

*Original article***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**Yoshikazu Yonei¹⁾, Masayuki Yagi¹⁾, Umenoi Hamada¹⁾, Ikuo Imamura²⁾,
Sumie Okamura³⁾, Kazushi Yamamoto³⁾, Motonobu Matsumoto⁴⁾

- 1) Anti-Aging Medical Research Center/Anti-Glycation Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyotanabe, Kyoto
- 2) Senrigaoka Kyouritu Clinic, Settsu, Osaka
- 3) New Material Utilization Business Development Project, Sunstar Inc., Takatsuki, Osaka
- 4) Research & Development Division, Health & Beauty Business Department, Sunstar Inc., Takatsuki, Osaka

Glycative Stress Research 2015; 2 (2): 80-100

(c) Society for Glycation Stress Research

(原著論文)

**米糠・米糠油添加「機能性豆乳飲料」摂取による抗糖化作用確認試験：
プラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較法**米井嘉一¹⁾、八木雅之¹⁾、浜田梅乃井¹⁾、今村育男²⁾、岡村寿美恵³⁾、山本和司³⁾、松本元伸⁴⁾

- 1) 同志社大学大学院生命医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、京都府京田辺市
- 2) 医療法人 千里丘協立診療所、大阪府摂津市 (Senrigaoka Kyouritu Clinic)
- 3) サンスター株式会社新規素材活用事業開発PJ、大阪府高槻市
- 4) サンスター株式会社ヘルス&ビューティー事業部研究開発部、大阪府高槻市

抄録

【目的】試験品として「米糠及び米糠油配合豆乳飲料」を12週間連続摂取した時の糖化ストレスへの影響についてプラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較法にて検討した。特に可溶性 RAGE (soluble receptor for advanced glycation end product: sRAGE)、endogenous secretory RAGE [esRAGE] の変動についても検討した。

【方法】糖化ストレスの強い (AGE Reader にて autofluorescence [AF] 2.0 以上) 女性 (平均年齢 47.24 ± 7.24 歳) を対象として、対照群 (プラセボとして豆乳飲料摂取) 11 例、試験群 (試験品摂取: 米糠 8.2 g/日、米糠油 2.7 g/日) 12 例の 2 群に分けた。プラセボ及び試験品を12週間摂取し、皮膚弾力性 (Cutometer 使用)、皮膚 AF 値、血中糖化ストレス関連指標 (カルボキシメチルリジン [CML]、sRAGE、esRAGE)、色差計による皮膚色調を測定した。

【結果】群間比較で有意差を認めた項目は、全例解析で CML の低下、皮膚弾力性指標 R6 の改善が認められ、BMI 25 以上の者に限定したサブクラス解析においては血糖上昇ならびに皮膚弾力性指標 R7 の下がり方が緩徐であった。群間有意差はなかったものの、試験群のみで有意に改善した項目は、HbA1c 低下、sRAGE 増加、esRAGE 増加、皮膚色差測定による上腕 Melanin Index の改善であった。試験期間中及び終了後に有害事象は認めなかった。

【結語】試験品の摂取により糖代謝が改善し、血中 CML 量及び皮膚弾力性を有意に改善することが示された。試験品摂取によりデコイ受容体として期待される esRAGE を有意に増加することが示され、糖化ストレスを軽減する可能性が示唆された。

KEY WORDS: 米糠、米糠油、蛋白糖化最終生成物 (advanced glycation end products)、糖化ストレス

はじめに

日本の主食の米からは米糠、米糠油など様々な副産物が得られる。米糠は、玄米を搗精（精白）して白米を製造する際に副生する米の果皮、種皮、外胚乳、糊粉層などであり、油分、蛋白質、無機質、ビタミン B 群（特に B1）が豊富であることが知られている¹⁻⁷⁾。米糠油は、米糠から抽出される植物油である。脂肪酸組成に占めるオレイン酸の比率が高いことと、ビタミン E を多く含み、加熱による酸化が起きにくいことが特徴として挙げられる⁸⁾。

先行の *in vitro* 試験では、米糠を粉体化した機能性素材である「ハイブレフ™」（サンブラン株式会社、山形県天童市）について、グルコース-ヒト血清アルブミン（HSA）の反応により生成される蛋白糖化最終生成物（advanced glycation end products: AGEs）に対するハイブレフ抽出物の阻害作用試験で、熱水抽出物、エタノール抽出物の両サンプルともに濃度依存的に蛍光性 AGEs の生成阻害効果が認められ、抗糖化活性を有していた⁸⁾。今回の試験では豆乳飲料に米糠及び米糠油を付加した食品を試験品とし、糖化ストレスの観点からヒトへの作用に関する検討を行った。

方法

対象

35歳以上60歳未満の健康的な日本人女性で、①血糖値もしくは HbA1c の値が高いと指摘されたことがある方、②両親、近親者に糖尿病患者がいる方、③腹囲が 90 cm 以上ある方を参加優先項目に設定し、募集した。被験者の選択は、以下の通り実施した。試験の説明を行い、文書にて試験参加への同意を取得した被験者(67名)に対し、スクリーニング検査として皮膚 AGEs 沈着量測定、血中 HbA1c 測定を実施し、皮膚 AGEs 沈着量 2.0 (50歳の平均値に相当 = 糖化年齢 50歳) 以上で HbA1c 値の上位 25名を選抜した。ただし、実年齢より糖化年齢が低い方、すなわち皮膚 AGEs 沈着量が実年齢平均値より低い例、は除外した。被験者候補を確定するにあたり、試験責任医師が下記の選択・除外基準に従った。すなわち、①喫煙習慣のある方、②平均睡眠時間が5時間未満の方、③抗糖化食品及び抗糖化

化粧品をすでに常用されている方、④血糖値対策食品をすでに常用されている方、⑤豆乳飲料、米糠、米糠油をすでに常用されている方、これらを主原料とした健康食品を常用されている方、⑥食物及び食材アレルギーのある方（特に大豆アレルギー）、⑦その他試験責任医師が不適当と判断した方は除外した。

試験デザイン

試験デザインは、試験に組み入れられ試験食品の摂取が開始された被験者の最大解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）25例を対照群（12例）、試験群（13例）の2群に分けたプラセボ対照ランダム化単盲検並行群間比較法（randomized clinical trial: RCT）とした。対照群で対照品（プラセボ）、試験群では試験品を12週間投与した。この期間に4回（0週、4週、8週、12週）の状態観察日を設定し、0、8、12週に血液尿検査及び皮膚機能検査を行った。

被験者は試験品または対照品を1日1回195gの飲料1本を夕食の食前に摂取した。食事を摂取しない場合も、試験品のみ摂取した。また試験品の摂取忘れを当日中に気が付いた場合は、速やかに摂取した。摂取率は対照群99.8%、試験群98.5%、全群平均は99.1%であった。

試験期間は2013年9月～2013年12月とした。本試験は医療法人 千里丘協立診療所、(大阪府摂津市)にて行った。被験者に対し試験目的、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。途中で試験をとりやめてもなんら不利益を受けないこととした。

試験品

今回の試験品は「米糠 + 米糠油」食品とした。試験品及び対照品（プラセボ）はサンスター株式会社（Sunstar Inc.）(大阪府高槻市)より提供を受けた。各成分の1日摂取量を **Table 1** に示した。試験品と対照品の組成の違いを **Table 2** に示した。試験群では米糠摂取量 8.2 g/日、米糠油摂取量 2.7 g/日、対照群の米粉摂取量 2.0 g/日、コーン油摂取量 5.5 g/日であった。

本試験品について、以下の方法で安全性を確認した。試験品に配合される成分には、十分な食経験があり、安全な食品である。関与成分も試験品中には安全性試験で確認し

た量より低減されている。また、関与成分の代わりに対照品に配合された米粉・コーン油は広く食品に使用されており、重篤な有害事象の報告はない。また試験品は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を行った。出荷基準は以下の通りとしており、食品としての安全性を担保している。試験品性状：ほぼ均質な乳褐色の液体であること、対照品性状：ほぼ均質な乳色の液体であることとして、両者とも大腸菌群：陰性、一般細菌：0個/ml、カビ・酵母：0個/mlであることを確認した。また先行試験として試験品16g/日、12週間摂取し（被験者数13名）、試験食に起因する有害事象がないことを確認した（サンスター社内資料）。また、試験品20g/日、8週間摂取し（被験者数8名）、肝機能、一般血液検査に変化がなかったことを確認した（サンスター社内資料）。

Table 1. The estimated daily intake of ingredients/nutrients of the test and control diets

	Test diet (195 g)	Control diet (placebo) (195 g)
Calorie (kcal)	109	110
Protein (g)	3.4	2.1
Fat (g)	4.8	6.5
Carbohydrates (g)	9.5	9.6
Dietary fiber (g)	6.4	1.1
Solid soybean	3.5	3.5

Table 2. Compositions of the test and control diets

Test diet	Control diet
Soymilk	Soymilk
Rice bran	Rice flour
Rice bran oil	Corn oil
Indigestible dextrin	—
Honey	Honey
Isomaltooligosaccharide	Isomaltooligosaccharide
Maltitol	Maltitol
Sucralose	Sucralose
Emulsifier	Emulsifier
Stabilizer (polysaccharide thickener)	Stabilizer (polysaccharide thickener)

The control diet is formulated with rice flour and corn oil, rather than rice bran, rice bran oil and indigestible dextrin, as contained in the test diet.

検査方法

抗加齢 QOL 共通問診票 (AAQol)

自覚症状の評価は、「身体の症状」と「心の症状」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^{8,9)}。

身体計測値

身長 (cm)、体重 (kg)、体組成 (体脂肪率、脂肪量、除脂肪量、筋肉量、基礎代謝量)、収縮期及び拡張期血圧 (mmHg)、脈拍 (/分) について身体計測を行った。体組成は WELL SCAN 500 (キヤノンライフケアソリューションズ株式会社 [Canon Lifecare Solutions Inc.]、大阪市中央区) を用いて測定した。

血液生化学検査

一般血液生化学検査として以下の項目を測定した。血液学検査：白血球数、赤血球数、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球像、血小板数。生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 γ -GTP、尿素窒素 (BUN)、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)、クレアチニン (CRE)、尿酸 (UA)、ナトリウム (Na)、クロール (Cl)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、鉄 (Fe)、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)、空腹時血糖 (fasting plasma glucose: FPG)、HbA1c [JDS] [NGSP]、インスリン (immunoreactive insulin: IRI)、グリコアルブミン。AGEs 及びその中間体：カルボキシメチルリジン (CML)、ペントシジン、3-デオキシグルコソン (3DG)。血清中の可溶性 AGE 受容体 (soluble receptor for AGE: sRAGE) は Human RAGE Quantikine ELISA Kit DRG00 (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)、内因性可溶性 AGE 受容体 (endogenous secreted RAGE: esRAGE) は esRAGE Human ELISA Kit K1009-1 (B-Bridge International Inc., Cupertino, CA, USA) を用いて測定した。3DG 以外の項目は LSI メディエンス株式会社 (東京都港区) にて、3DG は株式会社エスアールエル (東京都八王子市) にて測定した。

皮膚 AGEs 蛍光測定

糖化の指標として皮膚 AGEs 沈着量を、AGE Reader™ (DiagnOptics, Groningen, Netherlands) を用いて評価した¹⁰⁻¹¹⁾。本法は、皮膚組織へ蓄積した AGEs が紫外線照射により励起されて特有の蛍光 (auto fluorescence; AF) を発する性質があることを利用した、非侵襲的評価法である。糖尿病患者、透析患者に対する皮膚生検の検討から、皮膚 AF は蛍光性のペントシジン、非蛍光性の CML などの代

表的な AGEs の皮膚における蓄積量とよく相関することが確認されている。被検者は、既報の如く¹²⁾、頬杖をついた姿勢をとり、右上腕内側部の肘から約 10 cm の部位にて、同一個所で AF 強度を 3 回測定し、結果はその平均値として表した。

角層 CML 測定

テープストリッピング法を用いて採取した角層よりタンパク質を抽出し、CML 量、タンパク量を測定した¹³⁾。CML は、N^ε-(carboxymethyl) lysine ELISA Kit CY8066 (CircuLex, Inc, Nagano, Japan) を用いて測定した。角層採取部位は右上腕内側部 (肘頭から片側へ約 10 cm) とした。

皮膚弾力性検査

皮膚弾力性は既報の如く¹⁴⁻¹⁶⁾、Cutometer (DUAL MPA580, Courage+Khazaka, Cologne, Germany)¹⁷⁻¹⁹⁾ を用いて測定した。単回吸引法により測定部位周辺を 5 回測定。弾力性指標 R2 を基準とした最上値・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。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)、右上腕内側部 (肘頭から肩側へ約 10 cm) とした。

皮膚色差測定

皮膚の色差は既報の如く²⁰⁾、分光測色計 (CM-600d, Konica Minolta Inc., 東京都千代田区) を用いて測定した。測定箇所中心部位を 5 回測定、指標として L* 値を基準とした最上値・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。測定部位は左頬 (耳朶下と唇端の中心部位) 及び右上腕内側 (肘頭から肩側へ約 10 cm) とした。

以上すべての皮膚評価項目は、測定部位の洗浄、洗顔後、恒温恒湿室 (温度 21 °C、湿度 50%) にて 20 分間の馴化後に測定を施行した。

統計解析

結果は平均値 ± 標準偏差で示した。抗加齢 QOL 共通問診票については、摂取前、摂取 4 週後、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後の前後比較として Dunnett の検定を行った。群間比較については、摂取前を基準とした変化量と、変化率をもとに対応のない t 検定を行った。測定項目については、摂取前、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後の前後比較として Dunnett の検定を行った。群間比較については、摂取前を基準とした変化量と、変化率をもとに対応のない t 検定を行った。統計解析には、統計解析ソフト SPSS Statistics 20.0 (日本アイ・ビー・エム株式会社、東京都中央区) を用いた。両側検定で危険率 5% 未満を有意差ありとした。

倫理基準

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及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、「医療法人 千里丘協立診療所」(大阪府摂津市) において実施した。東京シナジークリニック (東京都中央区) にて試験審査委員会を開催し、試験の倫理性及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。本研究の登録番号は UMIN #000017141 であった。

結果

解析対象集団

本試験に登録され試験食品を摂取した FAS は 25 名 (47.2 ± 7.2 歳) であった。試験期間中に試験を中止した被験者が対照群で 1 名発生したため、試験完了被験者は 24 名であった。服用サプリメントが多種であった被験者 1 名 (対照群) を解析対象から除外し、試験実施計画書に適合した解析対象者 (Per-Protocol Set; PPS) 23 名を有効性の解析対象とした。

抗加齢 QOL 共通問診票

抗加齢 QOL 共通問診票の解析結果を [Table 3, 4](#) に示した。

試験群のみで摂取後に改善した項目は、身体の症状の「汗をかきやすい」12W ($p = 0.038$)、肌の症状の「化粧のりがわるい」スコアの 8W ($p = 0.037$) であった。いずれも群間有意差はなかった。

対照群に比べ試験群で改善がみられ、群間有意差を認めた項目は生活習慣「運動」スコアで、4W の変化量 ($p = 0.029$)、8W の変化量 ($p = 0.007$) 及び変化率 ($p = 0.014$)、12W の変化量 ($p = 0.036$) 及び変化率 ($p = 0.032$) であった。

インスリン抵抗性評価

インスリン抵抗性項目の解析結果を [Table 5](#)、サブクラス解析の結果を [Table 6](#) に示した。

PPS ($n = 23$) を対象とした全体解析では、試験群で摂取後に改善した項目は、HbA1c [JDS] の 8W ($p = 0.015$)、HbA1c [NGSP] の 8W ($p = 0.009$) であったが、群間有意差はなかった。

体格指数 (body mass index: BMI) 25 以上 (軽度肥満の判定値) の者 ($n = 19$) としたサブクラス解析では、試験群で摂取後に改善した項目は HbA1c [JDS] の 8W ($p = 0.025$)、HbA1c [NGSP] の 8W ($p = 0.015$) であった。試験群、対照群のいずれも 8W の空腹時血糖の上昇を認め、特に対照群で 8W の空腹時血糖の値が有意に上昇しており、群間比較において有意差がみられた (8W の変化量 $p = 0.023$ 、8W の変化率 $p = 0.023$)。

Parameter	Unit	Group	n	0w		4w		8w		Inter-group analysis by change values			Inter-group analysis by % change			Inter-group analysis by measured values					
				Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	4w	8w	12w	4w	8w	12w	0w	4w
Epigastralgia		Test group	12	1.58 ± 0.67		1.58 ± 0.79	1.000	1.58 ± 1.00	1.000	1.75 ± 0.87	0.717	1.000	0.708	0.801	0.726	0.527	0.583	0.271	0.263	0.546	0.312
		Control	11	1.27 ± 0.65		1.27 ± 0.47	1.000	1.36 ± 0.67	0.924	1.36 ± 0.92	0.924										
Liable to catch colds		Test group	12	1.58 ± 0.67		1.92 ± 0.79	0.438	1.83 ± 1.03	0.651	2.08 ± 1.08	0.149	0.855	0.568	0.624	0.962	0.363	0.337	0.095	0.152	0.618	0.710
		Control	11	1.18 ± 0.40		1.45 ± 0.69	0.738	1.64 ± 0.81	0.376	1.91 ± 1.14	0.083										
Coughing and sputum		Test group	12	1.33 ± 0.65		1.92 ± 0.90	0.143	2.25 ± 0.97	0.011	2.33 ± 0.89	0.006	0.390	0.075	0.260	0.199	0.082	0.272	0.498	0.814	0.196	0.502
		Control	11	1.55 ± 0.82		1.82 ± 1.08	0.631	1.73 ± 0.90	0.845	2.00 ± 1.41	0.247										
Diarrhea		Test group	12	1.42 ± 0.51		1.83 ± 0.58	0.248	1.67 ± 0.89	0.633	1.50 ± 0.67	0.976	0.173	0.944	0.502	0.050	0.880	0.263	0.271	0.744	0.407	0.708
		Control	11	1.73 ± 0.79		1.73 ± 0.90	1.000	2.00 ± 1.00	0.401	1.64 ± 1.03	0.942										
Constipation		Test group	12	1.75 ± 0.97		2.08 ± 1.16	0.363	1.50 ± 0.67	0.585	1.83 ± 1.03	0.970	0.610	0.090	0.979	0.384	0.197	0.590	0.598	0.856	0.119	0.645
		Control	11	2.00 ± 1.26		2.18 ± 1.40	0.689	2.27 ± 1.49	0.393	2.09 ± 1.58	0.941										
Hair loss		Test group	12	2.25 ± 0.97		2.33 ± 0.89	0.970	2.42 ± 0.79	0.818	2.33 ± 0.78	0.970	0.288	0.214	0.226	0.348	0.262	0.256	0.567	0.672	0.546	0.472
		Control	11	2.00 ± 1.10		2.55 ± 1.44	0.276	2.64 ± 0.92	0.173	2.73 ± 1.68	0.103										
Gray hair		Test group	12	2.75 ± 0.97		3.08 ± 1.38	0.270	3.00 ± 1.13	0.492	2.92 ± 1.31	0.762	0.443	0.708	0.757	0.616	0.923	0.576	0.481	0.860	0.378	0.443
		Control	11	3.09 ± 1.30		3.18 ± 1.25	0.965	3.45 ± 1.29	0.318	3.36 ± 1.43	0.541										
Headache		Test group	12	1.75 ± 0.62		2.17 ± 0.94	0.046	2.17 ± 0.72	0.046	2.33 ± 0.89	0.004	0.049	0.130	0.021	0.057	0.165	0.018	0.248	0.495	0.434	0.200
		Control	11	2.18 ± 1.08		1.91 ± 0.83	0.708	1.91 ± 0.83	0.708	1.82 ± 0.98	0.510										
Dizziness		Test group	12	1.50 ± 0.67		1.67 ± 0.89	0.515	1.58 ± 0.79	0.887	1.50 ± 0.80	1.000	0.701	0.506	0.307	0.510	0.298	0.242	0.633	0.559	0.904	0.894
		Control	11	1.36 ± 0.67		1.45 ± 0.82	0.867	1.55 ± 0.69	0.466	1.55 ± 0.82	0.466										
Tinnitus		Test group	12	1.25 ± 0.45		1.17 ± 0.39	0.619	1.17 ± 0.39	0.619	1.08 ± 0.29	0.124	0.172	0.952	0.093	0.187	0.830	0.098	0.357	0.142	0.307	0.113
		Control	11	1.55 ± 0.93		1.64 ± 0.92	0.747	1.45 ± 0.82	0.747	1.64 ± 1.12	0.747										
Hearing difficulty		Test group	12	1.67 ± 0.65		2.00 ± 0.74	0.265	1.50 ± 0.67	0.758	1.67 ± 0.98	1.000	0.105	0.610	0.741	0.066	0.610	0.981	0.044	0.004	0.076	0.274
		Control	11	1.18 ± 0.40		1.18 ± 0.40	1.000	1.09 ± 0.30	0.721	1.27 ± 0.65	0.721										
Lumbago		Test group	12	2.25 ± 0.97		2.25 ± 1.14	1.000	2.25 ± 1.14	1.000	2.50 ± 1.38	0.541	0.359	0.741	0.592	0.407	0.899	0.393	0.481	0.899	0.411	0.809
		Control	11	1.91 ± 1.30		2.18 ± 1.40	0.613	1.82 ± 1.33	0.973	2.36 ± 1.29	0.229										
Arthralgia		Test group	12	1.58 ± 0.79		1.92 ± 0.79	0.501	2.00 ± 0.74	0.327	2.08 ± 1.16	0.198	0.640	0.242	0.315	0.226	0.100	0.146	0.911	0.655	0.236	0.342
		Control	11	1.55 ± 0.82		1.73 ± 1.19	0.561	1.55 ± 1.04	1.000	1.64 ± 1.03	0.903										
Edematous		Test group	12	2.00 ± 0.85		2.25 ± 0.97	0.467	2.00 ± 0.95	1.000	2.08 ± 1.00	0.954	0.106	0.478	0.780	0.297	0.842	0.538	0.602	0.731	0.843	0.447
		Control	11	2.27 ± 1.49		2.09 ± 1.22	0.778	2.09 ± 1.22	0.778	2.45 ± 1.29	0.778										
Easily breaking into a sweat		Test group	12	2.50 ± 1.00		2.08 ± 1.08	0.268	2.08 ± 0.90	0.268	1.83 ± 0.83	0.038	0.576	0.891	0.168	0.984	0.554	0.432	0.435	0.246	0.377	0.087
		Control	11	2.91 ± 1.45		2.73 ± 1.49	0.836	2.55 ± 1.51	0.398	2.73 ± 1.49	0.836										
Frequent urination		Test group	12	1.75 ± 0.75		1.92 ± 0.79	0.763	2.00 ± 0.74	0.495	1.83 ± 0.94	0.959	0.434	0.074	0.612	0.335	0.069	0.516	0.939	0.411	0.043	0.597
		Control	11	1.73 ± 0.65		1.64 ± 0.81	0.948	1.36 ± 0.67	0.215	1.64 ± 0.81	0.948										

Physical symptoms

Parameter	Unit	Group	n	0w		4w		8w		Inter-group analysis by change values			Inter-group analysis by % change			Inter-group analysis by measured values					
				Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	4w	8w	12w	4w	8w	12w	0w	4w	8w	12w
Physical symptoms	Hot flash	Test group	12	1.50 ± 0.67		1.42 ± 0.67	0.935	1.50 ± 0.80	1.000	1.50 ± 0.80	1.000	0.728	0.527	1.000	0.572	0.844	0.686	0.901	0.852	0.708	0.916
		Control	11	1.55 ± 1.04		1.36 ± 0.67	0.767	1.36 ± 0.92	0.767	1.55 ± 1.21	1.000										
	Cold skin	Test group	12	2.17 ± 1.03		2.50 ± 1.09	0.497	2.33 ± 1.07	0.880	2.67 ± 0.89	0.194	0.127	0.345	0.363	0.121	0.244	0.191	0.585	0.421	0.957	0.955
		Control	11	2.45 ± 1.44		2.09 ± 1.30	0.162	2.36 ± 1.57	0.934	2.64 ± 1.57	0.664										
	Get tired easily	Test group	12	2.17 ± 0.72		2.50 ± 1.00	0.255	2.25 ± 0.62	0.956	2.42 ± 0.90	0.476	0.039	0.087	0.475	0.031	0.052	0.766	0.469	0.303	0.720	0.940
		Control	11	2.45 ± 1.13		2.00 ± 1.26	0.175	2.09 ± 1.38	0.329	2.45 ± 1.44	1.000										
Mental symptoms	Irritability	Test group	12	2.42 ± 0.51		2.25 ± 0.75	0.823	2.33 ± 0.78	0.971	2.50 ± 1.00	0.971	0.394	0.470	0.835	0.319	0.396	0.856	0.677	0.787	0.251	0.593
		Control	11	2.27 ± 1.01		2.36 ± 1.21	0.969	1.91 ± 0.94	0.350	2.27 ± 1.01	1.000										
	Easily angered	Test group	12	2.00 ± 0.74		2.08 ± 0.67	0.952	2.25 ± 0.75	0.451	2.33 ± 1.07	0.233	0.498	0.090	0.018	0.592	0.053	0.067	0.799	0.482	0.248	0.127
		Control	11	2.09 ± 0.94		2.36 ± 1.12	0.554	1.82 ± 0.98	0.554	1.64 ± 1.03	0.176										
	Loss of motivation	Test group	12	2.08 ± 0.90		2.33 ± 0.89	0.500	1.83 ± 0.83	0.500	2.33 ± 0.98	0.500	0.944	0.607	0.115	0.831	0.868	0.102	0.612	0.728	0.968	0.063
		Control	11	1.91 ± 0.70		2.18 ± 1.17	0.583	1.82 ± 0.98	0.970	1.55 ± 0.93	0.361										
No feeling of happiness	Test group	12	1.75 ± 0.62		2.00 ± 0.74	0.356	1.67 ± 0.89	0.933	1.83 ± 0.72	0.933	0.944	0.981	0.548	0.808	0.736	0.967	0.939	1.000	0.928	0.506	
	Control	11	1.73 ± 0.79		2.00 ± 1.10	0.584	1.64 ± 0.67	0.970	1.64 ± 0.67	0.970											
Nothing to look forward to in life	Test group	12	1.92 ± 0.79		2.00 ± 0.60	0.959	1.67 ± 0.89	0.500	1.67 ± 0.65	0.500	0.404	0.776	0.708	0.322	0.989	0.340	0.620	0.056	0.332	0.914	
	Control	11	1.73 ± 1.01		1.45 ± 0.69	0.610	1.36 ± 0.50	0.391	1.64 ± 0.67	0.973											
Daily life is not enjoyable	Test group	12	1.58 ± 0.67		2.00 ± 0.60	0.091	1.75 ± 0.62	0.715	1.75 ± 0.75	0.715	0.201	0.291	0.239	0.220	0.245	0.293	0.507	0.359	0.462	0.505	
	Control	11	1.82 ± 0.98		1.73 ± 0.79	0.971	1.55 ± 0.69	0.596	1.55 ± 0.69	0.596											
Lose confidence	Test group	12	1.75 ± 0.62		2.08 ± 1.00	0.417	1.83 ± 0.72	0.976	1.92 ± 1.00	0.846	0.196	0.381	0.182	0.186	0.385	0.205	0.843	0.174	0.338	0.113	
	Control	11	1.82 ± 0.98		1.55 ± 0.82	0.541	1.55 ± 0.69	0.541	1.36 ± 0.50	0.166											
Reluctance to talk with others	Test group	12	1.75 ± 0.75		1.75 ± 0.87	1.000	1.58 ± 0.67	0.850	1.75 ± 0.97	1.000	0.565	0.508	0.784	0.325	0.924	0.813	0.462	0.249	0.895	0.749	
	Control	11	1.55 ± 0.52		1.36 ± 0.67	0.445	1.55 ± 0.69	1.000	1.64 ± 0.67	0.858											
Depressed	Test group	12	1.75 ± 0.75		1.83 ± 0.72	0.925	1.67 ± 0.65	0.925	1.67 ± 0.78	0.925	0.977	0.548	0.331	0.525	0.568	0.406	0.339	0.492	0.669	0.933	
	Control	11	1.45 ± 0.69		1.55 ± 1.21	0.944	1.55 ± 0.69	0.944	1.64 ± 0.92	0.702											
Feeling of uselessness	Test group	12	1.42 ± 0.51		1.67 ± 0.49	0.492	1.50 ± 0.67	0.958	1.83 ± 0.83	0.130	0.017	0.331	0.034	0.018	0.241	0.017	0.215	0.160	0.859	0.211	
	Control	11	1.73 ± 0.65		1.36 ± 0.50	0.066	1.55 ± 0.52	0.513	1.45 ± 0.52	0.208											
Shallow sleep	Test group	12	1.83 ± 1.03		2.08 ± 1.08	0.104	1.75 ± 0.97	0.821	1.83 ± 1.03	1.000	0.285	0.206	0.807	0.489	0.145	0.499	0.968	0.507	0.503	0.863	
	Control	11	1.82 ± 0.75		1.82 ± 0.75	1.000	2.00 ± 0.77	0.802	1.91 ± 1.04	0.967											
Difficulty in falling asleep	Test group	12	1.92 ± 1.00		2.17 ± 1.19	0.492	1.83 ± 1.03	0.958	2.00 ± 1.13	0.958	0.853	0.762	0.326	0.830	0.680	0.456	0.443	0.472	0.618	0.120	
	Control	11	1.64 ± 0.67		1.82 ± 1.08	0.766	1.64 ± 0.81	1.000	1.36 ± 0.67	0.499											
Pessimism	Test group	12	2.17 ± 0.83		2.08 ± 0.67	0.976	1.83 ± 0.58	0.428	2.17 ± 0.94	1.000	0.984	0.200	0.843	0.984	0.272	0.635	0.711	0.699	0.436	0.589	
	Control	11	2.00 ± 1.26		1.91 ± 1.38	0.969	2.18 ± 1.33	0.812	1.91 ± 1.30	0.969											

Parameter	Unit	Group	n	0w		4w		8w		Inter-group analysis by change values			Inter-group analysis by % change			Inter-group analysis by measured values					
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	4w	8w	12w	4w	8w	12w	0w	4w	8w	12w
Lapse of memory		Test group	12	2.67 ± 0.78		2.33 ± 0.78	0.188	2.67 ± 0.65	1.000	2.92 ± 0.79	0.397	0.842	0.741	0.119	0.855	0.680	0.123	0.370	0.507	0.241	0.044
		Control	11	2.36 ± 0.81		2.09 ± 0.94	0.454	2.27 ± 0.90	0.952	2.09 ± 1.04	0.454										
Inability to concentrate		Test group	12	2.25 ± 0.62		2.25 ± 0.75	1.000	2.33 ± 0.78	0.958	2.50 ± 1.00	0.491	1.000	0.780	0.528	0.582	0.473	0.933	0.034	0.074	0.150	0.025
		Control	11	1.64 ± 0.67		1.64 ± 0.81	1.000	1.82 ± 0.87	0.807	1.64 ± 0.67	1.000										
Inability to solve problems		Test group	12	1.83 ± 0.72		2.08 ± 0.79	0.425	1.83 ± 0.58	1.000	1.83 ± 0.83	1.000	0.147	0.527	0.527	0.510	0.590	0.844	0.543	0.037	0.115	0.251
		Control	11	1.64 ± 0.81		1.45 ± 0.52	0.719	1.45 ± 0.52	0.719	1.45 ± 0.69	0.719										
Inability to make judgments readily		Test group	12	1.92 ± 0.79		1.92 ± 0.79	1.000	1.92 ± 0.67	1.000	1.75 ± 0.87	0.696	0.307	0.527	0.966	0.209	0.359	0.877	0.539	0.117	0.204	0.540
		Control	11	1.73 ± 0.65		1.45 ± 0.52	0.409	1.55 ± 0.69	0.702	1.55 ± 0.69	0.702										
Inability to sleep because of worries		Test group	12	1.83 ± 0.83		1.83 ± 0.83	1.000	1.58 ± 0.67	0.397	1.83 ± 0.83	1.000	0.465	0.948	0.811	0.524	0.651	0.935	0.968	0.414	0.895	0.868
		Control	11	1.82 ± 0.98		1.55 ± 0.82	0.610	1.55 ± 0.69	0.610	1.91 ± 1.30	0.973										
A sense of tension		Test group	12	1.83 ± 0.58		1.83 ± 0.72	1.000	1.92 ± 0.79	0.928	2.33 ± 0.65	0.016	1.000	0.636	0.242	0.709	0.876	0.517	0.779	0.852	0.763	0.275
		Control	11	1.91 ± 0.70		1.91 ± 1.14	1.000	1.82 ± 0.75	0.981	2.00 ± 0.77	0.981										
Feeling of anxiety for no special reason		Test group	12	1.58 ± 0.67		1.92 ± 0.79	0.211	1.67 ± 0.65	0.947	1.92 ± 0.90	0.211	0.345	0.731	0.220	0.599	0.818	0.279	0.654	0.246	0.401	0.113
		Control	11	1.45 ± 0.69		1.55 ± 0.69	0.944	1.45 ± 0.52	1.000	1.36 ± 0.67	0.944										
Vague feeling of fear		Test group	12	1.58 ± 0.67		1.50 ± 0.67	0.903	1.42 ± 0.51	0.559	1.42 ± 0.51	0.559	0.979	0.957	0.562	0.928	0.865	0.588	0.683	0.688	0.492	0.904
		Control	11	1.45 ± 0.82		1.36 ± 0.92	0.958	1.27 ± 0.47	0.763	1.45 ± 0.93	1.000										
Stressful		Test group	12	2.58 ± 0.79		2.83 ± 0.83	0.425	2.58 ± 0.79	1.000	2.75 ± 1.06	0.715	0.339	0.479	0.970	0.253	0.230	0.550	0.214	0.651	0.590	0.337
		Control	11	2.09 ± 1.04		2.64 ± 1.21	0.140	2.36 ± 1.12	0.637	2.27 ± 1.27	0.848										

Mental symptoms

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 4, 8, and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in scores from baseline (before diet intake) between groups.

Table 4. Results of AAQoL assessment (lifestyle behavior and skin symptoms)

Parameter	Unit	Group	n	0w		4w		8w		Inter-group analysis by change values			Inter-group analysis by % change			Inter-group analysis by measured values					
				Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	4w	8w	12w	4w	8w	12w	0w	4w	8w	12w		
Smoking	(Cigaretts/day)	Test group	12	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00													
		Control	11	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00													
Frequency of alcohol drinking	(times/week)	Test group	12	1.19 ± 1.93		1.42 ± 1.96	0.518	1.21 ± 1.72	0.999	0.90 ± 1.61	0.330	0.237	0.647	0.758	0.403	0.723	0.303	0.479	0.641	0.522	0.339
		Control	11	1.86 ± 2.55		1.86 ± 2.55	1.000	1.77 ± 2.40	0.955	1.68 ± 2.22	0.747										
Alcohol consumption	(ml/day)	Test group	12	175.00 ± 235.97	247.92 ± 283.74	0.210	218.75 ± 248.89	0.594	220.83 ± 290.34	0.560	0.056	0.586	0.661	0.172	0.912	0.713	0.349	0.703	0.519	0.490	
		Control	11	323.18 ± 454.60	305.00 ± 418.60	0.972	323.18 ± 486.48	1.000	336.36 ± 482.10	0.989											
Converted into ethanol	T (g/day)	Test group	12	3.21 ± 6.10		3.96 ± 6.04	0.488	3.42 ± 5.88	0.974	3.60 ± 6.98	0.865	0.077	0.732	0.815	0.347	0.839	0.937	0.230	0.309	0.282	0.253
		Control	11	9.10 ± 14.40		8.48 ± 12.95	0.968	8.48 ± 13.86	0.968	8.98 ± 14.12	1.000										
Exercise	(dat/week)	Test group	12	1.04 ± 1.48		1.88 ± 2.13	0.025	1.54 ± 1.64	0.247	1.25 ± 1.23	0.830	0.029	0.007	0.036	0.072	0.014	0.032	0.219	0.804	0.786	0.975
		Control	11	2.09 ± 2.42		1.64 ± 2.41	0.289	1.32 ± 2.24	0.032	1.23 ± 2.14	0.015										
Sleeping hours	(hour/day)	Test group	12	6.50 ± 0.64		6.63 ± 0.61	0.755	6.54 ± 0.66	0.986	6.63 ± 0.88	0.755	0.446	0.906	0.961	0.442	0.965	0.987	0.159	0.353	0.134	0.233
		Control	11	6.89 ± 0.63		6.86 ± 0.60	0.992	6.95 ± 0.61	0.842	7.02 ± 0.64	0.409										
Water consumption	(ℓ /day)	Test group	12	1.41 ± 0.44		1.35 ± 0.46	0.825	1.28 ± 0.39	0.317	1.27 ± 0.41	0.267	0.662	0.583	0.450	0.461	0.663	0.273	0.997	0.812	0.689	0.583
		Control	11	1.41 ± 0.44		1.35 ± 0.46	0.825	1.28 ± 0.39	0.317	1.27 ± 0.41	0.267										
VDT working hours	(hour/day)	Test group	12	5.54 ± 2.87		5.33 ± 1.78	0.972	5.83 ± 2.62	0.930	4.92 ± 2.23	0.601	0.314	0.827	0.183	0.614	0.522	0.183	0.846	0.470	0.989	0.424
		Control	11	5.27 ± 3.68		6.09 ± 3.05	0.670	5.82 ± 2.76	0.866	6.00 ± 3.97	0.740										
Concerned about pores		Test group	12	3.25 ± 0.75		3.08 ± 1.00	0.821	2.83 ± 0.83	0.205	2.92 ± 1.08	0.367	0.572	0.911	0.928	0.707	0.962	0.754	0.123	0.288	0.146	0.187
		Control	11	3.91 ± 1.14		3.55 ± 1.04	0.203	3.45 ± 1.13	0.086	3.55 ± 1.13	0.203										
Dry skin		Test group	12	2.42 ± 0.67		2.50 ± 0.52	0.963	2.50 ± 0.80	0.963	2.58 ± 0.67	0.784	0.762	0.793	0.968	0.646	0.578	0.496	0.917	0.910	0.738	0.875
		Control	11	2.45 ± 1.04		2.45 ± 1.21	1.000	2.64 ± 1.12	0.825	2.64 ± 0.92	0.825										
Frequent pimples		Test group	12	2.33 ± 0.78		2.00 ± 0.43	0.219	2.00 ± 0.74	0.219	2.08 ± 0.67	0.434	0.825	0.554	0.462	0.623	0.387	0.382	0.602	0.569	0.236	0.982
		Control	11	2.55 ± 1.13		2.27 ± 1.49	0.634	2.45 ± 1.04	0.975	2.09 ± 0.94	0.249										
Oily face		Test group	12	2.75 ± 0.45		2.58 ± 0.67	0.756	2.33 ± 0.78	0.125	2.25 ± 0.97	0.053	0.088	0.654	0.886	0.122	0.769	0.397	0.244	0.940	0.445	0.216
		Control	11	3.27 ± 1.35		2.55 ± 1.51	0.003	2.73 ± 1.49	0.028	2.82 ± 1.17	0.077										
Itchy skin		Test group	12	1.75 ± 0.75		2.08 ± 0.90	0.183	1.92 ± 0.67	0.688	2.08 ± 0.67	0.183	0.228	0.172	0.399	0.360	0.201	0.520	0.528	0.835	0.804	0.985
		Control	11	2.00 ± 1.10		2.00 ± 1.00	1.000	1.82 ± 1.17	0.741	2.09 ± 1.22	0.953										
Concerned about spots or freckles		Test group	12	3.58 ± 0.67		3.42 ± 1.08	0.860	3.25 ± 0.97	0.448	3.67 ± 0.78	0.978	0.316	0.880	0.021	0.206	0.950	0.015	0.419	0.189	0.634	0.051
		Control	11	3.27 ± 1.10		2.73 ± 1.35	0.087	3.00 ± 1.48	0.557	2.73 ± 1.35	0.087										
Make-up runs easily		Test group	12	2.83 ± 1.03		3.00 ± 0.95	0.710	2.67 ± 0.78	0.710	2.67 ± 0.78	0.710	0.005	0.188	0.043	0.003	0.124	0.029	0.067	0.643	0.486	0.891
		Control	11	3.70 ± 1.06		2.73 ± 1.68	0.002	3.00 ± 1.41	0.025	2.73 ± 1.27	0.002										
Poor complexion		Test group	12	2.17 ± 0.72		2.00 ± 0.85	0.693	2.00 ± 0.60	0.693	2.25 ± 0.87	0.942	0.562	0.268	0.763	0.478	0.238	0.555	0.268	0.619	1.000	0.567
		Control	11	1.82 ± 0.75		1.82 ± 0.87	1.000	2.00 ± 0.89	0.735	2.00 ± 1.18	0.735										

Lifestyle behavior

Skin symptoms

Parameter	Unit	Group	n	0w		4w		8w		Inter-group analysis by change values			Inter-group analysis by % change			Inter-group analysis by measured values					
				Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	4w	8w	12w	4w	8w	12w	0w	4w	8w	12w
Coarse skin		Test group	12	2.08 ± 0.67	1.000	2.08 ± 0.79	1.000	1.92 ± 0.67	0.536	2.08 ± 0.51	1.000	0.527	0.495	0.253	0.497	0.658	0.215	0.539	0.984	0.319	0.785
		Control	11	2.27 ± 0.79	0.793	2.36 ± 1.29	0.965	2.50 ± 0.67	0.156	3.00 ± 0.95	1.000	0.968	0.901	0.490	0.861	0.698	0.467	0.463	0.472	0.406	0.859
Not elastic, not glossy		Test group	12	3.00 ± 0.95	0.860	3.18 ± 1.40	0.837	2.91 ± 1.45	0.233	3.09 ± 1.45	0.617	0.780	0.792	0.045	0.684	0.579	0.038	0.756	0.667	0.669	0.490
		Control	11	3.36 ± 1.36	0.968	2.92 ± 1.24	0.968	2.58 ± 0.67	0.566	2.82 ± 1.66	0.829	2.55 ± 1.44	0.218	0.211	0.475	0.217	0.249	0.387	0.095	0.757	0.251
Concerned about crows feet		Test group	12	2.83 ± 1.03	0.840	2.67 ± 1.07	0.840	2.08 ± 0.67	0.013	2.25 ± 0.62	0.062	0.172	0.172	0.117	0.111	0.169	0.179	0.335	0.950	0.953	0.934
		Control	11	3.00 ± 1.48	0.829	2.67 ± 1.07	0.840	2.08 ± 0.67	0.013	2.25 ± 0.62	0.062	0.172	0.172	0.117	0.111	0.169	0.179	0.335	0.950	0.953	0.934
Frequent exposure to UV		Test group	12	2.83 ± 0.72	0.840	2.67 ± 1.07	0.840	2.08 ± 0.67	0.013	2.25 ± 0.62	0.062	0.172	0.172	0.117	0.111	0.169	0.179	0.335	0.950	0.953	0.934
		Control	11	2.73 ± 0.90	0.819	2.18 ± 0.87	0.119	1.73 ± 0.65	0.002	1.73 ± 0.90	0.002	0.008	0.044	0.006	0.012	0.028	0.002	0.126	0.363	0.698	0.303
Concerned about rough skin		Test group	12	2.58 ± 1.00	0.500	2.33 ± 0.78	0.500	2.33 ± 0.89	0.500	2.50 ± 1.17	0.959	0.172	0.172	0.117	0.111	0.169	0.179	0.335	0.950	0.953	0.934
		Control	11	3.09 ± 1.45	0.031	2.36 ± 1.43	0.031	2.36 ± 1.50	0.031	2.55 ± 1.44	0.130	0.008	0.044	0.006	0.012	0.028	0.002	0.126	0.363	0.698	0.303
Bags under eyes		Test group	12	2.08 ± 0.51	0.132	2.17 ± 0.83	0.975	2.17 ± 0.83	0.975	2.42 ± 1.08	0.412	0.008	0.044	0.006	0.012	0.028	0.002	0.126	0.363	0.698	0.303
		Control	11	2.82 ± 1.40	0.073	2.09 ± 1.22	0.073	2.00 ± 1.18	0.039	1.91 ± 1.22	0.020	0.015	0.109	0.018	0.037	0.343	0.229	0.244	0.963	0.891	0.847
Dull skin		Test group	12	2.83 ± 1.03	0.940	2.75 ± 0.87	0.940	2.58 ± 0.67	0.387	2.92 ± 1.08	0.940	0.015	0.109	0.018	0.037	0.343	0.229	0.244	0.963	0.891	0.847
		Control	11	3.45 ± 1.44	0.007	2.73 ± 1.42	0.007	2.64 ± 1.12	0.002	2.82 ± 1.33	0.019	0.640	0.763	0.835	0.766	0.686	0.993	0.825	0.959	0.965	0.945
Dull, fragile nails		Test group	12	2.33 ± 1.07	0.323	2.67 ± 1.15	0.323	2.25 ± 1.14	0.966	2.42 ± 1.24	0.966	0.640	0.763	0.835	0.766	0.686	0.993	0.825	0.959	0.965	0.945
		Control	11	2.45 ± 1.51	0.836	2.64 ± 1.63	0.836	2.27 ± 1.35	0.836	2.45 ± 1.37	1.000	0.802	0.649	0.678	0.792	0.694	0.408	0.575	0.699	0.825	0.312
Skin clearness		Test group	12	2.50 ± 0.80	0.963	2.58 ± 0.51	0.963	2.67 ± 0.65	0.784	2.25 ± 0.75	0.527	0.802	0.649	0.678	0.792	0.694	0.408	0.575	0.699	0.825	0.312
		Control	11	2.73 ± 1.10	1.000	2.73 ± 1.10	1.000	2.73 ± 0.65	1.000	2.64 ± 1.03	0.977	0.540	0.786	0.354	0.637	0.909	0.538	0.706	0.687	0.442	0.339
Skin brightness		Test group	12	2.58 ± 0.79	0.768	2.75 ± 0.45	0.768	2.75 ± 0.62	0.768	2.75 ± 0.75	0.768	0.540	0.786	0.354	0.637	0.909	0.538	0.706	0.687	0.442	0.339
		Control	11	2.73 ± 1.01	0.984	2.64 ± 0.81	0.984	3.00 ± 0.89	0.732	2.45 ± 0.69	0.732	0.490	0.852	0.120	0.488	0.815	0.101	0.268	0.817	0.583	0.380
Not anemic face		Test group	12	2.83 ± 0.72	1.000	2.83 ± 0.72	1.000	2.75 ± 1.06	0.962	2.83 ± 0.58	1.000	0.490	0.852	0.120	0.488	0.815	0.101	0.268	0.817	0.583	0.380
		Control	11	3.18 ± 0.75	0.756	2.91 ± 0.83	0.756	3.00 ± 1.10	0.907	2.55 ± 0.93	0.164	0.620	0.861	0.362	0.510	0.807	0.388	0.935	0.507	0.773	0.214
Skin elasticity		Test group	12	2.58 ± 0.90	0.965	2.67 ± 0.49	0.965	2.83 ± 0.83	0.541	2.83 ± 0.58	0.541	0.620	0.861	0.362	0.510	0.807	0.388	0.935	0.507	0.773	0.214
		Control	11	2.55 ± 1.29	0.683	2.91 ± 1.14	0.683	2.73 ± 0.90	0.939	2.36 ± 1.12	0.939	0.873	0.965	0.672	0.346	0.544	0.551	0.946	0.771	0.901	0.685
Skin smoothness		Test group	12	2.33 ± 0.78	0.964	2.42 ± 0.67	0.964	2.58 ± 0.90	0.534	2.33 ± 0.89	1.000	0.873	0.965	0.672	0.346	0.544	0.551	0.946	0.771	0.901	0.685
		Control	11	2.36 ± 1.29	0.956	2.55 ± 1.29	0.956	2.64 ± 1.12	0.872	2.18 ± 0.87	0.956	0.852	0.855	0.239	0.454	0.724	0.362	0.593	0.379	0.649	0.465
Skin moisture		Test group	12	2.50 ± 0.90	0.947	2.58 ± 0.67	0.947	2.83 ± 0.58	0.210	2.75 ± 0.75	0.424	0.852	0.855	0.239	0.454	0.724	0.362	0.593	0.379	0.649	0.465
		Control	11	2.73 ± 1.10	0.935	2.91 ± 1.04	0.935	3.00 ± 1.10	0.821	2.45 ± 1.13	0.821	0.760	0.964	0.669	0.367	0.651	0.825	0.922	0.728	0.972	0.465
Good skin condition		Test group	12	2.58 ± 0.79	0.976	2.67 ± 0.78	0.976	2.83 ± 0.83	0.635	2.75 ± 0.75	0.847	0.760	0.964	0.669	0.367	0.651	0.825	0.922	0.728	0.972	0.465
		Control	11	2.55 ± 1.04	0.884	2.82 ± 1.25	0.884	2.82 ± 1.17	0.884	2.45 ± 1.13	0.995	0.918	0.598	0.353	0.621	0.827	0.265	0.894	0.779	0.574	0.388
Make-up does not apply smoothly		Test group	12	2.83 ± 1.03	0.854	2.67 ± 1.07	0.854	2.17 ± 0.72	0.037	2.50 ± 0.90	0.435	0.918	0.598	0.353	0.621	0.827	0.265	0.894	0.779	0.574	0.388
		Control	11	2.90 ± 1.29	0.994	2.82 ± 1.47	0.994	2.45 ± 1.51	0.560	2.09 ± 1.30	0.135										

Skin symptoms

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 4, 8 and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in scores from baseline (before diet intake) between groups.

Table 5. Insulin resistance-related parameters

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
				Fasting plasma glucose	mg/mL	Test group	12	89.92 ± 6.54	92.50 ± 8.59	0.107	92.25 ± 9.32	0.153	0.147	0.549	0.140	0.608	0.718	0.634
		Control	11	88.55 ± 11.03	94.82 ± 14.00	0.010	89.36 ± 12.09	0.888										
Insulin	μU/mL	Test group	12	5.40 ± 3.21	6.19 ± 2.31	0.262	6.00 ± 3.49	0.443	0.208	0.063	0.020	0.029	0.366	0.816	0.791			
		Control	11	6.67 ± 3.40	6.50 ± 3.86	0.951	5.62 ± 3.33	0.211										
HbA1c [JDS]	%	Test group	12	5.18 ± 0.31	5.06 ± 0.29	0.015	5.21 ± 0.25	0.621	0.116	0.733	0.132	0.830	0.914	0.492	0.816			
		Control	11	5.19 ± 0.39	5.16 ± 0.42	0.713	5.25 ± 0.48	0.298										
HbA1c [NGSP]	%	Test group	12	5.56 ± 0.33	5.43 ± 0.33	0.009	5.59 ± 0.28	0.615	0.124	0.633	0.136	0.701	0.973	0.574	0.833			
		Control	11	5.56 ± 0.42	5.53 ± 0.46	0.595	5.63 ± 0.50	0.240										
Glycoalbumin	%	Test group	12	14.00 ± 1.05	13.83 ± 0.99	0.075	13.95 ± 0.95	0.744	0.058	0.152	0.062	0.163	0.443	0.802	0.693			
		Control	11	13.69 ± 0.82	13.74 ± 0.82	0.784	13.81 ± 0.71	0.243										

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation; FPG, fasting plasma glucose.

Table 6. Insulin resistance-related parameters (subclass analysis)

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
				Fasting plasma glucose	mg/mL	Test group	11	89.64 ± 6.79	91.55 ± 8.31	0.274	91.82 ± 9.65	0.196	0.023	0.947	0.023	0.820	0.767	0.126
		Control	8	91.00 ± 11.28	99.38 ± 12.97	0.011	93.38 ± 10.51	0.566										
Insulin	μU/mL	Test group	11	5.60 ± 3.28	6.27 ± 2.41	0.403	5.99 ± 3.67	0.718	0.342	0.151	0.064	0.125	0.230	0.455	0.774			
		Control	8	7.58 ± 3.59	7.40 ± 4.03	0.972	6.48 ± 3.43	0.384										
HbA1c [JDS]	%	Test group	11	5.17 ± 0.33	5.05 ± 0.31	0.025	5.21 ± 0.27	0.622	0.233	0.604	0.262	0.692	0.352	0.188	0.272			
		Control	8	5.33 ± 0.36	5.29 ± 0.44	0.669	5.40 ± 0.47	0.249										
HbA1c [NGSP]	%	Test group	11	5.55 ± 0.35	5.43 ± 0.34	0.015	5.59 ± 0.29	0.615	0.177	0.500	0.195	0.558	0.362	0.192	0.246			
		Control	8	5.71 ± 0.38	5.68 ± 0.45	0.681	5.80 ± 0.47	0.177										
Glycoalbumin	%	Test group	11	13.95 ± 1.08	13.81 ± 1.04	0.165	13.94 ± 1.00	0.990	0.167	0.231	0.170	0.231	0.554	0.812	0.770			
		Control	8	13.66 ± 0.89	13.70 ± 0.87	0.904	13.81 ± 0.73	0.263										

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation; FPG, fasting plasma glucose.

AGEs 関連

AGEs 関連項目の解析結果を **Table 7**、サブクラス解析の結果を **Table 8** に示した。

PPS (n = 23) 解析では、対照群 1 名について sRAGE と esRAGE の差の項目についてマイナスの値を示したため除外とした。AGEs 皮膚沈着量、糖化年齢 (AGEs 皮膚沈着量より算出)、糖化年齢と実年齢の差の摂取前後の比較した結果、試験群では 8W で (いずれも $p = 0.004$)、対照群では 8W (いずれも $p = 0.014$)、12W (いずれも $p = 0.001$) で改善が認められた。試験群のみで摂取後に改善した項目は、sRAGE の 12W ($p = 0.001$)、esRAGE の 12W ($p = 0.003$)、sRAGE と esRAGE の差の 8W ($p = 0.040$)、12W ($p = 0.002$) であった。対照群との群間比較で、試験群に有意な変化が認められた項目は、糖化年齢と実年齢の差の 8W (実測値による群間比較 $p = 0.042$)

(**Fig.1**) と CML の 12W (実測値による群間比較 $p = 0.047$) (**Fig.2-a**) であった。

サブクラス解析では BMI 25 以上 (軽度肥満の判定値) の者 (n = 19) を対象としたが、対照群 1 名について sRAGE と esRAGE の差の項目についてマイナスの値を示したため除外とした。AGEs 皮膚沈着量、糖化年齢 (AGEs 皮膚沈着量より算出)、糖化年齢と実年齢の差について摂取前後で比較した結果、試験群、対照群のいずれも 8W ($p = 0.002$, $p = 0.037$)、12W ($p = 0.049$, $p = 0.003$) で改善が認められた。試験群のみで摂取後に改善した項目は、sRAGE の 12W ($p = 0.001$)、esRAGE の 12W ($p = 0.003$)、sRAGE と esRAGE の差の 8W ($p = 0.030$)、12W ($p = 0.001$) であった。対照群との群間比較で試験群に有意な変化が認められた項目は、CML の 12W (実測値による群間比較 $p = 0.019$) であった (**Fig.2-b**)。

Table 7. AGE-related parameters

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
Skin AGE fluorescence		Test group	12	2.27 ± 0.22		2.05 ± 0.35		0.004	2.12 ± 0.31		0.055	0.422	0.406	0.261	0.505	0.258	0.121	0.630
		Control	11	2.40 ± 0.31		2.25 ± 0.24		0.014	2.18 ± 0.27		0.001							
Glycation age	year	Test group	12	66.07 ± 12.77		53.45 ± 19.73		0.004	57.76 ± 17.75		0.055	0.422	0.406	0.164	0.596	0.258	0.121	0.630
		Control	11	73.45 ± 17.49		65.01 ± 13.76		0.014	61.15 ± 15.22		0.001							
Glycation age – chronological age	year	Test group	12	16.82 ± 9.74		4.20 ± 17.97		0.004	8.51 ± 15.57		0.055	0.422	0.406	0.208	0.185	0.074	0.042	0.316
		Control	11	27.82 ± 17.58		19.37 ± 15.37		0.014	15.51 ± 17.10		0.001							
Pentosidine (serum)	pmol/mL	Test group	12	81.05 ± 34.88		93.36 ± 24.13		0.233	123.04 ± 32.85		<0.001	0.420	0.714	0.286	0.555	0.833	0.546	0.919
		Control	11	78.22 ± 28.19		100.24 ± 29.49		0.018	124.43 ± 31.36		<0.001							
3-deoxyglucosone (serum)	ng/mL	Test group	12	19.01 ± 13.87		26.98 ± 25.16		0.497	28.86 ± 11.74		0.358	0.378	0.769	0.281	1.000	0.948	0.326	0.758
		Control	11	19.34 ± 9.51		18.31 ± 15.19		0.984	26.83 ± 19.00		0.467							
CML (serum)	μg/mL	Test group	12	1.17 ± 0.31		1.56 ± 0.39		0.001	1.55 ± 0.31		0.001	0.525	0.424	0.896	0.986	0.190	0.113	0.047
		Control	11	1.38 ± 0.44		1.85 ± 0.45		<0.001	1.86 ± 0.41		<0.001							
sRAGE (serum)	pg/mL	Test group	12	798.00 ± 384.57		878.25 ± 471.09		0.078	944.83 ± 528.76		0.001	0.262	0.178	0.815	0.621	0.206	0.167	0.143
		Control	11	627.00 ± 209.99		660.36 ± 188.02		0.431	686.91 ± 197.86		0.097							
esRAGE (serum)	ng/mL	Test group	12	0.37 ± 0.18		0.40 ± 0.22		0.231	0.44 ± 0.25		0.003	0.153	0.168	0.328	0.526	0.682	0.381	0.343
		Control	11	0.33 ± 0.19		0.33 ± 0.15		0.907	0.36 ± 0.14		0.452							
sRAGE – esRAGE	pg/mL	Test group	12	432.17 ± 236.87		481.58 ± 278.83		0.040	507.33 ± 312.86		0.002	0.459	0.299	0.392	0.425	0.281	0.220	0.189
		Control	10	329.70 ± 187.25		357.60 ± 145.02		0.465	360.10 ± 149.03		0.409							
Skin corneum CML	μg/mg protein	Test group	12	46.68 ± 30.91					27.92 ± 22.16		0.102		0.460		0.484	0.962		0.238
		Control	10	46.10 ± 28.70					37.71 ± 15.57		0.359							

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. For skin corneum CML, the paired t-test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation; AGEs, advanced glycation end products; 3DG, 3-deoxyglucosone; CML, carboxymethyl lysine; RAGE, receptor for AGE; sRAGE, soluble RAGE; esRAGE, endogenous secreted RAGE.

Table 8. AGE-related parameters (subclass analysis)

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
Skin AGE fluorescence		Test group	11	2.25 ± 0.23		2.00 ± 0.33		0.002	2.09 ± 0.31		0.049	0.402	0.395	0.255	0.506	0.229	0.097	0.616
		Control	8	2.40 ± 0.28		2.24 ± 0.21		0.037	2.16 ± 0.18		0.003							
Glycation age	year	Test group	11	65.08 ± 12.89		51.00 ± 18.68		0.002	56.08 ± 17.58		0.049	0.402	0.395	0.167	0.612	0.229	0.097	0.616
		Control	8	73.39 ± 16.18		64.27 ± 11.91		0.037	59.64 ± 10.05		0.003							
Glycation age – chronological age	year	Test group	11	16.44 ± 10.12		2.37 ± 17.63		0.002	7.45 ± 15.86		0.049	0.402	0.395	0.270	0.207	0.134	0.068	0.490
		Control	8	25.89 ± 16.11		16.77 ± 13.05		0.037	12.14 ± 11.77		0.003							
Pentosidine (serum)	pmol/mL	Test group	11	71.78 ± 14.31		90.94 ± 23.73		0.016	119.68 ± 32.22		<0.001	0.669	0.741	0.501	0.823	0.626	0.490	0.966
		Control	8	76.21 ± 24.53		99.53 ± 29.38		0.030	120.26 ± 24.43		<0.001							
3-deoxyglucosone (serum)	ng/mL	Test group	11	19.51 ± 14.44		28.48 ± 25.82		0.476	29.29 ± 12.22		0.420	0.495	0.299	0.305	0.396	0.920	0.456	0.250
		Control	8	20.12 ± 10.39		20.47 ± 17.00		0.998	22.18 ± 13.70		0.942							
CML (serum)	μg/mL	Test group	11	1.15 ± 0.32		1.53 ± 0.39		0.003	1.52 ± 0.31		0.003	0.608	0.266	0.931	0.810	0.188	0.130	0.019
		Control	8	1.40 ± 0.49		1.85 ± 0.50		0.001	1.95 ± 0.41		<0.001							
sRAGE (serum)	pg/mL	Test group	11	815.91 ± 398.06		905.36 ± 484.16		0.061	977.55 ± 541.68		0.001	0.140	0.155	0.367	0.327	0.409	0.275	0.249
		Control	8	687.38 ± 182.28		704.88 ± 142.11		0.861	739.25 ± 173.30		0.324							
esRAGE (serum)	ng/mL	Test group	11	0.38 ± 0.19		0.41 ± 0.22		0.204	0.45 ± 0.25		0.003	0.069	0.107	0.075	0.186	0.904	0.618	0.555
		Control	8	0.39 ± 0.19		0.36 ± 0.15		0.591	0.40 ± 0.13		0.918							
sRAGE – esRAGE	pg/mL	Test group	11	440.45 ± 246.60		495.36 ± 288.13		0.030	523.91 ± 322.55		0.001	0.348	0.341	0.495	0.522	0.436	0.310	0.302
		Control	7	354.14 ± 178.69		375.86 ± 100.43		0.783	387.00 ± 121.62		0.588							
Skin corneum CML	μg/mg protein	Test group	11	45.45 ± 32.10					28.95 ± 22.93		0.174	0.775		0.829	0.952			0.577
		Control	7	46.31 ± 28.60					34.45 ± 17.24		0.289							

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. For CML, the paired t-test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation; AGEs, advanced glycation end products; 3DG, 3-deoxyglucosone; CML, carboxymethyl lysine; RAGE, receptor for AGE; sRAGE, soluble RAGE; esRAGE, endogenous secreted RAGE.

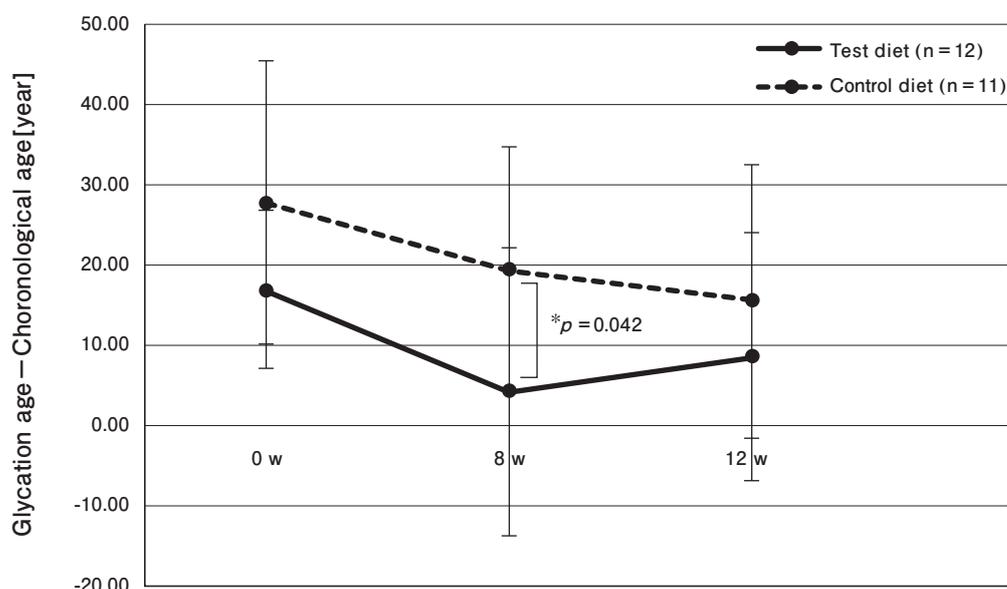


Fig 1. Difference between glycation age and chronological age.

Results are expressed as mean ± standard deviation. Student's t test.

Fig2-a

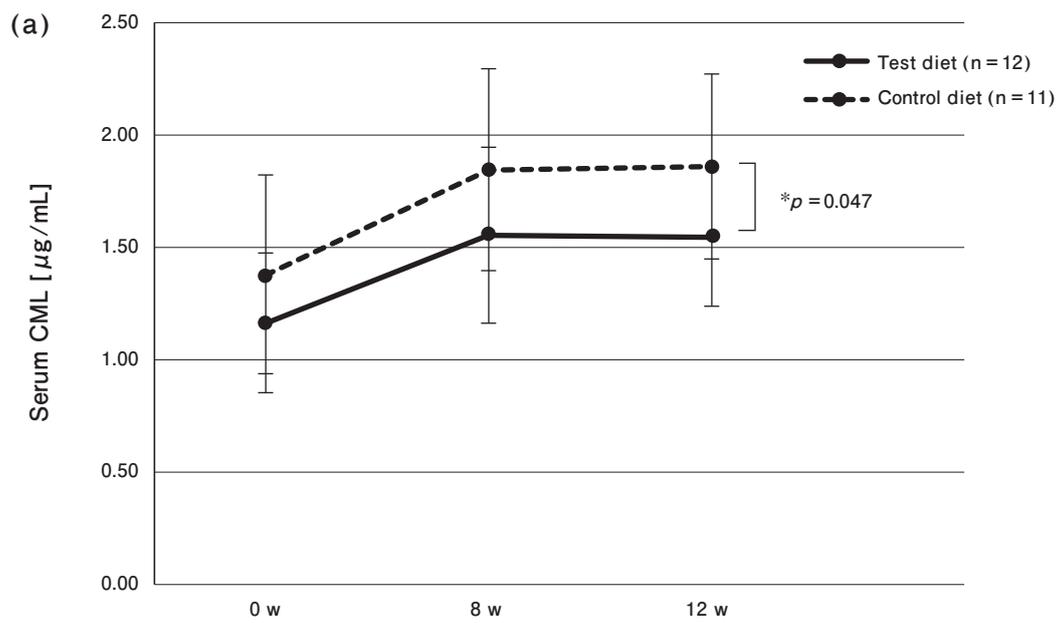


Fig2-b

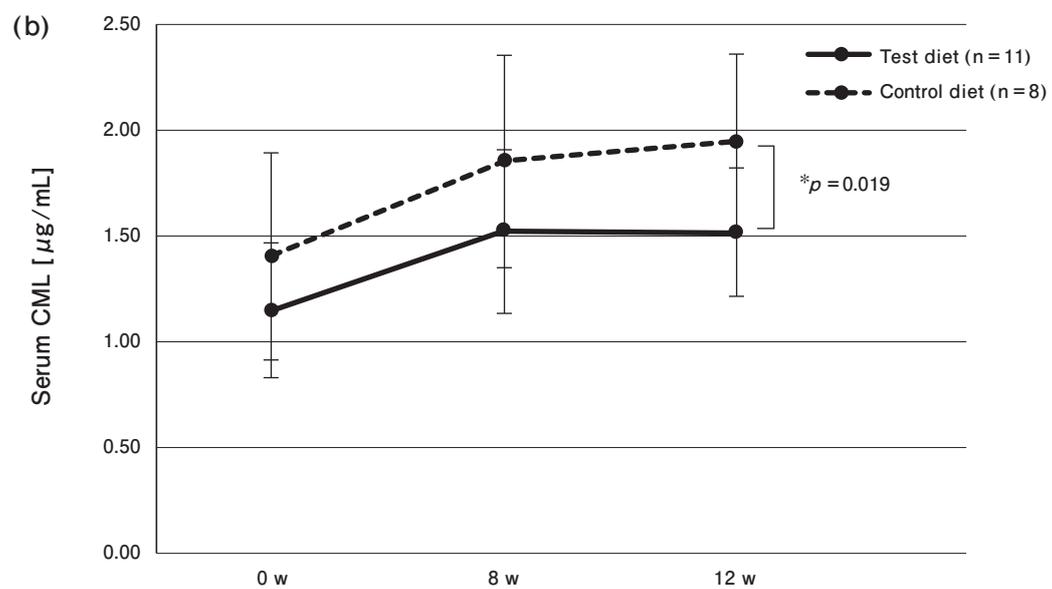


Fig2. CML change

a: Total analysis, b: Subclass analysis. Results are expressed as mean \pm standard deviation. Student t test. CML, carboxymethyl lysine.

皮膚の評価

肌関連項目の解析結果を **Table 9** に、BMI 25 以上（軽度肥満の判定値）の者（n = 19）を対象としたサブクラス解析結果を **Table 10** に示した。

試験群のみで摂取後に改善した項目は、上腕の色差測

定による Melanin Index の 8W（ $p = 0.016$ ）のみであった。対照群のみで摂取後に悪化した項目は、頬の弾力性指標 R2（8W $p = 0.003$ 、12W $p = 0.003$ ）、及び R7（8W $p = 0.004$ ）であった。対照群との群間比較において改善が認められた項目は、頬の弾力性指標 R6のみであった。頬 R6 の 0W に群間差があったが、8W の変化量による群間比較

Table 9. Skin-related parameters

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
Skin color difference (Upper arm)	Melanin Index	Test group	12	0.70 ± 0.08	0.67 ± 0.10	0.016	0.69 ± 0.08	0.545	0.273	0.438	0.252	0.452	0.197	0.405	0.102			
		Control	11	0.64 ± 0.12	0.63 ± 0.12	0.854	0.61 ± 0.13	0.202										
	Hb Index	Test group	12	0.86 ± 0.19	0.91 ± 0.24	0.547	0.93 ± 0.30	0.335	0.324	0.791	0.535	0.554	0.990	0.348	0.809			
		Control	11	0.87 ± 0.18	0.83 ± 0.13	0.845	0.95 ± 0.21	0.357										
	Hb SO2 Index (%)	Test group	12	59.45 ± 4.52	56.05 ± 7.17	0.154	55.70 ± 5.83	0.109	0.591	0.252	0.702	0.270	0.894	0.492	0.220			
		Control	11	59.04 ± 9.03	53.73 ± 8.71	0.054	51.72 ± 9.06	0.008										
	L*	Test group	12	69.42 ± 1.49	69.57 ± 2.01	0.827	69.42 ± 2.20	1.000	0.883	0.982	0.841	0.997	0.233	0.226	0.372			
		Control	11	70.37 ± 2.18	70.61 ± 1.96	0.855	70.35 ± 2.71	0.999										
	a*	Test group	12	5.55 ± 0.92	5.47 ± 1.03	0.938	5.51 ± 1.29	0.983	0.238	0.694	0.263	0.724	0.608	0.122	0.492			
		Control	11	5.37 ± 0.70	4.85 ± 0.80	0.182	5.16 ± 1.12	0.713										
	b*	Test group	12	14.41 ± 1.51	14.10 ± 1.83	0.357	14.67 ± 1.73	0.466	0.063	0.789	0.058	0.685	0.176	0.687	0.269			
		Control	11	13.41 ± 1.91	13.78 ± 1.90	0.438	13.81 ± 1.92	0.389										
Skin color difference (Cheek)	Melanin Index	Test group	12	1.12 ± 0.15	1.09 ± 0.13	0.240	1.10 ± 0.16	0.481	0.681	0.588	0.638	0.654	0.239	0.257	0.135			
		Control	11	1.04 ± 0.14	1.03 ± 0.12	0.671	1.01 ± 0.11	0.171										
	Hb Index	Test group	12	1.12 ± 0.18	1.17 ± 0.24	0.503	1.20 ± 0.20	0.179	0.698	0.953	0.777	0.765	0.351	0.377	0.511			
		Control	11	1.18 ± 0.14	1.26 ± 0.24	0.171	1.26 ± 0.23	0.159										
	Hb SO2 Index (%)	Test group	12	52.99 ± 4.73	57.17 ± 3.00	<0.001	58.82 ± 5.02	<0.001	0.359	0.308	0.387	0.367	0.482	0.083	0.176			
		Control	11	51.71 ± 3.79	54.49 ± 4.02	0.019	56.05 ± 4.43	<0.001										
	L*	Test group	12	64.72 ± 1.61	64.86 ± 2.06	0.898	64.74 ± 2.45	0.999	0.965	0.406	0.983	0.395	0.448	0.505	0.279			
		Control	11	65.35 ± 2.24	65.47 ± 2.23	0.829	65.80 ± 2.08	0.124										
	a*	Test group	12	8.86 ± 0.89	9.16 ± 1.60	0.464	9.49 ± 1.35	0.055	0.814	0.474	0.750	0.465	0.916	0.852	0.726			
		Control	11	8.91 ± 0.95	9.28 ± 1.45	0.149	9.29 ± 1.32	0.130										
	b*	Test group	12	18.49 ± 1.49	18.24 ± 1.33	0.437	18.15 ± 1.31	0.242	0.323	0.318	0.336	0.339	0.091	0.342	0.341			
		Control	11	17.42 ± 1.40	17.61 ± 1.73	0.791	17.54 ± 1.65	0.911										
Skin elasticity (Upper arm)	R2	Test group	12	0.91 ± 0.02	0.91 ± 0.02	0.998	0.90 ± 0.02	0.031	0.866	0.259	0.869	0.261	0.345	0.639	0.681			
		Control	11	0.92 ± 0.01	0.92 ± 0.02	0.947	0.90 ± 0.02	0.010										
	R6	Test group	12	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.165	0.22 ± 0.04	<0.001	0.168	0.281	0.229	0.447	0.181	0.922	0.658			
		Control	11	0.29 ± 0.05	0.25 ± 0.04	0.019	0.23 ± 0.04	0.001										
	R7	Test group	12	0.71 ± 0.04	0.71 ± 0.05	0.209	0.69 ± 0.05	0.003	0.165	0.056	0.176	0.069	0.275	0.962	0.843			
		Control	11	0.73 ± 0.02	0.71 ± 0.03	0.015	0.69 ± 0.03	<0.001										
Skin elasticity (Cheek)	R2	Test group	12	0.81 ± 0.06	0.78 ± 0.06	0.137	0.78 ± 0.06	0.116	0.414	0.337	0.408	0.360	0.030	0.328	0.247			
		Control	11	0.86 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.003	0.80 ± 0.04	0.003										
	R6	Test group	12	0.40 ± 0.07	0.38 ± 0.05	0.384	0.41 ± 0.08	0.922	0.028	0.839	0.063	0.984	0.023	0.384	0.086			
		Control	11	0.34 ± 0.04	0.36 ± 0.05	0.245	0.36 ± 0.06	0.371										
	R7	Test group	12	0.41 ± 0.05	0.39 ± 0.07	0.334	0.40 ± 0.06	0.972	0.112	0.192	0.198	0.277	0.025	0.375	0.214			
		Control	11	0.46 ± 0.06	0.41 ± 0.06	0.004	0.44 ± 0.06	0.107										

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation.

で試験群に改善を認めた ($p = 0.028$, Fig. 3-a)。BMI 25 以上 (軽度肥満の判定値) の者 ($n = 19$) を対象としたサブクラス解析では、試験群のみで摂取後に改善した項目は、上腕の色差測定による Melanin Index の 8W ($p = 0.020$) のみであった。対照群のみで摂取後に悪化した項目は、頬の弾力性指標 R2 (8W $p = 0.027$, 12W $p = 0.018$)、及び

R7 (8W $p = 0.041$) であった。試験群、対照群のいずれも 12W の上腕の弾力性指標 R7 の値が低下していた。R7 は特に対照群で 8W ($p = 0.021$)、12W ($p = < 0.001$) で有意に低下しており、群間比較において有意差が認められた (12W の変化量 $p = 0.013$, 12W の変化率 $p = 0.016$) (Fig. 3-b, Fig. 3-c)。

Table 10. Skin-related parameters (subclass analysis)

Parameter	Unit	Group	n	0w		8w			12w			Inter-group analysis by change values		Inter-group analysis by % change		Inter-group analysis by measured values		
				Mean	SD	Mean	SD	p values	Mean	SD	p values	8w	12w	8w	12w	0w	8w	12w
Skin color difference (Upper arm)	Melanin Index	Test group	11	0.70 ± 0.08		0.67 ± 0.10		0.020	0.69 ± 0.08	0.542	0.303	0.646	0.323	0.680	0.195	0.400	0.121	
		Control	8	0.63 ± 0.14		0.63 ± 0.13		0.945	0.61 ± 0.14	0.480								
	Hb Index	Test group	11	0.85 ± 0.19		0.88 ± 0.23		0.698	0.87 ± 0.24	0.808	0.711	0.125	0.887	0.147	0.759	0.600	0.272	
		Control	8	0.83 ± 0.11		0.83 ± 0.16		0.998	1.00 ± 0.22	0.063								
	Hb SO2 Index (%)	Test group	11	59.68 ± 4.67		56.85 ± 6.92		0.285	56.72 ± 4.88	0.255	0.263	0.064	0.271	0.070	0.242	0.691	0.307	
		Control	8	62.66 ± 6.07		55.30 ± 9.83		0.032	53.13 ± 9.79	0.007								
	L*	Test group	11	69.48 ± 1.55		69.75 ± 2.00		0.400	69.74 ± 1.99	0.442	0.496	0.180	0.522	0.182	0.317	0.560	0.968	
		Control	8	70.41 ± 2.41		70.33 ± 2.17		0.978	69.78 ± 3.00	0.360								
	a*	Test group	11	5.51 ± 0.95		5.36 ± 1.00		0.750	5.29 ± 1.08	0.529	0.458	0.528	0.498	0.475	0.777	0.355	0.748	
		Control	8	5.39 ± 0.79		4.95 ± 0.82		0.387	5.46 ± 1.19	0.976								
	b*	Test group	11	14.51 ± 1.53		14.26 ± 1.83		0.463	14.94 ± 1.54	0.152	0.212	0.813	0.198	0.967	0.106	0.354	0.070	
		Control	8	13.15 ± 1.95		13.41 ± 2.01		0.781	13.44 ± 1.83	0.742								
Skin color difference (Cheek)	Melanin Index	Test group	11	1.12 ± 0.15		1.09 ± 0.14		0.252	1.10 ± 0.16	0.622	0.986	0.357	0.886	0.440	0.389	0.314	0.166	
		Control	8	1.05 ± 0.16		1.03 ± 0.12		0.438	1.01 ± 0.10	0.118								
	Hb Index	Test group	11	1.11 ± 0.18		1.16 ± 0.25		0.498	1.20 ± 0.21	0.173	0.717	0.976	0.767	0.832	0.653	0.590	0.751	
		Control	8	1.14 ± 0.13		1.22 ± 0.26		0.248	1.23 ± 0.23	0.224								
	Hb SO2 Index (%)	Test group	11	53.37 ± 4.77		57.19 ± 3.15		0.001	58.90 ± 5.25	<0.001	0.422	0.446	0.460	0.512	0.677	0.153	0.366	
		Control	8	52.48 ± 4.13		55.12 ± 2.72		0.036	56.85 ± 3.95	0.001								
	L*	Test group	11	64.85 ± 1.63		64.89 ± 2.15		0.989	64.71 ± 2.57	0.908	0.626	0.279	0.602	0.266	0.738	0.613	0.390	
		Control	8	65.16 ± 2.41		65.43 ± 2.35		0.609	65.70 ± 2.13	0.186								
	a*	Test group	11	8.85 ± 0.94		9.11 ± 1.67		0.577	9.49 ± 1.42	0.072	0.885	0.431	0.832	0.436	0.934	0.980	0.596	
		Control	8	8.81 ± 1.09		9.13 ± 1.66		0.394	9.13 ± 1.46	0.394								
	b*	Test group	11	18.51 ± 1.56		18.22 ± 1.39		0.409	18.14 ± 1.37	0.254	0.420	0.374	0.416	0.372	0.108	0.295	0.273	
		Control	8	17.28 ± 1.54		17.43 ± 1.78		0.917	17.38 ± 1.51	0.960								
Skin elasticity (Upper arm)	R2	Test group	11	0.92 ± 0.02		0.92 ± 0.02		0.993	0.90 ± 0.02	0.059	0.789	0.052	0.794	0.051	0.708	0.913	0.070	
		Control	8	0.92 ± 0.01		0.92 ± 0.02		0.873	0.89 ± 0.02	0.010								
	R6	Test group	11	0.26 ± 0.04		0.24 ± 0.03		0.207	0.22 ± 0.04	0.001	0.241	0.357	0.216	0.565	0.110	0.571	0.423	
		Control	8	0.29 ± 0.05		0.25 ± 0.05		0.071	0.23 ± 0.04	0.009								
	R7	Test group	11	0.72 ± 0.04		0.71 ± 0.04		0.229	0.70 ± 0.05	0.007	0.207	0.013	0.221	0.016	0.667	0.611	0.213	
		Control	8	0.73 ± 0.02		0.70 ± 0.03		0.021	0.68 ± 0.03	<0.001								
Skin elasticity (Cheek)	R2	Test group	11	0.82 ± 0.06		0.78 ± 0.06		0.097	0.77 ± 0.06	0.071	0.723	0.630	0.733	0.687	0.049	0.141	0.151	
		Control	8	0.87 ± 0.04		0.82 ± 0.04		0.027	0.81 ± 0.04	0.018								
	R6	Test group	11	0.41 ± 0.08		0.38 ± 0.06		0.428	0.42 ± 0.08	0.875	0.076	0.983	0.135	0.868	0.011	0.152	0.046	
		Control	8	0.33 ± 0.03		0.34 ± 0.05		0.510	0.34 ± 0.06	0.652								
	R7	Test group	11	0.41 ± 0.05		0.39 ± 0.07		0.274	0.40 ± 0.06	0.726	0.335	0.708	0.517	0.892	0.065	0.322	0.145	
		Control	8	0.47 ± 0.07		0.43 ± 0.06		0.041	0.45 ± 0.07	0.506								

Differences were considered significant for $p < 0.05$. Dunnett's test was used to compare data obtained before diet intake with those obtained 8 and 12 weeks after diet intake. The independent samples t-test (the unpaired t-test on SPSS) was used to compare absolute and percent changes in values from baseline (before diet intake) between groups. SD, standard deviation.

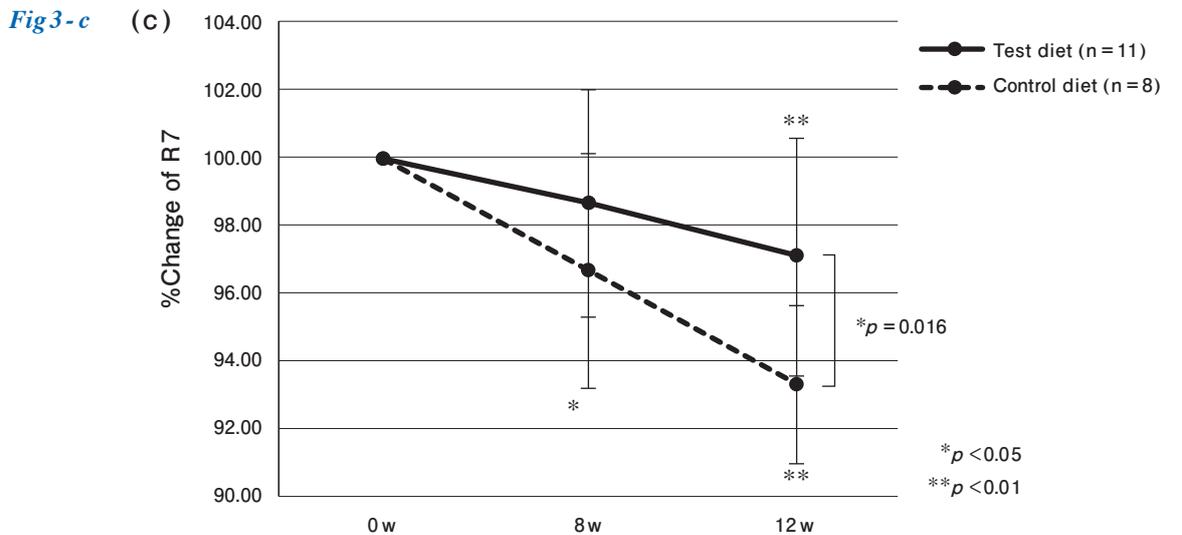
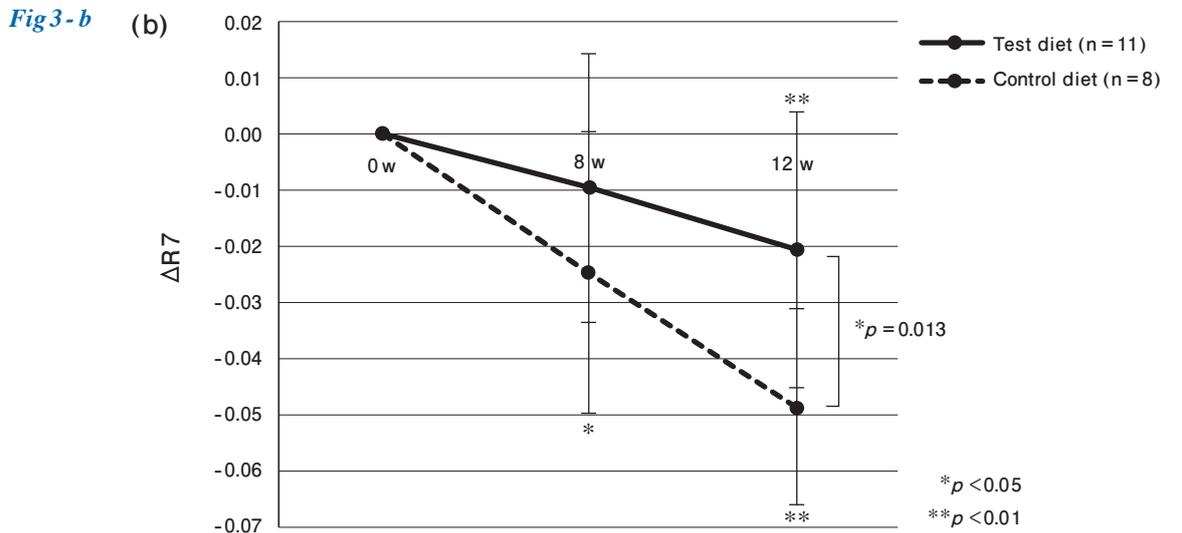
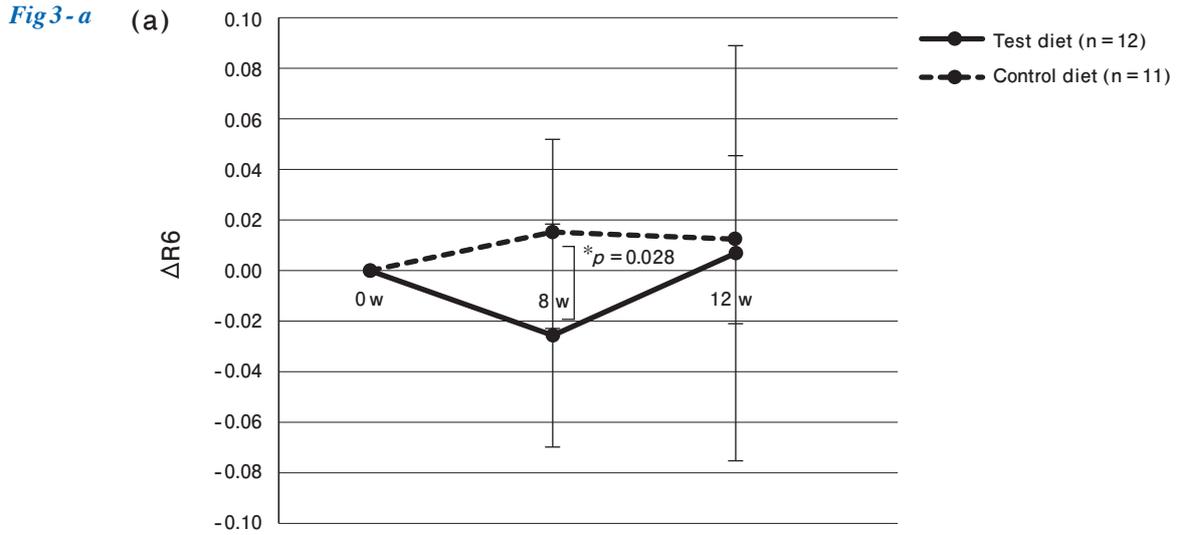


Fig3. Skin viscoelasticity change

a: Difference in R6 by total analysis (Cheak), b: Difference in R7 by subclass analysis (Upper arm), c: % change of R7 by subclass analysis (Upper arm). Results are expressed as mean ± stndaed deviation. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, intra-group analysis vs.0w by Dunnett's test, inter-group analysis by Student's t test.

安全性の評価

FAS (n = 25) を対象とした安全評価を行った。本試験実施期間中 (9月10日~12月18日) に“重篤な有害事象”の発生は認められなかった。対照群の1例では、8週後検査終了時より皮膚発疹が出現したため、試験責任医師の判断により摂取中止とし、試験中止とした。

考察

データ総括

本研究は試験品の抗糖化作用を検証する目的とした。スクリーニングにより選ばれた糖化ストレスが高めの方を対象にして試験品「機能性豆乳飲料」摂取群及び対照群の2群に分け、それぞれ12週間摂取したRCTを行った。その結果、群間比較において試験群で有意に改善した項目として、問診票からは運動量が増えたこと、AGEsの一つであるCMLの低下、皮膚弾力性指標R6の改善が認められ、BMI 25以上の者に限定したサブクラス解析においては血糖上昇ならびに皮膚弾力性指標R7の下がり方が緩徐であった。群間有意差はなかったものの、試験群のみで有意に改善した項目として、糖代謝指標HbA1c、可溶性RAGEのsRAGE、esRAGE、sRAGEとesRAGEの差、皮膚色差測定による上腕Melanin Indexの改善所見がみられた。

米糠抽出物の効能

米糠抽出物は様々な物質を含有し、抗酸化作用^{5,21-23}、抗炎症作用²⁴、コレステロール低下作用^{4,25,26}、糖代謝改善作用²⁷、食物繊維として腸管内毒物の吸収阻害と排出促進作用^{1,28,29}が知られる。

米糠熱水抽出液のエタノール可溶性画分中にはプロトカテチエイク酸、カフェイン酸、フェルラ酸、ゲンチシツク酸などの強い抗酸化能を示すフェノール類が含まれている⁵。その他、食物繊維、glucosylceramide、アラビノキシランを含む。また我々の研究室では、ヒト血清アルブミンとグルコースを反応させた*in vitro* 実験モデルにおいて、米糠抽出物のAGEs生成抑制作用が確認されている⁸。

米糠抽出物、加工物を用いた動物実験として下記の報告がある。ポリ塩化ビフェニール (poly chlorinated biphenyl: PCB) を負荷したラットに米糠食物繊維を経口投与した結果、ポリ塩化ジベンゾフラン (poly chlorinated dibenzo furan: PCDF) 及び poly chlorinated dibenzo-para-dioxin (PCDD) の小腸からの吸収を抑制し、糞便中排泄を促進する^{1,28,29}。これはヒトにおいても確認され、台湾Yu-Cheng患者に米糠繊維及びコレステラミンによるPCDF及びPCBの排泄促進作用が報告されている³⁰。米糠油はラットにおいて血清コレステロールを低下させる⁴。ラット及びマウスでは、サッカロミセスセルビシエ (IFO2346) に

より発酵させた米糠抽出液の経口投与により抗ストレス作用、抗疲労作用を示す³¹。米糠の酵素及び乳酸菌処理後生成液が、ラットにおけるストレス性胃潰瘍の潰瘍面積を縮小させ、高GOTならびにGPT血症を改善する³²。米糠由来 glucosylceramide (GluCer) 食を与えられた無毛マウス (HR-AD) は対照に比べ、反復テープストリッピングによる慢性または急性の擾乱による皮膚バリア機能の維持と回復に有用である³³。また、米糠抽出した修飾型アラビノキシラン (MGN-3) とその分画物が、ラットのD-ガラクトサミン (D-GalN) 起因性肝障害とIL-18発現を緩和することが示されている³⁴。

培養細胞を用いた実験では、米糠メタノール抽出液はコンカナバリン A (concanavalin A: ConA) やリポポリサッカライド (lipopolysaccharide: LPS) によるマウス脾臓リンパ球の増殖反応を有意に抑制、ConAによるインターフェロンの誘導やLPSによるインターロイキン6 (IL-6) に対し抑制効果を示す³⁵。マウスマクロファージ系細胞のLPS刺激によるIL-1 α や腫瘍壊死因子 (TNF- α) の誘導に対しても抑制作用を示すと報告がある³⁵。

米糠については糖代謝に関連した興味深い報告がある^{36,37}。1型糖尿病患者26例に米糠水溶性成分を60日間投与した結果、HbA1cの低下 (11%)、空腹時血糖の低下 (29%)、インスリンの増加 (4%) を認めた³⁶。2型糖尿病患者31名に同じ処置をした結果、HbA1cの低下 (15%)、空腹時血糖の低下 (33%)、血中インスリンの増加 (4%) を認めた。同報告では、米糠繊維成分に関する検討も同様に行われており、2型糖尿病患者26名で総コレステロール (12%)、LDL-コレステロール (15%)、中性脂肪 (8%) の低下を認めている³⁶。また、2型糖尿病患者28例を2群に分けた二重盲検試験では、安定化米糠抽出物20g/日、12週間投与した結果、食後最高血糖値の低下 (14.4%)、血糖曲線下面積 (AUC) の低下 (15.7%)、HbA1cの低下、総コレステロールの低下 (9.2%)、LDL-コレステロールの低下 (13.7%)、遊離脂肪酸の増加 (20%)、アディポネクチンの増加 (40%) が認められている³⁷。これらの所見は、米糠が糖脂質代謝を改善する成分を含有し、米糠水溶性成分は糖代謝の改善作用に、米糠繊維成分は脂質代謝の改善に關与する可能性を示唆している。

米糠アラビノキシラン誘導體 (バイオブラン) については症例報告^{38,39}、無対照オープン試験⁴⁰⁻⁴²、RCT^{43,44}の臨床検討報告がある。

バイオブランに関しては、症例報告としては、臍腫瘍を来たした再発性大腸癌 (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) 患者 (62歳女性) にバイオブランを併用投与した結果、2年1か月以上の長期生存した例がある³⁸。また、手術による根治治療が不可能で遠隔転移を有する末期膵臓癌患者 (64歳男性) に対して、低毒性化学療法剤に加えバイオブランを併用投与した結果、一時的に腹水貯留の軽減、食欲増加、体重増加、腫瘍マーカーの低下を認め、癌発見より約17ヵ月間通常の社会生活を営むことができた症例が報告されている³⁹。

無対照オープン試験としては、慢性関節リウマチ 8 例に対し、バイオプランを 6～12 ヶ月間投与し、ステロイド剤や鎮痛剤などの薬剤治療の補完療法の効果を検討した結果、3 例に症状及び QOL の改善効果を示唆する所見が得られた⁴⁰⁾。本研究では 8 例中 5 例はステロイド剤及び鎮痛剤を併用投与し、他の 3 例は鎮痛剤と漢方薬の併用投与と温熱療法を行っていた。米糠による有害事象はみられなかった。また、標準的な癌治療を受けた進行癌患者 16 名を対象に、バイオプラン 6 ヶ月間併用投与した結果、体重は 10 名 (63%) で増加、白血球数は 9 名 (56%) で増加、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性も全体的に増加、腫瘍マーカーは 10 名 (63%) で低下した⁴¹⁾。有害事象は認められなかった。癌患者 5 例にバイオプランを併用投与した成績では有害事象はみられなかった⁴²⁾。

有対照試験としては次に二つの報告がある。米糠から抽出した水溶性食物繊維 (主成分: アラビノキシラン) をシイタケの炭水化物分解酵素で部分加水分解した米糠エキス水解物 (HRB) を高齢者 36 例 (70～95 歳、男性 9 例) に 6 週間投与し、風邪症候群に対する予防効果を二重盲検クロスオーバー法にて検討した結果、風邪症状の発現期間を短縮させ、症状の悪化と対症療法の必要性を軽減させ、呼吸器感染症急性期の身体的負担を軽減することが示された⁴³⁾。また、術後に転移を認めた例、完全切除ができなかった症例などステージ III 後半から IV の癌患者 152 例を対象に、通常の代替・補完療法にバイオプランを 18 ヶ月間併用した例 (併用群) 96 例と対照群 56 例に分け、RCT を行った結果、18 ヶ月後の生存率は併用群が 54.2%、対照群が 35.8% であった⁴⁴⁾。また NK 細胞活性は併用群で不変あるいは上昇傾向を示すものが多かった。自覚症状は痛み、倦怠感、吐き気、食欲のうち併用群では食欲の改善が顕著であった。

米糠油の外用塗布はアトピー性皮膚炎にも有効な可能性がある。比較的軽症で乾燥症状を主とするアトピー性皮膚炎の患者 18 例に対し、米糠油を主成分とする乳状の浴用剤を連日あるいは隔日に 2～7 週間塗布した結果、18 例中 14 例で乾燥症状が改善され、そう痒が 87.5% で消失あるいは改善、鱗屑も 83.3% で改善した⁴⁵⁾。副作用は特に観察されず、患者の満足度も高かった。

データの解釈

本試験で、問診票からは運動量が増えたことは、米糠抽出物投与によりラットの泳ぎ時間の延長し抗疲労効果がみられた成績と相反しない³¹⁾。本試験では脂質代謝の指標に有意な変化はみられず、これまで報告されているコレステロール低下作用については、ヒトで実証できなかった。

糖化ストレス指標として血漿 CML が低下したことは、試験品の *in vitro* AGEs 生成抑制が生体内で発揮された可能性がある。CML が皮膚に多く分布する特徴を考慮すると、結果として皮膚弾力性指標 R6 の改善につながった可能性が考えられる。

群間有意差はなかったものの、試験群のみで有意に改善した項目として、sRAGE、esRAGE、sRAGE と esRAGE の差の値の上昇が認められた。sRAGE、esRAGE は (おとり) 受容体として血中及び組織液中で AGEs と結合し、分解排泄を促す作用がある。sRAGE と esRAGE の差は狭義の sRAGE (膜貫通型 RAGE が酵素などにより切断されたもの) を反映する。今回のデータは狭義の sRAGE と sRAGE の挙動には差がなかったことを示している。従って、sRAGE の増加、esRAGE の増加、sRAGE と esRAGE の差の増大の所見は困受容体としての機能が強化したことを意味する。これまでに可溶性 RAGE に影響する因子に関する報告はないが、米糠に含まれる機能性成分が可溶性 RAGE に影響を及ぼす可能性があり興味深い。

大豆アレルギーについて

大豆アレルギーにはクラス 1 アレルギーの他に、花粉症に伴う豆乳による口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome: OAS = クラス 2 アレルギー)、吸入喘息など様々な病型がある⁴⁶⁻⁴⁸⁾。小児期においては、大豆アレルギーは消化管を介して感作されるクラス 1 のものが多い⁴⁸⁾。一方、近年健康志向に関連し大豆食品が見直され、成人における大豆アレルギーが増加傾向にある。青年成人期では豆乳などの大豆食品を中心としたクラス 2 の食餌型アレルギーである OAS が増えている。成人期の症例には春季に花粉症を有する例が多い。大豆アレルゲンはカバノキ科であるハンノキ花粉とアレルゲン交叉性を有し、ハンノキ花粉特異的 IgE が陽性を示す場合が多く、これにより花粉症が惹起されると考えられている⁴⁸⁾。

大豆アレルゲンには食餌型クラス 1 アレルギー関連抗原として、主要な β conglycinin の他、Glycinin A3 subunit、Gly mBd 30K、Gly mBd 28K が知られている^{46,48)}。

吸入型クラス 1 関連アレルゲンとして、クニッツ型大豆トリプシンインヒビター (KSTI: 18～20 kDa) が報告されている⁴⁶⁾。

クラス 2 のアレルゲンとして、主要抗原として知られる PR-10 ホモログである Gly m4、profilin に属する Gly m3 が報告されている。近年、オイルボディ結合蛋白オレオシン (23～24 kDa) が新規アレルゲンとして検出されている⁴⁷⁾。

最近、乳児、特に新生児期に多発する消化管症状を主とする食餌型アレルギーが注目されている⁴⁹⁾。IgE 抗体陽性頻度は低く、即時型アレルギー反応はみられないことから、細胞依存性アレルギーの関与が疑われている。実際に、多く症例で細胞性免疫検査法であるアレルゲン特異的リンパ球刺激試験が陽性となる。ミルクが原因の患者が大半であり、その大部分は成分調整粉ミルクによるものである。少数ながら母乳や大豆乳が原因となるものも存在する。これらの患者の約半数は生後 1 週間以内に発症する。離乳期以降、米や大豆などの固形食が原因で発症することもある。一部の症例では、顕著な好酸球上昇がみられ、好酸球性胃

腸炎類似の病態を呈する。C反応蛋白（CRP）陽性や白血球上昇、虚脱など敗血症様の特徴を示す亜型も存在する。

今回の試験では対照群に豆乳が原因とみられる発疹が1例みられた。クラス1アレルギーと思われたが、IgE検査は施行しなかった。

大豆アレルギーは、このように感作機序や関連するアレルギーの種類により多様な反応が惹起されるのが特徴である。大豆はクラス1アレルギーの他にクラス2アレルギーを惹起し得ることから、果物によるOAS以外に、花粉症患者が豆乳を摂取した時にOASやアナフィラキシーを惹起することが報告されている⁵⁰⁾。臨床症状との対応や感作経路については未だ十分解明されていない。今後、感作機序・病態・アレルギーの特徴の解明とともに、多様な大豆アレルギーに対応した低アレルギー大豆食品や特異的免疫療法の開発が望まれている。試験食品に、少量であっても豆乳を含む限り、大豆アレルギーが惹起される可能性については、常に念頭においた注意が必要と思われる。

安全性

米糠、米糠油については、両者ともにこれまでに十分な食経験のある素材であり、安全性評価情報から米糠+米糠油は安全性の高い食品素材であるといえる。

残留農薬に関する検討においても、含窒素系農薬は、EPTC (eptam knoxweed torbin)、メトラクロール (metolachlor)、チオベンカルブ (thiobencarb)、ジエトフェンカルブ (diethofencarb)、ペンディメタリン (pendimethalin)、フルトラニル (flutolanil)、レナシル (lenacil)、アラクロール (alachlor)、ピテルタノール (bitertanol)、フェナリモル (fenarimol)、クロルプロファミン (chlorpropham) といった含窒素系農薬は米糠油から検出されていない⁵¹⁾。

今回の試験、二つの先行試験（試験食品16g/日、12週摂取した13名及び20g/日、8週間摂取した8名）、及び既報³⁶⁻⁴²⁾においても、米糠及び米糠油に関連が疑われる重篤な有害事象もみられなかった。以上より、本試験食品について安全性に問題なしと判断した。

結論

In vitro 糖化モデルにおいてAGEs生成抑制作用を有する米糠を主成分とする試験食品は、糖化ストレスが強い女性を対象にした今回のRCTにおいて、血漿CML量を有意に減らし、皮膚弾力性指標を改善させたことから、ヒトにおいて抗糖化作用を発揮する可能性が示唆された。また試験品の安全性が確かめられた。

謝辞

可溶性RAGEの測定に関して金沢大学 山本康彦博士にご助言を頂いたことを感謝する。

利益相反申告

本研究はサンスター株式会社（大阪府高槻市）より研究費の委託を受けたエイキッド株式会社（岐阜県大垣市）がクリニカルリサーチコーディネーター（CRC）を担当した。

References

- Morita K, Hirakawa H, Matsueda T, et al. Stimulating effect of dietary fiber on fecal excretion of polychlorinated dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD) in rats. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1993; 84: 273-281.(in Japanese)
- Sugano M, Tsuji E. Rice bran oil and cholesterol metabolism. *J Nutr*. 1997; 127: 521S-524S.
- Sugano M, Koba K, Tsuji E. Health benefits of rice bran oil. *Anticancer Res*. 1999; 19: 3651-3657.
- Koba K, Liu JW, Bobik E, et al. Cholesterol supplementation attenuates the hypocholesterolemic effect of rice bran oil in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2000; 46: 58-64.
- Okai Y, Higashi-Okai K. Radical-scavenging activity of hot water extract of Japanese rice bran: Association with phenolic acids. *J UOEH*. 2006; 28: 1-12.
- Kawakami Y, Tsuzuki T, Nakagawa K, et al. Distribution of tocotrienols in rats fed a rice bran tocotrienol concentrate. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; 71: 464-471.
- Friedman M. Rice brans, rice bran oils, and rice hulls: Composition, food and industrial uses, and bioactivities in humans, animals, and cells. *J Agric Food Chem*. 2013; 61: 10626-10641.
- Yagi M, Naito J, Hamada U, et al. Effect of rice bran extract on *in vitro* advanced glycation end product formation. *Glycative Stress Research* 2015; 2: 35-40.
- Yagi M, Parengkuan L, Sugimura H, et al. Anti-glycation effect of pomegranate (*Punica granatum*L.) extract: An open clinical study. *Glycative Stress Research*. 2014; 1: 60-67.
- Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end product accumulation. *Diabetologia*. 2004; 47: 1324-1330.
- Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3687-3693.

- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Hori M, Kishimoto S, Tezuka Y, et al. Double-blind study on effects of glucosyl ceramide in beet extract on skin elasticity and fibronectin production in human dermal fibroblasts. *Anti-Aging Medicine*. 2010; 7: 129-142.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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)
- 19) Dobrev H. Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Res Technol*. 2005; 11: 120-122.
- 20) 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 Research*. 2014; 1: 14-24.
- 21) Cicero AF, Gaddi A. Rice bran oil and gamma-oryzanol in the treatment of hyperlipoproteinaemias and other conditions. *Phytother Res*. 2001; 15: 277-289.
- 22) Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic Acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr*. 2007; 40: 92-100.
- 23) Min B, McClung AM, Chen MH. Phytochemicals and antioxidant capacities in rice brans of different color. *J Food Sci*. 2011; 76: C117-126.
- 24) Sakai S, Murata T, Tsubosaka Y, et al. γ -Oryzanol reduces adhesion molecule expression in vascular endothelial cells via suppression of nuclear factor- κ B activation. *J Agric Food Chem*. 2012; 60: 3367-3372.
- 25) Hongu N, Kitts DD, Zawistowski J, et al. Pigmented rice bran and plant sterol combination reduces serum lipids in overweight and obese adults. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33: 231-238.
- 26) Chandrashekar P, Kumar PK, Ramesh HP, et al. Hypolipidemic effect of oryzanol concentrate and low temperature extracted crude rice bran oil in experimental male wistar rats. *J Food Sci Technol*. 2014; 51: 1278-1285.
- 27) Berraouan A, Abid S, Bnouham M. Antidiabetic oils. *Curr Diabetes Rev*. 2013; 9: 499-505.
- 28) Morita K, Hamamura K, Iida T. Binding of PCB by several types of dietary fiber *in vivo* and *in vitro*. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1995; 86: 212-217. (in Japanese)
- 29) Morita K, Matsueda T, Iida T. Effect of dietary fiber on fecal excretion and liver distribution of PCDF in rats. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1995; 86: 218-225. (in Japanese)
- 30) Iida T, Nakagawa R, Hirakawa H, et al. Clinical trial of a combination of rice bran fiber and cholestyramine for promotion of fecal excretion of retained polychlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyl in Yu-Cheng patients. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1995; 86: 226-233.
- 31) Kim KM, Yu KW, Kang DH, et al. Anti-stress and anti-fatigue effects of fermented rice bran. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001; 65: 2294-2296.
- 32) Nakajima K, Ohgushi T, Shibata K. Effects of rice bran fluid treated with enzymes and *Bifidobacterium bifidum* on stress-induced gastric ulcers and related liver disorder in rats. *Bulletin of Koshien University, College of Nutrition*. 2004; 31: 1-8.
- 33) Tsuji K, Mitsutake S, Ishikawa J, et al. Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice. *J Dermatol Sci*. 2006; 44: 101-107.
- 34) Zheng S, Sanada H, Dohi H, et al. Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012; 76: 942-946.
- 35) Okai Y, Okada T, Okai K, et al. Immunomodulating activities in bran extracts of Japanese Red, Black and Brown Rice. *J UOEH*. 2009; 31: 231-242.
- 36) Qureshi AA, Sami SA, Khan FA. Effects of stabilized rice bran, its soluble and fiber fractions on blood glucose levels and serum lipid parameters in humans with diabetes mellitus Types I and II. *J Nutr Biochem*. 2002; 13: 175-187.
- 37) Cheng HH, Huang HY, Chen YY, et al. Ameliorative effects of stabilized rice bran on type 2 diabetes patients. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56: 45-51.
- 38) Kawai T. One case of a patient with umbilical metastasis of recurrent cancer (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) who has survived for a long time under immunomodulatory supplement therapy. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 281-288. (in Japanese)
- 39) Kaketani K. A case where a immunomodulatory food was effective in conservative therapy for progressive terminal pancreatic cancer. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 273-279. (in Japanese)
- 40) Ichihashi K. Experience with administration of BioBran in patients with chronic rheumatism. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 459-463. (in Japanese)
- 41) Tsunekawa H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 295-302. (in Japanese)
- 42) Okamura Y. Clinical significance of BioBran in immunotherapy to cancer. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 289-294. (in Japanese)

- 43) Tazawa K, Ichihashi K, Fujie T, et al. The orally administration of the Hydrolysis Rice Bran prevents a common cold syndrome for the elderly people based on immunomodulatory function. *Traditional & Kampo Medicine*. 2003; 20: 132-141. (in Japanese)
- 44) Takahara K, Sano K. The life prolongation and QOL improvement effect of rice bran arabinoxylan derivative (MGN-3, Bio Bran) for progressive cancer. *Clinical Phramcology and Therapy (Yakuri to Rinsho)*. 2004; 14: 267-271. (in Japanese)
- 45) Goto Y, Izaki S, Kitamura K. Effect of “Romocot milk white bath liquid” for xerosis cutis state of atopic dermatitis. *Medical Consultation & New Remedy (Shinryo to Shinyaku)*.1995; 32: 291-298. (in Japanese)
- 46) Adachi A, Moriyama T, Shimizu H, et al. Relationship between allergen diversity and clinical types of soy bean allergy. *The Japanese Journal of Dermatoallergology*. 2006; 14: 64-72. (in Japanese)
- 47) Adachi A, Moriyama T. 【Food allergy】 Soy milk allergy. *Allergy in Practice*. 2008; 28: 650-655. (in Japanese)
- 48) Matsukura S. Soy bean allergy. *Derma*. 2013; 205: 11-19. (in Japanese)
- 49) Kimura M. A special type of food allergy: The concept of gastrointestinal allergy in neonates and infants. *Allergology & Immunology*. 2010; 17: 1054-1061. (in Japanese)
- 50) Adachi A, Moriyama T. The new allergen inducing anaphylaxis shock. *Allergy in Practice*. 2007; 27: 1024-1029. (in Japanese)
- 51) Fukazawa T, Suzuki Y, Tokairin S, et al. Behavior of 11 organonitrogen pesticides during the refinement of edible oils. *Journal of Oleo Science*. 2005; 54: 431-435.