

Original article

Inhibition of advanced glycation endproduct formation in amino acids

Masayuki Yagi, Minaho Iida, Chieko Sakiyama, Yoshikazu Yonei

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

Glycative Stress Research 2024; 11(4):138-144
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

アミノ酸の終末糖化産物 (AGEs) 生成抑制作用

八木雅之、飯田みなほ、崎山智恵子、米井嘉一

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

糖化ストレスによる生体内での終末糖化産物 (advanced glycation end products; AGEs) の蓄積は組織の弾力性低下、炎症誘導、機能低下など老化や慢性疾患の進展要因の一つとなる。体の糖化を抑制するには食後高血糖の抑制、AGEsの生成抑制、AGEsの分解排泄などがある。近年、AGEs生成抑制作用はさまざまな植物素材に認められ、糖化抑制に着目した健康食品、サプリメント、スキンケア化粧品に利用されている。植物素材のAGEs生成抑制作用成分はポリフェノールなどが同定されている。一方、食品に含まれるアミノ酸は重要な栄養素であるとともに、蛋白や脂質の代謝調節、筋肉維持などの健康機能を有する成分である。またアミノ酸は糖化によりAGEsを生成するため、蛋白と共存下において自身が糖化することによって、蛋白の糖化を抑制する可能性がある。本研究ではアミノ酸のAGEs生成抑制作用を目的にヒト血清アルブミン (human serum albumin; HSA) と牛皮由来コラーゲン Type I (Collagen Type I; COL) の蛋白-グルコース糖化反応モデルを使用し、23種類のアミノ酸について蛍光性AGEs (fluorescent AGEs; F-AGEs) とペントシジン生成抑制作用を検証した。HSA-modelにおいて17種類、COL-modelにおいて20種類にF-AGEs生成抑制作用が認められた。ペントシジン生成抑制作用はHSA-model、COL-modelのそれぞれにおいて22種類に認められた。またアミノ酸のF-AGEs生成抑制率、ペントシジン生成抑制率はHSA-modelとCOL-modelの間に相関性が認められた。COL-modelではF-AGEs生成抑制率とペントシジン生成抑制率の間に相関性が認められなかった。アミノ酸はAGEs生成抑制作用を有するため積極的な摂取が、糖化による体の老化予防に繋がる可能性がある。

連絡先：客員教授 八木雅之
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
〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL&FAX: 0774-65-6394 e-mail: myagi@mail.doshisha.ac.jp
共著者：飯田みなほ ctuj2008@mail4.doshisha.ac.jp;
崎山智恵子 csakiyam@mail.doshisha.ac.jp; 米井嘉一 yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Glycative Stress Research 2024; 11(4): 138-144
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

KEY WORDS: 糖化反応抑制、アミノ酸、ペントシジン、蛍光性AGEs

はじめに

糖化ストレスによる体内でのAGEsの蓄積は組織の弾力性低下、炎症誘導、機能低下など老化や慢性疾患の進展要因の一つとなる^{1,2)}。糖化ストレスの抑制は抗糖化または糖化ケアと呼ばれる。糖化ケアには食品等による体の内側からの対策、スキンケア製剤等による体の外側からの対策がある。体の糖化を抑制するには食後高血糖の抑制、AGEsの生成抑制、AGEsの分解排泄などがある³⁾。糖化反応抑制作用を有する物質にはアミノグアニジン (aminoguanidine; AG) が知られている^{4,5)}。しかしAGの摂取は肝機能の低下やビタミンB6欠乏症などの副作用を有する。このためAGは食品、化粧品等として利用することができない。近年、AGEs生成抑制作用は茶⁶⁾、野菜・ハーブ^{7,8)}、フルーツ⁹⁾など、さまざまな植物素材に認められ、糖化ケアに着目した健康食品、サプリメント、スキンケア化粧品として利用されている。これら植物素材のAGEs生成抑制作用成分はカテキン、ルテオリン、アントシアニンなどのポリフェノール^{10,11)}、マクルリン配糖体 (Macrulin: 3,4-dihydroxyphenyl-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-ketone glycoside)¹²⁾などが同定されている。また牛乳を原料とした発酵食品であるヨーグルトのホエイにはAGEs生成抑制作用が報告されている¹³⁾。本作用には乳酸、乳蛋白由来のアミノ酸やペプチドが推定されている。アミノ酸はさまざまな食品に含まれる重要な栄養素であるとともに、蛋白や脂質の代謝調節、筋肉維持などの健康機能を有する成分で食品の味にも関与する¹⁴⁾。またアミノ酸は糖化によりAGEsを生成するため、蛋白と共存下において自身が糖化することによって、蛋白の糖化を抑制する可能性がある。さらにβ-アラニンとヒスチジンから成るジペプチドであるカルノシン (carnosine) にはAGEs生成抑制作用が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。アミノ酸は生物が生命維持活動に利用している物質で、安全性の高い物質である。本研究では食品に含まれるアミノ酸23種類のAGEs生成抑制作用の検証を目的とした。AGEs生成抑制作用はHSAとCOLの蛋白-グルコース糖化反応モデルを使用し、アミノ酸のAGEs生成抑制作用を検証した。

材料と方法

1) 試薬

実験に使用したアミノ酸は味の素株式会社から提供を受けた。試薬は以下のメーカーから購入して使用した。ヒト血清アルブミン (human serum albumin; HSA, lyophilized powder, $\geq 96\%$, agarose gel electrophoresis)、はSigma-Aldrich Japan (東京都目黒区)。牛皮由来コラーゲンType I

(Collagen Type I; COL, 牛皮由来, Pepsin分解) はニッピ (東京都足立区)。塩酸アミノグアニジン (aminoguanidine hydrochloride; AG) は富士フィルム和光純薬工業 (大阪府大阪市)。その他の試薬は特級またはHPLCグレードのものを富士フィルム和光純薬工業またはナカライテスク (京都府京都市) から購入して使用した。

2) 試料

試料のアミノ酸は以下の23種類を使用した。アスパラギン酸ナトリウム水和物 (aspartic acid: Asp)、グルタミン酸 (glutamic acid: Glu)、リジン (lysine: Lys)、アルギニン1塩酸塩 (arginine: Arg)、ヒスチジン塩酸塩 (histidine: His)、スレオニン (threonine: Thr)、アスパラギン (asparagine: Asn)、セリン (serine: Ser)、グルタミン (glutamine: Gln)、チロシンナトリウム塩 (tyrosine: Tyr)、トリプトファン (tryptophan: Trp)、フェニルアラニン (phenylalanine: Phe)、システイン塩酸塩水和物 (cysteine: Cys)、シスチン (cystine: Cys-Cys)、メチオニン (methionine: Met)、グリシン (glycine: Gly)、イソロイシン (isoleucine: Ile)、ロイシン (leucine: Leu)、バリン (valine: Val)、プロリン (proline: Pro)、アラニン (alanine: Ala)、シトルリン (citrulline: Cit)、オルニチン1塩酸塩 (ornithine: Orn)。アミノ酸は水またはエタノール溶液で溶解後、希釈して試料溶液とした。

3) 蛋白-グルコース糖化反応モデル

糖化反応抑制作用の検証は既報¹⁸⁾を参考に蛋白-グルコース糖化反応モデルを使用した。試料溶液として10 mmol/Lのアミノ酸溶液を蛋白とグルコースを含む0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH 7.4) と混合し反応液を調製した。各モデル蛋白とグルコース濃度はHSA 8 mg/mLとグルコース0.2 mol/L、COL 1.2 mg/mLとグルコース0.4 mol/Lとした。

糖化反応はリン酸緩衝液、蛋白溶液、グルコース溶液、試料溶液の全てを添加した溶液;(A)、Aのグルコース溶液の代わりに精製水を添加した溶液;(B)、Aの試料溶液の代わりに試料溶解溶液を添加した溶液;(C)、Cのグルコース溶液の代わりに精製水を添加した溶液;(D)を作成し60°Cでインキュベートした。インキュベート時間はHSAの場合40時間、COLの場合10日間とした。

4) AGEsの測定

F-AGEsは既報¹⁸⁾を参考に、インキュベート後の糖化反応液を30K限外ろ過膜ユニット (Merck, Darmstadt, Germany) で遠心ろ過し、30K以上の蛋白画分を0.1 mol/Lリン酸緩衝液 (pH 7.4) に再溶解後、200 μ Lを黒色のマイクロプレート

に入れ、AGEs由来蛍光(励起波長370 nm/蛍光波長440 nm)により測定した。ペントシジンは既報¹⁹⁾に従い、糖化反応液50 μLと6 N塩酸を混合して105 °Cで18時間加水分解後、HPLCにより測定した。

5) AGEs生成抑制率の算出

AGEs生成抑制率は既報¹⁸⁾と同様に、F-AGEsおよびペントシジンの生成阻害率(%)を次式によって算出した。AGEs生成抑制作用の陽性対照はAGとした。

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

統計解析

測定値は3回測定の場合に平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD)、2回測定の場合に平均値で示した。相関性の解析はスピアマンの順位相関行列 (Spearman's rank correlation coefficient)を用いた。統計解析の結果は危険率5%未満を有意とした。

結果

アミノ酸のF-AGEs生成抑制作用

検証したアミノ酸23種類(反応液中濃度10 mmol/L)のF-AGEs生成抑制作用はHSA-modelにおいて17種類に認められた (Table 1)。HSA-modelにおけるF-AGEs生成抑制率は最低値2.0 ± 4.4% (Cit)、最高値100.2 ± 0.4% (Cys-Cys)で50倍の差異が認められた。COL-modelでは検証したアミノ酸23種類のうち20種類にF-AGEs生成抑制作用が認められた (Table 1)。COL-modelにおけるF-AGEs生成抑制率は最低値5.1 ± 15.2% (Val)、最高値75.9 ± 2.2% (Cys-Cys)で15倍の差異が認められた。

HSA-modelとCOL-modelにおけるアミノ酸のF-AGEs生成抑制率の間には相関性が認められた (p = 0.026, n = 16) (Fig. 1)。COL-modelにおけるアミノ酸のF-AGEs生成抑制率は15種類のアミノ酸でHSA-modelよりも高値であった。アミノ酸の分類(酸性、塩基性、中性)とF-AGEs生成抑制作用に関係性は認められなかった (Table 1)。

Table 1. Inhibition ratio (%) of fluorescent AGE formation by amino acids.

amino acid	classification	F-AGEs	
		HSA	COL
Asp	A	29.7 ± 3.7	48.6 ± 14.7
Glu	A	13.5 ± 6.5	42.4 ± 9.6
Lys	B	ND	ND
Arg	B	22.7 ± 7.0	21.7 ± 15.3
His	B	11.3 ± 1.8	ND
Thr	N	34.5 ± 4.2	30.0 ± 21.8
Asn	N	11.4 ± 2.2	24.3 ± 10.0
Ser	N	12.1 ± 3.7	34.5 ± 11.0
Gln	N	16.2 ± 3.3	28.1 ± 10.4
Tyr	N	ND	42.6 ± 13.2
Trp	N	41.0 ± 3.5	27.9 ± 5.3
Phe	N	ND	16.4 ± 15.4
Cys	N	77.1 ± 0.2	66.3 ± 7.1
Cys-Cys	N	100.2 ± 0.4	75.9 ± 2.2
Met	N	ND	7.9 ± 15.7
Gly	N	12.7 ± 2.8	36.2 ± 9.8
Ile	N	7.9 ± 4.5	8.2 ± 13.2
Leu	N	10.9 ± 7.3	32.3 ± 12.1
Val	N	4.7 ± 7.6	5.1 ± 15.2
Pro	N	ND	5.3 ± 7.7
Ala	N	16.4 ± 3.7	47.2 ± 8.8
Cit	N	2.0 ± 4.4	28.1 ± 8.6
Orn	N	6.4 ± 2.0	ND

Data; mean ± standard deviation (n = 3), A; acidic, B; basic, N; neutral, ND, not effective; HSA, human serum albumin-glucose glycation model; COL, collagen-glucose glycation model; AGE, advanced glycation endproduct; F-AGEs, fluorescent AGEs.

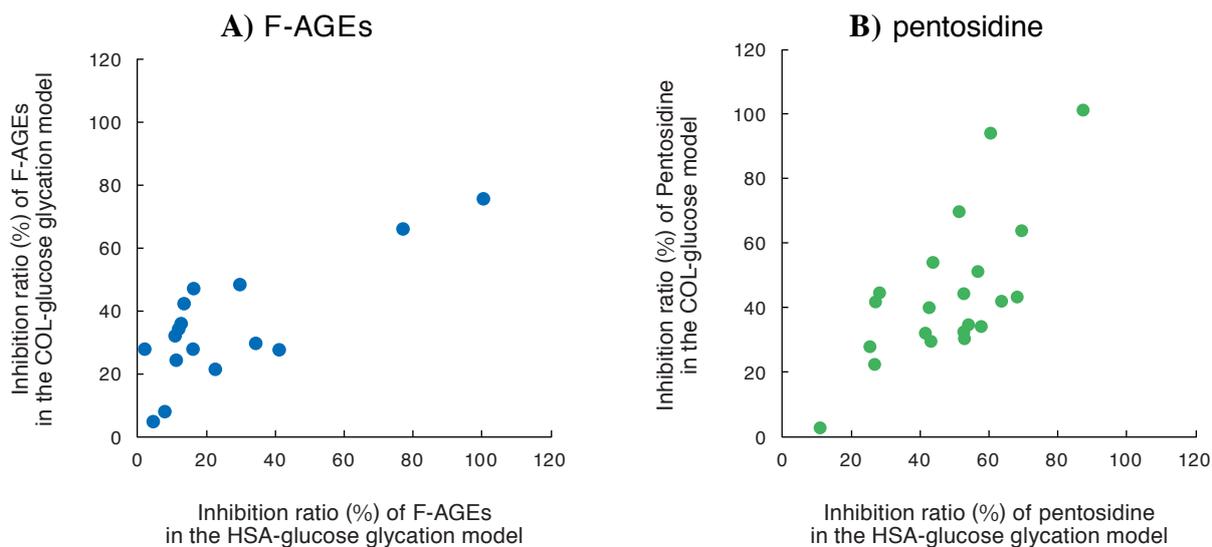


Fig.1. Correlation between two protein glycation models in the AGE inhibition rate by amino acids.

A: F-AGEs (n = 16), **B:** pentosidine (n = 21), Samples with ND results were excluded from the plot. ND, not effective; COL; collagen-glucose glycation model; AGE, advanced glycation endproduct; F-AGEs, fluorescent AGEs.

アミノ酸のペントシジン生成抑制作用

検証したアミノ酸 (反応液中濃度 10 mmol/L) のペントシジン生成抑制作用はHSA-modelにおいて22種類に認められた (Table 2)。HSA-modelにおけるペントシジン生成抑制率は最低値 11.0 % (Pro)、最高値 69.5 % (His) で6倍の差異が認められた。COL-modelでは検証したアミノ酸 23種類のうち22種類にペントシジン生成抑制作用が認められた (Table 2)。COL-modelにおけるペントシジン生成抑制率は最低値 2.7 % (Pro)、最高値 101.6 % (Cys-Cys) で38倍の差異が認められた。HSA-modelとCOL-modelにおけるアミノ酸のペントシジン生成抑制率の間には相関性が認められた ($p = 0.003$, $n = 21$) (Fig. 1)。COL-modelにおけるペントシジン生成抑制率は8種類のアミノ酸でHSA-modelよりも高値であった。アミノ酸の分類とペントシジン生成抑制作用に関係性は認められなかった (Table 2)。

HSAとCOLに対するアミノ酸のAGEs生成抑制作用

HSA-modelにおけるアミノ酸のF-AGEsとペントシジン生成抑制率の間には相関性が認められなかった ($p = 0.127$, $n = 17$) (Fig. 2)。一方、COL-modelでは相関性が認められた ($p = 0.038$, $n = 19$) (Fig. 2)。

考察

アミノ酸のAGEs生成抑制作用

アミノ酸はそれ自体がグルコースと反応して糖化する。このため蛋白-グルコース糖化反応モデルの反応液中には、モデル蛋白だけでなく、試料として添加したアミノ酸

に由来するAGEsも含まれる。本実験に用いた評価系はインキュベート後の反応液を限外ろ過により30kDa以下の低分子物質を除去し、モデル蛋白のAGEs生成を試料のアミノ酸が抑制する作用を評価した。また反応系に添加したアミノ酸濃度は10 mmol/L、グルコース濃度 (0.4 mol/L) の1/40であり、添加したアミノ酸がモデル蛋白とグルコースの反応性低下に及ぼす影響は僅かと考えられた。蛋白-グルコース糖化反応モデルを用いたアミノ酸のAGEs生成抑制作用検証ではF-AGEs、ペントシジン生成抑制作用が認められた。AGEs生成抑制作用は野菜⁷⁾、フルーツ⁹⁾などの抽出物やこれらに含まれる多種のフラボノイド¹¹⁾、フェルラ酸 (ferulic acid)²⁰⁾、イリドイド (iridoid)²¹⁾などに認められている。しかし、これらのAGEs生成抑制作用メカニズムは明確になっていない。一方、アミノグアニジンは糖化反応中間体である3-デオキシグルコソン (3-deoxyglucosone; 3DG)、グリオキサール (glyoxal; GO)、メチルグリオキサール (methylglyoxal; MGO) などの α ジケトンのカルボニル基と結合することで、AGEsの生成を阻害する⁴⁾。アルギニンはAGと同様の作用を有することが推定されている²²⁾。またカルノシン (β -alanyl-histidine)、ホモカルノシン (γ -aminobutyryl-histidine)、アンセリン (anserine)、Ala、His、グルタチオン (glutathione) は糖化反応の初期段階 (early stage glycation) を抑制することでAGEsの生成を抑制することが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

蛋白-グルコース糖化反応モデルはグルコースのカルボニル基と蛋白のアミノ基が反応してシッフ塩基 (Schiff base) を形成し、イミンの二重結合が転移してアマドリ化合物が生成し、その後3DG、GO、MGO、グリセルアルデヒド (glyceraldehyde)、グルタルアルデヒド (glutaraldehyde) などの糖化反応中間体の生成を経てAGEsが生成する¹⁾。本実

Table 2. Inhibition ratio (%) of pentosidine formation by amino acids.

amino acid	classification	Pentosidine	
		HSA	COL
Asp	A	52.7	44.4
Glu	A	52.7	32.5
Lys	B	27.2	41.8
Arg	B	28.3	44.6
His	B	69.5	64.0
Thr	N	56.7	51.2
Asn	N	63.6	42.1
Ser	N	57.8	34.1
Gln	N	43.1	29.5
Tyr	N	16.6	ND
Trp	N	ND	73.1
Phe	N	43.7	54.1
Cys	N	60.5	94.4
Cys-Cys	N	87.2	101.6
Met	N	42.5	39.9
Gly	N	68.1	43.5
Ile	N	25.4	27.9
Leu	N	41.4	32.1
Val	N	26.8	22.4
Pro	N	11.0	2.7
Ala	N	53.9	34.7
Cit	N	52.9	30.6
Orn	N	51.3	69.9

Data: mean (n = 2), A; acidic, B; basic, N; neutral, ND; not effective, HSA; human serum albumin-glucose glycation model, COL; collagen-glucose glycation model.

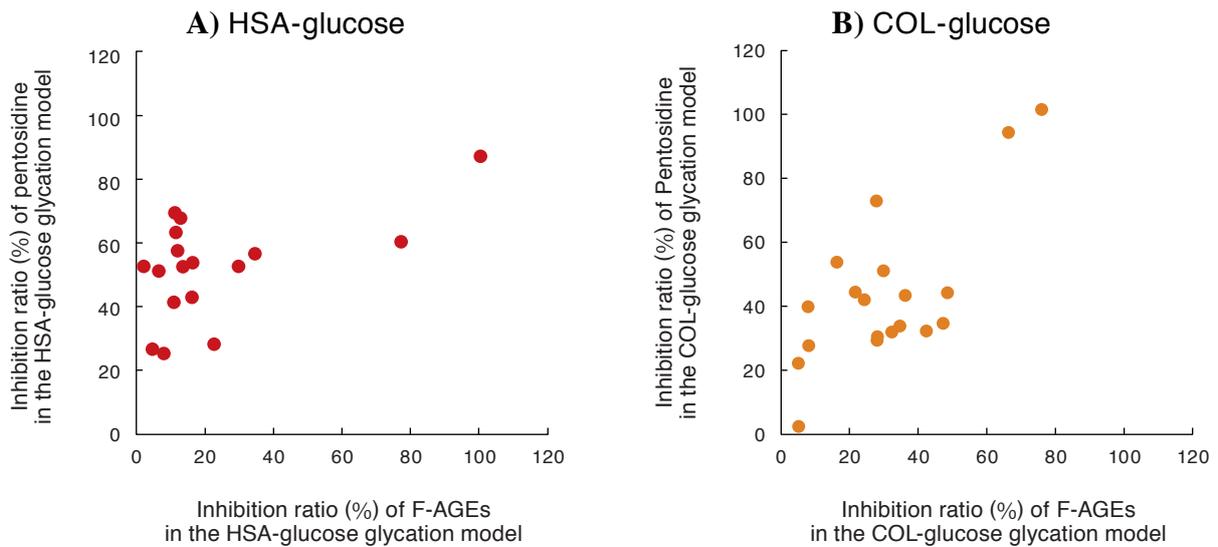


Fig.2. Correlation between F-AGE and pentosidine inhibition rates by amino acids in each glycation protein model.

A: HSA-glucose glycation model (n = 17), **B:** COL-glucose glycation model (n = 19), Samples with ND results were excluded from the plot. ND, not effective; HSA, human serum albumin-glucose glycation model; COL; collagen-glucose glycation model; AGE, advanced glycation endproduct; F-AGEs, fluorescent AGEs.

験では AGEs として F-AGEs と ペントシジンを測定した。測定した F-AGEs は 蛍光 (励起波長 370 nm, 蛍光波長 440 nm) を有する AGEs の総量で クロスリン (crossline)²³⁾、ピロピリジン (pyrroperidine)^{24,25)}、ベスパリジン (vesperlisine)^{26,27)}、アルグピリミジン (argpyrimidine)²⁸⁾ などが含まれる。これらの AGEs は異なる糖化反応経路から生成する²⁹⁾。本研究において検証した AGEs 生成抑制作用はアミノ酸の種類によって F-AGEs で 50 倍、ペントシジンで 38 倍の差異が認められた。アミノ酸の AGEs 生成抑制作用メカニズムは糖化反応の初期段階で生成するアマドリ化合物、糖化反応中間体の生成抑制¹⁷⁾ だけでなく、アミノ酸の種類によって異なる AGEs 生成経路を抑制する可能性がある。

HSA と COL に対するアミノ酸の AGEs 生成抑制作用の違い

アミノ酸の F-AGEs 生成抑制率、ペントシジン生成抑制率は HSA-model、COL-model の両モデルにおいて相関性が認められた。既に HSA-model、COL-model を用いてスパイス抽出液における F-AGEs 生成抑制作用が検証されている³⁰⁾。スパイス抽出液の F-AGEs 生成抑制作用は HSA-model、COL-model の間に相関性が認められなかった。スパイスの F-AGEs 生成抑制作用はポリフェノールが関与していると推定されている。ヨーグルトホエイは HSA-model において F-AGEs、ペントシジン、CML、GO、MGO 生成抑制作用が認められた¹³⁾。ヨーグルトホエイの F-AGEs と ペントシジン、F-AGEs と CML、GO と MGO 生成抑制率に相関性が認められた。ヨーグルトホエイでは AGEs 生成抑制作用に乳蛋白由来のアミノ酸やペプチドが推定されている。アミノ酸の F-AGEs 生成抑制率、ペントシジン生成抑制率の相関性は、ポリフェノールの作用と比べて蛋白種の違いによる影響を受けにくい可能性がある。

アミノ酸の AGEs 生成抑制作用の有用性

アミノ酸はさまざまな食品に含まれる重要な栄養素であるとともに、蛋白や脂質の代謝調節、筋肉維持などの健康機能を有する成分である。またアミノ酸は食品の味に関与し、野菜、魚介類、肉などの抽出液がスープやだし ("dashi": broth) として世界中のさまざまな料理に多用されている^{31,32)}。このためアミノ酸による AGEs 生成抑制作用は食生活の中に取り入れやすい。糖化による AGEs 蓄積は蛋白の架橋による重合を促進し蛋白組織の弾力性を低下させる³³⁾。牛乳由来のアミノ酸やペプチドを含むヨーグルトホエイは AGEs 生成抑制作用を有するとともに蛋白の重合化を抑制し、蛋白の褐色化を抑制した¹³⁾。アルツハイマー型認知症、パーキンソン病の発症や進行はアミロイド β (amyloid β) の凝集や α シヌクレイン (α -synuclein) の線維化が関与し^{34,35)}、蛋白の糖化による AGEs の蓄積が線維化形成の促進に関与している³⁶⁾。アミノ酸は血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を通過し³⁷⁾、脳組織の糖化抑制に寄与する可能性がある。今後は水溶性のアミノ酸、脂溶性アミノ酸の

特性を活かした組織移行性や分布性を把握し、糖化が関与している疾病に対する予防策としての最適なアミノ酸組成の探索が課題である。

研究限界

アミノ酸はあらゆる食品に含まれる成分で生物が生命維持活動に利用している物質である。このため安全性の高い物質と考えられる。一方、本研究で得られたアミノ酸の AGEs 生成抑制作用は *in vitro* 試験での作用検証結果である。アミノ酸の生体中 AGEs 生成抑制への有用性はヒトに対する臨床試験等で検証する必要がある。

結語

アミノ酸 23 種類の AGEs 生成抑制を検証した結果、HSA-model において 17 種類、COL-model において 20 種類に F-AGEs 生成抑制作用が認められた。またペントシジン生成抑制作用は HSA-model、COL-model において各 22 種類に認められた。アミノ酸の積極的な摂取は糖化による体の老化予防に繋がる可能性がある。

利益相反申告

本研究の実施にあたり味の素株式会社よりアミノ酸試料の提供と研究費の支援を受けた。

競争的資金の獲得

特になし

参考文献

- 1) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 23-29.
- 2) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 1. What is glycative stress? *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 152-155.
- 3) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 13. Regulation of glycative stress. 1. Postprandial blood glucose regulation. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 175-180
- 4) Brownlee M, Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science.* 1986; 232: 1629-1632.
- 5) Bolton WK, Catran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004; 24: 32-40.
- 6) Hori M, Yagi Y, Nomoto K, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation by herbal teas and its relation to anti-skin aging. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 135-148.
- 7) 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.
- 8) 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 Med.* 2008; 5: 93-98.
- 9) Parengkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 70-76.
- 10) 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.
- 11) Chinchansure AA, Korwar AM, Kulkarni MJ. et al. Recent development of plant products with anti-glycation activity: a review. *RSC Adv.* 2015; 5: 31113-31138.
- 12) Yoshimura M, Ninomiya K, Tagashira Y, et al. Polyphenolic constituents of the pericarp of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *J Agric Food Chem.* 2015; 63: 7670-7674.
- 13) Okuda F, Yagi M, Takabe W, et al. Anti-glycative stress effect of yogurt whey. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 230-240.
- 14) Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009; 37: 1-17.
- 15) Hipkiss AR. Glycation, ageing and carnosine: are carnivorous diets beneficial? *Mech Ageing Dev.* 2005; 126: 1034-1039.
- 16) Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. *Cell Mol Life Sci.* 2000; 57: 747-753.
- 17) Freund MA, Chen B, Decker EA. The inhibition of advanced glycation end products by carnosine and other natural dipeptides to reduce diabetic and age-related complications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018; 17: 1367-1378.
- 18) Hori M, Yagi M, Nomoto K, et al. Experimental models for advanced glycation end product formation using albumin, collagen, elastin, keratin and proteoglycan. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 125-134.
- 19) Yagi M, Isshiki K, Takabe W, et al. Measurement of pentosidine in human plasma by the high performance liquid chromatography. *Glycative Stress Res.* 2018; 5: 119-128.
- 20) Yagi M, Sakiyama C, Kitaba T, Antiglycative effect of ferulic acid. *Glycative Stress Res.* 2022; 9: 186-193.
- 21) Abe Y, Yagi M, Uwaya A, et al. Effect of iridoid (containing plants) on AGE formation and degradation. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 56-64.
- 22) Servetnick DA, Bryant D, Wells-Knecht KJ, et al. L-Argin2ine inhibits *in vitro* nonenzymatic glycation and advanced glycosylated end product formation of human serum albumin. *Amino Acids* 1996; 11: 69-81.
- 23) Obayashi H, Nakano K, Shigeta H, et al. Formation of crossline as a fluorescent advanced glycation end product *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 226: 37-41.
- 24) Hayase F, Himura H, Asano M, et al. Identification of novel fluorescent pyrrolopyridinium compound formed from Maillard reaction of 3-deoxyglucosone and butylamine. *Biosci Biotech Biochem.* 1994; 58: 1936-1937.
- 25) Hayase F. Recent development of 3-deoxyosone related Maillard reaction products. *Food Sci Technol Res.* 2000; 6: 79-86.
- 26) Tessier F, Obrenovich M, Monnier VM. Structure and mechanism of formation of human lens fluorophore LM-1. *J Biol Chem.* 1999; 274: 20796-20804.
- 27) Nakamura N, Nakazawa Y, Ienaga K. Acid-stable fluorescent advanced glycation end products: Vesperlysines A, B, and C are formed as crosslinked products in the Maillard reaction between lysine or proteins with glucose. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 232: 227-230.
- 28) Gomes R, Silva MS, Quintas A, et al. Argpyrimidine, a methylglyoxal-derived advanced glycation end-product in familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem J.* 2005; 385: 339-345.
- 29) Takeuchi M, Yamagishi S. Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009; 16: 845-858.
- 30) Moniruzzaman M, Parengkuan L, Yagi M, et al. Effect of proteins, sugars and extraction methods on the anti-glycation activity of spices. *Glycative Stress Res.* 2015; 2: 129-139.
- 31) Zhao CJ, Schieber A, Gänzle MG. Formation of taste-active amino acids, amino acid derivatives and peptides in food fermentations: A review. *Food Res Int.* 2016; 89: 39-47.
- 32) Wang W, Zhou X, Liu Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. *TrAC.* 2020; 127: 115876.
- 33) Gautieri A, Passini FS, Silván U, et al. Advanced glycation end-products: Mechanics of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biol.* 2017; 59: 95-108.
- 34) Sirangelo I, Iannuzz C. Understanding the role of protein glycation in the amyloid aggregation process. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 6609.
- 35) König A, Miranda HV, Outeiro TF. Alpha-synuclein glycation and the action of anti-diabetic agents in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8: 33-43.
- 36) Farzadfard A, König A, Petersen SV, et al. Glycation modulates alpha-synuclein fibrillization kinetics: A sweet spot for inhibition. *J Biol Chem.* 2022; 298: 101848.
- 37) Zaragoza R. Transport of amino acids across the blood-brain barrier. *Front Physiol.* 2020; 11: 973.