Original Article

Effect of a vinegar beverage containing indigestible dextrin and a mixed herbal extract on postprandial blood glucose levels: A single-dose study.Masayuki Yagi¹⁾, Akihiko Shimoide¹⁾, Kiyoshi Yasui²⁾, Umenoi Hamada¹⁾, Junko Naito¹⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

1) Anti-Aging Research Center/Glycation Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

2) Koseikai Yotsubashi Clinic.

Glycative Stress Research 2014; 1(1): 8-13.

Published Online March 31st, 2014

(日本語翻訳版)

難消化性デキストリンおよび混合ハーブ抽出物含有酢飲料の食後血糖値に及ぼす影響 —単回摂取試験—八木雅之¹⁾、下出昭彦¹⁾、安井 潔²⁾、浜田梅之井¹⁾、内藤淳子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) 医療法人弘清会 四ツ橋診療所

抄録

【目的】 糖化ストレスを減らす食事療法を模索することを目的として、食前の酢飲料摂取が血糖変化に及ぼす影響について検討した。

【方法】 日本人女性15名に対し基準食として米飯200gを摂取後に自己血糖測定を施行し、血糖値上昇が50mg/dL未満の者を除いた11名(48.7 ± 5.4歳)を試験対象とした。試験は、基準食の摂取前に試験品(難消化性デキストリン 2.5g および混合ハーブエキス 50mg 含有食用酢飲料)、難消化デキストリン除去試験品、黒酢飲料、紅酢飲料を摂取し、食後血糖値の変化を比較検討した。難消化性デキストリンとしてはファイバースル 2H(松谷化学工業)を使用した。混合ハーブエキスとしては、ドクダミ(*Houttuynia cordata*)、セイヨウサンザシ(*Crataegus laevigata (C.oxycantha)*)、ローマカミツレ(*Anthemis nobilis*)、ブドウ葉(*Vitis vinifera*)の熱水抽出物からなる粉末 AG ハーブ MIX(アークレイ)を用いた。本研究は所定の倫理審査を経て施行した。

【結果】 試験品+基準食を摂取後15分の血糖上昇値は黒酢飲料+基準食、紅酢飲料+基準食の摂取時より有意に低かった($p < 0.05$)。難消化デキストリン除去試験品と黒酢飲料、紅酢飲料の比較では有意差が無かった。血糖値上昇下面積(AUC)は4群間で有意差が無かった。血糖上昇曲線の傾きを比較した結果、試験品摂取時の1~15分の傾きは、黒酢飲料、紅酢飲料摂取時に比べ有意に小さかった($p < 0.05$)。試験品摂取時と難消化デキストリン除去試験品摂取時の比較では有意差が無かった。

【結語】 試験品の酢飲料を米飯の前に摂取することは、黒酢飲料または紅酢飲料を食前に摂取するよりも、初期の血糖上昇が緩徐であった。また、その作用は飲料中の糖質量(炭水化物-食物繊維)の違いによると示唆された。試験品酢飲料の血糖上昇曲線の緩徐作用については、食用酢のこれまでの報告と相反しなかった。しかし、黒酢、紅酢を配合した酢飲料との作用機構の違いについては、本研究で明らかにできなかった。血糖上昇曲線の緩徐化が、その後のインスリン分泌へ影響するか否かについて、糖化ストレスの軽減につながるか否かについては今後の検討が待たれる。

KEY WORDS: 糖化ストレス、酢飲料、食物繊維、食後高血糖

はじめに

糖化ストレスとは、還元糖、有機酸やアルデヒドが蛋白アミノ酸と反応して、カルボニル化合物、サクシニル化合物、蛋白糖化反応最終生成物 (advanced glycation endproducts; AGEs) などの翻訳後修飾物質を生成し、これらの物質の蓄積により細胞や組織への負荷、機能的蛋白の機能低下を惹起すること、さらには RAGE (Receptor for AGEs) などの受容体と結合し、サイトカイン産生を介した炎症惹起、助長といった一連の反応を含む概念である^{1,2)}。糖化ストレスは老化を促進する大きな危険因子として位置づけられる。糖尿病 (前病変を含む) は糖化ストレスの大きな要因であるが、非糖尿病にも関わらず糖化反応は進行する場合がある。これが正常血糖性糖化反応 (normoglycemic glycation) である。原因としては食後高血糖が最も多く、その他の因子として高中性脂肪血症、アルコール摂取過剰、果糖過剰摂取、尿毒素 (uremic toxin) がある。

糖化ストレスおよび随伴症状を軽減するためには、糖化ストレスの発症因子、増悪因子を知り、それらを防ぐ手筈を考えることが肝要である。今回は食後高血糖を予防する食生活を模索する目的で、食前の酢飲料摂取が血糖変化に及ぼす影響について検討した。

方法

対象

被験者の選択は、以下の通り実施した。過去 1 年間の検査で耐糖能異常がなく (空腹時血糖 110mg/dL 未満)、体格指数 (body mass index; BMI) 30 未満の 40 ~ 60 歳未満の日本人女性を 15 名募集した。血糖値に影響する医薬品・サプリメント服用者、喫煙者、睡眠不足者 (睡眠時間 5 時

間未満) は除外した。喫煙者、睡眠不足者を除外した理由はこれらの生活習慣が糖化ストレスを亢進させるからである³⁾。本研究は所定の倫理審査を経て、被験者に対して試験についての説明、文書にて試験参加への同意を取得した。

試験デザイン

試験期間は 2012 年 11 月 ~ 2012 年 12 月とした。これらの試験は医療法人弘清会 四ツ橋診療所 (大阪市西区) にて行った。

検査前日の 22 時以降は水のみ摂取とし、朝食は取らずに試験を行った。試験品、比較対照品、基準食について、摂取前 (0M)、摂取開始 15 分後 (15M)、摂取開始 30 分後 (30M)、摂取開始 45 分後 (45M)、摂取開始 60 分後 (60M)、摂取開始 90 分後 (90M)、摂取開始 120 分後 (120M) に自己血糖測定器による血糖測定を行い、血糖値および血糖上昇曲線下面積 (area under curve; AUC) において試験品ごとに記述統計量 (平均値、標準偏差) を算出し、群間比較を行った。

第 1 回と第 2 回試験終了後に以下の基準に従い被験者スクリーニングを行った。被験者の選抜基準としては、第 1 回と 2 回の基準食 (米飯) 摂取後の血糖測定結果の平均値において、0M と比較して最大血糖値との差が 50 未満の方を除外し、11 名以上を選抜した (年齢 48.7 ± 5.4 歳)。

自己血糖測定は以下のように行った。はじめに消毒用アルコールにて消毒した被験者の指先に穿刺器具を当て、穿刺した。次に穿刺した指を少し圧迫し血液を出した。自己血糖測定器 (GT-1670; アークレイ、京都市中京区) のセンサーに血液を吸引し、血糖値を測定した。血糖値は同時に測定した 2 回の平均値をもって測定値とした。

試験品・比較対照品・基準食・の摂取方法は、日本 Glycemic Index 研究会 (Japanese Association for the Study of Glycemic Index) の統一手法に従い下記の通り摂取した。

Table 1. Study design

Test	Group	Diet content	n	Test diet ¹⁾		Control diet		
				(+) ²⁾	(-) ³⁾	Black vinegar beverage	Red vinegar beverage	Standard ⁴⁾ diet
1st	N	Standard diet (Std)	15	—	—	—	—	○
2nd	N	Std	15	—	—	—	—	○
3rd	T	Test diet (+) + Std	11	○	—	—	—	○
4th	B	Black vinegar beverage + Std	11	—	—	○	—	○
5th	R	Red vinegar beverage + Std	11	—	—	—	○	○
6th	T(dextrin-)	Test diet (-) + Std	11	—	○	—	—	○

1) Containing mixed herbal extract, 2) Containing indigestible dextrin, 3) Deprived of indigestible dextrin, 4) Rice

- 基準食： 200gの包装米飯（商品名：サトウのご飯、新潟産コシヒカリ100%；サトウ食品、新潟県新潟市）に市販のふりかけ（商品名：のりたま、丸美屋食品、東京都杉並区）2.5gをかけたもの。
- 試験品（+）：難消化性デキストリン（ファイバーソル 2G；松谷化学工業、兵庫県伊丹市）2.5gおよび混合ハーブ抽出物（AGハーブMIX™；アークレイ、京都市）50mg 配合飲用酢120mL
- 試験品（-）：難消化性デキストリンを除去した抗糖化ハーブ抽出物配合飲用酢120mL。
- 黒酢飲料：黒酢で元気（メロディアン、大阪府八尾市）120mL。
- 紅酢飲料：紅酢ザク口味（大象ジャパン、東京都港区）120mL（4倍希釈したもの）。

基準食の摂取時間は10分間、一口の咀嚼回数を30回とした。試験品（+）（T群）、試験品（-）（T(dextrin-)群）、黒酢飲料（B群）、紅酢飲料（R群）を摂取する場合は、これらを1分間で摂取し、その後に基準食を摂取した（Table 1）。

第3回目の試験前に、身長、体重、血圧、脈拍のほか、生体電気インピーダンス法体組成計（BC-I18D；タニタ、東京都板橋区）を用いた体組成測定を行った。身体症状と心の症状については、既報の如く⁴ 抗加齢QOL共通問診票（Anti-Aging QOL Common Questionnaire: AAQoL）を用いてポイント1～5の5段階に分けて評価した。

試験品、対照品、基準食品の性状

基準食、試験品、対照品（黒酢飲料、紅酢飲料）の概要

Table 2. Nutritional facts of the standard diet.

	Rice (Sato-no-Gohan) 200g	Seasoning (Furikake Noritama) 2.5 g
Calories (kcal)	294	11
Protein (g)	4.2	0.57
Carbohydrate (g)	67.8	1
Lipid (g)	0	0.55
Sodium (mg)	0	87

はTable 2-5に示した。

試験品の関与成分である難消化性デキストリンについては、一度に大量摂取すると下痢や胃腸症状などを誘発する可能性が報告されている。下痢に対する女性最大無作用量1.0g/kg以上であり、本試験では難消化性デキストリン摂取量を5g/日とした。

混合ハーブ抽出物は、植物分類学的に異なるグループに属するドクダミ (*Houttuynia cordata*)、セイヨウサンザシ (*Crataegus laevigata* (*C. oxyacantha*))、ローマカミツレ (*Anthemis nobilis*)、ブドウ葉 (*Vitis vinifera*) の熱水抽出物からなる抽出物粉末である。混合ハーブ抽出物には *in vitro*⁶⁾、糖尿病モデルラットを用いた動物試験⁶⁾、ヒト臨床試験^{4,6,7)} において、AGEs生成抑制作用が確認されている。

混合ハーブ抽出物に使用されている原料には、十分な食経験があり、その製法はハーブティー同様の熱水抽出法である。まれに、ローマカミツレは、複合アレルギーを持つ人でアレルギー反応が陽性になることが報告されている。またドクダミは、民間薬として多量かつ長期間にわたり摂取することによる光過敏症や低ナトリウム血症を誘発する可能性が報告されている。しかし本試験食に含まれる混合ハーブ抽出物は100mg/日のため問題ないと考えられる。また、混合ハーブ抽出物粉末は致死感受性試験 (Rec-assay)、突然復帰変異試験、ラット (雌雄) を用いた急性経口毒性試験、ヒト過剰摂取試験 (3,000mg/日 = 5倍量、4週間) などの安全性試験で安全性が確認されている。

対照品の黒酢飲料 (黒酢で元気；メロディアン、大阪府八尾市)、紅酢飲料 (紅酢 (ホンチョ)；大象ジャパン、東京都港区) は市販品でありこれまでに重篤な副作用が報告されてなく、安全性が高いものと考えられる。

Table 3. Composition of the test diets.

	Test diet (+)	Test diet (-)
Acetic acid (%)	0.35	0.35
Citric acid (%)	0.1	0.1
Indigestible dextrin (%)	2.1	—
Mixed herbal extract1) (%)	0.042	0.042
Tien-cha extract2) (%)	0.01	0.01
α-G-rutin (%)	0.0125	0.0125
Sucralose (%)	0.008	0.008
Acesulfame potassium (%)	0.006	0.006
Salt (%)	0.04	0.04
Condensed tomato juice (%)	0.05	0.05
Other ingredients	flavoring water	flavoring water

1) Mixed herbal extract contains *Anthemis nobilis*, *Houttuynia cordata*, *Crataegus laevigata*, and *Vitis vinifera* of leaf.

2) Tien-cha extract contains *Rubus suavisissimus*.

Table 4. Nutritional facts of the test diets.

	Test diet (+)	Test diet (-)
Calories (kcal)	5	2
Protein (g)	0	0
Carbohydrate (g)	2.6	0.1
Lipid (g)	0	0
Sodium (mg)	19.2	19.2

Table 5. Composition of the control diets (black/red vinegar beverage).

	Kurozu-de-Genki 120 mL	Honcho Zakuro-aji ¹⁾ 120 mL
Calories (kcal)	21.6	55.6
Protein (g)	0	0
Carbohydrate (g)	5.5	13.7
Lipid (g)	0	0
Sodium (mg)	0	0
Raw materials	Black rice vinegar, apple juice, fructose-glucose syrup, honey, flavoring, sweetener (acesulfame K)	Pomegranate vinegar (pomegranate concentrate, apple concentrate, moromi mash, water-soluble dietary fiber, carrot concentrate and fish collagen), fructose, dextrin, oligosaccharide, acidulants (citric acid and malic acid), flavoring, sweetener (stevia) and hyaluronic acid (apple is also contained as a raw material)

1) Diluted to 1:3 with mineral water

倫理基準

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則および個人情報保護法を遵守し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)を参考にして、第三者機関において実施した。東京シナジークリニック試験審査委員会(東京都中央区)にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認のもとに開始され、承認された試験計画書に準じて実施した。

試験責任医師または試験分担医師は開発業務受託機関の協力を得て、試験実施前に試験説明会を行い、被験者に試験内容を十分説明し、試験参加について被験者本人の自由意志に基づいた同意を書面により得た。

統計解析

試験結果は平均値 ± 標準偏差として表した。統計解析には、統計解析ソフト IBM SPSS Statistics 20 (日本 IBM、東京都中央区)を使用した。血糖値、AUC、血糖曲線の傾きの群間比較には Dunnett 検定を行った。両側検定で危険率 5% 以下を有意とした。

結果

被検者は BMI 23.9 ± 2.4、体脂肪率 36.6 ± 4.5、収縮期血圧 116.8 ± 13.6mmHg、拡張期血圧 67.4 ± 5.8mmHg であった。自覚症状のうち平均スコア 3 以上の項目は、身体症状「目が疲れる」「肩がこる」「太りやすい」「白髪」の 4 項目、心の症状は無しであった。

各群の血糖値、AUC、血糖曲線の傾き (slope) を Table 6、Fig.1,2 に示した。T 群の血糖値は、N 群と有意差は認められなかった。また Δ 血糖値 (摂取前値 0M との差) についても T 群、N 群間に有意な変動は認められなかった。T 群と T(dextrin-) 群間には有意差は認められなかった。

一方、T 群 15M の血糖値および Δ 血糖値は B 群より有意に低かった (p < 0.05)。また、T 群 15M の Δ 血糖値は R 群より有意に低かった (p < 0.05)。

T(dextrin-) と B 群間、T(dextrin-) と R 群間には有意差はなかった。AUC は 5 群間で有意差が無かった。

血糖曲線の傾きを比較した結果、0 ~ 15M の傾きは T 群で B 群、R 群に比べ有意に小さかった (p < 0.05)。T 群と T(dextrin-) 群間には有意差が無かった。

Table 6. Comparison of blood glucose levels, AUC values, and the slope of blood glucose curves.

	Group	T	N		B		R		T(dextrin-)		
			mean ± SD	mean ± SD	Dunnett's test vs. group T	mean ± SD	Dunnett's test vs. group T	mean ± SD	Dunnett's test vs. group T	mean ± SD	Dunnett's test vs. group T
	n = 11 Age 48.7 ± 5.4										
blood glucose level	Before intake	0	89.2 ± 9.2	91.0 ± 7.8	0.974	93.7 ± 11.5	0.636	92.3 ± 9.3	0.862	87.9 ± 8.9	0.991
	15 min after intake	+15	110.7 ± 16.0	108.8 ± 16.0	0.998	130.6 ± 20.0	0.040	129.8 ± 20.6	0.052	103.5 ± 16.4	0.749
	30 min after intake	+30	154.2 ± 15.7	159.1 ± 16.3	0.950	167.9 ± 18.4	0.358	165.6 ± 29.9	0.517	146.0 ± 21.0	0.767
	45 min after intake	+45	170.6 ± 23.9	169.2 ± 15.3	1.000	168.5 ± 24.4	0.998	160.9 ± 25.4	0.730	156.5 ± 26.4	0.432
	60 min after intake	+60	171.7 ± 28.8	163.0 ± 17.9	0.825	158.2 ± 18.4	0.518	158.0 ± 25.6	0.506	157.4 ± 29.9	0.466
	90 min after intake	+90	144.9 ± 27.7	144.6 ± 18.2	1.000	137.1 ± 22.4	0.851	136.6 ± 22.6	0.822	144.0 ± 24.9	1.000
	120 min after intake	+120	133.3 ± 24.8	136.8 ± 15.6	0.979	129.2 ± 20.4	0.967	124.2 ± 17.1	0.647	135.3 ± 18.2	0.998
	Δ blood glucose level	Before intake	0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0
15 min after intake		+15	21.5 ± 14.1	17.8 ± 13.1	0.933	37.0 ± 12.4	0.044	37.5 ± 17.6	0.035	15.6 ± 12.7	0.730
30 min after intake		+30	65.0 ± 13.8	68.1 ± 12.9	0.981	74.2 ± 13.0	0.552	73.4 ± 26.3	0.632	58.2 ± 18.1	0.773
45 min after intake		+45	81.4 ± 21.8	78.1 ± 14.6	0.989	74.8 ± 20.1	0.871	68.6 ± 26.7	0.421	68.7 ± 19.9	0.424
60 min after intake		+60	82.5 ± 26.8	72.0 ± 17.4	0.672	64.5 ± 16.3	0.224	65.8 ± 28.8	0.279	69.5 ± 24.0	0.501
90 min after intake		+90	55.7 ± 24.8	53.6 ± 17.4	0.999	43.5 ± 28.2	0.582	44.4 ± 27.2	0.644	56.2 ± 21.8	1.000
120 min after intake		+120	44.0 ± 20.4	45.8 ± 13.6	0.998	35.5 ± 21.3	0.669	31.9 ± 21.7	0.368	47.4 ± 15.3	0.981
Area under the glucose curve (AUC)			6708.1 ± 1844.7	6382.5 ± 1208.4	0.977	6083.5 ± 1758.0	0.811	5988.5 ± 2206.7	0.727	6098.2 ± 1430.5	0.822
Slope	Between before and 15 min after intake		21.5 ± 14.1	17.8 ± 13.1	0.932	37.0 ± 12.4	0.044	37.5 ± 17.6	0.035	15.6 ± 12.7	0.730
	Between 15 and 30 min after intake		43.5 ± 14.5	50.3 ± 13.9	0.678	37.3 ± 14.5	0.727	35.8 ± 14.7	0.569	42.6 ± 17.3	1.000
	Slope of regression line from before to 15 and 30 min after intake		32.5 ± 6.9	34.0 ± 6.5	0.982	37.1 ± 6.5	0.552	36.7 ± 13.2	0.632	29.1 ± 9.0	0.773

Data are means ± SD; n = 11; Dunnett's test. Values in group T were used for comparison. Abbreviations: group T, test diet (+); group N, standard diet; group B, black vinegar beverage diet; group R, red vinegar beverage diet; group T(dextrin-), test diet without indigestible dextrin

Fig. 1. Comparison of blood glucose curves between groups T and B

Data are mean ± SD; n = 11; Dunnett's test
*p < 0.05; significant difference in slope
Abbreviations: group T, test diet (+); group B, black vinegar beverage diet

Fig. 2. Comparison of blood glucose curves between groups T and R

Data are mean ± SD; n = 11; Dunnett's test
*p < 0.05; significant difference in slope
Abbreviations: group T, test diet (+); group R, red vinegar beverage diet

考察

本研究の主たる目的は難消化性デキストリンと混合ハーブ抽出物を主成分とする酢飲料である試験食品（試験品）が食後血糖値に影響するか否かを確認することにある。

その結果、試験品＋基準食（T群）は、基準食を単独で摂取した時（N群）と比較しても影響はなかったが、黒酢を主成分とする対照品（B群）および紅酢を主成分とする対照品（R群）と比較して、0～15分後の血糖上昇が緩徐であった。すなわち、試験品が食後の血糖上昇曲線を緩和する可能性が示唆された。

次に、この所見が試験食品のうちどの成分に起因するか検討した。各酢飲料に含まれる炭水化物量は、試験品（+）：2.6g、試験品（-）：0.1g、黒酢飲料：5.5g、紅酢飲料：13.7gであった。また、試験食（+）（T群）と、これから食物繊維の一種である難消化性デキストリンを除いた試験食（-）（T(dextrin-)群）が同様の結果であったことから、食後血糖上昇曲線の緩和は酢飲料中に含まれる糖質量（炭水化物－食物繊維）に起因する可能性が示唆された。

混合ハーブ抽出物にはドクダミ、セイヨウサンザシ、ローマカミツレ、ブドウ葉の熱水抽出物が含まれるが、これらのハーブが食後血糖に影響するとの報告はこれまでにない。ヒト臨床試験においても摂取期間中の空腹時血糖降下作用は認められなかった⁴⁾。

食用酢の主成分である酢酸については、これまでにいくつか食後血糖値との関連から検討されている⁸⁻¹¹⁾。健常女子大学生13名（21歳）を対象に食酢の食後血糖値への影響について検討した結果、米飯単独摂取後AUCと比較して純米酢を米飯に混ぜ酢飯にして摂取した場合のAUCは30%低下した⁹⁾。特に米飯摂取後の血糖値が140mg/dLを越える群と越えない群で比較すると、越える群でその効果が顕著であった。同様の効果はりんご酢およびトマト酢でもみられる¹⁰⁾。一方、健常女子学生6名（22歳）での検討では、基準食AUCと米飯＋酢製品AUCの間に有意差はなかった¹¹⁾との報告もある。この成績で有意差がなかった理由として対象症例数が少ないことが挙げられる。

食用酢の他の作用としてコレステロール降下作用^{12,13)}、ヒト¹⁴⁾およびラット¹⁵⁾における降圧作用、ラットの鉄吸収促進¹⁶⁾が知られている。これらの成績は食用酢に含まれる酢酸により消化管における脂質、糖質やミネラルの吸収が遅延する可能性を示している。

食用酢については長期間にわたる食経験があり、安全性については問題ないと考えられる。実験的には大量の酢酸投与により胃に酢酸潰瘍を惹起する障害を惹起するが^{17,18)}、食用酢を一般的な量（20～80mL）を飲用しても特に有害事象の報告はない¹⁹⁻²¹⁾。ただし、高濃度酢酸が直接接する歯については表面のエナメル質が溶解する可能性がある²²⁾、摂取後に口腔内に放置するのではなく、摂取後のうがいあるいは食前摂取が推奨される。

結語

試験品（酢飲料）と基準食と同時に摂取することは基準食と比較品（黒酢飲料または紅酢飲料）と同時に摂取するよりも、初期の血糖上昇が緩徐であり、その作用は酢飲料中の糖質量（炭水化物－食物繊維）の違いであることが示唆された。酢飲料を糖化ストレスの軽減につなげるには、飲料中の糖質量に注意する必要がある。

酢飲料による血糖上昇曲線の緩和作用については、これまでの食用酢の報告と相反しなかった。しかし、黒酢、紅酢を配合した酢飲料の作用機構の違いについては本研究で明らかにできなかった。このような血糖上昇曲線の緩徐化が、その後のインスリン分泌へ影響するか否かについて、糖化ストレスの軽減につながるか否かについては今後の検討が待たれる。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

References

- 1) Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Medicine*. 2010 ; 7 : 112-119.
- 2) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Medicine*. 2011 ; 8 : 23-29.
- 3) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. *Anti-Aging Medicine*. 2012 ; 9 : 166-174.
- 4) 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 Medicine*. 2010 ; 7 : 26-35.
- 5) Yonei Y, Yagi M, Hibino S, et al. Herbal extracts inhibit Maillard reaction, and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anti-Aging Medicine*. 2008 ; 5 : 93-98.
- 6) 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.
- 7) Tamura T, Yagi M, Nomoto K, et al. Anti-glycation effect of a novel herbal mixture made of mixed herbal extract and two crude drugs - Short and long term effect -. *The Science and Engineering Review of Doshisha University*. 2012 ; 52 : 244-252. (in Japanese)
- 8) Inage H, Sato Y, Sakakibara S. 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)
- 9) Endo M, Matsuoka T. The efficacy of vinegar on the suppression of postprandial glucose elevation. *The Journal of the Japan Diabetic Society*. 2011 ; 54 : 192-199. (in Japanese)
- 10) 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 Kiyo. Studies in : Human Living Sciences, Child Welfare, Food and Nutrition*. 2012 ; 36 : 1-9. (in Japanese)
- 11) 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 (Shinshin Kagaku)*. 2009 ; 1 : 23-30. (in Japanese)
- 12) Fushimi T, Kishi M, Oshima Y, et al. Investigation of the effect on serum total cholesterol and safety of drinks containing vinegar. *Journal of Nutritional Food*. 2005 ; 8 : 13-26. (in Japanese)
- 13) Fushimi T, Kishi M, Oshima 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)
- 14) Tanaka H, Watanabe K, Ma M, Hirayama M, Kobayashi T, Oyama H, Sakaguchi Y, Kanda M, Kodama M, Aizawa Y. The effects of gamma-aminobutyric acid, vinegar, and dried bonito on blood pressure in normotensive and mildly or moderately hypertensive volunteers. *J Clin Biochem Nutr*. 2009 ; 45 : 93-100.
- 15) Kondo S, Tayama K, Tsukamoto Y, Ikeda K, Yamori Y. Antihypertensive effects of acetic acid and vinegar on spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001 ; 65 : 2690-2694.
- 16) Ujike S, Shimoji Y, Nishikawa Y, et al. Effect of vinegar on absorption of iron in rats. *Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science*. 2003 ; 56 : 371-374. (in Japanese)
- 17) Nakamura M, Kishikawa H, Tsuchimoto K, et al. AV shunt formation during ACETIC Acid-induced gastric ulcer healing: Effect of basic fibroblast growth factor. *Ulcer Research*. 2000 ; 27: 57-59. (in Japanese)
- 18) Nakashita M, Miura S, Uehara K, et al. The role of ceramide pathway in the process of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Ulcer Research*. 2003 ; 30 : 70-72. (in Japanese)
- 19) Kishi M, Fushimi T, Itoh A, et al. Safety evaluation of excessive intake of vinegar drink on normal adult subjects. *Journal of Japanese Society of Clinical Nutrition*. 2006 ; 27 : 313-320. (in Japanese)
- 20) Miura K, Nakao T, Tokai H, et al. Safety assessment of excessive intake of vinegar drink supplemented with xylooligosaccharide in normal volunteers. *Journal of Urban Living and Health Association (Seikatsu Eisei)*. 2007 ; 51 : 85-91. (in Japanese)
- 21) Tanaka Y, Nagata K, Masuda K, et al. Evaluation of the safety of a calcium enriched vinegar beverage in excessive ingestion. *Journal of New Remedies & Clinics*. 2009 ; 132-144. (in Japanese)
- 22) Fujii A. Effect of an organic acid mixture on demineralization of enamel. *Pediatric Dental Journal*. 1990 ; 28 : 64-74. (in Japanese)