

Review article

**Antiglycative effect and Antiviral effect of Kuromoji
(*Lindera umbellata* Thunb.) extract**Akihiko Shimode¹⁾, Bunichiro Ashibe¹⁾, Shigeru Matsumi¹⁾,
Masayuki Yagi²⁾, Yoshikazu Yonei²⁾

1) Yomeishu Seizo Co. Ltd., Tokyo, Japan

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

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 221-227

(c) Society for Glycative Stress Research

(総説論文：日本語翻訳版)

クロモジエキスの抗糖化作用、抗ウイルス作用下出昭彦¹⁾、芦部文一朗¹⁾、松見 繁¹⁾、八木雅之²⁾、米井嘉一²⁾

1) 養命酒製造株式会社

2) 同志社大学生命医科学部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

クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) は日本固有のクスノキ科の落葉低木であり、古くから茶や精油の素材として身近に利用されてきたほか、乾燥させた幹枝は健胃作用を有する生薬「烏樟(ウショウ)」として薬用酒の原料などに利用されてきた。本稿では我々が近年明らかにしてきたクロモジの不揮発性抽出物(クロモジエキス)がもつ抗糖化作用及び抗ウイルス作用について解説する。クロモジエキスは吸収及び代謝を考慮した試験において強い終末糖化産物(advanced glycation end products; AGEs)生成抑制活性を有する事が確認された。AGEsは骨基質のコラーゲン繊維間に蓄積することで骨強度を低下させるが、骨糖化試料を用いた検討によりクロモジエキスが糖化による骨強度の低下を改善する可能性が考えられた。さらにStreptozotocin誘発糖尿病ラットにクロモジエキスを8週間経口投与した試験では、糖尿病性腎症の腎臓における炎症の抑制作用が確認された。クロモジエキスの抗ウイルス作用はプラークアッセイによりインフルエンザウイルスに対して感染後にも作用しウイルス増殖抑制作用を持つことが確認された。またTCID₅₀(50% tissue culture infectious dose)法を用いた検討では、インフルエンザウイルス新型株やその薬剤耐性株に加え、風邪原因ウイルスであるアデノウイルス及びエンテロウイルスに対しても抗ウイルス作用を示し、クロモジ

連絡先：下出昭彦

養命酒製造株式会社 商品開発センター
〒399-4601 長野県上伊那郡箕輪町中箕輪2132-37
TEL: 0265-79-5678 FAX: 0265-79-9279

e-mail: a-shimode@yomeishu.co.jp;

共著者：芦部文一朗 b-ashibe@yomeishu.co.jp; 松見 繁 s-matsumi@yomeishu.co.jp;

八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp; 米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2022; 9 (4): 221-227
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

エキスの抗ウイルス作用が広い作用スペクトルを持つことが確認された。クロモジエキスを配合した鮎摂取の効果を実験として無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で検討した結果、インフルエンザの罹患率低下や風邪症状の有症期間の短縮が確認された。以上よりクロモジエキスはその抗糖化作用及び抗ウイルス作用により上記のような多様な機能性を有しており、日本独自の機能性食品素材として今後の発展が期待される。

KEY WORDS: クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.)、抗糖化作用、終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs)、抗ウイルス作用、インフルエンザウイルス

はじめに

クロモジ (*Lindera umbellata* Thunb.) は日本固有のクスノキ科の落葉低木であり、北海道の南部から九州に至るまで広く生育している植物である。クロモジは爽やかな芳香を有しており、古くから和菓子に添えられる高級爪楊枝の素材とされるほか、枝を煮出して茶として飲用されるなど様々な用途で利用されている。またクロモジは水蒸気蒸留によりリナロールやゲラニオールを多く含む精油が抽出される。クロモジ精油にはリラックス作用や抗菌作用が報告されており、国産精油としてアロマセラピーなどでも活用されている^{1,2)}。またクロモジの幹枝を乾燥させたものは烏樟 (ウショウ) と呼ばれる生薬として知られており、健胃作用などから健胃薬などの民間薬や薬用酒の原料として利用されてきた^{3,4)}。クロモジの枝の不揮発性の抽出物 (以下、クロモジエキス) については (+)-catechin、(-)-epicatechin、procyanidin B1、procyanidin B2 などの flavan-3-ol やその多量体を含むプロアントシアニン類⁵⁾、kaempferol、quercetin、hyperin、isoquercitrin などのフラボノイド類などのポリフェノール類が多く含まれる⁶⁾。クロモジエキスは抗酸化作用⁷⁾、抗潰瘍作用⁸⁾、免疫機能改善作用⁹⁾ などの多様な機能性を有することが報告されている。本報告ではクロモジに関して、特に最近我々が明らかにしてきた抗糖化作用及び抗ウイルス作用を紹介する。

クロモジエキスとは

クロモジエキスはクロモジの不揮発性抽出物を乾燥した褐色の粉体であり、食品原料として用いられている。クロモジエキスはクロモジの幹枝の粉碎物に10倍量の水を加え95°C、60分間加熱抽出した抽出液を遠心ろ過し、減圧濃縮機で濃縮し、液体連続殺菌により殺菌後、乾燥し製造される。

クロモジエキスの高糖化作用

(1) AGEs蓄積抑制作用

クロモジエキスは様々な食品素材エキスの中から特に有用な抗糖化素材であることが、以下のスクリーニング試験により明らかになった¹⁰⁾。まず、強い抗糖化作用を有す

る食品素材を絞り込むために536種の食品素材の熱水抽出物を対象に、ヒト血清アルブミン (human serum albumin: HSA) -グルコース (glucose: GLU) 糖化反応系を用いて終末糖化産物 (advanced glycation endproducts: AGEs) の生成抑制活性を検討した。続いて、その上位93素材について素材の腸管における吸収を考慮し、ヒト結腸腺癌由来細胞 (Caco-2 細胞) を用いた腸管上皮吸収モデルを透過した培養液について、同様にAGEs生成抑制活性を測定した。最後にその上位34素材の抽出物について吸収・代謝を考慮し、ラットへ経口投与した3時間後の血清を対象に、AGEs生成抑制活性を調べた。その結果、最初の選抜でクロモジの抗糖化活性は536種中21番目に高く、Caco2細胞を用いた選抜では93種中6番目に高く、最後のラットの血清を用いた選抜では34種中4番目に高かった。また、ラット血清における活性は陽性対照薬であるアミノグアニジンの活性の75%の活性を有していた。以上のことから、クロモジエキスの高いAGEs生成抑制作用は生体内で吸収・代謝された後においても発揮されることが明らかになった。

さらにクロモジエキスはHSAに対する抗糖化作用のみならず、肌、骨や軟骨などに分布するコラーゲンやエラスチンに対しても強い活性を有しており、AGEs (蛍光性AGEs、N^ε-(carboxymethyl) lysine (CML)) 及び糖化反応中間体 (3-deoxyglucosone, glyoxal, methylglyoxal) の生成も抑制した⁷⁾。またクロモジエキスは酸化蛋白や糖化蛋白の分解酵素である Oxidized protein hydrolase (OPH) の活性増強作用や、AGEs架橋構造を切断する作用も認められており、AGEsの分解を促進する作用も有する⁷⁾。

クロモジエキスの抗糖化作用は多経路で生じるAGEsの生成を抑制し、さらに生成されたAGEsを分解することで、生体中のAGEs蓄積を抑制する可能性がある。

(2) 骨の糖化に与える影響

糖尿病患者では非糖尿病患者に比較して有意に骨折リスクが高く¹¹⁾、そのリスクは骨密度に依存せず糖化による骨質の劣化が原因と考えられている^{12,13)}。

この糖化による骨質の劣化を再現するため、骨糖化試料を作成し、3点曲げ試験により強度の評価を行った¹⁴⁾。骨糖化試料は鶏の橈骨から骨髓を除去したものを、GLU

添加リン酸緩衝液に浸漬し、60℃で20日間加熱し作成した。また対照試料はGLU非添加緩衝液に浸漬し同様に加熱して作成した。3点曲げ試験は万能試験機（インストロン社、神奈川県川崎市）を用いて糖化骨試料の骨幹部に対して垂直に負荷を破断に至るまで与え、破断時の骨の変位及び最大荷重を測定した。その結果、骨糖化試料及び対照試料ともに3点曲げ試験の荷重変位曲線は破断するまで荷重が変位に比例して増加していた（Fig. 1）。破断までの変位は骨糖化試料では対照試料と比較して約30%有意に減少した（Fig. 2-a）。さらに骨試料の糖化处理の際に緩衝液にクロモジエキスを添加すると、有意差はなかったものの破断時の変位の低下が抑制される傾向が見られた（ $p = 0.078$ ）。破断時の最大荷重は骨糖化試料と対照試料の間に差が見られなかった（Fig. 2-b）。

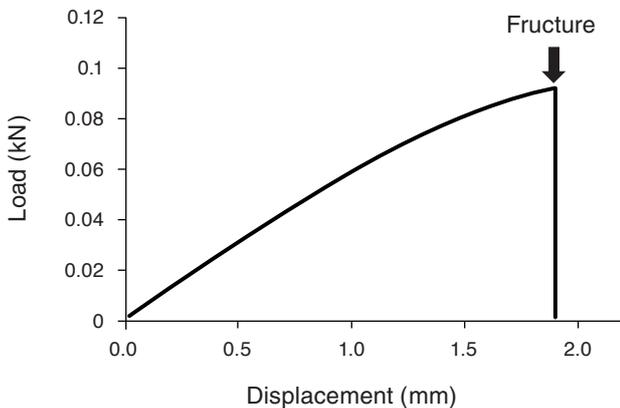


Fig. 1. Example load-displacement plot from three-point bending test to assess bone strength (Control sample).

骨基質中に豊富に存在するコラーゲン繊維は生理的な架橋が形成されることで骨にしなやかさと強度を与えることが知られている。このコラーゲン繊維にAGEsによる非生理的な病的架橋が形成されると、骨質の劣化により骨はしなやかさを失い、骨強度は低下する¹³⁾。本検討で作成した糖化試料においても骨のしなやかさが失われ、一定の変位に対してより大きな荷重がかかり破断しやすくなったと考えられる。糖化試料に添加されたクロモジエキスには糖化による骨のしなやかさの低下を改善したと考えられる。

(3) 糖尿病性腎症に対する作用

生体中のAGEsの蓄積は糖尿病性腎症の進展因子として知られている¹⁵⁾。我々はクロモジエキスの抗糖化作用が糖尿病モデルラットで見られる腎臓の炎症に与える影響について検討した¹⁶⁾。

糖尿病モデルラットはSprague Dawley (SD) 雄性ラットに対し Streptozotocin (STZ) を腹腔内に一回投与し作成した (STZラット)。STZラットへのクロモジエキス経口投与は低用量投与群 (KE-LD) には100 mg/kg/day、高用量投与群 (KE-HD) には300 mg/kg/dayとし、投与期間は8週間とした。比較対照として、正常群 (Normal: SDラットに蒸留水を投与)、STZ対照群 (Vehicle: STZラットに蒸留水を投与)、アミノグアニジン投与群 (AG: STZラットに塩酸アミノグアニジンを100 mg/kg/day投与) を設けた。各群について糖化指標として、生体中のAGEsの形成や蓄積を反映すると考えられている血清中の抗CML自己抗体量¹⁷⁾を測定した。また腎炎症指標として腎組織上清中のTNF- α 量およびIL-6量を測定した。その結果、血清中の抗CML自己抗体量はNormal群に対しVehicle群で有意に高値を示し、Vehicle群と比較してKE-LD群、KE-HD群およびAG群は有意に低値を示した (Fig. 3-a)。腎組織中

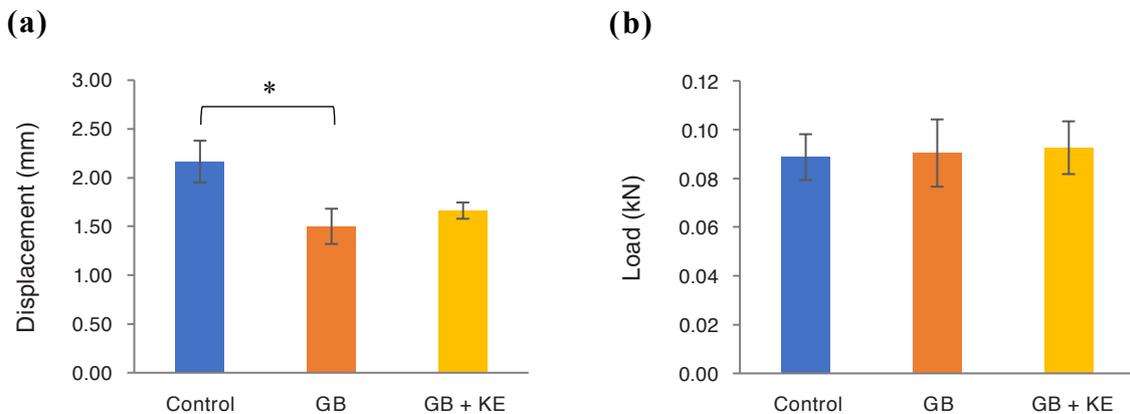


Fig. 2. Bone strength parameters by Three-Point Bending test.

(a) Displacement at fracture, (b) Load at fracture. Load was applied vertically to the shaft of bone sample at 5 mm/min. Results are expressed as mean \pm SD, $n = 6$. * $p < 0.05$ vs Control, Statistical analysis by Mann-Whitney U test. SD, standard deviation; GB, glycated bone; KE, kuromoji extract.

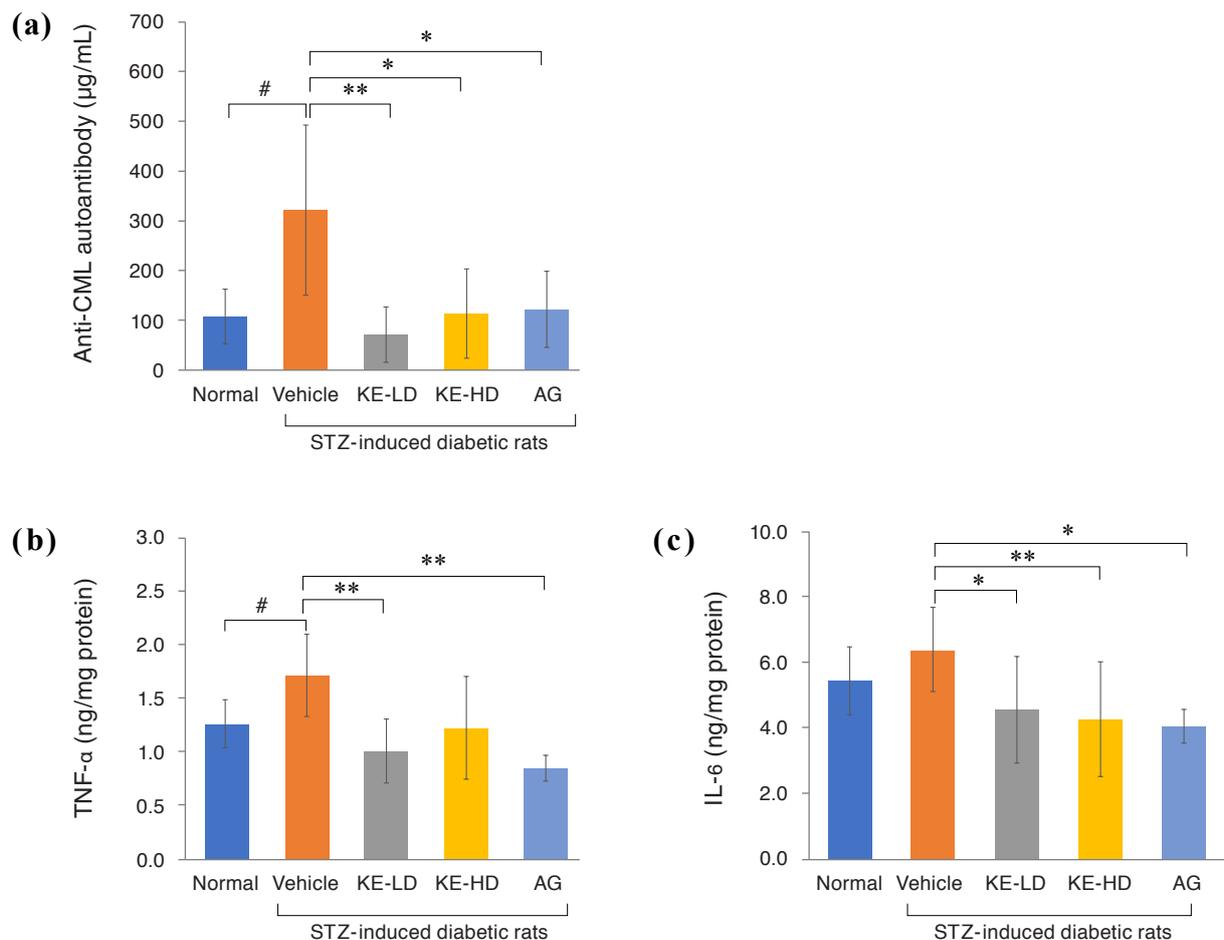


Fig. 3. The values of blood anti-CML autoantibody and the values of kidney cytokine after treatment in the STZ rats.

(a) Anti-CML autoantibody in serum, (b) TNF- α in renal tissue supernatant, (c) IL-6 in renal tissue supernatant. Normal, No STZ-treat and vehicle treated group; Vehicle, STZ and vehicle treated group; KE-LD, STZ and 100 mg/kg/day KE treated group; KE-HD, STZ and 300 mg/kg/day KE treated group; AG, STZ and 100 mg/kg/day AG treated group. Results are expressed as mean \pm SD, $n = 8$, # $p < 0.05$ vs. Normal, Statistical analysis by Wilcoxon rank sum test; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Vehicle, Statistical analysis by Bonferroni multiple comparison test. STZ, streptozotocin (i.p.); KE, kuromoji extract (p.o.); AG, aminoguanidine (p.o.); CML, N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine; SD, standard deviation; i.p., intraperitoneal administration; p.o., oral administration.

のTNF- α 量はNormal群と比較してVehicle群で有意に高値を示し、Vehicle群と比較してKE-LD群およびAG群では有意に低値を示した (Fig.3-b)。IL-6量はNormal群と比較してVehicle群で差はみられなかったが、Vehicle群と比較してKE-LD群、KE-HD群およびAG群は有意に低値を示した (Fig.3-c)。

糖尿病腎症の腎組織にはマクロファージなどの炎症細胞の浸潤による炎症性サイトカインの増加が報告されている¹⁸⁾。その機序としてCML修飾蛋白質がマクロファージに存在するRAGE (Receptor for AGEs) を介して炎症反応を誘発することが考えられている¹⁹⁾。クロモジエキスはその抗糖化作用によりAGEsの蓄積を減少し、AGEs/RAGE炎症シグナル伝達系を介した炎症性細胞の活性化を抑え、腎臓の炎症反応の進展を軽減したと考えられる。

クロモジエキスの抗ウイルス作用

(1) 抗ウイルス作用

クロモジエキスのウイルス増殖抑制活性をプラークアッセイ法で検討した結果、A型インフルエンザウイルス (A/Puerto Rico/8/34) とMDCK細胞 (Madin-Darby canine kidney cell) を用いた感染試験系においてクロモジエキスがプラーク形成を抑制することが報告された (Fig.4)²⁰⁾。

また3種類のA型インフルエンザウイルス株 (A/Puerto Rico/8/34、A/Nagasaki/HA-4/2009 (2009年流行のブタ由来株)²¹⁾ およびA/Nagasaki/HA-58/2009 (オセルタミビル耐性株)²¹⁾ とMDCK細胞を用いた感染試験系において、ウイルス感染後にクロモジエキスを添加したときの抗ウイルス活性をクリスタルバイオレット染色を用いたTCID₅₀ (50% tissue culture infectious dose) 法により測定した結

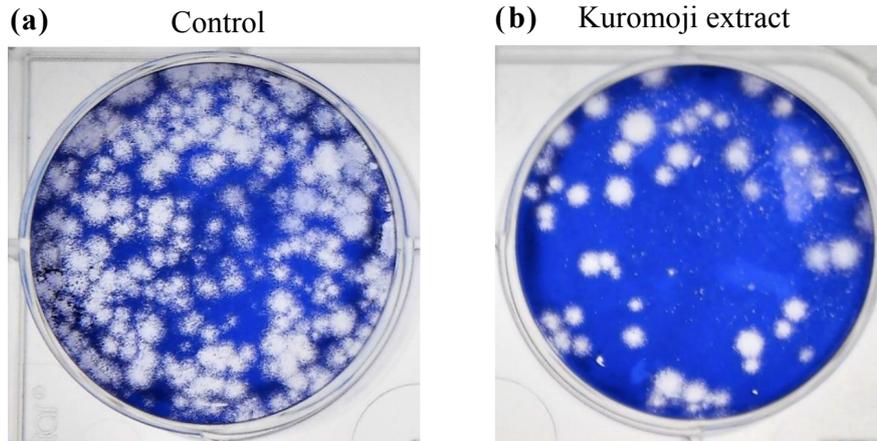


Fig. 4. Inhibition on plaque formation by influenza virus of Kuromoji extract (KE).

KE was added to monolayers of MDCK cells 1 hour after inoculation with influenza virus (A/Puerto Rico/8/34), and the cells were incubated for 72 hours and stained with crystal violet.

果、クロモジエキスはいずれの株に対しても用量依存的に抗ウイルス活性を示した²²⁾。さらにヒトアデノウイルス (Type V) と Hep2 細胞を用いた感染試験系、並びにヒトエンテロウイルス (Type 71) と Vero 細胞を用いた感染試験系において、ウイルス感染と同時にクロモジエキスを添加したときの抗ウイルス活性をクリスタルバイオレット染色を用いた TCID₅₀ 法で測定したところ、いずれのウイルスに対しても用量依存的な抗ウイルス活性を示した²³⁾。以上よりクロモジエキスにはインフルエンザウイルスに対して感染後もウイルス増殖を抑制することができ、変異型のウイルスも含め幅広い作用スペクトルを有する事が確認された。

(2) クロモジエキスを配合した飴の抗ウイルス作用

クロモジエキス1.8%配合飴 (以下、クロモジ飴) を作成し摂取によるインフルエンザの罹患率や風邪の症状に与える影響について無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った^{24, 25)}。被験者は愛媛大学医学部付属病院に勤務する看護師の男女とした。被験者には2017年12月から2018年3月の3か月間、クロモジ飴もしくはクロモジエキスを配合しない飴 (以下、プラセボ飴) を1日3粒摂取させ、インフルエンザ罹患の有無、インフルエンザの型、風邪症状 (発熱、喉の症状、鼻の症状) 発症の有無、風邪症状の発症期間について調査票を用いて評価した。その結果、インフルエンザ罹患患者数はプラセボ飴摂取群では67名中9名に対し、クロモジ飴摂取群では67名中2名であり有意に少なかった (Table 1)²⁴⁾。また風邪症状 (発熱、喉の症状、鼻の症状のいずれか1つ以上) の有症期間はクロモジエキス配合飴摂取群でプラセボ飴摂取群と比較して有意な減少が見られた。試験実施地域における花粉飛散量が急増した3月以降を除いた75日間で集計すると、風邪症状の有症期間の減少は90日後の結果と比較してより顕著

になり、各症状別では発熱を除く喉症状及び鼻症状で有症期間の有意に短縮した (Fig. 5)²⁵⁾。

以上より1日3粒のクロモジ飴を摂取することでインフルエンザ感染予防や風邪発症時の有症期間短縮が期待されることが明らかとなった。

クロモジエキスの抗糖化、抗ウイルス作用メカニズム

生体内において蛋白質は還元糖と非酵素的に反応し、アルデヒドなどの様々な糖化反応中間体を経て、AGEsの生成に至る。蛋白質中のAGEs蓄積は蛋白質の褐変化、架橋形成による硬化、RAGEによる炎症惹起などをもたらす。これらは糖尿病性合併症などの加齢性疾患や、肌の見た目の老化²⁶⁾、骨の脆弱化²⁷⁾など老化の増悪因子として知られている。AGEs蓄積を抑制するためには体内でのAGEsの生成を抑制することやAGEsの分解を促進することが重要である。クロモジエキスは吸収及び代謝を考慮した試験においても強いAGEs生成抑制活性を有すること、複数の糖化反応中間体の生成抑制を通じてAGEs生成を多経路で抑制することなどが特徴として挙げられる。

またクロモジエキスは糖尿病性腎症における腎炎症の抑制や糖化による骨質劣化の抑制の可能性が考えられた。また抗糖化活性成分については、クロモジエキス中の (+)-catechin, procyanidinB1, procyanidinB2 が活性に大きく寄与する事が報告されている²⁸⁾。これらの低分子の flavan-3-ol 類は強い抗糖化作用を有し、Caco2 細胞透過後もその活性は維持されていたことから、クロモジエキスの生体中における主な抗糖化活性成分の一部であると考えられる。

食品素材の抗糖化作用は茶²⁹⁾、ハーブ³⁰⁾、スパイス³¹⁾、野菜³²⁾、果物³³⁾など幅広い食品群で探索的研究が進められている。数ある抗糖化食品素材の中でも臨床試験で有効

Table 1. Number of Influenza cases.

	Placebo candy group (n = 67)	Kuromoji candy group (n = 67)
Influenza prevalence (n (%))	9 (13.4)	2 (3.0)*
Type A (n (%))	6 (9.0)	0 (0)*
Type B (n (%))	3 (4.5)	2 (3.0)

* p < 0.05 vs Placebo group, Statistical analysis by chi-square test.

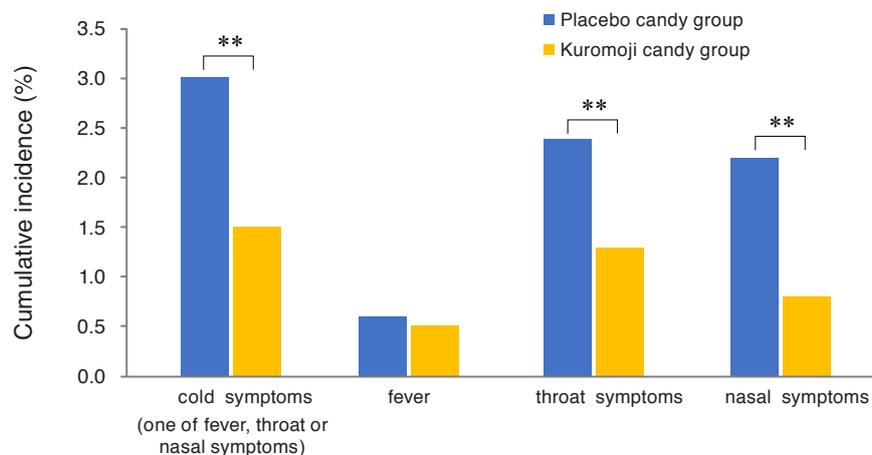


Fig. 5. The cumulative incidence of common cold symptoms (one of fever, throat or nasal symptoms) and each symptom during 75 days.

** p < 0.001 vs Placebo group, Statistical analysis by log-rank test.

性を示した例として、マンゴスチン果皮抽出物の皮膚水分量及び血管硬度の改善効果³⁴⁾、ドクダミ、ローマンカモミール、セイヨウサンザシ、ブドウ葉の混合ハーブ抽出エキス (AGハーブMIX)の皮膚弾力の改善効果³⁵⁾が挙げられる。特にマンゴスチン果皮抽出物は抗糖化作用を機序として、肌のうるおいを保持する機能性表示食品として実用化されている。クロモジエキスは抗糖化作用による腎炎症や骨質に対して効果を示す素材として機能性食品への応用が期待される。

インフルエンザは高熱、頭痛、関節痛や倦怠感などの全身症状や、咳、鼻汁などの上気道症状を引き起こし、乳幼児や高齢者などで重症化すると致死的な肺炎や脳症に繋がることもある³⁶⁾。インフルエンザウイルスの感染初期の主要な感染標的の部位は、咽頭粘膜を含む上下気道の上皮細胞である³⁷⁾。インフルエンザはワクチン接種による対策がとられているが、変異による新型株の出現によりその効果は低下してしまう。風邪症候群 (いわゆる風邪) はくしゃみ、鼻汁、鼻閉など上気道症状を主症状とし、通常発症2～3日目が症状のピークで、1週間から10日間で症状は軽快するといわれている³⁸⁾。クロモジエキスはインフルエ

ンザウイルスに加え、風邪原因ウイルスであるアデノウイルス及びエンテロウイルスに対して抗ウイルス作用を示した。またクロモジエキスの抗ウイルス作用は2009年にパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルス新型株やその薬剤耐性株に対しても有効であった。クロモジエキスは上記のような複数の種類のウイルスに抗ウイルス作用をもつ特徴をもつが、その機序を解明するためにも有効成分の特定が望まれる。

クロモジのプロアントシアニン画分にはインフルエンザウイルス増殖抑制活性を有していることが報告されており²²⁾、今後詳細な抗ウイルス活性分子の特定が期待される。食品素材によるインフルエンザ感染抑制作用を臨床試験で示した事例として、5か月間紅茶抽出物によるうがいを行った試験では、インフルエンザ感染者は試験群35%に対し対照群では48%であり、有意な抑制作用が認められている³⁹⁾。紅茶抽出物は抗ウイルス作用を有しており、その抗ウイルス成分をうがいによって感染標的の咽頭部へ直接作用させることでインフルエンザ感染が抑制されたと考えられる。

クロモジエキス配合飴の摂取はインフルエンザの罹患率

を抑制し、風邪症状の有症期間を短縮することが明らかになった。インフルエンザウイルスは標的細胞に接触後すみやかに感染成立するが、クロモジエキスはインフルエンザウイルスの増殖抑制活性を有するため、インフルエンザ感染後にも効果があったものと考えられる。また飴による摂取はうがいと比較して摂取時の作用成分の咽頭部への滞留時間を長くするため、抗ウイルス作用をより効果的に発揮させる方法であったと考えられる。

おわりに

クロモジは日本各地に自生しており、古くから工芸素材、茶、精油など身近に利用されてきたが、森林資源としてではなく雑木として扱われてしまう事も多く、資源の有効活用ができていないとは言い難い状況でもある。しかしながら、近年、クロモジの多様な機能性が解明されてきており、今後、その活用法は更に広がると考えられ、森林産業の活性化をもたらす可能性がある。クロモジの機能性食品素材として今後の発展が期待される。

謝辞

本研究の一部は総合科学技術・イノベーション会議のSIP（戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567）「次世代農林水産業創造技術」（農研機構生研センター受託研究）によって実施された。本稿の一部は第24回糖化ストレス研究会（2022年5月20日、東京）にて発表した。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり養命酒製造株式会社より支援を受けた。

参考文献

- 1) Akakabe Y, Kamikawa T. The relaxation effect of the bark oil of *Lindera umbellata*. *Jpn J Taste Smell Res.* 2011; 18, 591-594.
- 2) 千葉良子, 佐藤真奈美, 鶴田和子, 他. 齧蝕菌, 歯周病菌, カンジダ菌に対するクロモジ枝葉精油およびスギ葉精油の抗菌活性. *Aroma Research.* 2016; 17: 376-380.
- 3) 劉文泰. 本草品彙精要. p.551, 商務印書館, 上海, 1956. (中国語)
- 4) 江崎宣久, 酒井里美, 小島暁, 他. 「冷え」の自覚および末梢体表温度に対する補益薬酒(養命酒®)連続服用の効果: オープン試験による予備的検討. *薬理と治療.* 2007; 35: 335-341.
- 5) Morimoto S, Nonaka G, Nishioka I, et al. Tannins and related compounds. XXIX. Seven new methyl derivatives of flavan-3-ols and a 1,3-diarylpropan-2-ol from *Cinnamomum cassia*, *C. obtusifolium* and *Lindera umbellata* var. *membranacea*. *Chem Pharm Bull.* 1985; 33: 2281-2286.
- 6) Takizawa N. Studies on the constituents of *Lindera* species (I): On the flavonoid compounds of *Lindera* families. *Japan J Pharmacog.* 1984; 38: 194-197. (in Japanese)
- 7) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Biochemistry of kuromoji (*Lindera umbellata*) extract: Anti-oxidative and anti-glycative actions. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 329-340.
- 8) Ezaki N, Kato M, Takizawa N, et al. Pharmacological studies on *Lindera umbellata* Ramus: IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress-induced gastric lesions in mice. *Planta Med.* 1985; 51: 34-38.
- 9) 松見 繁, 丸山徹也. ストレス負荷マウスの免疫機能に対するクロモジの作用. 日本未病システム学会 第24回総会要旨集. 2017: F1-3. (抄録)
- 10) Yagi M, Takabe W, Matsumi S, et al. Screening and selection of anti-glycative materials: Kuromoji (*Lindera umbellata*). *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 317-328.
- 11) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 427-444.
- 12) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 702-709.
- 13) Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 1514-1523.
- 14) 下出昭彦. クロモジの多様な機能性: 抗ウイルス作用を中心に. 第24回糖化ストレス研究会講演会要旨集. 2022. (抄録)
- 15) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 6. Glycative stress and kidney disease. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 275-278.
- 16) Akiyama K, Shimode A, Matsumi S, et al. Involvement of glycative stress in diabetic nephropathy and effects of anti-glycation material Kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.). *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 287-297.
- 17) Ashraf JM, Abdullah SMS, Ahmad S, et al. Prevalence of Autoantibodies against 3-DG-Glycated H2A Protein in Type 2 Diabetes. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82: 579-586.

- 18) 岡田震一, 四方賢一, 横野博史. 糖尿病性腎症の発症・進展における炎症機転の関与. *岡山医学会雑誌*. 2005; 117: 9-15.
- 19) Kislinger T, Fu C, Huber B, et al. N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem*. 1999; 274: 31740-31749.
- 20) 芦部文一郎, 松見 繁, 丸山徹也, 他. クロモジの各種ウイルス増殖阻害活性. 日本薬学会第138年会要旨集. 2018; 2: 161-27PA-am221. (抄録)
- 21) Kawano H, Haruyama T, Hayashi Y, et al. Genetic analysis and phylogenetic characterization of pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses that found in Nagasaki, Japan. *Jpn J Infec Dis*. 2011; 64: 195-203.
- 22) 芦部文一郎, 秋山季理子, 下出昭彦, 他. クロモジエキスの抗インフルエンザウイルス活性とその利用. 日本防菌防黴学会第46回年次大会要旨集. 2019; 229. (抄録)
- 23) 芦部文一郎, 秋山季理子, 下出昭彦, 他. クスノキ科クロモジに含まれる成分と抗ウイルス活性. 日本植物学会第84回大会研究発表記録. 2020; 229. (抄録)
- 24) Igase M, Matsumi S, Shimode A, et al. Effectiveness of kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.) extract in the prevention of influenza infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2018; 46: 1369-1373.
- 25) Igase M, Matsumi S, Akiyama K, et al. Effects of kuromoji (*Lindera umbellata* Thunb.) extract containing candy on cold symptoms: Reanalysis of 2017-2018 season randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Glycative Stress Res*. 2019; 6: 151-158.
- 26) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging; 7. Glycative stress and skin aging. *Glycative Stress Res*. 2018; 5: 50-54.
- 27) Kanazawa I, Sugimoto T. The mechanism of bone fragility in diabetes mellitus. *Glycative Stress Res*. 2017; 4: 267-274.
- 28) 下出昭彦, 秋山季理子, 松見 繁, 他. クロモジの抗糖化作用に関与する成分の探索. 第19回日本抗加齢医学会総会プログラム・抄録集. 2019; P01-1. (抄録)
- 29) Otake K, Yagi M, Takabe W, et al. Effect of tea (*Camellia sinensis*) and herbs on advanced glycation endproduct formation and the influence of post-fermentation. *Glycative Stress Res*. 2015; 2: 156-162.
- 30) Hori M, Yagi M, Nomoto K, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation by herbal teas and its relation to anti-skin aging. *Anti-Aging Med*. 2012; 9: 135-148.
- 31) Moniruzzaman M, Parengkuan L, Yagi M, et al. Effect of proteins, sugars and extraction methods on the antiglycation activity of spices. *Glycative Stress Res*. 2015; 2: 129-139.
- 32) Ishioka Y, Yagi M, Ogura M, et al. Antiglycation effect of various vegetables: Inhibition of advanced glycation end product formation in glucose and human serum albumin reaction system. *Glycative Stress Res*. 2015; 2: 22-34.
- 33) Parengkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med*. 2013; 10: 70-76.
- 34) Maejima K, Ohno R, Nagai R, et al. Effect of mangosteen pericarp extract on skin moisture and arterial stiffness: Placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Glycative Stress Res*. 2018; 5: 95-103.
- 35) Matsuo N, Yuasa E, Kawai H, et al. Evaluation of the effects of mixed herb extract on skin based on anti-glycation effect: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Glycative Stress Res*. 2021; 8: 98-109.
- 36) 加地正英. かぜ症候群の考え方. *耳鼻咽喉科展望*. 2000; 43: 421-428.
- 37) Shimada M. Differential diagnosis of common cold. *The Journal of Japan Society for Infection and Aerosol in Otorhinolaryngology*. 2020; 8: 172-175. (in Japanese)
- 38) Lee KH, Gordon A, Shedden K, et al. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One*. 2019; 14: e0207898.
- 39) 岩田雅史, 戸田真佐子, 中山幹男, 他. 紅茶エキスのうがいによるインフルエンザ予防効果. *感染症学雑誌*. 1997; 71: 487-494.