

*Original article***Inhibition of advanced glycation endproduct formation in amino acids mixture**

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): 145-150
(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

アミノ酸混合液の終末糖化産物 (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

糖化ストレスに起因する体内でのAGEs蓄積は組織の弾力性低下、炎症誘導、機能低下などに関与し老化や慢性疾患の進展要因の一つになる。糖化ストレスの抑制方法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。AGEsの生成を抑制する物質にはアミノグアニジン (aminoguanidine; AG) の他にさまざまな植物素材がある。さらにアミノ酸には蛍光性AGEs (F-AGEs)、ペントシジン生成抑制作用が認められている。一方、生体内の糖化反応は多経路である。このためAGEs蓄積を防ぐには糖化反応の多経路を抑制する必要がある。これらの観点から生体内のAGEs生成抑制には素材の組み合わせが重要と考えられている。本研究ではAGEs生成抑制作用を有するアミノ酸7種類とその2種類または6種類のアミノ酸混合溶液を作成し、F-AGEs、ペントシジン生成抑制作用の違いから、組み合わせの有用性を検証した。糖化反応系にはHSA-model、COL-modelを使用した。アミノ酸混合液のペントシジン生成抑制率はF-AGEs生成抑制率よりも高値であった。またアミノ酸混合液のF-AGEs生成抑制率、ペントシジン生成抑制率は混合した単アミノ酸の作用平均値よりも高値となる組み合わせが認められた。アミノ酸混合液は架橋性AGEsのひとつであるペントシジンに強く認められ、蛋白の硬化変性抑制に関与する可能性がある。

KEY WORDS: 糖化反応抑制、アミノ酸混合液、ペントシジン、蛍光性AGEs

はじめに

糖化ストレスに起因する体内でのAGEsの蓄積は組織の弾力性低下、炎症誘導、機能低下などに関与し老化や慢性疾患の進展要因の一つになる^{1,2)}。糖化ストレスの抑制方法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⁾。AGEsの生成を抑制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ため食品や化粧品素材として利用することができない。既に茶、野菜、フルーツ^{6,7)}など、多くの植物素材にはAGEs生成抑制作用が報告されている。これら植物素材のAGEs生成抑制作用成分にはカテキン、アントシアニンなどのポリフェノール⁸⁻¹¹⁾が推定されている。一方、乳の発酵食品であるヨーグルトホエイにはAGEs生成抑制作用が報告されている¹²⁾。またアミノ酸にはヒト血清アルブミン(HSA)、I型コラーゲン(COL)をモデル蛋白とした糖化反応系において蛍光性AGEs(F-AGEs)、ペントシジン生成抑制作用が報告されている¹³⁾。生体内の糖化反応は多経路で、経路によって生成するAGEsが異なる¹⁴⁾。このため生体のAGEs蓄積を防ぐには糖化反応の多経路を抑制する必要がある¹⁵⁾。既に4種類の混合ハーブエキスは組み合わされたハーブ素材のAGEs生成抑制作用により、多経路のAGEs生成経路を抑制することが報告されている¹⁶⁾。この混合ハーブエキスはヒトを対象とした摂取試験で血中や皮膚中のAGEs生成抑制作用が認められている¹⁷⁻²⁰⁾。これらの観点から生体内のAGEs生成抑制には素材の組み合わせが重要と考えられている。本研究では既報¹³⁾を参考にAGEs生成抑制作用を有するアミノ酸7種類を使用し、その2種類または6種類のアミノ酸混合溶液のF-AGEs、ペントシジン生成抑制作用の違いから、組み合わせの有用性を検証した。

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)。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トスク(京都府京都市)から購入して使用した。

2) 試料

試料はF-AGEs、ペントシジン生成抑制作用が報告されているアミノ酸から¹³⁾、以下の7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)、ヒスチジン塩酸塩(histidine: His)、スレオニン(threonine: Thr)、システイン塩酸塩水和物(cysteine: Cys)、シスチン(cystine: Cys-Cys)、グリシン(glycine: Gly)、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、希釈後、試料溶液として使用した。

試料溶液の総アミノ酸濃度は10 mmol/Lとし、単アミノ酸の場合10 mmol/L、2種類のアミノ酸混合溶液の場合5 mmol/L溶液の等量混合液、6種類のアミノ酸混合溶液の場合1.7 mmol/L溶液の等量混合液を作成した。

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²¹⁾を参考に蛋白-グルコース糖化反応モデルを使用した。アミノ酸溶液試料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。糖化モデルの反応液組成はHSA 8 mg/mLとグルコース0.2 mol/L(HSA-model)、COL 1.2 mg/mLとグルコース0.4 mol/L(COL-model)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-modelの場合40時間、COL-modelの場合10日間とした。

4) AGEsの測定

F-AGEsは既報²¹⁾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)で再溶解後、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)を測定した。ペントシジンは既報²²⁾に従い、前記の糖化反応液50 μ L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²¹⁾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2回測定の平均値で示した。2群間の比較にはT検定を用いた。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

2種類のアミノ酸混合液のF-AGEs、ペントシジン生成抑制作用

検証した試料は2種類のアミノ酸混合液(5 mmol/L溶液の等量混合)20ペア、単アミノ酸(10 mmol/L)7種類であった(Table 1)。2種類のアミノ酸混合液のHSA-modelにおける

AGEs生成抑制率はF-AGEs($38.2 \pm 22.6\%$, n = 20)、ペントシジン($73.4 \pm 13.4\%$, n = 20)でペントシジン生成抑制率がF-AGEよりも高値であった($p < 0.001$)。また9ペアでペントシジン生成抑制率がF-AGEs生成抑制率よりも2倍以上大きかった。

同様にCOL-modelにおけるAGEs生成抑制率はF-AGEs($36.7 \pm 22.0\%$, n = 20)、ペントシジン($67.3 \pm 13.7\%$, n = 20)でペントシジン生成抑制率がF-AGEよりも高値であった($p < 0.001$)。また2種類のアミノ酸混合液はCOL-modelにおいて4ペアでペントシジン生成抑制率がF-AGEs生成抑制率よりも2倍以上大きかった。

F-AGEs生成抑制作用はHSA-modelにおいてThrとGly、ThrとAsp、COL-modelにおいてCys-CysとGly、Cys-CysとThr、Cys-CysとAspの混合液が単アミノ酸の生成抑制率の平均値よりも15%以上高値であった。同様にペントシジン生成抑制作用はHSA-modelにおいてHisとGly、COL-modelにおいてThrとAsp、ThrとOrnの組み合わせ時に単アミノ酸の生成抑制率の平均値よりも15%以上高値であった。

Table 1. Inhibition rate(%) of AGEs formation by two amino acids mixture.

amino acids mixture	HSA (%)		COL (%)		
	F-AGEs	Pentosidine	F-AGEs	Pentosidine	
Cys-Cys	His	58.6	91.8	30.9	90.7
Cys-Cys	Gly	66.8	87.3	75.7	83.0
Cys-Cys	Thr	66.1	89.1	75.1	82.3
Cys-Cys	Asp	66.0	85.4	84.2	83.4
Cys-Cys	Orn	61.3	84.2	52.9	80.1
His	Gly	26.4	70.9	ND	65.9
His	Cys	55.7	88.0	1.8	68.7
His	Thr	27.8	69.4	ND	75.0
His	Asp	23.4	65.7	ND	57.8
His	Orn	22.1	79.0	ND	58.4
Gly	Cys	59.4	81.0	64.1	63.8
Gly	Thr	19.9	55.2	48.9	71.5
Gly	Asp	27.8	54.3	39.5	57.6
Gly	Orn	ND	55.6	ND	59.2
Cys	Thr	52.2	78.2	61.6	55.3
Cys	Asp	54.7	79.2	65.9	45.9
Cys	Orn	52.7	83.1	17.7	36.5
Thr	Asp	11.9	46.4	60.5	70.5
Thr	Orn	5.8	61.5	48.3	82.8
Asp	Orn	5.4	62.5	6.3	57.2
Cys-Cys		100.2	101.6	75.9	87.2
His		11.3	64.0	ND	69.5
Gly		12.7	43.5	36.2	68.1
Cys		77.1	94.4	66.3	60.5
Thr		34.5	51.2	30.0	56.7
Asp		29.7	44.4	48.6	52.7
Orn		6.4	69.9	ND	51.3

Data; mean (n = 2), ND; not effective, HSA; human serum albumin-glucose glycation model, COL; collagen-glucose glycation model, F-AGEs; fluorescent AGEs

Table 2. Inhibition rate (%) of AGEs formation by six amino acids mixture.

amino acids mixture	HSA (%)		COL (%)	
	F-AGEs	Pentosidine	F-AGEs	Pentosidine
His, Gly, Asp, Orn, Thr, Cys-Cys	49.1	81.6	57.9	82.9
His, Gly, Asp, Orn, Thr, Cys	35.1	67.2	62.3	85.5

Data; mean (n = 2), ND; not effective, HSA; human serum albumin-glucose glycation model, COL; collagen-glucose glycation model, F-AGEs; fluorescent AGEs.

2種類のアミノ酸混合液のF-AGEsとペントシジン生成抑制率の間にはHSA-modelにおいて相関性が認められた($p < 0.001$)。しかしCOL-modelには同様の相関性が認められなかった。また2種類のアミノ酸混合液のF-AGEs生成抑制率はHSA-modelとCOL-modelの間に相関性が認められた($p = 0.021$)。一方、ペントシジン生成抑制率には同様の相関性が認められなかった。

6種類のアミノ酸混合液のF-AGEs、ペントシジン生成抑制作用

検証した6種類のアミノ酸混合液(1.7 mmol/L溶液の等量混合)はHis, Gly, Asp, Orn, Thrの5種類にCys-Cysを含む混合液(Combination A)とCys-Cysの代わりにCysを含む混合液(Combination B)の2つとした(Table 2)。6種類のアミノ酸混合液のAGEs生成抑制率はCombination AがBと比べてHSA-modelにおいてF-AGEsが1.4倍、ペントシジンが1.2倍大きかった。一方、COL-modelのAGEs生成抑制率はF-AGEsが0.9倍、ペントシジンが1.0倍で同等であった。

考察

アミノ酸混合液のAGEs生成抑制作用

アミノ酸によるAGEs生成抑制の作用メカニズムは糖化反応の初期段階であるアマドリ化合物、糖化反応中間体の生成抑制によるAGEs生成経路の阻害作用が推定されている¹³⁾。またアミノ酸のAGEs生成抑制作用はアミノ酸の種類によって異なる。このためアミノ酸混合液によるAGEs生成抑制は組み合わせるアミノ酸の種類によって、多経路かつ多種類のAGEs生成抑制に作用する可能性がある。既にドクダミ、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物はAGEs生成の多経路を阻害し¹⁶⁾、ヒトを対象とした摂取試験で血中や皮膚中のAGEs生成を抑制することが報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。また混合する2種類のアミノ酸のF-AGEs生成抑制作用はHSA-modelにおいてThr、COL-modelにおいてCys-Cysと混合するアミノ酸の種類によって、各単アミノ酸の生成阻害率の平均値よりも15%以上高値となる作用が認められた。同様の作用はペントシジン生成抑制作用のCOL-modelにおいてThr、HSA-modelにおいてHisまたはGlyにも認められた。アミノ酸の混合によるAGEs生

成抑制作用の変化は混合ハーブ抽出液と同様にF-AGEsの生成抑制に混合したアミノ酸が相補的に作用した可能性を示している。

HSAとCOLに対するアミノ酸混合液のAGEs生成抑制作用

アミノ酸混合液のAGEs生成抑制作用は本研究で糖化モデル蛋白として使用したHSAとCOL、F-AGEsとペントシジンの生成抑制率に差異が認められた。スパイス41種類のF-AGEs生成抑制作用を糖化モデルとして使用する蛋白(HSA、BSA、COL)の組み合わせを変えて比較した結果、蛋白種間でIC₅₀値に相関性が認められなかった²³⁾。一方、糖化モデル蛋白に反応させる糖(glucose、fructose)の種類を変えた比較ではIC₅₀値に相関性が認められた。またF-AGEs生成抑制作用を4種類の植物抽出液を混合したコンプレックスまたはAGを試料としてHSA-model、COL-model、keratin-modelをモデル蛋白で比較検証したところ、F-AGEs生成抑制作用の作用影響が異なった²⁴⁾。スパイスや植物抽出液のAGEs生成抑制作用は原料植物に含まれるポリフェノールが推定されている。本研究ではアミノ酸混合液のF-AGEs生成阻害率のHSA-modelとCOL-modelとの間に相関性が認められた。またアミノ酸のF-AGEsとペントシジンの生成阻害率との相関性はHSAにのみ認められ、COLに認められなかった。アミノ酸のAGEs生成抑制作用はモデル蛋白AGEsの種類によって異なり、AGEs生成抑制の影響がポリフェノールと異なる。蛋白中のAGEs生成部位はN末端アミノ酸、および蛋白分子内のアルギニン、リジン残基である。また蛋白分子内のアルギニン、リジン残基周辺の親水性や疎水性はアミノ酸配列や3次元構造によって異なる^{25,26)}。アミノ酸はその物質ごとに親水性、疎水性、酸性、塩基性、中性などの特性を有するため、蛋白の糖化部位に対するアミノ酸の影響がアミノ酸種ごとに異なる。本研究で認められたアミノ酸混合液によるAGEs生成抑制作用の違いは、モデル蛋白に対するアミノ酸混合液が相補的に作用する可能性を示している。

アミノ酸による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成分で生体蛋白の合成材料となり、抗酸化、抗糖化などの機能性を有する²⁷⁾。また食品の味や旨味を構成する成分である²⁸⁾。アミノ酸を豊富に含む食品には肉・魚介スープ、味噌、醤油、チーズな

どの発酵食品があり、世界中の料理に利用されている²⁹⁻³⁰⁾。これらの食品に含まれるアミノ酸は食材となる動物または植物の蛋白が発酵、熟成により分解し、生成したものである。このため発酵食品は原料として使用される蛋白の種類によってアミノ酸の組成や量に違いがあり、味や機能性が異なる³¹⁾。一方、アミノ酸は普段の食事で不足することはないとされる³²⁾。しかし必須アミノ酸はひとつでも不足すると体内で有効利用されないため、摂取にバランス(アミノ酸スコアの充足)が重要である。アミノ酸は単独でもAGEs生成抑制作用を示すが、2種類以上の混合によって各アミノ酸が相補的に作用する可能性があった。これらの観点から複数のアミノ酸を含む食品は質的に優れ、摂取後の糖化抑制にも関与する可能性がある。またアミノ酸混合液によるAGEs生成抑制作用はF-AGEsと比べて架橋性AGEsのひとつであるペントシジンに強く認められ、AGEs生成抑制作用が蛋白の硬化変性抑制に関与する可能性がある。糖化による蛋白の硬化は皮膚、骨コラーゲンなどにおいて加齢に伴う進行が報告されている³³⁻³⁵⁾。本研究結果は普段の食生活の中に取り入れやすいアミノ酸を組み合わせて摂取することが糖化ストレス抑制に有用となる可能性を示している。

研究限界

アミノ酸はあらゆる食品に含まれる成分で生体に対するさまざまな機能が報告されている。本研究におけるアミノ酸の組み合わせによるAGEs生成抑制作用は *in vitro* 試験での作用検証の結果である。アミノ酸によるAGEs生成抑制作用の生体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。

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, Cattran 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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Parenkuan L, Yagi M, Matsushima M, et al. Anti-glycation activity of various fruits. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 70-76.
- 12) Okuda F, Yagi M, Takabe W, et al. Anti-glycative stress effect of yogurt whey. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 230-240.
- 13) Yagi M, Sakiyama C, Yonei Y. Inhibition of advanced glycation end product formation in amino acids. *Glycative Stress Res.* 2024; 11: 138-144.

結語

2種類または6種類のアミノ酸混合液を試料としてHSA-model、COL-modelに対するAGEs生成抑制を検証した。アミノ酸混合液のペントシジン生成抑制率はF-AGEs生成抑制率よりも高値であった。またアミノ酸混合液のF-AGEs生成抑制率、ペントシジン生成抑制率は混合した単アミノ酸の作用平均値よりも高値となる組み合わせがあった。アミノ酸混合液は架橋性AGEsのひとつであるペントシジンに強く認められ、蛋白の硬化変性抑制に関与する可能性がある。

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。

競争的研究費

なし

- 14) 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.
- 15) Yagi M, Yonei Y. Glycative stress and anti-aging: 14. Regulation of Glycative stress. 2. Inhibition of the AGE production and accumulation. *Glycative Stress Res.* 2019; 6: 212-218.
- 16) Yonei Y, Yagi M, Hibino S, Matsuura N, et al. Herbal extracts inhibit chronic diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats. Herbal extracts inhibit Maillard reaction and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anti-Aging Med.* 2008; 5: 93-98.
- 17) Yonei Y, Miyazaki R, Takahashi Y, et al. Anti-Glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Anti-Aging Med.* 2010; 7(5): 26-35.
- 18) Kubo M, Yagi M, Kawai H, et al. Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(suppl. 1): 66-69.
- 19) Kawai H, Shoshihara M, Kawakami H, et al. Anti-glycation and skin beautification properties from ingestion of mixed herb extract: A placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel-group study. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 236-245.
- 20) Yagi M, Shimode 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 Res.* 2014; 1: 14-24.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Yagi M, Sakiyama C, Mori H, et al. Antiglycative effect of plant extract complex. *Glycative Stress Res.* 2023; 10: 6-15.
- 25) Rabbania N, Thornalley PJ. Protein glycation–biomarkers of metabolic dysfunction and early-stage decline in health in the era of precision medicine. *Redox Biology.* 2021; 42: 101920.
- 26) Kumari N, Bandyopadhyay D, Kumar V, et al. Glycation of albumin and its implication in Diabetes: A comprehensive analysis using mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta.* 2021; 520: 108-117.
- 27) Xu N, Chen G, Liu H. Antioxidative categorization of twenty amino acids based on experimental evaluation. *Molecules.* 2017, 22, 2066.
- 28) Yamaguchi S, Ninomiya K. Umami and food palatability. *J Nutr.* 2000; 130: 921S-926S.
- 29) 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.
- 30) Wang W, Zhou X, Liu Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. *TrAC.* 2020; 127: 115876.
- 31) Tanase R, Senda R, Matsunaga Y, et al. Taste characteristics of various amino acid derivatives. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2022; 68: 475-480.
- 32) Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009; 37: 1-17.
- 33) Schnider SL, Kohn RR. Effects of age and diabetes mellitus on the solubility and nonenzymatic glucosylation of human skin collagen. *J Clin Invest.* 1981; 67: 1630-1635.
- 34) Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2463-2469.
- 35) Saito M, Fujii K, Soshi S, et al. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 986-995.