi Japan	hydrous ethanol extract	5%
v218		black ginger extract - P	ORYZA OIL & FAT CHEMICAL Co., Ltd., Aichi Japan	hydrous ethanol extract	30%
v221		black ginger extract powder	TOYO SHINYAKU Co., Ltd., Fukuoka Japan		100%
v222		SIRTMAX (black turmeric extract)	TOKIWA Phytochemical Co., Ltd., Chiba Japan	hydrous ethanol extract	100%
v223		black ginger extract	MARUZEN Pharmaceuticals Co., Ltd., Hiroshima Japan		100%
v224		black ginger extract	Sabinsa Japan Corporation, Tokyo Japan		100%

さらに各 KP 抽出液 3 濃度の AGEs 生成阻害率から 50 % 生成阻害濃度 (50 % inhibitory concentration (IC_{50}); mg/mL) を算出した²¹⁾。 IC_{50} は値が小さいほど糖化反応抑制作用が強いことを示す。

6) ポリメトキシフラボノイド (polymethoxylated flavonoid ; PMF) の測定

PMF の測定は試料溶液をエタノールで 2 倍希釈後、HPLC で以下の条件により測定した。カラム : Inerstil ODS-4、3 μ m、100 x 4.6 mm I.D. (ジーエルサイエンス、東京都新宿区)、溶離液 : 0.1% ギ酸 / 0.1% ギ酸 - アセトニトリル (acetonitrile ; ACN) (70/30)、流速 : 1.0 mL/min、検出波長 : UV 260 nm、カラム温度 : 25°C、サンプル注入量 : 10 μ L。

7) 疎水性カートリッジカラムによる抽出液の分画

熱水溶液の分画精製には、疎水性カートリッジカラム (Oasis HLB、Nihon Waters、東京都品川区) を用いた。疎水性カートリッジカラムは 3 mL の ACN と 3 mL の精製水でコンディショニング後、1 mL の試料溶液を注入した。その後、溶液の分画には、3 mL の溶出液を ACN 濃度 0%、10%、20%、50%、75% と段階的に変えて溶出し、回収した。

統計解析

AGEs 生成阻害率は平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。測定値の群間比較にはテューキーの多重比較検定 (Tukey's test) を用いた。測定値間の相関性解析にはピアソンの積率相関係数を用いた。相関性は $0.4 < |r| \leq 1.0$ を相関性あり、 $-0.2 < |r| \leq 0.4$ を弱い相関性ありとした。統計解析結果は危険率 5% 未満を有意とした。

結果

KP の糖化反応抑制作用

使用した 10 種類の KP 試料は、4 種類が根茎の乾燥粉末、6 種類が根茎からの抽出エキス粉末であった。各試料の糖化反応抑制作用の IC_{50} は、乾燥粉末試料の熱水抽出液、70% エタノール抽出液、抽出エキス粉末に分けて示した (Fig. 1)。

IC_{50} は乾燥粉末試料の熱水抽出液が 0.027 ± 0.010 mg/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差, $n = 4$)、70% エタノール抽出液が 0.029 ± 0.011 mg/mL ($n = 4$)、抽出エキス粉末が 0.064 ± 0.053 mg/mL ($n = 6$) で、熱水抽出液の平均値が最も小さかった。しかし、各抽出液間の測定値に統計学的な有意差はなかった。

乾燥粉末試料 4 種類の熱水抽出液および 70% エタノール抽出液の IC_{50} 値はすべて AG より小さかった。特に熱水抽出 v216-1 の IC_{50} (0.014 mg/mL) は 10 種類の KP 素材の中で最も小さく、AG の 3.4 分の 1 であった。70% エタノール抽出液の IC_{50} は、v244 を除いて AG より小さかった。

PMF の糖化反応抑制作用

KP に含まれる 5 種類の PMF (5,7-dimethoxyflavone、5,7,4'-trimethoxyflavone、3,5,7-trimethoxyflavone、3,5,7,4' - tetramethoxyflavone、3,5,7,3',4' - pentamethoxyflavone) の AGEs 生成阻害率を測定し、 IC_{50} を算出した。その結果、3,5,7-trimethoxyflavone を除く 4 種類の PMF に糖化反応抑制作用 (IC_{50} ; 0.028 ± 0.024 mg/mL, $n = 4$) が認められた (Table 2)。PMF の分子内のメトキシ基の数や結合部位と IC_{50} には関連性が認められなかった。

KP 抽出液中の PMF 量

PMF 量は乾燥粉末試料において、熱水抽出液 (0.20 ± 0.04 mg/mL, $n = 4$) よりもエタノール抽出液 (1.11 ± 0.54 mg/mL, $n = 4$) に 3.6 倍 (v220) ~ 8.2 倍 (v216-1) 多かった ($p < 0.03$, Fig. 2)。抽出エキス粉末溶液中の PMF 量 (0.67 ± 0.49 mg/mL, $n = 6$) は試料の種類によって 5.7 倍の差異があった。試料抽出液中に含まれる 5 種類の PMF の組成率は、エタノール抽出液と抽出エキス粉末溶液ではほぼ同じであった。しかし熱水抽出液は 3,5,7-trimethoxyflavone の割合が他の 6 分の 1 (1.3 ± 2.6 mg/mL, $n = 4$) であった。

KP 抽出液の糖化反応抑制作用と PMF 量の関係

KP の IC_{50} と KP に含まれる PMF 総量 (3,5,7-trimethoxyflavone 除く) には、相関関係が認められなかった (Fig. 3)。特に熱水抽出液は他の試料溶液と比べて PMF 含有量が少ないにもかかわらず、 IC_{50} が小さかった。

KP 抽出液の疎水性カートリッジカラムによる分画溶出液の糖化反応抑制作用

乾燥粉末試料の熱水抽出液で最も IC_{50} の小さかった v216-1 について、抽出液を疎水性カートリッジカラム (Oasis HLB) で分画精製し、溶出液の糖化反応阻害作用を測定した。その結果、水画分、50% ACN 画分、75% ACN 画分に 50% 以上の AGEs 生成阻害率が認められた (Fig. 4)。また各画分溶出液中の PMF 量を測定した結果、50% ACN、75% ACN 分画に PMF が存在した。50%、75% ACN 分画に含まれる PMF 量は同程度であったが、AGE 生成阻害率は 75% ACN 分画が 50% ACN よりも 1.8 倍強かった ($p < 0.01$)。

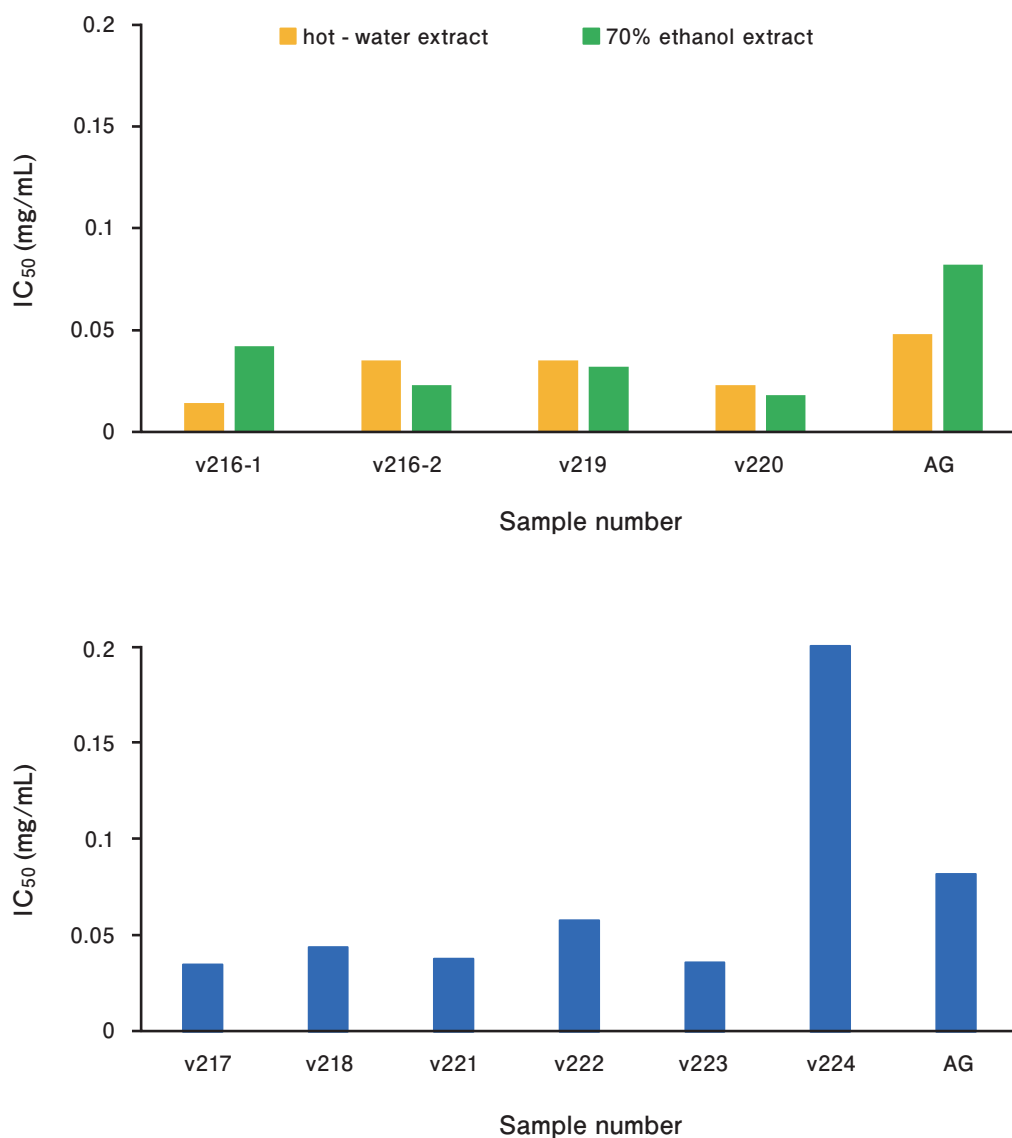


Fig. 1. Anti-glycation activity of *Kaempferia parviflora*.

Sample number; reference of **Table 1**. IC₅₀ calculated HSA-glucose glycation model test result. IC₅₀; 50% inhibitory concentration of AGE formation; AGE, advanced glycation end product; HSA, human serum albumin.

Table 2. Anti-glycation activity of polymethoxyflavone involvement *Kaempferia parviflora* rhzome.

polymethoxyflavonoid	IC ₅₀ (mg/mL)
5, 7-dimethoxyflavone	0.061
5, 7, 4'-trimethoxyflavone	0.009
3, 5, 7-tridimethoxyflavone	> 0.1
3, 5, 7, 4'-tetramethoxyflavone	0.012
3, 5, 7, 3', 4'-pentamethoxyflavone	0.029

IC₅₀; 50% inhibitory concentration of AGE formation; AGE, advanced glycation end product.

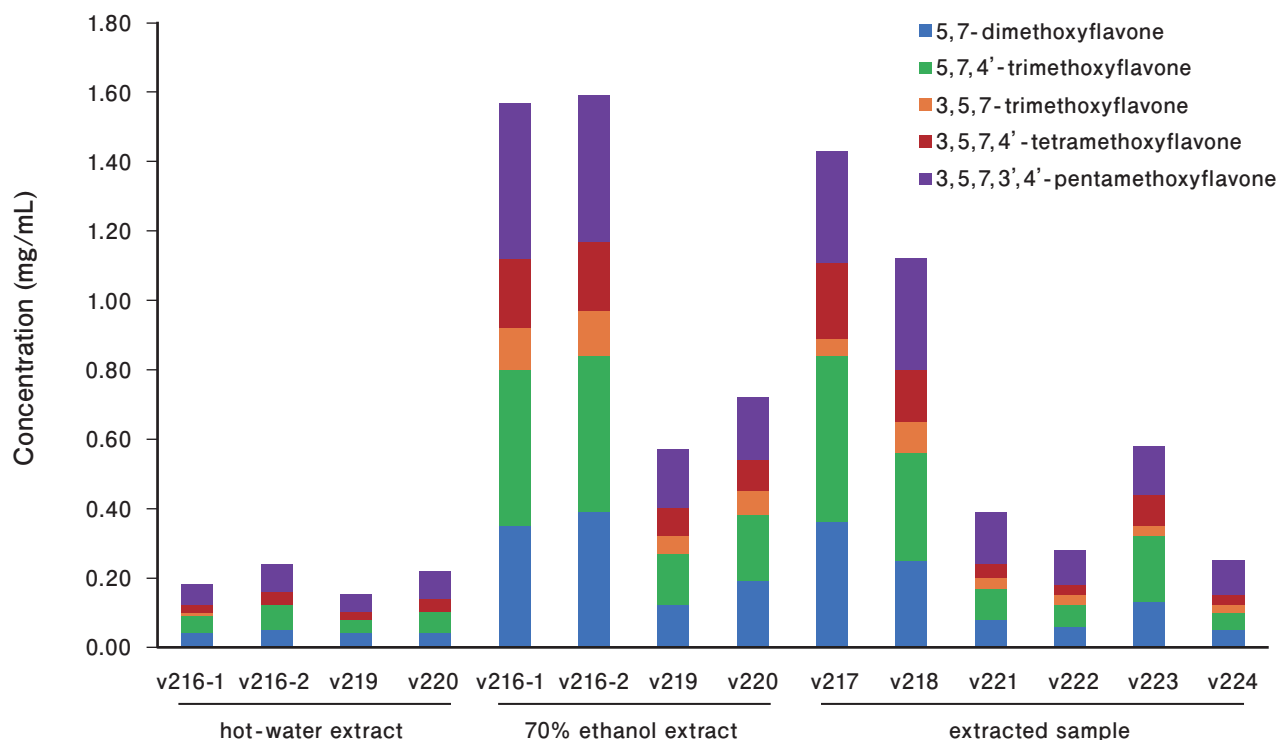


Fig. 2. Polymethoxyflavonoid concentration of *Kaempferia parviflora* rhizome extract.

Sample number; reference of **Table 1**. Polymethoxyflavonoid measured by HPLC method. Column; Inerstil ODS-4, 3 μm , 100 x 4.6 mm I.D., eluent; 0.1% formic acid / 0.1% formic acid -acetonitrile (70/30), flow rate; 1.0 mL/min, detection; UV at 260 nm, temperature; 25°C, injection volume; 10 μL .

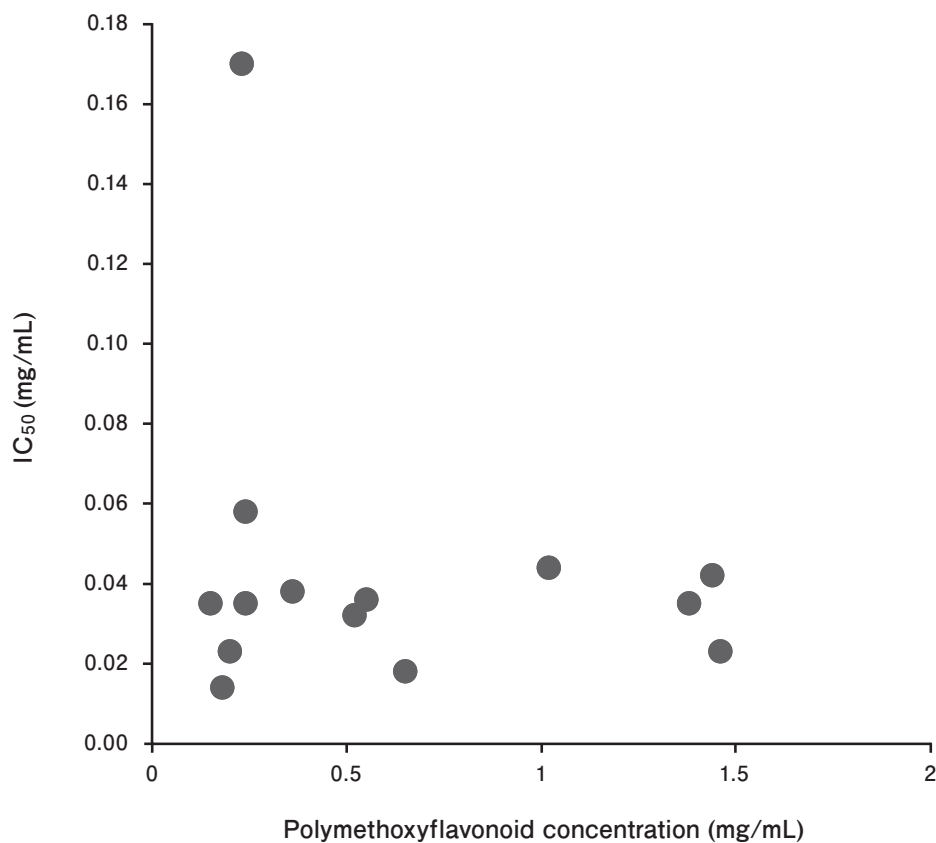


Fig. 3. Correlation of IC₅₀ to concentration of polymethoxyflavonoids.

The amount of polymethoxyflavonoids measured by HPLC method. IC₅₀ calculated HSA-glucose glycation model test result. IC₅₀; 50% inhibitory concentration of AGE formation; AGE, advanced glycation end product.

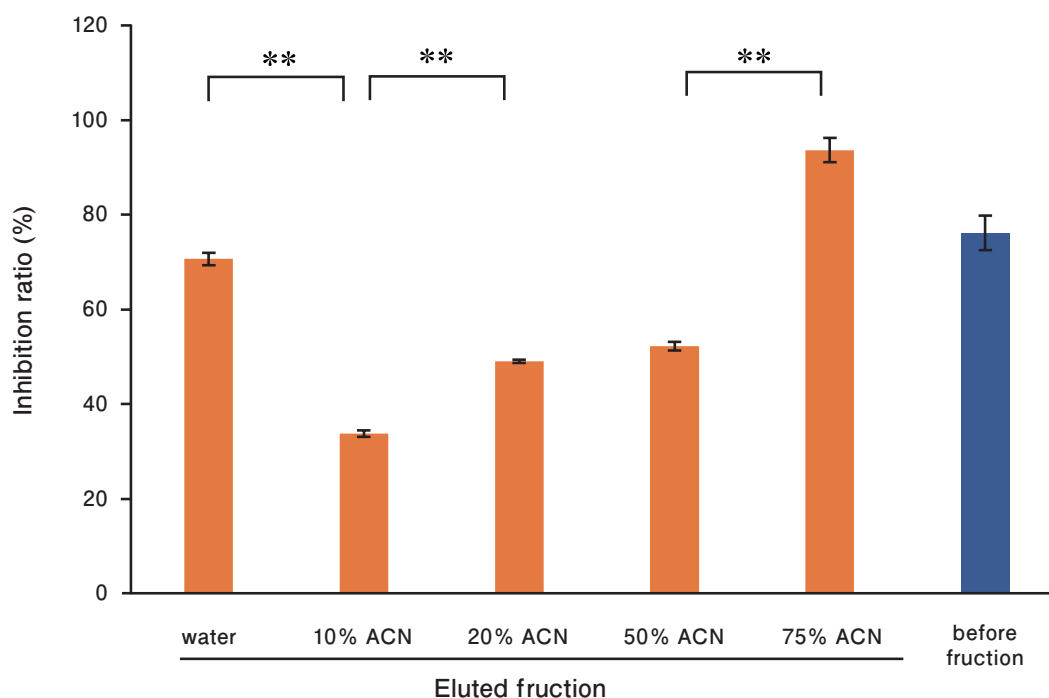


Fig. 4. Inhibition ratio of AGE formation to eluted fraction by the hydrophobic cartridge column.

Sample; hot-water extract of v216-1 (reference of Table 1). Hydrophobic cartridge column: Oasis HLB, Inhibition ratio of AGEs tested HSA-glucose glycation model, **, $p < 0.01$ by Tukey's test, ACN; acetonitrile; AGEs, advanced glycation end products; HSA, human serum albumin.

考察

KP の糖化反応抑制作用と PMF

本研究では KP の糖化反応抑制作用成分の解析を目的に、KP の根茎試料 10 種類（乾燥粉末 4 種類、抽出エキス粉末 6 種類）の糖化反応抑制作用を比較するとともに、含有する PMF と糖化反応抑制作用の関連性について検証した。

糖化反応抑制作用は乾燥粉末の 70% エタノール抽出液、抽出エキス溶液よりも、乾燥粉末の熱水抽出液において強い傾向が見られた。KP に含まれる PMF は熱水抽出液よりも 70% エタノール抽出液に多かった ($p < 0.03$)。また KP 抽出液試料溶液の IC_{50} と PMF 含有量には相関関係が認められなかった。既に KP の含水エタノール抽出エキスを糖化反応抑制作用があり、その作用成分として PMF が報告されている¹⁹⁾。本研究においても 3,5,7-trimethoxyflavone を除く 4 種類の PMF に糖化反応抑制作用が認められ、KP の糖化反応抑制作用に PMF が関与していることを追認した。本研究では、さらに糖化反応抑制作用は KP の熱水抽出液を疎水性カートリッジカラムで分画溶出した画分溶液において、PMF を含む画分 (50% ACN、75% ACN) 以外に、PMF を含まない画分 (水溶出) に認められた。このため KP 中には PMF 以外にも、

新たな糖化反応抑制作用成分の存在が推定された。さらに KP の糖化反応抑制作用には PMF 以外の成分の寄与が大きい可能性が推測された。PMF 以外の糖化反応抑制作用成分は最大で 2 種類ある可能性があった。一つは疎水性カートリッジカラムに保持され親水性物質であった。二つ目の成分は疎水性カートリッジカラムの 75% ACN 溶出画分に存在する可能性があった。乾燥粉末の熱水抽出液を疎水性カートリッジカラムで分画溶出した溶液中の総 PMF 量 (3,5,7-trimethoxyflavone を除く) は 50% ACN で 0.266 mg/mL、75% ACN で 0.245 mg/mL であったが、AGEs 生成阻害率は 50% ACN で 52.2%、75% ACN で 93.6% であり、分画溶出液の糖化反応抑制作用が PMF 濃度に依存しなかった。

75% ACN の AGEs 生成阻害率が 50% ACN よりも 1.8 倍大きかった理由には、カートリッジカラムによる分画精製によって糖化反応を促進する物質が除去された可能性もあり、溶出液の更なる精製による検証が必要である。既に KP 根茎には 11 種類のフラボノイド類²²⁾ やフェノール性配糖体 (phenolic glycosides)²³⁾ が含まれるとの報告がある。しかし、これらの成分が新たな糖化反応抑制作用成分に該当するかどうかは不明であった。

KP 根茎の利用における加工処理

KP の健康食品素材としての利用には、さまざまな加工がされる。本研究で使用了試料は市販の KP 根茎の乾燥品と抽出エキス粉末である。KP 根茎の乾燥にはスライス (v220)、粉末 (v216-1、v216-2、v219) などの処理があった。また KP の乾燥法には真空低温乾燥 (v216-1)、高温乾燥 (v216-2) があった。さらに含水エタノールなどで抽出液を得てエキス粉末化する方法もあった (v217 ~ 218、v221 ~ 224)。高温乾燥された試料粉末 (v216-2、v219) は黒色を呈した。一方、低温乾燥された粉末 (v216-1) は濃紫色を呈した。高温で乾燥された黒色粉末 (v216-2、v219) は KP に含まれるアントシアニンが乾燥条件により熱変性していることが推測された。熱水抽出液の IC₅₀ は真空低温乾燥 (v216-1) が高温乾燥 (v216-2) よりも小さかった。一方、70% エタノール抽出液は高温乾燥 (v216-2) が真空低温乾燥 (v216-1) よりも小さかった。KP に含まれる親水性の糖化反応抑制作用成分は熱に弱い可能性が推測された。

KP には特徴成分として PMF が含まれ、メタボリックシンドローム、筋肉の代謝の機能不全の改善¹⁵⁾、肥満の改善¹⁶⁾、体力増強効果^{17, 18)} などが報告されている。PMF は疎水性であるため、PMF を KP から多く得るためにエタノールによる抽出が用いられる。本研究でも PMF 量は乾燥粉末の 70% エタノール抽出液および抽出エキス溶液が熱水抽出液よりも多かった。

KP の利用法として PMF 含量に着目する場合は、低温乾燥粉末の 70% エタノール抽出が有用である可能性があった。一方、糖化反応抑制作用に着目する場合は、低温乾燥粉末の熱水抽出が有用である可能性があった。両方の

作用に着目する場合は、乾燥粉末の直接摂取が抽出による影響の少ない利用方法と考えられた。KP の効果的な利用には、用途に合わせた加工条件が必要であると考えられた。

結語

KP の糖化反応抑制作用成分の解析を目的に、根茎試料 10 種類と KP に含まれる 5 種類の PMF について糖化反応抑制作用を比較するとともに、PMF 量と糖化反応抑制作用の関連性について検証した。KP 抽出液の糖化反応抑制作用と PMF 含有量には相関性が認められなかった。KP 抽出液を分画精製して糖化反応抑制作用を検証した結果、作用成分には PMF 以外に親水性物質の存在が推測された。KP の糖化反応抑制作用は PMF 以外の成分の寄与が大きい可能性があった。

利益相反申告

本研究の実施にあたり株式会社レーネより研究費の支援を受けた。

謝辞

本研究の概要は第 17 回日本抗加齢医学会総会 (2017 年 6 月 2 日 横浜) で発表した。本研究の一部は、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 145335679) 「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。

参考文献

- 1) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Ant-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 2) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 1. What is glycative stress? *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 152-155.
- 3) Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science.* 1986; 232: 1629-1632.
- 4) Bolton WK, Catran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 32-40.
- 5) Hori M, Yagi Y, 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.
- 6) Ishioka Y, Yagi M, Ogura M, et al. Antiglycation effect of various vegetables: Inhibition of advanced glycation end product formation in glucose and human serum albumin reaction system. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 22-34.
- 7) Parengkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 70-76.
- 8) Tanaka Y, Yagi M, Takabe W, et al. Anti-glycative effect of yogurt: Prevention of advanced glycation end product formation. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 25-31.
- 9) Saraswat M, Reddy PY, Muthenna P, et al. Prevention of non-enzymic glycation of proteins by dietary agents: prospects for alleviating diabetic complications. *Br J Nutr.* 2009; 101: 1714-1721.

- 10) Saraswat M, Suryanarayana P, Reddy PY, et al. Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. *Mol Vis*. 2010; 16: 1525-1537.
- 11) Chayan P, Supachai K. Notes on the genus *Kaempferia* L. (Zingiberaceae) in Thailand. *Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine*. 2008; 6: 27-51.
- 12) Mohammed Y, Wahab MA, Yousuf Md, et al. Some tribal medicinal plants of Chittagong Hill Tracts, Bangladesh. *J Plant Taxon*. 2007; 14: 117-128.
- 13) Tewtrakul S, Subhadhirasakul S, Kummee S. Anti-allergic activity of compounds from *Kaempferia parviflora*. *J Ethnopharmacol*. 2008; 116: 191-193.
- 14) Temkitthawon P, Hinds TR, Beavo JA, et al. *Kaempferia parviflora*, a plant used in traditional medicine to enhance sexual performance contains large amounts of low affinity PDE5 inhibitors. *J Ethnopharmacol*. 2011; 137: 1437-1441.
- 15) Toda K, Takeda S, Hitoe S, et al. Enhancement of energy production by black ginger extract containing polymethoxy flavonoids in myocytes through improving glucose, lactic acid and lipid metabolism. *J Nat Med*. 2016; 70: 163-172.
- 16) Shimada T, Horikawa T, Ikeya Y, et al. Preventive effect of *Kaempferia parviflora* ethyl acetate extract and its major components polymethoxyflavonoid on metabolic diseases. *Fitoterapia*. 2011; 82: 1272-1278.
- 17) Promthep K, Eungpinichpong W, Sripanidkulchai B, et al. Effect of *Kaempferia parviflora* extract on physical fitness of soccer players: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Med Sci Monit Basic Res*. 2015; 21: 100-108.
- 18) Toda K, Hitoe S, Takeda S, et al. Black ginger extract increases physical fitness performance and muscular endurance by improving inflammation and energy metabolism. *Heliyon*. 2016; 2: e00115.
- 19) Nakata A, Koike Y, Matsui H, et al. Potent SIRT1 enzyme-stimulating and anti-glycation activity of polymethoxyflavonoids from *Kaempferia parviflora*. *Nat Prod Commun*. 2014; 9: 1291-1294.
- 20) Hori M, Yagi M, Nomoto K, et al. Experimental models for advanced glycation end product formation using albumin, collagen, elastin, keratin and proteoglycan. *Anti-Aging Med*. 2012; 9: 125-134.
- 21) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging. 4. The evaluation of glycative Stress: Evaluation for anti-glycative effect. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 087-092.
- 22) Sutthanut K, Sripanidkulchai B, Yenjai C, et al. Simultaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography. *J Chromatogr A*. 2007; 1143: 227-233.
- 23) Azuma T, Tanaka Y, Kikuzaki H. Phenolic glycosides from *Kaempferia parviflora*. *Phytochemistry*. 2008; 69: 2743-2748.