

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ブルーベリー&ルテイン
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、 <u>ビルベリー由来アントシアニン及びルテインが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンには眼の疲労感を改善する機能、ルテインには網膜の黄斑色素を増やすことで目の黄斑部の健康を守る機能が報告されています。</u>

(本説明資料は下線部についてのみ記載)

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- (サプリメント形状の加工食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- (その他加工食品及び生鮮食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- (機能性関与成分に関する研究レビューの場合) 当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
 - (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
-
- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
 - (PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
 - (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
 - (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
 - 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レ

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

ビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。
 - 表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。
- 研究レビューの方法や結果等について、
- 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：標準ビルベリーエキスに含有する機能性関与成分ビルベリー由来アントシアニン（VMA）摂取による眼疲労改善作用としての機能性評価システムティックレビュー

機能性関与成分名：ビルベリー由来アントシアニン

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及びルテインが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンには眼の疲労感を改善する機能、ルテインには網膜の黄斑色素を増やすことで目の黄斑部の健康を守る機能が報告されています。（本説明資料は下線部についてのみ記載）

作成日：2019年9月20日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

【背景・目的】

アントシアニンは、アグリコンの構造種別、結合糖鎖の種と数、アシル基の有無などが異なった500種類以上の化合物の総称である。また、このうちビルベリーアントシアニン（*Vaccinium myrtillus anthocyanin* : VMA）は、二次代謝物を除いて特定15種のアントシアニン配糖体で構成される化合物群を指す。VMAの供給源はビルベリー（ラテン名 *Vaccinium myrtillus*）果実に限定される。1960年代からVMAの抗酸化能とその様々な薬理的な作用機序を説明するために、細胞、遺伝子、たんぱく合成への関与が研究されてきた。一方、フラバリウムイオンに固定されていないVMAは生化学的に不安定であるために、生体内動態に留意した試験条件下、VMA含有標準ビルベリーエキスの眼に関する機能性が評価されてきた。

本研究では、VMA摂取による成年健常人の眼疲労の緩和・改善作用に関する研究報告を網羅的に収集し、他覚的検査指標と自覚的検査指標を用いて重層的に考察して、VMA摂取による眼疲労改善度と適切なVMA摂取量、さらには効能を発現する規格条件を検証することを目的とした。

【方法】

文献データベースを検索して365件、ハンドサーチにより1件を得、そのうちVMAを試験食品とし健常者対象に行われた研究6件に絞り込んだ。フルテキストを精査し、症例対象研究であった1件および介入食品の詳細が不明であった1件を除外し、最終的に重層的評価を行った研究報告4件を抽出した。さらに、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査・考察した。

【結果】

4 件の成年健常人を対象としたランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial : RCT) を統合した結果、1 日あたり VMA 換算で 40 mg から 180 mg、もしくは 1 日あたり標準ビルベリーエキスとして 107 mg から 480 mg の摂取による介入で、摂取開始後 1 週間から 4 週間で自覚的および他覚的な眼疲労への改善作用が示されていた。

【結論】

標準ビルベリー抽出物に含有される VMA 換算 1 日当たり 40 mg 以上、かつ、エキス換算 107 mg 以上の摂取により、限定的であるが、眼疲労改善効果を期待できた。

はじめに

「論拠」

ポリフェノールとは植物が作り出す色素や生体防御成分の総称であり、代表的なものとしてフラボノイド、フェノール酸、クルクミンなどがある。アントシアニンはフラボノイドに属する 500 種類以上の化合物群の総称で、果実、花、野菜を青、赤、紫に発色させる植物色素である。人類は食物から日常的にアントシアニンを摂食しており、1 日当たりの摂取量はわずか数 mg という説から、数 100 mg という説[1-4]、あるいはワイン経由で 1000 mg 超の摂取がなされているとも報告されている[5]。

ポリフェノール系フラボノイド類の比較研究では、アントシアニンの尿中排泄回収率はポリフェノール類の中では最も低く、最高血中濃度 (Cmax) も著しく低いことが指摘されている[6]。また、経口投与後の生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ、Bioavailability : BA) はわずか 1.2% であり[7]、消化管吸収率が極めて低いことが課題として指摘されている。さらに、アントシアニン類は抗酸化活性を有するものが多く、様々な生活習慣病に対する効果が指摘されているが、アントシアニン標準品やアントシアニン含有抽出物を用いた抗腫瘍作用などの細胞レベルの実験においては有効性が示されているものの[8-11]、生体において有効性を示した報告は乏しいことから、アントシアニンの標的細胞への移行性においても不明な点が残る。以上の実情から、現段階では、化合物群の総称としてのアントシアニンを機能性食品成分と考える根拠は提示されていない。

アントシアニンは自然界においてフラバリウムイオン (図 1) として存在する。一方、生体内では、消化液中の水素イオン濃度の変化に敏感に反応するため化学的に不安定であり (図 2)、糖鎖が結合されることでわずかに安定性が確保される。しかし、加水分解されたアグリコン、すなわち二次代謝物であるアントシアニンジンが抱合を受けないままでヒト血漿中から有為に検出された報告は乏しく、単糖配糖体のアントシアニンが血漿中に検出される場合に薬理的作用の予見が可能と考えられている。

このようなアントシアニンの化学的問題点を解決するため、1960 年代頃から、原料果実の標的成分を有機溶媒にて抽出し、スチレン系樹脂に吸着・洗浄・脱着という工程にてアントシアニンが精製されるようになった。このことで、天然由来成分としての安定的な質と成分が制御され、経口摂取後速やかにあるい

は定速的に溶出可能な高純度ビルベリーアントシアニン含有エキス製剤が調製可能となった。また、*Vaccinium myrtillus* (一般名：ビルベリー) 果実を基原とする標準ビルベリーアントシアニン (*Vaccinium myrtillus anthocyanin* : VMA) が代表的な研究試料として供されるようになった。その後は単なるアントシアニンではなく、VMA として基原原料、抽出法、組成規格が固定され(表 1、図 3)、一定純度の抽出物である標準 VMA を用いて、夜間視力の向上など視機能に関するヒト臨床研究が行われてきた[12-15]。さらに近年、ヒトの BA の再現性があることなど、標準 VMA の生物学的同等性 (Bioequivalency : BE) についての精密な調査が行われた(図 4) [16]。これらの研究から、標準 VMA は BA や BE を考慮した規格条件や品質条件が整理され、初めて視機能を対象とした系統的研究が可能となった。

一方で眼科領域における情報から、VMA 摂取による毛様体筋組織への抗酸化能を作用機序とした眼疲労による視覚調節機能改善作用について研究が行われた[17]。眼疲労の評価手段は、被験者の近見反応時の輻輳、縮瞳反応を調節機能の指標として便宜上評価するか、または検査者が被験者の自覚的主観を聞き取りることにより評価され、代理指標を眼疲労状態として数値化させるという点で限定的であり、試験誤差とバイアスが大きい。

「目的」

本研究は成年健常人に対して規格化された標準 VMA が摂取され、他覚的検査指標と自覚的検査指標の両方が重層的に考察された文献を対象とし、VMA 摂取による眼疲労の緩和、抑制および改善作用の研究報告を網羅的に収集し、眼疲労改善度と適切な VMA 摂取量に関する研究報告についてシステマティックレビューを行った。なお、本研究において機能性関与成分ビルベリー由来アントシアニン (VMA) とは、ビルベリー果実を由来とし、果実のエタノール抽出物を吸着脱着により精製して得られるエキスの主成分であり、特定 15 種のアントシアニンが標準的配糖体組成として $37 \pm 1\%$ の範囲に規格される組成物と定義した。

方法

「プロトコールと登録」

2015 年 12 月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。また、UMIN (University hospital Medical Information Network) ホームページ臨床試験登録システムで自由記載語欄にビルベリーを入力して検索し、未報告研究の入手を検討した。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

本研究の UMIN 登録は行っていない。

「適格基準」

成年健常者対象ランダム化試験で機能性成分としてビルベリー果実抽出物を摂取し、眼疲労に対する他覚的評価および自覚的評価を行っている英語または日本語の査読付き論文。ビルベリー果実抽出物を主要成分とする介入食品を使用している試験を選択したが、ビルベリー果実抽出物の製造法が不明であり、

介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明で、その影響が未知である介入食品を評価した試験は除外した。準ランダム化および非ランダム化試験は取り上げなかった。

「情報源」

PubMed、JDream III および医中誌（最終検索日：2016年2月1日、検索者A、B、C。また、消費者庁ホームページ（<http://www.caa.go.jp/>）、国立健康・栄養研究所（NIHN）ホームページ（「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>）、欧州食品安全機関（EFSA）ホームページ（PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>）においてビルベリー果実抽出物およびビルベリーアントシアニン関連の文献やその情報の検索を行った（最終検索日：2015年11月9日、検索者A）。

「検索」

PubMedにおいて以下の検索式で絞り込んだ204件を一次評価対象とした。

anthocyanin AND clinical trial : 155 件

anthocyanin AND (eye fatigue OR asthenopia OR eyestrain) : 3 件

anthocyanin, Article types:Systematic Reviews : 27 件

anthocyanin, Article types:Meta-Analysis : 5 件

bilberry extract AND clinical trial : 10 件

bilberry extract AND (eye fatigue OR asthenopia OR eyestrain) : 2 件

bilberry extract, Article types:Systematic Reviews : 2 件

bilberry extract, Article types:Meta-Analysis : 0 件

また、JDream III（JSTPlus、JMEDPlus）においてアントシアニンあるいはビルベリーと眼精疲労あるいは眼疲労を組み合わせて検索して得た80件、および医中誌においてアントシアニンあるいはビルベリーと眼精疲労あるいは眼疲労を組み合わせて検索して得た81件およびハンドサーチをして得た未報告研究1件を一次評価対象とした（図5）。

「研究の選択」 「データ収集のプロセス」

一次評価：論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。

二次評価：論文または資料全体を精読し除外すべきか判断した。

評価項目と評価法：試験デザイン、ビルベリー果実抽出物の摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報をあらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した。特にビルベリー果実抽出物の摂取量・摂取期間とアウトカム（眼精疲労改善に対する自覚的および他覚的な評価）に着目してレビューを行った。

検索は2名以上が独立して行い、結果が異なる場合は別のもう1名を加えて協議を行い最終的に判断した。

「データ項目」「個々の研究のバイアスリスク」「要約尺度」

あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した（別添様式 V-7, 11a, 13）。

「結果の統合」「全研究のバイアスリスク」「追加的解析」

研究やアウトカムのレベルが異なるためデータの結合を行わなかった。また、対象となる論文数が少ないため出版バイアスの検証は行わなかった。追加的解析は行っていない。

結果

「研究の選択」

一次評価対象論文の題名および抄録より選択した 5 件とハンドサーチで得た未報告研究 1 件を二次評価対象とした。これらの内容を精査し、他覚的評価および自覚的評価の有効性解析で、VDT (Visual Display Terminal) 負荷感性眼および VDT 負荷感性被験者に限定して評価を行っていることから、比較検討する対象として適格でないと判断した 1 件およびビルベリー果実抽出物の製造法が不明であり、介入食品中に含まれる主要成分以外の組成物も不明であった 1 件を除外し、最終的に 4 件を対象として抽出した (図 5) [18-21]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.go.jp/>) で「ビルベリー」を入力し検索して得られた 5 件の中からビルベリーとアントシアニンのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で bilberry AND eye を入力し検索して得られた 13 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性」「研究内のバイアスリスク」

表 2 に得られた文献中の主な情報を、表 3 に各研究の主な特性とバイアスリスクを示した。また、表 4 に眼疲労に対する他覚的および自覚的評価の主な結果をまとめた。いずれの研究も、成年健常者が 1 日あたり 107-480 mg のビルベリー果実抽出物を 1-4 週間摂取した場合の VDT 負荷による眼疲労に対する効果を他覚的および自覚的な指標を用いて評価していた。

「個別の研究の結果」

文献 18 は、VDT 作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する日本の健常人 (男女、20-45 歳) 23 名を対象として行われた製品研究 (クロスオーバー比較試験) である。ビルベリー果実抽出物を 1 日あたり 180 mg (VMA 量として 67 mg) あるいはプラセボ食品を摂取させ、摂取開始 1 週間後に iPhone で 30 分間ゲーム (Tetris®) をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、HFC の測定およびアンケート調査を行い、他覚的および自覚的な指標を用いて負荷前後の比較を行い、眼疲労に対する評価を行った。本試験において、プラセボ群で 1 名が個人的理由で脱落した。

介入群では、VDT 負荷前後の HFC 値変化量の介入前後の平均差が、プラセボ群より有意に減少していた ($p = 0.012$)。また、自覚症状に関してはプラセボ群との比較で有意な差は観察されなかったものの、VMA の血中濃度が高くなるにしたがって、眼疲労を感じる割合は少なくなることが示唆された。

有害事象に関しては、介入群 2 名、プラセボ群 9 名になんらかの報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

文献 19 は医療法人葉山眼科クリニックにおいて、VDT 作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-59 歳）30 名を対象として行われた製品研究である。ビルベリー果実抽出物を 1 日あたり 160 mg (VMA 量として 59.2 mg) 摂取させ、摂取開始 4 週間後に iPhone で 30 分間ゲーム (Tetris®) をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、縮瞳率の測定 (3 回試行/測定) およびアンケート調査を行い、他覚的および自覚的な指標を用いて、負荷前後および 20 分間の休息後の比較を行い眼疲労に対する評価を行った。本試験では有効性評価において、介入群で摂取率が 90%以下であった 1 名が除外され、プラセボ群では指示とは異なる眼科的検査の受け方をした 1 名が眼科的検査の有効性解析より除外された。また、眼科的検査の有効性解析において、瞬目が多いなどの理由により瞳孔横径の数値化が不可能な試行についても除外された。各群 28 眼のうち各試行において解析不可能であった眼数は 0-3 眼であり、その平均値は介入群で 0 週目 0.8 ± 1.0 , 4 週目 1.2 ± 0.4 であり、プラセボ群では 0 週目 1.6 ± 0.9 , 4 週目 2.7 ± 0.7 であった。

ビルベリー果実抽出物 160 mg/日を 4 週間摂取した場合の検査開始時の縮瞳率には介入前後で差は認められなかったが、介入群ではプラセボ群と比較して VDT 負荷による縮瞳率の低下が負荷後の休息により有意に回復した (介入群: 負荷前平均 36.12%/休息後平均 39.59%、プラセボ群: 負荷前平均 35.12%/休息後平均 30.91%、 $p < 0.05$)。また、介入群は 2 試行目および 3 試行目の VDT 負荷前後の縮瞳率の低下がプラセボ群と比較して有意に小さかった (介入群 2 試行目 0.56 ± 1.69 ・3 試行目 2.05 ± 1.53 、プラセボ群 2 試行目 6.39 ± 1.83 ・3 試行目 9.44 ± 2.02 、 $p < 0.05$)。

VDT 使用による眼疲労の自覚症状に関しては、3 項目のアンケートを実施し、結果を数値化して評価を行った。ビルベリー果実抽出物の摂取により眼の疲れのレベルおよび休息後の回復のレベルが摂取前より有意に改善し、プラセボ群と比較しても眼の疲れの有意な改善が観察された。

有害事象に関しては、介入群 7 名、プラセボ群 3 名に頭痛や下痢などの報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

文献 20 は医療法人葉山眼科クリニックにおいて、VDT 作業に従事するあるいは眼疲労を自覚する日本の健常人（男女、20-59 歳）24 名を対象として行われた製品研究である。ビルベリー果実抽出物を 1 日あたり 107 mg (VMA 量として 39.6 mg) 摂取させ、摂取開始 4 週間後に iPhone で 20 分間ゲーム (Tetris®) をプレイさせることにより VDT 負荷をかけて、調節微動高周派成分 (high-frequency component、HFC) の測定およびアンケート調査を行い、他覚的および自覚的な指標を用いて負荷後および 10 分間の休息後の比較を行い、眼疲労に対する評価を行った。本試験において、プラセボ群で 1 名が個人的理由で脱落した。

ビルベリー果実抽出物 107 mg/日を 4 週間摂取した介入群では、VDT 負荷した後に休息することにより介入前あるいはプラセボ群と比較して HFC 値の上昇が抑えられる傾向を示した (介入群: 変化量 0.28 ± 4.10 /介入前変化量 3.33 ± 4.82 、プラセボ群: 変化量 1.81 ± 2.53)。また、VDT 負荷後と休息後の HFC 値の変化量について介入前と介入後の差を比較した場合には、介入群はプラセボ群より有意に減少していた (介入群変化量: -3.05、プラセボ群変化量: 2.60)。

VDT 使用による眼疲労の自覚症状に関しては、3 項目のアンケートを実施し、

結果を数値化して評価を行った。ビルベリー果実抽出物の摂取によって休息後の回復のレベルが摂取前より改善する傾向がみられた ($p < 0.1$)。

文献 21 は、VDT 作業に従事するまたは日常的に TV ゲームやコンピューターを使用するあるいは眼疲労を自覚する日本の健常人 (男女、20-59 歳) 36 名を対象として行われた製品研究 (並行群間比較試験) である。ビルベリー果実抽出物を 1 日あたり 160 mg (VMA 量として 60 mg) または 480 mg (VMA 量として 180 mg) あるいはプラセボ食品を摂取させ、摂取開始 4 週間後に眼科学的検査およびアンケート調査を行い、他覚的および自覚的な指標を用いて眼疲労に対する評価を行った。本試験において、介入群で 2 名およびプラセボ群で 1 名が個人的理由で脱落した。また、瞳孔の緊張率の評価では評価に適さないと判断された 4 例 (責任医師の判断 2 例、数値の異常 2 例) が除外され、HFC の評価では 1 例が評価に適さないと判断され除外された。

160 mg 摂取群は、プラセボ群と比較して摂取 4 週間後の瞳孔の緊張率が有意に低下した ($p < 0.01$)。また、160 mg および 480 mg 摂取群ともに摂取 4 週間後の瞳孔の緊張率は摂取前と比較して有意に低下した ($p < 0.05$)。HFC に関しては摂取 2 週目ではプラセボ群と比較して有意に低下していたが、摂取 4 週間後ではプラセボ群との差は有意ではなかった。その他、ドライアイテストにおいても、介入群は摂取 2 週目でプラセボ群と比較して有意な改善が観察されたが、眼底血流速度に対する介入の効果は確認できなかった。自覚症状に関して、26 項目のアンケートを行った結果、介入群では、1 項目 (ものがちらついて見える) でプラセボ群と比較して有意な改善が観察され、「目が疲れやすい」など 8 項目が介入前と比較して改善していた。

有害事象に関しては、計 13 名、27 件の頭痛、鼻水、目の痛み等の報告があったが、試験責任医師により、介入との因果関係はないと判断された。

以上示したように、今回の研究レビューで評価を行った 4 件の RCT 研究においては、1 日あたり 160 mg から 480 mg のビルベリー果実抽出物を 1-4 週間摂取した場合、VDT 負荷による眼疲労の自覚症状が有意に改善し、107 mg を 4 週間摂取した場合は改善傾向を示した。また、VMA の血中濃度が高くなるほど、VDT 負荷による眼疲労の割合は減少することが示唆された。さらに、160 mg または 480 mg の摂取により、通常の生活における眼疲労の自覚症状も部分的に改善することが示唆された。縮瞳率あるいは HFC 出現頻度に関しては、介入前後の群内比較では有意差がないものの、プラセボ群と比較すると VDT 負荷による数値の変化が有意に回復した。

有害事象に関しては、ビルベリー果実抽出物の摂取と因果関係が認められるものはなかった。

「全研究のバイアスリスク」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式 V-13 および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約」

今回の研究レビューで評価を行った試験では、眼疲労の客観的評価として縮瞳率あるいは HFC 出現頻度が指標として用いられている。最大および最小瞳孔

径より求められる縮瞳率は、眼疲労者では徐々に低下するという報告があり[25]、眼疲労の指標の一つであることが示唆されている。また、HFCは毛様体筋の活動状況を反映し、毛様体筋への負荷が増すと発現頻度が増加することから、この発現頻度は眼疲労の評価の指標として用いられている[26]。以上示したように、今回の研究レビューで評価を行った試験において実施されている眼疲労に関する他覚的試験項目は、評価の内容が異なるものであり、さらに試験の結果に影響することが想定されるVDT負荷の強度も異なると考えられたことから、メタアナリシスのためのデータ統合はできないと判断した。また、自覚的評価として行われたアンケートに関しても、調査項目が異なるためデータの統合は困難と判断した。

以上示したように、評価の内容は同一とは言えない部分があるが、文献18-21は、1日あたり107-480 mgのビルベリー果実抽出物を1-4週間摂取することにより、VDT負荷による眼疲労の自覚的症状が改善することを示唆している。他覚的な評価における眼疲労の改善に関しては、有意な変化が観察されたのが群内比較あるいは群間比較の片方であったことから、明確な結果とは言えないが、自覚症状の改善を支持する結果であると考えられる。ビルベリー果実抽出物によるVDT負荷による眼疲労改善効果のメカニズムは必ずしも明確ではないが、ビルベリー果実抽出物が持つ抗酸化能がその候補として考えられる。特に、ヒト網膜色素上皮培養細胞において、ビルベリーに含有されるアントシアニンが活性酸素や青色光照射による細胞障害を抑制することが確認されている[27]。また、その他にもVMAが毛細血管機能を改善することも知られており[28]、VMAの多様な作用が複合的に関与して視機能に有用な効果をもたらし、結果としてVDT負荷による眼疲労が改善したものと考えられる。

「限界」「結論」

以上の結果より、日本の成年健常人が1日あたり107-480 mgのビルベリー果実抽出物を1週間以上摂取することにより、主要研究での付帯条件と記載されるVMAの組成比(表5)を満たし、ビルベリーエキス中の総VMA量が36%以上の規格であることを前提として、VDT負荷による眼疲労において他覚的および自覚的症状が改善することが示唆された。対象者がすべて日本人である理由は、最大消費国である米国においてc-GMP導入前の2006年に発生したハーブ類機能性食品に不良食品が蔓延したために[29]、安価な代替えアントシアニンが市場を席卷し、標準ビルベリー果実抽出物が市場からの撤退を余儀なくされたことにより、その後の研究が途絶えたことが理由の一因と考えられる。また、欧州においてVMAは医薬品として利用されていることが健常者を対象とした研究が行われていない理由と考えられる。一方で、評価した試験ではVDTの使用頻度が高いかあるいは眼疲労を感じている健常人が対象であることから、このような条件に当てはまらない対象者がビルベリー果実抽出物を摂取しても同様な効果が得られない可能性がある。また、各研究における眼への負荷や評価法は必ずしも一致したのではなく、サンプル数も十分とは言えない面があり、様々なバイアスリスクを含む結果であることは否定できない。研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別添様式V-13aおよびV-14に示した。特に有効摂取量を推定する上では、VMAの生物学的利用能を制御した特定のビルベリー果実抽出物を対象とした研究であることから、生物学的同等

性の評価が不十分な広義のビルベリー果実抽出物に対して当該レビューの評価を適用する場合には、バイアスリスクの拡大が懸念される。したがって、本システマティックレビューの結果を検証できる質の高いRCTがさらに報告されることが望ましい。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA、BおよびCはオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A：レビュープロトコール作成、文献調査実施、結果解析、資料執筆

B：文献調査実施

C：文献調査実施

D：レビュープロトコール確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

E：レビュープロトコール確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

F：レビュープロトコール確認、解析結果確認、資料査読、最終判定

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

あまり準拠できていない項目もある。(食品表示基準の施行後1年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要)

文献

- [1] Wu XL, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *J Agric Food Chem.* 2006; 54: 4069-4075.
- [2] Frankel EN, Waterhouse AL, Teissedre PL. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J Agric Food Chem.* 1995; 43: 890-894.
- [3] Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition. *World Rev Nutr Dietet.* 1976; 24: 117-191.
- [4] Chun OK, Chung SJ, Song WO. Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *J Nutr* 2007; 137: 1244-1252.
- [5] He F, Liang NN, Mu L, Pan QH, Wang J, Reeves MJ, Duan CQ. Anthocyanins and their variation in red wines I. Monomeric anthocyanins and their color expression. *Molecules.* 2012; 17: 1571-1601.
- [6] Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1 Suppl): 230S-242S.
- [7] Morazzoni P, Livio S, Scilingo A, Malandrino S. Vaccinium myrtillus anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 1991; 41: 128-131.
- [8] Seeram NP, Adams LS, Zhang Y, Lee R, Sand D, Scheuller HS, Heber D. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *J*

- Agric Food Chem. 2006; 54: 9329-9339.
- [9] Meiers S, Kemény M, Weyand U, Gastpar R, von Angerer E, Marko D. The anthocyanidins cyanidin and delphinidin are potent inhibitors of the epidermal growth-factor receptor. *J Agric Food Chem.* 2001; 49: 958-962.
- [10] Zhang Y, Vareed SK, Nair MG. Human tumor cell growth inhibition by nontoxic anthocyanidins, the pigments in fruits and vegetables. *Life Sci.* 2005; 76: 1465-1472.
- [11] Lazzè MC, Savio M, Pizzala R, Cazzalini O, Perucca P, Scovassi AI, Stivala LA, Bianchi L. Anthocyanins induce cell cycle perturbations and apoptosis in different human cell lines. *Carcinogenesis.* 2004; 25: 1427-1433.
- [12] Jayle GE, Aubry M, Gavini H, Braccini G, De la Baume C. Study concerning the action of anthocyanoside extracts of *Vaccinium Myrtillus* on night vision. *Ann Ocul.* 1965; 198: 556-562.
- [13] Urso G. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides associated with betacarotenes on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul.* 1967; 93: 930-938.
- [14] Zavarise G. Effect of prolonged treatment with anthocyanosides on light sensitivity. *Ann Ottalmol Clin Ocul.* 1968; 94: 209-214.
- [15] Levy Y, Glovinsky Y. The effect of anthocyanosides on night vision. *Eye (Lond).* 1998; 12: 967-969.
- [16] Thomas Eidenberger. Comparative human in vitro and in vivo bioavailability investigation of bilberry anthocyanins in different complex ligands with different copigmentation status. *Anthocyanins: Structure, biosynthesis and health benefits.* NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2012. p.259-282
- [17] Miyake S, Takahashi N, Sasaki M, Kobayashi S, Tsubota K, Ozawa Y. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. *Lab Invest.* 2012; 92: 102-109.
- [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: 1741-1749.
- [19] 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.
- [20] 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: 1339-1346.
- [21] 堀江幸弘, 北市伸義, 新薬リサーチセンター. 眼精疲労に対するビルベリーエキス配合食品の有効性に関するランダム化ブラインド並行群間比較試験 (UMIN000015253、新しい眼科に投稿中)
- [25] 平岡満里. 調節の他覚的測定. *神経眼科* 2005; 22: 348-353.
- [26] 鈴木説子, 梶田雅義, 加藤桂一郎, 調節微動の高周波成分による調節機能の評価. *視覚の科学* 2001; 22: 93-97.
- [27] Jang YP, Zhou J, Nakanishi K, Sparrow JR. Anthocyanins protect against A2E photooxidation and membrane permeabilization in retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol.* 2005; 81: 529-536.
- [28] Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides. I. Vasoprotective and antiinflammatory activity. *Arzneimittelforschung.* 1976; 26: 829-832.
- [29] Giovanni A., Bilberry products: modern characterization of commercial extract, 日

本補完代替医療学会誌 2015; 12: 1-8.

図 1. アントシアニンフラバリウムイオンのアグリコン骨格

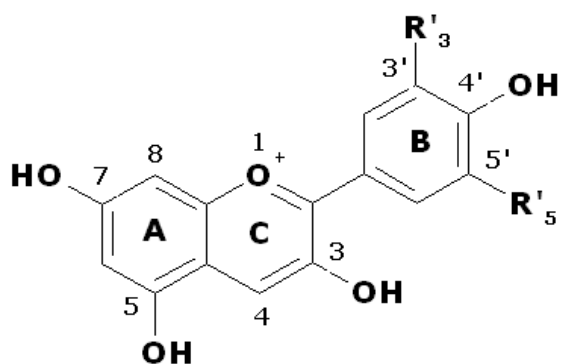


表 1. 5 種類 VMA アグリコンの構造

Compound	R'3	R'5
cyanidin (Cy)	OH	H
delphinidin (Dp)	OH	OH
petunidin (Pt)	OH	OCH ₃
peonidin (Pe)	OCH ₃	H
malvidin (Pt)	OCH ₃	OCH ₃

図 2. アントシアニン (アグリコン) 骨格の pH 依存性

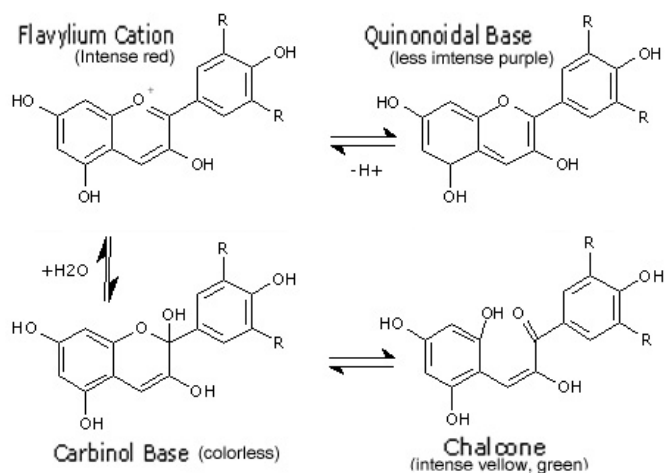
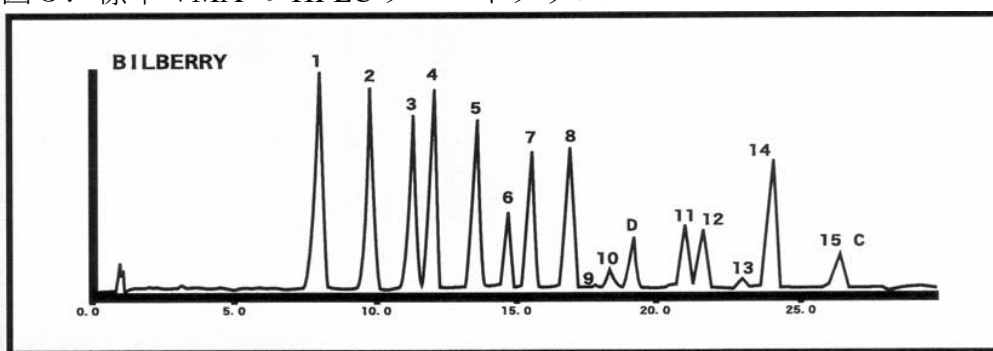


図3. 標準 VMA の HPLC クロマトグラム

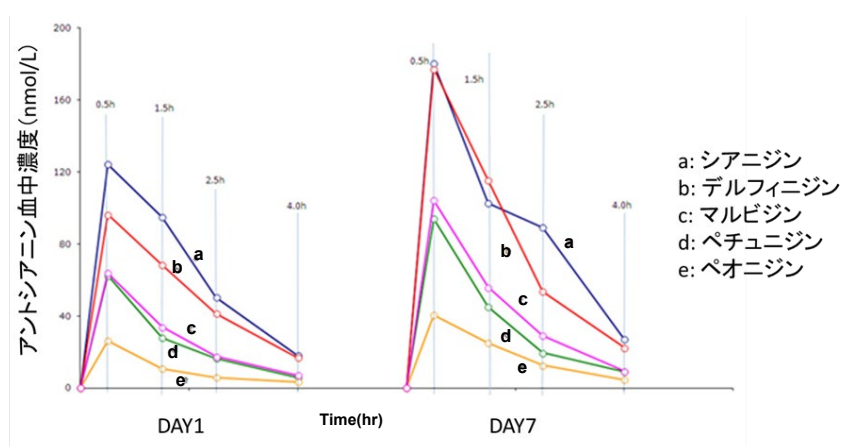


1~15: 左から、Dp-Gal、Dp-Glc、Cn-Gal、Dp-Ara、Cl-Glc、Pt-Gal、Cn-Ara、Pt-Glc、Pe-Gal、Pt-Ara、Pe-Glc、Mv-Gal、Pe-Ara、Mv-Glc、Mv-Ara

略記

- Dp-Gal : delphinidin 3-O-galactoside;
- Dp-Glu : delphinidin 3-O-glucoside;
- Dp-Ara : delphinidin 3-O-arabinoside;
- Cy-Gal : cyanidin 3-O-galactoside;
- Cy-Glu : cyanidin 3-O-glucoside;
- Cy-Ara : cyanidin 3-O-arabinoside;
- Pt-Gal : petunidin 3-O-galactoside;
- Pt-Glu : petunidin 3-O-glucoside;
- Pt-Ara : petunidin 3-O-arabinoside;
- Pe-Gal : peonidin 3-O-galactoside;
- Pe-Glu : peonidin 3-O-glucoside;
- Pe-Ara : peonidin 3-O-arabinoside;
- Mv-Gal : malvidin 3-O-galactoside;
- Mv-Glu : malvidin 3-O-glucoside;
- Mv-Ara : malvidin 3-O-arabinoside.

図4. アントシアニン血中濃度の推移



左図 : Day1 / 単回投与の VMA 血中濃度 0-360 min、

右図 : Day7 / 反復投与7日目の VMA 血中濃度 0-360 min

シアニン、デルフィニン、マルビジン、ペチュニン、ペオニン : 各アグリコン種合計値

図 5. 文献検索フローチャート

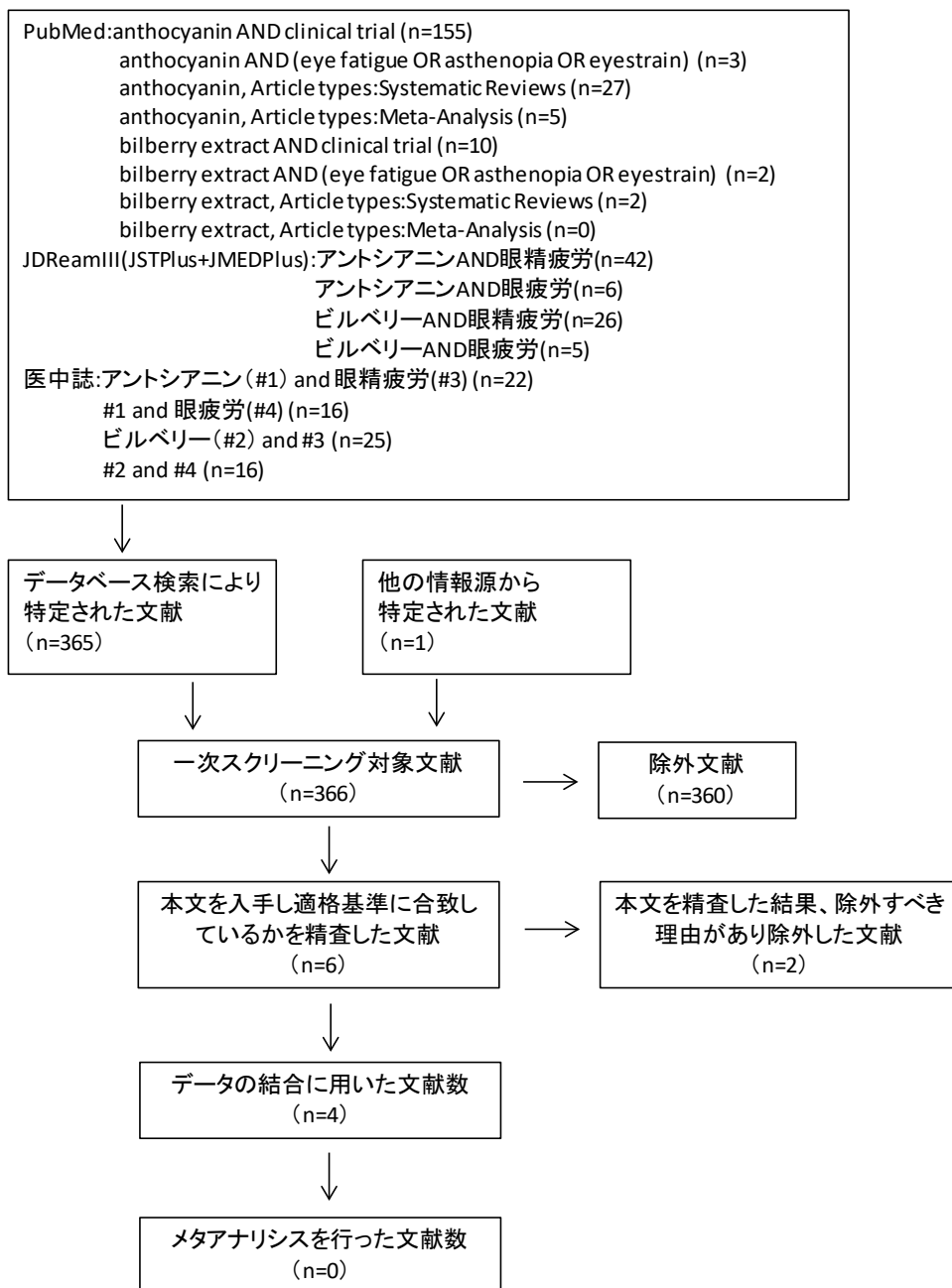


表2. 文献情報

文献	著者	目的	結論
18	Kosehira M. et al., 2015	健常人が標準ビルベリーエキスを摂取した場合のアントシアニンの吸収性(血中濃度)と眼疲労抑制効果の関係を検証する	特定条件の標準ビルベリーエキスを7日間連続摂取することにより、VDT作業や近見作業等による眼疲労の軽減と調節改善に対して有用性が期待された。
19	Kosehira M. et al., 2015	健常人がミルトアルゴス®を摂取した場合のVDTストレスに対する反応の差異をプラセボ群と比較する	ミルトアルゴス®160 mgを4週間摂取することにより、VDT負荷による眼疲労が眼科的項目と自覚的アンケートにおいてプラセボ群と比較して有意に改善した。したがって、少なくとも特定条件の標準ビルベリー果実抽出物はVDT作業や近見作業による眼の疲労回復に対して有用性が期待される。
20	Kosehira M. et al., 2015	健常人が標準ビルベリーエキに含まれる特定の種類・組成のアントシアニンを低用量で摂取した場合の眼疲労に対する効果を検証する	ミルトアルゴス®107 mgを4週間摂取することにより、VDT負荷による眼疲労が自覚的および他覚的評価においてプラセボ群と比較して改善した。したがって、少なくとも特定条件の標準ビルベリー果実抽出物はVDT作業や近見作業による眼の疲労回復に対して有用性が期待される。
21	堀江ら 2015	健常人がビルベリーエキス配合食品を摂取した場合の眼精疲労に対する有効性を検討する	1日当たり160mg以上のビルベリーエキスを4週間連続摂取することにより、眼精疲労が改善することが示唆された。

表3. 研究の特性とバイアスリスク

文献	試験デザイン	試験サイズ	実施場所	年齢性別	介入	期間	主なバイアスリスク
18	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	23名	日本	20-45才 男女	180 mg	7日間	製品研究であり、著者に関係者が含まれる
19	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	15名X2群	日本	20-59才 男女	160 mg	4週間	試験サイズが小さい 製品研究であり、著者に関係者が含まれる
20	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	12名X2群	日本	20-59才 男女	107 mg	4週間	試験サイズが小さい 製品研究であり、著者に関係者が含まれる
21	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	12名X3群	日本	20-59才 男女	160または 480 mg	4週間	試験サイズが小さい 試験に関係者が関与している

表 4. 眼疲労に対する他覚的および自覚的評価

文献	介入	期間	他覚的評価			コメント	自覚的評価	バイアスリスク		
			初期値	介入後値	変化量					
18 Kosehira 2015	180 mg (VMA量 67 mg)	7日間	HFC1 変化量 (負荷後 -負荷前)	介入群 1.60±3.20	0.19±2.72	-1.42±3.66	介入群では、VDT負荷後のHFC値の上昇がプラセボ群より有意に減少した。	介入群とプラセボ群で有意な差は見られなかった。血中アントシアニン濃度が高いほど眼疲労を自覚する割合が低かった。	1名の脱落があり、HFCの測定で試験が非適格であったため44眼中3眼が除外された。自覚的評価において、群内比較で有意差がなかった。製品研究であり、著者に関係者が含まれる。	
			プラセボ群	0.02±2.82	0.79±2.70	0.78±2.82				
19 Kosehira 2015	160 mg (VMA量 59.2 mg)	4週間	縮瞳率(%) VDT負荷後- 負荷前	介入群			VDT負荷による負荷直後の縮瞳率の低下作用は介入によりプラセボ群と比較して有意に減弱した。2試行目および3試行目の回復が特に顕著であった。	介入群において、眼の疲れのレベルおよび休息後の回復のレベルが摂取前より有意に改善し、プラセボ群と比較しても有意であった。	他覚的評価において、群内比較で有意差がなかった。他覚的評価で瞳孔径の数値化が不可能な試行が除外された。試験サイズが小さい。製品研究であり、著者に関係者が含まれる。	
				1試行目	-4.97±1.48	-8.44±2.10				-3.47
				2試行目	-3.66±2.21	-0.56±1.69				3.10
			3試行目	-7.41±2.08	-2.05±1.53	5.36				
休息後-VDT 負荷前 (3試行平均 値)	介入群	-1.75	3.47	5.22	VDT負荷による縮瞳率の低下作用に対する回復効果は休息後の方がより顕著に観察された。					
プラセボ群	-2.15	-4.2	-2.05							
20 Kosehira 2015	107 mg (VMA量 39.6 mg)	4週間	HFC	介入群			介入群では、VDT負荷後の休息により介入前あるいはプラセボ群と比較してHFC値の上昇が抑えられる傾向を示した。VDT負荷後と休息後のHFC値の変化量を比較した場合には、介入群はプラセボ群より有意に減少した。	介入群では休息後の回復のレベルが摂取前より改善する傾向がみられた(p<0.1)。	他覚的評価において、群内比較で有意差がなかった。試験サイズが小さい。製品研究であり、著者に関係者が含まれる。	
				1試行目	50.29±4.04	51.12±2.90				0.83
			休息後	53.62±6.57	51.41±4.00	-2.21				
			Δ	3.33±4.82	0.28±4.10	-3.05				
プラセボ群	50.69±7.69	49.11±5.86	-1.58							
休息後	49.90±8.00	50.92±6.45	1.02							
Δ	-0.79±4.61	1.81±2.53	2.60							
21 北山市 2015	160または 480 mg (VMA量 60または 180 mg)	4週間	瞳孔の 緊張率	介入群			160 mg摂取群は、プラセボ群と比較して摂取4週間後の瞳孔の緊張率が有意に低下した。また、160 mgおよび480 mg摂取群ともに摂取4週間後の瞳孔の緊張率は摂取前と比較して有意に低下した。HFC1値は160 mgおよび480 mg摂取群ともにプラセボ群と比較して有意な変化は観察されなかった。	介入群で「ものがチラついて見える」の項目がプラセボ群と比較して有意に低下した。介入群で下記の項目が介入前より改善した。「目が疲れやすい」、「目がかすむ」、「物が二重に見える」頭痛がおきやすい、「視力が落ちてきた」、「目が熱い」、「目がかゆい」 「まぶたがヒクヒクする」	3名の脱落があり、瞳孔の緊張率評価で3名、HFCの評価で1名が評価に適さないと判断され除外された。プラセボ群との比較で有意な結果が限定的である。試験サイズが小さい。製品研究であり、試験に関係者が関与している。	
				160 mg群	11.77±5.07	4.70±3.80				-7.07±6.85
				480 mg群	15.04±8.19	8.55±4.04				-6.49±7.86
			プラセボ群	11.11±4.60	9.13±3.89	-1.98±6.68				
			HFC1	介入群						
			160 mg群	50.11±7.91	51.48±5.62	1.73±3.57				
480 mg群	49.77±5.19	51.70±4.68	1.53±3.52							
プラセボ群	49.05±5.14	50.41±6.55	1.36±3.86							

表 5. 標準 VMA のアントシアニン 15 種類 含有量・組成比率のパターン

含有量順位	Aglycone 3 種計	R3'	R5'	配糖体別の組成順位
1	デルフィニジン系	OH	OH	グルコース>ガラクトース>アラビノース
2	シアニジン系	OH	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース
3	ペチュニジン系	OH	OCH ₃	グルコース>ガラクトース>アラビノース
4	マルビジン系	OCH ₃	OCH ₃	グルコース>ガラクトース>アラビノース
5	ペオニジン系	OCH ₃	H	グルコース>ガラクトース>アラビノース

別紙様式(V)-5【様式例】

データベース検索結果(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

タイトル:ビルベリー由来アントシアニン(VMA)による健常人における眼疲労改善効果
リサーチクエスト:成年健常人がビルベリー由来アントシアニンを摂取すると眼疲労が改善するか
日付:2016/2/1
検索者:A, B, C

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	anthocyanin	7338件
2	anthocyanin AND clinical trial	155件
3	anthocyanin AND (eye fatigue OR asthenopia OR eyestrain)	3件
4	anthocyanin, Article types:Systematic Reviews	27件
5	anthocyanin, Article types:Meta-Analysis	5件
6	bilberry extract	143件
7	bilberry extract AND clinical trial	10件
8	bilberry extract AND (eye fatigue OR asthenopia OR eyestrain)	2件
9	bilberry extract, Article types:Systematic Reviews	2件
10	bilberry extract, Article types:Meta-Analysis	0件

2)JDreamIII

#	検索式	文献数
1	アントシアニンAND眼精疲労	42件
2	アントシアニンAND眼疲労	6件
3	ビルベリーAND眼精疲労	26件
4	ビルベリーAND眼疲労	6件

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	アントシアニン(#1)	431件
2	ビルベリー(#2)	74件
3	眼精疲労(#3)	1713件
4	眼疲労(#4)	1532件
5	#1 and #3	24件
6	#2 and #3	16件
7	#1 and #4	25件
8	#2 and #4	16件

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

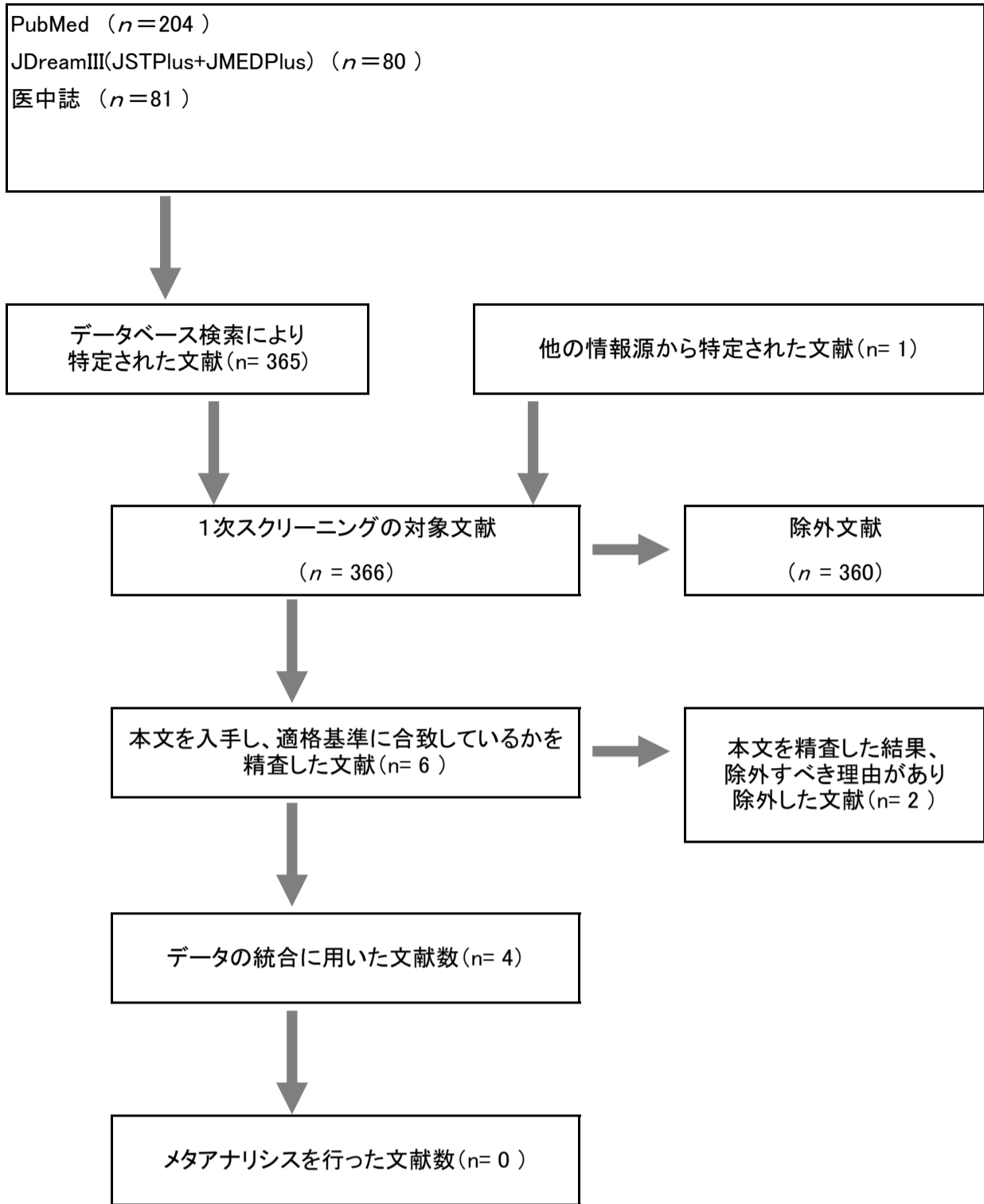
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例】

文献検索フローチャート(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例】

採用文献リスト(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ビルベリー&ルテイン

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	小齊平麻里衣 (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 1741-1749.	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	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験) 23名 UMIN000016720	健常人が標準ビルベリーエキスを摂取した場合のアントシアニンの吸収性(血中濃度)と眼疲労抑制効果の関係を検証する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-45才 VDT作業に従事するあるいは眼精疲労を自覚する健常人 23名 (男10/女13)	ビルベリーエキス(ミルトアルゴス®, アントシアニン37%含有) 180mg 7日間摂取	プラセボ	FAS HFC1値の群間比較: クロスオーバー分散分析、自覚的アンケート: Mann-Whitney U検定	近見反応	自覚的アンケート	介入群2名、プラセボ群9名に有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有
2	Kosehira M (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 397-403.	標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 15名X2群 UMIN000015351	健常人がミルトアルゴス®を摂取した場合のVDTストレスに対する反応の差異をプラセボ群と比較する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼精疲労を自覚する健常人 30名 (男15/女15)	ビルベリー由来アントシアニン 60mg 4週間摂取	プラセボ (デキストリン、デンプン、ステアリン酸カルシウム、カラメル色素)	PPS 縮瞳率の群間比較、初期値との比較: 対応のあるt検定、群間: Mann-Whitney U検定 ソフト:不明	近見反応	自覚的アンケート	介入群7名、プラセボ群3名に頭痛や下痢などの有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有
3	Kosehira M (株)オムニカ 日本	薬理と治療 2015; 43: 1339-1346.	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	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群 UMIN000015861	健常人が標準ビルベリーエキスに含まれる特定の種類・組成のアントシアニンを低用量で摂取した場合の眼疲労に対する効果を検証する	日本 医療法人葉山眼科クリニック	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼精疲労を自覚する健常人 24名 (男12/女12)	ビルベリー由来アントシアニン 40mg 4週間摂取	プラセボ (デキストリン、デンプン、ステアリン酸カルシウム、カラメル色素)	FAS HFC1値の群間比較: studentのt検定、自覚的アンケート: Mann-Whitney U検定	近見反応	自覚的アンケート	介入群で6件、プラセボ群で6件の有害事象が報告されたが、試験責任医師により、介入食品との関係はないと判断された。	有
4	堀江幸弘 北海道医療大学 病院 日本	新しい眼科 2016; 33: 1795-1800.	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	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) 12名X3群 UMIN000015253	健常人がビルベリーエキス配合食品を摂取した場合の眼精疲労に対する有効性を検討する	日本 北海道医療大学病院	20-59才 VDT作業に従事するあるいは眼精疲労を自覚する健常人 36名 (男18/女18)	ビルベリー果実抽出物(ミルトアルゴス®, アントシアニン37%含有) 160mgまたは 480mg 4週間摂取	プラセボ	PPS 群間比較: Dunnett法による平均化の比較 またはSteel法による平均順位 の比較 群内比較: 対応のあるt検定	近見反応	ドライアイ検査、眼底血流速度、VASアンケート	160 mg群3名、480 mg群4名、プラセボ群6名に有害事象が観察されたが、被責任医師により、介入との関係はないと判断された。	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例】

除外文献リスト(ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	瀬川 潔	薬理と治療 2013; 41: 155-165.	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	他覚的評価および自覚的評 価の有効性解析でVDT負荷 感性眼およびVDT負荷感性 被験者に限定して評価を行っ ており、感性眼および感性被 験者のクライテリア設定の根 拠が不明であることから比較 検討する対象として適格でな いと判断した。
2	Ozawa Y	J Nutr Health Aging 2015; 19: 548-54.	Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers.	ビルベリーエキスの製造法が 不明であり、介入食品中に含 まれる主要成分以外の組成 物も不明でその影響が未知 であるため除外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
	※参考文献等については、様式(V)-4などに記載しており、重複となるので本様式では割愛いたします。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

対象	成年健康人
介入	ビルベリ-由来アントシアニンの摂取
対照	プラセボ
アウトカム	近見反応の改善

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク								非直接性*		各群の前後の値															
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標					介入群 vs 対照群						
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ	効果指標	対照群(前値)							対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	p値	コメント			
採用文献1	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験) 23名群 20-45才 日本男女 SSE 180 mg (VMA 67mg) 7日間摂取	0	0	0	0	FAS	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	HFOI変化量(負荷後-負荷前)	0.02±2.82	0.79±2.70	0.78±2.82	>0.05 (n=41眼)	1.60±3.20	0.19±2.72	-1.42±3.66	>0.05 (n=41眼)	平均差 介入群 -1.42±3.66 プラセボ群 0.78±2.82	0.012	なし
採用文献2	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 15名X2群 20-59才 日本男女 VMA60mg 4週間摂取	0	0	0	0	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	輸視率(%) 1試行目 負荷前 37.55±2.49 負荷後 30.98±3.29 休息後 35.40±1.93 負荷前後差 -6.57±2.89 2試行目 負荷前 37.48±2.73 負荷後 31.45±2.69 休息後 34.78±2.21 負荷前後差 -6.03±1.83 3試行目 負荷前 38.97±2.64 負荷後 29.83±2.45 休息後 37.37±2.57 負荷前後差 -9.14±2.02	4週後 36.17±2.17 27.24±2.17 30.16±2.14 7.72±2.89	-1.38 -3.74 -5.24 1.77	>0.05 (n=14)	38.74±2.69 35.10±2.72 37.44±1.99 3.66±2.21	34.78±3.13 35.00±3.23 38.53±2.92 0.56±1.69	-3.96 -0.1 1.09 -3.1	1試行目休息後 介入群 40.06±2.44 プラセボ群 30.16±2.14 1試行目負荷前後差 介入群 8.44±2.10 プラセボ群 7.72±2.89 2試行目休息後 介入群 38.53±2.92 プラセボ群 30.88±2.36 2試行目負荷前後差 介入群 0.56±1.69 プラセボ群 6.39±1.83 3試行目休息後 介入群 40.18±2.62 プラセボ群 31.70±2.22 3試行目負荷前後差 介入群 2.05±1.53 プラセボ群 8.44±2.02	0.004 0.84 0.048 0.023 0.018 0.005	なし		
採用文献3	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 24名X2群 20-59才 日本男女 VMA40mg 4週間摂取	0	0	0	0	FAS	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	HFOI値 負荷後 50.69±7.69 休息後 49.90±8.00 負荷前後差 -0.79±4.61	4週後 49.11±5.86 50.92±6.45 1.81±2.53	-1.58 1.02 2.60	>0.05 (n=11)	50.29±4.04 53.82±6.57 3.33±4.82	51.12±2.90 51.41±4.00 0.28±4.10	0.83 -2.21 -3.05	>0.05 (n=12)	△平均差 介入群 91.6%減 プラセボ群 32%増	0.016	なし		
採用文献4	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 24名X2群 20-59才 日本男女 VMA40mg 4週間摂取	0	0	0	0	PPS	-1	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	瞳孔の緊張率 11.11±4.60 9.13±3.89	4週後 9.13±3.89 -1.98±6.68	>0.05 (n=10)	160 mg群 11.77±5.07 480 mg群 15.04±8.19	4.70±3.80 8.55±4.04	-7.07±6.85 -6.49±7.86	<0.05 (n=8) <0.05 (n=10)	介入後値 160 mg群 4.70±3.80 480 mg群 8.55±4.04 プラセボ群 9.13±3.89	<0.01 >0.05	未報告研究		
																HFOI 49.05±5.14	4週後 50.41±6.55	1.36±3.86	>0.05 (n=10)	160 mg群 50.11±7.91 480 mg群 49.77±5.19	51.48±5.62 51.70±4.68	1.73±3.57 1.53±3.52	>0.05 (n=10) >0.05 (n=11)	平均差 160 mg群 1.73±3.57 480 mg群 1.53±3.52 プラセボ群 1.36±3.86	>0.05 >0.05		

コメント(該当するセルに記入)

採用文献1	介入試験に關与しない割り付け責任者により無作為化を行っている。 第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。	1名の脱落があり、眼科的検査で一部除外例があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。	評価の指標が他の報告と異なる。																				
採用文献2	年代・性別による層別無作為化を行い、初期値に特に有意な差はないと考えられる。 第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。	介入群で1名、プラセボ群で1名の脱落があり、眼科的検査で瞳孔横径の数値化が不可能な試行が除外されている。	UMINIには主要なアウトカムとして3項目が登録されているが、主に報告されているのは2項目である。	製品の研究であり、著者に含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。	VDT負荷および評価の指標が他の報告と異なる。																				
採用文献3	年代・性別による層別無作為化を行い、初期値に特に有意な差はないと考えられる。 第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。	ブラセボ群で1名の脱落があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。	VDT負荷および評価の指標が他の報告と異なる。																				
採用文献4	介入試験に關与しない割り付け責任者により無作為化を行っている。 第三者による割り付けを行っている。	第三者による割り付けを行い、外見上識別不能な食品を使用している。	第三者による割り付けを行い、アウトカム評価者に対して割り付けを隠蔽している。	3名の脱落があり、眼科的検査で一部除外例があった。	UMINIに登録されているアウトカムと報告しているアウトカムは一致している。	製品の研究であり、著者に含まれている。	いくつかのバイアスに懸念がある。	評価の指標が他の報告と異なる。VDT負荷をかけた評価を行っていない。																				

編者: 山崎

【購買に当たっての注意】

本シートは購買のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	成年健康人
介入	ビルベリー由来アントシアニンの摂取
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体								各群の前後の値						介入群 vs 対照群	エビデンスの強さ**	コメント	
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)				介入群平均差
縮瞳率	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	縮瞳率(%) 1試行目 負荷前 37.55±2.49 負荷後 30.98±3.29 休息後 35.40±1.93 負荷前後差 5.95±1.48 2試行目 負荷前 37.48±2.73 負荷後 31.45±2.69 休息後 34.78±2.21 負荷前後差 6.39±1.98 3試行目 負荷前 38.97±2.64 負荷後 29.83±2.45 休息後 37.37±2.57 負荷前後差 7.21±2.04	4週後 36.17±2.17 27.24±2.17 30.16±2.14 7.72±2.89 34.31±2.44 27.02±2.73 30.88±2.36 6.39±1.83	-1.38 -3.74 -5.24 1.77 -3.17 -4.43 -3.9 0	38.99±2.23 34.56±2.61 40.35±2.03 4.97±1.48 38.74±2.69 35.10±2.72 37.44±1.99 3.66±2.21	4週後 39.33±2.76 30.89±2.81 40.06±2.44 8.44±2.10 34.78±3.13 35.00±3.23 38.53±2.92 0.56±1.69	0.34 -3.67 -0.29 3.47 -3.96 -0.1 1.09 -3.1	1試行目休息後 介入群 40.06±2.44 プラセボ群 30.16±2.14 1試行目負荷前後差 介入群 8.44±2.10 プラセボ群 7.72±2.89 2試行目休息後 介入群 38.53±2.92 プラセボ群 30.88±2.36 2試行目負荷前後差 介入群 0.56±1.69 プラセボ群 6.39±1.83 3試行目休息後 介入群 40.18±2.62 プラセボ群 31.70±2.22 3試行目負荷前後差 介入群 2.05±1.53 プラセボ群 9.44±2.02	B	なし	
HFC	RCT/1	0	-1	-1	-1	-1	非該当	HFC1値 負荷後 50.69±7.69 休息後 49.90±8.00 △ -0.79±4.61	4週後 49.11±5.86 50.92±6.45 1.81±2.53	-1.58 1.02 2.60	160 mg群 50.11±7.91 480 mg群 49.77±5.19	4週後 51.12±2.90 51.41±4.00 0.28±4.10	0.83 -2.21 -3.05	△平均差 介入群 91.6%減 プラセボ群 329%増	C	なし	
HFC1 (2)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	HFC1変化量 (負荷後-負荷前)	7日後 0.02±2.82	0.79±2.70	0.78±2.82	160 mg群 1.60±3.20	7日後 0.19±2.72	-1.42±3.66	平均差 介入群 -1.42±3.66 プラセボ群 0.78±2.82	C	なし
HFC1 (3)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	HFC1	4週後 49.05±5.14	50.41±6.55	1.36±3.86	160 mg群 50.11±7.91 480 mg群 49.77±5.19	4週後 51.48±5.62 51.70±4.68	1.73±3.57 1.53±3.52	平均差 160 mg群 1.73±3.57 480 mg群 1.53±3.52 プラセボ群 1.36±3.86	D	未報告研究
瞳孔の緊張率	RCT/1	-1	-1	-1	-1	-1	非該当	瞳孔の緊張率	4週後 11.11±4.60	9.13±3.89	-1.98±6.68	160 mg群 11.77±5.07 480 mg群 15.04±8.19	4週後 4.70±3.80 8.55±4.04	-7.07±6.85 -6.49±7.86	介入後値 160 mg群 4.70±3.80 480 mg群 8.55±4.04 プラセボ群 9.13±3.89	C	未報告研究

コメント(該当するセルに記入)

縮瞳率		いくつかのバイアスに懸念がある。	VDT負荷および評価項目に差異がある。	サンプルサイズが小さい。	研究数が1。	製品研究である。											
HFC			VDT負荷および評価項目に差異がある。	サンプルサイズが小さい。	研究数が1。	製品研究である。											
HFC (2)		いくつかのバイアスに懸念がある。	評価項目に差異がある。	標準偏差が比較的大きい。	研究数が1。	製品研究である。											
HFC (3)		いくつかのバイアスに懸念がある。	評価項目に差異がある。	サンプルサイズが小さい。	研究数が1。	製品研究である。											
瞳孔の緊張率		いくつかのバイアスに懸念がある。	評価項目に差異がある。	サンプルサイズが小さく、標準偏差が比較的大きい。	研究数が1。	製品研究である。											

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

リサーチ クエスチョン	成年健常人がビルベリー由来アントシアニンを摂取すると眼疲労が改善するか
P	成年健常人
I(E)	ビルベリー由来アントシアニンの摂取
C	プラセボ

O1	近見反応の改善
バイアスリスクの まとめ	サンプルサイズの小さい試験を含む製品研究であり、バイアスリスクを含むことは否定できない。また、論文数が少ないため出版バイアスも否定できない。さらに、評価に使用している指標が異なるため統合して評価できていない。
非直接性の まとめ	評価に使用している指標が異なり、試験時のVDTによる負荷も同一とは言えない。
非一貫性その他 のまとめ	統合して評価できる指標はなかったが、主観的な評価により眼疲労の改善が認められ、他覚的な評価である近見反応の評価結果も眼疲労の改善を支持していた。
コメント	一貫性や直接性などに関わるバイアスリスクを含むことは否定できないが、個々の試験は比較的質の高いRCT研究であり、主観的な評価および他覚的な評価の両面で支持されていることから、定性的には成年健常人が標準ビルベリーエキスを摂取すると眼疲労が改善すると考えられた。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-16 【様式例】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート (ビルベリー由来アントシアニン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

今回の研究レビューで対象とした試験においては、アントシアニン含有量やそのばらつきが制御された標準ビルベリー果実抽出物(SBE)が使用されている。今回の届出で表示しようとする機能性に関わるビルベリー由来アントシアニン(VMA)もSBE由来であり、文献において主観的な評価および他覚的な評価で眼疲労の改善が認められた1日40 mgを、成人健常人がカプセル剤のような形状でサプリメントとして摂取することを想定している。以上のように、これらの条件が一致していることから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。本検討はSBE由来のVMAに対して行われているため、純度の低いSBEやアントシアニンの組成が異なるVMAを対象として評価を行う場合は、SBE由来のVMAと生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ポリフェノール系フラボノイド類であるVMAは抗酸化能を有することが知られており、その抗酸化能がVDT負荷による眼疲労を改善するメカニズムとして考えられる。ヒト網膜上皮培養細胞において、VMAが活性酸素や青色光照射による細胞障害を抑制することが確認されている[1]。その他にVMAが毛細血管機能を改善する作用も知られており[2]、VMAの多様な作用が複合的に関与して視機能に有用な効果をもたらし、結果としてVDT負荷による眼疲労が改善したものと考えられる。

今回の研究レビューで評価を行った試験においては、1日あたり40-180 mgのVMAを4-8週間摂取するとVDT負荷による眼疲労の自覚症状が改善し、限界フリッカー値(critical flicker fusion, CFF)、縮瞳率あるいは調節微動高周派成分(high-frequency component, HFC)を指標とした他覚的評価においても眼疲労の改善が支持されていた。CFFは不連続光のちらつきが感じられなくなる周波数であり、疲労等による覚醒水準の減衰に起因する知覚機能の低下を反映してフリッカー値が低下することから、眼疲労の指標として用いられる[3,4]。また、最大および最少瞳孔径より求められる縮瞳率は、眼疲労者で徐々に低下することから、眼疲労の指標の一つであることが示唆されている[5]。その他にも、HFCは網様体筋の活動状況を反映し、網様体筋への負荷が増すと発現頻度が増加することから、この発現頻度は眼疲労の評価の指標として用いられる[6]。以上のことから、1日あたり40-180 mgのVMAを継続摂取することにより、VDTなどによる眼疲労が改善すると考えられた。

また、市販後に当該製品と同等の食品を用いた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ており、成人健常人に12週間ビルベリー由来アントシアニン40mgとルテイン6mgを同時摂取することで、当該製品の表示しようとする機能性を満たす検証結果が得られている[7]。

【SRの限界】

今回の研究レビューで評価を行った試験はVDTの使用頻度が高いかあるいは眼疲労を感じている健常人が対象であることから、このような条件に当てはまらない対象者が摂取した場合は同様な効果が得られない可能性がある。また、各研究における眼への負荷や評価法は必ずしも一致したものではなく、サンプル数も十分とは言えない面があり、日本で行われた研究のみが対象であることから様々なバイアスリスクを含む結果であることは否定できない。

文献

- [1] Jang YP, Zhou J, Nakanishi K, Sparrow JR. Anthocyanins protect against A2E photooxidation and membrane permeabilization in retinal pigment epithelial cells. *Photochem Photobiol.* 2005; 81: 529-36.
- [2] Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. I. Vasoprotective and antiinflammatory activity. *Arzneimittelforschung.* 1976; 26: 829-32.
- [3] 市川 博, 本多 薫, 大橋正和. ICTの進展によるVDT作業の増加と疲労やストレスとの関係—テレワークやe-learningを例として—. *情報社会学会誌.* 2006; 1: 64-72.
- [4] 小笠原勝則, 大平明彦, 小澤哲磨. VDT作業による眼精疲労評価法としての中心フリッカー値の意義について. *日災医誌.* 1992; 40: 12-15.
- [5] 平岡満里. 調節の他覚的測定. *神経眼科* 2005; 22: 348-53.
- [6] 鈴木説子, 梶田雅義, 加藤桂一郎. 調節微動の高周波成分による調節機能の評価. *視覚の科学* 2001; 22: 93-97.
- [7] 勝田徹, 鴨下泉, 久保明, 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変更群間ランダム化比較試験—, *薬理と治療*, 46巻6号, 1013-1021 (2018)

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ブルーベリー&ルテイン
機能性関与成分名	ビルベリー由来アントシアニン、 <u>ルテイン</u>
表示しようとする機能性	<u>本品には、ビルベリー由来アントシアニン及びルテインが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンには眼の疲労感を改善する機能、ルテインには網膜の黄斑色素を増やすことで目の黄斑部の健康を守る機能が報告されています。</u>

(本説明資料は下線部についてのみ記載)

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- (サプリメント形状の加工食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- (その他加工食品及び生鮮食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- (機能性関与成分に関する研究レビューの場合) 当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
 - (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
-
- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
 - (PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式（V）-3で補足説明している。
 - (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
 - (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
 - 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レ

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

ビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。
 - 表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。
- 研究レビューの方法や結果等について、
- 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：機能性関与成分マリーゴールド色素由来の高純度ルテイン摂取による黄斑色素光学密度（MPOD）に対する機能性に関するシステマティックレビュー

機能性関与成分名：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及びルテインが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンには眼の疲労感を改善する機能、ルテインには網膜の黄斑色素を増やすことで目の黄斑部の健康を守る機能が報告されています。（本説明資料は下線部についてのみ記載）

作成日：2019年9月20日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

【背景・目的】

ルテインはカロテノイドの一種で、緑黄色野菜や卵黄などに含まれ、自然界に広く分布している。経口的に摂取されたルテインは生体内に広く分布するが、中でも、強力な抗酸化能を有することなどから、眼の黄斑組織に蓄積されたルテインは眼の保護に重要な役割を担っていると考えられ、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。本研究では成年健常人がサプリメントとしてルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度および黄斑部の色素密度である黄斑色素光学密度（MPOD）の上昇を指標として文献を系統的にレビューし、サプリメントとして摂取した場合に機能性を示すのに適切な量や期間を検証することを目的とした。

【方法】

文献データベースを検索して得た454件を、タイトルと抄録から成年健常人を対象で高純度ルテインに相応するサプリメントを摂取し、ルテイン血中濃度またはMPOD値を測定していると考えられた15件に絞り込んだ。さらにフルテキストを精査して最終的に9件を抽出し、研究内容、バイアスリスク、非直接性、アウトカム等を精査し、ルテインの血中濃度データを参照しながら、ルテインの摂取量とMPOD値の上昇について考察した。

【結果】

9件の成年健常人を対象とした無作為化比較試験（RCT）において、1日あたり6-20mgのルテインを摂取すると、摂取開始から1か月程度でルテインの血中濃度が有意に増加し、5件のRCT研究で摂取開始から3か月以降にMPOD値も増加した。

【結論】

成年健常人において1日当たり6-20 mgのルテインを摂取すると、摂取開始から早ければ3か月程度でMPOD値が増加することが期待される。

はじめに

「論拠」

ルテインはカロテノイドの一種で、ホウレンソウやブロッコリーなどの緑黄色野菜、卵黄あるいはマリーゴールドのような黄色花などに含まれ、自然界に広く分布している[1,2]。カロテノイドは β -カロテンやリコペンのように炭素と水素のみから構成されているカロテン類とルテインやゼアキサンチンのように構成元素に炭素と水素に加えて酸素原子を含むキサントフィル類に分類される[3]。カロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており(図1)、一重項酸素やラジカルの反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[3,4]。また、青色光を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[3,5-7]。

動物はカロテノイドを生合成できないため外部から摂取する必要がある。カロテノイドは植物においてはエステル体として存在し、そのままでは経口的に吸収されないが、Carboxyl ester lipase (CEL)によって加水分解を触媒されることにより遊離型カロテノイドとなり、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、リンパ管を経由して血液中に移行する[3]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサンチンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[4]。網膜およびその中心にある黄斑には、これらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクであるsteroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属するStARD3[8]やglutathione S-transferase Pi isoform (GSTP-1)[9]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサンチンが蓄積される。

網膜およびその中心にある黄斑は視機能に重要な役割を果たしている[7,10]。色彩に鋭敏な錐体細胞が高密度に存在する黄斑は、視力や色覚をはじめとする視覚の多くを担う部位である。一方、周りの網膜部分には光を受容し感知する杆体細胞が多く存在することから、光覚を司る部分と考えられている[10]。ルテイン、ゼアキサンチンおよびメソゼアキサンチンは黄斑を含む網膜に特異的に存在し、カロテノイドとして抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞などの保護に寄与することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしている[7]。なお、眼に存在するメソゼアキサンチンはルテインが異性化して生成するものと考えられ[7]、経口的に摂取したメソゼアキサンチンが眼に蓄積するというエビデンスは乏しい。以上示したように、摂取したルテインは黄斑部や網膜に移行し視機能の保護に役立つと考えられることから、ルテインを含有するサプリメントは世界中で広く使用されている。

「目的」

ヒトがルテインを摂取した場合のルテインの血中濃度あるいは視機能や抗酸化能に対する影響は、これまでに多くの研究がなされている[11]。しかしながら、成年健常人が視機能の保護を目的としてルテインをサプリメントとして摂取する場合の適切な量や質および期間を示す系統的なレビューはなされていない。一方、黄斑部の色素密度である黄斑色素光学密度 (MPOD) は、MPOD 量を適正に保つことにより、青色光など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[12,13]。そこで、MPOD と密接に関係すると考えられるルテインの血中濃度を指標として[7]文献を系統的にレビューし、成年健常人が眼の健康維持に対する機能性を期待してサプリメントとしてルテインを摂取する場合の適切な量や期間を検証することを目的として本研究を行った。

高純度ルテインの定義は、ルテインを主体とするキサントフィルであり、具体的には、マリーゴールドオレオレジンを含ん化して得られる高純度遊離体ルテイン結晶である。成分として総カロテノイドを 80%以上、かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、9%未満のゼアキサンチンおよび 14%未満のロウ成分を含有する、水に不溶のオレンジ色の粉末である。より詳細には、CAS 登録番号が 127-40-2 である化学式 $C_{40}H_{56}O_2$ の化合物が主体成分である。日本において、ルテインの供給源は食品衛生法第 11 条によりマリーゴールド色素 (既存添加物) として規格・基準が定められている。マリーゴールド色素とはマリーゴールドの花から得られた、キサントフィルを主成分とするものであり、その基原・製法・本質はマリーゴールド (*Tagetes patula* Linné 若しくは *Tagetes erecta* Linné 又はそれらの種間雑種) の花から得られた、キサントフィルを主成分とするものと定義されている。また、2006 年に JECFA (the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) においてマリーゴールドから得られる高純度遊離体ルテインを対象として安全性の評価は行われた。

方法

「プロトコールと登録」

2015 年 12 月までに公開された査読付き論文を対象として、文献データベースを利用して文献検索を行い、その文献の内容を精査した。ハンドサーチは実施しなかった。行政資料に関しては明確に肯定または否定している内容である場合は論文と同等に取り扱うが、学会抄録は取り上げないこととした。

本研究の UMIN (University hospital Medical Information Network) 登録は行っていない。

「適格基準」

成年健常人対象無作為化試験で機能性成分として高純度ルテイン (総カロテノイドを 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有し、ゼアキサンチンの含有量が 9%未満) に相応するサプリメントを 3 か月以上摂取し、ルテインの血中濃度または MPOD 値の評価を実施している英語または日本語の査読付き論文。準無作為化および非無作為化試験は取り上げなかった。摂取期間に関しては、MPOD 値に対して影響を及ぼすのに少なくとも 3 か月程度の摂取が必要と考えられたため[14-18]、3 か月 (12 週) 以上と設定した。

「情報源」

PubMed、JDream III および医中誌(最終検索日:2016年2月2日、検索者 A, B)。また、消費者庁ホームページ (<http://www.caa.go.jp/>)、国立健康・栄養研究所ホームページ(「健康食品」の安全性・有効性情報ページ、<https://hfnet.nih.go.jp/>)、欧州食品安全機関ホームページ(PUBLICATIONS ページ、<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>)においてもルテイン関連の文献やその情報の検索を行った(最終検索日:2015年3月16日、検索者 A)。

「検索」

PubMedにおいて以下の検索式で絞り込んだ238件を一次評価対象とした。
lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial : 52件
lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial : 56件
lutein AND macular pigment, Article types:Systematic Reviews : 6件
lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis : 3件
lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial : 121件

また、JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus)においてルテイン AND 黄斑色素で検索した87件および医中誌においてルテインで検索して得た335件のうち抄録のある129件を一次評価対象とした(図2)。

「研究の選択」 「データ収集のプロセス」

一次評価:論文または資料のタイトルと抄録から除外すべきか判断した。
二次評価:論文または資料全体を精読し除外すべきか判断した。
評価項目と評価法:試験デザイン、ルテインの摂取量・摂取期間、アウトカム等の情報をあらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した。特にルテインの摂取量・摂取期間とアウトカム(ルテイン血中濃度とMPOD値の上昇)に着目してレビューを行った。

検索は2名が独立して行い、結果が異なる場合は別のもう1名を加えて協議を行い最終的に判断した。

「データ項目」「個々の研究のバイアスリスク」「要約尺度」

あらかじめ決められたフォーマットに記載し比較評価した(別添様式 V-7, 11a, 13)。

「結果の統合」「全研究のバイアスリスク」「追加的解析」

研究やアウトカムのレベルが異なるためデータの結合を行わなかった。また、対象となる論文数が少ない場合は出版バイアスの検証は行わなかった。追加的解析は行っていない。

結果

「研究の選択」

一次評価対象論文の題名および抄録より15件を二次評価対象とした。さらにフルテキストを精読し、ルテインの摂取群がない試験であった1件、対象者が

非典型的 MPOD プロフィールの試験であった 1 件、対象者に加齢黄斑変性症リスクのある対象が含まれていた 1 件、投与形態が不相当で対象者数が非常に少ないことからバイアスリスクが非常に高い試験と判断した 1 件および選択した文献の中に同一の試験の報告が存在した 2 件を除外し、最終的に 9 件を対象として抽出した (図 2) [14-22]。

NIHN ホームページ「健康食品」の安全性・有効性情報ページ (<https://hfnet.nih.gov/>) で「ルテイン」を入力し検索して得られた 18 件の中からルテインのタイトルを選択し、すべての情報を表示して内容を確認した。また、EFSA ホームページ PUBLICATIONS のページ (<http://www.efsa.europa.eu/en/publications.htm>) で lutein を入力し検索して得られた 93 件においても内容を確認したが、目的とする機能性に関して肯定的または否定的な記載は認められなかった。

「研究の特性」「研究内のバイアスリスク」

得られた文献に関する主な情報を表 1 に、各研究の主な特性とバイアスリスクを表 2 に示した。研究が実施された目的は必ずしも一致していないが、1 日当たり 6-20mg のルテインを 3 か月間から 1 年間摂取した場合のルテインの血中濃度や MPOD 値あるいは抗酸化能に対する影響を検討している。

「個別の研究の結果」

文献 14 は上海交通大学附属第一人民医院において 25-47 才中国健常人男女ドライバーを対象として行われた研究である。ルテイン 20 mg/日を 1 年間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始 1 か月後から、MPOD(HFP)値は 6 か月後から有意な上昇が認められ、1 年後においては血中濃度が約 1 $\mu\text{mol/L}$ (163%増)、0.25-1°における MPOD 値が約 0.4-0.6 (21-28%増) まで上昇した。また、コントラストおよびグレア感度の向上、あるいはプラセボ群との比較で The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) スコアの有意な改善も認められている[14]。

文献 15 はフロリダ国際大学において大学関係者を対象として行われた研究である。対象者の年齢や性別等の詳細は不明である。ルテイン 20 mg/日を 24 週間摂取することにより、6-24 週後のルテインの血中濃度平均値は初期値から有意に上昇した (0.98 $\mu\text{mol/L}$, 326%増)。MPOD(HFP) 平均値は摂取開始 12 週間後から上昇する傾向が観察され、24 週間後でもその傾向は継続し (0.387, 9%増)、MPOD(HFP)増加率 (1.69 mAU/週) はプラセボ群と比較して有意に高かった[15]。

文献 16 はダブリン工科大学およびウォータースフォード工科大学において 18-70 才アイルランド健常人男性を対象に行われた、内容成分が異なる 2 種類の市販品とプラセボの対比試験研究である。ルテイン 20 mg+ゼアキサンチン 2 mg/日を 6 か月間摂取したところ、ルテイン血中濃度および MPOD(HFP)値は有意ではないものの、初期値から上昇傾向を示した (血中濃度 0.54 $\mu\text{mol/L}$, 107%増、MPOD 値 0.15-0.41, 0-28%増)。ルテイン 10 mg+ゼアキサンチン 2 mg+メソゼアキサンチン 10 mg/日を 6 か月間摂取した場合は、ルテイン血中濃度の上昇に比例して MPOD 値が有意に上昇した (0.27-0.50, 29-35%増) ことから、MPOD 値を有意に上昇させるためには 3 種のカロテノイドを摂取する必要があるのかもしれないと結論しているが、メソゼアキサンチンの役割に関しては解明され

ていない。なお、ルテイン+ゼアキサンチン摂取群のルテインの血中濃度は、摂取開始 3 か月後に 0.91 $\mu\text{mol/L}$ (初期値から 250%増加) に達するものの、詳細は不明であるが 6 か月後ではその半分程度に減ってしまっている[16]。

文献 17 は聖隷浜松病院において 28-58 才日本健常人男女を対象に行われた研究である。ルテイン 10 mg/日を 3 か月間摂取した場合の MPOD 値(RRS および AFI)は初期値から上昇傾向を示し (RRS 5972, 24%増、AFI 0.72, 12%増)、ゼアキサンチン 10 mg 摂取群 (RRS 5076, 7%増、AFI 0.593, 3%減) より上昇率が高かった。また、強度近視の被験者を除いて解析すると、ルテイン摂取群における MPOD 値の上昇は有意であった[17]。

文献 18 は 18-45 才白人男性を対象に行われた研究である。ルテイン 10 mg/日を 6 か月間摂取することにより、ルテインの血中濃度は摂取開始 1 か月後から上昇が認められ、6 か月後においては初期値から 520%上昇した (0.99 $\mu\text{mol/L}$)。また、介入群の MPOD 値(HFP)はプラセボ群と比較して有意に上昇した (変化率 14.5%) [18]。

文献 19 は西安交通大学において 20-80 才中国非喫煙健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 10 mg または 20 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (10 mg 摂取群 : 0.48 $\mu\text{mol/L}$, 60%増、20 mg 摂取群 : 0.56 $\mu\text{mol/L}$ 70%増)。また、介入群では総抗酸化能も有意に向上した[19]。

文献 20 はタフツ大学において 50-70 才米国非喫煙健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 12 mg またはルテイン 12 mg および緑茶抽出物 200 mg の混合物を 16 週間摂取することにより、ルテイン単独摂取群の血中濃度は摂取開始 4 週間後から有意な上昇が認められ、16 週後では 0.44 $\mu\text{mol/L}$ (90%増) まで上昇した。ルテインを摂取することにより有意なルテインの血中濃度の上昇は認められたが、抗酸化能や酸化ストレスの状態には有意な変化は認められなかった。また、ルテイン単独摂取とルテイン・緑茶抽出物介入群で有意な差は観察されなかった[20]。

文献 21 は北京大学公衆衛生学院においてコンピューターディスプレイを長時間使用している 22-30 才の中国健常人男女を対象として行われた研究である。ルテイン 6 mg または 12 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (6 mg 摂取群 : 0.61 $\mu\text{mol/L}$, 69%増、12 mg 摂取群 : 0.73 $\mu\text{mol/L}$ 121%増)。また、12 mg 摂取群では視機能の改善傾向が認められている[21]。

文献 22 は欧州 5 か国 (スペイン、オランダ、アイルランド、北アイルランド、フランス) において 25-45 才の欧州非喫煙健常人男性を対象として行われた研究である。ルテイン 15 mg/日を 12 週間摂取することにより、ルテインの血中濃度は初期値から有意に上昇した (0.94 $\mu\text{mol/L}$, 327%増)。ルテインを摂取することにより有意なルテインの血中濃度の上昇は認められ、抗酸化力が血漿や血球と競合されないことが示唆された[22]。

表 3 にルテイン血中濃度と MPOD 値の上昇をまとめた。1 日当たりルテイン 6-20 mg を摂取した場合にルテイン血中濃度は有意に上昇したという報告は 8 件中 7 件であった。また、有意ではなかった文献 16 に関しても、6 か月後の血中濃度が 3 か月後の値から大きく減少したため最終的な有意差はついていないものの、介入後のルテイン血中濃度は初期値と比べて 2 倍以上になることが観察

されている。文献 16 以外で、ルテイン血中濃度の経時変化を追った報告を見る限りでは、ほぼすべての研究において 1 か月程度で有意な血中濃度の上昇が観察され、それと同等以上の血中濃度が介入期間中保たれている。

ルテイン摂取群における MPOD 値は、有意に上昇したという報告が 2 件 (文献 14 および 18)、有意ではなかったという報告が 3 件であった。有意差がなかった 3 件のうち 1 件 (文献 15) は、MPOD 値の増加率で比較した場合はプラセボ群と比べて有意であった。有意差がつかない場合があるものの、すべての試験で MPOD 値は上昇していた。血中濃度が 1 か月程度で有意に上昇するのに対して、MPOD 値が上昇するには早くても 2,3 か月程度かかっていた。ルテイン 10-20 mg を摂取した場合の MPOD 値の上昇量は初期値から 9-28%、プラセボ比で最大約 30%であった。

「全研究のバイアスリスク」

対象となる論文数が少ないため出版バイアスは否定できない。その他のバイアスリスクに関しては、別添様式 V-13 および 14 にまとめた。

考察

「エビデンスの要約」

今回レビューを行った研究は、すべての試験が無作為化比較試験であるものの、サイズが小さい試験が多く、対照群や盲検法、あるいは年齢・性別、介入は必ずしも一致していない。また、MPOD 値に関しても測定法や解析方法などが統一されておらず、かつすべてのデータが示されていないことからメタアナリシスのためのデータの統合は困難と判断した。そのため、研究の規模や期間あるいはバイアスリスク等の観点から最も質が高い研究と思われる文献 14 の結果を中心に、他の結果を絡めて考察して以下の 2 点を結論としてまとめた。

- ① 1 日当たり 6-20 mg のルテインを摂取すると 1-2 か月程度でルテイン血中濃度は有意に上昇して定常状態に達し、摂取を継続することによりその血中濃度は維持される。
- ② 上記に示されるような定常状態に達したルテイン血中濃度を 1 か月以上継続すると黄斑部の色素密度も増加する。

6-20 mg のルテインを健常人が摂取した場合、介入後のルテインの血中濃度は、6 mg 摂取群では 0.61 $\mu\text{mol/L}$ ($n=1$, 69%増) [21]、10-15 mg 摂取群では 0.44-0.99 $\mu\text{mol/L}$ ($n=5$, 60-520%増) [18-22]、20 mg 摂取群では 0.54-約 1 $\mu\text{mol/L}$ ($n=4$, 70-332%増) であった[14-16,19]。各試験間で上昇率にばらつきがあるものの、個々の試験を見ると用量依存性が認められることから[19,21]、ある程度の用量依存性は期待できるものと考えられた。いずれにしても、6-20 mg のルテインの摂取により有意なルテイン血中濃度の上昇は期待できることが示唆された。

今回レビューを行った文献を見る限り、10-20 mg のルテインを摂取した場合、MPOD 値に関しては 6 か月程度で定常状態に達することが示唆されている[14-18]。また、加齢黄斑変性症の患者を対象とした試験ではあるが、Wang らが 5 つの無作為化比較試験 (計 445 名) でメタアナリシスを行った場合も同様な結論が得られており、10 mg のルテインを摂取することにより、MPOD 値が有意に上昇すると結論している(95% CI: 0.06, 0.12; $p < 0.0001$)[23]。

ある程度のルテインの血中濃度を数か月間保持すると MPOD 値が上昇する。MPOD 値が上昇するのに、血中濃度をある一定期間保持する必要がある理由はある定かではないが、黄斑部にはルテインに選択的な結合タンパクが存在し[8]、その結合タンパクにより摂取したルテインが黄斑部に蓄積され、MPOD 値の上昇として観察されることから、ルテインのタンパク結合率や各組織での集積性など様々な要因が関与しているものと考えられる。

MPOD 値は黄斑部のルテインの集積量が増加すれば上昇することから、ルテインの血中濃度と相関して上昇することが想定され、実際に、MPOD 値はルテインの血中濃度と相関して上昇することが示唆されている[24]。また、今回の研究レビューでも示唆されたように、ルテインを摂取した効果が MPOD 値に反映されるのには早くても 3 か月程度を要すると考えられる。健常人がルテインを 3 か月以上継続して摂取した場合を解析した結果、6 mg のルテインを摂取した場合でもルテインの血中濃度は有意に上昇し、介入後には 10-20 mg のルテインを摂取した場合の血中濃度範囲の下限值と同等の値まで上昇している[21]。下限値であることから 10-20 mg 摂取時と同等以上の長期間の摂取が必要であると考えられるが、6 mg を摂取した場合においても 10-20 mg を摂取した場合と同様に MPOD 値は上昇すると推察される。また、MPOD 量を適正に保つことにより、青色光など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[12,13]。したがって、ルテインを含む食物の摂取量が低いことなどから、サプリメントによるルテインの補給が望ましい対象者に関しては、6-20 mg のルテインを 1 年程度摂取することにより、黄斑を中心とする網膜に存在するルテインの量が増加し眼の健康維持に役立つものと考えられる。

日本人への外挿性に関しては、今回レビューした文献の中で最も質が高い研究と考えられる文献 14 の対象がアジア人であり、日本人を対象とした研究である文献 17 において、MPOD 値の測定法が異なるものの、10 mg のルテインを摂取することにより MPOD 値が同様に上昇したこと、および日本の成年健常人においても血中のルテイン濃度と MPOD 値の間に同様な相関が認められていることから[28]、特に日本人が例外になることはないかと推察された。

「限界」「結論」

以上の結果から、日本の成年健常人において 6-20 mg のルテインを毎日摂取すると MPOD 値は増加すると考えられた。しかしながら、前述したようにルテインは緑黄色野菜など数多くの食品に含まれている成分であり、ルテインを含む食品を十分量摂取している場合は、もともとルテイン血中濃度や MPOD 値が高い水準にあると考えられる(ルテイン 10 mg の摂取はホウレンソウ 100 g 相当と推定される)。そのような場合では、サプリメントとしてルテインを追加摂取しても同様な効果は得られない可能性が想定される。また、喫煙により体内のルテインが消費されると考えられており[25,26]、喫煙等により効果が減弱する可能性がある。その他に摂取したルテインの効果を減弱させる可能性が想定される事例を以下に示す。1) 同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[27]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合、2) ルテイン結合タンパクである StARD3 になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない個体が存在した場合。

研究レベルとアウトカムレベルでのバイアスリスク等に関しては別添様式 V-13a および V-14 に示した。

今回のレビューの結果から推察すると、摂取が推奨される対象は好ましくはルテイン血中濃度が 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 未満の個体であり、1 年間摂取しても効果が見られない場合は、20 mg を上限として摂取量の増量を考慮すべきと考えられる。なお、高純度ルテイン（総カロテノイドとして 80%以上かつルテインを遊離体として 70%以上含有）は酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約 20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、高純度ルテイン以外のルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

以上の結果から高純度ルテインの摂取、ルテイン血中濃度の上昇、MPOD の上昇には相関が認められたが、日本の成年健常人を対象とした摂取量と摂取期間については本システムティックレビュー結果を検証できる質の高い RCT が報告されることが望ましい。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究は株式会社オムニカにより企画され、研究に関わる費用はすべて株式会社オムニカにより負担された。レビューワーA および B はオムニカの社員である。

各レビューワーの役割

A：レビュープロトコール作成、文献調査実施、結果解析、資料執筆

B：文献調査実施

C：レビュープロトコール確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

D：レビュープロトコール確認、文献調査結果確認、解析結果確認、資料査読

E：レビュープロトコール確認、解析結果確認、資料査読、最終判定

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

あまり準拠できていない項目もある。

文献

- [1] 吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
- [2] 宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. <http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf> 2009
- [3] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
- [4] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2:3-14.
- [5] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED 照明の生体安全性について ～ブルーライト(青色光)の正しい理解のために～. 平成26年10月1日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [6] Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.

- [7] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [8] 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: 2541-2549.
- [9] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 519: 32-37.
- [10] 大野重昭監修. 標準眼科学 (第 11 版). 医学書院. 東京. 2010.
- [11] PubMed において lutein AND clinical trial で検索した場合のヒット件数は 395 件である (2015 年 3 月 25 日現在)。ルテインを使用した臨床研究のレビューの例 : Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014; 9: 487-493.
- [12] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo)*. 2012 ;2012: 424965.
- [13] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 2922-2931.
- [14] Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Nutrition* 2013; 29: 958-964. (PMID23360692)
- [15] Landrum J, Bone R, Mendez V, Valenciaga A, Babino D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment. *Acta Biochim Pol*. 2012; 59: 167-169. (PMID22428144)
- [16] Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 7871-7880. (PMID23132800)
- [17] Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn J Ophthalmol*. 2012; 56: 488-496. (PMID22699751)
- [18] Schalch W, Cohn W, Barker FM, Köpcke W, Mellerio J, Bird AC, Robson AG, Fitzke FF, van Kuijk FJ. Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 458:128-135. (PMID17084803)
- [19] Wang MX, Jiao JH, Li ZY, Liu RR, Shi Q, Ma L. Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 380-385. (PMID23398944)
- [20] Li L, Chen CY, Aldini G, Johnson EJ, Rasmussen H, Yoshida Y, Niki E, Blumberg JB, Russell RM, Yeum KJ. Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults. *J Nutr Biochem*. 2010; 21: 544-549. (PMID19447020)
- [21] 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; 102:186-190. (PMID19586568)
- [22] Hininger IA, Meyer-Wenger A, Moser U, Wright A, Southon S, Thurnham D, Chopra M, Van Den Berg H, Olmedilla B, Favier AE, Roussel AM. No significant

- effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 232-238. (PMID 11444419)
- [23] Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmic Res.* 2014; 52:198-205.
- [24] Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 476-481.
- [25] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160-166.
- [26] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559-565.
- [27] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240-258.
- [28] Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. *Retina.* 2015; 35:820-826.

図 1. ルテインの構造

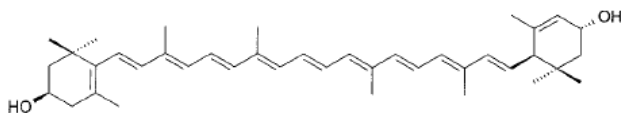


図 2. 文献検索フローチャート

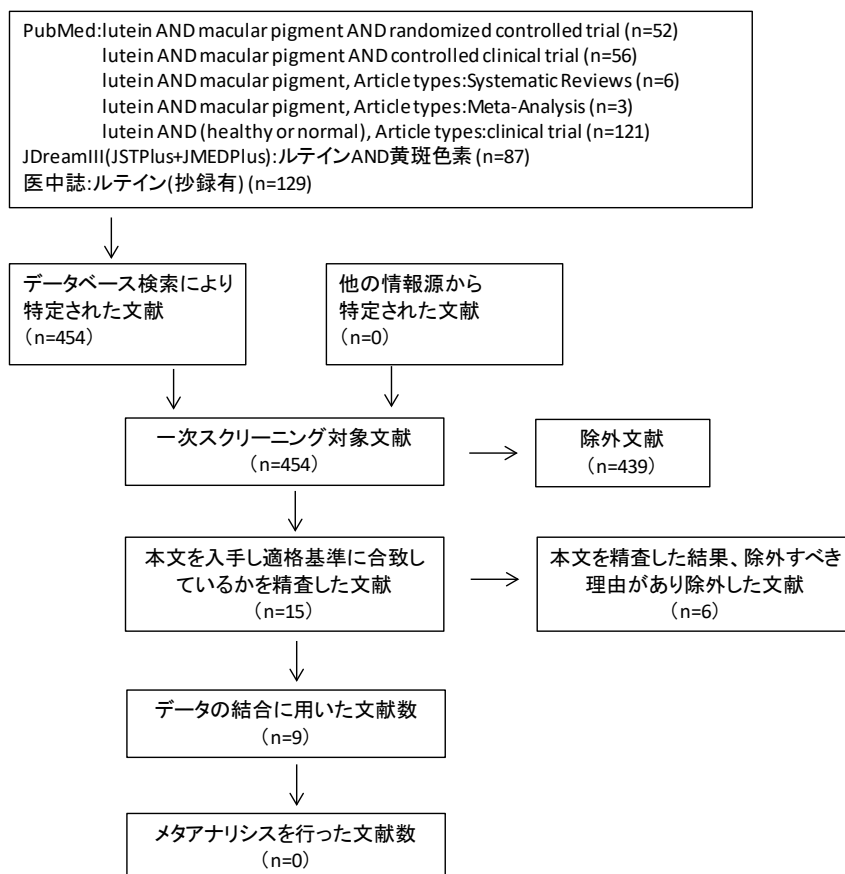


表 1. 文献情報

文献	著者	目的	結論
14	Yao Y. et al., 2013	光に長時間さらされる健常人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能 (visual function) に対して効果があるか	ルテインを20mg/日摂取することによりMPOD値は有意に増加した。ルテインの摂取は夜の運転等にベネフィットを与えるかもしれない。
15	Landrum J. et al., 2012	健常人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	ルテイン酢酸エステルと結晶ルテインを20mg/日摂取することにより、ルテイン血中濃度とMPOD値はプラセボ群と比較して有意に変動した。ルテイン酢酸エステルは結晶ルテインに比べて変動が大きかった。
16	Loughman J. et al., 2012	健常人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	ルテイン (L) 10mg+ゼアキササンチン (Z) 2mg+メソゼアキササンチン (MZ) 10mg摂取群はMPOD値の変動が有意であったがL20mg+Z2mg摂取群の変動は有意ではなかった。MPOD値を亢進するためには3種類のカロテノイドが必要なのかもしれない。
17	Tanito M et al., 2012	日本人健常者がルテインまたはゼアキササンチンを摂取した場合にMPOD値に影響があるか	強度近視でない日本人健常者はルテインを10mg/日摂取する方が同量のゼアキササンチンを摂取するよりMPOD値の変動が大きい。
18	Schalch W. et al., 2007	健常人がルテインまたはゼアキササンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	ルテイン摂取群でMPOD値が15%上昇し、同量のゼアキササンチンを摂取した場合は14%上昇した。ルテインは主に中心窩に集積するが、ゼアキササンチンはより広い網膜部分に分散する。
19	Wang MX. et al., 2013	非喫煙健常人がルテインを摂取した場合の酸化ストレスと炎症のバイオマーカーへの効果をプラセボ対照無作為化二重盲検試験で検討する	非喫煙健常人がルテインの摂取を摂取することにより、生体への有害な作用が現れることなく、血漿中のルテイン濃度と抗酸化能が改善した。
20	Li L. et al., 2010	老年者が健康的な食事で摂取できる程度のルテインまたはルテイン+緑茶を摂取した場合に抗酸化能/酸化ストレスに変化があるか	ルテインまたはルテインと緑茶抽出物を摂取することにより、血漿中の抗酸化物質は増加するが、50-70才の十分に栄養を取っている大人の体の酸化状態や酸化ストレスには明確な影響を与えないのであろう。
21	Ma L. et al., 2009	コンピューターディスプレイを長時間使用する健常人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	ルテイン6mgまたは12mgを12週間摂取すると、視機能とくにコントラスト感度の改善をもたらすに足るルテイン血中濃度に達した。
22	Hininger IA. et al., 2001	男性健常人がカロテノイドを摂取した場合に酸化状態のバイオマーカーに影響があるか判定する	健常人がルテイン、リコペン、βカロテンを摂取すると、生体への有害な作用が現れることなく、カロテノイドのステータスが有意に大きくなるが、酸化ストレスに対する保護効果はなかった。十分な量のカロテノイドを摂取しても、短期的な効果は限られるのであろう。

表 2. 研究の特性とバイアスリスク

文献	試験デザイン	試験サイズ	実施場所	年齢性別	介入	期間	主なバイアスリスク
14	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	60名X2群	中国	25-47才 男女	20mg	1年間	特になし
15	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	10名X3群	米国	不明 (大学関係者)	20mg	24週間	試験サイズが小さい 対象の詳細が不明
16	プラセボ対照無作為化単盲検試験	12名X3群	アイルランド	18-70才 男女	20mg	6か月間	試験サイズが小さい 単盲検試験
17	他食品対照無作為化二重盲検試験	11名X2群	浜松 (聖隷病院)	28-58才 男女	10mg	3か月間	試験サイズが小さい プラセボ対照でない
18	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	23名X4群	英国	18-45才 白人男性	10または 20mg	6-12か 月間	対象が男性のみ 筆頭著者が食品提供 会社関係者
19	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	39名X3群	中国	20-80才 非喫煙男女	10または 20mg	12週間	特になし
20	類似介入群対照無作為化試験	20名X2群	米国	50-70才 非喫煙男女	12mg	16週間	対象が高齢者限定 盲検試験ではない可 能性が高い
21	プラセボ対照無作為化二重盲検試験	12名X2群 13名X1群	中国	22-30才 男女	6または 12mg	12週間	試験サイズが小さい
22	プラセボ対照無作為化試験	35名、42名、 46名、52名 各1群	欧州	25-45才 非喫煙男性	15mg	12週間	盲検試験ではない可 能性が高い 対象が男性のみ

表 3. ルテイン血中濃度と MPOD 値の変化

文献	介入	期間	血中濃度 (μmol/L)			MPOD値 (HFP)			バイアスリスク	
			初期値	介入後値	変化量	初期値	介入後値	変化量		
14 Yao 2013	20mg	1年間	介入群	0.38±0.12	約1.0	約0.62 (163%) P<0.001	0.33-0.48 (0.25-1°)	0.4-0.6	約0.07-0.12 (21-28%) P<0.005	MPOD値および血中濃度の変化は表での表示のみ
			プラセボ群	0.36±0.13	約0.36	<0.05 <14%	0.27-0.5	0.27-0.5	<0.03 <11%	
15 Landrum 2012	20mg	24週間	介入群	0.23±0.10	0.98	0.75±0.16 (326%) P<0.001	0.354±0.108 (平均値)	0.387±0.124 (平均値)	0.033 (9%) P>0.05	MPOD値の詳細が不明 プラセボ群の初期値が高い 試験サイズが小さい 対象の詳細が不明
			プラセボ群	0.29±0.08	0.3	0.01±0.11 (3%)	0.491±0.169	0.485±0.162	-0.006 -1%	
16 Loughman 2012	20mg	6か月間	介入群	0.26±0.12	0.54±0.48	0.28 (108%) P=0.14	0.16-0.32 (0.25-1°)	0.15-0.41 (0.25-1°)	(-0.01)-0.09 (-6)-28%) P=0.44-0.77	有意差が検出できていない 標準偏差が大きい項目が有る 試験サイズが小さい 単盲検試験
			プラセボ群	0.21±0.05	0.22±0.06	0.01 (5%)	0.16-0.35	0.13-0.37	(-0.03)-0.02 (-19)-6%)	
18 Schalch 2007	10mg	6か月間	介入群	0.16±0.07	0.99±0.39	0.83 (519%)	-	-	プラセボ比 14.5% P=0.04	MPOD値の詳細が不明 脱落例多い(介入群5/23、プラセボ群3/23) 筆頭著者が食品提供会社関係者
			プラセボ群	0.13±0.04	0.14±0.04	0.01 (8%)	-	-	-	
19 Wang 2013	10または 20mg	12週間	介入群 10mg群	0.30±0.21	0.48	0.18±0.34 (60%) P=0.002	-	-	-	特になし
			20mg群	0.32±0.24	0.56	0.24±0.41 (75%) P=0.001	-	-	-	
			プラセボ群	0.30±0.29	0.26	-0.04±0.33 (-13%)	-	-	-	
20 Li 2010	12mg	16週間	介入群	0.23±0.11	0.44	0.21 (91%) P<0.005	-	-	-	対照がルテイン+緑茶抽出物 盲検試験ではない可能性が高い
			対照群	0.22±0.10	約0.4	0.18 (82%) P<0.05	-	-	-	
21 Ma 2009	6または 12mg	12週間	介入群 6mg	0.36±0.12	0.61±0.18	0.25 (69%) P<0.01	-	-	-	試験サイズが小さい
			12mg	0.33±0.12	0.73±0.36	0.40 (121%) P<0.001	-	-	-	
			プラセボ群	0.35±0.13	0.36±0.07	0.01 (3%)	-	-	-	
22 Hininger 2001	15mg	12週間	介入群	0.22±0.12	0.94±0.13	0.72 (327%) <0.001	-	-	-	盲検試験ではない可能性が高い 対象者が男性のみ
			プラセボ群	0.21±0.14	0.20±0.14	-0.01 (-5%)	-	-	-	
17 Tanito 2012	10mg	3か月間	血中濃度 (μmol/L)			MPOD値 (RRS,AFI)			試験サイズが小さい プラセボ対照ではない MPOD値の測定法が異なる 血中濃度のデータがない	
			ルテイン群	not available	not available	not available	初期値	介入後値		変化量
							RRS 4832±503	RRS 5972±795		RRS: 1140 (24%) P>0.05
			ゼアキサンチン群	not available	not available	not available	AFI 0.623±0.06	AFI 0.720±0.061		AFI: 0.097 (16%) P>0.05
RRS 4747±691	RRS 5076±712	RRS: 329 (7%)								
AFI 0.610±0.08	AFI 0.593±0.100	AFI: -0.017 (-3%)								

- : 未検討

別紙様式(V)-5【様式例】

データベース検索結果 (ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

タイトル:ルテインによる健常人における黄斑色素光学密度(以下MPODと略す)増加作用
リサーチクエスチョン:成年健常人がルテインを摂取するとMPOD値が上昇するか
日付:2016/2/2
検索者:A、B

1)PubMed

#	検索式	文献数
1	lutein	4418件
2	lutein AND macular pigment	364件
3	lutein AND macular pigment AND randomized controlled trial	52件
4	lutein AND macular pigment AND controlled clinical trial	56件
5	lutein AND macular pigment, Article types:Systematic Reviews	6件
6	lutein AND macular pigment, Article types:Meta-Analysis	3件
7	lutein AND (healthy or normal)	732件
8	lutein AND (healthy or normal), Article types:clinical trial	121件

2)JDreamIII(JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	ルテイン	10965件
2	ルテインAND黄斑色素	87件

3)医中誌

#	検索式	文献数
1	ルテイン	335件
2	ルテイン(抄録有)	129件

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

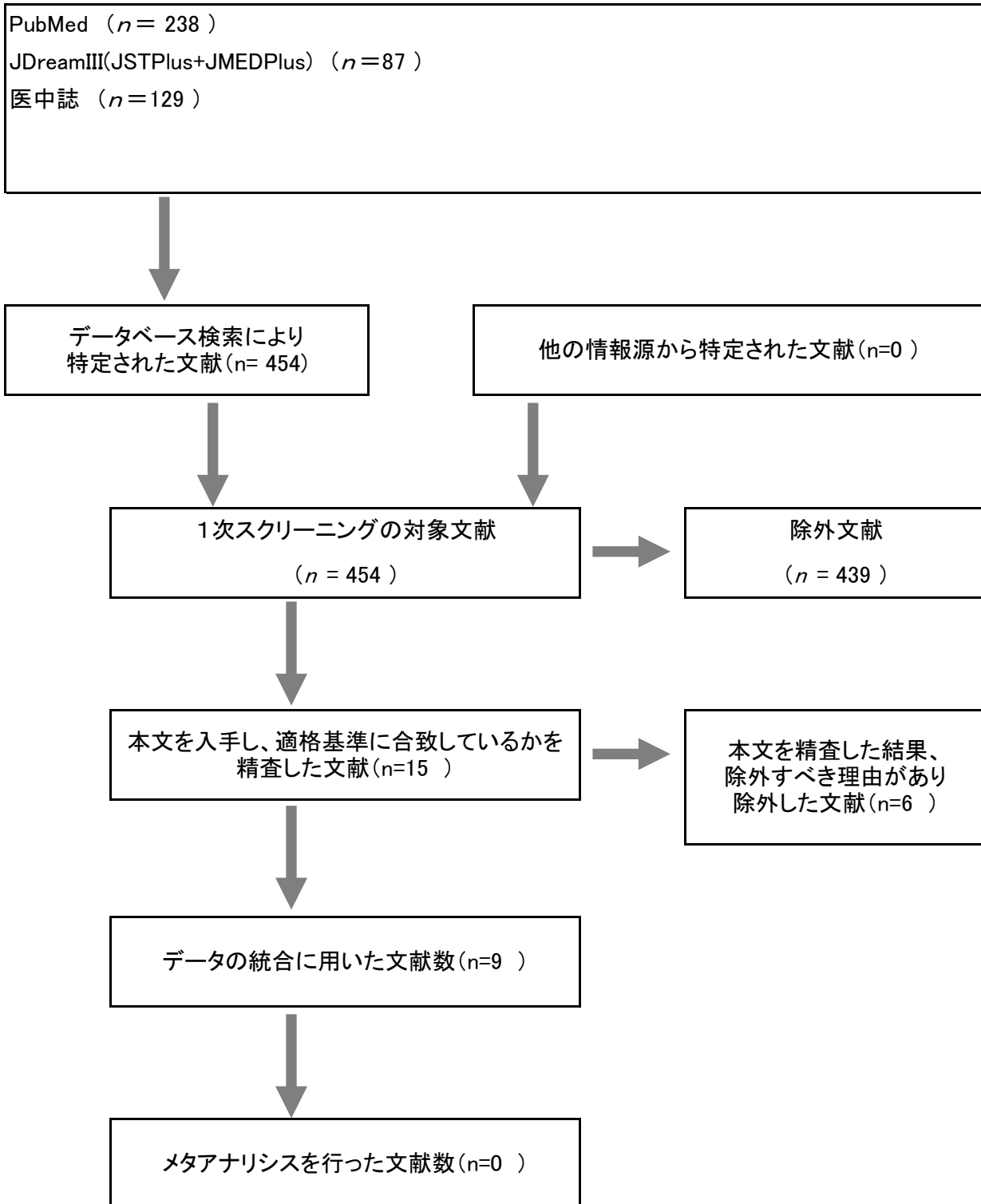
【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-6 【様式例】

文献検索フローチャート(ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン



福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例】

採用文献リスト(ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yao Y 上海交通大学附属第一人民医院 中国	Nutrition 2013; 29: 958-964. PMID: 23360692	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群	光に長時間さらされる健康人ドライバーがルテインを摂取した場合に摂取しない場合と比べて視機能(vision function)に対して効果があるか	中国 上海交通大学附属第一人民医院	25-47才 健康人ドライバー 120名 (男99/女21)	ルテイン20mg 1年間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム)	ITT 初期値からの変動: X ² 解析 群間: ANOVA ソフト: SPSS v19.0	空腹時ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度	視力	有意な副作用や変化はなし	有
2	Landrum J フロリダ国際大学 米国	Acta Biochim Pol. 2012; 59: 167-169. PMID: 22428144	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群	健康人がルテイン酢酸エステルを摂取した場合に結晶ルテインと比べて吸収性が異なるか	米国 フロリダ国際大学	大学関係者ボランティア 30名	ルテイン結晶20mgまたはルテイン酢酸エステル 20mg 24週間摂取 Industrial Orgánicaのルテイン使用	プラセボ	ITT t検定	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
3	Loughman J ダブリン工科大学 アイルランド	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 7871-7880. PMID: 23132800	The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations.	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群	健康人が黄斑カロテノイドを摂取した場合にMPOD値および視機能に変化はあるか	アイルランド ダブリン工科大学 ウオーターフォード工科大学	18-70才 健康人 36名 (男19/女17)	ルテイン20mg+ゼアキササンチン2mg 6か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS 初期値との比較、群間比較: one-way ANOVA、MPOD値解析: t検定、反復測定ANOVA ソフト: PASW Statistics18.0 (SPSS)	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP) コントラスト感度 グレア感度		記載なし	有
4	Tanito M 島根大学 日本	Jpn J Ophthalmol. 2012; 56: 488-496. PMID: 22699751	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: the LUXEA (LUtein spectrophotometry and autofluorescence imaging).	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群	日本健康人がルテインまたはゼアキササンチンを摂取した場合にMPOD値に影響があるか	日本 聖隷浜松病院	28-58才 健康人 22名 (男10/女12)	ルテイン10mg(0.08mgのゼアキササンチンを含む) 3か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	ゼアキササンチン	FAS 初期値との比較: 対応のあるt検定 群間解析: MANOVA ソフト: StatView v5.0またはJMP v6.0	MDOP (RRS) MDOP (AFI)		記載なし	有
5	Schalch W DSM Nutritional Products Ltd. スイス	Arch Biochem Biophys. 2007; 458: 128-135. PMID: 17084803	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群	健康人がルテインまたはゼアキササンチン、あるいは両者を直接的に摂取した場合にプラセボ群と比較してMPOD値に及ぼす効果に差があるか	英国 ロンドン大学ユニバーシティカレッジ	18-45才 健康人白人男性 92名 (BMI18-28)	ルテイン10または20mg 6-12か月間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	PPS MPOD値解析: GEE ソフト: SAS8.02、S-PLUS6.2	ルテイン血中濃度 MPOD (HFP)		記載なし	有
6	Wang MX 西安交通大学 中国	Atherosclerosis. 2013; 227: 380-385. PMID: 23398944	Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 39名X3群	非喫煙健康人がルテインを摂取した場合の酸化ストレスと炎症のバイオマーカーへの効果をプラセボ対照無作為化二重盲検試験で検討する	中国 西安交通大学医学部	20-80才 非喫煙健康人 117名 (男52/女65)	ルテイン10または20mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (大豆油)	ITT X ² 解析、ANOVA、クラスカル-ワリス検定 ソフト: SPSS v11.0	空腹時ルテイン血中濃度 血漿総抗酸化能、抗酸化酵素活性		副作用なし	有
7	Li L タフツ大学 米国	J Nutr Biochem. 2010; 21: 544-549. PMID: 19447020	Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults.	RCT(類似介入群対照無作為化試験) 20名X2群	高齢者が健康的な食事で摂取できる程度のルテインまたはルテイン+緑茶を摂取した場合に抗酸化能/酸化ストレスに変化があるか	米国 タフツ大学	50-70才 非喫煙健康人40名 (男15/女25)	ルテイン12mg 16週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	ルテイン12mg+緑茶抽出物200mg	ITT ホルム-ンダック検定	空腹時ルテイン血中濃度 抗酸化能		記載なし	有
8	Ma L 北京大学 公衆衛生学院 中国	Br J Nutr. 2009; 102: 186-190. PMID: 19586568	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 12名X2群、13名X1群	コンピューターディスプレイを長時間使用する健康人が異なる用量のルテインを摂取した場合の視機能に対する効果の検証	中国 北京大学公衆衛生学院	22-30才 健康人 37名 (男19/女18)	ルテイン6mgまたは12mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ (maltodextrin)	ITT 初期値との比較: X ² 解析、ANOVA、介入期間中の変化: 対応のあるt検定、ANOVA ソフト: SPSSv10	ルテイン血中濃度 コントラスト感度 グレア感度	視力	記載なし	有
9	Hininger IA, ジョセフ・フォーリエ 大学 フランス	J Am Coll Nutr. 2001; 20: 232-238. PMID: 11444419	No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects.	RCT(プラセボ対照無作為化試験) 35名X1群、42名X1群、46名X1群、52名X1群	男性健康人がカロテノイドを摂取した場合に酸化状態のバイオマーカーに影響があるか判定する	欧州(スペイン、オランダ、アイルランド、北アイルランド、フランス)	25-45才 非喫煙男性健康人 175名	ルテイン15mg 12週間摂取 マリーゴールド由来ルテイン使用	プラセボ	ITT ANOVA ソフト: 不明	空腹時ルテイン血中濃度 酸化ストレスバイオマーカー		記載なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同様以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8 【様式例】

除外文献リスト (ルテイン)

商品名: ブルーベリー&ルテイン

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Hammond BR Jr	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481. PMID: 23211814	Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin.	ルテインを摂取した介入群のない試験であるため除外した。
2	Nolan JM	Exp Eye Res. 2012; 101: 9-15. PMID: 22652506	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	対象者が健常者であるがMPOD値のプロファイルが非典型的なパターンを示す集団であることから除外した。
3	Johnson EJ	Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1521-1529. PMID: 18469279	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	加齢黄斑変性症リスクのある対象者を含むことから除外した。
4	Rodriguez-Carmona M	Ophthalmic Physiol Opt. 2006, 26: 137-147. PMID: 16460314	The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision.	文献5と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。
5	Ma L	Asia Pac J Clin Nutr. 2009; 18: 318-325. PMID: 19786379	Serum lutein and its dynamic changes during supplementation with lutein in Chinese subjects.	文献8と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。
6	Olmedilla B	Clin. Sci. 2002; 102: 447-456. PMID: 11914107	A European multicentre, placebo-controlled supplementation study with alpha-tocopherol, carotene-rich palm oil, lutein or lycopene: analysis of serum responses.	文献9と重複する内容であり、詳細なデータが不足していることから除外した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10【様式例】

参考文献リスト(ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	吉川敏一編. 医療従事者のための【完全版】機能性食品ガイド. 講談社. 東京. 2004.
2	宮下和夫. 卵黄カロテノイドの栄養機能性. (財)旗影会 研究報告書. http://www.nakashima-foundation.org/kieikai/pdf/21/43.pdf 2009
3	高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.
4	眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2: 3-14.
5	一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf .
6	Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT. Lutein: more than just a filter for blue light. Prog Retin Eye Res. 2012; 31: 303-315.
7	Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. Nutrients 2013; 5: 1962-1969.
8	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: 2541-2549.
9	Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. Arch Biochem Biophys. 2012; 519: 32-37.
10	大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
11	Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. J Ophthalmic Vis Res. 2014; 9: 487-493.
12	Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. Scientifica (Cairo). 2012; 2012: 424965.
13	Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 2922-2931.
14	Wang X, Jiang C, Zhang Y, Gong Y, Chen X, Zhang M. Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials. Ophthalmic Res. 2014; 52: 198-205.
15	Hammond BR Jr, Fletcher LM, Elliott JG. Glare disability, photostress recovery, and chromatic contrast: relation to macular pigment and serum lutein and zeaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 476-481.
16	Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 240-258.
17	Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 160-166.
18	Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. Am J Clin Nutr. 1996; 63: 559-565.
19	Nagai N, Izumi-Nagai K, Suzuki M, Shinoda H, Koto T, Uchida A, Mochimaru H, Tomita Y, Miyake S, Kobayashi S, Sasaki M, Tsubota K, Ozawa Y. Association of macular pigment optical density with serum concentration of oxidized low-density lipoprotein in healthy adults. Retina. 2015; 35:820-826.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	成人健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボまたは比較食品

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まとはは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	MPOD値上昇
-------	---------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク				⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	非直接性*		各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント							
		①選択的バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス				対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)				対照群 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差	p値	
採用文献1	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 60名X2群 25-47才 中国男女 20mg 1年間摂取	0	-1	-1	-1	ITT	0	-1	-1	0	0	0	0	0	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.50±0.19 0.41±0.14 0.27±0.17	約0.5 約0.4 約0.27	0 0 0	>0.05 >0.05 >0.05 (n=60)	0.48±0.18 0.39±0.15 0.33±0.18	約0.6 約0.5 約0.4	0.12 0.11 0.07	<0.001 <0.001 <0.005 (n=60)	1年後 介入群 0.25* 25%増 0.5* 28%増 1* 21%増 プラセボ群 変化なし	未検討	コントラスト感度、アンケータで有意な改善
採用文献2	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 10名X3群 米国大学関係者 20mg 24週間摂取	-1	-1	0	0	ITT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD 平均値 変化率 (mAUI/週)	0.491±0.169 0.485±0.162		-0.006 -0.75±3.03	>0.05 (n=10)	0.354±0.108 0.387±0.124	0.033 1.69±1.75	>0.05 (n=10) <0.05 (プラセボ 比)	変化率 24週間後 介入群 1.69±1.75 プラセボ群 -0.75±3.03	<0.05	なし	
採用文献3	RCT(プラセボ対照無作為化単盲検試験) 12名X3群 18-70才 アイルランド男女 20mg 6か月間摂取	0	-1	-1	-2	PPS	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.35±0.20 0.28±0.17 0.18±0.12	0.37±0.18 0.28±0.17 0.13±0.10	0.02 0 -0.03	0.81 0.57 0.99 (n=10)	0.32±0.12 0.27±0.13 0.16±0.14	0.41±0.14 0.30±0.14 0.15±0.14	0.09 0.46 -0.01 0.77 (n=11)	0.44 0.46 0.77 1* 6%減	6か月後 介入群 0.25* 28%増 0.5* 11%増 1* 6%減 プラセボ群 0.25* 6%増 0.5* 19%減	未検討	なし
採用文献4	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験) 11名X2群 28-58才 日本男女 10mg 3か月間摂取	-1	-1	-1	-1	FAS	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	MPOD値 RRS AFI	4747±691 (1367-8886) 0.610±0.080 (0.180±1.130)	5076±712 (1448-9881) 0.593±0.100 (0.300-1.220)	329 -0.017	>0.05 (n=11) >0.05 (n=9)	4832±503 (1422-7426) 0.623±0.060 (0.345±0.920)	5972±795 (1127-9603) 0.720±0.061 (0.350-0.980)	1140 0.097	>0.05 (n=11) >0.05 (n=10)	3か月後 RRS 介入群 24%増 対照群 7%増 AFI 介入群 12%増 対照群 3%減	未検討	強度近視を対象から除いて評価すると有意差あり
採用文献5	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験) 23名X4群 18-45才 欧州白人男性 10または20mg 6-12か月間摂取	0	-1	-1	-1	PPS	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	MPOD値	0.40±0.09 0.371		-0.03	>0.05 (n=20)	0.44±0.11 0.471 (計算値)	0.031	>0.05 (n=18)	介入群 7%増 プラセボ群 8%減 プラセボ比 変化率 14.5%	0.04	なし	

コメント(該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	①選択的バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	非直接性*	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差	p値	コメント	
採用文献1	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験)	ランダム化手法に關して記述はないが、各群の初期値に有意な差はない。	割り付けの方法等に關して特に記載なし。	参加者に対する盲検法に關して特に記載なし。	評者に対する盲検法に關して特に記載なし。	脱落例の記載はない。サブポイントのコンプライアンスのコメントとして99名より未使用錠剤の回収があり、一日当たりの服薬の平均量が0.97錠および0.99錠と記載。	研究計画に關して特に記載なし。	MPOD値の標準偏差が不明。	一部記載がない項目があるが、結果に列して特に大きく影響するバイアスはないと判断した。											
採用文献2	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験)	ランダム化手法に關して記述はなく、プラセボ群と食品摂取群の初期値に有意な差がある。	割り付けの方法等に關して特に記載なし。	参加者に対する盲検法に關して特に記載なし。	単盲検試験		研究計画に關して特に記載なし。	対象者の年齢や性別の情報が不明。MPOD値の情報が不明。	選択的バイアスに懸念がある。											対象の詳細が不明で、プラセボ群の初期値が他群と比べて有意に高い項目がある。
採用文献3	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験)	ランダム化手法に關して記述はないが、各群の初期値に有意な差はない。	割り付けの方法等に關して特に記載なし。	参加者に対する盲検法に關して特に記載なし。	単盲検試験	各群12名の被験者のうち、介入群各1名、プラセボ群2名の脱落があったが理由の記載はない。	研究計画に關して特に記載なし。	アウトカムの有意差がつかない。	盲検性バイアス、症例減少バイアスに懸念がある。											
採用文献4	RCT(他食品対照無作為化二重盲検試験)	各群の初期値に有意な差はないが、ランダム化手法に關して記述がなく、男女比が大きく異なる。	割り付けの方法等に關して特に記載なし。	参加者に対する盲検法に關して特に記載なし。	評者に対する盲検法に關して特に記載なし。	脱落例はなかったが、4名の一般データが取得できていないことおよび新期比較で除外例がある。	研究計画に關して特に記載なし。	血中濃度のデータがない。	症例減少バイアスに懸念がある。											ゼアキサンチンが対照。 MPOD値の測定法が異なる。 対照が異なり、アウトカムの測定法も異なる。
採用文献5	RCT(プラセボ対照無作為化二重盲検試験)	ランダム化手法に關して記述はないが、各群の初期値に有意な差はない。	割り付けの方法等に關して特に記載なし。	参加者に対する盲検法に關して特に記載なし。	評者に対する盲検法に關して特に記載なし。	介入群で5/23名、プラセボ群で3/23名の脱落があり理由の記載がない。	研究計画に關して特に記載なし。	MPOD値の情報が不明。	症例減少バイアスに懸念がある。											対象が男性のみである。

【閲覧に当たっての注意】
本シートは質評価のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

対象	成年健康人
介入	ルテインの摂取
対照	プラセボまたは比較食品

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

**エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ**	コメント	
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)				介入群平均差
ルテイン血中濃度	RCT/8	-1	-1	-1	-1	0	非該当	ルテイン血中濃度 (umol/l)	平均0.26 (0.13-0.36)	平均0.28 (0.14-0.4)	0.02 (n=8)	6mg摂取 0.36 10-15mg摂取 平均0.25 (0.16-0.33) 20mg摂取 平均0.30 (0.23-0.38)	0.61 平均0.72 (0.44-0.99) 平均0.77 (0.54-1.0)	0.25 0.47 (n=5) 0.47 (n=4)	介入群の方が非常に高い値	A	なし
MPOD値(HFP)	RCT/2	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD値 0.25* 0.5* 1*	0.35-0.50 0.28-0.41 0.16-0.27	0.37-0.5 0.28-0.4 0.13-0.27	0-0.02 (-0.01)-0 (-0.03)-0	0.32-0.48 0.27-0.39 0.16-0.33	0.41-0.6 0.30-0.5 0.15-0.4	0.09-0.12 0.03-0.11 (-0.01)-0.07	介入群の方が0.25* および 0.5* は高い値	B	なし
MPOD値(HFP)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD 平均値	0.491	0.485	-0.006	0.354	0.387	0.033	介入群の方が高い値	C	なし
MPOD値(HFP)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD 平均値	0.40	0.371	-0.03	0.44	0.471 (計算値)	0.031 プラセボ比 変化率 14.5%	介入群の方が高い値	C	なし
MPOD値(RRS, AFI)	RCT/1	-1	-1	-1	-1	0	非該当	MPOD値 RRS AFI	4747 0.610	5076 0.593	329 -0.017	4832 0.623	5972 0.720	1140 0.097	介入群の方が高い値	C	なし

コメント(該当するセルに記入)

ルテイン血中濃度	選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアスのリスクに懸念がある試験を合わせたものである。	被験者の年齢層や性別が同一でない試験を合わせたものである。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいないデータを含ませている。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。													
MPOD値	選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアスのリスクに懸念がある試験を合わせたものである。	被験者の年齢層や性別が同一でない試験を合わせたものである。	サンプルサイズが小さい試験を複数含んでいないデータを含ませている。	アウトカムの用量依存性にばらつきがみられる。	サンプル数が少ないため出版バイアスは検討しなかった。													

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例】

サマリーシート(定性的研究レビュー)(ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

リサーチ クエスチョン	成年健常人がルテインを摂取するとMPOD値が増加するか
P	成年健常人
I(E)	ルテインの摂取
C	プラセボまたは比較食品

01	ルテイン血中濃度の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である試験が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクの可能性は否定できないものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、本アウトカムに対して特に問題となるバイアスリスクはないと判断した。ただし、文献検索でヒットした文献数はそれほど多くないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や対照がプラセボ群でない試験あるいは単盲検試験を含めているなど比較的幅広い試験を評価しているものの、それらの差異がアウトカム(ルテイン血中濃度)に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題となる事項はないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	介入後の平均値は6mg摂取群は0.61 $\mu\text{mol/L}$ (n=1)、10-15mg摂取群は0.44-0.99 $\mu\text{mol/L}$ (n=5)、20mg摂取群は0.54-1.0 $\mu\text{mol/L}$ (n=4)であり、比較的ばらつきが大きい、ほぼ全件で血中濃度は有意に上昇していた。
コメント	6-20mgの介入によりルテイン血中濃度は有意に上昇し、10-20mgの介入においては平均で血中濃度が2倍以上になることが示唆された。

02	MPOD値の上昇
バイアスリスクの まとめ	ランダム化の手法、割り付けの隠蔽あるいは盲検性が不明である場合が多く、対象者の特性も同一とは言えない点があり、サイズが小さい試験をいくつか組み入れて評価していることなどからバイアスリスクは否定できないものの、それらの差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することはないと判断した。ただし、評価に使用しているのが実測数値、平均値あるいはプラセボ比変化率と統一されておらず、詳細なデータが開示されていない例があるため統合して評価するのは難しい。また、文献検索でヒットした文献数が少ないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。
非直接性の まとめ	対象者の特性が同一とは言えない試験や対照がプラセボ群でない試験あるいは単盲検試験を含めているなど比較的幅広い試験を評価しているものの、その差異がアウトカム(MPOD値)の相対的な方向性に大きく影響することは想定されないことから、非直接性に関して特に問題はないと判断した。また、5件中1件は測定法が異なるが、相対的な比較は可能であると考えられた。

非一貫性その他のまとめ	評価に使用されている数値は統一されておらず、試験サイズの小さいものが多く、測定法が異なるデータや有意差がないデータを考慮しているものの、対照群では介入前後の平均差がほぼ0に近いのに対して、介入群では平均差がほぼ全例で上昇していた。
コメント	ルテインを摂取し、ルテイン血中濃度が有意に上昇した状態を数か月間継続するとMPOD値が上昇することが示唆された。ルテインは人の体内で生合成されず、食物等から摂取したルテインが生体内に吸収され、血液中から網膜部分にルテインが移行するメカニズムはほぼ解明されている。したがって、ルテイン血中濃度が有意に高い状態を継続することにより網膜部にルテインが蓄積しMPOD値が上昇することは、生体内で起こっているごく一般的な事象であると考えられる。

福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート(ルテイン)

商品名:ブルーベリー&ルテイン

【食品性状、機能性関与成分の定性的性状、対象者および1日当たりの摂取目安量】

今回の研究レビューで対象とした試験においては、マリーゴールド由来の高純度ルテイン(総カロテノイドとして80%以上かつルテインを遊離体として70%以上含有)が使用され、健常人に対して1日6-20mgを摂取させている。なお、高純度ルテインは酸化されやすいため、酸化防止の目的でルテイン含量約20%の油脂懸濁物である調整色素製剤として一般的に利用されている。今回の届出で表示しようとする機能性に関わるルテインもマリーゴールド由来の高純度ルテインであり、成年健常人がカプセル剤のような形状でサプリメントとして6mgを摂取することを想定している。以上のように、これらの条件が一致していることから、研究レビューの結果は機能性表示の根拠として有効性は高いと考えられる。本検討は高純度ルテインに対して行われているため、エステル体や純度の低いルテインを対象として評価を行う場合は、高純度ルテインとの生物学的同等性あるいは安全性における同等性に関して検証する必要があると考えられる。

【SRにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

ルテインを含むカロテノイドはその特徴的な構造として長鎖共役二重結合を有しており、一重項酸素やラジカル反応性を消失させて、生体内で抗酸化物質として重要な役割を果たしている[1,2]。また、青色光を吸収する性質があり、エネルギー強度の高い青色光による傷害から生体を保護する役割もあると考えられている[1,3-5]。生体内に吸収されたカロテノイドはアルブミンやアポタンパク質などと複合体を形成して血流中を運ばれ、肝臓、眼、皮膚、脂肪組織、赤血球など生体内に広く分布する。眼においてはルテインとゼアキサンチンが多く存在し、特に網膜や虹彩に集中している[2]。網膜およびその中心にある黄斑にはこれらのキサントフィルに高い親和性を有するキサントフィル結合タンパクであるsteroidogenic acute regulatory domain (StARD)タンパクに属するStARD3[6]やglutathione S-transferase Pi isoform (GSTP-1)[7]が高発現しており、網膜に運ばれてきたカロテノイドの中から選択的にルテインとゼアキサンチンが蓄積される。黄斑及び網膜には視機能に関わる錐体細胞や杆体細胞に代表される視細胞が多く存在し、視覚の多くはこの部位で担われている[8]。黄斑や網膜に特異的に存在するルテインに代表されるキサントフィルは、抗酸化あるいは青色光吸収などの性質を発揮して、黄斑を含む網膜にある視細胞を保護することにより、視機能の保護あるいは維持に重要な役割を果たしていると考えられる[5]。

黄斑色素光学密度(MPOD)は黄斑部の色素の量を示すものであり、専用の装置を用いて測定することができる。ルテインを継続摂取した場合に、この装置を用いて観測されるMPOD値の上昇は黄斑部のルテイン濃度が上昇した指標として有用性が高いと考えられる。また、MPOD量を適正に保つことにより、青色光など可視光線から網膜が受ける光ストレスが抑制または軽減されることが強く示唆されている[9,10]。以上のことから、6-20mgのルテインを摂取することによりMPOD値が上昇した個体においては、黄斑を中心とする網膜部のルテイン濃度が上昇しており、ルテインの抗酸化能や青色光吸収能が高められ、眼の健康が維持されることが期待される。Yaoらの報告(採用文献1)[11]において介入群がNEI-VFQ-25(The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire)におけるスコアがプラセボ群と比較して有意な改善を示していることや、コントラスト感度やグレア感度が摂取前に比べて向上していることも、ルテインの摂取が眼の健康維持に対して効果があることを示唆する結果と考えられる。

また、市販後に当該製品と同等の食品を用いた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ており、成人健常者に12週間ビルベリー由来アントシアニン40mgとルテイン6mgを同時摂取することで、当該製品の表示しようとする機能性を満たす検証結果が得られている[12]。

【SRの限界】

SRの結果が反映されないと想定される場合を以下に示す。1)緑黄色野菜などのルテインを含む食品を十分量摂っていて、もともとルテイン血中濃度やMPOD値が高い水準にある場合(ルテイン10mgはほうレンソウ100g相当と推定される)。2)喫煙等により蓄積されたルテインが過剰に消費された場合[13,14]。3)同時に摂取したルテイン以外のカロテノイドが、ルテインの吸収や体内動態に影響するなど[15]、何らかの理由でルテインの体内動態に変化が生じ、網膜部分に十分量のルテインが供給されない場合。4)ルテイン結合タンパクであるStARD3になんらかの機能低下があり、ルテインの網膜部への移行が十分に行われない場合。

今回の研究レビューで評価を行った試験の結果から高純度ルテインの摂取、ルテイン血中濃度の上昇、MPOD値の上昇には相関が認められたが、日本人成人健常者を対象とした摂取量と摂取期間については本システムティックレビュー結果を検証できる質の高いRCTが報告されることが望ましい。

文献

[1] 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 裳華房. 東京. 2006.

[2] 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2007; 2:3-14.

- [3] 一般社団法人 日本照明工業会編. LED照明の生体安全性について ~ブルーライト(青色光)の正しい理解のために~. 平成26年10月1日版. <http://www.jlma.or.jp/information/ledBlueLight.pdf>.
- [4] 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.
- [5] Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients* 2013; 5: 1962-1969.
- [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] Vachali P, Li B, Nelson K, Bernstein PS. Surface plasmon resonance (SPR) studies on the interactions of carotenoids and their binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 32-7.
- [8] 大野重昭監修. 標準眼科学(第11版). 医学書院. 東京. 2010.
- [9] Hammond BR Jr. The visual effects of intraocular colored filters. *Scientifica (Cairo).* 2012 ;2012: 424965.
- [10] Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 2922-31.
- [11] Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Nutrition* 2013; 29: 958-64.
- [12] 勝田徹, 鴨下泉, 久保明, 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変更群間ランダム化比較試験-, 薬理と治療, 46巻6号, 1013-1021 (2018)
- [13] Dietrich M, Block G, Norkus EP, Hudes M, Traber MG, Cross CE, Packer L. Smoking and exposure to environmental tobacco smoke decrease some plasma antioxidants and increase gamma-tocopherol in vivo after adjustment for dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 160-6.
- [14] Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63: 559-65.
- [15] Bohn T. Bioavailability of non-provitamin A carotenoids. *Curr Nutr Food Sci.* 2008; 4: 240-258.

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。