

*Original Article***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 –**

Masayuki Yagi, Akihiko Shimoide, Umenoi Hamada, Junko Naito, Masamitsu Ichihashi, Yoshikazu Yonei

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

Glycative Stress Research 2014; 1(1): 14-24.

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エキス配合酢飲料の抗糖化作用
および安全性確認試験 – プラセボ対照二重盲検試験 –**

八木雅之、下出昭彦、浜田梅之井、内藤淳子、市橋正光、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】 難消化性デキストリンおよび混合ハーブエキスを含む酢飲料（試験品）を8週間連続摂取した時の糖化最終生成物（advanced glycation end products; AGEs）蓄積抑制作用について、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法にて検討した。

【方法】 血糖あるいはヘモグロビン A1c (HbA1c) の高値を指摘された事があり、腹囲が90cm以上の閉経後女性109名に米飯の経口摂取試験およびAGE Readerにより皮膚AGEs沈着量を測定した。このうち60分後の血糖値と皮膚AGEs沈着量の高い22名（57.4 ± 3.9歳）を選抜し、試験対象として試験群（n=11）と対照群（n=11）に分けた。試験群では試験品240mLを朝夕食前の2回に分けて摂取した（酢酸840mg/日、難消化性デキストリン5g/日、混合ハーブエキス100mg/日）。試験前、8週後、12週後には、一般生化学検査に加えて、糖化ストレス指標の検査を行った。本試験は倫理委員会における審査を経て行った。

【結果】 生化学検査のうち試験群の血清AST（GOT）は8週間後に対照群で比べ有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。糖化ストレス指標のうち、空腹時血糖、HbA1c、インスリン、3-デオキシグルコソン（3-deoxyglucosone; 3DG）、カルボキシメチルリジン（ N^{ϵ} -(carboxymethyl)lysine; CML）、ペントシジンには群間有意差がなかった。皮膚AGEs沈着量には群間有意差がみられなかった。一方、テープストリッピングにより測定した皮膚角層CML量は、食後60分の血糖値が150mg/dL以上の者を対象としたサブクラス解析において、8週間後に試験群で対照群に比べて有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。試験期間中、重篤な有害事象は認められなかった。

【結語】 糖化ストレスが高めの者において、試験品の摂取が糖化ストレス指標である皮膚角層CMLを軽減する可能性が示唆された。また安全性の面からも特に問題なく、機能性食品としても期待できると思われた。

KEY WORDS: 糖化ストレス、酢飲料、糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）、カルボキシメチルリジン（ N^{ϵ} -(carboxymethyl)lysine: CML）、テープストリッピング法

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や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、ラセミ化合物、糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）などの翻訳後修飾物質を生成し、これらの物質蓄積により細胞や組織への負荷、機能性蛋白の機能低下を惹起すること、さらには AGEs が 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¹⁻³⁾。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。しかし、非糖尿病にも関わらず糖化反応は進行する場合がある。これは正常血糖性糖化反応（normoglycemic glycation）あるいは非高血糖性糖化反応（non-hyperglycemic glycation）と呼ぶべき状態である。その原因としては食後高血糖が最も多いが、高中性脂肪血症、尿毒素（uremic toxin）、アルコール過剰摂取、果糖の過剰摂取も関係する。また喫煙、睡眠不足は AGEs 生成を促進する因子である⁴⁾。

糖化ストレスを減らすためには、これらの因子を除くことが前提となるが、近年、様々な AGEs 生成抑制物質、AGEs 分解促進物質、AGEs 受容体拮抗物質の研究が進められている。これまで私たちはカモミール（*Anthemis nobilis*）、ドクダミ（*Houttuynia cordata*）、セイヨウサンザシ（*Crataegus laevigata* (C. oxyacantha)）、ブドウ葉（*Vitis vinifera*）およびこれらの混合ハーブ⁵⁾、紫菊花（*Chrysanthemum morifolium*）^{6,7)}、クマイザサ（*Sasa senanensis*）⁸⁾、各種健康茶抽出物⁹⁾の *in vitro* AGEs 生成抑制作用について検討してきた。また混合ハーブ¹⁰⁾、紫菊花⁷⁾、リンゴンベリー（*Vaccinium vitis-idaea*）と桜の花（*Prunus lannesiana*）を主成分とする食品¹¹⁾についても AGEs 生成抑制作用に関する臨床評価を行ってきた。本試験では、難消化性デキストリンおよび混合ハーブエキスを配合した酢飲料を 12 週間連続摂取した時の AGEs 生成抑制作用と安全性についてプラセボ対照ランダム化二重盲検試験にて検討した。

方法

対象

被験者の選択は、以下の通り実施した。血糖あるいはヘモグロビン A1c（HbA1c）高値を指摘された事があり、腹囲が 90cm 以上の 50～65 歳未満の閉経後女性を 109 名募集した。試験についての説明、文書にて試験への参加同意を取得した後、被験者候補にスクリーニング検査として米飯の経口摂取試験および AGE Reader による皮膚

AGEs 蓄積量測定を行った。米飯の経口摂取試験では、日本 Glycemic Index 研究会（Japanese Association for the Study of Glycemic Index）の統一手法に従い、米飯 200g（294kcal、炭水化物 67.8g、蛋白質 4.2g）、ふりかけ 2.5g（11kcal、炭水化物 1.0g、蛋白質 0.6g）を摂取 0、30、60、120 分後の血糖値を測定した。試験責任医師が 60 分後の血糖値と皮膚 AGEs 沈着量の高い被験者 23 名（平均年齢 57.4 ± 3.9 歳）を選抜して試験に組み込まれた被験者（full analysis set: FAS）とした。

試験期間中に脱落した被験者は 1 名で、棄却基準に該当した被験者は無く、試験を完了した。試験実施計画に適合した被験者（per protocol set: PPS）は 22 名であった。脱落理由は「試験品摂取時に吞酸が認められたため」で、試験品摂取と無関係の事由であった。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。この理由はこれらの生活習慣が皮膚 AGEs 沈着量を増加させるからである⁴⁾。

試験デザイン

試験デザインは、対照群、試験群の 2 群によるプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験とした。対照群は 11 名でプラセボ、試験群は 11 名で難消化性デキストリンおよび混合ハーブエキス含有酢飲料（試験品）を 8 週間摂取した。この期間に 3 回（0 週、8 週、12 週）の状態観察日を設定し、問診、理学検査、血液尿検査および皮膚機能検査を行った。

摂取方法は、1 日 2 回、朝食前および夕食前、1 回 120mL 摂取した。1 日摂取量は、酢酸 840mg、難消化性デキストリン 5g、混合ハーブエキス 100mg であった。プラセボの摂取期間は 12 週間、試験品の摂取期間は 8 週間であり残り 4 週間は経過観察期間とした。当初の予定では試験品摂取期間も 12 週間であったが、試験品の製造過程で異物混入が認められたため 8 週間に短縮した。被験者は食事を摂取しない場合でも試験品を摂取することとした。摂取率は対照群 97.1（88.3）%、試験群 98.3（97.3）% で、全群平均で 97.7（92.8）% あった。但し、括弧内は 8 週までの摂取率とした。

試験期間は 2012 年 9 月～2012 年 12 月とした。これらの試験は株式会社 TES ホールディングス（東京都文京区）にて行った。被験者に対しては、試験目的、試験内容、参加者の権利について十分に説明を行った上で、文書による同意を得た。被験者は途中で試験をとりやめても何ら不利益を受けないこととした。

試験品

試験品およびプラセボ（剤形：液体、1 回量：120mL）は養命酒製造株式会社（東京都渋谷区）より提供された。プラセボおよび試験品の組成を [Table 1](#) に示した。

Table 1. Composition of placebo and test diet.

Ingredient (%)	Placebo diet	Test diet
Acetic acid	—	0.35
Citric acid	—	0.1
Indigestible dextrin	—	2.1
Mixed herbal extract ¹⁾	—	0.042
Tien-cha extract ²⁾	—	0.01
α-G-rutin	—	0.0125
Sucralose	0.004	0.008
Acesulfame potassium	0.003	0.006
Salt	—	0.04
Condensed tomato juice	—	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 suavissimus*.

配合成分の混合ハーブエキス (AG ハーブ MIX™) はアークレイ株式会社 (京都市中京区) が研究開発し、販売している機能性食品原料で、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混合ハーブエキス粉末である。本混合ハーブエキスおよびその配合製品には *in vitro*、糖尿病モデルラットを用いた動物試験、ヒト臨床試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) において、AGEs 生成抑制作用が確認されている¹⁰⁻¹³⁾。混合ハーブエキスの安全性については、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ことから、安全な食品であると言える。ただし、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、混合ハーブエキスは Rec-assay (致死感受性試験)、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。

難消化性デキストリン (ファイバーソル 2H™) は松谷化学工業 (兵庫県、伊丹市) が研究開発し、販売している機能性食品原料で、食後の高血糖を抑制する作用を有し、特定保健用食品の機能性成分としても利用されている。難消化性デキストリン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約 5g/日 とした。

甜茶抽出物には *in vitro* 試験において AGEs 生成抑制作用が確認されている⁹⁾。その他の成分として含まれるルチン、クエン酸、スクラロース、アセスルファム K は食品添加物であり、いずれも使用基準値内使用した。

酢酸、食塩、濃縮トマトについては、いずれも様々な食品に使用されていることから十分な食経験があり、量に関しても食品に使用されている量よりも少ない量を配合した。以上により試験品は十分に安全性を考慮した食品であると言える。試験品に含まれる成分の安全性試験一覧は **Table 2** に示した。

また本試験品である難消化性デキストリンおよび混合ハーブエキス配合飲用酢は、管理された食品製造工程にて製造されており、原料の受け入れから、包装に至るまで厳重な品質管理が行われている。最終包装後の菌検査では、一般生菌数は 1mL 当たり 10³ 個未満、大腸菌群は検出しないことを合格基準とした。

検査方法

自覚症状

自覚症状の評価は、「身体症状」と「心症状」に分け、既報の如く抗加齢 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^{7,10,11,14,15)}。

身体計測・理学的検査

身長、体重、血圧のほか、既報の如く^{14,15)} 生体電気インピーダンス法体組成計 (BC-118、タニタ、東京都板橋区) を用いた体組成測定を行った。

血管機能検査

動脈硬化検査指標として、エンドセリン、VEGF (vascular endothelial growth factor)、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 血中濃度測定を行った。また指尖加速度脈波計 (acceleration plethysmogram) (SDP-100、フクダ電子、東京都文京区) を用いて指尖加速度脈波を解析、血管年齢を算出した¹⁶⁻¹⁸⁾。すなわち指標 b/a, c/a, d/a, e/a を使って second derivative of plethysmogram aging index (SDPTGAI) を算出、

男性: 血管年齢 = 43.50 × SDPTGAI + 65.90

女性: 血管年齢 = 41.67 × SDPTGAI + 61.75

の式に従い血管年齢を計算した。

糖化ストレス指標

インスリン抵抗性評価として空腹時血糖 (FPG)、インスリン、HbA1c を測定した。AGEs および糖化反応中間体として既報の如く 3-デオキシグルコソン (3-deoxyglucosone; 3DG)、カルボキシメチルリジン (*N*^ε-(carboxymethyl)lysine; CML)、ペントシジンの血清中濃度を測定した^{7,10,11)}。

皮膚 AGEs 沈着量測定は既報の如く AGE Reader (DiagnOptic, Netherland) を用いて測定した^{4,19)}。測定部位は右上腕内側部 (肘頭から肩側へ 10cm の部位) とした。

Table 2. List of safety studies.

Name of ingredient	Study details	Results
Indigestible dextrin (as Fibersol-2H)	Reverse mutation test	Negative
	A single-dose oral toxicity study in rats (male and female)	No sign of toxicity at 10 g/kg
	A repeated-dose oral toxicity study in rats	NOAEL: >5.0 g/kg
	A study to find the maximum non-effect level in humans at solid content of 0.4, 0.5, 0.6, 0.8 and 1.0 g/kg	Maximum non-effect level for diarrhea Men: 0.8 g/kg, Women: >1.0 g/kg
Mixed herbal extract (as AG herb mix)	Rec-assay (lethal sensitivity test)	Negative
	Reverse mutation test	Negative
	An acute oral toxicity study in rats (male and female)	LD ₅₀ : >2,000 mg/kg
	An overdose study (in humans) 3,000 mg/day (5 times the regular dose) for 4 weeks	No adverse event was observed.
Tien-cha extract (Tien-cha Extract M Powder)	An acute oral toxicity study in mice (male and female)	LD ₅₀ : >5,000 mg/kg
	A 28-day repeated-dose oral toxicity study in rats (male and female)	NOAEL: 600 mg/kg/day
Rutin (as glucosyl rutin)	Reverse mutation test	Negative
	Micronucleus test	No mutation was detected.
	An acute oral toxicity study in mice (male and female)	LD ₅₀ : >42,000 mg/kg
	A 28-day subacute oral toxicity study 50, 200 and 1,000 mg/kg/day	No subacute oral toxicity was observed.

Abbreviations: NOAEL, no observable adverse effect level; LD50, 50% lethal dose

皮膚 AGEs については既報の方法にて角層 CML 測定(右上腕内側部)を測定した²⁰⁾。角層は粘着性のあるフィルムを皮膚に密着させて採取した(テープストリッピング)。テープストリッピングは同一部位にて3回実施し、角層 CML 量を測定した。採取部位は、左頬(耳朶下と唇端の中心部位)、および右上腕内側部(肘頭から肩側へ10cm 位)とした。

酸化ストレス指標

酸化ストレスのマーカーとしては、夜間蓄尿検体を用いて尿中8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) およびイソプラスタン²¹⁻²⁵⁾を測定した。これらの指標は三菱化学メディエンス株式会社(東京都港区)で測定した。また、早朝第一尿中の8-OHdG、イソプラスタン、およびクレアチニン量を測定し、8-OHdG およびイソプラスタンのクレアチニン(CRE)補正量(8-OHdG/CRE およびイソプラスタン/CRE)を算出した。

免疫ストレス指標

免疫ストレス指標として炎症について高感度 C 反応性蛋白(hsCRP)、インターロイキン6(IL-6)の血清および血漿中濃度を測定した。

皮膚機能検査

皮膚の性状および機能評価については、色差測定、水分量測定、メラニン・紅斑量検査、画像解析によるシミ・シワ測定を行った。これらの測定は、恒温恒湿(室温25℃、湿度50%)の部屋で20分間馴化後に行なった。

顔面皮膚の画像解析は、VISIA Evolution (Canfield Imaging Systems, Fairfield, NJ, USA)²⁶⁾を用いて、既報の如く^{27,28)}毛穴、シミ(light spot)、メラニン(brown spot)、ヘモグロビン(red spot)、シワ、色ムラ(キメ)、ポルフィリン、隠れジミ(UV spot)を評価した。測定部位は左側頬とした。

皮膚弾力性評価にはキュートメーター (Cutometer) (MPA580; Courage & Khazaka, Kern, Germany)²⁹⁻³¹⁾を用いた。皮膚表面を陰圧でプローブ開口部に引き込み、開口部に引き込まれた皮膚長を、プリズムを用いて測定した。測定部位は、仰臥位における左頬(耳朶下と唇端の中心部位)、および座位における右上腕内側部(肘頭から肩側へ10cm 位)とし、結果は弾力性指標 R2、R7 として表した。

皮膚水分量評価には水分計コルネオメーター (Corneometer) (CM825; Courage & Khazaka)³²⁾を使用、顔面左側頬にて測定した。

肌色測定には分光測色計 (CM-2600 d; コニカミノルタ

センシング、大阪府堺市）を用いた。測定部位を左頬として、既報の如く L*、a*、b*、Melanin Index（メラニン量）、ヘモグロビン量（Hb Index）、血中酸素飽和度（Hb SO₂ Index）を測定した²⁸⁾。

安全性試験

試験品およびプラセボ摂取群について、摂取前（0W）、摂取8、12週後に以下の測定を行い、安全性の評価を行った。測定項目は、総コレステロール（TC）、LDL コレステロール（LDL-C）、HDL- コレステロール（HDL-C）、中性脂肪（TG）、動脈硬化指数（AI）、総ビリルビン（TB）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST, GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT, GPT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、 γ - グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）、クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK）、尿酸（UA）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（CRE）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、クロール（Cl）、カルシウム（Ca）、総蛋白（TP）、アルブミン定量（ALB）、アルブミン／グロブリン比（A/G）、鉄（Fe）とした。夜間蓄尿検査として尿中ナトリウム（Na）、尿中カリウム（K）、尿中カルシウム（Ca）を測定、各電解質の過剰摂取の有無を確認した。

糖化ストレス指標の3-デオキシグルコソン（3DG）、カルボキシメチルリジン（CML）は株式会社エスアールエル（東京都新宿区）にて測定した。血管内皮機能検査としてエンドセリン、AGEs 関連検査として皮膚角層 CML 測定はエイキッド株式会社生命医科学検査センター（京都府京田辺市）にて行った。その他の血液尿検査項目については三菱化学メディエンス株式会社（東京都港区）にて測定した。

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。検定方法は摂取前を対照として、摂取8週間後、摂取12週間後の比較として Dunett's 検定を行った。群間比較については対応のない Mann-Whitney 検定（2群比較）を用いた。サブクラス解析として、スクリーニング検査における食後60分の血糖値が150mg/dL以上の者（対照群7例、試験群10例）

を対象とした解析を行った。

統計解析ソフトは IBM SPSS Statistics 20（日本アイ・ビー・エム株式会社、東京都中央区）を使用し、いずれも有意水準を両側検定で危険率5%未満とした。また、安全性評価項目に関しては個別の有害事情の発生の有無にて評価を行った。

結果

自他覚症状

抗加齢 QOL 共通問診票の「身体症状」「心の症状」については、は対照群、試験群ともに試験期間中に有意な変動なく、群間有意差も認められなかった。

理学的検査

身長、体重、体組成、基礎代謝量、血圧、脈拍については、両群ともに試験期間中に有意な変動がなく、群間有意差も認められなかった（Table 3）。

一般生化学検査

一般生化学検査の結果は Table 4 に示した。試験群の AST（GOT）が8Wで対照群に比べ有意に低下したが、試験品服用中止後に前値レベルに戻った。他の項目には群間有意差が認められなかった。

血管機能検査

指尖加速度脈波法による血管推定年齢、血清中にエンドセリン、VEGF、NO_x には、群間有意差が認められなかった（Table 5）。

糖化ストレス指標

糖化ストレス関連指標の測定結果は Table 6 に示した。FPG、HbA1c については、試験期間中に群間有意差が認められなかった。試験群の12Wのインスリンは対照群に比べて有意に高かったが、生理的変動の範囲内であった。

血清中の3DG、CML、ペントシジン、皮膚角層 CML 量は、試験期間中に群間有意差が認められなかった。試験群の皮膚 AGEs 蓄積量は8Wで群間有意差がなかったが、試験品の摂取中止後の12Wで対照群に比べて高値を示した。

食後60分の血糖値が150mg/dL以上の者（試験群10例、対照群7例）を対象としてサブクラス解析を行った。試験群では皮膚角層 CML が8Wで対照群に比べ有意に低下し（ $p < 0.05$ ）、試験品服用中止後も低値を保ったが群間有意差がなかった（Fig.1）。

酸化ストレス指標

試験群の尿中8-OHdGは摂取前に比べて8週、12週で有意に高値を示した（ $p = 0.009$ 、 $p = 0.009$ ）（Table 7）。ただし対照群に比べて群間有意差はなかった。尿中イソプラスタンについては、両群ともに有意な変動、群間有意差がなかった。

Table 3. Anthropometry and physical examination.

Parameter	Unit	Reference range	Diet	n	0W		8W		Dunnett vs. 0W	12W		Dunnett's vs. 0W	Independent samples t-test	
					mean	± SD	mean	± SD		mean	± SD		At 8W	At 12W
Age	years	—	Control diet	11	57.45 ±	4.44	— ±	—	—	— ±	—	—	—	—
			Test diet	11	57.27 ±	3.72	— ±	—	—	— ±	—	—	—	—
Body height	cm	—	Control diet	11	152.43 ±	4.00	— ±	—	—	— ±	—	—	—	—
			Test diet	11	153.18 ±	6.49	— ±	—	—	— ±	—	—	—	—
Body weight	kg	—	Control diet	11	59.16 ±	5.20	59.18 ±	5.20	1.000	58.88 ±	5.45	0.989	0.907	0.568
			Test diet	11	60.05 ±	8.79	60.10 ±	8.57	1.000	60.12 ±	8.01	1.000		
Body fat	%	—	Control diet	11	35.05 ±	3.75	35.06 ±	3.67	1.000	34.59 ±	3.89	0.943	0.949	0.683
			Test diet	11	35.80 ±	5.15	35.84 ±	5.13	1.000	35.55 ±	5.11	0.990		
Fat mass	kg	—	Control diet	11	20.87 ±	3.87	20.88 ±	3.79	1.000	20.52 ±	3.97	0.969	0.959	0.727
			Test diet	11	21.80 ±	5.61	21.83 ±	5.56	1.000	21.63 ±	5.24	0.996		
Fat-free mass	kg	—	Control diet	11	38.28 ±	2.10	38.30 ±	2.12	1.000	38.35 ±	2.21	0.995	0.881	0.404
			Test diet	11	38.23 ±	4.04	38.27 ±	3.94	1.000	38.49 ±	3.75	0.983		
Muscle mass	kg	—	Control diet	11	36.09 ±	1.92	36.11 ±	1.93	0.999	36.16 ±	2.02	0.994	0.923	0.442
			Test diet	11	36.05 ±	3.68	36.08 ±	3.59	1.000	36.27 ±	3.43	0.984		
BMI	kg/m ²	—	Control diet	11	25.45 ±	1.89	25.46 ±	1.95	1.000	25.34 ±	1.99	0.985	0.837	0.460
			Test diet	11	25.48 ±	2.57	25.52 ±	2.56	0.999	25.55 ±	2.47	0.997		
Basal metabolic rate	kcal	—	Control diet	11	1128.36 ±	70.40	1129.00 ±	71.21	1.000	1128.64 ±	74.24	1.000	0.934	0.470
			Test diet	11	1133.55 ±	130.05	1134.55 ±	126.05	1.000	1139.18 ±	118.86	0.992		
Systolic blood pressure	mmHg	100-139	Control diet	11	114.73 ±	14.80	113.36 ±	16.23	0.969	113.18 ±	15.27	0.961	0.509	0.750
			Test diet	11	118.82 ±	12.68	114.41 ±	12.42	0.667	118.55 ±	15.37	0.998		
Diastolic blood pressure	mmHg	50-80	Control diet	11	71.55 ±	10.32	71.27 ±	10.83	0.997	71.64 ±	11.09	1.000	0.216	0.375
			Test diet	11	76.05 ±	8.51	71.91 ±	8.03	0.461	73.73 ±	10.28	0.772		
Pulse rate	bpm	40-80	Control diet	11	71.64 ±	7.13	67.50 ±	7.79	0.335	68.18 ±	7.38	0.455	0.497	0.598
			Test diet	11	71.91 ±	10.00	65.73 ±	7.66	0.181	67.00 ±	8.10	0.321		

Abbreviations: BMI; body mass index

炎症関連指標

hsCRP、IL-6 のいずれも試験期間中に有意な変化はみられず、群間有意差もなかった (Table 8)。

尿中電解質

夜間蓄尿検体を用いて Na、K、Ca 尿中排泄量を測定した結果は Table 9 に示した。尿中電解質は両群とも試験期間中に有意な変化がみられず、群間有意差もなかった。

皮膚機能検査

VISIA Evolution による画像解析、水分量試験、皮膚弾力性試験の結果は、両群とも試験期間中に有意な変化がみられず、群間有意差もなかった (Table 10)。

色差測定検査では、試験群 (左頬) Hb SO₂ Index (血中酸素飽和度) が 8W で対照群より有意に高かった。試験品中止後の 12W でも同程度の値を示したが群間有意差はなかった。他の項目には群間有意差が認められなかった。

安全性評価

試験品との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は認められなかった。試験品との因果関係が「多分関連あり」と判定された有害事象が 1 例あったが、重症度が軽度で試験継続が可能なものであった。

(事例 1)

ガスが溜まりやすい：51 歳女性。10 月 3 日発現。11 月 22 日消失。試験はそのまま継続したが、特に症状の増悪はなく、11 月 22 日頃に症状はなくなった。難消化性デキストンの影響で一過性に腸内細菌叢が変化した可能性が考えられた。

試験実施期間中に「重篤な有害事象」の発生は認められず、試験品の安全性に関しては「問題なし」と判断した。

Table 4. Serum parameters.

Parameter	Unit	Reference range	Diet	n	0W	8W	Dunnett's	12W	Dunnett's	Independent samples t-test	
					mean ± SD	mean ± SD	vs. 0W	mean ± SD	vs. 0W	At 8W	At 12W
Total protein	g/dL	6.7 - 8.3	Control diet	11	7.35 ± 0.33	7.57 ± 0.32	0.292	7.54 ± 0.44	0.413	0.407	0.549
			Test diet	11	7.34 ± 0.37	7.50 ± 0.39	0.525	7.60 ± 0.38	0.202		
Albumin	g/dL	3.8 - 5.3	Control diet	11	4.36 ± 0.14	4.46 ± 0.17	0.355	4.43 ± 0.23	0.639	0.419	0.650
			Test diet	11	4.37 ± 0.15	4.43 ± 0.22	0.698	4.47 ± 0.18	0.346		
A/G		1.1 - 2.0	Control diet	11	1.49 ± 0.18	1.45 ± 0.18	0.770	1.45 ± 0.17	0.844	0.726	0.821
			Test diet	11	1.49 ± 0.15	1.45 ± 0.21	0.811	1.45 ± 0.16	0.764		
AST(GOT)	IU/L/37°C	10 - 40	Control diet	11	19.91 ± 2.95	21.18 ± 4.83	0.604	21.27 ± 2.10	0.564	0.029	0.117
			Test diet	11	24.36 ± 6.09	20.80 ± 4.39	0.307	23.45 ± 7.03	0.913		
ALT(GPT)	IU/L/37°C	5 - 45	Control diet	11	16.82 ± 4.77	16.91 ± 5.11	0.999	17.64 ± 4.70	0.893	0.333	0.830
			Test diet	11	21.73 ± 7.51	19.30 ± 5.58	0.678	22.00 ± 8.67	0.995		
LD(LDH)	IU/L/37°C	120 - 240	Control diet	11	204.55 ± 53.95	196.55 ± 37.52	0.871	198.45 ± 34.25	0.922	0.729	0.767
			Test diet	11	216.36 ± 19.73	205.70 ± 18.32	0.380	206.82 ± 21.59	0.438		
γ-GT	IU/L/37°C	≤30	Control diet	11	26.82 ± 17.55	23.64 ± 9.05	0.782	21.73 ± 9.63	0.548	0.537	0.634
			Test diet	11	40.55 ± 34.52	28.40 ± 19.57	0.561	38.55 ± 32.98	0.982		
Total bilirubin	mg/dL	0.2 - 1.2	Control diet	11	0.75 ± 0.25	0.79 ± 0.19	0.879	0.76 ± 0.16	0.992	0.723	0.451
			Test diet	11	0.80 ± 0.29	0.89 ± 0.28	0.773	0.88 ± 0.43	0.799		
CPK	IU/L/37°C	40 - 150	Control diet	11	109.64 ± 53.84	115.18 ± 65.40	0.953	94.18 ± 23.19	0.699	0.891	0.153
			Test diet	11	84.27 ± 32.42	84.60 ± 26.60	1.000	94.36 ± 36.21	0.687		
Creatinine	mg/dL	0.47 - 0.79	Control diet	11	0.67 ± 0.09	0.63 ± 0.09	0.479	0.66 ± 0.08	0.971	0.288	0.597
			Test diet	11	0.64 ± 0.07	0.62 ± 0.07	0.876	0.64 ± 0.07	0.984		
Urea nitrogen	mg/dL	8.0 - 20.0	Control diet	11	12.84 ± 3.34	13.57 ± 3.44	0.826	13.34 ± 3.26	0.915	0.660	0.734
			Test diet	11	12.34 ± 2.18	12.64 ± 2.22	0.938	12.57 ± 2.58	0.960		
Uric acid	mg/dL	2.5 - 7.0	Control diet	11	5.12 ± 1.50	4.83 ± 1.21	0.855	4.95 ± 1.64	0.951	0.271	0.735
			Test diet	11	4.74 ± 1.25	4.76 ± 1.03	0.998	4.49 ± 1.10	0.833		
Total cholesterol	mg/dL	120 - 219	Control diet	11	234.36 ± 29.69	238.27 ± 38.58	0.950	235.45 ± 34.37	0.996	0.910	0.731
			Test diet	11	238.09 ± 31.48	245.70 ± 30.84	0.829	243.09 ± 38.51	0.917		
HDL cholesterol	mg/dL	40 - 95	Control diet	11	63.91 ± 14.58	71.73 ± 20.07	0.459	68.45 ± 15.73	0.756	0.146	0.555
			Test diet	11	62.36 ± 10.59	66.10 ± 11.09	0.645	65.27 ± 10.47	0.752		
LDL cholesterol	mg/dL	65 - 139	Control diet	11	148.09 ± 26.63	147.36 ± 36.81	0.998	148.00 ± 34.92	1.000	0.931	0.880
			Test diet	11	154.45 ± 29.54	156.10 ± 29.17	0.989	155.91 ± 34.48	0.991		
TG (triglyceride)	mg/dL	30 - 149	Control diet	11	102.82 ± 52.17	84.55 ± 37.62	0.525	88.64 ± 40.40	0.670	0.145	0.172
			Test diet	11	102.00 ± 24.08	104.60 ± 39.88	0.984	111.00 ± 51.40	0.821		
Sodium	mgEq/L	137 - 147	Control diet	11	142.00 ± 1.26	140.55 ± 1.21	0.016	141.18 ± 1.17	0.215	0.116	0.697
			Test diet	11	142.18 ± 1.33	141.70 ± 1.57	0.619	141.64 ± 1.03	0.530		
Potassium	mgEq/L	3.5 - 5.0	Control diet	11	4.30 ± 0.24	4.37 ± 0.27	0.722	4.40 ± 0.24	0.551	0.716	0.307
			Test diet	11	4.32 ± 0.27	4.44 ± 0.39	0.562	4.29 ± 0.24	0.968		
Chloride	mgEq/L	98 - 108	Control diet	11	104.64 ± 1.57	103.45 ± 1.04	0.079	103.55 ± 1.29	0.109	0.180	0.897
			Test diet	11	104.91 ± 1.45	104.90 ± 2.13	1.000	103.91 ± 1.51	0.303		
Calcium	mg/dL	8.4 - 10.4	Control diet	11	9.77 ± 0.30	9.81 ± 0.30	0.946	9.76 ± 0.33	0.997	0.854	1.000
			Test diet	11	9.83 ± 0.25	9.84 ± 0.27	0.991	9.82 ± 0.27	0.995		
Serum iron	μg/dL	40 - 180	Control diet	11	98.09 ± 34.67	99.91 ± 35.80	0.988	94.64 ± 28.39	0.957	0.812	0.119
			Test diet	11	94.00 ± 27.04	96.70 ± 21.80	0.961	105.73 ± 29.13	0.483		
AI (atherogenic index)		< 4	Control diet	11	2.82 ± 0.97	2.50 ± 0.91	0.633	2.59 ± 0.87	0.787	0.167	0.584
			Test diet	11	2.89 ± 0.65	2.81 ± 0.81	0.957	2.78 ± 0.79	0.919		

Abbreviations: AST/GOT, aspartate aminotransferase; ALT/GPT, alanine aminotransferase; LD/LDH, lactate dehydrogenase; γ-GT, gamma-glutamyl transpeptidase; CPK, creatine phosphokinase

Table 5. Vascular endothelial function parameters.

Parameter	Unit	Diet	n	0W		8W		Dunnett's		12W		Dunnett's		Independent samples t-test	
				mean $\pm$ SD		mean $\pm$ SD		vs. 0W		mean $\pm$ SD		vs. 0W		At 8W At 12W	
Fingertip acceleration pulse wave	Estimated vascular age	Years	Control diet	11	60.50 $\pm$ 11.33	58.32 $\pm$ 8.58	0.831	62.95 $\pm$ 10.12	0.793					0.530	0.110
			Test diet	11	65.27 $\pm$ 8.13	60.77 $\pm$ 12.01	0.414	61.68 $\pm$ 6.23	0.559						
	SDPTGAI	—	Control diet	11	-0.01 $\pm$ 0.27	-0.07 $\pm$ 0.20	0.812	0.04 $\pm$ 0.24	0.849					0.519	0.156
			Test diet	11	0.11 $\pm$ 0.23	-0.01 $\pm$ 0.30	0.420	0.02 $\pm$ 0.17	0.594						
	b/a	—	Control diet	11	-0.48 $\pm$ 0.07	-0.51 $\pm$ 0.08	0.647	-0.45 $\pm$ 0.10	0.647					0.392	0.262
			Test diet	11	-0.42 $\pm$ 0.12	-0.49 $\pm$ 0.13	0.272	-0.44 $\pm$ 0.07	0.878						
	c/a	—	Control diet	11	-0.20 $\pm$ 0.11	-0.15 $\pm$ 0.08	0.333	-0.17 $\pm$ 0.09	0.669					0.481	0.943
			Test diet	11	-0.21 $\pm$ 0.05	-0.18 $\pm$ 0.08	0.600	-0.17 $\pm$ 0.09	0.490						
	d/a	—	Control diet	11	-0.37 $\pm$ 0.11	-0.38 $\pm$ 0.11	0.984	-0.40 $\pm$ 0.11	0.699					0.257	0.032
			Test diet	11	-0.42 $\pm$ 0.11	-0.38 $\pm$ 0.11	0.539	-0.36 $\pm$ 0.10	0.295						
	e/a	—	Control diet	11	0.11 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.03	0.634	0.08 $\pm$ 0.04	0.261					0.749	0.874
			Test diet	11	0.10 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.06	0.566	0.07 $\pm$ 0.03	0.397						
	b-a	ms	Control diet	11	95.45 $\pm$ 19.06	86.73 $\pm$ 12.34	0.322	88.18 $\pm$ 14.01	0.444					0.655	0.625
			Test diet	11	93.64 $\pm$ 9.71	87.09 $\pm$ 12.44	0.356	88.73 $\pm$ 13.92	0.544						
	c-a	ms	Control diet	11	173.27 $\pm$ 18.38	168.00 $\pm$ 11.70	0.647	163.27 $\pm$ 15.98	0.244					0.731	0.067
			Test diet	11	164.91 $\pm$ 14.60	161.45 $\pm$ 14.67	0.824	167.09 $\pm$ 17.24	0.924						
	d-a	ms	Control diet	11	222.55 $\pm$ 14.89	225.09 $\pm$ 15.06	0.878	224.18 $\pm$ 12.02	0.947					0.431	0.539
			Test diet	11	226.73 $\pm$ 21.60	222.36 $\pm$ 6.12	0.736	222.91 $\pm$ 14.73	0.789						
	e-a	ms	Control diet	11	304.36 $\pm$ 21.03	303.64 $\pm$ 16.90	0.993	303.09 $\pm$ 15.83	0.980					0.542	0.696
			Test diet	11	311.09 $\pm$ 28.29	304.73 $\pm$ 9.60	0.668	306.00 $\pm$ 16.10	0.769						
	a-a	ms	Control diet	11	914.36 $\pm$ 99.64	918.55 $\pm$ 87.08	0.991	928.18 $\pm$ 72.64	0.905					0.403	0.924
			Test diet	11	896.18 $\pm$ 94.47	926.18 $\pm$ 86.91	0.676	906.00 $\pm$ 99.70	0.957						
	PTGAI	—	Control diet	11	1.14 $\pm$ 0.12	1.20 $\pm$ 0.12	0.449	1.25 $\pm$ 0.16	0.109					0.308	0.052
			Test diet	11	1.24 $\pm$ 0.21	1.22 $\pm$ 0.20	0.956	1.22 $\pm$ 0.16	0.979						
	Endothelin	pg/mL	Control diet	11	1.25 $\pm$ 0.23	1.39 $\pm$ 0.29	0.251	—	—	—				0.357	—
			Test diet	11	1.27 $\pm$ 0.38	1.27 $\pm$ 0.38	0.985	—	—	—					
	VEGF (vascular endothelial growth factor)	pg/mL	Control diet	11	19.68 $\pm$ 6.25	27.48 $\pm$ 12.47	0.179	29.42 $\pm$ 12.69	0.080					0.109	0.091
			Test diet	11	27.11 $\pm$ 13.12	63.53 $\pm$ 59.29	0.089	58.94 $\pm$ 38.02	0.135						
	NO	μ mol/L	Control diet	11	32.29 $\pm$ 24.71	48.41 $\pm$ 26.44	0.229	31.14 $\pm$ 22.28	0.991					0.917	0.622
			Test diet	11	26.65 $\pm$ 13.29	42.70 $\pm$ 19.37	0.039	22.05 $\pm$ 12.00	0.699						

Abbreviations: SDPTGAI, second derivative of plethysmogram aging index; PTGAI, plethysmogram aging index; NO, nitric oxide

Table 6. Glycation stress-related parameters.

Parameter	Unit	Reference range	Diet	n	0W		8W		Dunnett's		12W		Dunnett's		Independent samples t-test	
					mean $\pm$ SD		mean $\pm$ SD		vs. 0W		mean $\pm$ SD		vs. 0W		At 8W At 12W	
Glucose	mg/dL	70 - 109	Control diet	11	87.91 $\pm$ 5.74	88.73 $\pm$ 6.59	0.934	90.36 $\pm$ 6.41	0.562						0.951	0.468
			Test diet	11	90.45 $\pm$ 9.11	92.60 $\pm$ 11.42	0.814	91.18 $\pm$ 6.31	0.975							
Insulin	μ U/mL	1.7 - 10.4	Control diet	11	3.80 $\pm$ 2.65	3.48 $\pm$ 1.61	0.919	3.95 $\pm$ 2.17	0.982						0.087	0.026
			Test diet	11	3.15 $\pm$ 0.98	4.04 $\pm$ 1.25	0.245	4.65 $\pm$ 1.73	0.028							
HbA1c/NGSP	%	4.6 - 6.2	Control diet	11	5.53 $\pm$ 0.34	5.54 $\pm$ 0.27	0.996	5.40 $\pm$ 0.24	0.487						0.329	0.328
			Test diet	11	5.65 $\pm$ 0.35	5.59 $\pm$ 0.37	0.903	5.45 $\pm$ 0.45	0.366							
HbA1c/JDS	%	4.3 - 5.8	Control diet	11	5.15 $\pm$ 0.31	5.15 $\pm$ 0.26	1.000	5.03 $\pm$ 0.21	0.483						0.516	0.339
			Test diet	11	5.26 $\pm$ 0.34	5.22 $\pm$ 0.34	0.948	5.07 $\pm$ 0.42	0.382							
3-deoxyglucosone	ng/mL	3.76 - 18.14	Control diet	11	16.82 $\pm$ 3.57	24.81 $\pm$ 6.89	0.001	19.05 $\pm$ 3.660	0.474						0.741	0.599
			Test diet	11	16.73 $\pm$ 4.13	25.89 $\pm$ 5.13	0.000	19.94 $\pm$ 4.289	0.185							
CML	μ g/mL	—	Control diet	11	4.45 $\pm$ 0.64	4.78 $\pm$ 1.04	0.616	5.78 $\pm$ 1.045	0.004						0.613	0.820
			Test diet	11	4.40 $\pm$ 0.77	4.39 $\pm$ 0.64	1.000	5.61 $\pm$ 0.824	0.001							
Pentosidine	pmol/mL	—	Control diet	11	94.52 $\pm$ 15.60	73.43 $\pm$ 27.35	0.038	87.26 $\pm$ 15.221	0.613						0.824	0.081
			Test diet	11	89.13 $\pm$ 26.33	66.29 $\pm$ 15.30	0.028	93.98 $\pm$ 16.634	0.798							
Skin AGE deposition (AF level)	—	—	Control diet	11	2.30 $\pm$ 0.25	2.09 $\pm$ 0.25	0.129	2.06 $\pm$ 0.268	0.071						0.077	0.017
			Test diet	11	2.24 $\pm$ 0.22	2.18 $\pm$ 0.23	0.755	2.25 $\pm$ 0.276	0.990							
CML content in stratum corneum	μ g/mg protein	—	Control diet	11	103.31 $\pm$ 24.99	100.71 $\pm$ 18.17	0.933	94.08 $\pm$ 14.458	0.450						0.176	0.246
			Test diet	11	112.12 $\pm$ 24.13	93.85 $\pm$ 27.17	0.182	89.52 $\pm$ 25.502	0.085							

Abbreviations: HbA1c/NGSP, hemoglobin A1c/National Glycohemoglobin Standardization Program; HbA1c/JDS, hemoglobin A1c/ Japan Diabetes Society; CML, carboxymethyl lysine; AGE, advanced glycation end products; AF, autofluorescence

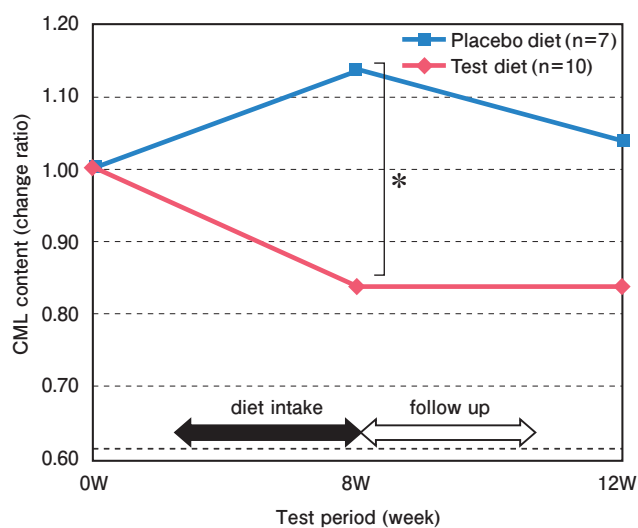


Fig.1. Change in carboxymethyl lysine (CML) content in the stratum corneum.

Subclass analysis of the subjects with high postprandial blood glucose (>150 mg/dL at 60 minutes).

CML content in the stratum corneum was measured by the tape stripping method. The change ratio was calculated as follows:

* $p < 0.05$, Mann-Whitney test.

Table 7. Oxidation stress-related parameters.

Parameter	Unit	Diet	n	0W	8W	Dunnett's vs. 0W	12W	Dunnett's vs. 0W	Independent samples t-test	
				mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		mean $\pm$ SD		At 8W	At 12W
8OHdG	pg/mg $\cdot$ Cr	Control diet	11	7.21 $\pm$ 2.06	9.52 $\pm$ 2.23	0.063	10.21 $\pm$ 2.95	0.014	0.504	0.956
		Test diet	11	6.98 $\pm$ 2.38	10.03 $\pm$ 2.06	0.009	10.05 $\pm$ 2.58	0.009		
Urine isoprostane	pg/mg $\cdot$ Cr	Control diet	11	267.09 $\pm$ 102.38	291.55 $\pm$ 97.15	0.754	287.36 $\pm$ 69.30	0.822	0.634	0.898
		Test diet	11	308.36 $\pm$ 111.31	346.73 $\pm$ 93.29	0.508	323.09 $\pm$ 55.08	0.898		

Abbreviations: 8OHdG, 8-hydroxydeoxyguanosine

Table 8. Inflammation-related parameters

Parameter	Unit	Diet	n	0W	8W	Dunnett's vs. 0W	12W	Dunnett's vs. 0W	Independent samples t-test	
				mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		mean $\pm$ SD		At 8W	At 12W
High-sensitivity CRP	mg/dL	Control diet	11	0.06 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.02	0.522	– $\pm$ –	–	0.530	–
		Test diet	11	0.08 $\pm$ 0.07	0.07 $\pm$ 0.07	0.856	– $\pm$ –	–		
Interleukin-6	pg/mL	Control diet	11	0.93 $\pm$ 0.62	0.84 $\pm$ 0.51	0.712	– $\pm$ –	–	0.529	–
		Test diet	11	0.99 $\pm$ 0.47	0.88 $\pm$ 0.39	0.550	– $\pm$ –	–		

Abbreviations: CRP, C-reactive protein

Table 9. Results of urine electrolyte analysis.

Parameter	Unit	Diet	n	0W	8W	Dunnett's vs. 0W	12W	Dunnett's vs. 0W	Independent samples t-test	
				mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD		mean $\pm$ SD		At 8W	At 12W
Urine sodium	mEq/L	Control diet	11	94.45 $\pm$ 45.96	93.18 $\pm$ 51.38	0.998	97.73 $\pm$ 56.44	0.984	0.168	0.168
		Test diet	11	77.91 $\pm$ 42.80	103.55 $\pm$ 41.20	0.328	110.36 $\pm$ 52.09	0.183		
Urine potassium	mEq/L	Control diet	11	20.20 $\pm$ 12.26	27.75 $\pm$ 21.92	0.532	27.67 $\pm$ 19.39	0.538	0.992	0.992
		Test diet	11	17.85 $\pm$ 15.50	25.45 $\pm$ 14.36	0.439	28.65 $\pm$ 17.94	0.213		
Urine calcium	mg/dL	Control diet	11	7.65 $\pm$ 3.93	12.18 $\pm$ 7.61	0.123	8.79 $\pm$ 4.67	0.851	0.894	0.894
		Test diet	11	12.55 $\pm$ 9.51	16.53 $\pm$ 13.86	0.589	14.38 $\pm$ 7.51	0.888		

Table 10. Skin function test.

Parameter			Diet	n	0W	8W	Dunnett's	12W	Dunnett's	Independent samples t-test	
					mean ± SD	mean ± SD	vs. 0W	mean ± SD	vs. 0W	At 8W	At 12W
Imaging analysis by VISIA (score)	Brown spot	×100	Control diet	11	7.52 ± 1.93	7.69 ± 2.27	0.976	7.76 ± 2.39	0.953	0.443	0.572
			Test diet	11	6.94 ± 2.58	7.46 ± 2.08	0.808	7.45 ± 2.01	0.816		
	Pore	×100	Control diet	11	1.26 ± 0.52	1.50 ± 0.54	0.542	1.52 ± 0.71	0.498	0.922	0.583
			Test diet	11	1.59 ± 1.25	1.84 ± 1.42	0.871	1.77 ± 1.36	0.924		
	Porphyrin	×100	Control diet	11	0.30 ± 0.30	0.25 ± 0.29	0.867	0.26 ± 0.23	0.918	0.263	0.712
			Test diet	11	0.15 ± 0.21	0.15 ± 0.14	0.999	0.13 ± 0.15	0.947		
	Red spot	×100	Control diet	11	1.26 ± 0.45	1.37 ± 0.32	0.751	1.31 ± 0.51	0.934	0.894	0.715
			Test diet	11	1.40 ± 0.64	1.51 ± 0.85	0.930	1.52 ± 0.76	0.913		
	Spot	×100	Control diet	11	2.38 ± 1.00	2.59 ± 1.16	0.856	2.48 ± 1.02	0.970	0.645	0.327
			Test diet	11	2.11 ± 0.79	2.27 ± 0.91	0.879	2.32 ± 0.86	0.789		
	Texture	×100	Control diet	11	1.14 ± 0.43	1.22 ± 0.51	0.909	1.28 ± 0.62	0.765	0.538	0.872
			Test diet	11	1.63 ± 1.57	1.81 ± 1.67	0.953	1.80 ± 1.71	0.959		
	UV spot	×100	Control diet	11	2.51 ± 1.64	2.64 ± 1.81	0.985	3.25 ± 2.71	0.630	0.524	0.516
			Test diet	11	2.32 ± 1.52	2.56 ± 1.66	0.912	2.66 ± 1.59	0.834		
	Wrinkle	×100	Control diet	11	2.79 ± 2.28	2.86 ± 2.75	0.996	2.77 ± 1.98	1.000	0.946	0.387
			Test diet	11	3.54 ± 3.02	3.55 ± 2.66	1.000	3.09 ± 2.62	0.900		
Color difference analysis	L*	—	Control diet	11	61.77 ± 2.34	62.39 ± 2.56	0.774	62.86 ± 2.39	0.474	0.911	0.668
			Test diet	11	61.88 ± 1.89	62.44 ± 2.15	0.714	62.76 ± 1.63	0.457		
	a*	—	Control diet	11	7.01 ± 1.21	6.75 ± 1.30	0.856	6.74 ± 1.40	0.849	0.287	0.551
			Test diet	11	7.18 ± 1.02	7.32 ± 1.57	0.957	7.09 ± 1.30	0.979		
	b*	—	Control diet	11	17.82 ± 1.60	17.34 ± 1.93	0.778	16.92 ± 2.14	0.444	0.603	0.226
			Test diet	11	18.01 ± 1.96	17.75 ± 2.26	0.941	17.69 ± 2.13	0.912		
	Melanin Index	—	Control diet	11	1.04 ± 0.17	0.99 ± 0.21	0.772	0.94 ± 0.21	0.409	0.749	0.248
			Test diet	11	1.05 ± 0.15	1.01 ± 0.18	0.780	0.99 ± 0.16	0.624		
	Hb Index	—	Control diet	11	0.92 ± 0.15	0.92 ± 0.17	1.000	0.95 ± 0.18	0.904	0.396	0.626
			Test diet	11	0.94 ± 0.19	0.98 ± 0.24	0.855	0.94 ± 0.20	0.998		
	Hb SO ₂ Index	—	Control diet	11	56.45 ± 6.11	57.02 ± 7.57	0.968	58.82 ± 5.20	0.593	0.036	0.152
			Test diet	11	56.49 ± 5.67	60.23 ± 3.95	0.169	61.25 ± 5.56	0.068		
Moisture content (%)	Moisture content	Apex of left cheek	Control diet	11	63.57 ± 6.77	60.72 ± 8.61	0.545	59.05 ± 5.54	0.247	0.534	0.344
			Test diet	11	59.71 ± 3.73	54.81 ± 6.89	0.093	57.87 ± 5.93	0.671		
Skin viscoelasticity	R2	Medial aspect of right upper arm	Control diet	11	0.81 ± 0.03	0.80 ± 0.06	0.640	0.80 ± 0.04	0.678	0.842	0.465
			Test diet	11	0.81 ± 0.05	0.80 ± 0.05	0.761	0.81 ± 0.04	0.967		
	R7	Medial aspect of right upper arm	Control diet	11	0.60 ± 0.05	0.56 ± 0.06	0.250	0.57 ± 0.06	0.534	0.849	0.488
			Test diet	11	0.59 ± 0.06	0.56 ± 0.08	0.426	0.59 ± 0.05	0.944		
	R2	Left cheek	Control diet	11	0.69 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.830	0.75 ± 0.06	0.129	0.563	0.089
			Test diet	11	0.73 ± 0.07	0.72 ± 0.05	0.995	0.72 ± 0.06	0.986		
R7	Left cheek	Control diet	11	0.33 ± 0.06	0.35 ± 0.04	0.570	0.38 ± 0.06	0.098	0.926	0.212	
		Test diet	11	0.33 ± 0.06	0.35 ± 0.04	0.453	0.34 ± 0.05	0.714			

Abbreviations: 8OHdG, 8-hydroxydeoxyguanosine

考察

難消化性デキストリンには食後高血糖を抑制する作用がある。混合ハーブエキスは、これまでに *in vitro* 実験系、糖尿病誘発ラット、ヒト RCT にて AGEs 生成抑制作用が認められている^{5,10)}。甜茶抽出物には *in vitro* 試験系において AGEs 生成抑制作用が認められている⁹⁾。本試験の目的は、糖化ストレスが高めの閉経後女性 22 名を対象として、試験品を 12 週間連続で摂取したときの抗糖化作用と安全性を検証することであったが、試験品摂取期間を 8 週間に短縮し、残り 4 週間を wash-out 期間とした。本試験における脱落者は 23 名中 1 名 (4.3%) であったが、重篤な有害事象は認められなかった。

被験者全例の解析では糖化ストレス指標のうち群間有意差を認めた項目はなかった。しかし、食後 60 分の血糖値が 150mg/dL 以上であった 17 名を対象としたサブクラス解析では、試験品の摂取により角層 CML の有意な改善を認めた (群間有意差 $p < 0.05$)。また、ペントシジンは対照群で変化なく、試験品群で低下したが、群間解析で有意差を認めなかった。これらは AGEs 蓄積抑制作用の可能性を裏付ける所見である。今回用いたテープストリッピングによる角層 CML 測定²⁰⁾は、非侵襲的に皮膚糖化ストレス指標を評価する方法として期待できる。

試験群では血中 3DG、CML、皮膚 AGEs 沈着量に有意な変化がなかった。既報ではサブクラス解析で血中 CML の有意な改善を認めている¹⁰⁾。この違いは混合ハーブエキスの摂取量が既報^{10,12)}で 600mg/日、本試験で 100mg/日と今回の量が少ないことが考えられた。

糖化ストレス指標以外では、全体解析で、試験群の AST (GOT) の有意な低下がみられた (群間有意差 $p = 0.029$)。著者らのこれまでの報告では、バルサミコ酢 (15mL) 摂取時にも同様に GOT 前値 25.9 ± 13.7 U/L から 8 週間後 20.7 ± 6.0 U/L (-13.0% , $p = 0.040$, $n = 20$) への低下所見

が認められている²⁵⁾。これらの違いには、米酢あるいはバルサミコ酢の共通成分である酢酸による効能の可能性がある。酢酸リンゲルの投与は蛋白異化^{33,34)}、代謝性アシドーシス^{35,36)}を抑制する作用があることから、糖化ストレスが強くアシドーシス傾向のある者、乳酸が多めの者には酢酸補充は理にかなっている。

試験品の成分である食用酢については長期間にわたる食経験があり、今回の試験において示された如く安全性については問題ないと考えられる。食用酢を一般的な量 (20 ~ 100mL、酢酸として 150 ~ 750mg) を飲用しても特に有害事象の報告はない³⁷⁻³⁹⁾。また高用量の食酢 (300mL、酢酸として 2250mg) を 4 週間摂取した報告においても重篤な有害事象は認められてない⁴⁰⁾。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⁴¹⁾、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

糖化ストレスが高めの者において、試験品の摂取が糖化ストレス指標である皮膚角層 CML 量を軽減する可能性が示唆された。また安全性の面からも特に問題なく、機能的食品としても期待できると思われた。

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) Fujii N. D-amino acid in elderly tissues. *Biol Pharm Bull*. 2005 ; 28 : 1585-1589.
- 4) 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 : 165-173.
- 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) Kitano H, Yagi M, Nomoto K, et al. Research on the inhibitory effect of edible purple chrysanthemum on generation of advanced glycation end products (AGEs). *New Food Industry*. 2011 ; 53 : 1-10. (in Japanese)
- 7) Yagi M, Nomoto K, Hori M, et al. The Effect of edible purple chrysanthemum extract on advanced glycation end products generation in skin: a randomized controlled clinical trial and *in vitro* study. *Anti-Aging Medicine*. 2012 ; 9 : 61-74.
- 8) Hori M, Yagi M, Nomoto K, et al. Effect of kumaizasa (*Sasa senanensis* Rehder) on the inhibition of advanced glycation end products (AGEs) formation. *The Science and Engineering Review of Doshisha University*. 2011 ; 52: 61-67. (in Japanese)
- 9) 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 Medicine*. 2012 ; 9 : 135-148.

- 10) 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.
- 11) 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 Medicine*. 2013 ; 10 : 21-35.
- 12) 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.
- 13) Tamura T, Yagi M, Nomoto K, et al. Anti-glycation effect of a novel herbal remedy made of mixed herbal extract and two crudes: Short and long term effect. *The Science and Engineering Review of Doshisha University*. 2012 ; 52 : 244-252. (in Japanese)
- 14) Iwabayashi M, Fujioka N, Nomoto K, et al. Efficacy and safety of eight-week treatment with astaxanthin in individuals screened for increased oxidative stress burden. *Anti-Aging Medicine*. 2009 ; 6 : 15-21.
- 15) Yonei Y, Kitano T, Ogura M, et al. Effects of health food containing Cistanche deserticola extract on QOL and safety in elderly: An open pilot study of 12-week oral treatment. *Anti-Aging Medicine*. 2011 ; 8 : 7-14.
- 16) Takada H, Okino K, Niwa Y. An evaluation method for heart rate variability by using acceleration plethysmography. *Health Evaluation & Promotion (Sogokenshin)*. 2004 ; 31 : 547-551.
- 17) Ushiroyama T, Kajimoto Y, Sakuma K, et al. Assessment of chilly sensation in Japanese women with laser doppler fluxmetry and acceleration plethysmogram with respect to peripheral circulation. *Bulletin of the Osaka Medical College*. 2005 ; 51 : 76-84.
- 18) Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, et al. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res*. 2007 ; 30 : 219-228.
- 19) 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 Medicine*. 2012 ; 9 : 119-124.
- 20) Kamitani Y, Yagi M, Nomoto K, et al. Non-invasive collection of stratum corneum samples by a tape-stripping technique. *Anti-Aging Medicine*. 2013 ; 10 : 55-59.
- 21) Floyd RA, Watson JJ, Wong PK, et al. Hydroxyl free radical adduct of deoxyguanosine: sensitive detection and mechanisms of formation. *Free Radic Res Commun*. 1986 ; 1 : 163-172.
- 22) Toyokuni S, Tanaka T, Hattori Y, et al. Quantitative immunohistochemical determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by a monoclonal antibody N45.1: its application to ferric nitrilotriacetate-induced renal carcinogenesis model. *Lab Invest*. 1997 ; 76 : 365-374.
- 23) Morrow JD, Awad JA, Kato T, et al. Formation of novel non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) in carbon tetrachloride hepatotoxicity. An animal model of lipid peroxidation. *J Clin Invest*. 1992 ; 90 : 2502-2507.
- 24) Milne GL, Morrow JD. Isoprostanes and related compounds: update 2006. *Antioxid Redox Signal*. 2006 ; 8 : 1379-1384.
- 25) Yonei Y, Takahashi Y, Matsushita K, et al. Double blind study of health claims for food containing extract of kabanoanatake (*Chaga: Fuscoporia obliqua*) (RCT: randomized controlled trial). *Anti-Aging Medicine*. 2007 ; 4 : 1-10.
- 26) Yu CS, Yeung CK, Shek SY, et al. Combined infrared light and bipolar radiofrequency for skin tightening in Asians. *Lasers Surg Med*. 2007 ; 39 : 471-475.
- 27) Fujioka N, Hibino S, Wakahara A, et al. Effects of various soap elements on skin. *Anti-Aging Medicine*. 2009 ; 6 : 109-118.
- 28) Yonei Y, Ashigai H, Ogura M, et al. Effect of consumption of a cassis polysaccharide-containing drink on skin function: a double blind randomized controlled trial of 9-week treatment. *Anti-Aging Medicine*. 2012 ; 9 : 34-42.
- 29) Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1996 ; 35 : 381-387.
- 30) Rennekampff HO, Rabbels J, Pfau M, et al. Evaluating scar development with objective computer-assisted viscoelastic measurement. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr*. 2002 ; 119 : 749-755. (in German)
- 31) Dobrev H. Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Res Technol*. 2005 ; 11 : 120-122.
- 32) Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci*. 2003 ; 25 : 45-53.
- 33) Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, Funaki K, Takahashi S, Sakamoto S. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth*. 2010 ; 24 : 426-431.
- 34) Sawada A, Yoshikawa Y, Yamauchi M, et al. Efficacy of glucose infusion for the inhibition of breakdown of fat tissue and muscle protein under remifentanyl anesthesia. *The Japanese Journal of Anesthesiology*. 2012 ; 61 : 358-363. (in Japanese)
- 35) Toyosaki M, Hattori Y, Ishikawa T, et al. Influence of difference in the filler between lactated and acetated Ringer's solutions. *The Journal of Extra-corporeal Technology*. 2000 ; 27 : 23-26. (in Japanese)
- 36) Shintaku H, Fujioka H, Miyata M, et al. Cases of 3 children with liver-type glycogenosis with hyperlacticacidemia in whom the acetated Ringer's solution (Veen-3G Inj.) was effective for supporting water, electrolytes and energy. *Medical Consultation & New Remedies (Shinryo To Shinyaku)*. 2005 ; 42 : 265-267. (in Japanese)
- 37) 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)
- 38) 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)
- 39) 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 (Shinyaku To Rinsho)*. 2009 ; 58 : 132-144. (in Japanese)
- 40) Fushimi T, Kishi M, Oshima Y, et al. Investigation of safety of drinks containing vinegar. *Living and Health Association (Seikatsu Eisei)*. 2005 ; 49 : 267-278. (in Japanese)
- 41) Fujii A. Effect of an organic acid mixture on demineralization of enamel. *Pediatric Dental Journal*. 1990 ; 28 : 64-74. (in Japanese)