

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	ブルーベリー&ルテイン α （アルファ）
機能性関与成分名	ビルベリー由来アントシアニン、ルテイン
表示しようとする機能性	本品には、ビルベリー由来アントシアニンおよびルテインが含まれるので、 ①目のピント調整機能を改善する。 ②眼の疲労感を改善する。 ③ブルーライトなどの光刺激から目の健康を守るとされる黄斑色素を増やす。 ④コントラスト感を改善することで、視野のかすみやぼやけを改善する。 という機能があります。スマホなどを使う方にお勧めします。

2. 補足説明

(1) コントラスト感度の結果に関する補足説明

コントラスト感度とは、視野内の対象物と背景の輝度の差を小さくしていった時に識別できる最少閾値を測定したものであり、はっきりとした輪郭を持たず、しかも濃淡の差も少ない模様を識別する能力を示す[1]。本試験では二重輪の視標を用いて、その視標の大きさと輝度を変化させて CGT-2000 で測定されたコントラスト感度を指標として用いており、視認度に関わる視野範囲のコントラスト感を改善することで、視野内において対象物の輪郭、境界線の判別度が改善されたことを示唆した。視標の大きさは輪の直径に基づく視角で表現され、視角が大きいほど視標は大きくなるが[2]、健常者のコントラスト感度は視標サイズとして 1.6-2.5° 付近で最大となる[1,2]。また、CGT-2000 において視標サイズが比較的大きい 2.5°, 4.0°, 6.3° における測定の再現性に優れることが確認されていることから[3]、本試験の結果は、コントラスト感度の評価として、2.5° の視標サイズが測定感度と再現性両面で優れていることを反映していると考えられた。なお、本試験でのコントラスト感度の評価は視野内の色の濃淡を識別し、それぞれの物体などの境界がぼやけるかははっきりと見えるかを被験者の申告を通じて実測していることから、再現性の高い評価指標として[4]、この数値が視野のかすみやぼやけ具合の程度を評価している。

(2) HFC の評価結果と眼の疲労感に関する補足説明

眼の疲労感とは、毛様体筋における緊張状態の変化を感じ取る意識と解釈されるが、この状態を客観的評価で疲労度を数値化する測定方法が近年では主流となっている[5,6]。

HFC 測定機器によるこの検査方法は、暗示や感情変化の影響を受けやすい自覚的アンケート調査の欠点を解決した方法で、第 72 回日本臨床眼科学会（2018 年）等でも発表され学術的にコンセンサスを得ている測定法であり、疲労感の測定が可能な試験方法である。調節微動高周波成分の出現頻度（HFC）が高いことと、毛様体筋の変化を感じ取る意識と、眼の疲労感を客観的に測定した数値は相関性が十分に示されている[5,7,8]。

※なお、当試験は最終製品（届出品）を使用して行われたものである。

- [1] 秋山友紀子, 谷治尚子, 堀貞夫. コントラスト感度の概念と臨床応用. 東女医大誌 2012; 82 (臨増) : E 83-89.
- [2] 角田智美, 大牟禮和代, 松本富美子, 若山曉美, 谷本旬代, 楠部亨, 下村 嘉一. CGT-1000 による正常小児のコントラスト感度測定. 日本視能訓練士協会誌 2001; 29: 141-146.
- [3] 金澤正継, 魚里博, 川守田拓志, 浅川賢, 中山奈々美. CGT-2000 を用いたコントラスト感度測定の再現性. あたらしい眼科 2015; 32: 159-162.
- [4] 黒坂大次郎, 浦上千佳子, 眼のかすみを起こす疾患(2): 白内障, 27(2), あたらしい眼科, 158-164, 2010.
- [5] 梶田雅義. 調節機能測定ソフトウェアAA-2の臨床応用. あたらしい眼科 2016; 33: 467-476.
- [6] 岩崎常人, 眼精疲労の測定方法と評価-CFFとAA-1- (特集 眼精疲労を科学する), 眼科 51(4), 387-395, 2009-04.
- [7] 梶田雅義, 屈折矯正における調節機能の役割—臨床から学んだ眼精疲労の正体—, 視覚の科学, 2012; 33: 138-146.
- [8] 梶田雅義, IT機器使用による調節機能変化の検討, 日本眼科医会IT眼症と環境因子研究班業績集, 100-103, 2004.

ビルベリーエキス，ルテイン含有食品摂取による 眼機能への有効性検証試験

—二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験—



Effect of Simultaneous Intake of Bilberry Extract and Lutein on Eye Functions

—A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial—



勝田 徹¹⁾# 鴨下 泉²⁾ 久保 明³⁾

ABSTRACT

Objective Benefits of bilberry extract or lutein to the eyes have been evaluated in clinical trials for healthy volunteers. However, the effect of simultaneous intake of bilberry extract and lutein has not been investigated. The purpose of this study was to investigate the effect of simultaneous intake of bilberry extract and lutein on eye functions of healthy adults.

Method We conducted a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial (UMIN 000028736) with forty healthy Japanese subjects aged from 20 to 47. The participants took either placebo or BL (120 mg of bilberry extract and 6 mg of lutein) for 12 weeks. At week 0 and 12, HFC-1 scores measured before and after visual display terminal (VDT) load for 30 minutes. Serum lutein concentrations, macular pigment optical density (MPOD), and contrast sensitivity (CS) were also evaluated.

Results BL group showed a significant improvement on the variation in HFC-1 scores after VDT load between week 0 and 12, as compared to placebo group. Serum lutein concentrations, MPOD and CS were significantly increased in BL group compared with placebo group. No significant adverse events were observed in the study.

Conclusion Our results suggest that simultaneous consumption of lutein and bilberry extract does not interfere with each other's clinical benefit of the eye. In addition, the BL product seemed to be safe under the test conditions carried out.

(Jpn Pharmacol Ther 2018 ; 46 : 1013-21)

KEY WORDS Bilberry extract, Lutein, Eye fatigue, MPOD, Contrast sensitivity

¹⁾株式会社リフレ ²⁾医療法人社団知泉会鴨下眼科クリニック ³⁾医療法人財団百葉の会銀座医院 抗加齢センター/常葉大学 健康科学部

Toru Katsuta: Refre Co., Ltd.; Izumi Kamoshita: Kamoshita Eye Clinic; Akira Kubo: Anti-Aging Center, Ginza Hospital/Faculty of Health Science, Tokoha University

E-mail: toru-katsuta@hc-refre.co.jp

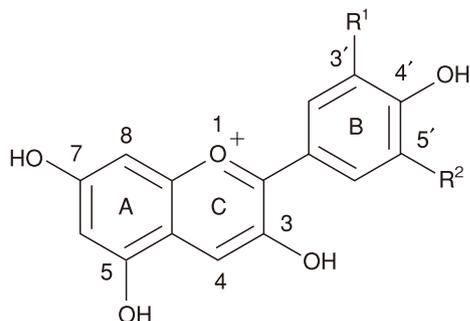


図 1 アントシアニンのアグリコン基本化学構造

はじめに

総務省統計局公表の全国消費実態調査によれば、平成 26 年時点で、日本人のノート型パソコン普及率は 63% と、デスクトップ型普及率 39% よりも多く所有され (平成 27 年公表)¹⁾、スマートフォンは平成 22 年度普及率が 9.7% であったことに対し、平成 28 年度は 71.8% 普及率に到達した (平成 29 年公表)²⁾。これら代表的な visual display terminal (VDT) 機器の利用機会は近年急速に拡大している。VDT 機器が照射する可視光線は 380~500 nm 帯域の短い波長で強いエネルギーを有する青色光、いわゆる「ブルーライト」を多く含んでいるが、ブルーライトは紫外線と異なり網膜に到達する非屈折光として網膜への刺激を与える³⁾。VDT 機器を凝視するような近方調節時は、副交感神経系の刺激が制御しており、毛様体筋の調節に緊張をかけ、ピント調節を行う際の眼の疲労感を発症させる⁴⁾。ノート型パソコンやスマートフォンは日常生活や業務の利便性を劇的に向上させている事実と、眼に負担を与えている事実とを勘案し、VDT 機器をどのように利用していくべきか、今日われわれは正負両面の課題と向き合う段階にある。

網膜中央部の直径 1.5~2.0 mm の位置にキサントフィル色素を蓄積させている黄斑部は、dietary lutein (C₄₀H₅₆O₂: 以下ルテイン: 主として, 3R, 3'R, 6'R-lutein = β, ε-carotene-3,3'-diol, 副として 3R, 3'R-zeaxanthin = β, β-carotene-3,3'-diol の可逆的キラル構造キサントフィルの共存組成物を定義する) が細胞組織結合により形成される部位である^{5,6)}。ルテインの経口摂取とルテインの血中濃度上

表 1 VMA15 種類を形成するアグリコン分子の構造

Compound name	R ¹	R ²
Cyanidin (Cn)	OH	H
Delphinidin (Dp)	OH	OH
Petunidin (Pt)	OH	OCH ₃
Peonidin (Pe)	OCH ₃	H
Malvidin (Ma)	OCH ₃	OCH ₃

昇を経て、黄斑部の色素は発達され、発達された黄斑部はブルーライト等可視光線の刺激を緩衝し眼組織の損傷リスクを抑制させることが報告されている^{7,8)}。さらに黄斑部色素が生理的良好に充足させた網膜においては、VDT 機器の使用頻度が高い眼に対し、コントラスト感度としての視認性を改善させることも強く示唆されている⁹⁾。コントラスト感度とは、色の濃淡や視覚の対象物の輪郭を判別する力であり、コントラスト感度が低下すると、対象物がかすんで見えたり、ぼやけて見えたりして、はっきりと見えにくく感じることもある^{10,11)}。これまで安全性や有効性が評価されてきたルテインとはマリーゴールド (*Tagetes erecta*) 花から抽出され、脂肪酸を加水分解させた遊離体高純度 (70% 以上) の結晶を意味している。

ビルベリー由来アントシアニン (*Vaccinium myrtillus* Anthocyanin: VMA) とは、ビルベリー (*Vaccinium myrtillus*) 果実に含有されるアントシアニン配糖体分子群であり、図 1、表 1 に示されるとおり、5 種アグリコン C 環 3 位に、グルコシド基、ガラクトシド基、アラビノシド基の 3 種糖の単糖のいずれか一つが結合され、組み合わせ計 15 種類の分子群から構成され、植物分類としてビルベリーとは異なる基原から由来される場合は分子構造が同じでも VMA とはいわない。VMA は抗酸化作用を有しており、毛細血管において血流を改善することが確認されている¹²⁾。これまで健康者を対象に特定のビルベリーエキスの摂取が、VDT 作業負荷による毛様体筋の緊張を緩和させて眼疲労を改善することが示唆されている¹³⁾。特定のビルベリーエキスは再現性の確保された抽出精製法で得られ、基原、製法、規格の三要件を設置しており、臨床試験の結果も再現させる可能性を有している。そのビルベリーエキス中に含有される VMA はエビデンス VMA (E-VMA)

として、ビルベリー果実やビルベリー果汁に含有される VMA とは識別される。

それぞれ単独成分は食品三次機能の成分として、別々にそして強く関連して期待される眼の健康維持増進の目的があり、VDT 機器がますます普及していく現代においてはルテインと E-VMA の摂取を同時に自己管理できることには高い意義があると考えられる。

われわれは、2018 年現在、上述のルテインと E-VMA を 1 日あたり摂取量としてそれぞれ 6 mg と 40 mg を含有させたダイエタリーサプリメントを、VDT 機器を利用する健常人を対象に約 20 年間市販してきており、CONSORT 2010 声明に準拠するシステマティックレビューによりエビデンス評価し機能性表示食品としての届出をしている。

今回、われわれはポストシステマティックレビュー研究として、当該食品の摂取による有効性の再検証および、有効性発現所用期間の検証を、二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験により行った。

I 対照と方法

1 試験デザインおよび対象

ビルベリーエキスとルテインの同時摂取による眼機能に対する改善効果を評価するため、二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験を行った。本試験は「ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月改)」, および「疫学研究に関する倫理指針 (2008 年一部改正)」を遵守し、試験計画は銀座医院倫理委員会によって承認された (承認日 2017 年 8 月 10 日) (UMIN 登録番号 UMIN000028736)。すべての被験者に対して試験参加前に十分な説明を行い、文書による同意を得た。眼疲労の指標となる調節微動高周波成分 (HFC-1), 黄斑色素光学密度 (macular pigment optical density: MPOD), およびコントラスト感度測定はメディスン評価リサーチ(株)検査センターにて、血清中ルテイン濃度測定用採血, および安全性試験は医療法人財団 百葉の会 銀座医院にて実施した。

被験者は、(株)ヒューマ R & D が公募した、20 歳以上 60 歳未満の健康な日本人成人男女で、VDT 作

業従事者または車の運転を日常的に行う者で、日頃から眼疲労を感じている者を選択した。試験前スクリーニングでは、眼疲労検査、MPOD 値検査および事前アンケート調査を行った。次のいずれかの基準にあてはまる者は試験から除外した。

- ①悪性腫瘍, 心不全, 心筋梗塞の治療の既往歴がある者
- ②以下の慢性疾患で治療中もしくはその既往歴がある者
不整脈, 肝障害, 腎障害, 脳血管障害, リウマチ, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧, その他の慢性疾患
- ③消化管の手術を受けたことがある者 (ただし, 虫垂炎は可とする)
- ④現在, 薬剤による治療を行っている者
- ⑤屈折異常 (遠視, 近視, 乱視) 以外の眼疾患を有する者
- ⑥アレルギー (医薬品・試験食品関連食品) がある者
- ⑦妊娠中, 授乳中, あるいは試験期間中に妊娠する意思のある者
- ⑧同意取得日以前の 3 ヶ月間において他の臨床試験に参加していた者
- ⑨夜間勤務がある等, 勤務時間が不規則である者
- ⑩喫煙者
- ⑪その他, 試験責任医師が本試験の対象として不適切と判断した者

介入試験に関与しない割付け責任者により合計 40 名を無作為に群分けし, 被験食品摂取群とプラセボ摂取群の各群 20 名として 2 群に割り付けた。

2 試験食品 (表 2)

試験食品は、被験食品であるビルベリーエキスとマリーゴールド色素を含むソフトカプセル (商品名: ブルーベリー&ルテイン α (アルファ), 以下 BL 食品) と, ビルベリーエキスとマリーゴールド色素を含まない対照食品 (プラセボ) の 2 種類を設定した。

BL 食品 1 カプセルには, ビルベリーエキス 120 mg (E-VMA として 40 mg), マリーゴールド色素 30 mg (ルテインフリー体として 6 mg) が含まれる。プラセボにはカラメル色素を加え, 被験食品と外見上識別不能にした。

表 2 試験食品配合

原材料	プラセボ	BL 食品
ビルベリーエキス (E-VMA)	0 mg	120 mg (40 mg)
マリーゴールド色素 (ルテインフリー体)	0 mg	30 mg (6 mg)
カラメル色素	120 mg	0 mg
サフラワー油	110 mg	80 mg
その他*	50 mg	50 mg

*その他：MCT, DHA, ビタミン B₁, グリセリン脂肪酸エステル, ミツロウ, ビタミン C, ビタミン E672, ビタミン B₂, ビタミン B₆, イチョウ葉エキス末, アイブライトエキス末, α -リポ酸, メグスリノキエキス末, コエンザイム Q10, ビタミン A パルミテート 1000, 鮫軟骨エキス末, ラクトフェリン MLF-1, 亜麻仁油, オリーブ油, シソ実油, ココナッツ油, ヤツメウナギ油, 松樹皮エキス末, ヒアルロン酸, 赤ブドウ葉エキス末, コラーゲン, カシスエキス末, ビタミン B₁₂

表 3 検査項目と検査スケジュール

試験期間	スクリーニング	0週目	12週目
眼疲労検査	●	●	●
血清中ルテイン濃度		●	●
黄斑色素光学密度検査	●	●	●
コントラスト感度検査		●	●
身体測定		●	●
問診		●	●
血液・尿検査(安全性)		●	●
日誌		←→	
試験食摂取		←→	

3 摂取方法とスケジュール (表 3)

本試験は二重盲検プラセボ対照並行群間ランダム化比較試験である。摂取期間は12週間とした。被験者には、1日1回1カプセルを試験期間中毎日摂取し、それ以外はそれまでの日常生活を変えないように指導した。摂取は朝食後または昼食後とした。検査は摂取0週目と摂取12週目に行った。検査当日、各被験者には来場後にアイマスクを着用して10分間安静にして休息させたのち、HFC-1値、MPOD値、コントラスト感度の測定を行った。検査後、照度500±50 luxの部屋でVDT作業負荷を30分間与えた。負荷内容はスマートフォン (Apple Inc. iPhone7) を用い、被験者の首に紐をかけて画面から

30 cm 以内の位置に本体を固定してゲームをさせた。ゲームは単純な落ち物ゲームである Tetris® を採用した。負荷後は HFC 値測定を行った。血清中ルテイン濃度測定用の採血は、摂取0週目および摂取12週目に行った。

4 検査項目 (表 3)

検査は、介入開始の当日である摂取0週目および12週目に行った。日誌 (試験食品の摂取状況、健康状態、有害事象など) は毎日記入させ、週に1回内容の確認を行った。安全性検査は摂取0週目および摂取12週目に行った。

1) 眼疲労検査

オートレフケラトメーター ARK-560A (ニデック社) に搭載した眼調節機能解析ソフトウェア AA-2 (ニデック社) を用いて調節微動高周波成分 (HFC) を測定した。HFC の算出は、梶田らの報告¹⁴⁾ より、測定ごとに計測する最低屈折値を基準に、+0.50~−3.00 D 間を遠方から近方に 0.50 D ステップで呈示位置を変えて、調節応答波形を計測する。得られた波形を高速フーリエ変換して周波数を分析し、パワースペクトル曲線 (PS 曲線) を求めた。この PS 曲線から周波数 1.0~2.3 Hz の区間の平均パワースペクトルを求め、HFC とした。本試験では最低屈折値から −0.75 D までの範囲のフラクシオンを HFC-1 領域とし、HFC-1 領域のフラクシオンにおける HFC 値の平均値を HFC-1 値とした。

表 4-1 適格被験者初期値

項目	適格被験者 (n=40) Mean±SD
HFC-1 値	50.98±4.86
MPOD 値	0.484±0.146
屈折率	-1.82±1.68

2) 血清中ルテイン濃度測定

血清 200 μ L にエタノール：純水 (7:3) 溶液 2 mL を加え混合し、遠心分離 (7500 g, 5 分, 4°C) した。上清約 2 mL を別の遠心チューブに移し、純水 1 mL 加えた。そこにヘキサン 1.6 mL 加え、混合し、遠心分離 (7500 g, 5 分, 4°C) し、ヘキサン層をポリプロピレン (PP) 製試験管に移した。この操作を 3 回繰り返した。PP 製試験管内のヘキサン約 5 mL を窒素吹付式濃縮装置 (常温) で濃縮、乾固した。残渣を 0.1% (w/v) ジブチルヒドロキシトルエンおよび 0.1% (v/v) トリエチルアミン含有酢酸エチル：ヘキサン (6:4) 溶液に溶解させ、遠心分離 (7500 g, 5 分, 4°C) し、上清を試料溶液とした。試料溶液は高速液体クロマトグラフ (島津製作所：NexeraX2), カラム：GL サイエンス Inertsil SIL-100 A (4.6×250 mm, 3 μ m) で測定し、ルテインを定量した。

3) 黄斑色素光学密度検査

黄斑色素スクリーナー MPS2 (Elektron Technology UK 社) を用いて MPOD 値を測定した。MPS2 は、特定の波長の弱い光を使用し、患者の異色フリッカ光への反応から MPOD 値を測定できる。被験者には機器の検査光を見て、光がちらついたときにボタンを押すよう指示した。

4) コントラスト感度検査

コントラストグレアテスター CGT-2000 (タカギセイコー社) を用いてコントラスト感度測定を行った。視標は内蔵されている二重輪視標を用い、その視標サイズは 6.3, 4.0, 2.5, 1.6, 1.0 および 0.6 degree (deg) の 6 種類からなり、明暗の輪が 5:4 の大きさで構成されている。測定条件は、光学的距離 5 m, 背景輝度は明所 (100 cd/m²), グレア光は 40,000 cd/m² とし、グレア OFF とグレア ON の二つ

表 4-2 被験者情報

項目	プラセボ群	BL 食品群
男性/女性 (名)	6/13	7/11
年齢 (歳)	32.9±7.72	31.2±8.23
身長 (cm)	162.08±9.77	163.87±9.02
体重 (kg)	54.63±10.13	53.16±8.35
BMI (kg/m ²)	20.66±2.36	19.67±1.56
Mean±SD		

の条件で行った。

5) 安全性評価

安全性の評価として、試験開始前後に血液学検査、血液生化学検査、尿検査を行った。有害事象については、摂取した試験食品との因果関係の有無を問わずに、試験期間中に試験食品が摂取された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状、病気のこととし、発現内容、発現数を確認した。

5 統計処理

HFC-1 値およびコントラスト感度の変化量の群間比較は共分散分析を行った。

MPOD 値および血清中ルテイン濃度の群間比較は対応のない *t* 検定を、血清中ルテイン濃度の群内比較は対応のある *t* 検定を行った。いずれの検定でも有意水準は両側検定で、5% 未満を有意差とした。解析は SAS 9.3 (SAS Institute, Inc.) と Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp.) を用いて行った。

II 結 果

1 被験者背景 (表 4-1, 2)

被験者の選択は、試験前スクリーニングとして 69 名に行った HFC-1 値, MPOD 値測定および事前アンケート調査の結果から 40 名を適格被験者と判断した。適格被験者のうち 40 名中 14 名が男性, 26 名が女性であった。平均年齢は男性 33.3 歳, 女性 33.8 歳, 被験者全体では 33.0±8.2 歳であった。試験開始直前に自己都合により 2 名が脱落, 試験開始後に 1 名がプロトコル違反で除外となり, 残りの 37 名 (BL 食品群 18 例, プラセボ群 19 例) が所定の試験スケジュールおよび試験内容をすべて終了した。

解析症例は、血清中ルテイン濃度は 37 名を、

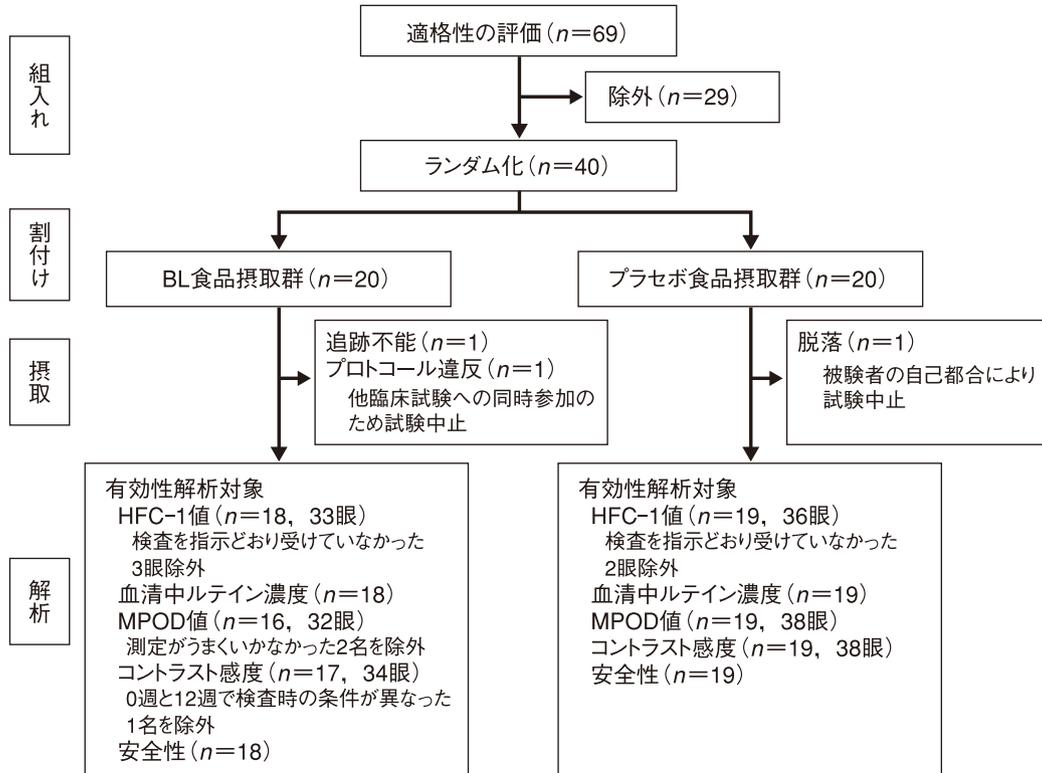


図 2 被験者の組入れから解析について

表 5-1 HFC-1 値

項目		プラセボ群	BL 食品群	P 値
		(n=36)	(n=33)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	
0 週目	負荷前	50.12 ± 4.28	51.44 ± 4.81	0.022
	負荷後	50.31 ± 4.72	51.72 ± 5.06	
12 週目	負荷前	49.97 ± 4.94	50.67 ± 4.58	
	負荷後	51.09 ± 4.67	50.53 ± 4.15	

表 5-2 血清中ルテイン濃度

項目		プラセボ群	BL 食品群	P 値
		(n=19)	(n=18)	
		Mean ± SD	Mean ± SD	
血清中 ルテイン濃度 (μmol/L)	0 週目	0.509 ± 0.318	0.487 ± 0.200	0.0087 (0.0026)
	12 週目	0.404 ± 0.223	0.631 ± 0.266	

() 内は群内比較 P 値

HFC-1 値では、74 眼中検査員の指示どおり試験を進められなかった 5 眼を除いた 69 眼を、MPOD 値は測定がうまくできなかった 2 名 (4 眼) を除いた 70 眼を、コントラスト感度は 12 週目に眼鏡を忘れ

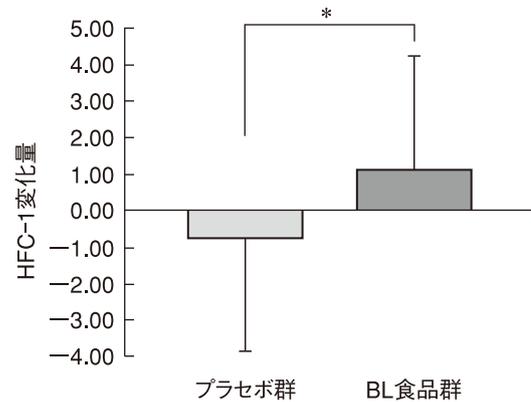


図 3 VDT 負荷後の HFC-1 変化量

* P < 0.05

ため 0 週目と視力が大きく異なった 1 名 (2 眼) を除いた 72 眼を解析対象とした。本試験における被験者組み入れから解析までの流れを図 2 に示す。

2 HFC-1 値 (表 5-1, 図 3)

各試験食品摂取時の摂取 0 週目と 12 週目の HFC-1 値を確認した。

摂取 12 週目について、摂取 0 週目を共変量としたときの VDT 負荷後の HFC-1 において、プラセボ

表 5-3 MPOD 値

項目		プラセボ群	BL 食品群	P 値
		(n=38)	(n=32)	
		Mean±SD	Mean±SD	
MPOD 値	0 週目	0.466±0.129	0.510±0.145	0.031
	12 週目	0.457±0.148	0.536±0.146	

群と比較して BL 食品群では有意に改善していた ($P=0.022$)。

3 血清中ルテイン濃度 (表 5-2)

12 週目の血清中ルテイン濃度はプラセボ群と比較して BL 食品群では有意に高値を示した ($P=0.0087$)。また BL 食品群では摂取前後で群内においても有意な増加がみられたが ($P=0.0026$)、プラセボ群では有意な差はみられなかった。

4 MPOD 値 (表 5-3)

摂取 12 週目の MPOD 値がプラセボ群と比較して BL 食品群では有意に高値を示した ($P=0.031$)。

5 コントラスト感度 (表 5-4)

摂取 12 週目について、摂取 0 週目を共変量としたときの視標サイズ 2.5 deg のグレア ON のときのコントラスト感度において、プラセボ群と比較して BL 食品群では有意に改善していた ($P=0.040$)。また 12 週目のグレア OFF を共変量としたときの 12 週目のグレア ON 時のコントラスト感度も、プラセボ群と比較して BL 食品群では有意に悪化しなかった ($P=0.021$)。その他の視標サイズでは有意な変化はみられなかった。

6 安全性

12 週間の試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。試験期間中にみられた有害事象は、生理痛 (プラセボ群 1 件, BL 食品群 3 件), 下痢 (プラセボ群 3 件, BL 食品群 3 件), 貧血 (プラセボ群 1 件), 頭痛・偏頭痛 (プラセボ群 4 件, BL 食品群 5 件), 感冒症状 (プラセボ群 4 件, BL 食品群 2 件), 咽頭痛 (プラセボ群 4 件, BL 食品群 1 件), 便が固い (プラセボ群 1 件), 胃腸炎 (プラセボ群 1 件), 目がしょぼしょぼする (プラセボ群 1 件), 不正出血 (プラセボ群 1 件), 鼻水 (プラセボ群 1 件, BL 食品群 3 件), 軽い眩暈 (BL 食品群 1 件), 鼻炎・アレルギー性鼻炎 (BL 食品群 2 件), 鼻づまり (BL 食品群 1 件), 蕁麻疹 (BL 食品群 1 件), 吐き気 (BL

表 5-4 コントラスト感度

項目 (2.5 deg)	プラセボ群	BL 食品群	P 値	
	(n=38)	(n=34)		
		Mean±SD	Mean±SD	
グレア OFF	0 週目	39.15±17.85	38.38±21.19	
	12 週目	45.84±27.71	40.64±25.99	
グレア ON	0 週目	33.22±14.14	31.03±14.70	0.040 (0.021)
	12 週目	27.92±14.72	32.59±15.08	

() 内は 12 週目のグレア OFF を共変量としたときのグレア ON の群間比較の P 値

食品群 1 件), 脇の痙攣 (BL 食品群 2 件), 肩こり (BL 食品群 1 件), ものもらい (BL 食品群 1 件), 腹痛・胃痛 (BL 食品群 4 件), 歯痛 (BL 食品群 1 件) であり, いずれも試験期間中に消失した。

血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査および身体測定において軽微な変動がみられた被験者はいたが, 試験責任医師によって臨床上問題となるものではないと判断された。

III 考 察

ビルベリーエキスは, 抗酸化作用を有する 15 種アントシアニンが主要な成分とされており, さまざまな方法で眼疲労に対する効果が検証されてきた^{15~19)}。眼の疲労感, 精神的疲労や身体的疲労, 自律神経系からの影響を受けずに, 眼のみの独立した感覚としての疲労の程度を数値化させる手法は確立されておらず, 今のところ科学的なコンセンサスが得られた問診方法は存在しない。そのためアンケートなどによる聞き取りは疲労の様相を知るうえでの参考情報にとどまってきた。一方, 眼の自覚的疲労感, 他覚的検査により毛様体筋の調節緊張を観察することで, 眼の疲労感の程度を数値化できることが示されている²⁰⁾。本試験では他覚的にピント調節時の毛様体筋の緊張を定量化できるソフトウェアである AA-2 を用いて検査を行っており, AA-2 により計測された HFC 値は調節緊張を主訴の原因とする眼の疲労感を模索する際の指針となることが示唆されている²¹⁾。健常者がビルベリーエキス 107 mg を 4 週間摂取することにより, HFC を指標とし

た評価で VDT 負荷による眼疲労を軽減することがすでに報告されているが¹³⁾, ビルベリーエキス 120 mg を 12 週間摂取した場合も同様な結果が得られた。すなわち, 健常者において, ビルベリーエキスの摂取が VDT 負荷による眼の疲労あるいは疲労感の軽減と調節機能の低下改善に対して有用であることがあらためて示された。

ルテインは, アメリカ合衆国における加齢黄斑変性症 (AMD) 患者と健常者の比較解析から, 6 mg を継続摂取することにより AMD 発症リスクを軽減することが示唆されており²²⁾, 健常者がルテイン約 6 mg 相当量を含むホウレンソウを週 5 日間の割合で 12 週間摂取することにより, 摂取前と比較して有意に血清中のルテイン濃度が上昇し, MPOD 値も上昇することが報告されている²³⁾。また, 中国において VDT 機器の使用頻度が高い健常者を対象に行われた試験で, ルテイン 6 mg を含有するサプリメント形状の食品を 12 週間摂取することにより, プラセボ群と比較して有意に血清中のルテイン濃度が上昇し, コントラスト感度が改善することが示されている⁹⁾。しかし, 日本において AMD 患者を主要な対象者としてルテイン 6 mg を含有するサプリメント形状の食品を 1 年間摂取させた前向き観察研究では, コントラスト感度は摂取前と比較して改善したもの, MPOD 値の上昇は観察されなかった²⁴⁾。本研究では, 日本人の健常者を対象としており, この対象者においてはルテイン 6 mg の摂取により, プラセボ群と比較して有意に血清中ルテイン濃度と MPOD 値が上昇し, コントラスト感度が改善した。これらの結果は, これまで提唱されてきたルテイン 6 mg の継続的な摂取に有用性があることを支持する結果と考えられる。

ビルベリーエキスに含まれるアントシアニンフラビリウムイオン構造を有するポリフェノール類であり, 水溶性の高い抗酸化物質である²⁵⁾。それに対して, ルテインは長鎖の共役二重結合を有するキサントフィル類に属する脂溶性の高い抗酸化物質であり, 胆汁酸やコレステロールなどと混合ミセルを形成して小腸から吸収され, リンパ管を經由して血液中に移行する²⁶⁾。眼においては, ビルベリーエキス由来のアントシアニンは毛様体筋に到達し, 毛細血管の血流を改善することや抗酸化作用によって効能

を発現すると考えられ, ルテインはおもに黄斑部や虹彩に存在し, ブルーライトを吸収することや抗酸化作用によって効能を発現すると考えられる。このような性質の違いから, ビルベリーエキスとルテインを同時に摂取しても, 腸管内や血流中で相互に影響を及ぼして効能が減弱する可能性は低いと予想されたが, 今回の試験の結果はその仮定が正しいことを示唆している。一方で, ルテイン 6 mg/day を 1 年間摂取しても MPOD 値が上昇しなかった例があることから, ルテインとビルベリーエキスを同時に摂取することあるいは本試験食品の特性として, 付加的な効果があるために今回のような結果が得られた可能性がある。同時摂取による付加的な効果があるかについては, 今後さらに検証する必要がある。

結 論

ビルベリーエキス 120 mg とルテイン 6 mg を同時配合した本試験で検討した食品は, 12 週間継続摂取したときの安全性が確認され, VDT 作業によるピント調節時の眼の疲労感の軽減と調節改善および, コントラスト感度改善, 黄斑色素光学密度の充足等の食品三次機能を有することが検証された。

【利益相反】 本試験食品の提供, および試験研究費は(株)フレが負担した。

文 献

- 1) 総務省統計局. 平成 26 年全国消費実態調査: 主要耐久消費財に関する結果.
<http://www.stat.go.jp/data/zensho/2014/pdf/gaiyo.pdf>
- 2) 総務省. 平成 29 年度版 情報通信白書: 情報通信機器の普及状況.
http://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/statistics/data/170608_1.pdf
- 3) 尾花明. 光が眼に与える影響. 日レ医誌 2012; 32: 438-43.
- 4) 難波哲子, 深堀和希, 森川綾子, 米田剛, 春石和子, 田淵昭雄. Visual Display Terminal (VDT) 作業による自然視調節機能の低下と眼周囲温熱療法による回復効果. 川崎医療福祉会誌 2008; 17: 363-71.
- 5) 富田純史. 動物における機能と生理活性. In: 高市真一編. カロテノイド: その多様性と生理活性. 裳華房; 2006. p.67-107.
- 6) Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. Identification

- of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry* 2011; 50: 2541-9.
- 7) Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31: 303-15.
 - 8) Barker FM II, Snodderly DM, Johnson EJ, Schalch W, Koepcke W, Gerss J, et al. Nutritional manipulation of primate retinas, V: effects of lutein, zeaxanthin, and n-3 fatty acids on retinal sensitivity to blue-light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3934-42.
 - 9) Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr* 2009; 102: 186-90.
 - 10) ビッセン宮島弘子, 吉野真未, 大木伸一, 南慶一郎, 平容子. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. *あたらしい眼科* 2013; 30: 1629-32.
 - 11) Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-9.
 - 12) Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. I. Vasoprotective and antiinflammatory activity. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 829-32.
 - 13) 小齊平麻里衣, 高尾久貴, 葉山隆一, 堀江幸弘, 北市伸義. ビルベリー果実由来特定アントシアニン摂取によるVDT負荷眼疲労の回復効果. *薬理と治療* 2015; 43: 1339-46.
 - 14) 梶田雅義, 海貝尚史, 仲野隆久, 天野浩之, 竹野隆太, 梶本修身. クロセチン高含有クチナン抽出物による眼精疲労改善効果. *視覚の科* 2007; 28: 77-84.
 - 15) 瀬川潔, 橋本賢次郎, 川田晋, 八木さえ子, 山口英世. VDT作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果. *薬理と治療* 2013; 41: 155-65.
 - 16) Ozawa Y, Kawashima M, Inoue S, Inagaki E, Suzuki A, Ooe E, et al. Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers. *J Nutr Health Aging* 2015; 19: 548-54.
 - 17) 小齊平麻里衣, 北市伸義. 標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果. *薬理と治療* 2015; 43: 397-403.
 - 18) 小齊平麻里衣, 影山将克, 蒲原聖可, 北市伸義. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果: ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験. *薬理と治療* 2015; 43: 1741-9.
 - 19) 堀江幸弘, 片山詩野, 所茉莉奈, 董震宇, 小齊平麻里衣, 大野重昭ほか. ビルベリーエキス含有食品摂取による眼精疲労改善効果: ランダム化二重盲検プラセボ対照試験. *あたらしい眼科* 2016; 33: 1795-800.
 - 20) 西村武, 森本一成, 岸本泰蔵, 新居雅行. VDT作業による疲労の主観評価値と客観的測定値との相関. *テレビジョン学会誌* 1986; 40: 1239-44.
 - 21) 梶田雅義, 調節機能測定ソフトウェアAA-2の臨床応用. *あたらしい眼科* 2016; 33: 467-76.
 - 22) Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Eye Disease Case-Control Study Group. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272: 1413-20.
 - 23) Kopsell DA, Lefsrud MG, Kopsell DE, Wenzel AJ, Gerweck C, Curran-Celentano J. Spinach cultivar variation for tissue carotenoid concentrations influences human serum carotenoid levels and macular pigment optical density following a 12-week dietary intervention. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 7998-8005.
 - 24) Sasamoto Y, Gomi F, Sawa M, Tsujikawa M, Nishida K. Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1847-54.
 - 25) 寺原典彦. アントシアニンの構造とその性質. In: 津田孝範, 須田郁夫, 津志田藤二郎編. *アントシアニンの科学*. 建帛社; 2009. p.9-31.
 - 26) 富田純史. 動物における機能と生理活性. In: 高市真一編. *カロテノイド: その多様性と生理活性*. 裳華房; 2006. p.67-107.

受理日 (2018-4-9), 採択日 (2018-5-22)

* * *