

# カロテノイド研究

## 全般 General

2016

Stuetz W, Weber D, Dollé ME, Jansen E, Grubeck-Loebenstein B, Fiegl S, Toussaint , Bernhardt J, Gonos ES, Franceschi C, Sikora E, Moreno-Villanueva M, Breusing N, Grune T, Bürkle A. Plasma Carotenoids, Tocopherols, and Retinol in the Age-Stratified (35-74 Years) General Population: A Cross-Sectional Study in Six European Countries. *Nutrients*. 2016 Sep 30;8(10). pii: E614.

- 血液中の微量栄養素の状態は年齢とともに変化する可能性がある。我々は、欧州6か国の男女2,118人（35歳から74歳まで年齢層別化）からなる母集団を対象とした横断研究において、血漿中のカロテノイド、 $\alpha$ - $\gamma$ -トコフェロールおよびレチノールと年齢、人口統計学的特性および食習慣（簡易版食物摂取頻度調査票により評価）との関連性について分析した。
- 年齢の上昇は、リコペンおよび $\alpha$ - $\beta$ -カロテンのレベル低下、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\alpha$ - $\gamma$ -トコフェロールおよびレチノールのレベル上昇と関連を示した。年齢との有意な相関はリコペン ( $r=-0.248$ )、 $\alpha$ -トコフェロール ( $r=0.208$ )、 $\alpha$ -カロテン ( $r=-0.112$ ) および  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $r=0.125$ 、すべて  $p<0.001$ ) で認められた。
- 年齢はリコペンと逆の関連を示した（5歳の年齢上昇で-6.5%）。また、この関連は国籍、季節、コレステロール、性別、喫煙状況、体格指数 [BMI (kg/m<sup>2</sup>)] および食習慣のような有意な予測因子（共変数）との多重回帰モデルにおいても依然として認められた。
- $\alpha$ -トコフェロールと年齢の正の関連は、コレステロールおよびビタミン・サプリメントの使用をはじめとする共変数をすべて含んだ場合も依然として認められた（5歳の年齢上昇で1.7%対2.4%）。
- $\beta$ -クリプトキサンチン増加と年齢上昇の関連は、果物消費について調整した後でもはや統計上有意でなくなったのに対し、 $\alpha$ -カロテンと年齢の逆の関連は調整多変数モデル（fully adjusted multivariable model）において依然有意であった（5歳の年齢上昇で-4.8%対-3.8%）。
- 我々は本研究から年齢が血漿リコペン、 $\alpha$ -トコフェロールおよび $\alpha$ -カロテンの独立した予測因子であると結論づけた。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lycopene,  $\alpha$ -tocopherol

2013

Wawrzyniak A, Hamułka J, Friberg E, Wolk A. Dietary, anthropometric, and lifestyle correlates of serum carotenoids in postmenopausal women. *Eur J Nutr*. 2013 Jan 17.

- 血清中のカロテノイド濃度は、主として野菜・果物の消費のバイオマーカーとされている。しかしながら、ヒト体内のカロテノイドレベルは加齢に伴って低下する可能性があり、また、体脂肪、アルコール摂取および喫煙の影響も受ける。
- 無作為に選抜した56歳から75歳まで159人の女性の食物摂取および特徴に関するデータを自記式質問票から入手した。血清カロテノイド濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。体脂肪量を二重エネルギーX線吸収法により推定した。
- カロテノイドの1日推定総摂取量は9.75 mgで、 $\alpha$ -カロテンが10.6%、 $\beta$ -カロテンが35.6%、ルテイン・ゼアキサンチンが27.1%、 $\beta$ -クリプトキサンチンが4.7%、リコペンが22.0%であった。
- 血清カロテノイド濃度とそれらの推定摂取量 [ $r = 0.11$  (リコペン) から  $0.38$  ( $\beta$ -カロテン) まで] および野菜・果物の摂取量 [ $r = 0.15$  (リコペン) から  $0.30$  ( $\beta$ -カロテン) まで] との間に統計上有意な正の相関が認められた。
- 血清カロテノイド濃度と教育レベル [ $r = 0.17$  ( $\alpha$ -カロテン) から  $0.29$  (リコペン) まで] およびアルコールの摂取量 [ $r = 0.02$  ( $\alpha$ -カロテン) から  $0.25$  (リコペン) まで] との間に正の相関が認められた。また、逆相関関係が年齢 [ $r = -0.18$  ( $\alpha$ -カロテン) から  $-0.42$  (リコペン) まで] および体脂肪量 [ $r = -0.15$  (リコペン) から  $-0.29$  ( $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン)] との間で認められた。
- 健康閉経後女性からなる本集団において、血清カロテノイド濃度は年齢および体脂肪量の増加に伴って低下することが明らかになった。同濃度は、野菜・果物の摂取量が多く、アルコール摂取量が中等度で、また、教育レベルが高い女性で上昇することが明らかになった。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

2012

von Lintig J. Provitamin A metabolism and functions in mammalian biology. *Am J Clin Nutr*. 2012 Nov;96(5):1234S-44S. doi: 10.3945/ajcn.112.034629.

- ビタミンA欠乏症は、開発途上国における主要な公衆衛生上の問題の一つとされている。また、先進国のある部分の人口集団においてもビタミンAの摂取量が至適レベル以下であることを何件かの研究が示唆している。 $\beta$ -カロテンのようなプロビタミンAカロテノイドは、ヒトの食事におけるレチノイド（ビタミンAとその誘導体）の主要な供給源である。しかしながら、どの程度の $\beta$ -カロテン摂取が必要かつ安全であるかについては、依然として議論の余地が残されている。この不確かさの重大な要因の一つに、 $\beta$ -カロテンの生化学的及び分子的機序についての知見不足があげられる。
- 最近、プロビタミンA代謝の中心的存在が分子的に同定され、生化学的に特徴付けされた。ノックアウトマウスモデルでの研究から、 $\beta$ -カロテンの腸管吸収とレチノイドへの変換は、この過程を実際の体内のビタミンA要求量に見合うものとする負のフィードバック制御下にあることが明らかになった。これらの研究から、 $\beta$ -カロテンの変換は末梢組織で発生し、レチノイドに依存する生理学的過程に影響を及ぼしていることも明らかになった。
- さらに、以上の分析から、これらの化合物の病理学的な蓄積が疾病と関連するミトコンドリアと細胞のシグナル伝達経路に酸化ストレスを引き起こすことが明らかになり、カロテノイドの逆の健康効果についての可能な説明が与えられた。同定された遺伝子における遺伝子多型はヒトに存在し、カロテノイドの恒常性に変化をもたらしている。
- 本報では、 $\beta$ -カロテンの代謝の進歩した知見をレビューし、この重要な微量栄養素が健康と病気に果たす役割を理解するための分子フレームワークを提供したい。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

Azqueta A, Collins AR. Carotenoids and DNA damage. *Mutat Res*. 2012 May 1;733(1-2):4-13.

- カロテノイドは抗酸化性フィトケミカル類の中で最も有名で、野菜・果物に見出される健康増進特性に寄与していることが広く知られている。カロテノイドがもたらす作用に関する調査が、これまでに培養細胞、実験動物、ヒトといった異なるレベルで実施されてきた。
- 過去5年間に発表された報告を調べた結果、我々はビタミンAやプロビタミンAカロテノイド（カロテン類、 $\beta$ -クリプトキサンチン）がもたらす作用と非プロビタミンAカロテノイド（リコペン、ルテイン、アスタキサンチン、ゼアキサンチン）がもたらす作用との間に明白な差異が存在することを見出した。
- 後者については、ほとんど変わることなく内因性あるいは外因性物質により誘導されたDNA損傷からの防御が報告されている一方、プロビタミンAカロテノイドについ

ては、その作用において多種多様性を見せ、時に防衛的に働いたり、時に DNA 損傷を増大させたりする。

- 損傷を悪化させる傾向は主として高濃度条件下で観察され、これらのカロテノイドのプロオキシダント作用が原因している可能性がある。

Key ingredients: carotenes,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene, lutein, astaxanthin, zeaxanthin

## 2011

### Engelmann NJ, Clinton SK, Erdman JW Jr. Nutritional aspects of phytoene and phytofluene, carotenoid precursors to lycopene. *Adv Nutr (Bethesda)*. 2011 Jan;2(1):51-61.

- トマトの消費量、血清・組織中のリコペン（LYC）レベルと何種類かの癌や心血管疾患を含む慢性疾患のリスクとの間に逆の関係が存在することが疫学調査で示唆されている。
- トマトに存在する赤色のカロテノイドである LYC は健康利益を媒介する生物活性の高いカロテノイドであると考えられているが、トマトには他に前駆体としての無色カロテノイド、フィトエン（PE）とフィトフルエン（PF）も相当量存在している。
- PE と PF はトマト製品やトマト抽出物からヒトの体内に容易に吸収される。カロテノイド吸収に関する動物モデルで、PE と PF の何種類かの組織への選択的蓄積が示唆されている。
- 食品中の濃度と比較して血清・組織中で検出された PE と PF のかなり高い濃度から、これらの化合物の吸収あるいは代謝が LYC のそれとは異なっている可能性のあることが示唆されている。
- *in vitro*, *in vivo* 両方の実験研究から PE と PF は生物活性を示すことが示唆されているが、それらのヒトに及ぼす影響については殆ど知られていない。
- トマトの細胞培養から同位体標識した PE、PF、LYC トレーサを作製する方法により、トマトにおいて顕著な存在が認められるこれら 3 種類のカロテノイドの異なる生物活性と代謝、また、それらがいかんして健康に影響を及ぼし得るかについてさらなる理解を深めるユニークなツールがもたらされた。

Key ingredients: phytoene, phytofluene, lycopene

## 2009

### Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M. Synergistic interaction of cigarette smoking and alcohol drinking with serum carotenoid concentrations: findings from a middle-aged Japanese population. *Br J Nutr*. 2009 Oct;102(8):1211-9.

- 喫煙者あるいは飲酒者では血清中のカロテノイド濃度が低いことがこれまでの研究から明らかにされているが、喫煙及び飲酒と血清カロテノイドの相互作用については殆ど知られていない。本研究で喫煙と飲酒が血清カロテノイド濃度を相乗的に低下させるとする仮説の検証を行った。静岡県三ヶ日町で健康診断を受けた合計 1,073 人（男性 357 人、女性 716 人）の被験者が試験に参加した。
- アルコール摂取量（非飲酒者、1 日 1 g 未満の軽度飲酒者、1 g 以上 25 g 未満の中等度～重度飲酒者、25 g 以上）と喫煙状況（非喫煙者、現在喫煙者）に従って参加者を 6 群に割り付けた。6 種類のカロテノイド（リコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ゼアキサンチン）の食事からの摂取量と血清濃度について、各群内で横断的に評価を行った。
- 全てのカロテノイドの食事からの摂取量は、年齢と性別について調整した後、6 群間で差異は認められなかった。非飲酒者における血清カロテノイド濃度について多変量で調整した平均値は、非喫煙者と現在喫煙者の間で差異は認められなかった。対照的に、血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの調整後の平均値は高アルコール摂取量の参加者で有意に低く、さらに飲酒者におけるこれら血清カロテノイドの低値は非喫煙者より現在喫煙者で顕著に現れた。中等度～重度飲酒者の血清リコペンは非飲酒者のそれより有意に低かったが、喫煙状況による影響は受けなかった。喫煙、飲酒のいずれも、ルテインとゼアキサンチンの血清濃度とは関連が認められなかった。
- これらの結果から、喫煙と飲酒は相乗的に  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの血清濃度を低下させる可能性のあることが示唆される。

Key ingredients: carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Miyashita K. Function of marine carotenoids. *Forum Nutr*. 2009;61:136-46.

- 海洋性カロテノイドをそれらの存在と化学的、生体機能的利益を基準に重要な生物活性化合物として評価しようとする取り組みがなされているが、これらのカロテノイドがヒトの健康に及ぼす影響に関する情報は相対的に少ないのが現状である。
- 海洋性カロテノイドの潜在的な有益効果について、とりわけ海の主要なカロテノイドとされるアスタキサンチンとフコキサンチンを対象に検討を行った。両方のカロテノイドとも、一重項酸化の消去とフリーラジカルの捕捉に起因する強力な抗酸化活性を有することが明らかにされている。
- 食事性抗酸化剤としてのカロテノイドの潜在的役割は、癌や炎症性疾患に対する予防効果の主たる機構の一つであることが示唆されている。しかしながら、その生物活性を抗酸化活性のみから説明することは困難であろう。
- フコキサンチンが有する特異的かつ新たな生体機能として抗肥満、抗糖尿病作用が見出された。フコキサンチンは白色脂肪組織（WAT）において脂肪酸酸化と熱産生を引き起す WAT ミトコンドリア内の脱共役タンパク質 1 発現を誘発することが、ニュートリゲノミクス研究で明らかにされた。
- フコキサンチンは、実験動物の WAT における腫瘍壊死因子- $\alpha$  のダウンレギュレーションによって、少なくとも部分的にインスリン耐性を改善し、血糖値を低下させることが明らかにされている。
- 従って、フコキサンチンが特定の生体分子に及ぼす固有な調節機能には特徴的な化学構造が関与しているようである。その化学構造はそこに含まれるポリエンの長さ、末端基の性質、種々の置換基によって相違が認められる。
- 抗肥満作用発現に関与しているカロテノイドのキー構造は、アレン結合と二つの水酸基を含むポリエン発色団が存在するカロテノイドの末端にあることが示唆されている。

Key ingredients: astaxanthin, fucoxanthin

## 2008

### Farwell WR, Michael Gaziano J, Norkus EP, Sesso HD. The relationship between total plasma carotenoids and risk factors for chronic disease among middle-aged and older men. *Br J Nutr*. 2008 Mar 12:1-7.

- 個々の血漿カロテノイドと種々の慢性疾患との関連性が明らかにされているが、血漿中の総カロテノイドと慢性疾患の危険因子との関係については殆ど知られていない。
- Physicians' Health Study において、CVD と癌を認めない 492 人の男性を対象に、血漿総カロテノイド（ $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、ゼアキサンチン、ルテイン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの合計）と慢性疾患リスクを予測する広範な種類の因子との間の関係について調査を行った。
- 血漿総カロテノイドについてのパラメーター推定値（95% CI）と OR（95% CI）を計算するために、多変量線形回帰とロジスティック回帰による分析を行った。線形回帰モデルでは、BMI、高血圧、アルコール摂取、脂質に関する各指標の血漿濃度、 $\alpha$ -トコフェロールによって血漿総カロテノイドが有意に予測された。
- 慢性疾患の複数の危険因子について調整したとき、中央値と同じかそれ以上の血漿総カロテノイド濃度（ $\geq 1.301 \mu\text{mol/l}$ ）の場合の OR は、ロジスティック回帰

分析により以下の因子と統計上有意であることが明らかになった。

- すなわち、現在喫煙 (OR: 0.21; 95% CI: 0.06~0.77) 、1週間のアルコール摂取量 (OR: 2.30; 95% CI: 1.06~4.99) 、1日のアルコール摂取量 (OR: 2.46; 95% CI: 1.29~4.67) 、総コレステロール 100 mg/l 毎の増加 (OR: 0.73; 95% CI: 0.58~0.91) 、LDLコレステロール (OR: 1.48; 95% CI: 1.17~1.89) 、HDLコレステロール (OR: 1.58; 95% CI: 1.26~1.99) 、細胞間接着分子-1 100 mg/ml 毎の増加 (OR: 0.70; 95% CI: 0.53~0.93) 、 $\alpha$ -トコフェロール 10  $\mu$ mol/l 毎の増加 (OR: 1.33; 95% CI: 1.12~1.57) 。
- ライフスタイルと臨床にかかわる殆どの危険因子が血漿総カロテノイド濃度と関連していないようであるが、血漿脂質や  $\alpha$ -トコフェロールのようなバイオマーカーの濃度とは強く関連している可能性がある。

Key ingredients: total carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin,  $\alpha$ -tocopherol

## 2007

### Kant AK, Graubard BI. Ethnicity is an independent correlate of biomarkers of micronutrient intake and status in American adults. *J Nutr.* 2007 Nov;137(11):2456-63.

- 食事は健康状態において認知されている民族的、社会経済的差異に介在する因子の一つとなる可能性がある。栄養的曝露に関するバイオマーカーは、食事調査でバイアスがかかった自己報告への依存を回避し、民族・社会経済的水準と関連した食事摂取状況の差異を客観的に評価することを可能にする。
- NHANES III (n=13,113) と NHANES 1999-2002 (n=7,246) から得られたデータを用いて、米国成人において推定される公衆衛生上重要な栄養素 (ビタミン C, D, E, 葉酸、カロテノイド、セレンウム、フェリチン) の血清中濃度と人種、学歴、所得との差異について評価を行った。共変量を調整するために多重回帰法を、また、これらの関連性を検査するために complex survey design を用いた。
- 学歴と所得について調整した後、血清中の  $\beta$ -クリプトキサンチンとルテイン+ゼアキサンチン濃度は、非ヒスパニック系白人より非白人で高かった (p<0.0001) 。非ヒスパニック系白人では、非ヒスパニック系白人より血清中のビタミン C, D, 葉酸、セレンウム濃度が低かった。(女性におけるビタミン D, 葉酸、フェリチンを除く) メキシコ系米国人のバイオマーカープロフィールは、非ヒスパニック系白人と同等か、それよりも良好であった。
- バイオマーカーの平均濃度と人種との関連は、それらと限界濃度リスクにある集団の割合との関連と概して類似していた。学歴は何種類かのカロテノイドとビタミン C の血清中濃度に関する独立した正の予測因子であることが明らかになった (p < or = 0.01) 。学歴と所得の両方とも、男性においてビタミン C の限界濃度リスクに関する独立した逆の予測因子であった (p < or = 0.003) 。
- 結果の幾つかは、所得、人種、学歴と関連するより強い独立した予測因子であることが明らかになった。何種類かの微量栄養素の摂取状況における人種差は学歴と所得について調整した後も存続し、人種特異的な栄養介入の重要性が示唆された。

Key ingredients: carotenoids, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, vitamin D, vitamin E, folate, vitamin C, selenium, ferritin

### Stimpson JP, Lackan NA. Serum carotenoid levels vary by marital status. *J Am Diet Assoc.* 2007 Sep;107(9):1581-5.

- 婚姻の状態による血清カロテノイド濃度の差を調査するのが本研究の目的である。Third National Health and Nutrition Examination Survey における 18 歳以上の参加者 16,597 人を対象に横断研究を設計した。
- 主要な評価項目は、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン、総カロテノイドの血清中の濃度とした。年齢、人種/民族性、就学年数、家計、BMI、アルコール摂取、身体活動、血清コチニン濃度、血清コレステロール値、ビタミン・ミネラルのサプリメントの利用について、性別・年齢ごとに調整した後の血清カロテノイド濃度と婚姻状況の関連をモデル化するために多変量直線回帰を用いた。
- 男性参加者では、結婚歴のない男性が既婚男性と比べて低濃度の総カロテノイド (平均: 66.16  $\mu$ g/dL; p=0.05) 、ルテイン・ゼアキサンチン [平均: 15.57  $\mu$ g/dL (0.27  $\mu$ mol/L) ; p=0.01] 、リコペン [平均: 24.28  $\mu$ g/dL (0.45  $\mu$ mol/L) ; p=0.00] と関連を示した。
- 離婚歴のある男性は、既婚男性と比べて低濃度のリコペン [平均: 24.23  $\mu$ g/dL (0.45  $\mu$ mol/L) ; p=0.00] と関連を示した。妻を亡くした男性は、既婚者と比べて低濃度の  $\alpha$ -カロテン [平均: 2.47  $\mu$ g/dL (0.05  $\mu$ mol/L) ; p=0.02] 、 $\beta$ -カロテン [平均: 11.52  $\mu$ g/dL (0.21  $\mu$ mol/L) ; p=0.04] 、リコペン [平均: 25.15  $\mu$ g/dL (0.47  $\mu$ mol/L) ; p=0.04] と関連を示した。
- 女性参加者では、夫を亡くした女性が既婚女性と比べて低濃度の総カロテノイド (平均: 62.72  $\mu$ g/dL; p=0.01) 、 $\alpha$ -カロテン [平均: 1.85  $\mu$ g/dL (0.03  $\mu$ mol/L) ; p=0.01] 、 $\beta$ -カロテン [平均: 11.57  $\mu$ g/dL (0.22  $\mu$ mol/L) ; p=0.03] 、ルテイン・ゼアキサンチン [平均: 17.50  $\mu$ g/dL (0.31  $\mu$ mol/L) ; p=0.05] と関連を示した。
- 血清カロテノイド濃度は婚姻状態に変化し、妻を亡くした男性と夫をなくした女性でカロテノイド濃度の低下リスクが最大になると結論付けられた。

Key ingredients: total carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein/zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larranaga N, Martinez C, Navarro C, Quiros JR, Sanchez MJ, Tormo MJ, Gonzalez CA. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1634-42.

- 野菜・果物を豊富に含む食事を摂取しているヒトは、それらの食品が乏しい食事を摂取しているヒトと比べて何種類かの慢性疾患の発生とそれによる死亡率のリスクが低いことが疫学データから示唆されている。このような結果は、植物性食品に含まれる抗酸化性の微量栄養素に起因しているといわれている。野菜・果物と他の植物性食品の消費量及び食事由来のビタミン C、ビタミン E、カロテノイドの摂取量と死亡率の関係を評価するために本研究を設計した。
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition におけるスペイン人コホートを対象に前向き研究を実施した。6年半の追跡期間中、30歳から69歳まで 41,358 人の被験者のうち 562 人が死亡した。食事因子と全死亡率との関係を評価するために、比例ハザードモデルによる回帰分析を用いた。
- 年齢、性別、何種類かの可能な交絡因子について調整を行った後、消費量が最も低い四分位に対する最高分位のハザード比は、生鮮果物で 0.79 (95% CI: 0.62~1.0; p=0.029) 、根菜類で 0.72 (0.56~0.91; p=0.006) 、果菜類 (例、植物の「果実」部を含んでいる野菜、種子類) では 0.77 (0.60~0.98; p=0.015) であった。
- 抗酸化栄養素に対応する数値は、ビタミン C が 0.74 (0.58~0.94; p=0.009) 、プロビタミン A として働くカロテノイドが 0.68 (0.53~0.87; p=0.006) 、リコペンが 0.65 (0.51~0.84; p=0.001) であった。ビタミン C とプロビタミン A の効果については、植物性食品における総抗酸化能について調整した後に消失した。
- 生鮮果物、根菜類、果菜類の高摂取は死亡率低下との関連が認められ、おそらく、それらの食品に高濃度のビタミン C、プロビタミン A カロテノイド、リコペンが含まれている結果と考えられる。抗酸化能はアスコルビン酸とプロビタミン A の影響を部分的に説明している可能性があるが、リコペンとの関連性については説明していないようである。

Key ingredients: provitamin A carotenoids, lycopene, ascorbic acid

### Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res.* 2007 Mar;55(3):207-16.

- 酸化ストレスは慢性疾患リスクの重要な寄与因子の一つである。食事指針では、癌、心血管疾患、骨粗しょう症、糖尿病のようなヒトで発生する疾病と戦うために野菜・果物の消費増加が推奨されている。

- 野菜・果物は、酸化ストレスによる損傷作用を緩和する抗酸化性フィトケミカル類の良好な供給源とされている。種々の食品彩色に関与しているフィトケミカルのグループであるカロテノイドは、ヒトでの疾病予防と健康維持に果たす重要な役割が認められている。
- 強力な抗酸化剤であること以外に、何種類かのカロテノイドでは食事性ビタミン A に寄与していることも明らかにされている。複数の慢性疾患の予防に果たすフィトケミカルの有益な役割を裏づける科学的根拠が存在する。
- カロテノイドの化学的性質が広範に研究されてきているが、それらの生体内利用率、代謝、生物学的機能については調査が始まったばかりである。最近のカロテノイドに対する関心は、ヒトの健康に果たすリコペンの役割に集中している。他の何種類かのカロテノイドとは異なり、リコペンにはプロビタミン A としての特性は存在しない。不飽和化された性質から、リコペンは強力な抗酸化剤かつ一重項酸素消去剤であると考えられている。
- 本稿ではカロテノイド、その中でもとりわけリコペンがヒトの健康に果たす役割について検討を行いたい。

Key ingredients: carotenoids, lycopene

## 2006

### Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res.* 2006;51:99-164.

- 酸化ストレスは現在では、癌、心血管疾患、骨粗しょう症、糖尿病を含む何種類かの慢性疾患の原因における重要な発生病因とされている。抗酸化剤は、酸化ストレスが細胞に及ぼす損傷作用を緩和する上で重要な役割を果たしている。近年、カロテノイド系の抗酸化剤であるリコペンに相当高い科学的関心が寄せられている。
- 疫学、組織培養、動物モデルでの研究から、慢性疾患予防におけるリコペンの役割を裏づける確かな証拠が得られている。疫学的観察を確認し、疾病予防におけるリコペンの作用機構を理解するために、ヒトでの介入試験が現在行われているところである。
- ヒトの健康におけるリコペンの役割について一層の理解を得るために、本章ではその化学的性質、生物学的利用能、代謝、前立腺癌や他の標的臓器における癌の予防に果たす役割、及び心血管疾患、骨粗しょう症、高血圧、男性不妊における役割について概説する。
- 本分野における将来の研究の指針として、癌と最も関連のある分子マーカーについても考察する。地球規模でみたリコペンの摂取レベル、提案されている摂取レベル、将来の研究動向のレビューを行い、本章の結論とした。

Key ingredient: lycopene

## 2004

### Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Lutein and zeaxanthin and their potential roles in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2004 Dec;23(6 Suppl):567S-587S.

- ルテインとゼアキサンチンは、濃緑色の葉菜や卵黄中に特に豊富に見出されるキサントフィル類に属するカロテノイドである。これらのカロテノイドは組織中に広範囲にわたって分布しており、眼の組織では水晶体と網膜黄斑部に存在する主要なカロテノイドである。
- キサントフィルの摂取量あるいはその状態と白内障及び加齢黄斑変性との間に逆の関連が存在することを示す疫学研究は、これらの化合物が眼の組織において保護的役割を果たしている可能性があることを示唆している。幾つかの観察研究はまた、これらのキサントフィルにある種の癌、とりわけ乳癌と肺癌のリスク減少に役立つ可能性のあることを明らかにしている。新たに行われた研究は、ルテインとゼアキサンチンが心臓病や卒中の予防に寄与している可能性があることも示唆している。
- ルテインとゼアキサンチンがこのような病気の予防に果たす役割を裏づける証拠について、特に生物学的利用能、代謝、介入するバイオマーカーと臨床転帰との間の用量反応関係について行われるヒトでの試験を進展させ続けると同時に、キサントフィルを豊富に含む食品の摂取の奨励が現行の食事指針と一致していることに注目するだけの価値はあるであろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2003

### Sundram K, Sambanthamurthi R, Tan YA. Palm fruit chemistry and nutrition. *Asia Pacific J Clin Nutr.* 2003;12(3):355-62.

- パーム (アブラヤシ *Elaeis guineensis*) の果肉には、パーム油及びパルミチン酸とオレイン酸が豊富な半固体の脂肪、並びにビタミン E (トコフェロール類とトコトリエノール類)、カロテノイド及びフィトステロールのような脂溶性の微量成分が存在している。最近の技術革新により、パームの搾油後の廃物から水溶性の抗酸化物質を回収、濃縮することが可能になった。これらの抗酸化物質は、フェノール酸とフラボノイドの濃度が高いことを特徴としている。これらの天然成分は食品ならびにニュートラシューティカル業界に新たな挑戦の機会をもたらしている。
- パーム油に豊富に含まれている飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸は、マーガリン、ショートニング、フライ油のような固体の脂肪に含まれるトランス酸の含量をゼロにしようとする最近の食事に関する勧告を考慮すれば、実際にプラスに変わってきている。パーム油を他の油脂と組み合わせて利用することは、最近の食事に関する勧告を満たすことのできる新世代の油脂製品の開発を容易にしてくれるであろう。
- 広範な天然パーム油のフラクションは物理化学的特徴を異にし、その中で最も顕著なものがカロテノイド高含有のレッドパーム油である。パーム由来のビタミン E (トコフェロール 30%、トコトリエノール 70%) は、その栄養と健康上の特性が広範囲にわたって研究されている。その特性には、抗酸化活性、コレステロール低下作用、抗癌作用、アテローム性動脈硬化に対する保護作用などが含まれる。これらは主としてトコトリエノールの含量に起因している。
- パームフルーツの中果皮は深紅の油をもち、そこには 700~800 ppm のカロテノイドが含まれている。β-カロテンが豊富に含まれるパーム油は、ビタミン A 欠乏症のリスクにある母集団において、その予防に果たす可能な役割を評価するための食事介入試験で用いられてきた。
- 多数の疫学的研究により、ビタミン A とカロテノイドの食事からの摂取あるいは血中濃度と癌リスクとの間の逆相関及びそれらの化合物の抗癌作用が立証されている。これらのデータは、癌のさらに広範囲に及ぶ部位がカロテノイドによって影響を受ける可能性があることを示している。
- パームカロテノイドに関してこれまで得られた研究結果から全体的に見て、天然のパーム油に存在するカロテノイドのブークには癌に対して有望な化学予防活性をもたらす可能性があるという結論に至るであろう。

Key ingredients: palm oil, carotenoids, vitamin E

## 1999

### Tucker KL, Chen H, Vogel S, Wilson PW, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ. Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with plasma carotenoid concentrations in an elderly population. *J Nutr.* 1999 Feb;129(2):438-45.

- 野菜・果物及びカロテノイドの豊富な摂取は、さまざまな慢性疾患のリスク低下と関連性が認められている。それ故に、これらの摂取量を評価する食事調査の有効性を試験することは重要である。
- Willett らが行った 126 品目の食物摂取頻度調査に対する回答結果から計算した 5 種類のカロテノイドの摂取量を、対応する生化学的指標によって比較した。被験者は、Framingham Heart Study に参加した 67 歳から 93 歳までの女性 346 人と男性 201 人を対象とした。
- 未調整の相関関係は、女性間のほうが男性間よりも強く認められた。すなわち、α-カロテンではそれぞれ 0.33 と 0.18、β-カロテンでは 0.36 と 0.25、β-クリプトキサンチン

- ンでは 0.44 と 0.32、リコペンでは 0.35 と 0.21、ルテイン+ゼアキサンチンでは 0.27 と 0.10 であった。
- 年齢、エネルギー摂取量、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、血漿コレステロール濃度、喫煙有無について調整を行うと、女性と男性の間の差は減少した。すなわち、α-カロテンで 0.30 と 0.28、β-カロテンで 0.34 と 0.31、β-クリプトキサンチンで 0.45 と 0.36、リコペンで 0.36 と 0.31、ルテイン+ゼアキサンチンで 0.24 と 0.14 であった。
  - 個々のカロテノイド摂取量について調整後の平均血漿濃度を五分位数でプロットした結果、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチンについては、食物摂取に対する女性の反応性は男性と比べて明らかに強いことが明らかになったが、リコペン、ルテイン+ゼアキサンチンでは血液-食事の関係は類似していた。
  - 報告された野菜・果物の 1 日摂取量は、女性間では血漿中の β-クリプトキサンチンと β-カロテン、男性間では α-カロテンと β-カロテンの濃度と最も強い相関関係が認められた。
  - 最も低い相関関係を示し、なおかつ男性参加者では有意差が認められなかったルテイン+ゼアキサンチンを除いては、この食物摂取頻度調査は、高齢者におけるカロテノイドの摂取状況について妥当な順位を示し、β-クリプトキサンチンとの最も強い相関関係を明らかにした。男性間のこれらの関連性を明確にするためには、交絡因子の適切な調整が必要とされる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin

1998

**Gellenbeck KW. Carotenoids: more than just beta-carotene. Asia Pacific J Clin Nutr. 1998;7(3/4):277-81.**

- ヒトの食事に含まれる野菜・果物には、植物中で確認されている 600 種類以上のカロテノイド色素が存在する。β-カロテンに関する研究を旗頭に、研究者はヒトの体内におけるこれら化合物の代謝についてより多くのことを学んできている。研究は現在 β-カロテンを超えて、ヒトの食事に見出される全ての色素について起っている事柄を理解する取り組みにまで広がりをみせている。
- この論評では、補給による効果はもとより、ヒト血清中に見出されるカロテノイドに関する研究結果についても調査した。β-カロテンと肺癌の罹患率に関して近年行われた大規模介入試験の結果がもたらした混乱は、β-カロテンの用量と供給源（合成か天然か）の問題を特に際立たせた。これらの研究結果は、食事に含まれる広範囲のカロテノイドの重要性を強調し、また現在市販されている栄養補助食品にも関連していると考えられる。

Key ingredients: carotenoids, β-carotene

1997

**Khachik F, Nir Z, Ausich RL, Steck A, Pfander H. Distribution of carotenoids in fruits and vegetables as a criterion for the selection of appropriate chemopreventive agents. In: Yoshikawa T, Ohigashi H, eds. Food Factors for Cancer Prevention. Tokyo: Springer-Verlag; 1997:204-8.**

- 一般の野菜・果物には約 40~50 種類のカロテノイドが含まれている。カロテノイドを含有する野菜・果物は、緑色、黄～赤色、黄～橙色の三つのグループに分類することができる。緑色の野菜・果物に存在するカロテノイドは、エポキシ化カロテノイド (carotenoid epoxides)、ルテイン、α-カロテン、β-カロテンが占めている。黄～赤色のグループは主に、リコペン、ニューロスポレン、γ-カロテン、ζ-カロテン、α-カロテン、β-カロテン、フィトフルエン、フィトエンなどの炭化水素カロテノイドを含んでいる。黄～橙色の野菜・果物は、他の二つのカテゴリーに存在するカロテノイドに加え、カロテノール脂肪酸エステルをはじめとする複合カロテノイドの混合物を含んでいる。
- ささまざまな食品調製が一般の野菜・果物に含まれるカロテノイドの定性的、定量的な分布に及ぼす影響を述べ、ヒト血清中におけるこれら化合物の吸収と相対存在量に基づいて、化学予防剤としてのカロテノイド混合物の選択アプローチを検討した。
- カロテノイド豊富な野菜・果物の高摂取を癌の発生リスク減少と関連づけた疫学調査を解釈する場合、この保護作用が β-カロテンのみに起因していると考えられるべきではない。全ての食事性カロテノイド、とりわけ血清カロテノイドの複合的な保護作用をより良く理解するために、ヒトでの試験を行う必要がある。このような試験には、ヒト血清中の分布に最も酷似したカロテノイドの組合せを必ず提供してくれる野菜と果物の混合物を含むべきであろう。

Key ingredients: food carotenoids, lycopene, lutein

## 抗酸化活性 Antioxidant activity

2014

**Riso P, Del Bo' C, Vendrame S, Brusamolino A, Martini D, Bonacina G, Porrini M. Modulation of plasma antioxidant levels, glutathione S-transferase activity and DNA damage in smokers following a single portion of broccoli: a pilot study. J Sci Food Agric. 2014 Feb;94(3):522-8. doi: 10.1002/jsfa.6283.**

- ブロッコリは、抗酸化作用を及ぼし、酸化的損傷を低減する可能性のある生物活性化合物（すなわち、グルコシノレート、カロテノイド、ビタミン C、葉酸）の豊富な供給源である。本パイロット試験の目的は、ブロッコリの消費がカロテノイド、ビタミン C および葉酸の吸収、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の活性、並びに酸化的に誘導された DNA 損傷に及ぼす影響について、男性喫煙者を対象に検討を行うことにある。
- 10 人の健康被験者が一人分の蒸したブロッコリ (250 g) を調理したパスタと一緒に消費した。ベースライン時、消費後 3 時間、6 時間および 24 時間に採血を行った。
- ブロッコリ消費後 3 時間に血漿中のビタミン C と葉酸の濃度が (それぞれ、+37%、70%)、6 時間に β-カロテンの濃度が (+8%) 有意に上昇した (p ≤ 0.01)。ブロッコリ消費後 6 時間に血漿中の GST 活性に変調が生じた。ブロッコリ消費後 24 時間に GSTM1 陽性遺伝子型被験者の末梢血単核細胞中の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 誘導 DNA 損傷レベルが有意に低下した (-18%; p ≤ 0.01)。この低下は、GSTM1 変異 (null) 遺伝子型被験者では認められなかった。
- 一人分のブロッコリの摂取は、健康喫煙者における血漿中の抗酸化レベルの上昇、GST 活性の変調、および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 誘導 DNA 損傷に対する細胞の耐性の改善をもたらすことが明らかになった。これらの結果は、定期的に野菜・果物を消費することの重要性を支持している。

Key ingredients: carotenoids, vitamin C, folate, GST

2013

**Choi SK, Seo JS. Lycopene supplementation suppresses oxidative stress induced by a high fat diet in gerbils. Nutr Res Pract. 2013 Feb;7(1):26-33. doi: 10.4162/nrp.2013.7.1.26.**

- リコペン補給が抗酸化系に及ぼす影響について、高脂肪食を摂取させた Mongolian gerbil (スナネズミ) を対象に、脂質過酸化レベル、グルタチオン含量および抗酸化酵素活性の分析により調査した。
- スナネズミを次の各実験食で 6 週間飼育した。通常食 (NC)、リコペン 0.05% 添加通常食 (NL)、高脂肪食 (HF)、およびリコペン 0.05% 添加高脂肪食 (HFL) である。
- リコペンの栄養素補充により、通常食または高脂肪食を摂取させたスナネズミの肝臓リコペン濃度が上昇した (p < 0.05)。肝臓および赤血球の脂質過酸化物質濃度が高脂肪食を摂取させたスナネズミで上昇したのに対し、リコペン補給は肝臓および赤血球の脂質過酸化物質濃度を低下させた (p < 0.05)。

- 肝臓中の総グルタチオン含量は、NC 群より NL 群で高くなった ( $p < 0.05$ )。血漿中の総抗酸化状態は、非リコペン補給群と比べてリコペン補給後に上昇した ( $p < 0.05$ )。肝臓中のカタラーゼ活性は、食事性リコペン補給後に上昇した ( $p < 0.05$ )。
- 肝臓中のスーパーオキシドジスムターゼ活性はリコペン補給後不変のままであったが、赤血球中のスーパーオキシドジスムターゼ活性は NC 群と比べて NL 群で上昇した ( $p < 0.05$ )。グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性は、NC 群と比べて NL 群で上昇した ( $p < 0.05$ )。
- 肝臓と赤血球におけるグルタチオンペルオキシダーゼ活性は、HF 群と比べて NL 群で有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。肝臓中のグルタチオンレダクターゼ活性は、NC 群と比べて NL 群で上昇した ( $p < 0.05$ )。
- これらの結果から、リコペンの補給には高脂肪食と関係した酸化ストレスによって誘発される慢性疾患の予防に効果をもたらす可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lycopene

## 2012

**Hakim IA, Harris RB, Garland LL, Cordova C, Mikhael DM, Chow HH. Gender difference in systemic oxidative stress and antioxidant capacity in current and former heavy smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Dec;21(12):2193-200. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0820.**

- 男性より女性のほうが喫煙によって引き起こされる酸化障害に対して感受性が高くなる可能性のあることが何件かの研究によって示唆されているが、酸化障害に対する感受性の性差に果たす喫煙状況と抗酸化能の役割については十分な検討がなされていない。酸化障害と抗酸化能における性差を評価するために、化学予防試験に参加した現在及び過去ヘビースモーカー 146 人から得られたベースラインデータをもとに横断解析を実施した。酸化的 DNA・脂質損傷について、それぞれ、尿中の 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8OHdG) と 8-イソプロスタグランジン F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) により評価した。抗酸化能を評価するために、赤血球の抗酸化酵素と血清の脂溶性抗酸化剤を測定した。
- 女性喫煙者では 8OHdG と 8-iso-PGF<sub>2α</sub> のレベルが男性喫煙者よりはるかに高かったが、その性差は現在喫煙者 (CS) においてのみ有意であった。赤血球の抗酸化酵素において性差は認められなかったが、女性 CS で抗酸化酵素が顕著に低くなるか、あるいは低くなる傾向にあった。女性喫煙者では、男性喫煙者より血清 β-カロテンのレベルが高かった。酸化障害のバイオマーカーは、抗酸化酵素と有意な相関を示さなかった。尿中 8OHdG は、脂溶性抗酸化剤と有意な相関を示さなかった。尿中 8-iso-PGF<sub>2α</sub> と何種類かの血清カロテノイドとの間に逆相関関係が認められた。女性 CS では、血清中の脂溶性抗酸化剤レベルが高かったにもかかわらず、酸化障害の程度が大きいたことが明らかになった。女性 CS における赤血球の抗酸化酵素レベルの低値が酸化障害の程度増大に寄与している可能性がある。
- インパクト：本研究は、酸化障害を低減する介入で適切な高リスク集団を、また、喫煙者を対象とした臨床試験で適切なバイオマーカーを特定するのに役立つ可能性がある。

Key ingredient: β-carotene

**Takashima M, Shichiri M, Hagihara Y, Yoshida Y, Niki E. Capacity of fucoxanthin for scavenging peroxy radicals and inhibition of lipid peroxidation in model systems. *Free Radic Res.* 2012 Nov;46(11):1406-12. doi: 10.3109/10715762.2012.721542.**

- カロテノイドは、フリーラジカルを捕捉し、一重項酸素を消去することにより生理的抗酸化物質としての役割を果たしている。フコキサンチンは、食用褐藻中に豊富な存在が認められるカロテノイドの一つである。カロテノイドのフリーラジカル捕捉能の評価は広範囲に渡る研究のテーマとなっているが、一貫性のある結果は得られていない。
- 本研究では、フコキサンチンについて、脂質過酸化の連鎖伝達種であるペルオキシラジカルの捕捉能を α-トコフェロールがペルオキシラジカル誘発フコキサンチン崩壊に及ぼす影響の定量的測定から評価を行った。
- ヘプタン溶液では α-トコフェロールが 7.1 倍以上フコキサンチンより反応性が高かったが、興味深いことに、メタノール溶液中ではフコキサンチンが α-トコフェロールより 1.6 倍高い反応性を示すことが明らかになった。SDS ミセルにおけるフコキサンチンと α-トコフェロールの相対的な反応性は、ペルオキシラジカル生成部位に依存的であった。フコキサンチンによる脂質過酸化抑制効果は、α-トコフェロールよりはるかに低いことが明らかになった。

Key ingredients: α-tocopherol, fucoxanthin

**Santos SD, Cahú TB, Firmino GO, de Castro CC, Carvalho LB Jr, Bezerra RS, Filho JL. Shrimp waste extract and astaxanthin: rat alveolar macrophage, oxidative stress and inflammation. *J Food Sci.* 2012 Jul;77(7):H141-6. doi: 10.1111/j.1750-3841.2012.02762.x.**

- アスタキサンチンは、抗酸化特性と抗炎症特性を有するカロテノイドであることが知られている。本研究では、エビ由来アスタキサンチンがラット肺マクロファージにおけるスーパーオキシド (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、一酸化窒素 (NO)、腫瘍壊死因子 α (TNF-α) の産生を調節するかについて検討を行った。
- ホルボルミリストートアセートとリポ多糖によって酸化作用を誘発した。エタノール 1%、ジメチルスルホキシド 0.5% の存在下でそれぞれ 43.5 μg/mL の用量を投与したスーパーオキシドジスムターゼ、ブチルヒドロキシルエン、市販のアスタキサンチン、N-nitric-L-arginine methyl ester、あるいは L-カナバニンで処理の比較を行った。
- MTT アッセイにより全ての処理で細胞生存性が維持され、また、エビ抽出物では肺マクロファージが 168%まで増加することが明らかになった。エビ抽出物と市販のアスタキサンチンは O<sub>2</sub><sup>-</sup> と NO 両方のフリーラジカルの発生に対して抑制効果を及ぼした一方、エビ由来精製アスタキサンチンは NO 特異的であった。TNF-α の分泌は NO 産生と相関を示したが、この相関関係において、エビ抽出物は TNF-α を完全に阻害することが明らかになった。
- これらの所見に照らして、本研究で実証された抗酸化作用から、エビ抽出物は抗酸化活性と抗炎症活性を伴った生理活性物質の有望な供給源と見なされる可能性が示唆される。
- 実際の応用：エビ廃物の加水分解プロセスは、エビ処理に経済価値を付加する生理活性物をもたらす、それは、主としてニュートラシューティカルと動物飼料の産業における利用可能性によるものである。

Key ingredient: astaxanthin

**Wang Y, Yang M, Lee SG, Davis CG, Kenny A, Koo SI, Chun OK. Plasma total antioxidant capacity is associated with dietary intake and plasma level of antioxidants in postmenopausal women. *J Nutr Biochem.* 2012 Dec;23(12):1725-31. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.12.004.**

- 血漿中の総抗酸化能 (TAC) 上昇は、野菜・果物の高消費と関連のあることが明らかにされている。しかしながら、血漿中の TAC が食事由来の抗酸化剤の摂取量と血漿中の個々の抗酸化剤レベルを反映しているかに関する入手可能な情報には限りがある。本研究の目的は、3 種類の異なる測定法を用いて、血漿中の TAC が食事性抗酸化剤の摂取量と血漿中の抗酸化状態を効果的に予測できるかを評価することにある。
- 過体重の健康閉経後女性 40 人を募り、食事と血漿中の抗酸化状態を評価するために、7 日間の食事記録と 12 時間絶食血液サンプルを収集した。血漿 TAC は、ビタミン C 当量抗酸化能 (VCEAC)、血漿での第二鉄還元能 (FRAP)、酸素ラジカル吸収能 (ORAC) アッセイにより測定した。
- VCEAC で測定した TAC 値は FRAP と高い相関を示し ( $r = 0.79, p < 0.01$ )、また、ORAC とは中等度の相関を示した ( $r = 0.34, p < 0.05$ )。Pearson 相関係数による解析から、VCEAC と ORAC で測定した TAC 値は、血漿中の尿酸 (VCEAC:  $r = 0.56$ ; ORAC:  $r = 0.49$ ) 及び総フェノール類 (VCEAC:  $r = 0.63$ ; ORAC:  $r = 0.36$ ) と正の相関関係にあることが明らかになった。しかしながら、FRAP で測定した TAC 値は尿酸とのみ相関が認められた ( $r = 0.69$ )。多変量調整後、VCEAC で測定した血漿 TAC 値は、食事由来の γ-トコフェロール ( $p < 0.001$ )、β-カロテン ( $p < 0.05$ )、アントシアニン類 ( $p < 0.05$ )、フラボン類 ( $p < 0.05$ )、プロアントシアニン類 ( $p < 0.01$ ) 及び TAC ( $p < 0.05$ )、並びに血漿中の総フェノール類 ( $p < 0.05$ )、α-トコフェロール ( $p < 0.001$ )、β-クリプトキサンチン ( $p < 0.05$ )

及び尿酸 ( $p < 0.05$ ) と正の相関が認められた。

- 得られた所見から、VCEAC で測定した血漿 TAC は食事由来と血漿中の両方の抗酸化剤の状態を反映し、ORAC や FRAP より密接に血漿中の抗酸化レベルを示していることが明らかになった。

Key ingredients:  $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Harms-Ringdahl M, Jenssen D, Haghdoost S. Tomato juice intake suppressed serum concentration of 8-oxodG after extensive physical activity. Nutr J. 2012 May 2;11:29. doi: 10.1186/1475-2891-11-29.**

- DNA は正常な酸素代謝過程で自然に発生する活性酸素種 (ROS) に常時曝されている。ROS は脂質、タンパク質、DNA のような種々の細胞構成体に一時的、永続的な変異を引き起し、有害な影響をもたらしている可能性がある。食事性抗酸化剤の補給が酸化的な DNA 損傷を減少することを実証することで、このような補給が癌や加齢性疾患の予防に価値があることを示す証拠を提供することができるかもしれない。
- 本研究は、トマトジュースが非トレーニング被験者における広範な身体運動により誘発される ROS に対して防御作用を及ぼすかについて取り扱うために実施した。酸化ストレスマーカーの一つである 8-oxodG の血清レベルを改良した ELISA 法を用いてモニターした。介入は 15 人の健康な非トレーニング被験者を対象に行われ、被験者は自転車エルゴメーターによる最大パルスの 80% で 20 分間の身体運動を行った。血液サンプルを運動前と運動後 1 時間に採取した。本手順を 1 日 150 ml のトマトジュースを 5 週間摂取した後に繰り返し行い、続いてウォッシュアウト期間を 5 週間設け、さらに 5 週間トマトジュースの連日摂取を行った。
- 15 mg/日のリコペンに相当するトマトジュースの連日 5 週間にわたる摂取は、広範な身体運動後の血清 8-oxodG レベルを有意に低下させることが結果から明らかになった。
- これらのデータから、トマトジュースには潜在的な抗酸化効果があり、酸化ストレスによって誘発される ROS のレベル上昇を低下させる可能性のあることが強く示唆される。

Key ingredient: lycopene

**Böhm F, Edge R, Truscott TG. Interactions of dietary carotenoids with singlet oxygen ( $^1O_2$ ) and free radicals: potential effects for human health. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):27-30.**

- 食事性カロテノイドは、光合成生物、眼、皮膚に光保護をもたらすことが明らかにされている。その保護機構は、一重項酸素と有害なフリーラジカルの両方の消去に関与している。
- 一重項酸素を消去する機構とフリーラジカルから防御する機構はかなり異なっており、事実、何種類かの条件下で、フリーラジカルの消去は有益な抗酸化過程から有害な酸化促進状態へのスイッチとなり得る。さらに、皮膚の防護にはトマト豊富食由来の  $\beta$ -カロテンあるいはリコペンが、また、黄斑の保護にはヒドロキシル化カロテノイド (キサントフィル) のゼアキサンチンとルテインの関与が認められる。
- 一重項酸素とフリーラジカル、パルスレーザーと高速電子 (パルス放射線分解) によるそれらのカロテノイドとの相互作用、アミノ酸の可能な関与に関する時間分解研究を考察し、それらを (1) 抗酸化機構と酸化促進機構の推測、(2) 最も有効な一重項酸素消去剤の決定、(3)  $\beta$ -カロテンのような炭化水素カロテノイドよりはむしろキサントフィルによる眼の光保護に対する有益性の実証に用いた。

Key ingredients: hydroxyl-carotenoids

**Fiedor J, Sulikowska A, Orzechowska A, Fiedor L, Burda K. Antioxidant effects of carotenoids in a model pigment-protein complex. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):61-4.**

- 過酸化水素あるいはフェリシアン化カリウムによる化学的酸化に曝された光合成色素-タンパク質複合体モデルの安定性に及ぼすカロテノイドの影響について調査を行った。
- カロテノイド非含有複合体とカロテノイド含有複合体の酸化をアスコルビン酸の存在下あるいは非存在下で実施した。反応の進展について、吸光分光分析法と蛍光分光法を用いて観察を行った。
- カロテノイドは酸化に対する光合成複合体の安定性を顕著に増大させる可能性があり、また、それらの保護効果 (抗酸化作用) は酸化剤のタイプに依存していることが、得られた研究から明らかになった。

Key ingredients: carotenoids

**2011**

**Kim JS, Ahn J, Lee SJ, Moon B, Ha TY, Kim S. Phytochemicals and antioxidant activity of fruits and leaves of paprika (*Capsicum Annuum* L., var. special) cultivated in Korea. J Food Sci. 2011 Mar;76(2):C193-8. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01891.x.**

- 韓国で栽培されているグリーン、レッドパプリカ (GP, RP) とパプリカの葉 (PL) のフィトケミカル組成 (カロテノイド類、トコフェロール類、遊離糖類、L-アスコルビン酸、カプサイシノイド、フラボノイド) の分析を行った。80%エタノールにより GP, RP, PL からエタノール抽出物を得て、各フィトケミカルの抗酸化活性について ABTS 及び DPPH ラジカル捕捉作用測定から評価した。
- RP でカプサンチンと L-アスコルビン酸の含量が最も高いことが明らかになった (それぞれ、 $58.33 \pm 3.91$ ,  $1,987.25 \pm 19.64$  mg/100 g 乾燥重量)。また、PL の主要な化合物は、ルテイン、クロロフィル、 $\gamma$ -トコフェロールであった (それぞれ、 $96.91 \pm 14.58$ ,  $2,136.71 \pm 21.11$ ,  $723.49 \pm 54.10$  mg/100 g 乾燥重量)。RP で最も強い抗酸化活性が認められた (2,2'-azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]アッセイ:  $IC_{50} = 55.23 \pm 6.77$   $\mu$ g/mL ; 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl アッセイ:  $IC_{50} = 150.40 \pm 8.07$   $\mu$ g/mL)。また、PL の抗酸化活性は  $\beta$ -カロテンより高かったが、RP よりは低かった。
- 得られた結果は、RP に含まれるカプサンチンと L-アスコルビン酸の量が抗酸化活性と高く相関していることを示している。また、ルテイン、クロロフィル、 $\gamma$ -トコフェロールのような種々のフィトケミカルが含まれている PL には、ヒトの健康改善のためのニュートラシューティカルあるいはファーマシューティカル製品への応用可能性がある。

Key ingredients: L-ascorbic acid,  $\gamma$ -tocopherol, lutein, capsanthin, chlorophyll

**2010**

**Alshatwi AA, Al Obaaid MA, Al Sedairy SA, Al-Assaf AH, Zhang JJ, Lei KY. Tomato powder is more protective than lycopene supplement against lipid peroxidation in rats. Nutr Res. 2010 Jan;30(1):66-73.**

- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含有あるいは非含有飼料を給餌したラットにおけるトマトパウダー (TP) による処理はリコペン・ビードレット (LB) より強い保護作用を及ぼすと仮説について、血清・肝脂質、脂質過酸化物質 [malondialdehyde (MDA)]、血清リポタンパク質に及ぼす有益な影響を比較しながら検証を行った。
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 非含有飼料を給餌した群では、TP, LB とともに、それらの個々の対照群と比較して MDA (主要な脂質過酸化生成物の一つ) を血清中では中等度に、肝臓中では顕著に低下させた。
- 過酸化水素消費は全ての群で同様に血清・肝中 MDA 濃度を上昇させたが、TP 群では血清 MDA 濃度の上昇は引き起されず、LB より TP による処理のほうが脂質過酸化に対する保護作用の強いことが明らかになった。



- TP、LB 飼料とも同量のリコペンを供給したが、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含有・非含有飼料の処理における血清・肝中リコペン濃度は TP 群で顕著に上昇し、対照群を上回った LB 群より更に高値を示した。
- このことは TP より LB におけるリコペンの生物学的利用能のほうが高いことを示している。興味深いことに、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含有・非含有飼料での TP と LB の処理は、対照群におけるそれぞれの数値と比較して、血清中の総コレステロールとトリグリセリド濃度を 1/5 まで、血清 LDL コレステロール濃度を 1/3 以上低下させることが明らかになった。
- 同様に肝臓中の総コレステロール濃度が TP あるいは LB 処理によって顕著に低下したが (>1/3)、肝臓中のトリグリセリド濃度は、TP 処理においてのみそれぞれの対照群の濃度と比較して 1/4 まで低下した。
- 従って TP は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> によって誘発される血清 MDA 上昇を防止するその付加的な能力から、より強い保護作用を及ぼしていると考えられる。また、TP は肝トリグリセリドを LB による処理以上に低下させるようである。

Key ingredient: lycopene

## 2009

### Sangeetha RK, Bhaskar N, Baskaran V. Comparative effects of beta-carotene and fucoxanthin on retinol deficiency induced oxidative stress in rats. *Mol Cell Biochem.* 2009 Nov;331(1-2):59-67.

- ラットを用いてレチノール欠乏 (RD) によって引き起こされる脂質過酸化 (Lpx) を軽減するフコキサンチン (FUCO) の抗酸化能力を β-カロテンのそれと比較検討することを目的として本研究を行った。
- RD ラット (n=45) に β-カロテン (0.81 μmol) あるいは FUCO (0.83 μmol) のいずれかを摂取させた。血漿と肝臓中の脂質過酸化レベル、抗酸化酵素のカタラーゼ (CAT) とグルタチオントランスフェラーゼ (GST) の活性について 8 時間の測定を行った。
- RD は血漿、肝臓中の Lpx をそれぞれ 34.3%、19.4% 上昇させた一方 (p<0.05)、血漿と肝臓中の CAT 活性 (それぞれ 89%、91%)、肝ホモジネートと肝ミクロソームの GST 活性 (それぞれ 31%、30%) は対照群 (基礎飼料を摂取させたラット) と比較して低下したことが結果から明らかになった (p<0.05)。
- 8 時間の間に FUCO 群では β-カロテン群と比較して血漿 (FUCO: 7~85%、β-カロテン: 51~76%)、肝臓 (FUCO: 24~72%、β-カロテン: 33~65%) の Lpx レベルが抑制された (p<0.05)。
- 血漿、肝ミクロソーム中の CAT 活性は RD 群と比較して FUCO 群 (それぞれ 90~95%、85~93%)、β-カロテン群 (それぞれ 87~96%、79~91%) で高かった (p<0.05)。
- 同様に、肝臓、肝ミクロソーム中の GST 活性もまた、RD 群と比較して FUCO 群 (それぞれ 44~51%、22~51%) と β-カロテン群 (それぞれ 19~54%、30~43%) で上昇した。
- RD ラットの血漿、肝臓中の Lpx、CAT、GST 修飾において FUCO は β-カロテンよりも能力が高いことが結果から明らかになった。

Key ingredient: fucoxanthin

### Videan EN, Heward CB, Chowdhury K, Plummer J, Su Y, Cutler RG. Comparison of biomarkers of oxidative stress and cardiovascular disease in humans and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Comp Med.* 2009 Jun;59(3):287-96.

- 老化に関する酸化ストレス仮説では、加齢プロセスは活性酸素種による蓄積損傷の結果によるものであるとされている。ヒトとチンパンジーはかなり類似しているが、ヒトはチンパンジーより二倍長く生きることから、チンパンジーよりも老化のスピードが遅いと考えられる。本研究の目的は、オスチンパンジーとヒトにおける心血管疾患、酸化ストレス、老化のバイオマーカーを比較検討することにある。
- オスチンパンジーは、ヒトと比べてフィブリノゲン、IGF1、インスリン、リポタンパク質 A、超高密度リポタンパク質のレベルが著しく高いことから、心血管疾患の高リスクにあることが明らかになった。チンパンジーではまた、脂質過酸化の指標である 5-hydroxymethyl-2-deoxyuridine と 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>、酸化促進剤であるセルロプラスミンと銅の測定値が高かったことから、酸化ストレスの上昇が明らかになった。
- さらにチンパンジーでは、心血管保護因子であるアルブミンとビリルビンのレベル低下に加え、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、トコフェロールのような抗酸化剤のレベル低下も認められた。
- 老化に関する酸化ストレス仮説で予測されたように、オスチンパンジーは同年齢のヒトと比較して、酸化ストレスレベルが高く、また心血管疾患のなかでもとりわけ心筋症のリスクがはるかに高いことが明らかになった。
- これらの結果から、ヒトの寿命の長さは少なくとも部分的に、抗酸化能の高さ及び低い酸化ストレスと関連のある心血管疾患リスク低下によるものであるという仮説が立てられようである。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin, tocopherols

## 2008

### Nakajima Y, Inokuchi Y, Shimazawa M, Otsubo K, Ishibashi T, Hara H. Astaxanthin, a dietary carotenoid, protects retinal cells against oxidative stress *in-vitro* and in mice *in-vivo*. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Oct;60(10):1365-74.

- アスタキサンチンが網膜神経節細胞において神経保護作用をもたらすか *in vitro* と *in vivo* で検討を行った。*in vitro* では過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の 24 時間曝露あるいは血清不足により網膜損傷を誘発し、WST アッセイ法により細胞生存能を測定した。
- 培養した網膜神経節細胞 (RGC-5: E1A ウイルスを用いて形質転換したラット由来網膜神経節細胞株) において、アスタキサンチンは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> あるいは血清不足によって誘発された神経毒性を抑制し、種々の活性酸素種 (ROS) によって誘発される細胞内酸化を減少させた。また、アスタキサンチンは RGC-5 細胞内の血清不足によって誘発されるラジカル発生も減少させた。
- マウスを用いた *in vivo* 試験でアスタキサンチン (100 mg/kg、経口、4 回) は、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) の硝子体内注射によって誘発した網膜損傷 (網膜神経節細胞数と内網状層の厚さの減少) を減少させることが明らかになった。
- さらにアスタキサンチンは、脂質過酸化の指標の一つである 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) 修飾タンパク質、酸化的 DNA 損傷の指標である 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) の発現を減少させた。
- これらの所見から、アスタキサンチンは *in vitro* と *in vivo* で網膜損傷に対して神経保護効果をもたらす、その保護効果は一部アスタキサンチンの抗酸化作用によって媒介されることが示された。

Key ingredient: astaxanthin

### Shaish A, Harari A, Kamari Y, Soudant E, Harats D, Ben-Amotz A. A carotenoid algal preparation containing phytoene and phytofluene inhibited LDL oxidation *in vitro*. *Plant Foods Hum Nutr.* 2008 Jun;63(2):83-6.

- カロテノイドのフィトエンとフィトフルエンの生体系における抗酸化作用についてはまだ検討がなされていない。それ故、我々は藻類 *Dunaliella bardawil* から単離したこれらカロテノイドの作用を生体系で調査し、それらの抗酸化作用を測定するために *in vitro* で低密度リポタンパク質 (LDL) 酸化による方法を用いた。



- フイトエンとフイトフルエンを含有する藻類由来カロテノイド製剤は、β-カロテン、α-トコフェロールと同様、LDL 酸化を抑制することが明らかになった。これらの所見とヒトの組織におけるフイトエンとフイトフルエンの存在から、これらのカロテノイドが酸化ストレスに対する防御システムの一部になり得ることが示唆される。

Key ingredients: phytoene, phytofluene

## 2007

### Rocchi E, Bursi F, Ventura P, Ronzoni A, Gozzi C, Casalgrandi G, Marri L, Rossi R, Modena MG. Anti- and pro-oxidant factors and endothelial dysfunction in chronic cigarette smokers with coronary heart disease. *Eur J Intern Med.* 2007 Jul;18(4):314-20.

- タバコ喫煙者における内皮機能障害は酸化的損傷の増大が原因とされている。正常血圧の喫煙者の内皮機能を非喫煙者の内皮機能と比較し、酸化的損傷と抗酸化能に関する幾つかの代表的なパラメーターとの関係を調査することが本研究の目的である。
- 急性心筋梗塞から不安定狭心症までの範囲の冠状動脈硬化性心疾患に罹患している32人の常習喫煙者（喫煙本数: 15~30本/日）と確定的な危険因子を認めない28人の対応する非喫煙者を調査対象とした。全ての参加者は、一酸化窒素（NO）依存性内皮機能の評価を受けた。評価は、標準化された超音波検査法を用いて、虚血に反応した上腕動脈の血管拡張を測定して行った。血漿・尿中のNOレベルも全参加者を対象に行った。尿中15-isoprostane F(2t)、血漿・血清脂質レベル、ホモシステイン（Hcy）、アスコルビン酸、レチノール、トコフェロール、α-カロテン、β-カロテンをHPLCによって測定した。
- 喫煙者では、NO媒介血管拡張反応が有意に低く（6.18%に対して3.50%;  $p < 0.001$ ）、また、尿中のNO代謝物と15-isoprostane F(2t)のレベルが高いことが明らかになった。喫煙者ではまたHcyのレベルも高く（ $p < 0.001$ ）、その数値は血清NOレベルと有意な逆の関係が認められた（ $r = -0.512$ ;  $p < 0.001$ ）。さらに、喫煙者では、アスコルビン酸、トコフェロール、α-カロテン、β-カロテンの循環レベルがそれぞれ有意に低いことが明らかになった。
- 内皮機能障害（NO産生障害）とタバコ喫煙の関係は、特に高レベルのLDLコレステロール存在下で明らかになることが本研究で示された。これにより、本疾患における酸化的損傷と抗酸化防御能の両方のマーカーの幾つかが明らかになった。これらの因子をモニターすることは、内皮の損傷程度を評価するために推奨できであろう。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, tocopherol, ascorbic acid

## 2005

### Bhosale P, Bernstein PS. Synergistic effects of zeaxanthin and its binding protein in the prevention of lipid membrane oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2005 May 30;1740(2):116-21.

- 黄斑部に高濃度存在するキサントフィル類のカロテノイド（ルテイン、ゼアキサンチン）は、加齢黄斑変性に起因する視力喪失から防護する可能性があることを示唆する証拠が増加しつつある。しかし、それらのカロテノイドの保護作用に関する実際の機序についてはまだ十分に理解されていない。
- 我々は最近、グルタチオンS-トランスフェラーゼのpiイソ型（GSTP1）を精製、同定し、ヒト黄斑部に存在するゼアキサンチン結合タンパク質の一つとして特徴付けた。GSTP1は中心窩部に見出される内因性の2種類のゼアキサンチンと特異的に結合する。
- 卵黄ホスファチジルコリン（EYPC）リポソームにおけるゼアキサンチンとGSTP1の相乗的な抗酸化の役割について、親水性の2,2'-azobis(2-methyl-propionamide) dihydrochloride (AAPH)と親油性の2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile) (AMVN)を用いて調査した。
- ゼアキサンチンの2種類のジアステレオマーは、GSTP1と結合した場合に、これら両方の脂質ペルオキシラジカルのジェネレーターに対して相乗的な抗酸化作用を示した。GSTP1の存在下では、非食事性(3R,3'S-meso)-zeaxanthinのほうが食事性(3R,3'R)-zeaxanthinよりも優れた抗酸化性のあることが観測された。この作用はグルタチオンの存在とは無関係であることが明らかになった。
- カロテノイドの分解プロファイルは、GSTP1と関連したゼアキサンチンのジアステレオマーが、相乗的な抗酸化作用を説明している分解に対してより強い耐性があることを示している。

Key ingredients: zeaxanthin, meso-zeaxanthin, GSTP1

### Porrini M, Riso P, Brusamolino A, Berti C, Guarnieri S, Visioli F. Daily intake of a formulated tomato drink affects carotenoid plasma and lymphocyte concentrations and improves cellular antioxidant protection. *Br J Nutr.* 2005 Jan;93(1):93-9.

- トマトの健康特性は、通常そこに含まれるカロテノイド、とりわけリコペンと他の抗酸化カロテノイドと関係がある。天然のトマト抽出物（Lyc-o-Mato®オレオレジン6%）を含有するLyc-o-Mato®と呼ばれるプロトタイプ飲料の毎日の摂取が血漿、リンパ球のカロテノイド濃度、とりわけリコペン、フイトエン、フイトフルエン、β-カロテンの濃度に変化を及ぼすか検証し、さらにその場合の摂取量がリンパ球におけるDNA損傷に対する保護作用を改善するのに充分かを評価するのが本研究の目的である。
- 二重盲検交差試験で26人の健康被験者が約6mgのリコペン、4mgのフイトエン、3mgのフイトフルエン、1mgのβ-カロテン、1.8mgのα-トコフェロールを供する250ml入り飲料あるいはプラセボ飲料の摂取を受けた。各処置はウォッシュアウト期間で区切った。血漿、リンパ球中のカロテノイドとα-トコフェロールの濃度はHPLCによって、またDNA損傷はコメットアッセイによって測定した。
- 飲料消費26日後に血漿中のカロテノイド濃度の有意な上昇が認められ、リコペン濃度は1.7倍（ $p < 0.0001$ ）、フイトフルエン濃度は1.6倍（ $p < 0.0001$ ）、フイトエン濃度は2倍（ $p < 0.0005$ ）、β-カロテン濃度は1.3倍（ $p < 0.05$ ）の上昇を示した。リンパ球中のカロテノイド濃度でも有意な上昇が認められ、リコペン濃度は2倍（ $p < 0.001$ ）、フイトフルエン濃度は1.8倍（ $p < 0.005$ ）、フイトエン濃度は2.6倍（ $p < 0.005$ ）、β-カロテン濃度は1.5倍（ $p < 0.01$ ）の上昇を示した。対照的に、α-トコフェロール濃度はほぼ不変のままであった。トマト飲料の摂取は、酸化ストレスによるリンパ球のDNA損傷を有意に減少（約42%）させた（ $p < 0.0001$ ）。
- 結論として、トマト製品からの低用量のカロテノイド摂取が細胞の抗酸化保護を改善することが本研究で裏づけられた。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, phytoene, phytofluene

## 1999

### Farombi EO, Britton G. Antioxidant activity of palm oil carotenes in peroxy radical-mediated peroxidation of phosphatidyl choline liposomes. *Redox Rep.* 1999;4(1-2):61-8.

- 脂溶性の2,2'-azobis(2,4-dimethyl valeronitrile) (AMVN)に曝露した卵黄ホスファチジルコリン（EYPC）から調製した多重膜リポソームにおけるα-カロテンとβ-カロテンの抗酸化作用を調査した。脂質過酸化反応は、HPLCでホスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）を分離後、532nmでチオバルビツール酸反応物（TBARS）、あるいは234nmでヒドロペルオキシド生成により測定した。α-カロテンとβ-カロテンのヒドロキシル誘導体であるルテインとゼアキサンチン及び連鎖切断型酸化防止剤であるα-トコフェロールも試験に含めた。
- EYPCに対して1mol%の濃度で試験したカロテノイドは全て、対照標本と比較してPCOOHの生成を有意に抑制した。この系においてPCOOHの生成を遅延させる作用は、β-カロテンよりもα-カロテンのほうが優れていた。同様に、ゼアキサンチンよりもルテインに優れた抗酸化作用が認められた。しかしながら、ルテインとゼアキサンチンのほうが、それぞれα-カロテンとβ-カロテンよりも強い抗酸化作用を示した。
- カロテノイドをAMVNで1時間インキュベートしたあと、α-、β-カロテン、ルテイン、ゼアキサンチンは、PCOOHの生成をそれぞれ77%、68%、85%、82%抑制したのに

対し、 $\alpha$ -トコフェロールは90%の減少を誘発した。 $\alpha$ -カロテンはTBRASの生成を78%有意に抑制したのに対し、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\alpha$ -トコフェロールは、それぞれ60%、91%、80%の減少を誘発した。カロテノイドの濃度をEYPCに対して1 mol%より高くしても、膜をフリーラジカルから保護する作用に有意な増加は認められなかった。

- 得られた所見から、 $\alpha$ -カロテンはホスファチジルコリンの小胞において $\beta$ -カロテンよりも優れた抗酸化作用を有することが示唆される。従って、 $\alpha$ -カロテンは*in vivo*でフリーラジカルが介する過酸化による膜リン脂質の損傷の抑制に役立つ可能性がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -tocopherol

1998

**Stahl W, Junghans A, de Boer B, Driomina ES, Briviba K, Sies H. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein. FEBS Lett. 1998 May 8;427(2):305-8.**

- 多重膜リポソームにおけるカロテノイドの抗酸化活性について、チオバルビツール酸反応物の形成抑制により評価した。抑制の程度は、リコペン >  $\alpha$ -トコフェロール >  $\alpha$ -カロテン >  $\beta$ -クリプトキサンチン > ゼアキサンチン =  $\beta$ -カロテン > ルテインの順であることが明らかになった。カロテノイドの混合物は単一の化合物よりも有効性が高く、この相乗効果はリコペンあるいはルテインが存在する場合に最も顕著であった。
- カロテノイド混合物の優れた保護作用は、膜における異なるカロテノイドの特定の配置に関連している可能性が考えられる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin,  $\alpha$ -tocopherol

**O'Connor I, O'Brien N. Modulation of UVA light-induced oxidative stress by beta-carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts. J Dermatol Sci. 1998 Mar;16(3):226-30.**

- UVAが誘発する酸化ストレスに対する $\beta$ -カロテン、ルテイン、アスタキサンチンの防御能力について、ラット腎線維芽細胞(NRK)を用いて評価した。抗酸化酵素であるカタラーゼ(CAT)とスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)の活性と、チオバルビツール酸反応物(TBARS)の変化を酸化ストレスの指数として測定した。
- 5.6 mW/cm<sup>2</sup>の線量のUVAに4時間曝露した結果、CATとSODの活性は有意に減少し、またTBARSは有意に増加した。乳酸脱水素酵素(LDH)の放出が示す細胞毒性は認められなかった。
- $\beta$ -カロテン(1  $\mu$ M)、ルテイン(1  $\mu$ M)、アスタキサンチン(10 nM)は*in vitro*でのUVA誘発性酸化ストレスに対して防御作用を及ぼし、なかでもアスタキサンチンには優れた防御特性のあることが明らかになった。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, astaxanthin

1997

**Umegaki K, Uramoto H, Suzuki J, Esashi T. Feeding mice palm carotene prevents DNA damage in bone marrow and reduction of peripheral leukocyte counts, and enhances survival following X-ray irradiation. Carcinogenesis. 1997 Oct;18(10):1943-7.**

- パームカロテンの摂取が骨髄のDNA損傷、末梢白血球数の回復、X線全身照射後のマウス生存率に及ぼす影響を調査した。パームカロテンは、 $\alpha$ -カロテンと $\beta$ -カロテンが1:3の比で構成されていた。マウスに基礎食あるいはカロテン食(飼料100g当りカロテン50mg含有)を2週間摂取させ、つづいてX線照射を行った。カロテン食は、組織中のカロテン含量を顕著に上昇させた食事のプロトコルに従って調製した(J Nutr. 1995;125:3081)。骨髄のDNA損傷は末梢血を用いた小核試験によって評価した。
- マウスにX線を照射したとき(1.5 Gy)、骨髄のDNAの著しい損傷と末梢白血球数の減少が認められた。これらの変化は、カロテン食を摂取させたマウスで有意に弱まった。さらに、X線照射後(6.5 Gy)の生存率は、カロテン食を摂取させたマウスのほうが基礎食を摂取させたマウスより高かった。カロテン食を摂取させたマウスでは、 $\alpha$ -カロテンと $\beta$ -カロテンが骨髄と肝臓中に検出され、肝臓中のビタミンA濃度は基礎食を摂取させたマウスと比較して約4倍高かった。
- これらの所見は、マウスに摂取させたパームカロテンが、X線照射によって引き起こされる損傷をその抗酸化活性とビタミンA活性あるいはそのいずれかによって防いでいることを示唆している。

Key ingredients: palm carotenes ( $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene)

1996

**Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice-Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. FEBS Lett. 1996 Apr 22;384(3):240-2.**

- 一連のカロテンとキサントフィルがABTS(+)ラジカル・カチオンを捕捉する能力の程度によって、それらの相対的な抗酸化活性を評価するのが本研究の目的である。
- ABTS(+)ラジカル・カチオンを捕捉するカロテノイドの相対的な活性は、共役二重結合の数のみならず、末端の環におけるカルボキシル基やヒドロキシル基のような極性が增大する官能基の存在によっても影響を受けることが明らかになった。

Key ingredients: carotenes, xanthophylls

1992

**Serbinova E, Choo M, Packer L. Distribution and antioxidant activity of a palm oil carotene fraction in rats. Biochem Int. 1992 Dec;28(5):881-6.**

- ラットにおけるパーム油カロテノイドの組織分布を測定し、カロテノイドの蓄積を酸化ストレスからの防護と関連付けることが研究目的であった。
- 投与2週間後に肝臓中の $\beta$ -カロテンは組織重量1g当り7.3から30ngに増加し、 $\alpha$ -カロテンとリコペンは投与10週間後にそれぞれ74と49ng/gとなった。心臓と後肢骨格筋における $\beta$ -カロテン含量は、10週間後にそれぞれ17と6ng/gに増加した。給餌期間中、脳、脂肪組織、皮膚にカロテノイドは検出されなかった。
- ペルオキシラジカルのアリ化合物をイニシエーターとして肝ホモジネートに脂質過酸化を*in vitro*で誘発した後、組織中のカロテノイド濃度と脂質過酸化物の蓄積との間の逆相関が、 $\alpha$ -カロテン > リコペン >  $\beta$ -カロテンの順に強く認められた。

Key ingredients: palm oil carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene

1989

**Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys. 1989 Nov 1;274(2):532-8.**

- 生物学的に存在が認められるカロテノイドの一つであるリコペンは、一重項酸素について最大の物理的なクエンチング速度定数を示し( $k_q = 31 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )、その血漿濃度は $\beta$ -カロテンより僅かに高い( $k_q = 14 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )。

- 栄養価のあるカロテノイドの中でもβ-カロテンと、α-トコフェロール ( $kq = 0.3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) のような他の抗酸化剤は酸化促進状態からの防衛に関与していることから、そのような化合物がある種の癌に対して防護作用を及ぼすことが疫学的証拠から明らかにされることに多大な関心が寄せられている。
- さらに、アルブミン結合ビリルビンも一重項酸素クエンチャー ( $kq = 3.2 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) であることが知られている。興味深いことに、そのような  $kq$  値の低い化合物は血漿中に高濃度存在していることが明らかにされている。
- 以上のような違いを考慮すると、リコペン (血漿中に  $0.7 \mu\text{M}$ )、β-カロテン (同  $0.5 \mu\text{M}$ )、アルブミン結合ビリルビン (同  $15 \mu\text{M}$ )、α-トコフェロール (同  $22 \mu\text{M}$ ) の一重項酸素クエンチング能はほぼ同等であると考えられる。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, α-tocopherol

## 抗炎症特性 Anti-inflammatory properties

2012

### Hadad N, Levy R. The synergistic anti-inflammatory effects of lycopene, lutein, β-carotene, and carnosic acid combinations via redox-based inhibition of NF-κB signaling. *Free Radic Biol Med.* 2012 Oct 1;53(7):1381-91.

- 炎症メディエータとサイトカインは、ヒトにおける膨大な数の疾病の病因に重要な役割を果たしていることから、それらの炎症誘発性作用機構の鈍化に多大な関心が集まっている
- 本研究の目的は、リポ多糖類 (LPS) に曝露したマクロファージからの炎症メディエータ放出を阻害し、また、*in vivo* (腹膜炎マウスモデル) で植物栄養素の組合せによる抗炎症作用を測定するために、達成可能な血中濃度でカロテノイドとフェノール樹脂の組合せの有効性を評価することにある。
- 24 時間の LPS 添加の 1 時間前に、リコペン ( $1 \mu\text{M}$ )、Lyc-O-Mato ( $1 \mu\text{M}$ )、カルノシン酸 ( $2 \mu\text{M}$ )、ルテイン ( $1 \mu\text{M}$ ) あるいはβ-カロテン ( $2 \mu\text{M}$ ) によるマウス腹膜マクロファージの予備インキュベーションは、iNOS、COX-2、NADPH オキシダーゼタンパク質のダウンレギュレーションに由来する NO、プロスタグランジン E2、スーパーオキシドの産生の相乗的阻害、mRNA 発現、TNFα 分泌による相乗的阻害を引き起した。
- 植物栄養素の組合せによる抗炎症作用は、これらが LPS 誘発性スーパーオキシド産生の直接的かつ有効な相乗作用を引き起こし、ERK と NF-κB 活性化の顕著な低下を招くことから、おそらくそれらの抗酸化特性を利用しているものと推測する。
- 何種類かの植物栄養素の組合せによる抗炎症作用はまた、腹膜炎のマウスモデルでも実証された。それらを飲料水で補給することにより、腹腔への好中球動員の減弱、腹膜好中球とマクロファージによる炎症メディエータ産生の阻害が引き起こされた。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, Lyc-O-Mato, lutein, carnosic acid

### Bian Q, Gao S, Zhou J, Qin J, Taylor A, Johnson EJ, Tang G, Sparrow JR, Gierhart D, Shang F. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012 Sep 15;53(6):1298-307. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.024.

- 酸化的損傷と炎症が加齢黄斑変性 (AMD) の疾病原因に関係していることが明らかにされている。また、食事性ルテインとゼアキサンチンの不十分な摂取、あるいは血清ゼアキサンチンレベルの低値が AMD のリスク上昇と関連のあることが疫学調査で示唆されている。本研究の目的は、網膜色素上皮 (RPE) への光酸化的損傷に対するルテインとゼアキサンチンの保護効果と酸化によって誘発される炎症関連遺伝子発現における変化を検証することにある。
- リポフスチンが介する光酸化を *in vivo* で模倣するために、ルテインとゼアキサンチンの補給効果を調査するモデルシステムとして A2E が蓄積した ARPE-19 細胞、リポフスチンの発蛍光団、光増感剤を用いた。
- 培養基におけるルテインとゼアキサンチンの補給は RPE 細胞中にルテインあるいはゼアキサンチンの蓄積を引き起こすことがデータから明らかになった。細胞中のルテインとゼアキサンチンの濃度は培養基で検出された濃度の 2~14 倍となり、ARPE-19 細胞がルテインあるいはゼアキサンチンを能動的に取り込んでいることを示した。未処理細胞と比較して、青色光に曝露した A2E 含有 RPE では、プロテアソーム活性の 40~60%の低下、CFH・MCP-1 発現の 50~80%の低下、また、IL-8 発現の 20 倍の上昇が引き起こされた。
- 光酸化によって誘発された MCP-1、IL-8、CFH の発現における変化はプロテアソームの化学的阻害によって生じる変化と同様であったことから、プロテアソームの不活性化は光酸化によって誘発されるこれら炎症関連遺伝子発現の改変に関与していることが示唆された。
- 青色光への曝露に先立つ A2E 含有 RPE のルテインあるいはゼアキサンチンによるインキュベーションで、プロテアソームの光酸化誘発性不活性化と MCP-1、IL-8、CFH 発現における光酸化誘発性変化が著しく減弱することが明らかになった。
- 全体としてこれらのデータは、ルテインあるいはゼアキサンチンが培養した RPE において光酸化に応じた炎症反応を調節していることを示している。酸化による不活性化からのプロテアソームの保護は、ルテインとゼアキサンチンが炎症反応を調節する機構の一つのようである。同様の機構はまた、AMD リスク低減におけるルテインとゼアキサンチンの有益な作用を説明している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

2011

### Shanmugasundaram R, Selvaraj RK. Lutein supplementation alters inflammatory cytokine production and antioxidant status in F-line turkeys. *Poult Sci.* 2011 May;90(5):971-6.

- 食事性ルテインの補給がリポ多糖 (LPS) 接種後の急性期反応でのシチメンチョウの生産パラメータ、サイトカイン産生、酸化状態に及ぼす影響について検討を行った。1 日齢雛に 3 種類のレベルのルテイン (0、25、50 mg/kg 飼料) を添加した基礎飼料を給与した。食事性ルテインの補給 50 日目、シチメンチョウを LPS 接種群と非接種群に分けた。
- 食事性ルテインの補給量増加により、LPS 接種と非接種の両群において、肝臓・血漿中のルテイン濃度が上昇した。ルテイン 50 mg 補給群では、LPS 接種後 48 時間に同処理によるルテイン濃度低下が肝臓と血漿の両方で認められた。ルテイン 0 mg 補給群では、LPS 接種後 24 時間と 48 時間に同処理による増体量と飼料の消費量の減少が認められた。LPS 接種群でルテイン 50 mg を補給した群の採食量と増体量は、LPS 接種後 24 時間と 48 時間の両方で LPS 非接種群におけるそれらの数値と同程度であった。
- LPS による処理は、ルテイン 0 mg 補給群における IL-1β mRNA 濃度を上昇させた ( $p=0.01$ )。LPS 接種群における食事性ルテイン 50 mg の補給は、ルテイン 0 mg 補給群と比較して、IL-1β mRNA 濃度の低下と IL-10 mRNA 濃度の上昇をもたらした。LPS 接種を行った群において、食事性ルテイン 0 mg の補給で肝臓中のチオバルビツル酸反応物濃度の上昇が認められたが、ルテイン 50 mg の補給では肝中チオバルビツル酸反応物濃度は低下を示した。
- 食事性ルテインのシチメンチョウへの補給は、IL-1β 産生の減少と IL-10 産生の増加により、LPS 接種後の酸化損傷と免疫応答の減少をもたらすことが明らかになった。

Key ingredient: lutein

2010

Meriwether LS, Humphrey BD, Peterson DG, Klasing KC, Koutsos EA. Lutein exposure, in ovo or in the diet, reduces parameters of inflammation in the liver and spleen laying-type chicks (*Gallus gallus domesticus*). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2010 Oct;94(5):e115-22. doi: 10.1111/j.1439-0396.2010.00990.x.

- 鶏胚及び飼料のカロテノイドへの曝露が急速発育鶏と遅発育鶏における炎症性免疫応答に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。ニワトリの全身性、局所性炎症反応について、2 種類の実験で検討を行った。すなわち、in ovo での 2 種類のルテインレベル [C+ (カロテノイド充足) あるいは C- (カロテノイド欠乏)] と飼料での 2 種類のルテインレベル [ルテイン 0 mg/kg 飼料あるいはルテイン 40 mg/kg 飼料] で、それらに対して 2 種類の炎症負荷を行った [リポ多糖 (LPS) ワクチン接種の有無]。
- LPS ワクチン接種後 24 時間、脾臓の重量は飼料あるいは in ovo でのルテインによる影響を受けなかったが、肝臓重量は C+ 卵で上昇した ( $p < 0.01$ )。また、LPS をワクチン接種したルテイン 0 mg 給与鶏でも上昇したが ( $p < 0.05$ )、40 mg ルテイン給与鶏では上昇が認められなかった。血漿と肝臓のカロテノイドレベルは LPS ワクチン接種後に低下した ( $p < 0.05$ )。LPS ワクチン接種後の脾臓中の IL-6 mRNA 増加は、ルテイン 40 mg を給与した C+ 鶏と対比して、ルテイン 40 mg を給与した C- 鶏で大きいことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。肝臓の IL-6、iNOS、TGF- $\beta$ 、脾臓の iNOS と TGF- $\beta$  は、in ovo あるいは飼料でのルテインによる影響を受けなかった。
- 全身性、局所性炎症の結果は急速発育鶏においても同様の成績が得られ、それによりルテイン欠乏鶏で炎症反応が大きくなることが裏づけられた。

Key ingredient: lutein

## 2009

Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Noda K, Imamura Y, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K. Neuroprotective effect of an antioxidant, lutein, during retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Mar;50(3):1433-9.

- 網膜疾患の可能な治療アプローチからルテインは最近の研究の中心となっているが、その神経保護作用の分子機序については依然として解明がなされていない。本研究の目的は、マウスのエンドキシン誘発ブドウ膜炎 (EIU) モデルを用いて、炎症によって引き起こされる網膜の神経損傷に対するルテインの神経保護作用を調査することにある。
- リポ多糖類 (LPS) の腹腔内注射により EIU を誘発した。LPS 注入時とその前後 3 時間の計 3 回、各マウスにルテインあるいは賦形剤の皮下投与を行った。EIU 誘発後 24 時間に分析を実施した。
- ロドプシンタンパク質と STAT3 活性化のレベルを免疫ブロットングにより分析した。光受容体細胞の外節の長さを測定した。暗順応全視野網膜電位図を記録した。網膜の酸化ストレスをジヒドロエチジウムと蛍光プローブで分析した。グリア線維酸性タンパク質 (GFAP) の発現を免疫化学的に示した。
- EIU 誘発性ロドプシン発現減少に続き、外節の短縮、波動振幅の減少がルテイン処理により防止された。STAT3 活性化レベル、また、共に EIU ではアップレギュレートされる炎症性サイトカインシグナルのダウンストリームと活性酸素種 (ROS) がルテインによって低下した。GFAP 発現で示したミューグリア細胞の病変もルテインによって防止された。
- 今回得られたデータから抗酸化性ルテインが EIU において神経保護作用を及ぼすことが明らかになり、炎症時の網膜の神経損傷を抑制する潜在的アプローチが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 2008

Kim JH, Na HJ, Kim CK, Kim JY, Ha KS, Lee H, Chung HT, Kwon HJ, Kwon YG, Kim YM. The non-provitamin A carotenoid, lutein, inhibits NF-kappaB-dependent gene expression through redox-based regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/Akt and NF-kappaB-inducing kinase pathways: role of H(2)O(2) in NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med*. 2008 Sep 15;45(6):885-96.

- 活性酸素種 (ROS) は炎症と細胞生存性に重要な役割を果たす核内因子 (NF)- $\kappa$ B 活性化の調節に関与していることが明らかにされている。しかしながら、NF- $\kappa$ B 活性化における ROS の分子機序については、依然として定義付けが不十分である。
- 我々は、非プロビタミン A カロテノイドのルテインが細胞内  $H_2O_2$  蓄積を減少することを見出している。これは、リポ多糖類 (LPS) 刺激マクロファージにおけるスーパーオキシドと  $H_2O_2$ 、NF- $\kappa$ B 調節性炎症遺伝子である iNOS、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、シクロオキシゲナーゼ-2 の捕捉によるものである。
- ルテインは LPS 誘導性 NF- $\kappa$ B 活性化を阻害した。その活性化は、LPS 誘導性 I $\kappa$ B キナーゼ (IKK) 活性化、I $\kappa$ B の分解、NF- $\kappa$ B の核内移行、iNOS プロモーターの  $\kappa$ B モチーフへの NF- $\kappa$ B の結合に及ぼすルテインの阻害作用と高い相関性が認められた。
- この化合物は、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3-K) 活性、PTEN 不活性化、NF- $\kappa$ B 誘導キナーゼ (NIK)、Akt リン酸化における LPS 誘導性の上昇と  $H_2O_2$  誘導性の上昇を阻害した。それらは全て IKK 活性化の上流にあるが、Toll 様受容体 4 と MyD88 の相互作用、マイトジェン活性化プロテインキナーゼの活性化には影響を及ぼさなかった。
- NADPH 酸化酵素阻害剤のアポシニンと gp91<sup>phox</sup> の欠如は、ルテインと同様に、LPS 誘導性 NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路を減少した。さらに、ルテインによる処理と gp91<sup>phox</sup> の欠如は in vivo で炎症性遺伝子の発現レベルを低下し、マウスを LPS 誘導性死亡から保護することが明らかになった。
- 我々のデータから、 $H_2O_2$  は IKK 依存性 NF- $\kappa$ B 活性化を PI3K/PTEN/Akt 経路と NIK/IKK 経路のレドックス感受性活性化を促進することによって変調していることが示唆される。
- これらの所見は、NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路と炎症過程における細胞内  $H_2O_2$  の病態生理学的役割に関する新洞察をさらに提供している。

Key ingredient: lutein

## 2007

Rafi MM, Shafia Y. Dietary lutein modulates inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene and protein expression in mouse macrophage cells (RAW 264.7). *Mol Nutr Food Res*. 2007 Mar;51(3):333-40.

- ルテインは、ホウレンソウやケールのような濃緑色の葉菜に主として存在する含酸素カロテノイドの一つである。中程度の量の食事性ルテインが含まれる供給源には、卵黄の他、オレンジやキウイのような果物がある。
- ルテインの抗炎症作用を実証した in vivo での研究は多数存在するが、その抗炎症に関する in vitro での分子作用機序は不明である。本研究の目的は、LPS で刺激したマウスマクロファージ細胞株 (RAW 264.7) を用いて、ルテインの抗炎症作用を in vitro で調査することにある。
- ルテイン処理後のマウスマクロファージについて、LPS 刺激一酸化窒素 (NO) の阻害作用を測定し、誘導型一酸化窒素合成酵素遺伝子 (iNOS) の発現を mRNA とタンパク質のレベルから評価した。
- ルテインは、LPS 単独の場合と比較して、LPS 誘導 NO 産生を 50% 減少させた。リアルタイム PCR 分析により、mRNA レベルでの iNOS 発現が 1.9 倍減少することが明らかになった。また、ウェスタンブロット法により、ルテインは LPS 誘導 iNOS 発現をタンパク質レベルで 72.5% 減少させることが明らかになった。
- 本研究から得られた結果は、RAW 264.7 マウスマクロファージ細胞株において、mRNA とタンパク質のレベルでの iNOS 発現減少によって実証されたルテインの抗炎症特性を示している。

Key ingredient: lutein

2006

**Jin XH, Ohgami K, Shiratori K, Suzuki Y, Hirano T, Koyama Y, Yoshida K, Ilieva I, Iseki K, Ohno S. Inhibitory effects of lutein on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Jun;47(6):2562-8.**

- ルテインはヒトの眼の網膜と水晶体に高濃度の蓄積を示し、加齢黄斑変性や加齢性白内障といった眼疾患に有益な作用を及ぼすことから眼を保護する栄養素としてよく知られている。本研究の目的は、ルテインがラットにおける内毒素誘発性ブドウ膜炎 (EIU) に及ぼす影響を調査することにある。
- Lewis 系雄性ラットにリポ多糖 (LPS) 200 µg を皮下注射して EIU を誘発した。LPS 処理前 30 分、処理時、処理後 30 分にルテインあるいはデキサメタゾンを静脈内投与した。
- 眼房水を LPS 静注後 24 時間に採取し、浸潤細胞数とタンパク質濃度に加え、房水中の一酸化窒素 (NO)、腫瘍壊死因子 (TNF)-α、インターロイキン (IL)-6、プロスタグランジン (PG)E2、単球走化性タンパク質 1 (MCP-1)、マクロファージ炎症タンパク質 (MIP)-2 のレベルを測定した。
- ラットの虹彩-毛様体 (ICB) における核内因子 (NF)-κB 活性化に及ぼすルテインの作用を評価するために、活性化された NF-κB に対してモノクロナール抗体による免疫組織化学染色を行った。マウスマクロファージ細胞株 (RAW264.7 細胞) は、ルテイン存在下あるいは非存在下で LPS により刺激された。
- 誘導型一酸化窒素合成酵素遺伝子 (iNOS) とシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) の発現、阻害剤 κB (IκB) の分解について、ウェスタンブロット分析によって調べた。
- ルテインは EIU の発生を用量依存的に抑制し、100 mg/kg のルテインが及ぼす抗炎症作用は、1 mg/kg のデキサメタゾンの作用と同等の強さであることが明らかになった。
- ルテイン処理により、房水中の NO、TNF-α、IL-6、PGE2、MCP-1、MIP-2 の濃度が低下した。ルテインはまた、RAW 細胞中の iNOS と COX-2 の発現、IκB 分解に加え、ICB 中の NF-κB の活性化を抑制した。
- 以上の所見から、ルテインは、NF-κB 依存性シグナル伝達経路とその後の炎症誘発性メディエーターの産生を阻害して、EIU に抗炎症作用を及ぼすことが明らかになった。

Key ingredient: lutein

## 脳・心血管系の健康 Cerebro-cardiovascular health

2016

**Müller L, Caris-Veyrat C, Lowe G, Böhm V. Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases - A Critical Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Aug 17;56(11):1868-79. doi: 10.1080/10408398.2013.801827.**

- 本総説は主として 2000 年から 2011 年までの間に発表された論文に基づき、カロテノイドのうちリコペンの化学・生物システムにおける特性とその心血管疾患 (CVD) 予防における可能な役割に関する情報を提供している。
- 本報告の主目的は抗酸化剤としてのリコペンの役割を浮き彫りにすることにあるが、泡沫細胞の発生および内皮細胞損傷に対する保護に影響を及ぼす可能性のある生物活性についても報告した。本論文はまた、リコペンに血流改善および炎症反応減少をもたらす可能性があるとする最近の知見についても調査する。
- リコペンには抗酸化特性のあることが *in vitro* で明らかにされている。また、何件かの疫学調査から、CVD の憎悪に対する保護作用のあることが報告されている。ヒトの低比重リポタンパク質 (LDL) の酸化は、粥状動脈硬化のイニシエーションにおける基本メカニズムとされている。
- リコペンの CVD 予防における抗酸化剤としての有益な役割が示唆されているが、データは依然として議論の余地がある。リコペンは *in vitro* で最も強力な抗酸化カロテノイドであると考えられている。組織培養および動物実験から、血中のリコペンおよび他のカロテノイドの強力な心保護作用が裏づけられている。
- リコペンは抗酸化物質不足 (例、高齢者)、高レベルの酸化ストレス曝露 (例、喫煙者)、および糖尿病、血液透析、急性心筋梗塞患者に有益な作用をもたらすことを研究のほとんどが示している。
- 正しい集団を決め、リコペンにビタミンおよび生物活性のある他の植物性化合物を組み合わせることにより、CVD におけるリコペンの有益な役割が今後の研究で明らかにされることであろう。

Key ingredient: lycopene

2015

**Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Carotenoids: potential allies of cardiovascular health? Food Nutr Res. 2015 Feb 6;59:26762. doi: 10.3402/fnr.v59.26762. eCollection 2015.**

- カロテノイドは、主に植物に存在する天然の脂溶性色素のクラスに入る。カロテノイドの化学構造および生体膜との相互作用から、カロテノイドには強力な生物学的特性があるとされている。
- 抗酸化剤は心血管疾患 (CVD) の一次予防と二次予防両方の安価な手段として用いられる可能性があるとする仮説を疫学研究が裏づけている。事実、血管中の低比重リポタンパク質 (LDL) 酸化は動脈硬化病変発生に重要な役割を果たしている。
- LDL の酸化に対する抵抗性は食事性抗酸化物質の摂取量増加により上昇することから、地中海ダイエットのような食事構成の一部としてカロテノイドは心血管系の健康に有益な作用を及ぼす可能性もある。
- 心血管リスクの潜在的な低下作用につながるカロテノイドのさらなる特性として、血圧低下、炎症性サイトカインおよび (C 反応性タンパク質のような) 炎症マーカーの減少、筋肉、肝臓および脂肪組織中のインスリン感受性の改善などがあげられる。
- 加えて、最近のニュートリゲノミクス研究は、細胞内代謝に関する特異遺伝子の発現修飾におけるカロテノイドの例外的な能力に焦点を合わせている。本レビューの目的は、このような CVD を予防する何種類かのカロテノイドの作用に焦点を絞ることにある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene

2014

**Watarai R, Suzuki K, Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Yamada H, Hamajima T, Hamajima N, Inoue T. Association between serum levels of carotenoids and serum asymmetric dimethylarginine levels in Japanese subjects. J Epidemiol. 2014;24(3):250-7.**

- 非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) は内因性の一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害物質である。ADMA は NOS の基質結合部位に結合して、血管内皮細胞からの一酸化窒素産生を阻害する。ADMA の濃度上昇は心血管疾患の危険因子の一つとされている。
- 最近、血漿中の ADMA 濃度が野菜・果物の消費と負の相関にあることが報告されている。本研究の目的は、日本人被験者の血清中のカロテノイド濃度と ADMA 濃度の関連について検討を行うことにある。

- 我々は2011年8月に健康診断に参加した470人の被験者（男性203人、女性267人）を対象に横断研究を実施した。血清中の数種類のカロテノイドの濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。血清ADMA濃度を酵素結合免疫吸着測定により測定した。
- 女性における血清ADMA濃度上昇の多変量調整オッズ比（OR）は、β-クリプトキサンチン（OR: 0.47, 95% CI: 0.23~0.95）、α-カロテン（OR: 0.39, 95% CI: 0.18~0.79）、β-カロテン（OR: 0.36, 95% CI: 0.17~0.73）の最高三分位で最低三分位と比べて有意に低下することが明らかになった。
- 男性における有意なOR低下は、女性の三分位数のカットオフポイントを男性に外挿したとき、最高三分位の血清ゼアキサンチン・ルテイン（OR: 0.23, 95% CI: 0.06~0.69）とα-カロテン（OR: 0.26, 95% CI: 0.07~0.82）、および中間三分位と最高三分位の血清β-カロテン（それぞれ、OR: 0.27, 95% CI: 0.09~0.74；OR: 0.20, 95% CI: 0.03~0.88）で認められた。
- α-カロテンやβ-カロテンのようなカロテノイドの血清濃度の高値が日本人被験者における血清ADMA濃度上昇を防止するのに役立つ可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene

**Wang Y, Chung SJ, McCullough ML, Song WO, Fernandez ML, Koo SI, Chun OK. Dietary carotenoids are associated with cardiovascular disease risk biomarkers mediated by serum carotenoid concentrations. J Nutr. 2014 Jul;144(7):1067-74. doi: 10.3945/jn.113.184317.**

- 高脂血症およびC反応性タンパク質（CRP）と総ホモシスチン（tHcy）の血中濃度上昇は心血管疾患（CVD）のリスクファクターとされている。血清カロテノイド濃度の高値がこれらバイオマーカーの何種類かと逆の関連にあることが以前の研究で示されているが、食事性カロテノイドの摂取がこのようなCVDのリスクファクターと逆の関連を示すかどうかはあまりよく知られていない。
- 我々は個々の食事性カロテノイドの摂取とCVDリスクのバイオマーカーの関連を評価し、何らかの関連性が存在している場合、血清カロテノイド濃度がその関連の強度を説明しているか、またはそれに影響を及ぼしているか検査した。
- 2003年から2006年までの米国全国健康栄養調査（NHANES）で成人男性（n=1,312）および成人女性（n=1,544）を対象に実施した2種類の24時間思い出し法（24-hour dietary recall）と血清測定から収集したデータを用いた。調査分析のために設計された回帰モデルを用いて個々の食事性カロテノイドと対数変換後の血中コレステロール、CRPおよびtHcyとの関連について検討した。対応する個々の血清カロテノイドの濃度をメディエーター、および（該当する場合に）モデレーターとみなした。
- 共変数について調整した後、LDLコレステロールとの有意な逆の関連が食事性β-カロテン（p<0.05）とルテイン+ゼアキサンチン（p<0.001）、tHcyとの有意な逆の関連が食事性β-カロテン（p<0.05）、リコペン（p<0.05）および総カロテノイド（p<0.05）で認められた。食事性ルテイン+ゼアキサンチン摂取はまた、HDLコレステロール濃度と正の関連も認められた（p<0.01）。
- 対応する血清カロテノイド濃度について追加調整した後、これらの関連のほとんどはヌルとなり、血清カロテノイドの完全な媒介効果を示した。血清β-カロテンは食事性β-カロテンとCRPとの間の関連を有意に緩和した（p-interaction < 0.05）。食事性β-カロテンの第4四分位は血清β-カロテンが0.43 μmol/Lより上の参加者においてのみCRP濃度低下と関連を示した。
- この集団ベースの横断研究において、血清カロテノイドは食事性カロテノイドとCVDリスクのバイオマーカーの関連のメディエーターであることが明らかになった。血清β-カロテンはまた、食事性β-カロテンとCRPの関連のモデレーターであることも明らかになった。これらの所見はCVD予防における食事性カロテノイドに関する将来の介入研究設計に役に立つ可能性がある。

Key ingredients: total carotenoids, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

**2013**

**Karppi J, Kurl S, Ronkainen K, Kauhanen J, Laukkanen JA. Serum carotenoids reduce progression of early atherosclerosis in the carotid artery wall among Eastern Finnish men. PLoS One. 2013 May 21;8(5):e64107. doi: 10.1371/journal.pone.0064107.**

- 高濃度の血中カロテノイドが初期のアテローム性動脈硬化症に対して防御する可能性のあることを過去何件かの疫学調査が示しているが、結果に一貫性は認められていない。総頸動脈壁の内膜中膜肥厚で測定したアテローム硬化の進行と血清カロテノイド濃度との間の関連性について評価を行った。
- カロテノイドが初期アテローム硬化の進行に及ぼす影響について、集団ベースの研究で検討した。血清カロテノイド濃度と総頸動脈壁の内膜中膜肥厚との間の関連性について、東フィンランドに居住する46歳から65歳までの男性840人を対象に調査した。ベースライン時と7年の追跡期間中に総頸動脈の超音波検査を行った。血清カロテノイド濃度をベースライン時に測定した。
- 頸動脈壁の平均および最大内膜中膜肥厚における変化はベースライン時の血清カロテノイド濃度と関連のあることが、共変量について調整した共分散分析から明らかになった。
- 年齢、超音波検査技師、最大内膜中膜肥厚、検査した年、体格指数、収縮期血圧、喫煙、身体活動、血清LDLコレステロール、冠状動脈性心疾患の家族歴、降圧薬服用、および血清高感度C反応性タンパク質について調整した共分散分析において、最大内膜中膜肥厚の7年間の変化は、リコペン（p=0.005）、α-カロテン（p=0.002）およびβ-カロテン（p=0.019）とそれぞれ逆相関を示した。
- 本研究は、血清カロテノイド濃度の高値に初期アテローム硬化に対して防御する可能性のあることを示している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene

**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 Apr;227(2):380-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.021.**

- 本研究の目的は、健康な非喫煙者を対象に、ルテインが心血管疾患（CVD）と関連するバイオマーカーに影響を及ぼすかを評価することにある。無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で健康被験者にルテイン補給を行った。117人の適格被験者は、ルテイン10 mg/日若しくは20 mg/日又はプラセボの摂取を12週間受ける群に無作為化に割り付けられた。
- 血漿カロテノイド濃度、総抗酸化能（TAOC）、リポタンパク質プロファイルおよび抗酸化酵素活性をベースライン時、処置開始後6週目および12週目に測定した。タンパク質と脂質の酸化損傷バイオマーカーおよびC反応性タンパク質（CRP）の濃度をベースライン時および補給後に測定した。
- 血漿ルテインとTAOCは、12週間の間に両実薬群で有意な上昇を示した。ルテイン20 mg群でマロンジアルデヒドの有意な低下が認められた。CRP濃度はルテイン補給に対して用量依存的に低下し、20 mgルテイン群とプラセボ群との間のCRP濃度に有意な群間差が認められた。両治療群では、血清CRPは血漿ルテインおよびTAOCの変化と直接的な関連のあることが明らかになった。
- ルテイン補給は、血漿ルテイン濃度と抗酸化能の上昇による脂質過酸化と炎症反応の低下を介して、CVDリスクのバイオマーカーを減少している可能性が得られた結果から裏づけられている。

Key ingredient: lutein

**Chong MF, George TW, Alimbetov D, Jin Y, Weech M, Macready AL, Spencer JP, Kennedy OB, Minihane AM, Gordon MH, Lovegrove JA. Impact of the quantity and flavonoid content of fruits and vegetables on markers of intake in adults with an increased risk of cardiovascular disease: the FLAVURS trial. Eur J Nutr. 2013 Feb;52(1):361-78. doi: 10.1007/s00394-012-0343-3.**

- 心血管疾患（CVD）のリスクにあるヒトにおける果物・野菜（F&V）を確実に調査した既存の無作為化比較試験には限りがある。本研究の目的は、栄養素のバ

イオマーカプロファイルについて高フラボノイド含有 F&V と低フラボノイド含有 F&V の消費増加に関する食事戦略を計画し、検証することにある。

- 無作為化並行用量反応食事介入試験の設計で、リスクコアで評価した CVD の相対危険度が 1.5 の参加者を習慣的食事群 (対照群、CT)、高フラボノイド食群 (HF)、低フラボノイド食 (LF) の 3 群いずれかに無作為に割り付けた。
- 18 週の試験期間中、CT 群 (n=57) では全期間を通して習慣的食事が消費された一方、HF 群 (n=58) と LF 群 (n=59) では 1 日 F&V 摂取量の連続的に上昇し、6 週間で 2、4、6 ポーションが追加された。対象となった F&V の数と種類の整合性は広く一致を示し、食事記録と血漿・尿中バイオマーカによって検証された。
- ベースライン時 (3.8±0.3、3.4±0.3)、6 週目 (6.3±0.4、5.8±0.3)、12 週目 (7.0±0.3、6.8±0.3)、18 週目 (7.6±0.4、8.1±0.4) の HF 群と LF 群で 1 日に消費された F&V のポーション数の平均値 (±SEM) は、CT (3.9±0.3、4.3±0.3、4.6±0.4、4.5±0.3) と比べてベースライン時では似通っていたが、それ以降は上昇を示した。HF 群では食事中、尿中のフラボノイドが用量依存的に上昇したが、他群では変化が認められなかった (p=0.0001)。
- CT 群と比較して、食事に由来する葉酸 (p=0.035)、非デンプン性多糖類 (p=0.001)、ビタミン C (p=0.0001)、カロテノイド (p=0.0001) の摂取量の有意な上昇が両方の介入群で認められ、その上昇は栄養素のバイオマーカに関する分析で広範囲に裏づけられた。
- 介入試験における F&V 摂取の活発な促進による栄養プロフィール改善の奏功から、より実践的な公衆衛生上のアプローチの必要性が示唆されている。

Key ingredients: folate, non-starch polysaccharides, vitamin C, carotenoids

**Xu XR, Zou ZY, Xiao X, Huang YM, Wang X, Lin XM. Effects of Lutein Supplement on Serum Inflammatory Cytokines, ApoE and Lipid Profiles in Early Atherosclerosis Population. J Atheroscler Thromb. 2013 Feb 22;20(2):170-7.**

- 本研究の目的は、初期アテローム性動脈硬化症の集団を対象に、サイトカイン、apoE およびリポタンパク質の血清プロフィールに及ぼすルテインサプリメントの影響を評価することにある。初期アテローム硬化症患者 (n=65) をプラセボ (A+P 群; n=31) 又はルテイン 20 mg/日 (A+L 群; n=34) の摂取を 3 か月間受ける群に無作為に割り付けた。
- A+L 群では、ルテインサプリメント摂取後に血清ルテインがベースライン時と比較して有意に上昇した (p<0.001)。A+L 群の 3 か月目に、ルテインサプリメント摂取により血清中のインターロイキン 6 (IL-6) と単球走化性タンパク質 1 (MCP-1) が有意に減少した (p<0.05)。群間比較により、A+L 群と A+P 群の間における血清 MCP-1 の変化に有意差が認められた (p=0.021)。
- A+L 群で、血清中の低比重リポタンパク質 (LDL) とトリグリセリド (TG) が有意に低下した (p<0.05)。A+L 群で血清ルテインの変化が血清 LDL の変化と負の関連を示した一方 (r=-0.384; p=0.043)、A+P 群ではそのような関連は認められなかった (r=0.087; p=0.685)。
- 補給後の血清ルテインの増加は、炎症性サイトカインの減少と血清脂質の調節をもたらし、初期アテローム硬化症に重要な役割を果たしている可能性があることと結論付けられる。

Key ingredient: lutein

**Karppi J, Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K, Kurl S. Serum β-carotene and the risk of sudden cardiac death in men: A population-based follow-up study. Atherosclerosis. 2013 Jan;226(1):172-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.077**

- Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) のコホート内の 46 歳から 65 歳まで 1,031 人のフィンランド人男性から構成される集団を対象に、血清中のカロテノイド濃度が中年男性の心突然死 (SCD) のリスクと関係があるか調査を行った。
- カロテノイドの血清濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。血清中の β-カロテン、リコペンおよび α-カロテンのハザード比 (HR) について、年齢および他の可能な交絡因子の調整後、コックスの比例ハザードモデルを用いて推定した。15.9 年 (中央値) の追跡期間中、SCD 例は合計 59 例であった。
- 年齢、収縮期血圧、ウエスト周囲径、喫煙、アルコール摂取、最終学歴、血清 LDL コレステロール、血清 hs-CRP、糖尿病、冠状動脈性心疾患 (CHD) およびうつ血性心不全 (CHF) について調整した後、血清 β-カロテン濃度が最低三分位の男性は最高三分位の男性と比較して SCD リスクが 2 倍上昇することが明らかになった (HR=2.15; 95% CI: 1.02~4.51; p=0.044)。
- SCD リスクは、リコペンで有意傾向 (borderline significance) にあった。加えて、血清 β-カロテン濃度の低値は心血管疾患 (CVD) と全死亡のリスクを上昇させることが明らかになった。リコペンと α-カロテンは、SCD リスクとの関連性が認められなかった。
- 我々の所見は、中年フィンランド男性における血清 β-カロテン濃度の低値に SCD リスクを上昇させる可能性のあることを示唆している。さらに、この低値には CVD と全死亡のリスクと関連している可能性がある。

Key ingredient: β-carotene

**2012**

**Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Total and specific fruit and vegetable consumption and risk of stroke: A prospective study. Atherosclerosis. 2012 Dec 28. pii: S0021-9150(12)00883-0. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.022.**

- 野菜・果物は、食物繊維、ビタミン、ミネラル、カロテノイド及び生理活性性フィトケミカルの含量を異にする食品の混成群である。本研究の目的は、スウェーデン人男女からなるコホート内において野菜・果物の特定のサブグループの摂取と脳卒中リスクとの関係について検討を行うことにある。
- 1997 年秋に食物摂取頻度調査を終了し、ベースライン時に脳卒中、冠状動脈性心疾患及び癌を認めない 74,961 人の参加者 (女性 34,670 人、男性 40,291 人) について前向きに追跡調査を行った。追跡期間中のコホート内における脳卒中の診断については、Swedish Hospital Discharge Registry から確認を行った。
- 10.2 年の追跡期間中、3,159 例の脳梗塞、435 例の脳内出血、148 例のくも膜下出血、及び 347 例の不特定の脳卒中を含む合計 4,089 例の脳卒中症例が確認された。
- 野菜・果物の総消費量の最高カテゴリー対最低カテゴリーにおける脳卒中全体の多変量調整相対危険度 (RR) は 0.87 であった [95% 信頼区間 (CI) : 0.78~0.97; 傾向の p 値=0.01]。その関連は高血圧を認めない参加者に限定された (RR:0.81; 95% CI: 0.71~0.93; p=0.01)。個々の野菜・果物では、リンゴ・ナシ (RR: 0.89; 95% CI: 0.80~0.98; p=0.02) と緑色葉菜 (RR: 0.92; 95% CI: 0.81~1.04; p=0.03) で逆の関連が認められた。
- 本研究から野菜・果物の消費と脳卒中リスクに逆の関連が存在することが明らかになった。とりわけ、リンゴ及びナシ並びに緑色葉菜の消費が脳卒中と逆の関連を示した。

Key ingredients: carotenoids

**Karppi J, Laukkanen JA, Sivenius J, Ronkainen K, Kurl S. Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: A population-based follow-up study. Neurology. 2012 Oct 9;79(15):1540-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e26a6.**

- 野菜・果物の摂取及び血清カロテノイドレベルは脳卒中のリスク低下と関連していることが明らかにされているが、その結果には矛盾が認められる。本研究の目的は、主要なカロテノイド、α-トコフェロール、レチノールの血清濃度が男性における何らかの脳卒中と虚血性脳卒中に關係するかを検討することにある。
- 研究対象となった集団は、Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor のコホート内の 46 歳から 65 歳までのフィンランド人男性 1,031 人から構成された。血清中のカロテノイド、レチノール、α-トコフェロールの濃度は HPLC で測定した。リコペン、α-カロテン、β-カロテン、α-トコフェロール、レチノールの血清濃度と脳卒中リスクとの間の関連性については、Cox の比例ハザードモデルを用いて調査した。



- 中央値が 12.1 年の追跡期間中、合計 67 例の脳卒中の発症が認められ、そのうちの 50 例が虚血性脳卒中であった。年齢、調査年、BMI、収縮期血圧、喫煙、血清 LDL コレステロール、糖尿病の有無、脳卒中の既往歴について調整を行った後、血清リコペン濃度の最高四分位にある男性は、最低四分位にある男性と比較して、虚血性脳卒中と何らかの脳卒中のリスクがそれぞれ 59%と 55%低いことが明らかになった [何らかの脳卒中：ハザード比 (HR) = 0.45、95%信頼区間 (CI) 0.25~0.95、 $p = 0.036$ ；虚血性脳卒中：HR = 0.41、95% CI 0.17~0.97、 $p = 0.042$ ]。α-カロテン、β-カロテン、α-トコフェロール、レチノールについては、脳卒中リスクとの関連性は認められなかった。
- 今回実施した前向き研究から、トマトとトマトベースの食品の摂取に関するマーカーであるリコペンの血清濃度上昇がフィンランド人男性における何らかの脳卒中と虚血性脳卒中のリスクを低下させていることが明らかになった。

Key ingredient: lycopene

**Beppu F, Hosokawa M, Niwano Y, Miyashita K. Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol metabolism in diabetic/obese KK-A(y) mice. *Lipids Health Dis.* 2012 Sep 10;11:112. doi: 10.1186/1476-511X-11-112.**

- 褐藻類に存在するキサントフィルの一種フコキサンチンには、抗肥満及び抗糖尿病作用を含む何種類かの有益な作用のあることが明らかにされている。しかしながら、我々及び他のグループにより、フコキサンチンはげっ歯類の血清コレステロールレベルを上昇させることが過去に観察されている。コレステロールは、細胞膜及び胆汁酸の生合成に重要な成分である。血清コレステロールはまた、アテローム性動脈硬化と密接に関連している。それ故、我々はフコキサンチンによる血清コレステロールレベル上昇の基礎をなす機構を明らかにしようとした。
- 肥満糖尿病 KK-A<sup>y</sup> マウスにフコキサンチン 0.2%含有飼料を 4 週間摂取させた。マウスを犠牲にし、血清総コレステロール、HDL コレステロール及び非 HDL コレステロールレベルを測定するために全血採取を行った。組織中のコレステロール含量も分析した。肝臓の mRNA 及びコレステロール代謝に関連する遺伝子のタンパク質発現の測定に、それぞれ、リアルタイム PCR 法とウェスタンブロット法を用いた。
- 食事性フコキサンチンは血清中の HDL コレステロール及び非 HDL コレステロールのレベルを有意に上昇させ、また、肝臓中のコレステロール含量を減少させた。コレステロール生合成に関与する SREBP1、SREBP2 及びそれらの標的遺伝子の肝臓における有意な発現増加とフコキサンチン給与マウスにおける増加傾向がそれぞれ認められた。対照的に、肝臓における血清からの LDL コレステロールと HDL コレステロールの取込み重要な因子とされる LDLR 及び SR-B1 タンパク質のレベルは、対照マウスと比較して、フコキサンチン給与マウスでそれぞれ 60%、80%低下した。
- さらに我々は、フコキサンチンがリソソームにおける LDLR の細胞内分解を促進するプロタンパク質転換酵素サブチリン/ケキシン 9 型 (PCSK9) の mRNA 発現を有意に増加させることを見出した。
- フコキサンチンは、SREBP 発現を誘導することにより KK-A<sup>y</sup> マウスの HDL 及び非 HDL コレステロールを上昇させ、また、LDLR 及び SR-B1 のダウンレギュレーションにより肝臓におけるコレステロールの取込みを減少し、マウス血清中のコレステロールレベルを低下させていると結論付けられる。

Key ingredient: fucoxanthin

**George TW, Waroonphan S, Niwat C, Gordon MH, Lovegrove JA. Effects of acute consumption of a fruit and vegetable purée-based drink on vasodilation and oxidative status. *Br J Nutr.* 2012 Sep 28:1-11.**

- 野菜・果物 (F&V) を豊富に含む食事には CVD に対して保護する作用のあることが疫学研究で示されている。裏ごした F&V には、フラボノイド、カロテノイド、ビタミン C、食物繊維をはじめとする多数の有益な成分が保持されている。本研究の目的は、F&V ピュレー・ベースの飲料 (FVPD) の急性摂取が血管拡張、抗酸化状態、フィケミカルの生物学的利用能及び他の CVD に関するリスクファクターに及ぼす生理学的影響を明らかにすることにある。
- 30 歳から 70 歳までの合計 24 人の被験者が試験食による無作為化単盲検交差試験を終えた。被験者は、低フラボノイド食に 5 日間従った後、400 ml の FVPD、あるいはフルーツ・フレーバーの糖分でマッチしたコントロール飲料の摂取を受けた。試験期間中、血液と尿のサンプルを採取し、血管反応性をレーザ Doppler 法により 90 分間隔で評価を行った。
- FVPD は血漿中のビタミン C と総硝酸塩・亜硝酸塩の濃度を有意に上昇させた (それぞれ、 $p = 0.002, 0.001$ )。FVPD 消費後の長期停滞段階により、*ex vivo* での LDL 酸化に及ぼす処理の時間経過による効果が有意に近い状態で認められた ( $p = 0.068$ )。ジュース消費後 6 時間の間に血漿における抗酸化能が有意な上昇を示し ( $p = 0.003$ )、同時に、血漿・尿中のフェノール性代謝産物の増加が認められた ( $p < 0.05$ )。FVPD 摂取後のグルコースとインスリンのピークはコントロール飲料摂取後と比較して有意に低く (それぞれ、 $p = 0.019, 0.003$ )、また、内皮依存性血管拡張亢進の傾向が FVPD 摂取後で認められた ( $p = 0.061$ )。
- 全体として、FVPD の消費により、血漿中のビタミン C と総硝酸塩・亜硝酸塩の濃度が有意に上昇し、また、内皮依存性血管拡張が亢進する傾向に向かうことが明らかになった。裏ごした F&V 製品は、CVD のリスク低下に寄与する可能性のある微量栄養素状態、血漿抗酸化能の増大及び *in vivo* での NO 生成に有用な手段であると結論付けられる。

Key ingredients: carotenoids, vitamin C

**Giordano P, Scicchitano P, Locorotondo M, Mandurino C, Ricci G, Carbonara S, Gesualdo M, Zito A, Dachille A, Caputo P, Riccardi R, Frasso G, Lassandro G, Di Mauro A, Ciccone MM. Carotenoids and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2012;18(34):5577-89.**

- (一般的に地中海式食事と関連のある) 野菜・果物には、カロテノイド、すなわち人々の生活に真から重要とされる脂溶性色素が極めて豊富に存在している。構造上、カロテノイドは 11 (β-カロテン、ゼアキサンチン、リコペン) あるいは 10 (α-カロテン、ルテイン) の共役二重結合を有し、それらの置換基と一致した抗酸化能を担っている。
- 低比重リポタンパク質 (LDL) 分子の酸化プロセスはアテローム性動脈硬化の最も重要な初期段階の一つであり、ひいては、先進工業国における死亡の主因である心筋梗塞や脳卒中のような脳・心血管イベントが発生する最初の段階とされている。
- 活性酸素種 (ROS) もまたカロテノイドの主たる作用の標的と考えられ、一重項酸素 ( $1O_2$ ) やフリーラジカルがカロテノイドによって捕捉される。ROS はアテローム性動脈硬化のヒトの負担を増大させることが文献データから明らかにされている。
- カロテノイドの捕捉作用には、部分的に ROS の濃度低下により、アテローム性動脈硬化の進行を抑制する可能性がある。カロテノイドと総頸動脈壁の内中膜複合体肥厚度 (CCA-IMT) (アテローム性動脈硬化進展について十分に確立されているマーカー) との関係性を解析することにより、このような抑制作用が多くの研究によって実証されている。
- 本レビューの目的は、動脈硬化性プラークの発生あるいは進行の遅延におけるカロテノイド分子の重要性に関する現下の知見を評価し、LDL 酸化を激減させるツールとして日常の食事におけるカロテノイド利用の実施とそれらが内皮機能に及ぼす可能性のある影響について考察を行うことにある。

Key ingredients: carotenoids

**Medeiros F, Casanova Mde A, Fraulob JC, Trindade M. How can diet influence the risk of stroke? *Int J Hypertens.* 2012;2012:763507.**

- 脳血管疾患は世界で二番目に高い死亡原因とされ、また、高血圧は脳卒中発症の主要なリスクファクターの一つであると考えられている。脳卒中のリスク上昇に関与する機構は依然として不明である。しかしながら、血圧上昇、肥満、糖尿病、異脂肪血症を含むリスクファクターの管理と治療に食事介入が応用されてきている。
- 脳卒中のリスクにカロテノイド、フラボノイド、n-3 系多価不飽和脂肪酸、低塩、あるいは血糖指数の高値がもたらす影響について評価を行う研究がさらに実施される

べきであろう。

Key ingredients: carotenoids

**Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Pietri P, Terentes-Printzios D, Kardara D, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Miliou A, Stefanadis C. Tomato paste supplementation improves endothelial dynamics and reduces plasma total oxidative status in healthy subjects. Nutr Res. 2012 May;32(5):390-4.**

- トマト製品の消費は、抗酸化・抗炎症機構がもたらす有益な成果と関連付けられている。本研究の目的は、14 日間のトマトペーストの補給が内皮機能を改善するか評価することにある。
- 19 人の志願者（平均年齢 39±13 歳；男性 8 人、女性 11 人）を今回の無作為化単盲検交差試験における調査対象とした。試験は、補給群（33 mg のリコペンを含有する 70 g のトマトペースト）、期間中の毎回の食事にトマトペーストを添加しない対照群から構成された。志願者は、試験群参加期間中、通常食を取り続けた。他群に移る前に 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。上腕動脈の超音波診断で測定する血流依存性血管拡張反応（FMD）を試験開始 1 日目（急性反応）と 15 日目（中間反応）における内皮機能の推定値として用いた。総酸化状態の指数として、血漿過酸化脂質を光度測定酵素結合免疫吸着検定法により測定した。
- トマトの補給は、対照群と比較して、全体的な FMD を上昇させた（反復測定 3×2 の分散分析についての  $p=0.047$ ）。試験開始 1 日目では、FMD の有意な上昇が認められなかった（ $p=0.329$ ）。15 日目では、トマトの補給が FMD の上昇をもたらした一方（ $3.3\% \pm 1.4\%$ ）、対照群で FMD の低下が認められた（ $-0.5\% \pm 0.6\%$ ）（ $p=0.03$ ）。このときの変化の大きさを FMD の絶対値とした。総酸化状態は、ベースライン時の値と比較して、補給期間の最後に減少を示した（ $p=0.038$ ）。
- 毎日のトマトペーストの補給は、内皮機能に短期ではなく中期的な有益作用を及ぼすことが明らかになった。トマトペーストの内皮介在血管拡張に及ぼす影響をさらに探るために、異なる年齢集団と共存疾患における研究が必要とされる。

Key ingredient: lycopene

**Rydén M, Garvin P, Kristenson M, Leanderson P, Ernerudh J, Jonasson L. Provitamin A carotenoids are independently associated with matrix metalloproteinase-9 in plasma samples from a general population. J Intern Med. 2012 Oct;272(4):371-84. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.2534.x.**

- 血漿中のカロテノイドは心血管疾患リスクと逆の関係にあることが明らかにされている。血漿カロテノイドの低レベルは食事からの摂取量の低さに加え、炎症活性を含む他の多くの因子によっても説明することができる。
- マトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）-9 が炎症と心血管疾患に重要な役割を果たしていることを鑑みて、我々は循環 MMP-9 レベルが一般的な集団コホートにおける総カロテノイドあるいは単一カロテノイドと逆の関係にあるという仮説を立てた。
- 特徴をはっきりと分類した 285 人のスウェーデン人男女からなる集団コホート（45～69 歳）を本研究の調査対象とした。カロテノイド豊富野菜・果物の摂取量を食物摂取頻度調査から推定した。MMP-9、C 反応性タンパク質（CRP）、インターロイキン（IL）-6、主要な 6 種類のカロテノイド [β-クリプトキサンチン、α-カロテン、β-カロテン、ルテイン（+ゼアキサンチン）、リコペン] の血漿レベルを測定した。
- 総カロテノイド、単一カロテノイドの血漿レベルの低値は、食事由来カロテノイドの低摂取、高齢、男性、少ない身体活動、高いアルコール消費、高 BMI、収縮期・拡張期血圧の高値、総カロテノイドと HDL コレステロールレベルの低値、また、CRP、IL-6、MMP-9 の高値と関連することが明らかになった。
- 多変量解析による調整後、総カロテノイドとプロビタミン A カロテノイド（β-クリプトキサンチン、α-カロテン、β-カロテン）の血漿レベルは性別、食事性カロテノイド摂取、BMI、HDL コレステロール、MMP-9 と依然として独立した関連を示した一方、CRP と IL-6 については関連性が維持されなかった。
- 食事性カロテノイド豊富な野菜・果物、ビタミンサプリメントのいずれの摂取も、MMP-9、CRP あるいは IL-6 レベルと関連性が認められなかった。血漿カロテノイドは、年齢、性別、食事摂取、代謝変数を含む種々の因子と関連のあることが明らかになった。
- 血漿中の低レベルのプロビタミン A カロテノイドと高レベルの MMP-9 との間の独立した関係を見出した新たな所見から、これらのカロテノイド、マトリックス代謝回転（ターンオーバー）、動脈再構築（リモデリング）の間の連関性が示唆される。

Key ingredients: α-caroten, β-carotene, β-cryptoxanthine

**Thies F, Masson LF, Rudd A, Vaughan N, Tsang C, Brittenden J, Simpson WG, Duthie S, Horgan GW, Duthie G. Effect of a tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2012 May;95(5):1013-22.**

- 心血管疾患（CVD）は、英国における死亡率の主要な原因の一つとなっている。トマトペーストの食品の消費には CVD リスクを低下させる可能性のあることが、疫学調査の結果から示唆されている。このような潜在的な健康利益には、一部、トマトに含まれる高濃度のリコペンが起因していることが報告されている。しかしながら、これらの所見については、広範な介入試験による検証がまだなされていない。
- 本研究の目的は、健常中高年志願者を対象に単盲検無作為化比較試験を行い、トマトペーストの食品の消費が CVD リスクについて認められているバイオマーカーに影響を及ぼすか評価することにある。
- 低トマト食による 4 週間の試走期間後、40 歳から 65 歳まで 225 人の志願者（男性 94 人、女性 131 人）を 3 種類の食事介入群のうちの一つに割り付け、コントロール食（低トマト食）、高トマト食、あるいはリコペン（10 mg/日）強化コントロール食のいずれかの摂取を 12 週間受けるよう求めた。ベースライン時、試験開始 6 週目、介入終了後に採血を行い、カロテノイドと脂質のプロファイル及び炎症マーカーについて分析を行った。血圧、体重、動脈剛性についても測定を行った。介入期間中は、食事摂取状況も評価した。
- いずれの全身性マーカー（炎症マーカー、インスリン耐性、インスリン感受性のマーカー）も食事介入後に有意な変化を示さなかった。さらに、脂質濃度と動脈剛性についても、介入による変化は認められなかった。
- 以上のデータから、比較的高レベルのトマトペースト食品の連日消費（32～50 mg/日のリコペンに相当）あるいはリコペン補給（10 mg/日）は、過体重度が中等度の健常中高年齢者における従来の CVD リスクマーカーの低下に無効であることが明らかになった。

Key ingredient: lycopene

**Agarwal M, Parameswari RP, Vasanthi HR, Das DK. Dynamic action of carotenoids in cardioprotection and maintenance of cardiac health. Molecules. 2012 Apr 23;17(4):4755-69.**

- 酸化ストレスは、心血管系の疾患を含む主要な疾患すべての病因に広範かつ明白に関与していると考えられている。酸化ストレスは核内因子 κB のような転写にかかわるメッセンジャーを活性化し、内皮機能障害、アテローム性動脈硬化の開始と進行、虚血再灌流後の不可逆性損傷、また、心房細動のような不整脈の一因にさなっていることは明らかである。細胞内シグナル伝達分子としての活性酸素種（ROS）と活性窒素種（RNS）の果たす役割を裏づける証拠が急速に蓄積されつつある。
- 酸化ストレスと心血管疾患（CVD）の間に存在する関係にもかかわらず、現在のところこのような重大かつ満たされていない要求に取り組むための治療介入の存在は認められていない。ROS/RNS 消去あるいはフリーラジカル鎖切断による広範な「上流」でのアプローチを供する抗酸化剤は、疫学、食事、*in vivo* での動物モデル

から得られたデータに基づいて、治療上の適切な選択肢と思われる。

- 短期食事介入試験から、野菜・果物豊富な食事の摂取は冠動脈疾患のリスクファクターにおける改善につながり、心血管疾患による死亡率を低下させることが示唆されている。カロテノイドは植物に豊富に存在する脂溶性色素で、抗酸化剤としての機能を示す。カロテノイドは肝臓あるいは脂肪組織に蓄積され、輸送中に血漿リポタンパク質分子に取り込まれることにより親油性になる。
- これらの理由から、カロテノイドは野菜・果物が心血管疾患（CVD）のような慢性疾患のリスクを低下する妥当な機構の一つを示している可能性がある。本レビュー論文では、心臓の健康維持、レドックスシグナル伝達を含む幾つかの機構によって仲介される心保護におけるカロテノイドの役割について概観する。

Key ingredients: carotenoids

**Karppi J, Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K, Kurl S. Low  $\beta$ -carotene concentrations increase the risk of cardiovascular disease mortality among Finnish men with risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Oct;22(10):921-8. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.008.**

- 野菜・果物に富んだ健康的な食事は、心血管疾患（CVD）予防の重要な因子の一つとされている。食事、血清中のカロテノイドはCVDによる死亡率の低下と関連のあることが、これまでに発表された何件かの疫学調査によって示唆されているが、その結果には一貫性が認められていない。
- 我々は、フィンランド東部在住の男性を対象に、血清カロテノイド濃度とCVD死亡率の関係について評価を行った。本研究の対象集団は、Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor（KIHD）のコホートにおける46歳から65歳までの東部フィンランドの男性1,031人から構成された。
- 被験者はカロテノイド濃度に従って四分位に、また、サブグループはリスクファクターにより分類した。血清中のリコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンのハザード比は、考えられる交絡因子について調整を行った後、コックスの比例ハザードモデルを用いて推定した。
- 中央値で15.9年の追跡期間中、コホート内の被験者のうち122人についてCVDによる死亡が確認された。交絡因子について調整を行った後、血清 $\beta$ -カロテン濃度の低値がCVDによる死亡と強く関連していることが明らかになった。 $\beta$ -カロテンの最高三分位に対する最低三分位のハザード比（95%信頼区間）は2.23であった（1.26~3.93;  $p=0.006$ ）。しかしながら、CVDによる死亡の最も強いリスクは、 $\beta$ -カロテン濃度の最低レベルを伴った喫煙者の間で認められた（HR=3.15; 95% CI: 1.19~8.33;  $p=0.020$ ）。他のカロテノイドあるいはカロテノイドの合計については、CVDによる死亡のリスク上昇との有意な関連性は認められなかった。
- 血清 $\beta$ -カロテン濃度の低値が東部フィンランドの男性間におけるCVDによる死亡のリスクを上昇させる可能性のあることから、血清 $\beta$ -カロテンの濃度上昇には、臨床的、公衆衛生的妥当性のあることが示唆された。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

**Böhm V. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Feb;56(2):296-303. doi: 10.1002/mnfr.769.**

- 心血管疾患（CVD）は、先進国のヒトの罹患率と死亡率に影響を及ぼす主な要因とされている。これに関連した特定のバイオマーカーには、炎症、脂質状態、血栓症、酸化ストレスのマーカーがある。CVD予防で推奨されるものの一つとして、例えばカロテノイドのような、植物の二次産物の良好な供給源である野菜・果物の消費増加が挙げられる。
- 本総説の目的は、ヒトの食事における主要なカロテノイドの一つであるリコペンと心疾患予防の関連について、疫学データ、*in vitro*と*in vivo*の研究（動物実験とヒト介入試験）で得られた結果から探索を行うことにある。さらに、リコペンとCVD予防に関する特許と製品についても、特にヘルスクレームに重点を置いて考察を行いたい。
- 疫学データ、*in vitro*データ、動物実験で得られた結果から、リコペンについて有望な予防機構が部分的に明らかになっている。対照的に、ヒト介入試験では、そのほとんどにおいて現在までのところいかなるCVD予防も明らかになっていない。しかしながら、リコペンの抗炎症作用に加え、その抗酸化作用についての暗示をもたらす有望な状況がまだ存在している。これらの機構は、トマトとトマト製品の心保護作用のバックグラウンドとなる可能性がある。
- 要約すると、これらのCVD予防作用を立証するために、将来に向け信頼できる結果を得る調査が多数必要とされている。

Key ingredient: lycopene

**Lorenz M, Fechner M, Kalkowski J, Fröhlich K, Trautmann A, Böhm V, Liebisch G, Lehneis S, Schmitz G, Ludwig A, Baumann G, Stangl K, Stangl V. Effects of Lycopene on the Initial State of Atherosclerosis in New Zealand White (NZW) Rabbits. *PLoS One.* 2012;7(1):e30808.**

- リコペンは、トマトに高濃度存在が認められる主要なカロテノイドの一つである。リコペンには心血管疾患に対して保護作用をもたらす可能性のあることが、強力な疫学的証拠によって示唆されている。それ故、New Zealand White（NZW）ウサギを対象に、食事によって誘発された血清脂質濃度の上昇とアテローム性動脈硬化の開始にリコペンが及ぼす影響について検討を行った。
- ウサギを9頭ずつ4群に割り付け、標準飼料、コレステロールを0.5%含有する高コレステロール飼料、プラセボのビーズを含有する高コレステロール飼料、5 mg/kg体重/日のリコペン（ビーズの形態）を含有する高コレステロール飼料のいずれかを4週間摂取させた。
- リコペンビーズ含有飼料を摂取させたウサギの群で血漿リコペン濃度の有意な上昇が認められた。高コレステロール飼料とプラセボ飼料の群と比較して、リコペン群は血清中の総コレステロールとLDLコレステロールの50%の低下と有意な相関関係にあることが明らかになった。大動脈におけるコレステリルエステル量はリコペンによって有意に減少した。
- しかしながら、リコペン群における大動脈表面の脂質蓄積量に有意な減少は認められなかった。さらに、群間の内臓中膜肥厚における差異も認められなかった。分離したウサギ大動脈と頸動脈リングにおける内皮依存性・非依存性血管拡張は、群間でいかなる差異も認められなかった。4週間のリコペン補給は対象となったウサギの血漿リコペン濃度を上昇させることが明らかになった。
- リコペン処理群では、大動脈中のコレステリルエステル量の有意な減少に加え、血清中の総コレステロールとLDLコレステロールの濃度の大幅な低下が認められたが、大動脈の初期病変における有意差は検出されなかった。

Key ingredient: lycopene

**Karppi J, Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Kurl S. Low serum lycopene and  $\beta$ -carotene increase risk of acute myocardial infarction in men. *Eur J Public Health.* 2012 Dec;22(6):835-40. doi: 10.1093/eurpub/ckr174.**

- 血清中に存在が認められるカロテノイドの高摂取、あるいは血清カロテノイド濃度の高値には急性心筋梗塞（AMI）から防護する可能性のあることがこれまでの研究から明らかになっている。AMIリスクに果たすカロテノイドの役割には依然として一貫性が認められていない。本研究の目的は、血清中の主要なカロテノイドの濃度が男性におけるAMIに関係があるか調査することにある。
- 本研究の母集団は、Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor（KIHD）のコホートにおける46歳から65歳まで1,031人のフィンランド人男性で構成した。血清中のカロテノイド、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロールの濃度はHPLCを用いて測定した。血清中のリコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンの濃度とAMIリスクとの間の関連性について、コックス比例ハザードモデルを用いて検査した。
- 平均11.5年の追跡期間中にAMIの発症が認められた症例は合計194例であった。潜在的交絡因子について調整を行った後、血清濃度が最高三分位の男性と比較した最低三分位の男性のAMIリスクは、リコペンで1.55（95% CI: 1.05~2.30;  $p=0.028$ ）、 $\beta$ -カロテンで1.60（95% CI: 1.09~2.35;  $p=0.017$ ）であった。
- 今回の横断研究から、血清リコペン、 $\beta$ -カロテン濃度の低値には男性におけるAMIリスクを上昇させる可能性のあることが明らかになった。

2011

**Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA, Rissanen TH, Kauhanen J. Plasma carotenoids are related to intima-media thickness of the carotid artery wall in men from eastern Finland. J Intern Med. 2011 Nov;270(5):478-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02401.x.**

- 以前実施された何件かの疫学調査が高濃度の血漿カロテノイドに初期のアテローム性動脈硬化発生を遅延させる可能性のあることを示唆しているが、決定的な結果は得られていない。カロテノイドが初期アテローム動脈硬化に及ぼす影響について集団ベース研究で検討を行った。
- 血漿カロテノイド濃度と総頸動脈内中膜肥厚 (CCA-IMT) の関連について東フィンランドの高齢男性 (61歳~80歳) 1,212人を対象に調査した。頸動脈硬化の初期徴候の検出にBモード超音波を、血漿中のカロテノイド濃度測定にHPLCを用いた。
- 年齢、試験を行った年、肥満度指数、喫煙、アルコール摂取量、就学年数、症候性の冠動脈心疾患 (CHD) または CHD の病歴、糖尿病、低比重リポタンパク質コレステロール、薬物療法および季節について調整した後、CCA-IMT が最低四分位の男性では、血漿中の  $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペンおよび  $\alpha$ -カロテンの濃度が最高四分位の男性より有意に高いことが明らかになった (それぞれ、 $p=0.043$ 、 $0.045$ 、 $0.046$ )。血漿中の  $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペンおよび  $\alpha$ -カロテンの濃度はCCA-IMTの上昇に伴い直線的に低下した。
- 本研究で得られた結果から、血漿中の高濃度の  $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペンおよび  $\alpha$ -カロテンは東フィンランドの高齢男性における頸動脈硬化低減と関連している可能性が示唆される。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Koh WP, Yuan JM, Wang R, Lee YP, Lee BL, Yu MC, Ong CN. Plasma carotenoids and risk of acute myocardial infarction in the Singapore Chinese Health Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011 Sep;21(9):685-90.**

- 酸化ストレスによる低比重リポタンパク質の修飾は冠動脈硬化発生に不可欠とされている。 $\beta$ -カロテンを除く特定のカロテノイドがヒトの心保護に及ぼす作用に関するデータには限りがある。本研究の目的は特定のカロテノイドの血漿濃度と急性心筋梗塞の発症率との間の関連性について検討を行うことにある。
- 1993年から1998年までシンガポールの45歳から74歳までの中国系男女63,257人からなる前向きコホート内 (Singapore Chinese Health Study) の急性心筋梗塞発症例280例と整合対照560例が本研究で調査対象となった。診断前の血漿レチノール、カロテノイド濃度をHPLCによって定量化した。
- 冠動脈心疾患に関する複数の危険因子を調整した後、高濃度の血漿  $\beta$ -クリプトキサンチンとルテインが急性心筋梗塞のリスク低下と関連のあることが明らかになった。 $\beta$ -クリプトキサンチンについては、最高五分位 (Q5) の最低五分位 (Q1) に対するオッズ比は0.67 (95%信頼区間: 0.37~1.21) であった ( $p=0.03$ )。ルテインについては、組み合わせた Q2・Q3 と Q4・Q5 の Q1 に対するオッズ比はそれぞれ 0.71 (95%信頼区間: 0.45~1.12)、0.58 (0.35~0.94) であった ( $p=0.03$ )。他のカロテノイドあるいはレチノールと急性心筋梗塞リスクとの間に統計上有意な関連は認められなかった。
- 高濃度の血漿  $\beta$ -クリプトキサンチンとルテインは急性心筋梗塞のリスク低下と関連のあることが明らかになった。本研究から得られた所見は、これら二種類のカロテノイドにヒトにおいて心保護的役割のあることを裏づけている。

Key ingredients: lutein,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Shardell MD, Alley DE, Hicks GE, El-Kamary SS, Miller RR, Semba RD, Ferrucci L. Low-serum carotenoid concentrations and carotenoid interactions predict mortality in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr Res. 2011 Mar;31(3):178-89. doi: 10.1016/j.nutres.2011.03.003.**

- カロテノイドの健康利益に関する証拠には議論の余地がある。血清カロテノイドとそれらの相互作用が死亡率に及ぼす影響について米国成人の代表サンプルを対象に検討されたことはない。本研究の目的は血清カロテノイド濃度が米国成人における死亡率を予測するか調査することにある。
- 第三次国民健康栄養調査 (1988年~1994年) に登録された20歳以上の成人で、血清カロテノイドの測定値があり、死亡に関する追跡を2006年まで受けた13,293人を調査対象とした。アウトカムは総死亡率、心血管疾患による死亡率および癌による死亡率とした。
- 調整済み Cox 比例ハザードモデルにおいて、総カロテノイドが最低四分位 ( $<1.01 \mu\text{mol/L}$ ) の参加者は総カロテノイドが最高四分位 ( $>1.75 \mu\text{mol/L}$ ) の参加者より総死亡率が有意に高かった (死亡率比 1.38、95%信頼区間: 1.15~1.65、 $p=0.005$ )。 $\alpha$ -カロテンについては、最高四分位 ( $>0.11 \mu\text{mol/L}$ ) の参加者で総死亡率が最も低かった ( $p<0.001$ )。リコペンについては、中間の二つの四分位 (0.29~0.58  $\mu\text{mol/L}$ ) で総死亡率が最も低かった ( $p=0.047$ )。
- 一連のカロテノイドの分析から血清中の総カロテノイド、 $\alpha$ -カロテンおよびリコペンと総死亡率の関連を確認した ( $p<0.001$ )。ランダム生存フォレスト分析 (random survival forest analysis) から極めて低濃度のリコペンがカロテノイドの中で総死亡率の最も強力な予測因子となり、その後極めて低濃度の総カロテノイドが続いた。
- $\alpha$ -カロテン・ $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン・ルテイン + ゼアキサンチン、およびリコペン・ルテイン + ゼアキサンチンの相互作用が総死亡率と有意な関係を示した ( $p<0.05$ )。低濃度の  $\alpha$ -カロテンは心血管疾患による死亡と関連を示した唯一のカロテノイドであった ( $p=0.002$ )。癌による死亡と有意な関連を示したカロテノイドは存在しなかった。
- 血清中の極めて低濃度のカロテノイド、 $\alpha$ -カロテンおよびリコペンは死亡のリスクファクターとなる可能性があるが、カロテノイドは死亡率に相互作用を及ぼすことが明らかになった。釣り合いのとれたカロテノイドの組み合わせによる介入が確認のために必要である。

Key ingredients: total carotenoids,  $\alpha$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

**Kim JY, Paik JK, Kim OY, Park HW, Lee JH, Jang Y, Lee JH. Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. Atherosclerosis. 2011 Mar;215(1):189-95.**

- 本研究の目的は、反応性充血末梢動脈圧測定 (RH-PAT) と酸化ストレスで評価した内皮機能にリコペン補給が及ぼす影響を評価することにある。健康男性126人がプラセボ ( $n=38$ ) あるいは1日6mg ( $n=41$ )、15mg ( $n=37$ ) のリコペンのいずれかの摂取を8週間受けるために無作為化された。
- 補給開始8週間後に血清中のリコペン濃度は用量依存的に上昇を示した ( $p<0.001$ )。リコペン15mg/日群では、プラセボ群と比較して、血漿SOD活性の顕著な上昇 ( $p=0.014$ ) とコメット法で測定したリンパ球DNAのテール長の縮小 ( $p=0.042$ ) が認められた。
- 15mg/日群のベースライン時のRH-PAT index が8週間後に23%上昇したことが群内比較から明らかになった (それぞれ  $1.45 \pm 0.09$ 、 $1.79 \pm 0.12$ ;  $p=0.032$ )。また、15mg/日群においてのみhs-CRP、収縮期血圧、sICAM-1、sVCAM-1の有意な減少と $\beta$ -カロテンとLDL粒径の有意な増大が認められた。
- 興味深いことに、リコペン補給が内皮機能 (すなわちRH-PATとsVCAM-1) に及ぼす有益効果は、初期のレベルで内皮細胞機能が相対的に障害を受けていた被験者で顕著であることが明らかになった。
- RH-PAT index の変化は、特にリコペン15mg/日群 ( $r=0.485$ 、 $p=0.003$ ) におけるSOD活性 ( $r=0.234$ 、 $p=0.017$ )、コメット法によるリンパ球DNAのテール・モーメント ( $r=-0.318$ 、 $p=0.001$ ) 及びhs-CRP ( $r=-0.238$ 、 $p=0.011$ ) と相関を示した。さらに、リコペンの変化はhs-CRP ( $r=-0.230$ 、 $p=0.016$ )、SOD活性 ( $r=0.205$ 、 $p=0.037$ ) と相関を示した。補給後の血清リコペンの上昇は、内皮機能に影響を及ぼす可能性のある酸化ストレスを減少させることが明らかになった。

Key ingredient: lycopene

**Riccioni G, D Orazio N, Scotti L, Petruzzelli R, Latino A, Bucciarelli V, Pennelli A, Cicolini G, Di Ilio E, Bucciarelli T. Circulating plasma antioxidants, inflammatory markers and asymptomatic carotid atherosclerosis in end-stage renal disease patients: a case control study. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Jan-Mar;23(1):327-34.**

- 末期腎疾患 (ESRD) 患者における血漿中の抗酸化ビタミン濃度及び炎症マーカーと判定が不確定な頸動脈アテローム硬化との間の関係を調査するために実施された研究は殆ど存在しない。
- 健康被験者及び血液透析 (HD) を受けている患者を対象に、血漿中の抗酸化濃度及び炎症マーカーと頸動脈内中膜複合体厚 (CIMT) との間の関係を調査するために症例対照研究を実施した。
- 無症候性の頸動脈アテローム硬化の被験者 40 人 (健康者 20 人、ESRD 患者 20 人) が参加した。頸動脈超音波検査 (CUI) の後、既往歴、身体検査に関するデータ、静脈血試料を収集し、抗酸化ビタミン (A, E)、カロテノイド (リコペン、β-カロテン)、炎症マーカー (C 反応性タンパク質、フィブリノゲン) の濃度、脂質プロファイルについて調査した。
- 低濃度のビタミン A、ビタミン E、リコペン、β-カロテンは ESRD 患者における頸動脈アテローム硬化との有意な関連が認められた ( $p < 0.001$ )。さらに、高濃度の低密度リポタンパク質コレステロールと総コレステロール ( $p < 0.01$ )、C 反応性タンパク質とフィブリノゲン ( $p < 0.001$ ) も頸動脈アテローム硬化との関連が認められた一方、他の検査パラメータ (高密度リポタンパク質コレステロール、トリグリセリド) とは有意な関連が認められなかった。
- 脂肪濃度が低く、抗酸化ビタミンを豊富に含む食品の規則的な摂取には、今回の研究で対象となった患者群におけるアテローム性動脈硬化の過程を遅延させる可能性のあることが明らかになった。

Key ingredients: vitamin A, vitamin E, β-carotene, lycopene

**Widome R, Jacobs DR Jr, Hozawa A, Sijtsma F, Gross M, Schreiner PJ, Iribarren C. Passive smoke exposure and circulating carotenoids in the CARDIA study. Ann Nutr Metab. 2010 Jan 29;56(2):113-8.**

- 本研究の目的は、種々の場所における受動喫煙と血清カロテノイド濃度の間の関連性を評価することにある。CARDIA は潜在性、顕在性の心血管疾患の危険因子を調査する進行中の縦断研究である。1985-86 年のベースライン時に血清カロテノイドを分析し、屋内外の受動喫煙と食事摂取の状況については自己報告によって評価を行った。本研究で解析に用いられたサンプルは、18 歳から 30 歳までの非喫煙の黒人・白人成人 2,633 人から構成されていた。
- 年齢、食事、脂質プロファイル、サプリメント使用有無について調整を行った後、3 種類のプロビタミン A カロテノイド、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチンの合計濃度が低いほどより長時間の総受動喫煙曝露と関連のあることが明らかになった (受動喫煙 1 時間当り  $-0.048$  nmol/L;  $p = 0.001$ )。ルテイン・ゼアキサンチンとは関連性が認められなかったが、高濃度のリコペンと関連のあることが明らかになった (受動喫煙 1 時間当り  $0.027$  nmol/L;  $p = 0.010$ )。また、屋内外の空間とも低レベルのプロビタミン A カロテノイドインデックスと関連のあることが明らかになった。
- 1985-86 年に行った本調査から、種々の空間における受動喫煙曝露は血清プロビタミン A カロテノイドの濃度低下と関連のあることが明らかになった。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin

**Palozza P, Simone R, Catalano A, Boninsegna A, Böhm V, Fröhlich K, Mele MC, Monego G, Ranelletti FO. Lycopene prevents 7-ketocholesterol-induced oxidative stress, cell cycle arrest and apoptosis in human macrophages. J Nutr Biochem. 2010 Jan;21(1):34-46.**

- リコペンがヒトマクロファージにおける 7-ケトコレステロール (7-KC) 誘発性酸化ストレスを低減することが可能か調査するために本研究を行った。ヒト単球由来マクロファージ THP-1 を 7-KC ( $10 \sim 25$  μM) に 7-KC 単独あるいはリコペン ( $0.5 \sim 2$  μM) との組合せで曝露し、細胞の酸化状態 [活性酸素種 (ROS) 産生、NOX-4 濃度、hsp70、90 発現、8-OHdG 生成]、細胞増殖、アポトーシスにおける変化を監視した。
- 処理 24 時間後、リコペンはオキシステロールによって誘発される ROS 産生と 8-OHdG 生成の増加を用量依存的に顕著に減少させた。さらにカロテノイドは、オキシステロールが誘発するレドックス感受性 p38、JNK、ERK1/2 のリン酸化に加え、NOX-4、hsp70、90 の発現の増加を強力に阻止した。リコペンによる 7-KC 誘発性酸化ストレスの減衰は、ヒトマクロファージにおける細胞成長の正常化と一致を示した。
- リコペンはオキシステロールが誘発する G0 期あるいは G1 期の細胞周期停止を阻止し、p53 と p21 の発現増大を低減させた。同時にリコペンは、カスパーゼ-3 活性化と AKT、Bcl-2、Bcl-xL、Bax に及ぼす 7-KC の修飾作用を制限することによって、7-KC 誘発性アポトーシスを阻害した。
- ROS 産生、細胞成長、アポトーシスに及ぼすリコペン、β-カロテン、(5Z)-lycopene の作用を比較した結果、リコペンとその異性体のほうが β-カロテンよりヒトマクロファージにおける 7-KC の危険な影響を阻害するのに有効であることが明らかになった。
- 本研究から、リコペンはヒトマクロファージにおいて 7-KC 誘発性酸化ストレスとアポトーシスを阻害する強力な抗アテローム発生性の物質として作用している可能性が示唆される。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, (5Z)-lycopene

## 2009

**Aizawa K, Inakuma T. Dietary capsanthin, the main carotenoid in paprika (Capsicum annuum), alters plasma high-density lipoprotein-cholesterol levels and hepatic gene expression in rats. Br J Nutr. 2009 Dec;102(12):1760-6.**

- パプリカ (Capsicum annuum) に存在する主要なカロテノイドである食源性カプサンチンの脂質代謝に及ぼす影響について検討を行った。若齢雄性 Wistar ラットにパプリカパウダー、パプリカの有機溶媒抽出物、パプリカ抽出物の残渣、精製カプサンチンを含有する飼料を摂取させた。
- 精製カプサンチンの 2 週間の投与により、総コレステロールと TAG の濃度に検出可能な差異を生じることなしに、血漿 HDL コレステロールが有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。食源性カプサンチン濃度と血漿 HDL コレステロール濃度との間に統計的に有意な相関が認められた ( $r = 0.567$ ,  $p < 0.001$ )。2 種類の異なる濃度のカプサンチンを含有する飼料を摂取させたラットでは、血漿 HDL コレステロールの用量依存的な上昇が認められた ( $r = 0.597$ ,  $p < 0.005$ )。
- カプサンチンは、基礎飼料を摂取させたラットの肝臓中には存在しなかったのに対し、カプサンチンを摂取させたラットでは顕著に増加した ( $p < 0.001$ )。肝臓 mRNA レベルについての定量分析の結果、カプサンチン投与は、HDL コレステロール代謝に関連した他の mRNA レベルに有意差を生じることなしに、apoA5 とレシチン-コレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の mRNA のアップレギュレーションを引き起こすことが明らかになった。
- これらの結果から、カプサンチンには血漿中の HDL コレステロールを上昇させる作用と apoA5 レベルあるいは LCAT 活性の上昇による HDL 分子へのコレステロール排出を増加させる可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: capsanthin

**Augusti PR, Conterato GM, Somacal S, Sobieski R, Quattrin A, Maurer L, Rocha MP, Denardin IT, Emanuelli T. Astaxanthin reduces oxidative stress, but not aortic damage in atherosclerotic rabbits. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2009 Dec;14(4):314-22.**

- カロテノイドの一つであるアスタキサンチン (ASX) がウサギにおける酸化的損傷とアテローム動脈硬化性損傷を防止するか検討を行った。標準飼料 (対照)、アテローム誘発飼料 (コレステロール 1%含有) 単独あるいは ASX 50、100、500 mg% 添加飼料を 60 日間 ( $n = 5 \sim 9$ /群) ウサギに摂取させた。
- アテローム誘発飼料はウサギの血清コレステロールレベルと大動脈弓の内中膜面積比を上昇させた。これらの変化は ASX によって阻止されなかった。アテローム性

動脈硬化のウサギでは、グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) の抑制に加え、大動脈における過酸化脂質レベルと非タンパク質性チオール (NPSH) 量の上昇が認められた。

- 全ての用量の ASX が過酸化脂質と NPSH 上昇を減弱したが、GSH-Px の抑制は減弱しなかった。大動脈のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、カタラーゼ (CAT)、チオレドキシンレダクターゼ (TrxR) の活性がアテローム性動脈硬化のウサギで上昇した。
- 全ての用量の ASX が SOD 活性の上昇を阻止したが、100 mg%と 500 mg%の ASX だけが CAT 活性の上昇を阻止した。さらに、これらの用量は一部 TrxR 活性の上昇も阻止した一方、50 mg%の ASX はアテローム誘発飼料が同酵素に及ぼす影響を完全に阻止した。しかしながら ASX は、評価したいずれの用量においても、アテローム誘発飼料に原因する高コレステロール血症あるいはアテローム硬化性病変を減弱することはなかった。
- 得られた結果は、ASX が高コレステロール血症やアテローム硬化性病変を防止しなかったが、脂質過酸化や抗酸化酵素の活性における変化を防止する上で有用な役割を果たしている可能性のあることを示している。

Key ingredient: astaxanthin

#### Riccioni G. Carotenoids and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009 Nov;11(6):434-9.

- カロテノイドは主として植物に見出される天然の脂溶性色素に分類される。カロテノイドは、その化学構造及び生体膜との相互作用から、生物学的な抗酸化特性を有している可能性がある。食事中に最も豊富に存在するカロテノイドには、β-カロテン、リコペン、ルテイン、β-クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、アスタキサンチンが挙げられる。
- 介入試験から得られた結果は、幾つかの正の所見、多数の有意差を認めない所見、一定の高リスク集団で有害が示唆された幾つかの所見とさまざまではあるが、抗酸化剤は心血管疾患の安価な予防法あるいは可能な治療法として利用し得るとする仮説を多数の疫学調査が裏づけている。
- 高レベルの酸化ストレス状態にあるヒトを対象とするなど母集団を慎重に選択して行った最近の小規模介入試験では、その大部分から正の結果が得られた。このことから、仮説に基づいて厳密に計画された臨床試験がより一層求められていることが示唆される。
- 本レビューの目的は、カロテノイドのなかでもとりわけリコペンとアスタキサンチンの心血管疾患治療における利用について発表された研究を調査することにある。

Key ingredients: lycopene, astaxanthin

#### Chiu YW, Chuang HY, Huang MC, Wu MT, Liu HW, Huang CT. Comparison of plasma antioxidant levels and related metabolic parameters between smokers and non-smokers. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009 Aug;25(8):423-30.

- 喫煙と細胞損傷との関係は、特に酸化ストレスの役割を考慮に入れると複雑となる。本研究の目的は、喫煙者と非喫煙者における血漿中のニコチン代謝物、親油性抗酸化物質、代謝パラメータの関係性を特定することにある。
- 本横断研究のために Kaohsiung Medical University Hospital の家庭医学部の来診者から 100 人の被験者を募った。不適格となった 14 例を除く、46 人の喫煙者と 40 人の非喫煙者が参加した。血漿中のニコチン代謝物、親油性抗酸化物質 (レチノール、リコペン、α-カロテン、β-カロテン、δ-トコフェロール、γ-トコフェロール、α-トコフェロールを含む)、関連する代謝パラメータ、体組成 (身長、体重、BMI、体脂肪率、ウエスト周囲径を含む) について、平均値、相関関係、回帰分析結果の比較から検査を行った。
- 血漿中の親油性抗酸化物質とニコチン代謝物、年齢、性別、体組成との間に有意な相関関係が認められた。多重線形回帰分析で、ニコチン代謝物、年齢、身長、体重は血漿中の抗酸化物質レベルと密接な関連を示した ( $p < 0.05$ )。喫煙者における α-カロテン、β-カロテン、γ-トコフェロール、リコペンのレベルは非喫煙者より有意に低かった ( $p < 0.01$ )。心血管疾患高リスクのマーカーの一つである高感度 C 反応性タンパク質 (hsCRP) の血漿レベルは、非喫煙者よりも喫煙者で高いことが明らかになった ( $p = 0.003$ )。
- 喫煙者の血漿に見出された抗酸化物質レベルの低値と hsCRP レベルの高値は、非喫煙者と比較して保護効果の低下を引き起す可能性があることと結論付けられる。本研究から得られた仮説を裏づけるさらなる調査が必要とされる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, γ-tocopherol

#### Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2009 Jul;5(4):333-42.

- 酸化的ストレスと炎症は、アテローム性の心血管疾患を含む多数の慢性疾患の病態生理に不可欠な役割を果たしていると考えられている。食事性キサントフィルカロテノイドのアスタキサンチンは、心血管疾患モデルにおいて抗酸化剤あるいは抗炎症性治療剤として潜在的可能性があることが証明されている。
- 180 人以上のヒトを対象として、安全性と生物学的利用能に加え、酸化ストレス、炎症あるいは心血管系に関連した臨床面を評価するためにアスタキサンチンを用いて行われた臨床試験は少なくとも 8 種類存在するが、これまでに有害転帰は報告されていない。酸化ストレス、炎症性マーカーが減少し、血液流動性が改善されることが研究で証明されている。
- アスタキサンチンを用いて行われた実験的研究はさらに数が多い。とりわけ、心筋虚血-再灌流モデルを用いた種々の動物実験から、静脈内と経口両方でのアスタキサンチン前投与による保護効果が証明されている。
- 今後の臨床試験が既存の心血管疾患のリスクにあるあるいはそれを認める種々の患者における血管構造・機能、酸化ストレス、炎症にアスタキサンチンのような抗酸化剤がもたらす有効性を決定する手助けとなるにちがいない。これらの試験には、心血管系の罹患率や死亡率を評価する大規模介入試験へとつながる可能性がある。

Key ingredient: astaxanthin

#### Shen H, Kuo CC, Chou J, Delvolve A, Jackson SN, Post J, Woods AS, Hoffer BJ, Wang Y, Harvey BK. Astaxanthin reduces ischemic brain injury in adult rats. *FASEB J.* 2009 Jun;23(6):1958-68.

- アスタキサンチン (ATX) は甲殻類や魚類に色を添える食事性カロテノイドの一種である。食事性 ATX はサケ科魚類と甲殻類の発育と生存に重要であり、また、げっ歯類の心臓の虚血性障害を低減することが明らかにされている。本研究の目的は、ATX が哺乳類動物脳の虚血性障害に対して防御作用を及ぼすか検討することである。
- 成熟ラットに ATX あるいは賦形剤を 60 分間の中位大脳動脈閉塞 (MCAo) の前に脳室内投与した。MCAo 発症後 70~75 分の梗塞部位に ATX の存在が認められた。ATX による処置は、賦形剤の場合と比較して、脳卒中ラットの運動活性を上昇させ、MCAo 後 2 日の脳梗塞を減少させた。
- 脳卒中に対する ATX の防護機構を評価するために脳組織を分析し、フリーラジカルによる損傷、アポトーシス、毒性の測定を行った。ATX は虚血によるアコニターゼ活性損失に拮抗し、虚血を起した脳皮質におけるグルタミン酸放出、脂質過酸化、シクロオーム c の転位、TUNEL 標識を減少させた。ATX は、体温、脳温度、脳血流、血液ガス、血圧、pH のような生理学的パラメータに変化を及ぼさなかった。
- 本研究から得られたデータを総合すると、ATX は虚血に関連した脳組織の障害を酸化ストレス抑制、グルタミン酸放出減少、抗アポトーシスによって減少させていることが示唆される。ATX は虚血事象に対して脆弱な、あるいはそのような事象を受けやすい患者に臨床上的有用性をもたらす可能性がある。

Key ingredient: astaxanthin

#### McCall DO, McGartland CP, McKinley MC, Patterson CC, Sharpe P, McCance DR, Young IS, Woodside JV. Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation.* 2009 Apr



- 観測的証拠が野菜・果物の消費増加を心血管疾患の罹患率低下と常に関連付けているが、野菜・果物の消費が血管機能を改善するとする概念を裏づける直接的な臨床試験のデータは殆ど存在しない。本研究の目的は、野菜・果物の介入が高血圧を認める被験者の動脈の健康状態に及ぼす用量依存的な影響を評価することにある。
- 野菜・果物の消費量を1日1ポーションまでに制限する4週間の試走期間後、次の8週間に1日1、3あるいは6ポーションのいずれかの摂取を受ける群に参加者を無作為に割り付けた。内皮依存性あるいは非依存性の血管拡張反応について、介入前後の上腕血の静脈閉塞プレシモグラフィによって評価を行った。4日間の食物摂取記録と血流中の食事性バイオマーカーの濃度測定によってコンプライアンスの監視を行った。
- 合計117人の参加者が12週間の試験を完了した。1日1、3、6ポーションの群の参加者は、それぞれ平均で1.1、3.2、5.6ポーションの野菜・果物の消費を報告した。ルテインとβ-クリプトキサンチンの血清濃度は群間で用量依存的に上昇した。報告された野菜・果物の消費における各1ポーションの増加で、内皮依存性の血管拡張因子であるアセチルコリンの動脈内投与に対する前腕血流反応が6.2%改善された(p=0.03)。野菜・果物の消費増加と内皮非依存性血管拡張因子のエンドトリンシドナトリウムに対する血管拡張反応との間には関連性は認められなかった。
- 本研究は、高血圧の参加者における野菜・果物の消費増加が内皮機能の確立されたマーカーと心血管系予後に著しい改善をもたらすことを示している。

Key ingredients: lutein, β-cryptoxanthin

**Djuric Z, Ren J, Blythe J, VanLoon G, Sen A. A Mediterranean dietary intervention in healthy American women changes plasma carotenoids and fatty acids in distinct clusters. Nutr Res. 2009 Mar;29(3):156-63.**

- ギリシア・地中海型の食事に基づいた新規の食品交換表に従うよう求められた女性における血漿中の脂肪酸とカロテノイドのパターン変化を検討するのが本研究の目的である。
- 25歳から59歳までの非肥満症の健康女性総勢69人が、従来取っている食事、あるいは地中海型に変更した食事のいずれかの摂取を6か月間受けるために無作為に割り付けられた。
- 血中の脂質、トリアシルグリセロール、インスリン、グルコース、あるいはC反応性タンパク質に顕著な変化は認められなかった。野菜・果物の消費増加と一致して、血漿中の平均カロテノイド濃度が55%まで上昇した。同様に、脂肪摂取量の変化が血中脂肪酸濃度に反映されて、血漿中の一価不飽和脂肪酸の平均濃度が25%上昇した。
- カロテノイドと脂肪酸の濃度変化に関する個人間変動の原因を調査するために主要成分分析を行ったところ、地中海型の食事における変化は、血漿濃度の変動の75%を占める4成分に集中した。
- 血漿中のルテイン、α-カロテン、β-カロテンの濃度上昇は「野菜」パターンでクラスターを形成した。果物に存在するカロテノイドとしてβ-クリプトキサンチンとゼアキサンチンの濃度上昇もまたクラスターをなしたが、占める変動は小さかった。
- 血漿中の一価不飽和脂肪酸の濃度上昇は血漿多価不飽和脂肪酸の濃度低下を伴ってクラスターをなし、消費された油のタイプの置換と一致した。脂肪酸とカロテノイドのみの関連では、リコペンとの関連が飽和脂肪酸の濃度上昇を伴ってクラスターをなした。血中濃度の変化は、米国で入手可能な食品を用いた地中海型栄養素の摂取をターゲットとする場合に有効であることを示している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**Hozawa A, Jacobs DR Jr, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Circulating carotenoid concentrations and incident hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. J Hypertens. 2009 Feb;27(2):237-242.**

- 幾つかの疫学調査から、カロテノイド濃度は心血管疾患の発症率と逆相関関係にあることが実証されている。そのようなことから、血中カロテノイドと大血管疾患の主要な危険因子の一つである高血圧との関連について調査を行った。
- 米国内の4都市でCoronary Artery Risk Development in Young Adults Studyへの参加を募った(1985~1986年)18歳から30歳までの黒人と白人の男女を対象に20年間調査を行った。0、7、15年目に4種類の血清カロテノイド(α-カロテン、β-カロテン、ルテイン・ゼアキサンチン、クリプトキサンチン)とb ¥リコペンと高血圧発症との関係について、比例ハザード回帰モデルを用いて評価を行った。
- 4,412人の参加者においてベースライン時の収縮期血圧と他の交絡因子について調整を行った後、0年目の4種類のカロテノイドの合計は20年間の高血圧発症と有意な逆相関を示すことが明らかになった(4種類のカロテノイドの合計が1SD増加するときの相対ハザード: 0.91; 95%信頼区間: 0.84~0.99)。この逆相関関係は、0年目の4種類のカロテノイドの合計を7年目、15年目の数値へと更新する時間依存モデルにおいて持続した(4種類のカロテノイドの合計が1SD増加するときの相対ハザード: 0.84; 95%信頼区間: 0.77~0.92)。リコペンは、どのモデルにおいても高血圧との関係が認められなかった。
- リコペンを除いた4種類のカロテノイドの合計濃度が高い参加者では、一般に将来の高血圧のリスクが低くなることが明らかになった。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin

**Park SK, Tucker KL, O'Neill MS, Sparrow D, Vokonas PS, Hu H, Schwartz J. Fruit, vegetable, and fish consumption and heart rate variability: the Veterans Administration Normative Aging Study. Am J Clin Nutr. 2009 Mar;89(3):778-86.**

- 野菜・果物と青身または赤身の魚の高摂取は心臓突然死や不整脈を予防する可能性があるが、正確な機序は十分に理解されていない。野菜・果物と青身または赤身の魚の高摂取が心拍変動(HRV)の有益な変化と関連があるか検討を行った。
- 2000年11月から2007年6月まで、加齢にかかわる地域ベースの縦断的研究の一つであるNormative Aging Studyで観察を行った合計923人のうち、586人の高齢男性を対象にHRVの変数について測定を行った。食事の摂取状況は自己回答式の半定量的食物摂取頻度調査票を用いて評価を行い、四分位に分類した。
- 潜在的交絡因子を調整した後、緑葉野菜の摂取と標準化したhigh-frequency powerとの間に正の関連が、また標準化したlow-frequency powerとの間に負の関連が認められた(p<0.05)。これらの有意な関連は、身体活動や複合ビタミン剤の使用といった健康的なライフスタイルにかかわる因子についてさらに調整した後も保持された。HRVの指標と他の野菜・果物、ビタミンC、カロテノイド、マグロ、青身または赤身の魚、あるいはn-3(ω-3)脂肪酸の摂取との間に有意な関連性は認められなかった。
- 観察された肥満による非柑橘系果物の摂取量、喫煙による総野菜摂取量とアブラナ科野菜の摂取量の修飾効果についてはさらなる調査を要する。これらの所見から、緑葉野菜の高摂取は心自律機能における好ましい変化によって心血管疾患リスクを減少させる可能性が示唆される。

Key ingredients: carotenoids, vitamin C

**2008**

**van Rooyen J, Esterhuysen AJ, Engelbrecht AM, du Toit EF. Health benefits of a natural carotenoid rich oil: a proposed mechanism of protection against ischaemia/ reperfusion injury. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:316-9.**

- カロテノイド補給が皮膚や眼に関連した疾患から防御する特性を報告した研究が多数存在する。しかしながら、癌や心血管疾患の発現機序に及ぼすβ-カロテンの影響に関するデータには矛盾が存在する。β-カロテンは、単独あるいは他の抗酸化物質との組合せで、効果的な抗酸化剤となることが明らかにされている。



- レッドパームオイル（RPO）は強力な抗酸化剤を豊富に含む油で、スクワレン、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸（これらの脂肪酸は抗酸化物質の吸収を最大化する働きがあるとされる）、補酵素 Q10 のような脂質画分の他に、カロテノイド類、トコフェロール類、トコトリエノール類から構成されている。
- $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンが RPO に含まれる総カロテン類の 90% 以上を占めている。虚血再灌流によって誘発される障害は、心臓に酸化ストレスを引き起す酸素供給のアンバランスが原因であることが知られている。ミトジェン活性化プロテインキナーゼ（MARKs）、PKB/Akt、NO-cGMP の全てが心臓内の虚血再灌流障害において重要な役割を果たしていることが明らかにされている。
- それ故、本総説では主として、虚血再灌流障害後に天然カロテノイドオイルが誘導する機能回復に関与するシグナル伝達回路に焦点を合わせて述べたい。

Key ingredients: red palm oil, carotenoids, tocopherols, tocotrienols

**Buijsse B, Feskens EJ, Kwape L, Kok FJ, Kromhout D. Both alpha- and beta-carotene, but not tocopherols and vitamin C, are inversely related to 15-year cardiovascular mortality in Dutch elderly men. J Nutr. 2008 Feb;138(2):344-50.**

- 心血管疾患（CVD）予防における  $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -トコフェロール、ビタミン C の役割については議論の余地がある。また、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\beta$ -カロテン以外のカロテノイドに関する前向き研究はわずかである。
- 種々のカロテノイド、 $\alpha$ -、 $\gamma$ -トコフェロール、ビタミン C の摂取量と Zutphen Elderly Study に参加した高齢者の CVD による 15 年死亡率との関係について評価を行った。食事と可能な交絡因子に関する情報を 1985 年、1990 年、1995 年に収集した。1985 年に慢性疾患を認めない 559 人の男性（平均年齢：約 72 歳）を今回の解析に含めた。
- 15 年間の追跡後（総数 5,744 人年）、197 人の男性が CVD で死亡した。年齢、喫煙、他の可能な生活習慣と食事に関する交絡因子を調整した後、摂取量 1-SD 増加ごとの CVD の相対危険度 [RR (95% CI)] は、 $\alpha$ -カロテンで 0.81 (0.66~0.99)、 $\beta$ -カロテンで 0.80 (0.66~0.97) であった。
- ニンジンが  $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンの主要な供給源で、ニンジンの消費量と CVD による死亡のリスク低下の関連が明らかになった（調整 RR: 0.83; 95% CI: 0.68~1.00）。 $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン以外のカロテノイド、ビタミン C、 $\alpha$ -、 $\gamma$ -トコフェロールの摂取量と CVD による死亡率との間に関連性は認められなかった。
- 結論として、 $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの食事からの摂取と高齢者の CVD による死亡率の間には逆相関関係が存在することが明らかになった。本研究はまた、他のカロテノイド、トコフェロール類あるいはビタミン C が CVD による死亡のリスク低下に果たす重要な役割は示していない。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

**2007**

**Silaste ML, Alfthan G, Aro A, Kesäniemi YA, Hörrkö S. Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. Br J Nutr. 2007 Dec;98(6):1251-8.**

- トマト製品の高摂取と CVD のリスク低下の関連が頻りに示されているが、抗アテローム作用に関するメカニズムについては確立されていない。トマト製品の摂取量増加が血漿脂質と LDL 酸化に及ぼす影響を調査するために本研究を実施した。
- 食事介入には、ベースライン期間、3 週間の低トマト食（トマト製品の摂取を受けない）、3 週間の高トマト食（毎日、400 ml のトマトジュースと 30 mg のトマトケチャップの摂取を受ける）を含んだ。21 人の健康者が試験に参加した。
- 高トマト食群では、低トマト食群と比べて、総コレステロール値が 5.9 (SD 10) % ( $p=0.002$ )、LDL コレステロール値が 12.9 (SD 17.0) % ( $p=0.0002$ ) 減少した。総コレステロール値と LDL コレステロール値の変化は、血清中のリコペン（総コレステロール値:  $r=0.56$ ,  $p=0.009$ ; LDL コレステロール値:  $r=0.60$ ,  $p=0.004$ ）、 $\beta$ -カロテン ( $r=0.58$ ,  $p=0.005$ ;  $r=0.70$ ,  $p<0.001$ )、 $\gamma$ -カロテン ( $r=0.64$ ,  $p=0.002$ ;  $r=0.64$ ,  $p=0.002$ ) の濃度の変化と有意な相関を示した。酸化リソ脂質生成に対して抵抗性を示した血中 LDL 濃度は、高トマト食群で 13% 上昇した ( $p=0.02$ )。
- 結論として、トマト製品の高摂取量は、正常コレステロール値の健康成人において抗アテローム作用を及ぼし、LDL コレステロール値を有意に低下させ、酸化に対する LDL の抵抗性を増大させた。これらの抗アテローム特性は、血清中のリコペン、 $\beta$ -カロテン、 $\gamma$ -カロテンの濃度変化と関連していることが明らかになった。

Key ingredients: lycopene,  $\beta$ -carotene,  $\gamma$ -carotene

**Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JP, Charlier C, Chapelle JP, Giet D, Albert A, Limet R, Defraigne JO. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40 48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. Hum Reprod. 2007 Aug;22(8):2335-43.**

- 酸化的ストレスは心血管疾患や癌を含む幾つかの障害の発生との関連が認められている。酸化的ストレスに影響を及ぼすことが知られている条件のうち、女性が用いる経口避妊法（OC）が現在考察の対象になっている。
- ELAN (Etude Liégeoise sur les Antioxydants) 研究に参加している 50 人の一般開業医の患者から総勢 897 の健康な適格志願者を選んだ。また、40 歳から 48 歳までの 209 人の女性からなるサブサンプルを対象に、抗酸化剤、微量元素及び脂質に対する 3 種類の酸化的損傷のマーカーの分析を含む総合的な酸化ストレス状態（OSS）について調査を行った。209 人のサブサンプルのうち、49 人（23%）が OC 使用者（OCU）、119 人（57%）が避妊法非使用者（NCU）、41 人（20%）が子宮内（ホルモン性及び銅の）器具使用者（IUD）であった。
- 喫煙、収縮期・拡張期血圧、BMI（あるいはウエスト周囲径）について調整を行った後、NCU と IUD と比較して、OCU 女性で脂質過酸化の顕著な上昇が有意に認められた。脂質過酸化が 660  $\mu$ M のカットオフ値で OCU を他の 2 群と区別することができた。対照的に、酸化 LDL とその関連抗体両方の血漿濃度では差が認められなかった。
- 脂質過酸化値の上昇は高濃度の銅と強い関係を示した ( $r<0.84$ ;  $p<0.0001$ ; カットオフ値: 1.2 mg/L)。血漿中の抗酸化剤による防御は、NCU・IUD 女性と比較して OCU 女性で有意に変化し、 $\beta$ -カロテン（39%低下;  $p<0.01$ ）と  $\gamma$ -トコフェロール（22%低下;  $p<0.01$ ）の濃度低下が明らかになった。対照的に、セレニウムの濃度上昇（11.8%上昇;  $p<0.01$ ）が OCU 女性で認められた。ビタミン C、 $\alpha$ -トコフェロール、亜鉛の血中濃度は OC 使用による影響は受けなかった。
- OC 使用は 40 歳から 48 歳までの女性における脂質過酸化を有意に上昇させ、そのような女性の心血管系の危険因子となる可能性を示している。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\gamma$ -tocopherol

**De Pablo P, Dietrich T, Karlson EW. Antioxidants and other novel cardiovascular risk factors in subjects with rheumatoid arthritis in a large population sample. Arthritis Rheum. 2007 Aug 15;57(6):953-62.**

- 関節リウマチ（RA）を認める参加者と RA を認めない（non-RA）対照の参加者における抗酸化剤と他の新規・従来の心血管疾患（CVD）の危険因子との比較について大規模な集団サンプルを対象に行った。
- Third National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES-III）は、骨格筋検査を受けた 60 歳以上の参加者を対象に行った大規模横断調査である。RA は 1987 年の時点で有効な米国リウマチ学会（ACR）の 6 段階の基準の 3 以上に該当する参加者として、non-RA は ACR の基準に該当しない参加者として定義した。RA 参加者と non-RA 参加者における RA と新規・従来の CVD の各危険因子との間の関連性について単変量解析、多変量解析を行った。131 人の RA 参加者（2.5%）と 4,444 人の non-RA 参加者（84%）を含む 60 歳以上の被験者 5,302 人をサンプルに含み、合計 727 人の被験者を除外した。
- 可能な交絡因子について調整を行った多変量解析の結果、RA における  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペンといった抗酸化剤の血

漿濃度は、non-RA より有意に低いことが明らかになった。可能な交絡因子について調整を行った多変量解析の結果、RA では non-RA と比べて C 反応性タンパク質（CRP）が増加する可能性が明らかになった。従来の CVD の危険因子と以前の CVD は RA と non-RA で同様の出現率であった。

- この大規模な集団ベースの研究から、RA における以前の CVD と従来の CVD の危険因子は対照と同様の出現率であることが明らかになった。新規の CVD の危険因子については、可能な交絡因子について調整を行った後、non-RA と比較して RA で血漿カロテノイド濃度が有意に低く、CRP 濃度が有意に高いことが明らかになった。
- これらの相違が RA を認めるヒトで観察された CVD リスクの上昇を説明しているかを評価するためにはさらなる調査が必要とされる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Lidebjer C, Leanderson P, Ernerudh J, Jonasson L. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 Jul;17(6):448-56.**

- 循環カロテノイドの低レベルと心血管疾患に関連のあることが知られている。血中に存在する種々のカロテノイドの分布が心臓を保護する能力に影響を及ぼしている可能性がある。本研究の目的は、冠動脈疾患（CAD）を認める患者における主要な 6 種類のカロテノイドの血漿中のレベルを測定し、そこから得られた所見を臨床、代謝、免疫に関するパラメータと関連付けることである。
- 含酸素カロテノイド（ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン）と炭化水素カロテノイド（ $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン）の血漿中レベルについて、急性冠動脈症候群を認める 39 人の患者、安定性 CAD を認める 50 人の患者、50 人の対照例を対象に測定を行った。炎症作用に関する血清検査、リンパ球サブセットの血球計算のためのフロー分析を行った。
- 両患者群において、含酸素カロテノイド、特にルテイン・ゼアキサンチンの血漿レベルが対照と比較して有意に低いことが明らかになった。含酸素カロテノイドの低レベルは、喫煙、高 BMI 値、低 HDL コレステロール値、また、わずかな程度であるが炎症作用にも関連していることが明らかになった。ルテイン+ゼアキサンチンの血漿レベルはナチュラルキラー（NK）細胞の割合と単独で関連を示したが、血中の他のリンパ球とは関連が認められなかった。
- カロテノイドの中でルテイン+ゼアキサンチンと $\beta$ -クリプトキサンチンは、臨床条件（clinical setting）とは無関係に、CAD 患者において有意な減少が認められた。これらのレベルは、立証された多数の心血管系の危険因子と相関を示した。さらに、NK 細胞とルテイン+ゼアキサンチンの関係は、CAD の免疫学的シナリオにおける一定のカロテノイドの特別な役割を示している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2006**

**Ito Y, Kurata M, Suzuki K, Hamajima N, Hishida H, Aoki K. Cardiovascular disease mortality and serum carotenoid levels: a Japanese population-based follow-up study. *J Epidemiol.* 2006 Jul;16(4):154-60.**

- 何件の観察的な疫学調査から、食事由来および血清中のカロテノイドが心血管疾患による死亡率の低下と関連していることが示唆されている。1988 年から 1995 年までに総合健診を受けた 39 歳から 80 歳までの被験者 3,061 人（男性 1,190 人、女性 1,871 人）を日本の北海道の住民から募った。
- 血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンおよびリコペンの濃度を高速液体クロマトグラフにより個々に測定した。血清総カロテン濃度は  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンおよびリコペンの濃度の和とした。血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、総カロテンおよびトリグリセリドの各濃度ならびにアラントランスアミナーゼ（ALT）活性を対数的に変換した。血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンおよび総カロテンのハザード比は、性別、年齢および他の潜在的交絡因子の調整後、Cox 比例ハザードモデルにより推定した。
- 11.9 年の追跡期間中、同コホート内で心血管疾患による死亡 80 例（男性 49 例、女性 31 例）、心疾患による死亡 40 例、および脳卒中による死亡 37 例が確認された。 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンのようなカロテノイドの血清濃度上昇が心血管疾患による死亡のハザード比低下と有意に関連していることが明らかになった。しかしながら、血清リコペン濃度上昇と脳卒中による死亡のリスクとの間の有意な逆の関連は常に認められるものではなかった。
- $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンおよびリコペンからなる総カロテンの血清中の濃度上昇は日本人集団における心血管疾患による死亡のリスクを低減させる可能性があると結論した。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene

**Nakamura M, Sugiura M, Aoki N. High beta-carotene and beta-cryptoxanthin are associated with low pulse wave velocity. *Atherosclerosis.* 2006 Feb;184(2):363-9.**

- 抗酸化物質は糖尿病性血管合併症の予防に有益な可能性がある。なぜならば、酸化的ストレスはこのような病気で増大し、血管性疾患に重要な役割を果たしていると考えられるからである。上腕-足関節脈波伝播速度（brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV）が血糖状態に基づいて層別化した血清カロテノイド濃度が高い場合に低下するか調査するのが本研究の目的である。
- 30 歳から 70 歳までの男性 297 人と女性 579 人について横断解析を行った。空腹時血糖が正常の症例において、 $\beta$ -カロテンが最高三分位のグループにおける多変量調節 baPWV の平均値（1,386 cm/s）は最低三分位（1,432 cm/s）より低く、また、 $\beta$ -クリプトキサンチンが最高三分位のグループにおける平均値（1,382 cm/s）は中央三分位（1,424 cm/s）よりも低いことが明らかになった。
- 同様の逆相関関係が空腹時血糖異常と糖尿病両方の患者を含む群で認められたが、統計的な有意性は存在しなかった。カロテノイドの最高三分位は高 baPWV（ $\geq 1,680$  cm/s）のリスク低下と関連していることが明らかになった。年齢、性別、血糖状態で調整したオッズ比は、 $\beta$ -カロテンで 0.35（95% CI: 0.20~0.60）、 $\beta$ -クリプトキサンチンで 0.45（0.27~0.77）であった。多変量で調整しても結果には変化が生じなかった。
- baPWV と  $\beta$ -カロテンあるいは  $\beta$ -クリプトキサンチンとの逆相関関係は血糖状態とは無関係に認められると結論付けられる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2000**

**D'Odorico A, Martinez D, Kiechl S, Egger G, Oberhollenzer F, Bonvicini P, Sturmiolo GC, Naccarato R, Willeit J. High plasma levels of alpha- and beta-carotene are associated with a lower risk of atherosclerosis: results from the Bruneck study. *Atherosclerosis.* 2000 Nov;153(1):231-9.**

- カロテノイド、ビタミン A、ビタミン E は、抗酸化剤として作用することによりアテローム性動脈硬化を防いでいるという仮説を多数の研究が支持している。本研究の目的は、カロテノイド（ $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、リコペン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン）、ビタミン A、ビタミン E の血漿濃度と頸動脈及び大腿動脈におけるアテローム性動脈硬化との関係性を評価することにある。
- この前向き横断的研究は、無作為に抽出した 45~65 歳まで 392 人の男女からなる母集団を対象に行った。頸動脈と大腿動脈におけるアテローム性動脈硬化は、高解像度の duplex 超音波検査法によって評価した。
- $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンの血漿濃度は、頸動脈と大腿動脈におけるアテローム性動脈硬化の発生率、及び頸動脈におけるアテローム動脈硬化性病変の 5 年有病率と逆の関連のあることが明らかになった（それぞれ、 $p=0.004$ 、 $p=0.04$ ）。これらの所見は、他の心血管系の危険因子（性別、年齢、LDL、フェリチン、収縮期血圧、喫煙、アルコール消費の分類、社会的地位、C 反応性タンパク質）を調整したあとに得られた。アテローム動脈硬化性のリスクは、 $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンの血漿濃度上昇に伴

って徐々に低下した ( $p=0.004$ )。ビタミン A、ビタミン E の血漿濃度とアテローム性動脈硬化との間に関連性は見出されなかった。

- 本研究は、高濃度の  $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンが早期のアテローム性動脈硬化に果たす保護的役割に関する疫学的証拠をさらに提供している。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

1996

**Howard AN, Williams NR, Palmer CR, Cambou JP, Evans AE, Foote JW, Marques-Vidal P, McCrum EE, Ruidavets JB, Nigdikar SV, Rajput-Williams J, Thurnham DI. Do hydroxy-carotenoids prevent coronary heart disease? A comparison between Belfast and Toulouse. Int J Vitam Nutr Res. 1996;66(2):113-8.**

- 果物、野菜、ワインに存在する抗酸化物質の高摂取は、冠状動脈性心疾患 (CHD) に対して防御作用があると考えられている。トゥールーズの人々はベルファストの人々に比べ CHD の発生率が非常に低いため、この二つの母集団における抗酸化ビタミンとカロテノイドの血漿中濃度の比較を行った。
- 主要な相違が幾つかの血漿カロテノイドにおいて認められた。トゥールーズの人々におけるヒドロキシカロテノイドは男女共に 2 倍高く、濃緑色野菜に主に存在するルテインと柑橘系の果物に主に存在する  $\beta$ -クリプトキサンチンが顕著であった。また、 $\alpha$ -カロテンはトゥールーズの人々で 50% 高く、 $\gamma$ -トコフェロールはベルファストの人々で 50% 高かった。他の血漿ビタミンとカロテノイドに有意差はみられなかった。
- 抗酸化物質に CHD を予防する役割があるとすれば、ヒドロキシカロテノイドが今後の調査の主要候補となるであろう。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lutein,  $\beta$ -cryptoxanthin,  $\gamma$ -tocopherol

1994

**Morris DL, Kritchevsky SB, Davis CE. Serum carotenoids and coronary heart disease. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study. JAMA. 1994 Nov;272(18):1439-41.**

- 血清総カロテノイド濃度とその後生じる冠状動脈性心疾患 (CHD) 事象のリスクとの間関係を検討した。Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study (LRC-CPPT) のコホートについて新たに解析を行った。LRC-CPPT は、コレステラミン樹脂と CHD についてプラセボを対照として多施設で行われた試験で、追跡期間は 13 年であった。ベースライン時で血清中のカロテノイド濃度を測定した。LRC-CPPT のプラセボ群は、40~59 歳までの、高脂血症 II 型を有し、知り得る先在の CHD、癌あるいは他の主要疾患のない 1,899 人の男性から構成された。CHD に起因する非致命的な心筋梗塞と死亡を、院内記録、解剖報告書、死亡診断書から確認し、心臓学者からなる調査グループによって検討が行われた。
- 喫煙をはじめとする CHD で知られている危険因子について補正を行った後、血清中のカロテノイド濃度は CHD 事象と逆の関連のあることが明らかになった。血清中のカロテノイド濃度が最も高い四分位の男性を最も低い四分位の男性と比べた場合、補正した相対危険度 (RR) は 0.64 であった [95% 信頼区間 (CI) : 0.44~0.92]。喫煙歴のない男性の RR は 0.28 であった (95% CI: 0.11~0.73)。LRC-CPPT 参加者のうち、血清中のカロテノイド濃度がより高い人々で CHD の発生リスクが低かった。この所見は、喫煙歴のない人々でより強く認められた。

Key ingredients: carotenoids

## メタボリックシンドローム Metabolic syndrome

2017

**Guerendiain M, Mayneris-Perxachs J, Montes R, López-Belmonte G, Martín-Matillas M, Castellote AI, Martín-Bautista E, Martí A, Martínez JA, Moreno L, Garagorri JM, Wärnberg J, Caballero J, Marcos A, López-Sabater MC, Campoy C; EVASYON Study Group. Relation between plasma antioxidant vitamin levels, adiposity and cardio-metabolic profile in adolescents: Effects of a multidisciplinary obesity programme. Clin Nutr. 2017 Feb;36(1):209-217. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.001.**

- *in vivo* および *in vitro* で得られた証拠が抗酸化性のビタミンとカロテノイドに肥満および肥満関連疾患の治療と予防におけるキーフアクタとなる可能性のあることを示唆している。それ故本研究では、集学的減量プログラムに参加した過体重および肥満の青年を対象に、脂溶性の抗酸化ビタミンおよびカロテノイドの血漿濃度と肥満症および心血管代謝のリスクマーカーとの関係を判定することを目的とした。
- 12 歳から 17 歳までの過体重または肥満と診断された青年 103 人について治療プログラムを実施した。 $\alpha$ -トコフェロール、レチノール、 $\beta$ -カロテンおよびリコペンの血漿濃度、全身および中心性肥満の身体測定指標、血圧および生化学的パラメータをベースライン時、治療 2 か月後と 6 か月後に測定した。
- 脂質で補正したレチノール ( $p<0.05$ )、 $\beta$ -カロテン ( $p=0.001$ ) および  $\alpha$ -カロテン ( $p<0.001$ ) の血漿濃度は有意に上昇し、脂質で補正したリコペンの濃度は治療期間中も不変のままであった。
- 肥満の身体測定指標 ( $p<0.001$ )、血圧 ( $p<0.01$ ) および生化学的パラメータ ( $p<0.05$ ) は有意に減少したのに対し、除脂肪体重は有意に増加した ( $p<0.001$ )。これらの臨床および生化学上の改善は脂質で補正した抗酸化ビタミン・カロテノイドの血漿濃度の変化と関係していることが明らかになった。
- 最大の体重減少を経験した青年では、肥満の身体測定指標および生化学的パラメータの最大の減少、ならびに除脂肪体重の最大の増加も明らかになった。これらの青年の体重減少は脂質で補正した  $\alpha$ -トコフェロール ( $p=0.001$ )、 $\beta$ -カロテン ( $p=0.034$ ) およびリコペン ( $p=0.019$ ) の血漿濃度上昇と関連のあることが明らかになった。
- 脂溶性抗酸化ビタミンとカロテノイドの血漿濃度は過体重・肥満青年における体脂肪蓄積減少、体重のさらなる減少および心血管代謝プロファイルの改善と関連していると結論づけた。

Key ingredients:  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene, lycopen

2016

**Hirose A, Terauchi M, Hirano M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T. Higher intake of cryptoxanthin is related to low body mass index and body fat in Japanese middle-aged women. Maturitas. 2017 Feb;96:89-94. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.008.**

- 心血管疾患の有病率は年齢とともにとりわけ閉経後女性で上昇が認められる。本研究で我々は日本の中年女性を対象に体重および体脂肪に関連する食事パターンについて横断的に検討した。
- 本研究では、40 歳から 60 歳までの女性 88 人を対象とした以前の研究で収集したベースラインデータを用いた。参加者は年齢、閉経状態、生活習慣因子、体組成に加え、前月における 100 種類近い栄養因子の消費量に関する情報を提供する簡易型自記式食事履歴質問票を用いて食習慣についても評価した。
- 体格指数 (BMI) を低 ( $\leq 22 \text{ kg/m}^2$ ) または高 ( $> 22 \text{ kg/m}^2$ )、また体脂肪率を低 ( $\leq 25\%$ ) または高 ( $> 25\%$ ) に分類して、BMI および体脂肪率に関連する栄養因子を特定しようとした。
- 高 BMI 群と低 BMI 群間、および高体脂肪群と低体脂肪率群間における消費の差異はクリプトキサンチン以外の栄養因子で有意差を認めなかった。年齢、閉経状態、労働、運動および喫煙について調整した多重ロジスティック回帰分析から、クリプトキサンチン摂取量の高値は低 BMI (調整オッズ比: クリプトキサンチン摂

取量 100 µg/日増加毎 1.22 ; 95%信頼区間 : 1.01~1.52) および低体脂肪率 (調整オッズ比 : クリプトキサンチン摂取量 100 µg/日増加毎 1.36 ; 95%信頼区間 : 1.13~1.70) との関連が認められた。

- クリプトキサンチンの高摂取量は中年日本人女性の低体重および低体脂肪率と関連していることが明らかになった。

Key ingredient: cryptoxanthin

**Han GM, Soliman GA, Meza JL, Islam KM, Watanabe-Galloway S. The influence of BMI on the association between serum lycopene and the metabolic syndrome. Br J Nutr. 2016 Apr;115(7):1292-300. doi: 10.1017/S0007114516000179.**

- 過体重および肥満のヒトでは後に起る慢性炎症および酸化ストレスのためにメタボリックシンドロームの発生リスクが高まるが、抗酸化栄養素のリコペンがそのリスクを減少させる。しかしながら、異なる BMI の状態がリコペンの正の作用を変化させることを研究が示している。
- それ故、本研究の目的は BMI がどのように血清リコペンとメタボリックシンドロームの間の関連を変えるかを検討することとした。三分位によるランク付けを用いて、20 歳以上の参加者 13,196 人を血清リコペン濃度にしたがって 3 群に分けた。血清リコペンとメタボリックシンドロームとの関連について、正常体重、過体重および肥満の参加者を別々に分析した。
- 全体的にみて、メタボリックシンドロームの有病率は第 2 三分位 (OR: 29.3%; 95% CI: 27.5~31.1) および第 3 三分位 (OR: 26.6%; 95% CI: 24.9~28.3) と比べて第 1 三分位 (OR: 38.6%; 95% CI: 36.9~40.3) で有意に高いことが明らかになった。しかしながら、リコペンとメタボリックシンドロームの関連は可能な交絡変数を調整してもなおかつ正常体重および過体重の参加者においてのみ有意であり ( $p < 0.05$ )、肥満の参加者では有意とならなかった ( $p > 0.05$ )。
- 結論として、BMI は血清リコペンとメタボリックシンドロームの関連に強い影響を及ぼしていると思われる。

Key ingredient: lycopene

**Han GM, Soliman GA, Meza JL, Islam KM, Watanabe-Galloway S. The influence of BMI on the association between serum lycopene and the metabolic syndrome. Br J Nutr. 2016 Apr 14;115(7):1292-300. doi: 10.1017/S0007114516000179.**

- 過体重および肥満のヒトはメタボリックシンドロームを発症するリスクが高く、後の慢性炎症や抗酸化栄養素のリコペンにより低減される酸化ストレスを招く原因にもなる。しかしながら、異なる BMI がリコペンの好ましい効果を変化させることを研究が示している。それ故、本研究の目的はどのように BMI が血清リコペンとメタボリックシンドロームの間の関連に影響を及ぼすかを検討することとした。
- 三分位法より 20 歳以上の参加者 13,196 人を血清リコペン濃度に従って 3 群に分類した。血清リコペンとメタボリックシンドロームの間の関連を標準体重、過体重および肥満の参加者に分けて分析した。
- 全体として、メタボリックシンドロームの有病率は第 1 三分位 (OR: 38.6%, 95% CI: 36.9~40.3) で第 2 (OR: 29.3%, 95% CI: 27.5~31.1) および第 3 三分位 (OR: 26.6%, 95% CI: 24.9~28.3) より有意に高かった。しかしながら、リコペンとメタボリックシンドロームの関連は、可能な交絡変数の調整後、標準体重と過体重の参加者についてのみ有意であることが明らかになった ( $p < 0.05$ )。
- BMI は血清リコペンとメタボリックシンドロームの間の関連に強い影響を及ぼしていると結論づけられそうである。

Key ingredient: lycopene

## 2013

**Blesso CN, Andersen CJ, Bolling BW, Fernandez ML. Egg intake improves carotenoid status by increasing plasma HDL cholesterol in adults with metabolic syndrome. Food Funct. 2013 Jan 31;4(2):213-21. doi: 10.1039/c2fo30154g.**

- メタボリックシンドローム (MetS) は血漿中のルテインとゼアキサンチンのレベル低下と関連を示し、疾患リスクに影響を及ぼす可能性のあるそれらのリポタンパク質輸送体の組成の変化を伴う。卵黄の消費による血漿ルテインとゼアキサンチンの増加が別の集団を対象とした研究で実証されている。本研究の目的は、全卵の摂取が MetS のある参加者における血漿リポタンパク質のカロテノイドに及ぼす影響を調査することにある。
- 炭水化物制限食 (CRD) の一部として、参加者は 1 日 3 個の全卵 (EGG ;  $n = 20$ )、あるいは同量の卵黄非含有代替品 (SUB ;  $n = 17$ ) の摂取を 12 週間受けた。
- 介入後、EGG 群では血漿中のルテイン (+21%)、ゼアキサンチン (+48%)、 $\beta$ -カロテン (+24%) の有意な増加が認められた一方、SUB 群では血漿  $\beta$ -カロテン (+55%) のみが増加を示した。12 週間後の EGG 群で、ルテインとゼアキサンチンにおいて単離した HDL・LDL 画分の有意な富化が認められた (それぞれ、HDL +20%, LDL +9% ; HDL +57%, LDL +46%)。
- 12 週間の介入後の参加者全員に、HDL により輸送される血漿カロテノイドの割合の増加がルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペンについて認められた (それぞれ、 $p < 0.01, 0.01, 0.05, 0.05$ )。
- CRD の一部として連日 3 個の全卵の摂取により、血漿リポタンパク質の両方でルテインとゼアキサンチンのレベルが上昇することが明らかになった。心血管疾患や 2 型糖尿病の高リスクにある集団において、卵黄は血漿カロテノイドの状態を改善する重要な食物起源を代表している可能性がある。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2012

**Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. Nutr J. 2012 Jun 1;11:34. doi: 10.1186/1475-2891-11-34.**

- 微量栄養素欠乏の発生率は、おそらく不適切な食習慣のために標準体重のヒトより肥満のヒトで高くなるが、一般集団を対象とした食事摂取基準 (DRI: Dietary Reference Intakes) で過小評価されている過体重のヒトの間でも上昇している。
- それ故、対照集団及び DRI による推奨値との比較から、肥満者における食事性微量栄養素摂取の評価を行った。さらに、その DRI が肥満者に求められている微量栄養素必要量を満たしているか分析するために、標準化された DRI を範囲とした低カロリー調整食の摂取を受けた肥満被験者における微量栄養素状態の評価を行った。
- 104 人の被験者について、ベースライン時の微量栄養素摂取量を収集した食事記録から測定した。無作為に割り付けられたサブグループの被験者 ( $n=32$ ) が標準化された DRI を範囲とした低カロリー調整食の摂取を 3 か月間受けた。14 人の被験者における血清中の微量栄養素濃度に加え、介入前と介入後の頬粘膜細胞 (BMC) 内の微量栄養素の状態を分析した。
- 食事介入に入る前の栄養状態は、カロリーが高く、微量栄養素が乏しかった。ベースライン時の欠乏は、BMC 中の  $\beta$ -カロテン、ビタミン C、リコペンに加え、血清中の 25-ヒドロキシビタミン D、ビタミン C、セレンウム、鉄について認められた。3 か月間の調整食摂取後でさえ、ビタミン C (血清、BMC)、亜鉛、リコペンのような微量栄養素についてレベル低下を認める被験者が増えていることが明らかになった。鉄と C 反応性タンパク質の間に加え、血清中の親油性ビタミン濃度と体脂肪の間に有意な負の相関が認められた。
- 肥満者で起こる微量栄養素欠乏は、DRI に従ったビタミン・ミネラル類を含有するタンパク質豊富調整食によって矯正されないことが、今回のパイロット試験から明らかになった。対照的に微量栄養素レベルは低いまま、あるいはさらなる低下を示したが、このことは体内における親油性化合物の不十分な摂取、要求量の増加、

不均衡な分散によって説明ができそうである。

Key ingredients: vitamin C,  $\beta$ -carotene, lycopene, zinc

## 2011

**Suzuki K, Ito Y, Inoue T, Hamajima N. Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. Clin Nutr. 2011 Jun;30(3):369-75.**

- 背景・目的：抗酸化物質の血中レベルはメタボリックシンドロームの状態と逆に関連していることが、幾つかの疫学調査から明らかにされている。本研究の目的は、日本人の被験者を対象に、強力な抗酸化作用のあるカロテノイドの血清レベルとメタボリックシンドローム及びその因子との関連性を評価することにある。
- 方法：健康診断を受けた 39 歳から 70 歳まで 931 人の被験者（男性 318 人、女性 613 人）を対象に横断研究を実施した。メタボリックシンドロームは、2005 年に発表された Japanese Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome の診断基準に従って決定した。血清カロテノイドは HPLC によって測定した。
- 結果：最低三分位と比較した最高三分位におけるメタボリックシンドロームの有意に低いオッズ比（OR）は、男女共に、血清  $\beta$ -クリプトキサンチン（男性 OR: 0.45, 95% CI: 0.22~0.93；女性 OR: 0.41, 95% CI: 0.17~0.93）と  $\beta$ -カロテン（男性 OR: 0.45, 95% CI: 0.21~0.95, 女性 OR: 0.37, 95% CI: 0.15~0.83）で認められたが、男性喫煙者では有意な関連性は存在しなかった。さらに女性被験者では、最高三分位の血清ゼアキサンチン・ルテインにおけるメタボリックシンドロームの OR は最低三分位と比べて有意に低いことが明らかになった（OR: 0.37, 95% CI: 0.16~0.84）。 $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンの血清レベルは、男女共にメタボリックシンドロームの因子増加に伴って有意に低下することが明らかになった。
- 結論：これらの所見はカロテノイドが非喫煙者におけるメタボリックシンドローム予防における重要な要因となる可能性を示しているが、喫煙者についてはさらなる検討を要する。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

## 2010

**Matsumoto M, Hosokawa M, Matsukawa N, Hagio M, Shinoki A, Nishimukai M, Miyashita K, Yajima T, Hara H. Suppressive effects of the marine carotenoids, fucoxanthin and fucoxanthinol on triglyceride absorption in lymph duct-cannulated rats. Eur J Nutr. 2010 Jun;49(4):243-9.**

- 食用海藻から単離されたフコキサンチンとその代謝物のフコキサンチノールに抗肥満作用があることが最近明らかにされたが、そのメカニズムは十分に理解されていない。
- 本研究の目的は、カニューレをリンパ管と門脈静脈あるいは頸静脈に移植した意識下ラットにおけるトリグリセリド吸収にこれらのカロテノイドが及ぼす影響を調査することにある。
- 1 ml の試験用オイルエマルジョン、あるいはそのエマルジョンに 2 mg のフコキサンチンないしはフコキサンチノールを添加した十二指腸内注入液をカニューレ移植したラットのリンパ管と門脈静脈（実験 1）あるいは頸静脈（実験 2）に投与した。試験用オイルには 10% の大豆油（実験 1）、あるいは予備消化された 10% の大豆油（実験 2）を含んだ。これらのカロテノイドが膵臓のリパーゼ活性に及ぼす阻害活性については *in vitro* で測定した。
- リンパ及び血液中のトリグリセリドレベル上昇はカロテノイドで処理した 2 群のほうが無処理群よりもはるかに低く、これらのカロテノイドがトリグリセリド吸収を阻害していることが明らかになった。カロテノイド無処理群、フコキサンチン群、フコキサンチノール群において 4 時間後のリンパ液中に放出された総トリグリセリド量は、それぞれ 113.5、59.4、53.1  $\mu\text{mol}$  であった。カロテノイドによる阻害効果は、カロテノイドを含有する予備消化大豆油の注入後に完全に消失した。
- さらに、これらのカロテノイドは *in vitro* でリパーゼ活性を抑制することが明らかになった。吸収経路については、フコキサンチンではなくフコキサンチノールの存在がリンパ液中に認められたのに対し、門脈血中にはいずれのカロテノイドも検出されなかった。
- これら 2 種類のマリンカロテノイドは消化管内腔のリパーゼ活性を阻害してトリグリセリド吸収を抑制し、またフコキサンチンは腸管内でフコキサンチノールに変換されてリンパ液中に放出されることがこれらの結果から明らかになった。

Key ingredients: fucoxanthin, fucoxanthinol

**Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. Diabetes Obes Metab. 2010 Jan;12(1):72-81.**

- 非アルコール性脂肪肝（NAFLD）あるいは正常な肝脂肪量（NLF）の非糖尿病肥満女性を対象に、Xanthigen（褐藻類由来フコキサンチン + ザクロ種子油（PSO））が体重、体脂肪、肝脂肪、血液生化学に及ぼす影響、Xanthigen とその個々の成分が安息時エネルギー消費（REE）に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。肝脂肪が 11% より上の閉経前の非糖尿病肥満女性志願者（NAFLD; n=113）と 6.5% 未満の志願者（NLF; n=38）の合計 151 人を対象に、16 週間の試験期間中、食事摂取記録、体組成、REE（41 人の NAFLD 志願者のみ）、血液サンプル分析について毎週評価を行った。
- Xanthigen-600/2.4 mg（PSO 300 mg + フコキサンチン 2.4 mg 含有褐藻抽出物 300 mg）の摂取は、体重の統計上有意な減少（NAFLD 群: 5.5 $\pm$ 1.4 kg, NLF 群: 4.9 $\pm$ 1.2 kg, p<0.05）、ウエスト周囲径の減少（NAFLD 群のみ）及び体脂肪の有意な減少（NAFLD 群: 3.5 $\pm$ 1.9 kg, p<0.001; NLF 群: 3.6 $\pm$ 0.7 kg, p<0.05）、並びに肝脂肪、肝酵素（NAFLD 群のみ）、血清トリグリセリド及び C 反応性タンパク質の減少を引き起こすことが明らかになった。
- 体重と体脂肪・肝脂肪の減少は NAFLD 群より NLF 群の志願者で早期に認められた。フコキサンチン（> 2.4 mg）、Xanthigen-400/1.6 mg（PSO 200 mg + フコキサンチン 1.6 mg 含有褐藻抽出物 200 mg）は、NAFLD 群の志願者における REE をプラセボ群と比較して有意に増加させた。
- Xanthigen は非糖尿病肥満女性において体重減少を促進し、体脂肪と肝脂肪を減少させ、また、肝機能の検査結果を改善した。さらに、Xanthigen とフコキサンチンは REE も増加させた。以上のことから、本品は肥満管理における有望なフードサプリメントとして検討される可能性がある。

Key ingredient: fucoxanthin

## 2009

**Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, McClintock CS, Shaw JE. Metabolic syndrome and serum carotenoids: findings of a cross-sectional study in Queensland, Australia. Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1668-77.**

- 代謝症候群にかかわる種々の因子のうちとりわけ糖尿病と CVD は酸化的ストレスと関連した症状であることが知られており、これらの症状に抗酸化栄養素が保護的役割を果たしている可能性のあることを示唆する研究が存在する。カロテノイドは主として植物に由来する成分で、その幾つかは強力な抗酸化栄養素であることが明らかにされている。本研究は、代謝症候群の状態と主要な血清カロテノイドの関連性についてオーストラリアの成人を対象に検討を行うのが目的である。
- 代謝症候群の有無に関するデータは横断研究の設計を用いて、オーストラリアのクィーンズランド州で無作為に選出した 6 つの都心部に在住する 25 歳以上の成人 1,523 人から国際糖尿病連合 2005 の診断基準に基づいて収集を行った。主要な 5 種類の血清カロテノイドに加え、体重、身長、BMI、ウエスト周囲径、血圧、

空腹時・食後 2 時間の血糖値と血中脂質を測定した。

- 年齢、性別、最終学歴、BMI、アルコール摂取量、喫煙有無、身体活動状況、ビタミン・ミネラル使用有無について調整を行った後、代謝症候群を認める参加者の血清中の  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの平均濃度及び 5 種類のカロテノイド濃度の合計は、同症候群を認めない参加者と比較して有意に低いことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、総カロテノイドはまた、これらの交絡因子の調整後、代謝症候群に関連した因子の数の増加に伴って有意な低下を示した ( $p < 0.05$ )。これらの差は過去喫煙者、非喫煙者の間で有意であったが、現在喫煙者の間では有意とはならなかった。血清  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン及び合計した 5 種類のカロテノイドの濃度の低値は代謝症候群の状態と関連性があると考えられる。
- 追加研究のなかでもとりわけ縦断的研究は、これらの相関が代謝症候群と因果関係にあるか、あるいは代謝症候群の病変の結果として起ったものであるかを決定するのに役立つ可能性がある。

Key ingredients: carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

**Woo MN, Jeon SM, Shin YC, Lee MK, Kang MA, Choi MS. Anti-obese property of fucoxanthin is partly mediated by altering lipid-regulating enzymes and uncoupling proteins of visceral adipose tissue in mice. Mol Nutr Food Res. 2009 Dec;53(12):1603-11.**

- 本研究の目的は、脂肪を 20% (wt/wt) 含有する高脂肪飼料を摂取させた食事誘発性肥満モデルマウスに及ぼすフコキサンチンの抗肥満作用を検討することにある。
- フコキサンチン (0.05%、0.2% (wt/wt)) の 2 用量を 6 週間マウスに摂取させた。食事摂取に変更を加えることなしに、フコキサンチンは対照群と比べて体重と内臓脂肪量を有意に減少させた。フコキサンチン給餌マウスの精巣上体脂肪組織では、脂肪細胞サイズ、脂肪生成酵素と  $\beta$ 酸化関連酵素の mRNA 発現に用量依存性の有意な変化が認められた。血漿レプチン濃度がフコキサンチン群で対照群より有意に低かった一方、アディポネクチンについては濃度上昇が認められた。
- フコキサンチンは精巣上体脂肪組織において、脂肪酸  $\beta$ 酸化活性の低下と同時に、種々の脂肪生成酵素活性を有意にダウンレギュレートした。0.2%のフコキサンチンの補給により、精巣上体の褐色脂肪組織における脱共役タンパク質 1 (UCP-1) と UCP-3、白色脂肪細胞における UCP-2 の mRNA 発現が増加した。しかしながら、0.05%のフコキサンチンの補給では、精巣上体白色脂肪組織における UCP-1 の mRNA 発現増加のみ認められた。
- 以上の結果から、フコキサンチンの抗肥満効果は、腹部脂肪組織において脂質を調整する酵素と UCP の変更及び血漿アディポカイン濃度の変更によって媒介される可能性があることが示唆される。

Key ingredient: fucoxanthin

**Markovits N, Ben Amotz A, Levy Y. The effect of tomato-derived lycopene on low carotenoids and enhanced systemic inflammation and oxidation in severe obesity. Isr Med Assoc J. 2009 Oct;11(10):598-601.**

- 脂肪組織は 2 型糖尿病とアテローム動脈硬化の発生において鍵となる段階である炎症性サイトカインと酸化生成物の産生を媒介している。抗酸化物質を豊富に含有する食事は慢性疾患に対して保護作用を及ぼしている。抗酸化剤には炎症信号伝達を阻害する可能性がある。
- 強力な抗酸化作用を有するトマト由来カロテノイドのリコペンが血漿抗酸化物質 (カロテノイド類、ビタミン E)、炎症マーカー (C 反応性タンパク質 (CRP)、インターロイキン 6 (IL-6)、腫瘍壊死因子  $\alpha$ )、酸化生成物 (共役ジエン) に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- リコペン補給 (トマト由来 Lycopene 30 mg/日) 4 週間の前後に、8 人の肥満患者を年齢、性別で一致させた対照群の 8 人の痩身被験者 (BMI: 21.6 $\pm$ 0.6 kg/m<sup>2</sup>) と比較を行った。
- 肥満群の被験者の血漿カロテノイドは対照群と比べて有意に減少していた (0.54 $\pm$ 0.06  $\mu$ g/mL, 0.87 $\pm$ 0.08  $\mu$ g/mL,  $p < 0.01$ )。肥満被験者の CRP 濃度は対照被験者と比べて有意に高かった (6.5 mg/L, 1.1 mg/L,  $p = 0.04$ )。同様に、IL-6 と共役ジエンも肥満被験者で高いことが明らかになった (それぞれ 3.6 倍、7.9 倍)。CRP、IL-6、共役ジエンは BMI と相関が認められた一方、IL-6 と共役ジエンはカロテノイドと逆相関が認められた ( $p < 0.05$ )。
- リコペンによる処置後、処置群の血漿カロテノイド濃度はプラセボ群よりも高い上昇を示し (1.79  $\mu$ g/mL, 0.54  $\mu$ g/mL)、とりわけリコペンが顕著であった (1.15  $\mu$ g/mL, 0.23  $\mu$ g/mL) ( $p < 0.001$ )。炎症マーカーと酸化生成物については、リコペン処置による変化が認められなかった。
- 肥満患者では炎症マーカーと酸化生成物の濃度が異常に高く、また血漿カロテノイド濃度が低いことが明らかになった。炎症促進マーカー濃度が低下しなかった原因は短い試験期間や少数の参加者にあるのかもしれない。天然の抗酸化剤を豊富に含有する食事が肥満に関連した併存疾患に対して及ぼす保護特性に関するさらなる調査が必要とされる。

Key ingredient: lycopene

**Czernichow S, Vergnaud AC, Galan P, Arnaud J, Favier A, Faure H, Huxley R, Hercberg S, Ahluwalia N. Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults. Am J Clin Nutr. 2009 Aug;90(2):329-35.**

- 代謝症候群 (MetS) を認めるヒトでは抗酸化剤濃度が低くなることを示唆する観測的証拠には限りがあり、また複数の抗酸化剤が MetS のリスクに及ぼす影響を検討した無作為化対照試験も殆ど存在しないのが現状である。本研究の目的は、7.5 年間にわたる抗酸化剤補給が MetS の発症率に及ぼす影響、ベースライン時の血清抗酸化濃度と MetS の前向きにみたリスクとの間の疫学的関連性について検討を行うことにある。
- Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) の一次予防に関する臨床試験に参加した成人 5,220 人が栄養量の抗酸化剤 (ビタミン C、E、 $\beta$ -カロテン、亜鉛、セレンウム) を組み合わせたサプリメントあるいはプラセボの摂取を受けるために無作為に割り付けられた。参加者はベースライン時に MetS を認めず、その後 7.5 年間追跡調査を受けた。
- 7.5 年間の抗酸化剤補給は MetS リスクに影響を及ぼさなかった。しかしながら、ベースライン時の  $\beta$ -カロテンとビタミン C の血清抗酸化剤濃度は MetS リスクと負の関連を示し、最低三分位と比較した最高三分位の調整オッズ比 (及び 95%信頼区間) は、それぞれ 0.34 (0.21~0.53;  $p = 0.0002$ )、0.53 (0.35~0.80;  $p = 0.01$ ) であった。ベースライン時の血清亜鉛濃度は MetS 発生リスクと正の関連を示し、最低三分位と比較した最高三分位の調整オッズ比 (95% CI) は 1.81 (1.20~2.72;  $p = 0.01$ ) であった。
- 一般に栄養状態の良い人口集団で抗酸化剤補給による有益な効果が得られないとする今回の実験的所見は、抗酸化剤サプリメントの有効性欠如を報告する最近の研究結果と一致する。しかしながら、MetS リスクとベースライン時の血清抗酸化剤濃度との間で観察された関係はおそらく全体的な食事習慣との関連性を反映しており、抗酸化剤豊富な食品を消費しようとする最近の推奨をまさに裏づけるものであると結論付けられる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, vitamin C, zinc

**Sluijs I, Beulens JW, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary carotenoid intake is associated with lower prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and elderly men. J Nutr. 2009 May;139(5):987-92.**

- カロテノイドには抗酸化特性があるが、食事由来のカロテノイド摂取と代謝症候群リスクとの関係については殆ど知られていない。食事性カロテノイドの摂取が代謝症候群とその危険因子に関連しているか調査するために、40 歳から 80 歳までの男性 374 人を対象に人口ベースの横断研究を実施した。
- $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチンの摂取量について、有効な FFQ を用いて推定した。代謝症候群の有無は、空腹時の血清中血糖値、トリグリセリド濃度、HDL コレステロール値、ウエスト周囲径、収縮期・拡張期血圧によって判断した。
- 代謝症候群は 22%の男性で認められた。交絡因子について調整を行った後、総カロテノイドとリコペンの摂取量が代謝症候群の有無と負の関連を示した [第 1 四

分位と比較した第 4 四分位の相対危険度 (RR)、95%信頼区間 (95% CI)、p 値はそれぞれ、RR: 0.42, 95% CI: 0.20~0.87, p=0.02; RR: 0.55, 95% CI: 0.28~1.11, p=0.01 であった。

- $\beta$ -カロテンについては、その摂取量の第 1 四分位と比較した各四分位でリスク低下が認められた [第 1 四分位と比較した第 4 四分位の RR: 0.58, 95% CI: 0.33~1.02]。総カロテノイド、 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペンの高摂取量は、ウエスト周囲径、内臓・皮下脂肪量の減少と関連を示した。リコペンの高摂取は血清中トリグリセリド濃度の低下と関連を示した。
- 総カロテノイドのなかでも特に  $\beta$ -カロテンとリコペンの高摂取が中高年男性の代謝症候群の有病率低下、ならびに脂肪蓄積の指標と血清トリグリセリド濃度の低下と関連していると結論付けられる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2008

**Maeda H, Tsukui T, Sashima T, Hosokawa M, Miyashita K. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:196-9.**

- フコキサンチンは、特異なアレノ結合と 5,6-monoepoxide をその分子に含んだ珍しい構造を有している。フコキサンチンを摂取させたラットとマウスにおける腹部の白色脂肪組織 (WAT) 重量が対照飼料を摂取させた群よりも有意に低いことを見出した。マウスによるフコキサンチンの連日摂取はまた、体重の有意な減少も引き起した。
- 脱共役タンパク質 1 (UCP-1) とその mRNA の信号がフコキサンチンを摂取させたマウスの腹部 WAT におけるウェスタンブロット分析とノーザンブロット分析によって明確に検出されたが、対照飼料を摂取させたマウスの WAT における UCP-1 発現は殆ど認められなかった。フコキサンチン摂取による WAT における UCP-1 発現は、WAT ミトコンドリア内で脂肪酸酸化と熱産生を引き起した。
- 基質の酸化は実験動物の WAT を直接的に減少させることが明らかになった。フコキサンチンの摂取はまた、血糖値と血漿インスリン値も有意に低下させた。さらにフコキサンチン摂取は、生体系の機能において最も重要とされる n-3 系多価不飽和脂肪酸の一つであるドコサヘキサエン酸 (DHA) の肝中レベルを有意に上昇させた。
- このような多機能がフコキサンチンは代謝症候群予防に有益とされる重要な生物活性を有したカロテノイドの一つであることを示している。

Key ingredient: fucoxanthin

**Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Matsumoto H, Ando F, Shimokata H, Yano M. Associations of serum carotenoid concentrations with the metabolic syndrome: interaction with smoking. Br J Nutr. 2008 Apr 29;110:1-10.**

- 血清中の抗酸化状態が代謝症候群と関連していることを最近の疫学研究が明らかにしている。酸化的ストレスは、糖尿病や心血管疾患 (CVD) の発生機序において重要な役割を果たしている可能性がある。実際に喫煙は男性における強力な酸化ストレスの一つであるが、血清カロテノイドと喫煙状況による代謝症候群との相互作用については殆ど知られていない。
- 本研究では、血清カロテノイドと喫煙習慣によって層化した代謝症候群との関連を横断的に評価した。静岡県三ヶ日町で健康診断を受けた合計 1,073 人 (男性 357 人、女性 716 人) が研究に参加した。
- 交絡因子について調整した後、全参加者の中で血清  $\beta$ -カロテンの最高三分位における代謝症候群の OR は 0.41 (95% CI: 0.18~0.92) であった。現在喫煙者では、血清  $\beta$ -カロテンの第 2 三分位と最高三分位で有意に低い OR が認められた (それぞれ、OR: 0.10; 95% CI: 0.01~0.72, OR: 0.06; 95% CI: 0.01~0.73)。さらに、現在喫煙者における低い OR は、血清  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -クリプトキサンチンの三分位数に従って観察された (それぞれの傾向の p 値: 0.042, 0.036)。
- 対照的に非喫煙者では、多変量調整後、血清  $\beta$ -カロテンの最高三分位で有意に低い OR が認められた (OR: 0.30; 95% CI: 0.10~0.89)。血清カロテノイドと代謝症候群の逆相関関係は、非喫煙者よりも現在喫煙者でより明白となった。
- 抗酸化性のカロテノイドは、とりわけ強力な酸化ストレスの曝露を受けている現在喫煙者における代謝症候群の発生に対して保護効果をもたらす可能性があることをこれらの結果は裏づけている。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2007

**Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. J Agric Food Chem. 2007 Sep 19;55(19):7701-6.**

- フコキサンチンは食用の褐藻類に見出されるマリンカロテノイドの一種である。糖尿病・肥満 KK-Ay マウスの白色脂肪組織 (WAT) の重量増加を食事性フコキサンチンが軽減することを以前報告した。本研究では、フコキサンチンと魚油の抗肥満・抗糖尿病作用を評価するために、KK-Ay マウスの WAT 重量、血糖値、インスリン濃度に基づき影響を調査した。さらに、WAT における脱共役タンパク質 1 (UCP-1) とアディポカイン mRNA の発現レベルを測定した。
- 4 週間の給餌後、0.2%フコキサンチン含有飼料群のマウスでは、対照飼料群のマウスと比較して UCP-1 発現増加を伴う WAT 重量増加の減弱が顕著に認められた。0.1%のフコキサンチンと 6.9%の魚油を含有する飼料を摂取させたマウスの WAT 重量は、フコキサンチン単独を摂取させたマウスの WAT 重量よりも有意に低いことが明らかになった。また、0.2%のフコキサンチンは KK-Ay マウスの血糖値と血漿インスリン濃度を顕著に低下させた。0.1%のフコキサンチンと魚油を組み合わせた飼料を摂取させたマウスにおいても、0.2%のフコキサンチンを含有する飼料と同様の改善が認められた。WAT におけるレプチンと腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA 発現が 0.2%のフコキサンチン給餌によって有意にダウンレギュレートされた。
- 以上の結果から、食事性フコキサンチンは TNF- $\alpha$  mRNA のダウンレギュレーションに加え、KK-Ay マウスの血糖値と血漿インスリン濃度を低下させ、またフコキサンチンと魚油の組合せは WAT 重量増加の減弱においてフコキサンチン単独よりも有効であることが示唆される。

Key ingredient: fucoxanthin

**Waters D, Clark RM, Greene CM, Contois JH, Fernandez ML. Change in plasma lutein after egg consumption is positively associated with plasma cholesterol and lipoprotein size but negatively correlated with body size in postmenopausal women. J Nutr. 2007 Apr;137(4):959-63.**

- 卵を消費した後の血漿中のコレステロールとルテインの濃度について調査を行った。クロスオーバーデザインにより 22 人の閉経後女性 (50~77 歳) が卵 (追加補給: コレステロール 640 mg/日、ルテイン+ゼアキサンチン 600  $\mu$ g/日) あるいは基準食 (コレステロール、ルテイン+ゼアキサンチン共に追加補給なし) による処置を 30 日間受けた。3 週間のウォッシュアウト期間後に摂取する食事を交換した。
- 卵の消費による血漿中の総コレステロール量とルテイン量の増加に関連が認められた ( $r=0.48$ ;  $p<0.05$ )。LDL サイズ ( $r=0.45$ ;  $p<0.05$ ) 及び HDL サイズ ( $r=0.64$ ;  $p<0.01$ ) と血漿ルテインの間に正の相関が認められたが、LDL 粒子あるいは HDL 粒子の数とは関連が認められなかった。
- コレステロールエステル転移タンパク質 (cholesterol ester transfer protein) とレシチンコレステロールアシル転移酵素 (lecithin cholesterol acyltransferase) の活性はリポタンパク質間のコレステロール交換に重要とされているが、血漿ルテインの変化と関連していなかった。
- ベースライン期間で観測した血清ルテイン濃度は、卵による処置後の血漿ルテイン量増加の強力な予測因子であった ( $r=0.50$ ;  $p<0.05$ )。卵消費に起因するルテ



インの変化と BMI ( $r=-0.40$ ;  $p<0.06$ ) 及びウエスト周囲径 ( $r=-0.49$ ;  $p<0.05$ ) の間には負の関連が存在した。この関連性は、特に BMI が 29 より上の参加者で顕著であった。

- 卵消費後の血漿ルテイン量の増加は血漿中の総コレステロール量の変化と関連を示すが、その効果は肥満によって減少し、また、リポタンパク質の数ではなくサイズが血漿中の食事性ルテインの反応に影響を及ぼしていると結論付けられた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2006

**Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Takahashi N, Kawada T, Miyashita K. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. Int J Mol Med. 2006 Jul;18(1):147-52.**

- フコキサンチンは *Undaria pinnatifida* (ワカメ) や *Hijikia fusiformis* (ヒジキ) のような食用海藻に見出される主要なカロテノイドの一つである。フコキサンチンとその代謝物のフコキサンチノールが 3T3-L1 前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化に及ぼす抑制効果について調査を行った。
- フコキサンチンは 3T3-L1 前駆脂肪細胞が脂肪細胞に分化する過程で細胞間脂質の蓄積を抑制した。さらに、フコキサンチンは 3T3-L1 細胞内でフコキサンチノールに変換された。フコキサンチノールもまた脂質の蓄積に抑制効果を示し、脂肪細胞分化の指標である glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) 活性を低下させた。フコキサンチノールによる抑制効果は、フコキサンチンのそれよりも強力であることが明らかになった。加えて、フコキサンチンとフコキサンチノールで処理した 3T3-L1 前駆脂肪細胞では、脂肪を生成する遺伝子の発現を調節するペルオキシソーム増殖活性化受容体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) が用量依存的にダウンレギュレートされることが明らかになった。
- 以上の結果から、フコキサンチンとフコキサンチノールは 3T3-L1 前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化を PPAR $\gamma$  のダウンレギュレーションによって抑制し、さらに 3T3-L1 前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化の抑制効果はフコキサンチンよりもフコキサンチノールのほうが強力であることが示唆される。

Key ingredients: fucoxanthinol, fucoxanthin

**Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y, Yano M, Ogawa K, Matsumoto H, Kato M, Ohshima M, Nagao A. The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serum carotenoids in non-diabetic subjects. J Epidemiol. 2006 Mar;16(2):71-8.**

- カロテノイドには糖尿病リスクを低減させる可能性があるが、非糖尿病被験者におけるインスリン抵抗性と血清カロテノイドの関連についてはほとんど知られていない。本研究の目的はインスリン抵抗性 (HOMA-IR) 指数が血清カロテノイドの高濃度下で低下するか非糖尿病試験者を対象に調査することにある。
- 2003 年に健康診断を受けた合計 812 人の被験者 (男性 256 人、女性 556 人) が試験に参加した。血清カロテノイド濃度と HOMA-IR の関連を横断的に評価した。年齢、肥満度指数、収縮期血圧、総コレステロール、トリアシルグリセロール、現在の喫煙状況、定期的なアルコール摂取量、運動習慣および総エネルギー摂取量について調整した後、血清カロテノイド濃度の三分位数ごとに HOMA-IR の多変量調整幾何平均値を計算した。血清カロテノイド濃度の三分位数を通して高 HOMA-IR ( $3.0 \pm mUxmmol/L2$ ) 間の関連をロジスティック回帰分析による検定で評価した。
- 男性被験者で HOMA-IR の多変量調整幾何平均値は血清  $\beta$ -クリプトキサンチン濃度と逆の関連を示した。女性被験者で血清カロテノイド濃度と HOMA-IR の逆関連はリコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチンおよびゼアキサンチンで認められた。男性被験者における血清  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンおよびゼアキサンチンの最高三分位における高 HOMA-IR について交絡因子で調整したオッズ比 (OR) はそれぞれ 0.18 [95%信頼区間 (CI): 0.06~0.52]、0.22 (95% CI: 0.07~0.67)、0.34 (95% CI: 0.12~0.96)、0.30 (95% CI: 0.11~0.79) であった。他方、女性被験者における血清リコペンと  $\beta$ -クリプトキサンチンの最高三分位における高 HOMA-IR についての調整 OR はそれぞれ 0.39 (95% CI: 0.12~0.73)、0.51 (95% CI: 0.28~0.95) であった。
- 血清中の抗酸化性カロテノイドは非糖尿病被験者の HOMA で推定したインスリン抵抗性と逆の関連があると結論づけられる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, zeaxanthin

## 2005

**Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jul 1;332(2):392-7.**

- ミトコンドリアの脱共役タンパク質 1 (UCP-1) は褐色脂肪組織 (BAT) にのみ通常発現を示し、過剰な脂肪蓄積を回避するための代謝性熱産生に関与するキナーゼの一つとされている。しかしながら成人のヒトでは BAT が殆ど存在しないために、BAT 以外の組織における UCP-1 発現が腹部脂肪量を減少させるために期待されている。
- 食用の海藻である *Undaria pinnatifida* (ワカメ) に由来する脂質を摂取させたラットとマウスにおいて腹部白色脂肪組織 (WAT) 重量が減少することを本試験で明らかにした。
- ワカメの脂質を摂取させたマウスの WAT において UCP-1 と mRNA のクリア信号が検出された一方、対照餌を摂取させたマウスの WAT では UCP-1 の発現は殆ど認められなかった。ワカメの脂質は主として糖脂質と海藻に存在するカロテノイドのフコキサンチンから構成されている。フコキサンチンを摂取させたマウスで WAT 重量が有意に減少し、WAT 内で UCP-1 の明らかな発現を示した一方、糖脂質を摂取させたマウスでは WAT 重量の変化や UCP-1 の発現は殆ど認められなかった。
- フコキサンチンは WAT 重量減少に寄与している可能性のある WAT 内 UCP-1 発現をアップレギュレートすることを結果は示している。

Key ingredient: fucoxanthin

**Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. Nutr Rev. 2005 Jan;63(1):9-15.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は米国における視覚障害の主要な原因であるが、この疾患の効果的な治療法は目下存在しない。AMD の危険因子として、ルテインとゼアキサンチンの状態低下と肥満が挙げられる。肥満もまた、公衆衛生面からの懸念が増大しつつある。肥満者数の憂慮すべき増加が AMD の公衆衛生上の不安にさらなる悪影響を及ぼしている。
- 肥満が AMD のリスクを増大させる機序は、AMD によって生じる生理的変化と関連がありそうである。これらの変化には、酸化ストレスの増加、リポタンパク質プロファイルの変化、炎症の増加が含まれる。これらの変化はまた、ルテインとゼアキサンチンの破壊増加と黄斑部への運搬減少を引き起しているはずである。
- 従って、肥満が AMD に結び付く機序は、ルテインとゼアキサンチンの状態と代謝における変化に及ぼす間接的な作用に起因している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2004

**Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, Mellerio J, Beatty S. Macular pigment and percentage of body fat. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Nov;45(11):3940-50.**

- 体脂肪率と黄斑色素 (MP) 光学濃度の関係を調査するために、22 歳から 60 歳まで 100 人の健康志願者が研究に参加した。MP 光学濃度は心理物理的に測定し、血清中のルテインとゼアキサンチンの定量化は HPLC によって行った。食事からのルテイン、ゼアキサンチンの摂取量は妥当性を評価した食物摂取頻度調査

票を用いて評価を行った。DEXA 法により各志願者の体脂肪を測定し、BMI も計算した。臨床及び個人に関する詳細情報は、特に AMD について推定される危険因子に注意を向けて記録した。

- 男性の体脂肪率と MP 光学濃度との間に有意な逆の関係が認められた ( $r=-0.392$ ;  $p<0.01$ )。年齢及び食事からのルテイン・ゼアキサンチン量について補正した後も、この逆の関係は依然として有意であった ( $r=-0.290$ ;  $p<0.05$ )。女性でも体脂肪率と MP 光学濃度の間に逆の関係が認められたが、有意ではなかった ( $r=-0.197$ ;  $p=0.149$ )。血清中のゼアキサンチン濃度と体脂肪率の間で認められた有意な逆の関係は女性の群においてのみ存在した ( $r=-0.354$ ;  $p<0.01$ )。食事からの脂肪の摂取量は血清中のルテイン及びゼアキサンチンと逆の関係が認められ、ルテインとの逆関係は有意であった ( $r=-0.256$ ;  $p<0.05$ )。しかしながら、食事由来の脂肪は MP 光学濃度と関係していないことが明らかになった ( $r=0.041$ ;  $p=0.688$ )。
- MP の相対的な不足は男性の脂肪蓄積と関連しており、男性で認められる体脂肪と AMD 進行のリスクの間の関連性の根拠となっている可能性がある。さらに、脂肪組織中のルテインとゼアキサンチンの蓄積あるいは安定化を制御する過程は、男性と女性では異なっている可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2002

**Broekmans WM, Berendschot TT, Klöpping-Ketelaars IA, de Vries AJ, Goldbohm RA, Tijburg LB, Kardinaal AF, van Poppel G. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. Am J Clin Nutr. 2002 Sep;76(3):595-603.**

- 網膜の中心部に集積している黄斑色素 (MP) にはルテインとゼアキサンチンというカロテノイドが含まれており、低濃度の MP が加齢黄斑変性の危険因子となる可能性がある。一般集団における血清中のルテイン・ゼアキサンチン濃度及び脂肪組織中のルテイン濃度を MP 濃度と関連付けた情報は殆ど存在しない。集団内で考えられる交絡因子を考慮に入れながら、MP 濃度と血清中のルテイン・ゼアキサンチン濃度及び脂肪組織中のルテイン濃度との関連を調査するのが研究目的である。
- 18 歳から 75 歳までの志願者 ( $n=376$ ) を対象に、横断的研究デザインで血清 ( $n=376$ ) 及び脂肪組織 ( $n=187$ ) についてカロテノイドを分析した。MP 濃度は、眼底の反射スペクトルによって測定した。
- 全試験群における MP の平均濃度は  $0.33\pm 0.15$  で、男性の MP 濃度は女性と比べて 13% 高いことが明らかになった ( $p<0.05$ )。α-トコフェロール、ビタミン C、リコペン以外の全てのカロテノイドの血清、血中濃度は女性で有意に高いことが明らかになった。脂肪組織中のルテイン濃度もまた、男性より女性で高かった。年齢について調整した後の回帰モデルでは、MP 濃度と血清ルテイン・ゼアキサンチン濃度及び脂肪組織中のルテイン濃度との間の有意な正の関連が男性で認められたが、女性ではそのような関係は存在しなかった。
- 男性では、年齢、総コレステロール、BMI 及び喫煙を調整した後も、血清ルテイン濃度は MP 濃度と有意な関係が認められた。MP 濃度と血清ルテイン・ゼアキサンチン濃度及び脂肪組織中のルテイン濃度との間の関連性は、女性よりも男性で強いことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Hammond BR Jr, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Jan;43(1):47-50.**

- 網膜や水晶体に存在するルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) には潜在的な保護機能があるため、組織への蓄積に影響を及ぼす因子についてさらなる理解が必要とされている。L と Z は脂肪組織に最も多く貯蔵される。それ故、体脂肪と BMI のより高い数値が網膜中の L と Z の量 (黄斑色素 (MPOD) として測定) に影響を及ぼしていることが予想される。
- 680 人の参加者を対象に、MPOD、BMI、体脂肪率 ( $n=400$ ; Bioelectric Impedance Analysis 法による)、食事摂取 ( $n=280$ ; 食物摂取頻度調査による) 及び血清中のカロテノイド含量 ( $n=280$ ; RP-HPLC による) に関する情報を入手した。
- MPOD と BMI ( $n=680$ ,  $r=-0.12$ ,  $p<0.0008$ ) の間、及び MPOD と体脂肪率 ( $n=400$ ,  $r=-0.12$ ,  $p<0.01$ ) の間に逆の関係が認められた。これらの関係は、BMI (29 以上で MP が 21% 減少) と体脂肪率 (27% 以上で MP が 16% 減少) の高い参加者から得られたデータによってその大部分が決定付けられた。食事からのカロテノイド摂取量と血清中のカロテノイド濃度は、BMI 値の高い参加者 ( $n=280$ ) で低くなった。
- 肥満の参加者は網膜中の L と Z の濃度が低くなる傾向にあった。このような減少傾向は、食事からの L と Z の摂取量低下、あるいは L と Z を吸収する際の網膜と脂肪組織の競合による可能性が考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 肝臓の保護 Hepatoprotection

### 2016

**Chen G, Ni Y, Nagata N, Xu L, Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016 Aug 23;17(9). pii: E1379. doi: 10.3390/ijms17091379.**

- 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は世界的に最も重大な慢性疾患の一つであり、ここ数十年で一層の注目が集まっている。NAFLD は、単純な脂肪肝から非アルコール性脂肪性肝炎、硬変および肝細胞癌まで、肝臓の広範な変化によって特徴づけられている。
- NAFLD のはっきりしない病態形成はきわめて複雑であり、脂質蓄積、インスリン抵抗性、炎症および線維化を含んでいる。NAFLD は肥満、糖尿病、脂肪性肝炎および肝線維化のような合併症と密接に関連している。NAFLD の進行過程で、活性酸素種 (ROS) が活性化され、酸化ストレスを引き起こす。有効な NAFLD 療法を確立する最近の試みで、ROS の蓄積減少、ひいては同症を寛解させる可能性のある抗酸化性微量栄養素を特定した。
- 本総説では、NAFLD の病態形成に関与する分子機構を示し、ビタミン D、E そしてアスタキサンチンのような NAFLD 予防または治療に利用できる何種類かの食事性抗酸化剤を紹介する。

Key ingredients: vitamin D, E, astaxanthin, β-cryptoxanthin

**Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M. High serum carotenoids are associated with lower risk for developing elevated serum alanine aminotransferase among Japanese subjects: the Mikkabi cohort study. Br J Nutr. 2016 Apr;115(8):1462-9. doi: 10.1017/S0007114516000374.**

- 最近の多くの研究で抗酸化ビタミンとカロテノイドまたはそれらのいずれかに肝疾患を減少させる可能性のあることが示されているが、この関連性は徹底した縦断的コホート研究で十分に証明されていない。本研究の目的は、日本人被験者を対象にベースライン時の血清カロテノイドが血清アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) の上昇リスクと関連しているか縦断的に検討することにある。
- 三ヶ日町の前向きコホート研究でベースライン時に 30 歳から 79 歳までの男女 1,073 人を対象に追跡調査を実施した。ベースライン研究に参加し、追跡調査を終了した被験者を縦断的調査の対象とした。除外基準には過剰なアルコール摂取 (アルコール 60 g/日以上)、B 型肝炎、C 型肝炎、および肝疾患の薬物適用歴

のあることを含めた。

- ベースライン時に血清 ALT 上昇 (>30 IU/ml) を認めない男性 213 人と女性 574 人からなるコホートを調査した。平均追跡期間 7.4 年 (SD: 3.1 年) に 31 人の男性と 49 人の女性で新たな血清 ALT 上昇が認められた。交絡因子の調整後、β-カロテン、β-クリプトキサンチンおよび総プロビタミン A カロテノイドの血清濃度の最低三分位と比較した最高三分位における血清 ALT 上昇のハザード比はそれぞれ 0.43 (95%信頼区間[CI]: 0.22~0.81)、0.51 (CI: 0.27~0.94) および 0.52 (CI: 0.28~0.97) であった。α-カロテンとリコペンについても境界域のリスク低下は認められたが、有意ではなかった。
- 我々の研究は、抗酸化カロテノイドの中でもとりわけプロビタミン A カロテノイドが日本人被験者における非アルコール性肝疾患の早期病態形成予防に役立つ可能性があるとする仮説をさらに裏づけている。

Key ingredients: β-carotene, β-cryptoxanthin total provitamin A carotenoids

## 2012

### Kim JE, Clark RM, Park Y, Lee J, Fernandez ML. Lutein decreases oxidative stress and inflammation in liver and eyes of guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *Nutr Res Pract.* 2012 Apr;6(2):113-9.

- 高コレステロール食 (コレステロール 0.25 g/100 g) を摂取させ、肝臓と眼の両方における酸化ストレスと炎症の評価を行うために、モルモットを対照群 (n=9) あるいはルテイン投与 (0.1 g/100 g) 群 (n=10) のいずれかに割り付け、12 週間飼養した。
- ルテイン濃度はルテイン群のモルモットの眼と肝臓で高くなることが明らかになった (それぞれ、 $p < 0.01$ ,  $0.001$ )。全てのモルモットが肝障害の指標であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の血漿レベルに加え、肝臓のコレステロール濃度も高値を示した。しかし、ルテイン群では対照群と比べて肝臓中の遊離コレステロールが 43%低いことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。ルテイン群のモルモットの肝臓と眼の MDA は対照群と比べて低値を示した ( $p < 0.05$ )。ルテイン群では、対照群と比べて肝臓中の腫瘍壊死因子 α が 32%低いことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。さらに、ルテイン群の NF-κB の DNA 結合活性が対照群と比べて低値を示した ( $p < 0.001$ )。
- 高コレステロールの存在下でルテインは酸化と抗炎症の両方の作用を発揮することが得られた結果から示唆され、それは NF-κB の DNA 結合活性の減弱によって説明できる。さらに結果は、ルテインは酸化ストレスから守るためにモルモットの眼に蓄積していることを示唆している。

Key ingredient: lutein

## 2009

### Lin WT, Huang CC, Lin TJ, Chen JR, Shieh MJ, Peng HC, Yang SC, Huang CY. Effects of beta-carotene on antioxidant status in rats with chronic alcohol consumption. *Cell Biochem Funct.* 2009 Aug;27(6):344-50.

- 慢性的にアルコールを消費させたラットの抗酸化状態に β-カロテンが及ぼす影響について検討した。実験開始時 (0 週)、血漿中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) の両方の活性によってラット (n=24) を 3 群に割り付け、標準飼料 (C 群)、エタノール含有飼料 (E 群)、あるいはエタノールと β-カロテンを含有する飼料 (E+B 群) を摂取させた。
- 10 週間後、血漿中の AST と ALT、肝脂肪蓄積、赤血球・肝中の抗酸化酵素活性、マロンジアルデヒド (MDA)、血漿・肝臓試料中の α-トコフェロールとレチノールを分析した。
- 慢性的に摂取させたアルコール含有飼料は血漿中の AST・ALT レベルを顕著に上昇させたが、これらの変化は飼料への β-カロテン補給によって阻止された。赤血球、肝中のグルタチオン (GSH) は、β-カロテン含有飼料を摂取させたラットで顕著な上昇を示した。
- β-カロテンの補給はエタノールが誘発する肝障害を防ぎ、赤血球・肝中 GSH 濃度を上昇させることが結果から明らかになった。

Key ingredient: β-carotene

## 2002

### Kim HP, Lee EJ, Kim YC, Kim J, Kim HK, Park JH, Kim SY, Kim YC. Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* fruit reduces experimentally induced hepatic fibrosis in rats. *Biol Pharm Bull.* 2002 Mar;25(3):3900-2.

- *Lycium chinense* に由来するカロテノイドのゼアキサンチン・ジパルミテート (ZD) は、*in vitro* で筋線維芽細胞様の細胞増殖とコラーゲン合成を減少させることを以前報告した。ZD が動物モデルで肝線維症の重症度を軽減することができるか調べるために、6 週間の胆管結紮・分裂 (BDL) によってラットに肝線維症を誘発させた。
- BDL ラットを 25 mg/kg 体重の用量の ZD で処置した結果、血清中のアスパラギン酸トランスアミナーゼとアルカリホスファターゼの活性を有意に低下させた ( $p < 0.05$ ,  $0.001$ )。ZD を 25 mg/kg 体重投与した BDL ラットにおけるコラーゲン沈着は、Sirius Red binding assay による評価で有意に減少した ( $p < 0.01$ )。また、同じ用量の ZD を投与した BDL ラットでチオバルビツール酸反応物と 4-ヒドロキシプロリンの濃度も低下した。
- これらの結果から、ZD は、BDL ラットにおける肝線維症を少なくとも部分的にその抗酸化活性によって効果的に抑制することが明らかになった。

Key ingredient: zeaxanthin dipalmitate

## 1997

### Kim HP, Kim SY, Lee EJ, Kim YC, Kim YC. Zeaxanthin dipalmitate from *Lycium chinense* has hepaoprotective activity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997 Sep;97(3):301-14.

- 四塩化炭素による肝毒性に対して肝臓防護機能を有する成分をクコ *Lycium chinense* から発見するために、生物活性による分画でゼアキサンチンとゼアキサンチン・ジパルミテートを単離したことを以前報告した。本研究は、ゼアキサンチン・ジパルミテートが *in vitro* で肝中の実質細胞と非実質細胞に及ぼす影響を見出すために計画した。
- 培養したラットの伊東細胞による<sup>3</sup>H]thymidine の取込みには、ゼアキサンチン・ジパルミテートとの反応から測定した。コラーゲン合成の評価は、コラーゲン消化法 (collagen digestion method) により行った。ゼアキサンチン・ジパルミテートが一酸化窒素 (NO) 生成、及びクーパー細胞と腹腔マクロファージからの腫瘍壊死因子 α (TNF-α) 放出に及ぼす影響についても評価した。
- ゼアキサンチン・ジパルミテートは、四塩化炭素による毒性に対して著しい肝臓防護活性を示すことが明らかになった。細胞中のマロンジアルデヒド (MDA) 濃度は、ゼアキサンチン・ジパルミテート処理によって用量依存的に著しく減少した。ゼアキサンチン・ジパルミテートは、伊東細胞による<sup>3</sup>H]thymidine の取込みを顕著に抑制した。また、非処理群と比べ伊東細胞におけるコラーゲン合成を 65.1%減少させた ( $p < 0.05$ )。クーパー細胞と腹腔マクロファージいずれにおける NO の生成は、ゼアキサンチン・ジパルミテートによって用量依存的に著しく減少したが、TNF-α の放出はそれより影響を受けることはなかった。
- これらの結果から、ゼアキサンチン・ジパルミテートは、伊東細胞の増殖、コラーゲン合成及びクーパー細胞の一定の生化学的機能を抑制することにより、強力な肝臓防護活性を及ぼすと結論付けられる。

Key ingredient: zeaxanthin dipalmitate

## 糖尿病および糖尿病合併症 Diabetes mellitus & diabetic complications

2015

Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M. High-serum carotenoids associated with lower risk for developing type 2 diabetes among Japanese subjects: Mikkabi cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015 Dec 1;3(1):e000147. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000147. eCollection 2015.

- 最近の疫学調査から抗酸化カロテノイドと2型糖尿病との関連が示されているが、この関連性について徹底した縦断的コホート研究は十分に行われていない。本研究の目的は、血清カロテノイドが日本人被験者における2型糖尿病の発生リスクと関連があるか縦断的に調査を行うことにある。
- ミカビ町前向きコホート研究からベースライン時に30歳から79歳までの男女1,073人を対象にフォローアップ研究を実施した。ベースライン時に参加し、追跡調査を終了した人々を縦断的に調べた。10年間にわたり910人（男性295人、女性615人）の被験者が少なくとも1回は追跡調査に参加した。ベースライン時に糖尿病でなかった264人の男性と600人の女性のコホートを研究対象とした。
- 平均7.8年（SD=2.9）の追跡期間中、22人の男性と33人の女性が新たに2型糖尿病を発症した。交絡因子について調整した後、血清α-カロテン、β-クリプトキサンチンおよび総プロビタミンAカロテノイドの最低三分位に対する最高三分位における2型糖尿病のハザード比はそれぞれ、0.35（95%信頼区間：0.15～0.82）、0.43（同：0.20～0.92）、0.41（同：0.19～0.90）であった。β-カロテンとゼアキサンチンについては、ボーダーラインのリスク低下が認められたが統計上有意には至らなかった。
- 我々の結果は、カロテノイドのなかでもとりわけプロビタミンAカロテノイドが豊富な食事の摂取が日本人における2型糖尿病の発症予防に役立つ可能性があるとする仮説をさらに裏づけている。

Key ingredients: α-carotene, β-cryptoxanthin, total provitamin A carotenoids

2014

Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM, Thandampallayam M, Putt D, Gierhart DL. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. *Nutr Metab (Lond).* 2014 Jan 30;11(1):8. doi: 10.1186/1743-7075-11-8.

- 酸化ストレスと炎症媒介物の増加が糖尿病性網膜症の発生に関与しており、その発症は抗酸化物質によって防止できることがラットで明らかにされている。何種類かのカロテノイドは強力な抗酸化剤であり、糖尿病は血清及び網膜中のルテイン・ゼアキサンチン濃度を低下させることが知られている。本研究の目的は、臨床試験'Diabetes Vision Function'で用いられたカロテノイド含有栄養サプリメント（Nutr）が糖尿病性網膜症に及ぼす影響について検討を行うことにある。
- ストレプトゾチン誘導糖尿病ラット（Wistar系、雄性）にゼアキサンチン、ルテイン、リポ酸、ω-3系脂肪酸及び他の栄養素を含むサプリメントを補給した飼料（Purina 5001）又はいかなる補給も行わない飼料を摂取させた。約4か月の糖尿病罹病期間の網膜機能を網膜電図検査法により評価した。11か月の糖尿病罹病期間後、毛細血管細胞のアポトーシス（TUNEL染色）及び組織病理（変性毛細管）をトリプシン消化タンパク質網膜血管系において定量化した。網膜のミトコンドリア損傷（電子伝達鎖のmtDNAコードタンパク質の遺伝子発現を定量化）、VEGF、及び炎症メディエータのインターロイキン-1βとNF-κBについても分析を行った。
- 糖尿病は網膜機能を障害し、網膜電図a波、b波両方の振幅を減少させた。同じ実験動物において、網膜の毛細血管細胞のアポトーシス及び変性毛細管が3～4倍増加した。mtDNAコードタンパク質の遺伝子発現は減少し、VEGF、インターロイキン-1β及びNF-κBのレベルは上昇した。栄養素の補給により毛細血管細胞のアポトーシスと血管病変の増加が阻止され、これら糖尿病誘発性の網膜異常が改善された。
- 今回の栄養補給は糖尿病性網膜症を予防し、また、網膜機能、ミトコンドリア恒常性及び炎症メディエータの正常な状態を保持することから、網膜症——糖尿病患者が最もおそれる緩慢進行性の疾患——の抑制に達成可能で安価な補助療法となる可能性がある結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, ω-3 fatty acids

2011

Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, Martínez C, Luengo LM, Cuerda C. Meta-analysis on the role of lycopene in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp.* 2011 Dec;26(6):1236-41.

- リコペンは、トマト及びその派生物に存在する強力な抗酸化作用のあるカロテンである。糖尿病患者において酸化ストレスの上昇が認められるとすると、リコペンは有用となる可能性がある。本科学レビューの目的は、糖尿病、その予防と代謝調節、合併症の発生における抗酸化剤としてのリコペンの役割に関する科学的根拠を分析することにある。
- 我々は、統計的レビューとメタ分析を行った。MeSH用語「カロテノイド」OR「リコペン」AND「2型糖尿病」を用いて、MedlineとCochrane Libraryで文献検索を行った。研究の質は、JADADとSTROBEスケールを用いて評価した。合計10本の論文が調査対象となった。他のリスクファクターについて調整を行った後、2型糖尿病発症のORは異なるリコペン摂取量の間で同じであることが明らかになった。
- リコペンの血漿レベルの上昇は介入群で認められた。マロニルジアルデヒドと脂質過酸化はリコペンによって減少した。非プロビタミンAカロテノイド/プロビタミンAカロテノイド比は、糖尿病性網膜症の罹患リスクと負の関連を示した。トマトあるいはリコペンの摂取により、この化合物の血漿レベルが上昇することが明らかになった。しかしながら、リコペン摂取と糖尿病罹患リスクの間の関連性を裏づける証拠は見出されなかった。
- 本化合物と他のトマト由来成分には、糖尿病患者における酸化ストレスに有益な効果を及ぼす可能性がある。非プロビタミンA/プロビタミンAカロテノイド比は糖尿病網膜症罹患リスクと負の関連を示したが、リコペンと他の糖尿病性合併症との関係について入手可能なデータの存在は見当たらなかった。

Key ingredient: lycopene

Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O'Dea K, Rowley K. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Sep;21(9):740-7.

- クレタ島に伝わる地中海型の食事をモデルとした食事が2型糖尿病における代謝調節と血管系のリスクに及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。2型糖尿病を認める47～77歳まで27人の被験者が介入食の*ad libitum*摂取あるいは通常食の摂取のいずれかを12週間受けるために無作為に割り付けられ、次に食事を交互に替えて摂取を受けた。
- 介入食にはほとんどの食事と主食が供された。ベースライン時と両方の食事介入期間終了時に、脂質、血糖値の変動、血圧、ホモシステイン、C-反応性タンパク質、血漿カロテノイド、体組成（身体計測、二重エネルギーX線吸収光度法）の評価を行った。食事遵守については、食事記録で補完した血漿カロテノイドと血漿脂肪酸（FA）の分析結果を用いてモニタリングを行った。
- 通常食と比較して、*ad libitum*摂取した地中海型食事による介入群でグリコシル化ヘモグロビンが7.1%（95% CI: 6.5～7.7）から6.8%（95% CI: 6.3～7.3）に減少した（ $p=0.012$ ）。また、食事の質の有意な改善が認められた[1日1g当りの植物性食品・動物性食品比が1.3（95% CI: 1.1～1.5）から5.4（95% CI: 4.3～6.6）に増加（ $p<0.001$ ）]。血漿中のリコペンとルテイン・ゼアキサンチンがそれぞれ36%、25%増加した。血漿中の飽和脂肪酸とトランス脂肪酸が減少

し、モノ不飽和脂肪酸が増加した。

- 適度に脂肪を含む伝統的な地中海型の食事は、十分に管理された 2 型糖尿病の男女における血糖コントロールと食事の質を体重に有害作用を及ぼさずことなく改善することが明らかになった。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin

**Hu BJ, Hu YN, Lin S, Ma WJ, Li XR. Application of Lutein and Zeaxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. Int J Ophthalmol. 2011;4(3):303-6. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.03.19.**

- 本研究の目的は、非増殖性糖尿病性網膜症 (NDR) の患者と健常被験者の血清ルテイン・ゼアキサンチン (L/Z) 濃度を比較し、L/Z 補給が NDR 患者における血清 L/Z レベル及び視機能に及ぼす影響を調査することにある。
- 被験者を次の 3 群に割り付けた。ルテイン 6 mg/日とゼアキサンチン 0.5 mg/日の補給を 3 か月受ける NDR 患者 30 人の群 (DR 群)、L/Z 補給を受けない NDR 患者 30 人の群 (DR 対照群)、及び健常被験者 30 人の群 (対照群)。血清 L/Z 濃度は、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) により測定した。視力は、ベースライン時および初回補給後 1、2 ならびに 3 か月に測定した。血清 L/Z 濃度は、ベースライン時および初回補給後 1 か月並びに 2 か月に測定した。コントラスト感度 (CS) と中心窩厚は、ベースライン時および初回補給後 3 か月に記録した。
- DR 群における平均血清ルテイン濃度は  $0.0686 \pm 0.0296 \mu\text{g/mL}$ 、平均血清ゼアキサンチン濃度は  $0.0137 \pm 0.0059 \mu\text{g/mL}$  であった。DR 群の L/Z レベルは、対照群と比較して有意に低いことが明らかになった (ルテイン:  $0.2302 \pm 0.1308 \mu\text{g/mL}$ ; ゼアキサンチン:  $0.0456 \pm 0.0266 \mu\text{g/mL}$ ;  $p=0.000$ )。DR 対照群にけるベースライン時のルテインとゼアキサンチンの濃度は、それぞれ  $0.0714 \pm 0.0357 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.0119 \pm 0.0072 \mu\text{g/mL}$  であった。試験期間中の DR 対照群における L/Z 濃度に有意な変化は認められなかった。DR 群の血清 L/Z 濃度は、補給後に有意な上昇を示した ( $F=109.124$ ,  $p=0.000$ ;  $F=219.207$ ,  $p=0.000$ )。視力は、補給後に有意な改善を認めた。補給前と比較して、3 か月後の 1.5、3 及び 6 cpd の平均 CS 値は有意に増加した ( $p=0.030$ ,  $0.013$ ,  $0.008$ )。また、中心窩の肥厚が減少した ( $p=0.05$ )。
- DR 患者における血清 L/Z 濃度は健常被験者より有意に低く、L/Z 摂取により DR 患者の視力、CS 及び黄斑浮腫が改善したことから、L/Z 補給が NDR 処置における治療薬としてのターゲットとなる可能性が示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Gohto Y, Obana A. Macular pigment concentrations in diabetic patients measured by resonance Raman spectroscopy. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言: ルテイン取込み量が少ない被験者、高齢被験者、加齢黄斑変性患者では黄斑色素 (MP) が少ないことが報告されている。最近、糖尿病患者も健常被験者より MP 値が低いことが明らかにされた (Lima VC, 2010)。そこで、非糖尿病患者と糖尿病性網膜症に罹患していない糖尿病患者で MP 値を比較し、さらに、3 ステージの糖尿病性網膜症患者における MP 値を調べる試験を実施した。
- 方法: 共鳴ラマン分光法を用いて、非糖尿病性網膜症 (NDR) の糖尿病患者 [平均年齢:  $73.6 \pm 5.7$  (SD) 歳] の 40 眼と非糖尿病患者 (平均年齢:  $72.2 \pm 10.4$  歳) の 178 眼の MP 値を白内障手術後に測定した。白内障がラマン分光法に影響を及ぼさないよう、偽水晶体眼を対象とした。比較のため、まだ白内障手術を受けていない糖尿病患者 (NDR の 24 眼、非増殖性糖尿病性網膜症 (NPD) の 38 眼、増殖性糖尿病性網膜症 (PDR) の 11 眼) の 72 眼の MP 値も測定した。
- 結果: 糖尿病患者の白内障手術後の平均 MP 値は  $3564 \pm 1488$  (SD) で、非糖尿病患者の平均 MP 値  $4290 \pm 1967$  より有意に低かった ( $t$  検定確率値  $p=0.029$ )。白内障手術を受けていない眼の平均 MP 値は NDR が 3194、NPD が 2626、PDR が 1743 であった ( $p=0.049$ , 片側 ANOVA)。PDR の MP 値はその他全てより有意に低かった ( $p=0.015$ , フィッシャーの PLSD)。NDR 眼では、HbA1c 値と平均 MP 値との間に逆相関が認められた ( $r=-0.651$ ,  $p=0.03$ )。
- 結論: 糖尿病患者は糖尿病性網膜症に罹患していても非糖尿病患者より MP 値が低かった。PDR の眼は、他のステージの糖尿病性網膜症の眼より MP 値が有意に低かった。

Key ingredient: macular pigment

**2010**

**Li ZZ, Lu XZ, Ma CC, Chen L. Serum lycopene levels in patients with diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol. 2010 Jan 21;20(4):719-723.**

- 酸化的ストレスは 2 型糖尿病とその合併症の病因過程において重要な役割を果たしている可能性のあることを示す証拠が蓄積している。極めて強力な抗酸化作用を有するカロテノイドの一つであるリコペン、近年、酸化ストレスに関連した慢性疾患の予防における潜在的な役割について多大な科学的関心を集めている。
- 糖尿病性網膜症を認める 2 型糖尿病患者とそうでない患者との間で血清リコペン濃度に差異があるか調査するために本研究を行った。合計 71 人の 2 型糖尿病を認める患者を解析対象とし、糖尿病でない 23 人の健常対照例と比較した。血清リコペン濃度は HPLC を用いて分析した。
- リコペン濃度は対照群より糖尿病群で有意に低いことが明らかになった ( $p=0.021$ )。糖尿病群における増殖性糖尿病性網膜症の患者では、糖尿病性網膜症でない被験者あるいは非増殖性糖尿病性網膜症の被験者よりリコペン濃度が著しく低いことが明らかになった。相関分析では、多変量調整後、ヘモグロビン A1c 値がリコペンと負の相関関係にあることが明らかになった ( $r=-0.345$ ,  $p=0.007$ )。ステップワイズ多重線形回帰モデルから、年齢とヘモグロビン A1c がリコペンの重要な決定因子であることが明らかになった。
- 得られた所見から、血清リコペン測定は酸化的損傷の評価における新規の簡便な方法であることが明らかになった。糖尿病患者のなかでもとりわけ進行性の糖尿病性網膜症を認める患者で血清リコペン濃度が顕著に低かったことは、リコペンが糖尿病性網膜症の診断、重症度、治療の評価に役立つ可能性のあることを示唆している。

Key ingredient: lycopene

**2009**

**Kim YJ, Kim YA, Yokozawa T. Protection against oxidative stress, inflammation, and apoptosis of high-glucose-exposed proximal tubular epithelial cells by astaxanthin. J Agric Food Chem. 2009 Oct 14;57(19):8793-7.**

- アスタキサンチンは種々の植物、藻類、水産食品に存在し、強力な抗酸化特性を有する天然カロテノイドの一つである。本研究の目的は、近位管状上皮細胞 (PTEC) における高グルコース誘導酸化ストレス、炎症、アポトーシスに対するアスタキサンチンの保護作用を検討することにある。
- アスタキサンチンの有効性を評価するために、炎症性タンパク質、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS)、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)、核因子  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 核転位の発現、Bcl-2・Bax タンパク質レベルに加え、脂質過酸化、総反応性種 (RS)、スーパーオキシド ( $^{\ast}\text{O}(2)$ )、一酸化窒素 ( $\text{NO}^{\ast}$ )、ペルオキシニトリル (ONOO(-)) を含む幾つかのキーマーカーとそれらの活性を測定した。
- アスタキサンチンは抗アポトーシス Bcl-2 タンパク質レベルを上昇させた一方、脂質過酸化、総 RS、( $^{\ast}\text{O}(2)$ )、 $\text{NO}^{\ast}$ 、ONOO(-)、iNOS、COX-2 タンパク質のレベル、NF- $\kappa\text{B}$  核転位、アポトーシスを促進する Bax を有効に抑制することが結果から明らかになった。これらの所見に基づいて、アスタキサンチンは PTEC 内で高グルコース曝露が引き起す幾つかの有害作用に対して保護効果を及ぼすと結論付けられる。アスタキサンチンまた、糖尿病性腎症治療に可能性のある抗糖尿病剤として更

に検討する必要があることが提案される。

Key ingredient: astaxanthin

2008

**Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. Life Sci. 2008 Jul 18;83(3-4):128-34.**

- 糖尿病によって誘発される学習・記憶障害は、認知機能低下や神経化学・構造的異常によって特徴付けられ、細胞内グルコースによって引き起こされる直接的な神経損傷に関与している。強力な抗酸化分子かつ抗炎症分子であるリコペンがストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットにおける認知機能、酸化ストレス、炎症に及ぼす影響を調査するために本研究を計画した。
- 空間学習用の Morris 水迷路試験を用いて認知機能の調査を行った。コリン作動性機能不全のマーカーであるアセチルコリンエステラーゼ活性が糖尿病ラットの脳皮質で 1.8 倍上昇した。糖尿病ラットの脳内の脳皮質と海馬におけるチオバルビツール酸反応性物質のレベルは、それぞれ約 2 倍と 2.2 倍の上昇を示した。スーパーオキシジスムターゼとカタラーゼの非タンパク質チオール濃度と酵素活性は、糖尿病ラットの脳内の脳皮質と海馬の両領域において低下した。脳皮質と海馬の一酸化窒素濃度は、それぞれ 2.4 倍と 2 倍上昇した。炎症マーカーの一つである血清腫瘍壊死因子- $\alpha$  は、糖尿病ラットで 8 倍に増加することが明らかになった。
- リコペンによる常習的処置 (1, 2, 4 mg/体重 kg, 経口) により、糖尿病ラットにおける認知障害、アセチルコリンエステラーゼ活性上昇、酸化・ニトロ化ストレス、炎症の用量依存的な減弱が顕著に認められた。
- 結果は、糖尿病ラットにおける認知障害発生への酸化・ニトロ化ストレスと末梢性炎症の関与を示し、糖尿病が誘発する学習・記憶障害におけるリコペンの治療可能性に向けられている。

Key ingredient: lycopene

**Kuhad A, Sharma S, Chopra K. Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. Eur J Pain. 2008 Jul;12(5):624-32.**

- 糖尿病による重大な微小血管合併症である糖尿病性神経因性疼痛は、治療が最も困難なタイプの疼痛の一つであることが知られている。従来の抗侵害受容性薬物の耐性発現、不十分な鎮痛、潜在的毒性から、この疼痛を緩和する新たな作用物質の調査が必要とされている。
- ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスを対象に、リコペンの抗侵害作用及びその腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) と一酸化窒素 (NO) の放出に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- ストレプトゾトシン (200 mg/kg) の単回腹腔内投与後 4 週目にマウス尾部の浸漬の調査とホットプレート試験を行った。
- 糖尿病マウスは対照マウスと比較して、血漿グルコース濃度上昇、体重減少に加え、痛覚過敏を顕著に示した。
- ストレプトゾトシン投与後 4~8 週目に行ったリコペン処置 (1, 2, 4 mg/体重 kg, 経口) により、熱的痛覚過敏とホットプレート試験における潜時が著しく減弱した。リコペンはまた、用量依存的に TNF- $\alpha$  と NO の放出を抑制した。
- これらの結果は、リコペンがおそらくその抑制作用によって NO と TNF- $\alpha$  放出に抗侵害作用を及ぼしていることを示し、糖尿病性神経因性疼痛を減衰させるリコペンの可能性に向けられている。

Key ingredient: lycopene

**Muriach M, Bosch-Morell F, Arnal E, Alexander G, Blomhoff R, Romero FJ. Lutein prevents the effect of high glucose levels on immune system cells *in vivo* and *in vitro*. J Physiol Biochem. 2008 Jun;64(2):149-57.**

- 糖尿病患者では多発性かつ遅延性の感染に対する感受性が高い。免疫不全の評価には、感染の診断、治療とその成績が重要な意味を持つ。核因子 kappa B (NF-kappa B) は、免疫応答、細胞増殖、アポトーシスに関するレドックス感受性転写因子であり、糖尿病合併症の発生と関連のあることが明らかにされている。
- 本研究では、U937 細胞 (ヒト単球系細胞株) における酸化的ストレスマーカー (モノアルデヒド、グルタチオン含量) と NF-kappa B 活性に高血糖値が及ぼす影響を調査した。さらに、糖尿病のラットモデルから得たリンパ球のルテイン処理による影響も調査した。
- 高血糖値は、NF-kappa B 活性上昇に加え、*in vitro*, *in vivo* 両方における免疫系細胞の酸化的ストレスを引き起こすことが結果から明らかになった。また、血糖降下特性がないとされる天然の抗酸化剤のルテインが、観察された全ての変化を防止することも明らかになった。
- 以上のことから、本研究は糖尿病で述べられている免疫不全における酸化的ストレスの役割を確認し、糖尿病に関連する感染症に対する感受性の臨床管理に抗酸化剤の利用を提案することを可能にしている。

Key ingredient: lutein

**Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. Br J Nutr. 2008 Jun 13:1-8.**

- 糖尿病性網膜症は糖尿病の期間が長くなるに従って増加し、また、カロテノイド状態と関連している可能性がある。カロテノイドは酸化促進と抗酸化のバランスを変化させ、その血中濃度は食事からの摂取量に大きく依存している。糖尿病と加齢黄斑変性で濃度が低いことが報告されているが、カロテノイドと糖尿病性合併症との関係については殆ど知られていない。それ故、本研究では血漿カロテノイドと糖尿病性網膜症との関係を調査することを目的とした。
- 地域社会ベースの横断研究で、2 型糖尿病の 111 人を対象にカロテノイドと網膜症との関係を評価した。網膜の状態を写真判定し、血漿カロテノイド濃度を HPLC によって測定した。臨床変数と個体群変数に関するデータ、糖尿病性網膜症に関する危険因子については、24 時間尿、空腹時採血、面談によるライフスタイルについてのアンケートから得た。
- リコペンとルテイン・ゼアキサンチン (非プロビタミン (non-PVA) A カロテノイド) をプロビタミン A (PVA) カロテノイド ( $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン) と比較した濃度は、網膜症群のほうが非網膜症群よりも有意に低いことが明らかになった (OR: 1.2; 95% CI: 1.0~1.4, OR: 1.6; 95% CI: 1.4~1.7,  $p=0.009$ )。潜在的交絡因子を調整した後、non-PVA : PVA 比が高くなると、糖尿病性網膜症のリスクが低下すること予測もなされた (OR: 0.33; 95% CI: 0.12~0.95,  $p=0.039$ )。最後に危険因子を調整した後では、PVA カロテノイド濃度の高値は糖尿病性網膜症のオッズ比上昇と関連していた ( $p=0.049$ )。
- カロテノイド間の相互作用は、確立されている危険因子とは無関係に、糖尿病性網膜症に関与していることが示唆される。重要なこととして、食事による網膜症リスクの変更はルテイン・リコペン豊富な食品の摂取量増加によって可能であることを、今回の観察結果が示していることである。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Kowluru RA, Menon B, Gierhart DL. Beneficial effect of zeaxanthin on retinal metabolic abnormalities in diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Apr;49(4):1645-51.**

- 糖尿病による網膜症の病因には酸化的損傷と幾つかの増殖因子が関係している。眼組織内に特異的かつ高濃度に存在する 2 種類の食事性カロテノイド、ルテインとゼアキサンチン (Zx) は、組織の完全性を維持する上で重要な役割を果たしている可能性があることを最近の研究が明らかにしている。糖尿病における網膜の

酸化的損傷と増殖因子に対する Zx の可能な保護作用を評価するのが本研究の目的である。

- 糖尿病を誘発した直後、ラットに粉末化した普通飼料、あるいは 0.02%か 0.1%の Zx を強化した粉末飼料を摂取させた。月齢を適合させた正常ラットを対照に置いた。糖尿病 2 ヶ月目に、網膜中の酸化ストレス、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、細胞間接着分子 (ICAM) -1 を定量化した。
- Zx 補給は、糖尿病によって誘発される網膜の損傷の増加と VEGF、ICAM-1 の増加を抑制した。過酸化脂質、酸化的修飾を受けた DNA、電子伝達系複合体 III、ニトロチロシン、ミトコンドリア内のスーパーオキシドジスムターゼは、Zx を給餌した糖尿病ラットと対照の正常ラットの網膜において同程度の濃度であった。これらの数値と補給を受けなかった糖尿病ラットで得られた数値との間で有意差が認められた。同じラットにおいて、Zx はまた、糖尿病によって誘発される網膜の VEGF と ICAM-1 の増加を抑制した。0.02%の Zx と 0.1%の Zx はともに糖尿病によって誘発される網膜異常に同程度の作用を及ぼし、これらの作用は高血糖症の重症度を回復させることなしに達成された。しかしながら、Zx 給餌が糖尿病によって誘発される網膜の GSH (グルタチオン) 濃度低下を抑制することはなかった。Zx は糖尿病によって誘発される網膜の酸化的損傷、VEGF と細胞間接着分子の増加、及び糖尿病性網膜症の病因に関連する全ての異常を有意に抑制した。
- 結果から、Zx の補給には糖尿病患者における網膜症の発症を予防する可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: zeaxanthin

**Kuhad A, Chopra K. Lycopene ameliorates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rat. Indian J Exp Biol. 2008 Feb;46(2):108-11.**

- 末梢神経障害は糖尿病で多く認められる合併症の一つで、消耗性の疼痛との関連頻度が高いとされている。トマトに存在するカロテノイドの一つであるリコペンがストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットにおける痛覚過敏と低温異痛に及ぼす影響を調査するために本研究を計画した。
- STZ 注射後 4 週間目に、糖尿病マウスは対照マウスと比較して顕著な熱的痛覚過敏、低温異痛、高血糖症、体重減少を示した。4 週間にわたるリコペンをを用いた常習的処置で、低温異痛と熱的痛覚過敏の著しい減衰が生じた。
- 得られた結果は、糖尿病性神経障害の治療の補助療法としてリコペンのような抗酸化剤が果たす役割を示唆している。

Key ingredient: lycopene

**2007**

**Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. J Agric Food Chem. 2007 Sep 19;55(19):7701-6.**

- フコキサンチンは食用の褐藻類に見出されるマリンカロテノイドの一種である。糖尿病・肥満 KK-Ay マウスの白色脂肪組織 (WAT) の重量増加を食事性フコキサンチンが減弱することを以前報告した。本研究では、フコキサンチンと魚油の抗肥満・抗糖尿病作用を評価するために、KK-Ay マウスの WAT 重量、血糖値、インスリン濃度に及ぼす影響を調査した。さらに、WAT における脱共役タンパク質 1 (UCP-1) とアディポカイン mRNA の発現レベルを測定した。
- 4 週間の給餌後、0.2%フコキサンチン含有飼料群のマウスでは、対照飼料群のマウスと比較して UCP-1 発現増加を伴う WAT 重量増加の減弱が顕著に認められた。0.1%のフコキサンチンと 6.9%の魚油を含有する飼料を摂取させたマウスの WAT 重量は、フコキサンチン単独を摂取させたマウスの WAT 重量より有意に低いことが明らかになった。また、0.2%のフコキサンチンは KK-Ay マウスの血糖値と血漿インスリン濃度を顕著に低下させた。0.1%のフコキサンチンと魚油を組み合わせた飼料を摂取させたマウスにおいても、0.2%のフコキサンチンを含有する飼料と同様の改善が認められた。WAT におけるレプチンと腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA 発現が 0.2%のフコキサンチン給餌によって有意にダウンレギュレートされた。
- 以上の結果から、食事性フコキサンチンは TNF- $\alpha$  mRNA のダウンレギュレーションに加え、KK-Ay マウスの血糖値と血漿インスリン濃度を低下させ、またフコキサンチンと魚油の組合せは WAT 重量増加の減弱においてフコキサンチン単独よりも有効であることが示唆される。

Key ingredient: fucoxanthin

**2005**

**Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, Leonard D, Shaw J. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. Am J Clin Nutr. 2005 Sep;82(3):685-93.**

- 疫学的証拠から、血清中のカロテノイドは強力な抗酸化剤であり、癌、心血管疾患、炎症性疾患のような慢性疾患の発生に保護的役割を果たしている可能性のあることが示唆されている。糖尿病の病因におけるこれら抗酸化剤の役割については依然不明である。本研究の目的は血清カロテノイドと 2 型糖尿病の関連性について調査した横断研究から得られたデータを検査することにある。
- 研究参加者は 25 歳以上の成人で (n=1,597)、オーストラリア、クイーンズランド州の 6 か所の市および町から無作為に選出した。2000 年 10 月から同年 12 月まで実施した試験には、空腹時血糖値、経口ブドウ糖負荷試験、および血清中の 5 種類のカロテノイド濃度の測定を含んだ。
- 平均 2 時間の負荷後血糖値および空腹時インスリン濃度は、5 種類の血清カロテノイド—— $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン——の五分位数の増加に伴い有意に低下した。すべての血清カロテノイド濃度の幾何平均値は耐糖能低下に伴って (リコペン以外すべて有意に) 低下した。潜在的交絡因子調節後に  $\beta$ -カロテンが最大の低下を示し、その幾何平均値は正常耐糖能、糖代謝異常および 2 型糖尿病の参加者でそれぞれ 0.59、0.50、0.42  $\mu\text{mol/L}$  であった ( $p < 0.01$  for linear trend)。
- 血清カロテノイドは 2 型糖尿病および糖代謝異常と逆の関連を示すことが明らかになった。カロテノイドが豊富な野菜・果物を多く含んだ食事による無作為化試験がこれらの結果および他の観察研究で得られら結果を確認するために必要である。このような証拠は糖尿病予防に極めて重要な意味をもたらすはずである。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

**2004**

**Montonen J, Knekt P, Järvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):362-6.**

- 抗酸化物質の摂取と 2 型糖尿病予測能について調査を行った。ベースライン時 (1967~1972 年) に糖尿病を認めない 40 歳から 69 歳までの男性 2,285 人と女性 2,019 人からなるコホートを調査対象とした。前年の食品摂取は食事歴に関するインタビューを用いて推定し、ビタミン C、4 種類のトコフェロール、4 種類のトリエノール、6 種類のカロテノイドの摂取量を計算した。
- 23 年間の追跡調査期間中に合計 164 例の男性、219 例の女性で発生例が認められた。ビタミン E 摂取は 2 型糖尿病のリスク低下と有意な関連が認められた。摂取量の最高四分位と最低四分位の間における 2 型糖尿病の相対危険度 (RR) は 0.69 であった (95% CI: 0.51~0.94;  $p = 0.003$ )。  $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、 $\beta$ -トリエノールの摂取は 2 型糖尿病リスクと逆相関を示した。単独のカロテノイドの中では、 $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取が 2 型糖尿病のリスク低下と有意な関連を示した (RR: 0.58; 95% CI: 0.44~0.78;  $p < 0.001$ )。ビタミン C 摂取と 2 型糖尿病リスクとの間には関連性が認められなかった。
- 2 型糖尿病の発生は食事に含まれる抗酸化物質の摂取によって低下する可能性があるとする仮説を本研究は裏づけている。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin



2016

Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwilling CE, Johnson EJ, Kuchan MJ, Cohen NJ, Barbey AK. Parahippocampal Cortex Mediates the Relationship between Lutein and Crystallized Intelligence in Healthy, Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2016 Dec 6;8:297. doi: 10.3389/fnagi.2016.00297. eCollection 2016.

- 諸言：食事は加齢脳に相当な影響を及ぼしているが、食事性栄養素と脳の健康状態との関係は依然不明である。本研究で、一生涯の脳の健康に重要なカロテノイドのルテインと認知機能が健全な成人における結晶性知能との間の関係を媒介する神経メカニズムを検討する。我々は血清中の高濃度のルテインが結晶性知能の良好な課題処理能力と関連し、この関係は側頭皮質内領域の灰白質構造によって媒介されると仮定した。本研究は、特定の栄養素が脳老化の特徴的な機能を標的とすることによって認知機能低下を遅延または防止する可能性を示唆する一連の証拠の充実に寄与することを目的としている。
- 方法：我々は、血清ルテイン、結晶性知能テスト（Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence で測定）および側頭皮質内領域の灰白質量の間の関係を検討するために、認知機能が健全な 65 歳から 75 歳までの成人 76 人について調査した。年齢、性別、教育、収入、抑うつ状態および体格指数を調整する多変量線形回帰を用いて 3 段階の媒介分析を実施した。
- 結果：媒介分析から、側頭皮質内の 1 領域である右海馬傍回皮質（Brodmann 領野 34）の灰白質厚が部分的に血清ルテインと結晶性知能との関係を媒介していることが明らかになった。
- 結論：これらの結果は、海馬傍回皮質は認知機能が健全な成人における血清ルテインと結晶性知能の間の関係のメディエータとして働いていることが示唆される。前に得られた所見から媒介分析で報告された個々の関係が実証されている。具体的には、(i) 血清ルテインと側頭皮質構造、(ii) 血清ルテインと結晶性知能、および (iii) 海馬傍回皮質構造と結晶性知能との関連である。本報告はルテイン状態と結晶性知能の間の新たな構造的媒介を立証し、特定の栄養素が脳老化に特有な状況を妨害することによって認知機能低下の特徴を遅延または防止する可能性があるとするさらなる証拠を提供している。さらなる研究でルテインの抗酸化、抗炎症および膜調整特性を含むこの媒介の根底にあると考えられるメカニズムが検討されることであろう。

Key ingredient: lutein

Black CN, Penninx BW, Bot M, Odegaard AO, Gross MD, Matthews KA, Jacobs DR Jr. Oxidative stress, anti-oxidants and the cross-sectional and longitudinal association with depressive symptoms: results from the CARDIA study. *Transl Psychiatry.* 2016 Feb 23;6:e743. doi: 10.1038/tp.2016.5.

- 抑うつは酸化ストレスの増大と循環抗酸化剤の低下を伴っている可能性がある。本研究で米国のコミュニティーサンプルにおける抑うつ症状、F2-イソプロスタンおよびカロテノイドの間の関連性について検討を行った。CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) に参加した 3,009 人を調査対象とした（平均年齢 40.3 歳、女性の割合 54.2%）。15 年目の試験（2000 年～2001 年）で得られたデータについて横断調査を実施した。同試験に参加した被験者は、抑うつ症状を疫学研究用うつ病尺度（CES-D）で評価され、さらに血漿 F2-イソプロスタン（ガスクロマトグラフィー質量分析）または血清カロテノイド（高速液体クロマトグラフィー）の計測を受けていた。
- カロテノイドについては、ゼアキサンチン・ルテイン、β-クリプトキサンチン、リコペン、α-カロテンおよび β-カロテンを標準化し、合計した。5 年間隔で行われた他の試験から得られたデータを用いて縦断調査を実施した。交差遅延解析で CES-D が F2-イソプロスタンまたはカロテノイドを次の試験で予測するか、またその逆についても調査した。回帰分析は社会人口統計学、および健康・ライフスタイルに関する要因で調節した。
- F2-イソプロスタンは抑うつ症状の被験者（CES-D ≥ 16）で社会人口統計について調整した後に上昇が認められた（55.7 vs 52.0 pg ml<sup>-1</sup>, Cohen's d=0.14, p<0.001）。さらに健康・ライフスタイルに関する要因について調整した後、F2-イソプロスタンに差異は認められなくなった。カロテノイドについては、健康・ライフスタイルに関する要因について調整した後でさえ、CES-D スコアが 16 以上の被験者で低いことが明らかになった（標準化した合計 238.7 vs 244.0, Cohen's d=-0.16, p<0.001）。縦断的解析により抑うつからその後の F2-イソプロスタンおよびカロテノイドのレベルを予測できることが確認された。F2-イソプロスタンもカロテノイドもその後の抑うつを予想することはできなかった。
- 結論として、抑うつ症状は F2-イソプロスタンの増加およびカロテノイドの減少と横断的かつ縦断的に関連を示した。F2-イソプロスタンとの関連は主としてライフスタイルに関する要因によって説明できるが、カロテノイドの低値は抑うつ症状と独立した関連を示していることが明らかになった。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

2015

Kelly D, Coen RF, Akuffo KO, Beatty S, Dennison J, Moran R, Stack J, Howard AN, Mulcahy R, Nolan JM. Cognitive Function and Its Relationship with Macular Pigment Optical Density and Serum Concentrations of its Constituent Carotenoids. *J Alzheimers Dis.* 2015 Aug 28;48(1):261-77. doi: 10.3233/JAD-150199.

- 黄斑色素（MP）レベルは脳内のルテイン（L）およびゼアキサンチン（Z）の濃度と相関するほか、青年と高齢者の認知パフォーマンスと相関することも明らかにされている。本研究の目的は、低 MP で網膜疾患のない被験者（Group 1, n=105）および AMD の被験者（Group 2, n=121）を対象に、MP および血清 L・Z 濃度と認知機能との間の関係を検討することにある。
- 特注の異色フリッカ測光と二波長の自家蛍光を用いて MP を測定した。一連の検証済み認知機能検査を用いて認知機能を評価した。HPLC で血清 L・Z 濃度を測定した。
- 両方の群で MP と認知機能の種々の尺度との間に有意な相関が認められた（ $r=-0.273\sim 0.261$ 、両群とも  $p\leq 0.05$ ）。血清 L、Z 両方の濃度が Group 2（AMD 被験者群）における意味流暢性認知力スコア（1 分間にできるだけ多くの動物の名前を書きとめるテスト）と有意な相関を示した一方（それぞれ、 $r=0.187, p\leq 0.05$ ;  $r=0.197, p\leq 0.05$ ）、血清 L 濃度は同群における言語認識記憶（VRM）のスコアとも有意な相関を示すことが明らかになった（ $r=0.200, p=0.031$ ）。
- 血清 L または Z の濃度ではなく MP との相関関係のほとんどが、年齢、性別、食事および学歴について調整した後も依然として有意であった。MP は認知機能の健康に関する非侵襲的な臨床的バイオマーカーとしての可能性をもたらし、この役割において MP は血清中の L または Z の濃度よりも奏功しているようにみえる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

Nolan JM, Loskutova E, Howard A, Mulcahy R, Moran R, Stack J, Bolger M, Coen RF, Dennison J, Akuffo KO, Owens N, Power R, Thurnham D, Beatty S. The impact of supplemental macular carotenoids in Alzheimer's disease: a randomized clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(4):1157-69. doi: 10.3233/JAD-142265.

- アルツハイマー病患者は、コントロール被験者と比較して、黄斑色素（MP）と視力の顕著な低下が認められる。本研究の目的は、AD 患者およびコントロール患者を対象に、黄斑カロテノイド補給が MP、視覚および認知機能に及ぼす影響を検討することにある。
- プラセボ群と実薬群を置いた無作為化二重盲検比較試験を計画した。31 人の AD 患者および 31 人の同年齢のコントロール被験者は、Macushield（メソゼアキサンチン [MZ] 10 mg、ルテイン [L] 10 mg、ゼアキサンチン [Z] 2 mg）またはプラセボ（ヒマワリ油）の摂取を 6 か月間受けた。

- MPは二波長自己蛍光 (Heidelberg Spectralis®) を用いて測定した。血清 L、Zおよび MZ は、高速液体クロマトグラフィーにより定量化した。視機能は、最高矯正視力およびコントラスト感度 (CS) で評価した。認知機能は、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) を含む一連の認知テストを用いて評価した。
- 実薬補給を受けた被験者は (AD、非 AD コントロールの両方とも) 血清 L、Zおよび MZ 濃度、MP (すべて  $p < 0.001$ ) ならびに CS ( $p = 0.039$ ) の統計上有意な改善を示した。さらに、実薬補給を受けた被験者における対応 t 検定により、AD 群で (検査した 5 種類の空間波長数のうちの) 4 種類、非 AD 群では (同) 2 種類の有意な結果が得られた。CS についてはすべてで改善が認められた。測定した認知機能の転帰変数のいずれにおいても有意な変化は認められなかった (すべて  $p > 0.05$ ) 。
- 黄斑カロテノイド (MZ、Z および L) 補給は、視機能における臨床上有意な改善および MP 上昇の点から AD 患者の利益になると考えられる。

Key ingredient: lutein

**Feat C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etheve S, Delcourt C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Plasma Carotenoids Are Inversely Associated With Dementia Risk in an Elderly French Cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016 May;71(5):683-8. doi: 10.1093/gerona/glv135.**

- 野菜・果物の摂取が認知症のリスク低減と関連を示しているが、その関連性の根底にある栄養素に焦点を合わせた研究数は不足している。我々の研究目的は、フランスの地域在住高齢者を対象に、血漿カロテノイドと認知症およびアルツハイマー病 (AD) との関係性を分析することにある。
- Three-City-Bordeaux コホートから認知障害のない高齢参加者 1,092 人からなる研究対象集団を 10 年まで追跡した (範囲: 1.8 年から 10.8 年; 中央値: 9.5 年)。神経内科医の委員会が認知症と AD を診断した。血漿カロテノイド ( $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン) 濃度をベースライン時に測定した。
- 未処理または血漿脂質 (総コレステロール + トリグリセリド) に対する比のいずれかであらわした各血漿カロテノイドと認知症または AD との関係性の縦断的解析を Cox の多変量モデルにより行った。追跡期間中、132 例の AD を含む認知症症例 199 例が認められた。社会人口統計学的データ、食事の質、およびベースライン時の認知パフォーマンスを含む臨床変数について調整した後、高濃度のルテインのみが血漿脂質の関数として考慮した場合にあらゆる原因による認知症および AD のリスク低下と一貫して有意な関連を示した (それぞれ、ハザード比 = 0.808、95%信頼区間 = 0.671 ~ 0.973、 $p = 0.024$ ; ハザード比 = 0.759、95%信頼区間 = 0.600 ~ 0.960、 $p = 0.021$ ) 。
- 高齢参加者からなるこの大規模コホートから、血漿脂質に関するルテインの高濃度維持に認知症および AD のリスクを中等度低下させる可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 2014

**Vishwanathan R, Iannaccone A, Scott TM, Kritchevsky SB, Jennings BJ, Carboni G, Forma G, Satterfield S, Harris T, Johnson KC, Schalch W, Renzi LM, Rosano C, Johnson EJ. Macular pigment optical density is related to cognitive function in older people. Age Ageing. 2014 Mar;43(2):271-5. doi: 10.1093/ageing/agt210.**

- キサントフィルのルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は、複数の中枢神経組織 (例、皮質、神経網膜) において相対的に高濃度で存在している。黄斑に存在する L+Z [すなわち、黄斑色素 (MP)] は、視覚性能の保護や改善を含む複数の機能を果たすと考えられている。また、黄斑の L+Z は皮質の L+Z と関連していることが明らかにされている。本研究の目的は、黄斑色素光学濃度 (MOPD: 黄斑の L+Z) が高齢者の認知機能と関連があるか評価することにある。
- 参加者は、加齢黄斑症の補助的研究である Health Aging and Body Composition Study (米国テネシー州メンフィス) から選んだ高齢者とした ( $n = 108$ 、 $77.6 \pm 2.7$  歳)。血清カロテノイド濃度は、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。MOPD については、異色プリッカ測光を用いて評価した。記憶および処理速度を含む複数の認知領域を評価するために 8 種類の認知機能検査を参加者に課した。認知に関する尺度が血清 L+Z および MOPD と関連しているかを決定するために偏相関係数を計算した。
- MOPD レベルは、包括的認知症、言語学習・流暢性、想起、処理速度および知覚的速度の改善と有意な関連を示した一方、血清 L+Z については、言語流暢性とのみ有意な関連が認められた。
- MOPD は高齢者における認知機能と関連していることが明らかになった。認知機能の可能なバイオマーカーとしての MOPD の役割をさらに調査する必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2013

**Renzi LM, Dengler MJ, Puente A, Miller LS, Hammond BR Jr. Relationships between macular pigment optical density and cognitive function in unimpaired and mildly cognitively impaired older adults. Neurobiol Aging. 2013 Dec 27. pii: S0197-4580(13)00666-0. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.024.**

- 高齢者によく見られる低カロテノイド状態は [特に、ルテイン (L) やゼアキサンチン (Z) のようなキサントフィルについて]、網膜 (例、黄斑変性) から脳 (例、アルツハイマー病) に及ぶ中枢神経系の多数の変性疾患と関連のあることが指摘されている。
- 本試験では、脳内 L+Z レベルの代理指標として用いられる網膜の L+Z の尺度 [黄斑色素光学濃度 (MPOD)] が、健常高齢者と軽度認知障害の高齢者を比較した際の認知機能と関連を示すか検査を行った。軽度認知障害の被験者 24 人を対照する対照被験者 24 人と比較した。被験者を年齢、BMI、エスニティ、性別、および喫煙について一致させた。認知障害の程度および認知能力については、構造化臨床面接により評価した。MPOD の測定は、精神物理学的方法を用いて行った。
- 健常高齢者では、MPOD は視空間・構成能力とのみ関連を示した ( $p = 0.04$ )。しかしながら、軽度認知障害 (MCI) の被験者では、MPOD は次のような広範な認知機能と関連のあることが明らかになった。ミニメンタルステート検査での総合得点 ( $p = 0.02$ )、視空間構成能力 ( $p = 0.04$ )、言語能力 ( $p = 0.05$ )、注意 ( $p = 0.03$ )、および神経心理状態の評価のための再現可能バッテリー (RBANS) における総スケール ( $p = 0.03$ ) 。
- 確立された認知低下の発生が考えられるとき、L・Z の状態が認知機能に一層強く関連している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Johnson EJ, Vishwanathan R, Johnson MA, Hausman DB, Davey A, Scott TM, Green RC, Miller LS, Gearing M, Woodard J, Nelson PT, Chung HY, Schalch W, Wittwer J, Poon LW. Relationship between Serum and Brain Carotenoids,  $\alpha$ -Tocopherol, and Retinol Concentrations and Cognitive Performance in the Oldest Old from the Georgia Centenarian Study. J Aging Res. 2013;2013:951786. doi: 10.1155/2013/951786.**

- 酸化ストレスは、加齢性認知機能低下に関与している。食事性の抗酸化剤であるカロテノイド、トコフェロールおよびビタミン A には、認知機能低下の予防または遅延に役割を果たしている可能性がある。
- 本試験において、Georgia Centenarian Study に参加した 80 歳代の被験者 78 人と百寿者の被験者 220 人から血清を採取した。脳組織は、百寿者の死者 47 人から採取した。HPLC を用いてサンプルをカロテノイド、 $\alpha$ -トコフェロールおよびレチノールについて分析した。包括的認知症 (global cognition)、認知症

- (dementia)、うつ病および認知領域（記憶、処理速度、注意、実行機能）を評価するために設計した認知機能検査により分析物濃度の比較を行った。
- とりわけルテイン、ゼアキサンチンおよびβ-カロテの血清濃度は、全集団と百寿者における良好な認知機能と一貫した関連を示した（ $p < 0.05$ ）。血清ルテインだけが、80歳代の被験者における良好な認知機能と有意な関連が認められた。脳においてはルテインとβ-カロテンが認知機能と関連を示し、ルテインについては一連の評価項目と一貫した関連が認められた。α-トコフェロールとは有意な関連がほとんどなく、また、脳のレチノール濃度と遅延再認識課題との間では負の関連が認められた。
  - これらの所見から、高齢者における一定のカロテノイドの状態が認知機能に影響を及ぼしている可能性のあることが示唆される。α-トコフェロールと認知機能の関連性がこれらのカロテノイドより低いことを考慮すると、その保護効果は抗酸化作用と関係していない可能性がある。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Feeney J, Finucane C, Savva GM, Cronin H, Beatty S, Nolan JM, Kenny RA. Low macular pigment optical density is associated with lower cognitive performance in a large, population-based sample of older adults. Neurobiol Aging. 2013 Nov;34(11):2449-56. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.007.**

- 黄斑色素（MP）は、眼の黄斑部（網膜の中心部）に選択的に蓄積し、神経保護作用をもたらすとされるルテイン（L）、ゼアキサンチン（Z）およびメソゼアキサンチン（MZ）のようなカロテノイドから構成されている。これらのカロテノイドは脳にも存在が認められており、網膜と脳における濃度との間に密接な相関関係のあることが示唆されている。The Irish Longitudinal Study on Aging（TILDA）の一部として、50歳以上の成人4,453人を対象に、MPと認知機能の関係について検討を行った。黄斑色素光学濃度（MPOD）は、カスタマイズした異色フリッカ測光（迅速かつ非侵襲性の色素濃度測定法）を用いて測定した。
- MPODの低値は、ミニメンタルステート検査（ $p = 0.026$ ）およびモントリオール認知機能評価（ $p = 0.016$ ）での成績低下と関連を示した。さらに、MPOD低値の成人は展望記憶が不良で（ $p = 0.011$ ）、トレイルメイキングテストの終了までに長時間を要し（ $p = 0.003$ ）、選択反応時間課題での反応時間が遅かつ変動が大きかった（ $p = 0.000, 0.001$ ）。これらの関連は、肉体的・精神的健康状態について調整した後、僅かに弱まるだけであった。MPODと言語流暢性、語想起、視覚的推論又は画像記憶との間に有意な関連は認められなかった。
- 全体として、得られた所見はキサントフィルカロテノイドが認知機能に影響を及ぼすとする理論を裏づけ、認知的脆弱性および予防的戦略のための新たな非侵襲的バイオマーカーを探索する必要性を強調している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Devore EE, Kang JH, Stampfer MJ, Grodstein F. The association of antioxidants and cognition in the nurses' health study. Am J Epidemiol. 2013 Jan 1;177(1):33-41. doi: 10.1093/aje/kws202.**

- 高齢女性における認知機能低下について、長期間の抗酸化剤摂取から検討を行った。1980年初頭、Nurses' Health Study（NHS）の参加者が4年ごとに栄養調査を完了した。また、1995年から2001年まで、70歳以上の参加者16,010人が2年間隔で3度繰り返される初期認知評価を完了した。長期の抗酸化剤摂取について、1980年から初期認知評価インタビュー時までの値を平均した。ビタミンE、ビタミンCおよびカロテノイドの摂取量における認知低下の比の平均差を推定するために、多変量調整線形回帰を用いて両側検定を行った。
- ビタミンEあるいは総カロテノイドの摂取は認知低下と関連のないことが明らかになったが【例、6種類全ての認知機能検査を平均した全体的な合成得点について、それぞれ $p = 0.44, 0.51$ （多変量調整後）】、リコペン摂取量の高値とビタミンC摂取量の低値に認知低下遅延との関連性が認められた。高齢者の全体的な認知機能状態に関する代替的な分析では（4種類の認知評価の平均化処理）、ビタミンEとビタミンCについての結果は概してnullであったが、カロテノイド摂取量の高値に良好な認知機能との関連性が認められた。
- 全体として、長期のビタミンEおよびビタミンCの摂取には一貫した認知機能との関連性が認められなかったが、カロテノイドの消費増加には高齢者に認知機能上の利点をもたらす可能性がある。

Key ingredients: carotenoids

## 2012

**Payne ME, Steck SE, George RR, Steffens DC. Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. J Acad Nutr Diet. 2012 Dec;112(12):2022-7. doi: 10.1016/j.jand.2012.08.026.**

- 抑うつと抗酸化剤濃度及び酸化ストレス両因子の間の関連性が研究で明らかにされているが、概して抗酸化剤や抗酸化剤に富んだ野菜・果物の摂取量は調査対象に含まれていない。本研究では、高齢者のコホートを対象に、臨床的に診断された抑うつと抗酸化剤及び野菜・果物の摂取量との間の横断的関連性について検討を行った。278人の高齢参加者（抑うつのある144人と抑うつのない134人）を対象に、抗酸化剤及び野菜・果物の摂取量について、1999年から2007年の間に実施されたブロック98食品摂取頻度アンケートを用いて評価を行った。
- 参加者は全員60歳以上であった。抑うつのある参加者のビタミンC、ルテイン及びβ-クリプトキサンチンの摂取量は、抑うつのない参加者と比較して有意に低いことが明らかになった（ $p < 0.05$ ）。加えて、抗酸化剤摂取の主要な決定因子である野菜・果物の消費量が抑うつのある参加者で低いことが明らかになった。年齢、性別、最終学歴、併存血管疾患スコア、体格指数、食事性脂肪及びアルコールについて調整した多変量モデルにおいても、ビタミンC、β-クリプトキサンチン及び野菜・果物は依然として有意のままであった。栄養補助食品由来の抗酸化剤については、抑うつとの関連性は認められなかった。晩年期抑うつのある参加者における抗酸化剤及び野菜・果物の摂取量は、抑うつのない参加者よりも低いことが明らかになった。
- これらの関連は、抑うつを伴った高齢者における心血管疾患のリスク上昇を部分的に説明している可能性がある。さらにこれらの所見は、栄養補助食品よりはむしろ食品に抗酸化剤の供給源を求めるとの重要性を指摘している。

Key ingredients: vitamin C, lutein, β-cryptoxanthin

**Johnson EJ. A possible role for lutein and zeaxanthin in cognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr. 2012 Nov;96(5):1161S-5S. doi: 10.3945/ajcn.112.034611**

- 食事性ルテインとゼアキサンチンには認知機能の健康維持に有効となる可能性のあることが疫学研究で示唆されている。カロテノイドのなかでもルテインとゼアキサンチンの2種類だけが、眼において黄斑色素（MP）を形成するために血液網膜関門を通過する。これらはまた、ヒトの脳に選択的に蓄積する。非ヒト霊長類の黄斑におけるルテインとゼアキサンチンは、それらのマッチした脳組織での濃度と有意な相関を示すことが明らかにされている。したがって、MPを霊長類の脳組織におけるルテインとゼアキサンチンの生物指標として用いることができる。
- 健康高齢者におけるMP濃度と全般的な認知機能との間に有意な相関関係が存在すると仮定すると、このことは興味深いものである。百寿者を対象とした人口ベースの研究から、認知と死者の脳組織におけるルテインとゼアキサンチンの濃度との関係について検討を行った結果、脳組織のゼアキサンチン濃度は年齢、性別、学歴、高血圧、糖尿病について調整した後の生前の全般的認知機能、記憶保持、言語流暢性、認知症重症度に関する尺度と有意な関係にあることが明らかになった。
- 単変量解析でルテインは想起と言語流暢性に関連を示したが、その関連性の強度は共変量の調整後に減弱した。しかしながら、脳内のルテイン濃度は、認知機能が正常なヒトと比べて軽度認知障害のヒトで有意に低いことが明らかになった。最後に、ルテイン単独（12 mg/日）あるいはDHA（800 mg/日）との組み合わせ

せによる摂取を 4 か月受ける二重盲検プラセボ対照比較試験で、対象となった高齢女性の言語流暢性のスコア上昇が DHA 群、ルテイン群及び併用群で有意に認められた。効率的学習の傾向を示した併用群ではまた、記憶スコアと学習速度の改善も有意に認められた。

- これらの観察所見を考慮し、ルテインとゼアキサンチンが高齢者の認知機能に影響を及ぼすとする概念はさらなる研究を必要としている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Katagiri M, Satoh A, Tsuji S, Shirasawa T. Effects of astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr.* 2012 Sep;51(2):102-7. doi: 10.3164/jcbn.11-00017.**

- 本研究で我々は、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で対象となった 96 人の被験者の認知機能にアスタキサンチンに富む *Haematococcus pluvialis* 抽出物が及ぼす影響を確認しようとした。加齢に伴う健忘を訴える健康な中高齢被験者を募集した。
- 96 人の被験者を初期スクリーニングで選定し、アスタキサンチン豊富 *Haematococcus pluvialis* 抽出物含有カプセルまたはプラセボカプセルのいずれかを 12 週間投与した。投与 4 週間毎に身体計測、血液検査、尿検査、および CogHealth and Groton Maze Learning Test を実施した。認知パフォーマンスおよびアスタキサンチン豊富 *Haematococcus pluvialis* 抽出物投与の安全性における変化を評価した。
- CogHealth に関する一連のスコアは、12 週後の高用量群（アスタキサンチン 12 mg/日）で改善が認められた。Groton Maze Learning Test のスコアは低用量群（アスタキサンチン 6 mg/日）および高用量群でプラセボ群より早期に改善が認められた。しかしながら標準サイズは、アスタキサンチン豊富 *Haematococcus pluvialis* 抽出物群とプラセボ群の間の認知機能における有意差を証明するには小さかった。被験者に及ぶ有害作用は試験期間中観察されなかった。
- 結論として、アスタキサンチン豊富 *Haematococcus pluvialis* 抽出物は健康高齢者における認知機能を改善することが結果から示唆された。

Key ingredient: astaxanthin

**von Arnim CA, Herbolsheimer F, Nikolaus T, Peter R, Biesalski HK, Ludolph AC, Riepe M, Nagel G. Dietary Antioxidants and Dementia in a Population-Based Case-Control Study among Older People in South Germany. *J Alzheimers Dis.* 2012 Jan 1;31(4):717-24.**

- 酸化的ストレスは、神経変性疾患の一つであるアルツハイマー病（AD）の病因において中心的な役割を果たしていると考えられている。食事由来のビタミン C、E の高摂取が AD のリスク低下と関連のあることが報告されていることから、抗酸化剤には同疾患の発症を予防する可能性がある。
- 本研究の目的は、Activity and Function in the Elderly in Ulm (ActiFE) 研究に参加した集団を対象とした横断研究で軽度認知機能障害が低レベルの抗酸化剤と関連を示すか検証するために、同障害を認めるヒトにおける血清中の抗酸化剤レベルを評価することにある。
- ビタミン C、ビタミン E、β-カロテン、リコペン、コエンザイム Q10 を主要な曝露項目とし、それらを HPLC で測定した。年齢・性別を適合させた対照群の 158 人と比較した軽度認知障害患者 74 人における障害程度を主要な評価項目とした。
- 血中ビタミン C と β-カロテンの濃度は、学歴、サプリメントの摂取量、喫煙習慣、体格指数、アルコール消費について調整を行った後でさえ、対照群より軽度認知障害患者の群で有意に低いことが明らかになった（最高三分位 vs. 最低三分位：OR は 0.29、95% CI はそれぞれ、0.09~0.96 と 0.13、0.03~0.55）。
- ビタミン E、リコペン、コエンザイム Q10 については関連性が認められなかった。ビタミン C と β-カロテンは認知症と関連のあることが得られた所見から示唆される。しかしながら、今回は横断研究で認められた特徴に限定されており、縦断研究でのデータがこの関連性に更なる洞察をもたらしてくれることであろう。

Key ingredients: vitamin C, β-carotene

**Beydoun MA, Beydoun HA, Boueiz A, Shroff MR, Zonderman AB. Antioxidant status and its association with elevated depressive symptoms among US adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2005-6. *Br J Nutr.* 2012 Aug 31:1-16.**

- 抑うつ症状の憎悪と抗酸化状態との関係について調査を行った。米国の 20 歳までの成人について、National Health and Nutrition Examination Surveys（2005 年～2006 年）から得られた横断研究データを解析した。「抑うつ症状憎悪」の限界を決めるカットオフ値を 10 とし、Patient Health Questionnaire を用いて、抑うつ症状を測定した。血清中の抗酸化状態をカロテノイド、レチノール（遊離型及びレチノールエステル型）、ビタミン C、ビタミン E の血清濃度で評価した。主要な解析は、サンプルデザインの複雑さを考慮して、多重ロジスティック回帰と zero-inflated Poisson 回帰のモデルから構成した。最終サンプルは、完全データを備えた米国の 1,798 人の成人から構成した。
- 血清総カロテノイド濃度上昇は抑うつ症状憎悪の尤（ゆう）度低下と関連を示し、全体で 37%、女性で 34% のオッズ低下が認められた（ $p < 0.05$ ）。血清総カロテノイドを 4 分位数で表したとき用量依存性の関係が認められたが [Q4 (1.62-10.1 μmol/l) v. Q1 (0.06-0.86 μmol/l): OR 0.41; 95% CI: 0.23~0.76;  $p < 0.001$ ; 傾向の  $p$  値=0.035]、他の抗酸化物質の濃度と有意な関連性は認められなかった。カロテノイドのなかでは、β-カロテン（男性と女性を合わせた場合）とルテイン+ゼアキサンチン（食事からのルテイン+ゼアキサンチン摂取量とサプリメントの使用有無について調整した後の女性についてのみ）が米国の成人における抑うつ症状憎悪と独立した逆相関関係を示した。血清中の他の抗酸化物質では、総カロテノイド及び他の共変量から独立した抑うつ症状との有意な関連性は認められなかった。
- 結論として、血清中の総カロテノイド（主として β-カロテンとルテイン+ゼアキサンチン）は、米国の地域在住の成人における抑うつ症状のレベル低下との関連性が認められる。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada T. Combination of Antioxidant Supplements Improved Cognitive Function in the Elderly. *J Alzheimers Dis.* 2012 Jan 1;32(4):895-903. doi: 10.3233/JAD-2012-121225.**

- 抗酸化特性を有する栄養素あるいは物質が動物試験において認知機能低下に及ぼす予防効果を示すことが報告されているが、選ばれた抗酸化剤について疫学データで明らかにされた結果には矛盾が認められる。我々は、サプリメント由来の抗酸化剤の組合せが高齢者の認識能改善に有効であるが調査を行った。
- 地域在住の 65 歳以上の被験者 41 人が n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）、リコペン及びイチョウ葉エキス（GE）を含有するサプリメントの摂取を毎日、3 年間受けた。サプリメントの摂取を受けない 622 人のデータをコントロールとして用いた。3 年の追跡期間中、認知機能の変化について調査を行った。また、アポリポタンパク質 E（APOE）遺伝子型が抗酸化剤の効果に及ぼす影響についても調査を行った。
- 抗酸化剤の組合せにより高齢者の認知機能が 3 年後に改善されることが明らかになった。また、本研究で見出されたサプリメント摂取による認知機能改善は、APOE4 ノンキャリア（E4-）と APOE4 キャリア（E4+）の両方の群で認められた。とりわけ E4+ 群において、認知機能改善の程度の大いことが明らかになった。
- 複数の抗酸化剤を組み合わせた場合、それらは他の物質に対する脆弱性から保護し、自らの抗酸化特性を相乗的に増強する。これらの物質の相乗的に増強された抗酸化効果は認知機能改善に寄与するものである。

Key ingredients: lycopene, Ginkgo biloba extracts

**Cristina Polidori M, De Spirt S, Stahl W, Pientka L. Conflict of evidence: Carotenoids and other micronutrients in the prevention and treatment of cognitive impairment. *Biofactors.* 2012 Mar-Apr;38(2):167-71. doi: 10.1002/biof.1001.**

- 認知機能障害はアルツハイマー病（AD）の時期とタイプに影響を及ぼす一般的な加齢性疾患の一つであり、その患者数は着実に増加している。AD は治癒が見込めず、また、その症状発現前に診断することは容易ではない。本研究の目的は、加齢性認知機能障害とその進行に対して選ばれた微量栄養素の利用につい

て、複雑であるが有望な理論を浮き彫りにすることにある。

- 認知機能障害の原因病理論を定義すること、何種類かのビタミンと微量栄養素の可能な予防効果の基礎をなす（おそらくは、酸化活性と細胞内シグナル伝達に関連した）作用機構を明らかにすることの両方において過去数十年間に成し遂げられた進歩は、ほとんどの臨床試験で得られた矛盾した結果を伴っている。それ故、現在入手可能なデータは、AD の予防と治療、あるいはそのいずれかにおけるカロテノイド、ポリフェノール類、ビタミン D、クルクミン、ビタミン E、ビタミン C、リポ酸のような物質の利用を裏づけてはいない。
- このことは、認知機能障害、とりわけ AD が極めて複雑な疾患であることに一部起因している可能性がある。しかしながら、認知機能障害を標的とした薬物治療戦略に微量栄養素を含めることにおける主な障壁は、これまでに実施された研究が比較的不充分であり、加齢性認知機能障害における血管障害の役割がおそらく過小評価されていたことにある。
- AD にこれらの物質がもたらす可能な臨床上の利益は今日まで否定されていないため、良好に設計された研究がさらに必要とされている。

Key ingredients: carotenoids, polyphenols, vitamin D, E, C, lipoic acid

**Polidori MC, Stahl W, De Spirt S, Pientka L. Influence of vascular comorbidities on the antioxidant defense system in Alzheimer's disease. Dtsch Med Wochenschr. 2012 Feb;137(7):305-8.**

- 酸化ストレスは認知症の病態生理における重要なファクターであるが、アルツハイマー病（AD）の発症と進行における血管病理と関連した酸化剤と抗酸化剤のアンバランスの役割に対する理解は乏しい。本研究の目的は、41 人の AD 患者と 34 人の対照例を対象に、AD における血管の併存疾患及びリスクファクターと血漿中の抗酸化性微量栄養素濃度との間にある関連性を特定することにある。
- 21 人の AD 患者がアテローム性動脈硬化（総頸動脈の内膜中膜肥厚の上昇を認める）と 2 型糖尿病、あるいはそのいずれかと診断された（AD Plus 群）。20 人の AD 患者では、血管の併存疾患やリスクファクターは認められなかった（AD 群）。
- 神経心理学的評価（ミニメンタルステート検査, MMSE ; 時計描画検査 ; DemTect）, レチノール（ビタミン A）,  $\alpha$ -トコフェロール（ビタミン E）, ルテイン, ゼアキサンチン,  $\beta$ -クリプトキサンチン, リコペン,  $\alpha$ -カロテン,  $\beta$ -カロテンを含む血漿中の親油性微量栄養素の HPLC による濃度測定を研究対象者全員について行った。
- レチノール, ビタミン E, ルテイン, ゼアキサンチン, リコペン,  $\beta$ -クリプトキサンチンの血漿濃度は、対照群と比較して、AD Plus 群で有意に低いことが明らかになった。さらに、ビタミン A の濃度は MMSE スコアと、ビタミン E, ルテイン, ゼアキサンチン, リコペンの濃度は全ての神経心理学的検査と相関を示した。AD 患者で認められた循環血中の抗酸化性微量栄養素の欠乏は、血管の併存疾患とリスクファクターに関連していることが明らかになった。AD 患者の併存血管疾患はまた、器官における酸化防御システムの有無と欠乏程度の観点から確認できるはずである。
- このことは、長期間での増悪に及ぼす有効な予防効果と共に、AD 患者とその介護者のライフスタイルにかかわる優れたカウンセリングにつながる可能性がある。AD に関連した酸化ストレスにおける血管病理の負の影響を検証するために、より大規模な被験者サンプルによる更なる検討が必要である。

Key ingredients: retinol,  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2011**

**Nakagawa K, Kiko T, Miyazawa T, Carpeno Burdeos G, Kimura F, Satoh A, Miyazawa T. Antioxidant effect of astaxanthin on phospholipid peroxidation in human erythrocytes. Br J Nutr. 2011 Jun;105(11):1563-71.**

- リン脂質ヒドロペルオキシド類（PLOOH）は認知症患者の赤血球中で異常に蓄積することが明らかにされており、食事性キサントフィル（アスタキサンチンのような極性カロテノイド）がその蓄積を防ぐと推測されている。
- 本研究でヒトを対象とした無作為化二重盲検試験を行い、12 週間のアスタキサンチン補給（6 あるいは 12 mg/日）が 30 人の中高年被験者の赤血球におけるアスタキサンチンと PLOOH 両方の濃度に及ぼす効果を評価した。
- 12 週間の処置後、赤血球中のアスタキサンチン濃度は 6 mg と 12 mg 両方のアスタキサンチン群でプラセボ群より高くなった。対照的にアスタキサンチン群の赤血球中の PLOOH 濃度はプラセボ群より低くなった。血漿中では、PLOOH 濃度がアスタキサンチン処理後に幾分低下することが明らかになった。
- これらの結果から、アスタキサンチン補給は認知症予防に寄与する可能性のある赤血球における酸化状態の改善と PLOOH 濃度の低下をもたらすことが示唆される。

Key ingredient: astaxanthin

**Bowman GL, Shannon J, Ho E, Traber MG, Frei B, Oken BS, Kaye JA, Quinn JF. Reliability and validity of food frequency questionnaire and nutrient biomarkers in elders with and without mild cognitive impairment. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011 Jan-Mar;25(1):49-57.**

- 加齢に伴う認知機能低下の予防に関する栄養計画に多大な関心が寄せられているが、認知症のリスクにある集団を対象とした栄養評価に最善とされる方法はまだ発展途上にある。本研究の目的は、認知症のリスクにあるヒトを対象に 2 種類の一般的な栄養評価（血漿中に含まれる栄養素のバイオマーカーと食物摂取頻度調査票）の信頼性と妥当性を検討することにある。
- 38 人のうちの半数が健忘型軽度認知機能障害を認める高齢者を募集した。栄養評価はベースライン時及び 1 ヶ月後に再度行った。信頼性と妥当性の量化には、intra-class correlation coefficients と Pearson correlation coefficients を用いた。
- 26 種類の栄養素について検査を行った。その信頼性は極めて良好、あるいは良好であり、血漿中の栄養素のバイオマーカーで 77%（20/26, intra-class correlation coefficients (ICC)  $\geq$  0.75）、食物摂取頻度調査（FFQ）で 88%と推定された。12 種類の栄養バイオマーカーは、一般に測定される血漿コレステロール程度の信頼性が認められた（ICC  $\geq$  0.92）。FFQ と血漿中の長鎖脂肪酸（ドコサヘキサエン酸:  $r=0.39$ , エイコサペンタエン酸:  $r=0.39$ ）及びカロテノイド（ $\alpha$ -カロテン:  $r=0.49$ , ルテイン+ゼアキサンチン:  $r=0.48$ ,  $\beta$ -カロテン:  $r=0.43$ ,  $\beta$ -クリプトキサンチン:  $r=0.41$ ）は相関を示したが、これらの有意な相関関係は認知機能障害を認めない高齢者においてのみ認められた。FFQ と栄養バイオマーカーの信頼性と妥当性は、栄養素の関心度によってばらつきが生じる。FFQ の報告内容は、記憶欠損によりその妥当性が減弱化すると同時に、信頼性が誇張される。血漿栄養マーカーの多くは、記憶状態とは無関係に 1 ヶ月間良好な信頼性を示した。
- 今回用いた客観評価法は、栄養評価で用いられる他のあまり直接的でなく主観的な方法で認められる誤差の原因を回避することができる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2009**

**Nakagawa K, Kiko T, Hatade K, Sookwong P, Arai H, Miyazawa T. Antioxidant effect of lutein towards phospholipid hydroperoxidation in human erythrocytes. Br J Nutr. 2009 Nov;102(9):1280-4.**

- 過酸化リン脂質が介する細胞毒性は多くの疾患の病態生理に関与している。例えば、リン脂質ヒドロペルオキシド（PLOOH）は認知症患者の赤血球中に異常な増加が認められる。食事性カロテノイド（特にルテインのような極性カロテノイドのキサントフィル）は赤血球のリン脂質ヒドロペルオキシド化に対する強力な阻害剤として注目を浴びており、疾患（すなわち認知症）の予防に適した候補とされている。
- これらの点を検証するために、経口投与したルテインがヒト赤血球に分布を示し、赤血球中の PLOOH 形成を阻止するか調査を行った。6 人の健常被験者が食品グレードのルテイン（1 カプセル中ルテイン 9.67 mg 含有）の摂取を 1 日 1 カプセル、4 週間受けた。補給開始前と補給期間中に赤血球と血漿中のカロテノイドと

PLOOH の測定を我々が開発した HPLC 法を用いて行った。

- 投与したルテインはヒト赤血球に取り込まれ、赤血球中の PLOOH レベルは 2 週間及び 4 週間のルテイン摂取後に低下した。ルテインの抗酸化作用は赤血球膜上で確認されたが、血漿中では確認されなかった。ルテインは赤血球において重要な抗酸化分子として作用することによって、認知症予防に寄与している可能性のあることがこれらの結果から示唆される。
- それ故、ヒトでの治療におけるルテイン利用の現実的な展望と共に、認知症モデルにおけるルテインの安全性と有効性を評価するための生物学的、臨床的研究がさらに必要とされる。

Key ingredient: lutein

## 2008

### Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci.* 2008 Apr;11(2):75-83.

- 食事由来のドコサヘキサエン酸 (DHA) とルテイン、あるいはそのいずれかの低摂取には、高齢者における認知機能低下のリスク上昇と関連している可能性がある。障害を認めない高齢女性における DHA とルテインの認知機能上の利益について、眼の健康のために 4 か月間実施された DHA とルテインの補給による二重盲検介入試験から探索を行った。
- 49 人の女性 (60~80 歳) が無作為化され、DHA (800 mg/日; n=14)、ルテイン (12 mg/日; n=11)、DHA とルテインの組合せ (n=14)、あるいはプラセボ (n=10) の摂取を受けた。被験者は無作為化及び試験終了時に言語流暢性、記憶、処理の速度と正確性を測定する認知検査を受け、また、気分について自己報告を行った。
- 補給後の DHA 群、ルテイン群、併用摂取群では、言語流暢性スコアの有意な改善が認められた ( $p < 0.03$ )。記憶スコアと学習速度は併用摂取群で有意な改善が認められた ( $p < 0.03$ )。同群ではまた、学習のより効率的な傾向も明らかになった ( $p = 0.07$ )。心理的な処理速度、正確性、気分に関する尺度は補給による影響を受けなかった。
- 今回の探索研究から得られた所見から、DHA とルテインの補給には高齢者の認知機能に利益をもたらす可能性のあることが示唆される。

Key ingredients: lutein, DHA

## 2007

### Li Y, Zhang J. Serum concentrations of antioxidant vitamins and carotenoids are low in individuals with a history of attempted suicide. *Nutr Neurosci.* 2007 Feb-Apr;10(1-2):51-8.

- 野菜・果物の低消費量が精神障害を認めるヒトで報告されている。抗酸化ビタミンとカロテノイドが豊富な野菜・果物に結果として自殺企図者における精神障害を減少させる可能性があるとする仮説の検証を行った。
- 1988 年から 1994 年まで行われた大規模横断調査 Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) の一部として、17 歳から 39 歳まで 6,680 人の成人における血清ビタミンとカロテノイドの測定が行われた。これらの参加者はまた、精神障害に関する診問も終えていた。本人口集団での性別特異的な四分位数の第一番目に満たない血清濃度を「低」と、それ以外を「正常」とみなした。
- 非自殺企図者と比べて自殺企図者で濃度が低い  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -クリプトキサンチンでの有病率比 (PR) は、それぞれ 1.45 (95% CI: 1.06~1.98)、2.12 (1.47~3.08)、ビタミン C、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペンの濃度の平均差 (非自殺企図者-自殺企図者) は、それぞれ 6.071 mmol/l (SE: 1.948;  $p < 0.005$ )、0.041  $\mu$ mol/l (0.015;  $p < 0.005$ )、0.045  $\mu$ mol/l (0.015;  $p < 0.005$ ) であった。また、総カロテノイド濃度も有意に低いことが明らかになった (PR: 2.34 (1.56~3.49); 平均差: 0.142 (0.058)  $\mu$ mol/l)。これらの差は野菜・果物の消費量、ビタミン補給状況、血清コチニン濃度について調整を行うと減少したが、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、総カロテノイドでは依然として有意なままであった。
- 自殺企図の既往歴は低濃度の抗酸化ビタミン及びカロテノイドとの関連を示した。自殺企図者における抗酸化剤濃度の低値が示す臨床的重要性と介入機会についてさらなる検討が必要とされる。

Key ingredients: total carotenoids, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Akbaraly NT, Faure H, Gourlet V, Favier A, Berr C. Plasma carotenoid levels and cognitive performance in an elderly population: results of the EVA Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Mar;62(3):308-16.

- カロテノイドが認知機能障害において予防的機能を果たしているとする仮説がその抗酸化特性から提案されている。EVA (Etude du Vieillessement Artériel) に参加した健康な高齢者の人口集団 (n=589、年齢: 73.5 $\pm$ 3 歳) を対象に、認知機能 (Mini-Mental State Examination, Trail Making Test Part B, Digit Symbol Substitution, Finger Tapping Test, Word Fluency Test) と種々の血漿カロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -カロテン、trans- $\beta$ -carotene、cis- $\beta$ -carotene) との関係性を横断的解析によって検査した。
- ロジスティック回帰分析の結果、認知機能が最も低い参加者 (< 25 百分位数)、特定の血漿カロテノイド (リコペン、ゼアキサンチン) のレベルが最も低くなる (< 第 1 四分位数) 確率が高くなることが明らかになった。ゼアキサンチンについては、オッズ比 (OR) はそれぞれ次のようになった。OR (DSS): 1.97 [95%信頼区間 (CI) : 1.21~3.20]、OR (FTT): 1.70 (95% CI : 1.05~2.74)、OR (WFT): 1.82 (95% CI : 1.08~3.07)。また、リコペンについては、OR (DSS) : 1.93 (95% CI : 1.20~3.12)、OR (TMTB) : 1.64 (95% CI : 1.04~2.59)。
- たとえ、これらのカロテノイドの低レベルが先行し、結果的に認知障害を引き起こされることを肯定することが不可能であるとしても、低レベルのカロテノイドが認知機能障害の一因となっている可能性が結果から示唆される。我々が得た所見についての生物学的意義をさらに調査する必要がある。

Key ingredients: zeaxanthin, lycopene

## 2004

### Polidori MC, Mattioli P, Aldred S, Cecchetti R, Stahl W, Griffiths H, Senin U, Sies H, Mecocci P. Plasma antioxidant status, immunoglobulin oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(3-4):265-70.

- アルツハイマー病 (AD) 及び脳血管疾患に果たす酸化ストレスの役割を裏づける多数の証拠が存在する。血管構成要素は AD の病態生理に重大な意味を持っていて可能性があるが、AD あるいは脳血管性認知症 (VaD) における末梢血中の抗酸化剤と酸化ストレスのバイオマーカーについての同時性挙動に関するデータは本質的に欠如している。
- 63 人の AD 患者、23 人の VaD 患者、55 人の対照を研究対象に含めた。患者と対照における脂質過酸化のバイオマーカー [マロンジアルデヒド (MDA)] とタンパク質酸化のバイオマーカー [タンパク質カルボニル、ジチロシンの免疫グロブリン G (IgG) レベル] に加え、水溶性の抗酸化微量栄養素 (ビタミン C、尿酸) と親油性抗酸化微量栄養素 (ビタミン E、ビタミン A、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンを含むカロテノイド) の血漿レベルの測定を行った。



- β-カロテンを除いた全ての抗酸化剤のレベルは、対照と比較して認知症患者で低いことが明らかになった。さらに AD 患者では、対照と比較して IgG ジチロシン含量が顕著に高いことも明らかになった。AD、VaD 両患者において、タンパク質カルボニル、ジチロシンの IgG 含量に加え、血漿中の抗酸化剤と MDA のレベルも同様であることが明らかになった。
- その本質（血管性なのか変性性なのか）とは無関係に、認知症は広範囲の抗酸化微量栄養素の消耗とタンパク質酸化修飾の増大に関連している結論付けられる。このことは、とりわけ最近示唆されている AD 発生における血管構成成分の重要性に照らして、痴呆性疾患の病態生理と関係があるかもしれない。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**Craft NE, Haitema TB, Garnett KM, Fitch KA, Dorey CK. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. J Nutr Health Aging. 2004;8(3):156-62.**

- トコフェロールやカロテノイドのような抗酸化剤は変性疾患予防と関係のあることが示唆されている。疾病と組織中の抗酸化剤濃度との間に相関が見出されているが、現時点でヒトの脳における個々のカロテノイド濃度を調査した報告は存在しない。本研究の目的は、ヒト脳の前頭・後頭領域における主要なカロテノイド、トコフェロール、レチノールの測定を行うことにある。
- 5体の死体の前頭葉皮質と後頭皮質から得た10の脳組織サンプルを調査対象とした。切片標本を灰白質と白質に分離し、有機溶媒によって抽出し、HPLCを用いて分析した。少なくとも16種類のカロテノイド、3種類のトコフェロール、そしてレチノールがヒト脳に存在することが明らかになった。ルテイン、ゼアキサンチン、anhydrolutein、α-クリプトキサンチン、β-クリプトキサンチン、α-カロテン、cis-、trans-β-カロテン、cis-、trans-リコペンが主要なカロテノイドとして同定された。
- 調査した全脳領域における総カロテノイドのうちの66~77%がキサントフィル類（含酸素カロテノイド）で占められていることが明らかになった。神経網膜と同様ルテインに対するゼアキサンチンの比が高く、これら2種類のキサントフィルは有意な相関を示した（ $p < 0.0001$ ）。トコフェロール異性体は、レチノール（87.8~163.3 pmol/g）、同定されたカロテノイド類（1.8~23.0 pmol/g）のいずれよりも広範囲の平均濃度（0.11~17.9 nmol/g）で脳内に存在が認められた。アルツハイマー病で一般に脆弱になるとされている前頭皮質には、一般に影響を受けない後頭皮質より高い濃度で全ての分析対象物の存在が認められた。さらに、後頭葉ではなく前頭葉でレチノール、総トコフェロール、総キサントフィル、総カロテノイドの加齢に伴う減少が認められた。
- これらの差異の持つ重要性、脳においてこれらの抗酸化剤が果たす役割についてはまだ究明されていない。

Key ingredients: xanthophylls

## 2003

**Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, Catani M, Cecchetti R, Senin U, Mecocci P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2003 Nov;24(7):915-9.**

- 軽度認知障害（MCI）あるいはアルツハイマー病（AD）のある高齢者における広範囲の非酵素・酵素抗酸化剤の末梢血管におけるレベルと活性を評価するために、血漿・赤血球（RBC）中のスーパーオキシジスムターゼ（SOD）と血漿中のグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）の活性、及び水溶性（ビタミン C、尿酸）と親油性（ビタミン A、ビタミン E、ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、リコペン、α-、β-カロテンを含むカロテノイド）の抗酸化微量栄養素の血漿レベルについて、MCI 患者 25 人、AD 患者 63 人、対照被験者 53 人を対象に測定を行った。
- 抗酸化剤の末梢血レベルと活性は、MCI 患者、AD 患者共に対照被験者と比較して低いことが明らかになった。MCI は AD の前駆期を意味し、また、酸化的損傷は AD における早期の病態生理学的事象の一つとして発生すると考えられることから、MCI 患者における抗酸化剤の摂取増加は、MCI が認知症に変化するリスクを低下させるのに役立つ可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## パーキンソン病 Parkinson's disease

### 2016

**Grimmig B, Morganti J, Nash K, Bickford PC. Immunomodulators as Therapeutic Agents in Mitigating the Progression of Parkinson's Disease. Brain Sci. 2016 Sep 23;6(4). pii: E41. doi: 10.3390/brainsci6040041.**

- パーキンソン病（PD）は主として高齢者に好発する神経変性疾患である。PD は黒質緻密部（substantia nigra pars compacta）における広範な神経細胞消失が原因の運動機能障害によって特徴づけられている。
- PD の病態形成において負の影響を及ぼし、またこの領域の細胞死に関与している生物学的プロセスが複数存在する。神経炎症は明らかに PD の病態形成に関与しており、炎症カスケードを軽減することが治療戦略となっている。年齢は PD の第一のリスクファクタであり、本疾患の病理の面から考慮する必要がある。
- ここで我々は老化という尺度の中での神経炎症が PD 発生に該当する場合にその役割と、パーキンソン病で生じる神経変性を調節する病態生理を減弱するための2種類の代表的な化合物であるフラクタルカインとアスタキサンチンの可能性について論じる。

Key ingredients: fractalkine, astaxanthin

### 2011

**Miyake Y, Fukushima W, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):106-13.**

- 背景：抗酸化ビタミンは、活性酸素種の作用を中和することにより、細胞を酸化的損傷から保護することが予想されている。しかしながら、抗酸化ビタミンの摂取とパーキンソン病（PD）の関連性についての疫学的証拠は限られており、また一貫性がない。多施設・病院ベースの症例対照研究から得られたデータを用いて、日本における選ばれた食事性抗酸化ビタミン、野菜・果物の摂取と PD リスクの関係について検討を行った。
- 方法：6年以内に PD の発症を認めた 249 人の患者、また対照には、神経変性疾患を認めない入院患者・外来患者 368 人を対象とした。有効な自記式食事歴質問票を用いて食事性因子に関する情報を収集した。性別、年齢、居住地域、累積喫煙量、最終学歴、BMI、コレステロール・アルコール・総乳製品・コーヒーの摂取量及び食事性血糖指数について調整を行った。
- 結果：研究対象の交絡因子を調整した後、ビタミン E、β-カロテンの高消費が PD のリスク低下と有意な関連を示した。最高四分位の調整オッズ比は、ビタミン E で 0.45 [95%信頼区間 (CI) : 0.25~0.79, P 値=0.009]、β-カロテンで 0.56 (95% CI: 0.33~0.97, P 値=0.03) であった。性別で層化した場合、このような逆の関連は女性においてのみ有意差が認められた。ビタミン C、α-カロテン、クリプトキサンチン、緑色・黄色野菜、他の野菜あるいは果物と PD リスクとの間に実質的な関係は認められなかった。
- 結論：ビタミン E、β-カロテンの高摂取は PD のリスク低下と関連している可能性がある。

Key ingredients: vitamin E, β-carotene



## 聴覚障害 Hearing impairment

2017

**Wong JC, Kaplan HS, Hammond BR. Lutein and zeaxanthin status and auditory thresholds in a sample of young healthy adults. Nutr Neurosci. Nutr Neurosci. 2017 Jan;20(1):1-7. doi: 10.1179/1476830514Y.0000000138.**

- 食事性カロテノイドのルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は、視覚・認知機能の改善と関連づけられている。これらの効果には網膜および脳の重要領域でそれらの色素が介在していると考えられている。そこで、LとZが神経効率の増大により機能の改善を媒介していると仮定されてきた。聴覚系もまた信号と雑音の効率的な分離に依存しており、LZは聴覚皮質でも存在が認められている。
- 本研究の目的は、LZの状態（網膜中のレベル測定により評価）が若齢非喫煙者（n=32；20.72±3.28歳）の可聴閾に及ぼす影響について調査を行うことにある。
- LZの状態は、標準化された心理物理学的手法（カスタマイズされた異色フリッカ測光）を用いた黄斑色素（MP）光学濃度測定により特定した。可聴閾は、ホワイトノイズの純音閾と純音可聴閾により評価した。
- MP光学濃度は、検査した純音閾のすべてではないがその多くと関連を示したすなわち、250 Hz（F(6,32)=4.36；p<0.01）、500 Hz（F(6,32)=2.25；p<0.05）、1000 Hz（F(6,32)=3.22；p<0.05）、6000 Hz（F(6,32)=2.56；p<0.05）であった。
- 結果についての全体的なパターンは、最適な聴覚機能の維持に果たすLとZの役割と一致していることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

2009

**Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Hosoda K, Mizutani K, Saito H, Asakura K, Milojevic A, Iwasawa S, Nakano M, Takebayashi T. Serum levels of retinol and other antioxidants for hearing impairment among Japanese older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Aug;64(8):910-5.**

- 日本の高齢者における血清中のレチノール及び他の抗酸化物質の濃度と聴覚障害の関係を評価するのが本研究の目的である。群馬県倉淵町に居住する65歳以上の高齢者762人を対象に地域ベースの横断研究を計画した。
- 血清中のレチノールと他の抗酸化剤（ $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、ルテイン+ゼアキサンチン）をHPLCで測定し、各測定値を四分位に分割した。純音聴力検査を行い、良いほうの耳が1 kHzで30 dBの聴覚レベル（HL）、4 kHzで40 dBのHLの音声信号が聞こえない場合を聴覚障害と定義付けした。聴覚障害のオッズ比（OR）は、レチノールと他の抗酸化剤の上位三種類の四分位を最低四分位でそれぞれ比較して算出した。
- レチノールとプロビタミンA活性のあるカロテノイド（ $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン）の血清濃度と聴覚障害の有病率に逆の関連のあることが粗解析から明らかになった。レチノールとプロビタミンAファミリー（プロビタミンAカロテノイドの組合せ）の最高四分位を最低四分位と比較した多変量調整オッズ比はそれぞれ、0.51（95%信頼区間：0.26~1.00）、0.53（0.27~1.02）であった。用量反応関係は、レチノール（p=0.03）とプロビタミンA（p=0.09）で認められた。
- 血清中のレチノールとプロビタミンAカロテノイドの濃度上昇は、聴覚障害の有病率低下と明白な関連を示した。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, retinol

## 眼疾患全般 Ocular health

2016

**Scripsema NK, Hu DN, Rosen RB. Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin in the Clinical Management of Eye Disease. J Ophthalmol. 2015;2015:865179. doi: 10.1155/2015/865179.**

- ルテイン、ゼアキサンチンおよびメソゼアキサンチンは網膜内および視覚系全体に存在するキサントフィルカロテノイドである。網膜は体内で最も代謝的に活性のある組織の一つである。最高濃度のキサントフィルが網膜内に認められるが、この選択的な存在からキサントフィルの網膜機能維持に果たす役割に関する多数の理論がもたらされた。続いて、キサントフィルの種々の眼疾患予防・治療における影響が疫学研究、動物試験および臨床試験により検討された。
- 本報では、キサントフィルが種々の眼疾患の発生および進行に及ぼす影響について検討した疫学試験と臨床試験の概観を試みた。観察研究でルテインとゼアキサンチンの食事からの摂取量増加および血清レベル上昇が加齢黄斑変性（AMD）、とりわけ晩期AMDのリスク低下と関連のあることが報告されている。
- 無作為化プラセボ対照比較試験でキサントフィル補給が黄斑色素レベル上昇、視覚機能改善、および晩期AMD、とりわけ血管新生AMDへの進行リスク低減をもたらすことが実証されている。
- ルテインとゼアキサンチンの白内障、糖尿病性網膜症、および未熟児網膜症に及ぼす予防・治療効果に関する最新の発表で有望な結果が報告されている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

2013

**Demmig-Adams B, Adams RB. Eye nutrition in context: mechanisms, implementation, and future directions. Nutrients. 2013 Jul 5;5(7):2483-501. doi: 10.3390/nu5072483.**

- カロテノイドに基づく視覚刺激（visual cue）及およびヒトの視覚に果たすカロテノイドの役割について、視覚喪失に対するゼアキサンチンとルテインの防御に重点を置きながらレビューを行った。また、食事性ゼアキサンチン・ルテインの供給源の要約を行った。
- 加えて、ルテイン・ゼアキサンチンとヒトの視覚に影響を及ぼす他の因子（例、抗酸化剤、ビタミン類、フェノール類、多価不飽和脂肪酸）との相乗的相互作用、およびこれらの相互作用の新たなメカニズムに注意を向けた。遺伝子調節機能によりメッセンジャーとして働く脂質酸化生成物にも重点を置いた。最後に、光合成における集光および光防護と視覚の光物理学を比較し、それらに共通する原理を今後の研究の可能なターゲットとして特定した。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

2012

**Ozawa Y, Sasaki M, Takahashi N, Kamoshita M, Miyake S, Tsubota K. Neuroprotective effects of lutein in the retina. Curr Pharm Des. 2012;18(1):51-6.**

- 疾病治療に多種多様な薬物療法が近年開発されているが、疾病予防における進展はほとんどみられていない。とりわけ、その再生が困難なことから、神経組織の保

護は必須のものとされている。

- 健康維持のためのニュートラシューティカル製品の利用が、加齢に伴う黄斑の疾患についての横断研究や介入研究を含む何件かの臨床研究によって支持されている。しかしながら、それらの分子レベルでの作用を裏づける機構的証拠は極めて限られている。本稿では、キサントフィルカロテノイドの一つであるルテインに焦点を合わせてレビューを行いたい。
- ルテインは哺乳動物の体内では合成されず、食事から得る必要がある。ルテインは網膜組織へ運搬され、ヒトでは黄斑部に集積することが明らかにされている。ここで我々は、ルテインの保護作用とその基礎をなす分子機構について、先天性の網膜炎、糖尿病性網膜症、光誘発網膜変性のような視覚に悪影響を及ぼす疾患の動物モデルを用いて述べたい。
- ルテイン処理したマウスの眼疾患モデルで網膜中の酸化ストレスが減少し、その下流の病理的シグナル伝達が阻害された。さらに、視機能を維持するルテインにより、ロドプシン（視覚物質）やシナプトフィジン（アルツハイマー病やパーキンソン病のような他の神経変性疾患においても影響を受けるシナプス小胞タンパク質）のような機能性タンパク質の分解、脳由来神経細胞栄養因子（BDNF）の枯渇、DNA の損傷が防止されることが明らかになった。
- ヒトにおける神経保護治療の一つとして、抗酸化剤ルテインの利用可能性について論じていきたい。

Key ingredient: lutein

**Lennikov A, Kitaichi N, Fukase R, Murata M, Noda K, Ando R, Ohguchi T, Kawakita T, Ohno S, Ishida S. Amelioration of ultraviolet-induced photokeratitis in mice treated with astaxanthin eye drops. Mol Vis. 2012;18:455-64.**

- 紫外線（UV）は低線量電離放射線として作用する。UVB の急性曝露は光線角膜炎を引き起こし、角膜細胞内にアポトーシスを誘発することが明らかにされている。アスタキサンチン（AST）は海産物に存在するカロテノイドの一つで、その高い抗酸化活性から、臨床への応用可能性を有している。
- 本研究で我々は、AST の局所投与がマウスにおける UV 光線角膜炎に予防・治療効果を及ぼすか検討を行った。C57BL/6 マウスを対象とし、点眼剤（15  $\mu$ l）中にポリエチレングリコール（PEG）で希釈した AST を右眼に投与した。左眼にはコントロールとして賦形剤単独を投与した。点眼直後、麻酔下のマウスに 400  $\text{mJ}/\text{cm}^2$  の線量の UVB を照射した。照射後 24 時間に眼球を採取し、HE 染色と TUNEL 染色を施した。*in vitro* 研究では、UV 由来細胞毒性を定量化するための UV 曝露の前に、マウス角膜上皮（TKE2）細胞を AST で培養した。
- UVB 曝露により、角膜上皮の細胞死と菲薄化が引き起こされた。しかしながら、AST 処理後の角膜上皮は、形態学的には良好に温存されていた。照射後の角膜上皮は、賦形剤による処置と比較して、AST 点眼剤による処置を受けた眼で肥厚が用量依存的に有意に認められた（ $p < 0.01$ ）。照射後のアポトーシス細胞は、賦形剤による処置と比較して、AST による処置を受けた眼で有意な減少が認められた（ $p < 0.01$ ）。また、AST 処置により、照射後の角膜における酸化ストレスの減少が認められた。*in vitro* 研究の結果から、UVB 照射後の TKE2 細胞の細胞毒性は、AST 処理培養により有意に低下することが明らかになった（ $p < 0.01$ ）。細胞保護効果は、AST の用量に依存して上昇した。
- AST の局所投与には、広範な臨床応用と共に、UV 照射による損傷を制限するための治療候補の一つとなる可能性がある。

Key ingredient: astaxanthin

**Ozawa Y, Sasaki M, Takahashi N, Kamoshita M, Miyake S, Tsubota K. Neuroprotective effects of lutein in the retina. Curr Pharm Des. 2012;18(1):51-6.**

- 近年、疾病治療に多種多様な薬物療法が開発されてきたが、疾病予防においては僅かな進歩しかみられていない。神経組織は殆ど再生できないことから、とりわけ同組織の予防が必須とされている。健康維持における栄養補助食品の利用が、加齢に伴う黄斑の疾患に関する横断研究や介入試験を含む何種類かの臨床研究によって支持されている。しかしながら、それらの分子レベルでの効果に関する機構的な証拠は極めて限られている。
- 本総説では、キサントフィルカロテノイドの一つであるルテインに焦点を合わせている。ルテインは哺乳類の体内で合成されず、食事から摂取される。ヒトの網膜に運搬されたルテインは黄斑に集積する。
- ここで、ルテインの神経保護作用と先天性網膜炎、糖尿病性網膜症及び光誘導性網膜変性のような視覚を損なうおそれのある病気の動物モデルでそれらの基礎をなす分子機構について述べたい。ルテイン処理したマウスの眼疾患モデルでは網膜の酸化ストレスが減少し、その下流の病理的シグナル伝達が抑制されることが明らかになった。
- さらに、視機能を維持するルテインによって、機能性タンパク質、ロドプシン（視覚に関係する物質の一つ）、シナプトフィジン（アルツハイマー病やパーキンソン病のような他の神経変性疾患においても影響を及ぼすシナプス小胞タンパク質の一つ）の分解、脳由来神経栄養因子（BDNF）の枯渇、DNA 損傷が防止されることが明らかになった。
- 抗酸化剤の一つであるルテインをヒトの神経保護治療として利用する可能性について考察したい。

Key ingredient: lutein

**2010**

**Fletcher AE. Free radicals, antioxidants and eye diseases: evidence from epidemiological studies on cataract and age-related macular degeneration. Ophthalmic Res. 2010;44(3):191-8.**

- 白内障と加齢黄斑変性（AMD）は世界的な視覚障害と失明の主原因となっている。両方の病気とも中年期に発生する初期徴候（通常は無症候性である）とともに年齢と強い関連を示し、加齢に伴って重症度と有病率が高くなるとされている。
- これらの病気の原因は、老化についての「フリーラジカル説」と一致しているように思える。この説では、老化と加齢性疾患が活性酸素種（ROS）による細胞損傷の蓄積を引き起こしているという仮説が立てられている。
- ミトコンドリアエネルギー産生は内因性 ROS の主要な供給源となっている。外因性の ROS 供給源としては、環境に由来するもの、とりわけ太陽放射、バイオマス燃料、喫煙があげられる。
- 疫学調査の結果から、喫煙は白内障、AMD 両方の危険因子であるとする強力な証拠が得られている。日光と白内障の関連性については中等度の証拠、日光と AMD については弱い証拠が存在する。このことを調査した僅かな研究から、バイオマス燃料の白内障リスクに及ぼす有害影響が示唆されている。
- 水晶体と網膜の抗酸化防御系には、抗酸化活性のあるビタミン C、E、カロテノイドのルテイン、亜鉛が含まれている。疫学調査から得られたこれらの抗酸化剤と白内障、AMD との関連性を示す証拠にはさまざまなものが存在する。
- これまでの疫学調査は栄養状態が良好な欧米人の母集団を対象に実施されてきたが、今度は食生活や抗酸化レベルを異にする他の人口集団から証拠が得られようとしている。

Key ingredients: lutein, vitamin E, vitamin C, zinc

**Agte V, Tarwadi K. The importance of nutrition in the prevention of ocular disease with special reference to cataract. Ophthalmic Res. 2010;44(3):166-72.**

- 水晶体は酸化による損傷の影響を最も受けやすい視覚構造とされている。抗酸化剤、微量栄養素、フィトケミカルが種々の眼疾患の進行を予防あるいは遅延する可能性のある作用についてこれまで広範囲に検討されてきた。眼疾患の予防・治療における抗酸化剤と微量栄養素の役割について報告している最新の文献の概

要を特に白内障に重点を置いて紹介したい。

- PubMed 検索及び学術雑誌に発表された個々の論文をデータベースとした。酸化ストレスに加え、種々の微量栄養素、抗酸化剤と白内障との連関について本総説で考察を行った。白内障と他の眼疾患の予防戦略としての食事介入についても評価を行った。
- β-カロテン、ルテイン、ゼアキサンチンのような食事性抗酸化剤の消費は、加齢黄斑変性や白内障の処置に有用と思われる。ビタミン A、ビタミン C、ビタミン E、亜鉛の補給は、高リスクにあるヒトにおいてのみ進行性の加齢黄斑変性の予防に役立つ可能性がある。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin C, zinc

**Johnson EJ, Maras JE, Rasmussen HM, Tucker KL. Intake of lutein and zeaxanthin differ with age, sex, and ethnicity. J Am Diet Assoc. 2010 Sep;110(9):1357-62.**

- ルテインとゼアキサンチンは眼の黄斑に選択的に取り込まれるカロテノイドで、黄斑を加齢黄斑変性の発生から保護している可能性がある。カロテノイド摂取に関する正確な評価は、眼の健康に果たすそれらカロテノイドの個々の役割を理解するうえで重要とされている。食事に関する現行のデータベースは、このような個々の栄養素の食事に由来する有効な摂取量を確定するだけの適切な情報が不足している。本研究の目的は、2003 年から 2004 年までの米国全国国民健康・栄養調査 (NHANES) をもとにルテインとゼアキサンチンの摂取量を個別に測定することにある。
- NHANES 2003-2004 におけるルテインとゼアキサンチンの摂取でトップを占めた主要な食物供給源を対象に、ルテイン、ゼアキサンチンについて 2006 年 6 月から同年 8 月まで HPLC を用いて分析を行った。NHANES 2003-2004 に参加した 8,525 人の被験者から得られたデータに結果を当てはめた。その栄養データベースで食品中のルテイン・ゼアキサンチン含有量はルテインとゼアキサンチンに区別された。2回にわたって行った不連続性 24 時間想起から得られた摂取量の中央値を栄養組成に基づく食品群に分類した。これらを新しいデータベースにマッチングさせ、ルテインとゼアキサンチンの摂取量を個別に算出した。
- 全年齢群間、男女間及び全民族間で、ルテインの摂取量はゼアキサンチンの摂取量よりも高かった。ルテインに対するゼアキサンチンの摂取量は年齢とともに低下し、またルテインに対するゼアキサンチンの比は女性で低くなった。メキシコ系米国人におけるルテインに対するゼアキサンチンの比は他の民族（他のヒスパニック系米国人、非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、他の人種）よりもかなり高いことが明らかになった。ゼアキサンチン・ルテイン比は加齢黄斑変性のリスクにある群（例、高齢者、女性）で低くなることが明らかになった。
- 得られた所見から、ルテインとゼアキサンチンの相対的な摂取量は加齢黄斑変性のリスクにとって重要となることが示唆される。眼の健康状態におけるルテインとゼアキサンチンの個々の関連性を評価するためにさらなる研究が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS, Delori FC, Richer S, van Kuijk FJ, Wenzel AJ. The value of measurement of macular carotenoid pigment optical densities and distributions in age-related macular degeneration and other retinal disorders. Vision Res. 2010 Mar 31;50(7):716-28.**

- ルテイン、ゼアキサンチンといったキサントフィルカロテノイドの光学的、抗酸化特性がヒトの網膜の健康と機能の維持に有用な役割を果たしているとする認識が深まりつつある。
- 本総説において、加齢黄斑変性による視覚障害あるいは壊滅的な視力低下のリスクに曝されている可能性のあるヒトを特定するための非侵襲的に得られた黄斑色素濃度・分布の定量値を評価し、目下入手可能な種々の測定法の長所と短所を考察したい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Ma L, Lin XM. Effects of lutein and zeaxanthin on aspects of eye health. J Sci Food Agric. 2010 Jan 15;90(1):2-12.**

- ルテインとゼアキサンチンはとりわけ卵黄や濃緑色の葉菜に存在が認められる含酸素カロテノイドのメンバーである。眼の健康に果たすそれらカロテノイドの有益な役割に焦点を合わせた研究が相当数存在する。本稿ではヒトの眼の健康に及ぼす効果と可能な作用機構に重点を置いて、これらのカロテノイドの生理活性と関連した最近の文献について要約したい。
- ルテインとゼアキサンチンは体内の多くの組織に広範囲に分布し、とりわけ網膜と水晶体で高濃度に存在が認められることが既存の証拠から実証されており、それぞれのカロテノイドがこれら二種類の重要な眼組織において特定の機能を有している可能性のあることが示されている。ルテインとゼアキサンチンには加齢黄斑変性、白内障、網膜色素変性症のような一定の眼疾患の予防と治療に役割を担っている可能性のあることが殆どの疫学調査と臨床研究から裏づけられている。これらのカロテノイドがもたらす保護作用にかかわる生物学的メカニズムには、青色光に対する強力なフィルタリング機能と抗酸化特性が含まれている可能性がある。
- 殆どの研究がルテインとゼアキサンチンがもたらす顕著な健康利益を指し示しているが、眼の健康と疾病における機能に及ぼすそれらカロテノイドの効果を明確にするために無作為化された大規模な補給試験がさらに必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2008**

**Hammond BR Jr. Possible role for dietary lutein and zeaxanthin in visual development. Nutr Rev. 2008 Dec;66(12):695-702.**

- ルテイン (L) やゼアキサンチン (Z) のような黄斑部に存在するカロテノイドが加齢に伴う眼の状態の変化を遅らせ、そのような変化、すなわち白内障や黄斑変性を引き起す眼疾患を予防する可能性について精査した。
- 人生のかなり初期の段階でカロテノイドが果たす役割はそれほど注視されてこなかったが、視覚の発達に影響を及ぼしている可能性がある。例えば、網膜に存在する L と Z は、次のような場合に視覚系の発達に影響を及ぼすかもしれない。
- 1) 視覚の発達が極めて重要あるいは影響を受けやすい時期におけるインプットの変化、2) 成熟度に及ぼされる影響、3) 網膜が特に繊細な時期における網膜の保護状態。
- 入手可能なエビデンスから、黄斑色素はこれら三つの分野で一定の役割を果たしている可能性が示唆されている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2007**

**Seddon JM. Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age-related macular degeneration and cataract. Am J Clin Nutr. 2007 Jan; 85(1):304S-7S.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) と白内障の有病率及びそれらの病気による影響は、我が国の人口に占める高齢者の割合の継続的な増大に伴って、劇的な上昇を示している。
- ビタミン C、ビタミン E、β-カロテン、亜鉛 (及び酸化銅(II)) を組み合わせた複合ビタミン・ミネラルのサプリメントは AMD に推奨されているが、白内障には推奨されていない。白内障に関する観察研究から、複合ビタミンあるいは他のビタミン・サプリメントの利用を裏づける証拠がわずかに存在している。
- 観察研究から得られた結果は、n-3 脂肪酸に加えて抗酸化剤、とりわけルテインとゼアキサンチンが豊富な食品を含む食事による健全な生活習慣が AMD、そして場合によっては白内障に対しても有益な作用を及ぼす可能性があることを示唆している。

- Age-Related Eye Disease Study II では、無作為化試験に用いるサプリメントとして、これらの栄養素の幾つかについてさらなる評価を行うことになる。  
Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin E, vitamin C, n-3 fatty acids, zinc, cupric oxide

## 2005

### Zhan G, Khachik F, Sulaiman P, Camras CB. Effect of lutein, zeaxanthin, $\alpha$ - and $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene, and their mixture on oxidative stress in cultures of normal and glaucoma human ciliary muscle cells and rat retinal ganglion cells. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.

- ヒトの黄斑に存在する(3R,3'R,6'R)-luteinと(3R,3'R)-zeaxanthinの2種類の食事性カロテノイドは、加齢黄斑変性(AMD)の予防に重要な役割を果たしている可能性がある。これらのカロテノイドの保護的役割は、抗酸化剤と光学フィルターとしての機能を果たす能力によるものと考えられている。ルテインとゼアキサンチンの抗酸化作用の機序に関する予備的証拠は、ヒトとサル網膜におけるそれらの酸化代謝物の存在に基づいている<sup>1</sup>。
- ヒトの眼組織の詳細にわたる分析により、ルテイン、ゼアキサンチンとそれらの代謝物に加え、さまざまなカロテノイドがヒトのほぼ全ての眼組織(網膜、黄斑、RPE-脈絡膜、毛様体、虹彩など)に存在することが明らかになった<sup>2,3</sup>。ヒト毛様体には、リコペン、 $\alpha$ -クリプトキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ノイロスポレン、 $\gamma$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンが含まれていることも明らかにされた。
- 最近の実験的証拠は、網膜とRPE-脈絡膜の眼組織に含まれるカロテノイドが光学フィルターと抗酸化剤、あるいはそのいずれかとして機能している可能性を示唆しているが、毛様体におけるカロテノイドの役割については今日まで検討がなされていない。
- ラット網膜神経節細胞(RGC)の培養に加え、正常及び緑内障のヒト毛様体筋(CM)から得た細胞の培養における酸化ストレスに及ぼすルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -クリプトキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン及びそれらの混合物の影響を本研究で調査した。正常及び緑内障のヒトのCM細胞をドナーから単離し、既知の手順に従って培養を行った。十分に特徴付けられたラットRGCを用いて *in vitro* 検査も実施した。
- 培養した細胞について、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -クリプトキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、合成リコペン及びそれらの混合物により、それぞれ  $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  モル濃度で処理を行った。RGCの生存率は、Cell Titre Blueによる生死判別試験によって測定した。CM細胞及びRGCから一酸化窒素(NO)と過酸化脂質を抽出し、分光光度計を用いて測定した。
- $10^{-5}$  モル濃度のルテインは、デキサメタゾン(DEX)によって誘発されるRGCの生存を有意に増加させることが結果から明らかになった( $p < 0.01$ )。正常CM細胞におけるNO濃度は、ルテイン( $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)、ゼアキサンチン( $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)、リコペン( $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)及び $\alpha$ -クリプトキサンチンと $\beta$ -クリプトキサンチンの混合物( $10^{-7}$  M)で処理したとき、有意に減少した( $p < 0.001$ )。同様に、緑内障のCM細胞におけるNO濃度も、ルテイン( $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)、ゼアキサンチン( $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)、リコペン( $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  M)で処理したとき、有意に減少した。脂質過酸化反応レベルは、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペンの混合物で処理した正常CM、緑内障CM、RGCで低下した。
- 従って、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -クリプトキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン及びそれらの組合せは、ヒトの毛様体を緑内障や老視のような病気の原因につながる酸化ストレスから保護する上で有用な抗酸化剤として役割を果たし得ることをこれらの結果が証明している。
  1. Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:1802-11.
  2. Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Exp Eye Res. 2001;72:215-23.
  3. Khachik F, Moura FF, Zhao DY, Aebischer CP, Bernstein PS. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3383-92.

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\gamma$ -carotene, lycopene, neurosporene, lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -cryptoxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Stahl W. Macular carotenoids: lutein and zeaxanthin. Dev Ophthalmol. 2005;38:70-88.

- 黄斑部の黄色はカロテノイド色素のルテインとゼアキサンチンの存在によるものであり、ヒトの血液や組織とは対照的に、 $\beta$ -カロテンやリコペンのような他の主要なカロテノイドの存在は認められない。
- 黄斑のカロテノイドは、光が引き起す損傷から網膜を保護する役割を果たしていることが提案されている。疫学研究は、食事由来のルテインとゼアキサンチンの消費量増加が、高齢者で発生率が高い病気の一つである加齢黄斑変性のリスク低下と関連していることを示す証拠を提供している。
- 光酸化による損傷から眼組織を保護するために、カロテノイドは次の二通りの方法で作用している可能性がある。まず、有害な青色光に対するフィルターとしての作用、次に、励起された三重項状態の分子あるいは一重項酸素分子を消去し、さらに過酸化脂質やスーパーオキシドラジカル・アニオンを捕捉する抗酸化剤としての作用である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2004

### Bartlett H, Eperjesi F. Carotenoids and ocular disease: a review. Agro Food Industry Hi-Tech. 2004 Nov/Dec;15(6):19-21.

- カロテノイドは必須栄養素とはみなされていないが、カロテノイドが有する抗酸化特性と光防護特性が疾病予防に果たす役割への関心を駆り立てている。本研究では、眼疾患に関連した証拠について Medline 文献データベースにより検索を行い、得られた結果について概観した。
- ルテイン、ゼアキサンチンの摂取は、女性で22%の白内障摘出リスク低下(RR: 0.78;  $p = 0.04$ )、男性で19%の白内障リスク低下(RR: 0.8;  $p = 0.03$ )と関連していることが明らかになった。無作為対照比較試験(RCT)により、ルテインの補給を受けた白内障患者で視力の有意な改善が認められた。
- 他の栄養素との併用で $\beta$ -カロテンが白内障に及ぼす影響を調査した2種類のRCTは、矛盾した結果を報告している。白内障と $\beta$ -カロテンの間に逆の関連が認められないことを明らかにした研究も幾つか存在する。
- ルテインとゼアキサンチンは、ヒトの黄斑部に唯一見出されるカロテノイドである。他の抗酸化剤と併用したルテインと $\beta$ -カロテンの補充が加齢黄斑変性患者の視機能に有益な作用を及ぼすことを、幾つかのRCTが明らかにしている。
- ルテインが網膜色素変性症患者の視機能低下防止に果たす役割を報告した証拠については矛盾が認められる。眼疾患の発症と進行の予防に果たすルテインとゼアキサンチンの役割を調べるためのさらなる研究が必要とされる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin

### Bartlett H, Eperjesi F. An ideal ocular nutritional supplement? Ophthalmic Physiol Opt. 2004 Jul;24(4):339-49.

- 眼疾患の発症あるいは進行の予防に果たす栄養補充の役割を知ることは、医療関係者と患者にとって重要なことである。緑内障、白内障、加齢黄斑変性の家族歴のある人、あるいは、喫煙、乏しい栄養状態、高レベルの日光曝露のような、これらの病気を発症しやすい生活因子を有する人の眼の栄養補充に用いるために最適な抗酸化剤を特定することが今回の調査目的である。それはまた、加齢性眼疾患の初期段階にある人にとっても適しているであろう。
- 文献検索は、眼疾患における栄養素の利用と関連した論文について、Web of ScienceとPubMedを用いて行った。配合可能性が特に示された抗酸化剤として、ビタミンではA、E、B群、C、カロテノイドでは $\beta$ -カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、ミネラルではセレンウム、亜鉛、ハーブではイチヨウ葉が挙げられた。
- 眼疾患の予防におけるビタミンAとEの効果については矛盾した証拠が得られた。これらのビタミンはそれぞれ、ロドプシンの産生と脂質過酸化の防止の役割を担っている。ビタミンB群は白内障のリスク減少との関連、またビタミンCは白内障予防における保護的役割を裏づける証拠を研究は提供している。 $\beta$ -カロテンはフリーラジ

カルの生成阻止に活性を示すが、喫煙者における肺癌リスク増加と関連していることが明らかにされている。加齢黄斑変性患者の視機能は、ルテインとゼアキサンチンの補充によって改善することが認められている。セレンウムは白内障のリスク減少と関連し、抗酸化酵素のグルタチオン・ペルオキシダーゼを活性化させて、細胞膜を酸化的損傷から保護するのに対し、亜鉛は抗酸化酵素の必須化合物ではあるが、副作用のリスクのあることが指摘されている。イチヨウ葉は、血小板凝集の減少と血管拡張の増進に加え、正常眼圧緑内障の幾つかの症例に先在する視野欠損の改善に関連している。

- 我々が理想とする目の栄養補充に、ビタミン E、C、ルテイン、ゼアキサンチンを含めることを推奨する。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin Bs, vitamin C, selenium, zinc, Ginkgo biloba

## 2002

**Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Nov;227(10):845-51.**

- 最近の疫学研究から、トマトやトマト食品の消費がヒトにおける前立腺癌リスクを低減することが示唆されている。この防御作用は、この果実に存在する主要なフィトケミカル類の一つであるカロテノイドに起因すると考えられている。
- トマトに最も豊富に含まれるカロテノイドはリコペンで、その後にはフィトエン、フィトフルエン、 $\zeta$ -カロテン、 $\gamma$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ニューロスポレン、ルテインが続く。トマトやトマト食品に含まれるリコペンとそれに関連するカロテノイドは、抽出後、HPLC 用紫外、可視、フォトダイオードアレイ検出器によって測定した。ヒトの血清、母乳、また特に前立腺のような器官についての詳細な定性・定量分析から、上述のカロテノイド全ての存在が生物学的に有意な濃度で認められた。トマトにのみ極めて低濃度で存在する 2 種類のリコペン酸化代謝物、2,6-cycloycopene-1,5-diols A、B をヒトの血清、母乳、器官（肝臓、肺、乳房、前立腺、結腸）、皮膚から単離・同定した。
- カロテノイドはまた、加齢黄斑変性、白内障、失明の原因となる他の疾患の予防においても重要な役割を果たしている可能性がある。ヒト血清中に一般に存在が認められる 25 種類の食事性カロテノイドと 9 種類の代謝物のうち、主に(3R,3'R,6'R)-ルテイン、(3R,3'R)-ゼアキサンチン、リコペン、それらの代謝物が眼組織中に検出された。
- 本総説では、眼に存在するカロテノイドの代謝経路について適切な洞察を得るために、プールしたヒトの網膜色素上皮、毛様体、虹彩、水晶体、ブドウ膜炎、他の組織から得た全スペクトラムのカロテノイドを同定・定量化した。
- (3R,3'R,6'R)-ルテインと(3R,3'R)-ゼアキサンチン、それらの代謝物がヒト眼組織に存在する主要なカロテノイドを構成しているが、リコペンをはじめとする広範囲の食事性カロテノイドは、毛様体と網膜色素上皮に高濃度検出されている。加齢黄斑変性や他の眼疾患の予防に果たすリコペンと他の食事性カロテノイドの可能な役割について検討したい。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin

## 1992

**Schalch W. Carotenoids in the retina--a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. EXS. 1992;62:280-98.**

- 天然に存在する約 600 種類のカロテノイドのうち、トウモロコシやメロンに含まれる主要な二つのカロテノイドであるゼアキサンチンとルテインは、霊長類やヒトの網膜中心部に存在する黄色の点、すなわち黄斑の構成成分であることが知られている。血中に存在する約 10 種類のカロテノイドのうちこれら 2 種類のカロテノイドが、鋭敏で繊細な視覚をつかさどるこのような領域に特異的に集積している。
- 黄斑部に見出されるこれら食事性カロテノイドの濃度の高さは偶発的なものではなく、そのようなカロテノイドの存在が、その物理化学的特性、あるいは光と酸素が同時に存在する結果として網膜に発生する酸素フリーラジカルや一重項酸素を消去する能力によって、損傷を防止あるいは制限している可能性があるとする概念を本論文で検討する。
- さらに、*in vitro* 実験、*in vivo* 動物実験に加え、ヒトを対象とした観察的、疫学的データについても調査を行った。これらのデータから、網膜におけるカロテノイドの保護的役割について行われる今後の研究を正当化するのに十分な状況証拠が存在することが明らかになった。
- 今後は、光への曝露については光化学的損傷が病因の一つと示唆されている多因子性の変性疾患、加齢黄斑変性 (AMD) にかんがりの力点が置かれることであろう。本疾患における栄養学的介入についての最近の計画についても概説したい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 高眼圧症 Ocular hypertension

### 2010

**Cort A, Ozturk N, Akpınar D, Unal M, Yucel G, Ciftcioglu A, Yargicoglu P, Aslan M. Suppressive effect of astaxanthin on retinal injury induced by elevated intraocular pressure. Regul Toxicol Pharmacol. 2010 Oct;58(1):121-30.**

- 本研究の目的は、高眼内圧 (EIOP) を認めるラット網膜にアスタキサンチン (ASX) が及ぼす可能性のある保護効果を明確にすることにある。
- ラットを無作為に 2 群に分け、オリーブ油あるいは 5 mg/kg 体重/日の ASX を 8 週間摂取させた。強膜上の血管 3 本を焼灼して片眼の眼内圧を上昇させた。また、他眼を無処理の対照として供した。実験期間の終りに視覚誘発電位 (VEP) により電気生理学的に ASX の神経保護効果を測定し、続いて対照、ASX 投与、EIOP、EIOP+ASX 投与の 4 群から眼球を除去するためにラットを犠牲とした。網膜内のアポトーシス、タンパク質のカルボニル化レベル、一酸化窒素シンターゼ (NOS2) 発現の評価により ASX の網膜保護特性の判定を行った。
- 全ての VEP 成分の潜時が EIOP 群で延長したが、ASX 投与後に対照群のレベルまで回復した。対照群と比較した時、EIOP 群は網膜におけるタンパク質の酸化が顕著に増加したが、ASX 投与 EIOP 群ではベースライン時のレベルまで回復した。NOS2 発現はウエスタンブロット法で測定した。ラットにおける免疫組織化学染色は、ASX 群や対照群と比較して EIOP 群のほうが顕著であった。網膜の TUNEL 染色により全ての EIOP 群でアポトーシスが明らかになったが、未処理の高眼圧群と比較して ASX 投与群においてアポトーシス細胞の割合が顕著に減少した。
- 本研究から得られたデータから EIOP における酸化的障害の役割が確認され、さらに高眼圧における ASX の保護効果が浮き彫りになった。

Key ingredient: astaxanthin

## 網膜虚血再灌流障害 Retinal ischemia/reperfusion injury

### 2010

**Li SY, Lo AC. Lutein protects RGC-5 cells against hypoxia and oxidative stress. Int J Mol Sci. 2010 May 11;11(5):2109-17.**

- 網膜虚血と酸化的ストレスは多くの眼病変で神経細胞死を招く原因となっている。含酸素カロテノイドの一つであるルテインは虚血再灌流による障害から内網膜を

保護していることを我々は最近見出した。しかしながら、ルテインが網膜神経節細胞 (RGC) を直接的に保護しているかは不明である。

- 本研究では、RGC におけるルテインの神経保護的な役割について低酸素ストレス、酸化ストレスの *in vitro* モデルを用いて更なる検討を行った。化学的な低酸素、酸化ストレスを誘発するために、形質転換した RGC 株の RGC-5 に塩化コバルト (CoCl<sub>2</sub>)、過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) をそれぞれ添加した。
- 培養細胞にルテインあるいは賦形剤のいずれかを添加した。賦形剤を投与した細胞と比較して、ルテインを投与した細胞で計測した細胞数の多いことが明らかになった。この *in vitro* モデルから得られたデータにより、ルテインは CoCl<sub>2</sub> で誘発した化学的な低酸素ストレスあるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> で誘発した酸化ストレスいずれかの曝露による損傷から RGC-5 細胞を保護している可能性のあることが示された。
- 以上の結果から、ルテインには神経保護物質としての役割を果たしている可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 2009

**Li SY, Fu ZJ, Ma H, Jang WC, So KF, Wong D, Lo AC. Effect of lutein on retinal neurons and oxidative stress in a model of acute retinal ischemia/reperfusion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Feb;50(2):836-43.**

- 網膜虚血再灌流 (I/R) は多くの眼疾患で発生し、神経細胞死を招く原因となっている。初期の加齢黄斑変性 (AMD) を認める患者における重度の視力障害の予防に強力な抗酸化剤の一つであるルテインが用いられているが、ルテインが I/R による損傷に及ぼす影響については不明である。
- 本研究の目的は、急性の I/R による障害後の網膜神経細胞に及ぼすルテインの神経保護作用について検討することにある。マウスを対象に経管法を用いた内頸動脈閉塞によって片側性に I/R を誘発した。2 時間の虚血維持に続いて 22 時間の再灌流を行った。その間、ルテインないしは賦形剤のいずれかを投与した。生存可能な網膜神経節細胞 (RGC) の数を定量化した。アポトーシスは TUNEL 法にて調査した。酸化ストレスについては、ニトロチロシン (NT)、ポリ ADP リボース (PAR) のようなマーカーを用いて解明を行った。
- 賦形剤を投与して I/R 負荷をかけた網膜で、神経節細胞層における重度の細胞脱落、アポトーシス細胞数の増加、NT と核内 PAR の免疫活性上昇が認められた。ルテインを投与して I/R 負荷をかけた網膜では、顕著に少ない細胞脱落、アポトーシス細胞数の減少、NT と核内 PAR の免疫活性低下が認められた。
- ルテインによる神経保護効果は酸化ストレスの減少と関連していることが明らかになった。ルテインはこれまで主として AMD における網膜外節の因子の保護に利用されてきたが、今回の研究から急性虚血障害に対する内網膜の保護にも関連している可能が示唆される。

Key ingredient: lutein

## 2006

**Choi JS, Kim D, Hong YM, Mizuno S, Joo CK. Inhibition of nNOS and COX-2 expression by lutein in acute retinal ischemia. Nutrition. 2006 Jun;22(6):668-71.**

- ルテインは網膜における主要な栄養素の一つで、その抗酸化作用により、黄斑変性や網膜変性疾患から眼を保護している。しかしながら、網膜変性におけるルテインの機構は明らかにされておらず、また、虚血障害において果たすルテインの役割についても知られていない。
- 本研究では、ルテインが虚血性の網膜細胞死に及ぼす影響を評価するために、虚血誘導ラット網膜について検討を行った。高眼圧の一過性虚血ラットモデルを用いた。虚血前にルテイン (Kemin Foods, LC) を腹腔内あるいは硝子体内に投与した。虚血後 24 時間にわたり、網膜の変性を光学顕微鏡で観察した。網膜虚血後の種々の時点で、神経型一酸化窒素シンターゼ (nNOS) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現をウェスタンブロット法により検出した。
- nNOS と COX-2 の発現レベルはコントロールの虚血網膜の初期に上昇を示したが、これらの上昇はルテインにより阻害された。ルテインの阻害作用はまた、用量依存的に観察された。さらに、虚血誘導細胞死もルテインによって阻害された。ルテイン投与した虚血網膜は、正常網膜と殆ど差がなかった。
- ルテインの網膜虚血に及ぼす保護作用、nNOS と COX-2 発現の阻害作用を本研究で調査した。得られた結果から、ルテインの補給には、神経網膜におけるこのような機構により虚血性細胞死を阻害する可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 網膜剥離 Retinal detachment

### 2013

**Woo TT, Li SY, Lai WW, Wong D, Lo AC. Neuroprotective effects of lutein in a rat model of retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jan;251(1):41-51. doi: 10.1007/s00417-012-2128-z.**

- 網膜剥離 (RD) は失明の主要原因の一つとされている。最終的な外科手術による網膜剥離の復位率は飛躍的な向上をみせているが、黄斑部剥離を伴う多くの網膜剥離における視覚転帰は、主として光受容体細胞死により、期待に反したものとなっている。我々は以前、虚血-再灌流障害のげっ歯類モデルを対象として、ルテインに抗アポトーシス作用のあることを明らかにしている。本研究の目的は、外科治療の可能な薬理的補助手段としてのルテインについて検討を行うことにある。
- Sprague-Dawley ラットに RD を誘発するために 1.4% のヒアルロン酸ナトリウムを網膜下に投与し、網膜が約 70% 剥離するまで待った。RD 誘発後 4 時間から、コーン油 (対照群) あるいはルテイン 0.5 mg/kg (処理群) を腹腔内に連日投与した。RD 誘発後 3 日目と 30 日目にラットを安楽死させ、切除した網膜について、TUNEL 染色と細胞計数により網膜の外顆粒層 (ONL) における光受容体アポトーシスと細胞生存率を測定した。グリア線維酸性タンパク質 (GFAP) とロドプシン (RHO) の発現を免疫組織化学法により評価した。アポトーシスカスケードにおけるルテインの作用機序を描写するために、開裂カスパーゼ-3、-8、-9 に対する抗体によりウェスタンブロットングを行った。治療開始までの可能な許容時間 (therapeutic time window) を求めるために、RD 誘発後 36 時間に開始する処理により一連の実験を繰り返し行った。
- RD 誘発後 4 時間にルテインを投与した時、RD 誘発後 3 日目の ONL における TUNEL 陽性細胞は、対照群と比較して有意に少ないことが明らかになった。細胞数計数の結果、ルテイン処理した網膜の ONL における核が 30 日目まで有意に多いことが明らかになった。また、処置群では、有意な GFAP 免疫反応性の低下と RHO 発現の維持が認められた。RD 誘発後 3 日目にウェスタンブロットングを行ったところ、処理群における開裂カスパーゼ-3、-8 の発現が減少していることが明らかになった。開裂カスパーゼ-9 については、有意差は認められなかった。RD 誘発後 36 時間のルテイン投与でも同様の結果が観察された。
- ルテインは少なくとも 36 時間までの治療可能時間で RD ラットの光受容体を救済する強力な神経保護剤であることが結果から示唆され、RD 患者へのルテイン利用は視覚転帰を改善する外科治療の補助手段として役立つ可能性があることと結論付けられる。

Key ingredient: lutein

## 黄斑色素 Macular pigment

### 2016

**Fujimura S, Ueda K, Nomura Y, Yanagi Y. Preliminary analysis of the relationship between serum lutein and zeaxanthin levels and macular pigment optical density. Clin Ophthalmol. 2016 Oct 31;10:2149-2155. eCollection 2016.**

- 本研究の目的は血清中のルテインおよびゼアキサンチン (L+Z) の濃度の合計と黄斑色素光学濃度 (MPOD) との関係性を評価し、L+Z+ドコサヘキサエン酸 (DHA) の栄養補充が MPOD の空間分布に及ぼす影響を調査することにある。
- 片眼に加齢黄斑変性または慢性型中心性漿液性脈絡網膜症があり、他眼が健康な参加者 20 人を調査対象としたすべての参加者が 20 mg の L、1 mg の Z および 200 mg の DHA を含有するサプリメントの摂取を 6 か月間受けた。最良矯正視力およびコントラスト感度 (CS) をベースライン時、1、3 および 6 か月後に測定した。血清 L+Z 濃度をベースライン時と 3 か月後に測定した。MPOD は各時点で眼底自家蛍光測定により計算した。
- 血清 L+Z 濃度はベースライン時 ( $r=0.63$ ,  $p=0.003$ ) および 3 か月後 ( $r=0.53$ ,  $p=0.015$ ) の  $1^{\circ}\sim 2^{\circ}$  の偏心度で MPOD との相関が認められた。血清 L+Z 濃度は因数で  $2.3\pm 1.0$  上昇した ( $p<0.0001$ )。6 か月後、MPOD は  $0^{\circ}\sim 0.25^{\circ}$  ( $p=0.034$ ) および  $0.25^{\circ}\sim 0.5^{\circ}$  ( $p=0.032$ ) の偏心度でベースライン値と比べて有意に上昇した。CS は L+Z+DHA 補給の 3 か月後または 6 か月後に改善した ( $p<0.05$ )。
- 近傍中心窩の MPOD は血清 L+Z 濃度と関連し、中心窩の MPOD は L+Z+DHA の栄養補給により上昇すると結論づけられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, docosahexaenoic acid

**Gorusupudi A, Shyam R, Li B, Vachali P, Subhani YK, Nelson K, Bernstein PS. Developmentally Regulated Production of meso-Zeaxanthin in Chicken Retinal Pigment Epithelium/Choroid and Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Apr 1;57(4):1853-1861. doi: 10.1167/iovs.16-19111.**

- メソゼアキサンチンは、脊椎動物の眼を除けば、自然界でめったに遭遇することのないカロテノイドである。メソゼアキサンチンはヒトが通常取っている食事の構成物ではないにもかかわらず、このカロテノイドが霊長類の黄斑色素の三分の一を構成している。今回の試験で我々は、脊椎動物の眼におけるメソゼアキサンチン産生を生化学的に特徴づけるために、体系的なアプローチに着手した。
- 白色レグホンの受精卵を対象に発生過程におけるカロテノイドの有無を分析した。卵黄、肝臓、脳、血清、網膜および網膜色素上皮/脈絡膜を単離し、カロテノイドを抽出した。カロテノイド組成を特定するために、試料を C-30 またはキラル HPLC カラムを用いて分析した。
- ルテインとゼアキサンチンは眼以外にも試験した全ての組織で存在が認められたが、メソゼアキサンチンは検出されなかった。眼組織では、網膜でメソゼアキサンチンが一貫して検出される数日前の胎生期 17 (E17) から網膜色素上皮/脈絡膜において同カロテノイドの存在が一貫して認められていた。仮に胎子の網膜色素上皮/脈絡膜にメソゼアキサンチンが欠如していたら、それに対応する網膜でも常にネガティブであった。
- 今回の研究は、脊椎動物のシステムにおけるメソゼアキサンチンの合成が発生的に制御されていることを初めて報告している。得られた所見から、網膜色素上皮/脈絡膜はメソゼアキサンチン合成の主要部位 (primary site) であることが示唆される。発達するニワトリ胚におけるメソゼアキサンチンの異性化酵素同定は、ヒトのような他の高級脊椎動物でのこのユニークなカロテノイドの産生に関与する生化学的メカニズムを判定する能力を高めることであろう。

Key ingredient: meso-zeaxanthin

## 2014

**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 Apr;35(4):820-6. doi: 10.1097/IAE.0000000000000382.**

- 本研究の目的は、網膜中のルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z) およびメソゼアキサンチン (MZ) を反映する黄斑色素光学濃度 (MPOD) と背景にある特性との関連について解析を行うことにある。
- 健康成人志願者 55 人を調査対象とした。黄斑色素光学濃度は異色フリッカ測光法を、また血清中のカロテノイドおよびリポタンパク質の濃度は高速液体クロマトグラフィーと酵素結合免疫吸着測定法をそれぞれ用いて測定した。食事からの栄養素の摂取量は、検証済の自記式食物摂取頻度調査票を用いて測定した。
- 黄斑色素光学濃度は血清中の L と Z の濃度および食事からの L の摂取量と正の相関関係を、また、血清中の酸化低比重リポタンパク質 (LDL) と逆相関関係を示した。MPOD は加齢に伴って低下したが (95%信頼区間:  $-0.011\sim -0.002$ ; 相関係数:  $-0.269$ ;  $p=0.007$ )、血清中の L・Z および食事からの L 摂取量は低下しなかった。対照的に、血清中の酸化 LDL は年齢と正の相関を示した (95%信頼区間:  $0.69\sim 2.34$ ; 相関係数:  $0.333$ ;  $p=0.0004$ )。
- 年齢、性別および酸化 LDL について調整した後、血清中の L は MPOD と正の相関関係を示した (95%信頼区間:  $0.88\sim 1.69$ ;  $p=0.000001$ )。年齢、性別および血清中の L について調整した後、血清中の酸化 LDL は MPOD と逆の相関関係を示した (95%信頼区間:  $-0.002\sim -0.0004$ ;  $p=0.006$ )。
- 加齢黄斑色素光学濃度は血清中の酸化 LDL と負の相関関係にあることが明らかになった。酸化 LDL が MPOD に及ぼす影響を知るためにさらなる検討が必要であろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Olmedilla-Alonso B1, Beltrán-de-Miguel B, Estévez-Santiago R, Cuadrado-Vives C. Markers of lutein and zeaxanthin status in two age groups of men and women: dietary intake, serum concentrations, lipid profile and macular pigment optical density. Nutr J. 2014 Jun 3;13:52. doi: 10.1186/1475-2891-13-52.**

- ルテインとゼアキサンチンは網膜に蓄積することが知られている (黄斑色素)。それらの栄養状態は、食事性または生化学的マーカーを用いて評価することができる。両方のマーカーとも黄斑色素光学濃度との関連が認められている。我々は、黄斑色素光学濃度の予測因子を調査する際に年齢、性別および血清脂質の潜在的影響を考慮に入れながら、健康スペイン人志願者からなるグループにおけるルテインとゼアキサンチンの各マーカーを評価することを提案した。
- 血清中のルテインおよびゼアキサンチンの濃度、摂食量ならびに黄斑色素濃度について、健康男女 108 人 (20 歳~35 歳と 45 歳~65 歳の 2 種類の年齢群) を対象に、高速液体クロマトグラフィー、三日間の食事記録、異色フリッカ測光を用いてそれぞれ測定した。マン・ホイットニーの U 検定、スピアマンの順位相関係数、および多変量回帰分析を統計的研究に用いた。
- 若齢被験者と比べて高齢被験者でルテイン+ゼアキサンチンの血清濃度および摂食量が高かったのに対し (それぞれ、 $p<0.0001$ ,  $p=0.001$ )、黄斑色素光学濃度は低いことが明らかになった ( $p=0.038$ )。摂食量と血清濃度との最も高い相関係数は、若齢者群における果物と血清ルテイン ( $p=0.452$ ,  $p<0.0001$ )、および果物とルテイン+ゼアキサンチン ( $p=0.431$ ,  $p<0.0001$ ) で認められた。高齢被験者におけるルテインとゼアキサンチンを血清脂質との関連で表したとき、黄斑色素光学濃度は血清キサンチン ( $p=0.223$ ,  $p=0.02$ )、および果物・野菜の摂取量 ( $p=0.350$ ,  $p=0.0002$ ) と最も高い相関を示した ( $p=0.262$ ,  $p=0.006$ )。多変量回帰分析で年齢と血清ルテインが黄斑色素光学濃度の主要な予測因子であり (総サンプル)、高齢者群におけるルテイン+ゼアキサンチン/コレステロール+トリグリセリド、性別、および果物+野菜を含むモデルの決定係数が 29.7%であることが確認できた。
- 血清ルテイン・ゼアキサンチンの正常範囲または基準範囲の確立には年齢の範囲を考慮に入れ、少なくとも 45 歳を過ぎた被験者では、黄斑色素光学濃度に影響を及ぼす可能性があるため、脂質濃度との関連で表すべきであろう。黄斑色素光学濃度は、血清脂質濃度との関連で表したルテイン+ゼアキサンチン、および果物・野菜の摂取量と年齢特異的相関を示すことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin



Yonova-Doing E, Hysi PG, Venturini C, Williams KM, Nag A, Beatty S, Liew SH, Gilbert CE, Hammond CJ. Candidate gene study of macular response to supplemental lutein and zeaxanthin. *Exp Eye Res.* 2013 Oct;115:172-7. doi: 10.1016/j.exer.2013.07.020.

- カロテノイド補給は加齢黄斑変性に対して防御することが提案されている。しかしながら、網膜における黄斑色素の反応にはかなりのばらつきがある。このことは、根底にある遺伝的変異に起因している可能性がある。本研究の目的は、以前に網膜又は血清ルテインにおける横断的黄斑色素レベルと関連を示した遺伝的要因が、補給に対する反応にも影響を及ぼすか評価することにある。
- この目的に向けて、TwinsUK コホートの被験者 310 人を対象に、8 種類の候補遺伝子と補給前後の血清ルテインおよび網膜黄斑色素光学濃度 (MPOD) のレベルについて関連解析を実施した。
- 次の 4 種類のバリエントが補給に対する MPOD の反応と関連を示した ( $p < 0.05$ )。rs11057841 (SCARB1)、rs4926339 (RPE65)、rs1929841 (ABCA1)、および rs174534 (FADS1) である。また、BCMO1 近傍 rs6564851 ( $p < 0.001$ ) および SCARB1 内 rs11057841 ( $p = 0.01$ ) と血清ルテインのベースライン測定との以前の関連を再確認した。後者はさらに MPOD 反応とも関連を示したが、BCMO1 バリエントでは関連性が認められなかった。最後に、RPE65 および ELOVL2 近傍のバリエントと補給後ルテイン濃度の変化との間の関連を裏づけるエビデンスが存在した。
- 本研究により、遺伝的バリエントとカロテノイド補給に対する反応との関連が初めて明らかにされた。得られた所見から、MP 反応とカロテノイド輸送および脂肪酸代謝の生物学的過程との間に重要な結びつきのあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

Loskutova E, Nolan J, Howard A, Beatty S. Macular pigment and its contribution to vision. *Nutrients.* 2013 May 29;5(6):1962-9. doi: 10.3390/nu5061962.

- 3 種類の食事性カロテノイド——ルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z)、メソゼアキサンチン (MZ)——は、まとめて黄斑色素 (MP) と呼ばれ、網膜中心部 (黄斑) に蓄積する。
- MP による前受容体レベルでの青色光の吸収および色収差と光散乱の影響の間接的な減衰が視機能の最適化にとって重要とされている。さらに、MP を構成するカロテノイドの抗酸化活性と青色光吸収フィルタリング特性が加齢黄斑変性 (AMD) に対する推定上の防衛的役割の根拠となっている。
- L、Z、MZ の補給は MP を増大し、罹患眼と非罹患眼の両方の視機能を向上させ、また、AMD の発症又は進行のリスクを低減する可能性がある結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

Bernstein PS, Sharifzadeh M, Liu A, Ermakov I, Nelson K, Sheng X, Panish C, Carlstrom B, Hoffman RO, Gellermann W. Blue-light reflectance imaging of macular pigment in infants and children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jun 10;54(6):4034-40. doi: 10.1167/iovs.13-11891.

- 加齢黄斑変性予防における黄斑色素カロテノイドの役割が成人を対象として広範に検討されてきたのに比べ、発育途中の眼におけるルテインおよびゼアキサンチンの生理と機能についてはあまり知られていない。それ故、早産児および小児の黄斑色素光学濃度 (MPOD) と分布を測定するために、RetCam を用いたプロトコルを開発した。
- ROP スクリーニング時の早産児、および他の理由により麻酔下で検査を受けていた 7 歳未満の小児の黄斑色素を撮像するために青色光反射を用いた。共鳴ラマン分光法で測定した皮膚のカロテノイドレベル、HPLC で測定した血清カロテノイド、および食事からのカロテノイド摂取量を MPOD と関連させた。
- 我々は、早期産から 7 歳までの乳児と小児 51 人を調査対象とした。MPOD は年齢 ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.0142$ )、血清ルテイン + ゼアキサンチン ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.0049$ ) および皮膚のカロテノイドレベル ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.0106$ ) と有意に相関したが、食事からのルテイン + ゼアキサンチン摂取量との有意な相関は認められなかった。全ての早産児の黄斑色素は検出できないレベルであり、また、殆どの早産児の血清および皮膚のカロテノイド濃度が異常に低いことが明らかになった。
- 今回得られた所見の中で最も注目すべき点は、早産児において MPOD が検出不能であったことである。これは部分的に中心窩の未成熟に帰因する可能性があるが、血清および皮膚の極めて低いカロテノイドレベルから、食事からの低い摂取量又は過酷な酸化ストレスの結果としてこれらの乳児がカロテノイド不足となっていることが示唆される。未熟児の ROP および他の疾患の予防におけるカロテノイド補給の潜在的価値が今後の調査に有益となるはずである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

García-Layana A, Recalde S, Alamán AS, Robredo PF. Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2013 Feb 15;5(2):543-51. doi: 10.3390/nu5020543.

- ルテインおよびドコサヘキサエン酸 (DHA) の栄養補給前および補給後 1 年における早期加齢黄斑変性 (AMD) 患者の黄斑色素光学濃度 (MPOD) の調査を行った。
- 44 人の AMD 患者が無作為に二つの群に割り付けられ、プラセボ ( $n = 21$ ) 又は栄養サプリメント ( $n = 23$ ; ルテイン 12 mg/日および DHA 280 mg/日) の摂取を受けた。
- MPOD の測定に異色フリッカ測光を用いた。ベースライン時、プラセボ群における AMD 患者の MPOD は  $0.286 \pm 0.017$  であったのに対し、サプリメント群における AMD 患者の MPOD は  $0.291 \pm 0.016$  であった。
- 1 年後、患者の平均 MPOD はプラセボ群で 0.059、ルテイン・DHA 補給群で 0.162 上昇した。群間におけるこの差は有意であった ( $p < 0.05$ )。ルテインと DHA の補給は MPOD の上昇に有効であり、加齢黄斑変性の予防に役立つ可能性がある。

Key ingredients: lutein, docosahexaenoic acid

Meyers KJ, Johnson EJ, Bernstein PS, Iyengar SK, Engelman CD, Karki CK, Liu Z, Igo RP Jr, Truitt B, Klein ML, Snodderly DM, Blodi BA, Gehrs KM, Sarto GE, Wallace RB, Robinson J, Leblanc ES, Hageman G, Tinker L, Mares JA. Genetic determinants of macular pigments in women of the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Mar 28;54(3):2333-45. doi: 10.1167/iovs.12-10867.

- 本研究の目的は、Women's Health Initiative Observational Study の補助研究の一つである Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS) に参加した女性を対象に、黄斑色素光学濃度の遺伝的決定因子を調査することにある。
- CAREDS 参加者 2,005 人のうち 1,585 人を対象に、カスタマイズした異色フリッカ測光を用いて黄斑色素光学濃度 (MPOD) を非侵襲的に測定した。採血した試料を用いて、直接的な又は脂質輸送によるカロテノイドの吸収、輸送、結合および分解と関連する 26 種類の候補遺伝子における 440 の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を特定した。最小二乗法線形回帰を用いて、MPOD との関連について SNP を個別に検査した。
- ルテインとゼアキサンチンの食事摂取量について調整を行った後、11 種類の遺伝子から 21 の SNP が MPOD と関連を示した ( $P \leq 0.05$ )。これには、黄斑部のゼアキサンチン結合タンパク質 (GSTP1)、カロテノイド分解 (BCMO1)、コレステロール輸送又は吸収 (SCARB1、ABCA1、ABCG5、LIPC)、長鎖  $\omega$ -3 系脂肪酸状態 (ELOVL2、FADS1、FADS2) および種々の黄斑症 (ALDH3A2、RPE65) に関連する遺伝子内又は周辺の変異体が含まれている。BCMO1 付近の rs11645428 で最も強い関連が認められた ( $\beta A = 0.029$ ,  $P = 2.2 \times 10^{-4}$ )。
- 遺伝子内の条件付きモデル法、およびウエスト周径、糖尿病、食物繊維の食事摂取を含む MPOD の他の予測子についてのさらなる調整により、MPOD と独立した関連を保持する 10 種類の遺伝子から 13 の SNP が明らかになった。これらの一遺伝子多型の変動は、MPOD における変動の 5% を占めていた

( $P=3.5 \times 10^{-11}$ )。

- 得られた結果から、MPOD は、それに及ぼす既知の食事性および健康上の影響とは無関係にあるカロテノイドの輸送、吸収および代謝にかかわる遺伝子の変動と関連した多因子表現型であることが裏づけられている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bovier ER, Lewis RD, Hammond BR. The Relationship between Lutein and Zeaxanthin Status and Body Fat. *Nutrients*. 2013 Mar 8;5(3):750-7. doi: 10.3390/nu5030750.**

- プロジェクトの目的は、全身および局所の体脂肪分布と組織中のルテイン (L) およびゼアキサンチン (Z) の状態との関係について調査することにある。
- 健康男女 ( $n=100$ ; 平均年齢: 22.5 歳; 平均 BMI:  $23.4 \text{ kg/m}^2$ ) を評価対象とした。全身および局所の体脂肪量は、二重エネルギー-X 線吸収法 (Hologic Delphi A) を用いて評価した。血清中の LZ は逆相高速液体クロマトグラフィーを、網膜中の LZ [黄斑色素光学濃度 (MPOD) と呼ぶ] は異色フリッカ測光を用いて測定した。
- 体脂肪率 (全身と局所) は MPOD と逆の関係を示したが ( $p < 0.01$ )、血清 LZ とは有意な関連性は認められなかった。体脂肪率の高値は、相対的に健康とされる範囲内でさえ、組織中の LZ が低下する状態と関連を示した。
- 得られた結果は、脂肪蓄積が網膜の栄養状態に影響を及ぼしている可能性を示している。このような関連は、肥満が加齢に伴う網膜の変性疾患を助長する根拠の一つとなりそうである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Vishwanathan R, Neuringer M, Snodderly DM, Schalch W, Johnson EJ. Macular lutein and zeaxanthin are related to brain lutein and zeaxanthin in primates. *Nutr Neurosci*. 2013 Jan;16(1):21-9. doi: 10.1179/1476830512Y.0000000024.**

- キサントフィル色素のルテインとゼアキサンチンは血液網膜関門を通過し、神経網膜の黄斑部に選択的に蓄積する。これらのキサントフィルはそこで黄斑色素を形成し、網膜を青色光と酸化ストレスから保護していることが明らかにされている。ルテインとゼアキサンチンはまた、脳組織においても蓄積が認められている。本研究の目的は、非ヒト霊長類を対象として、これらキサントフィルカロテノイドの網膜と脳における濃度の関係について評価することにある。
- 対象動物のアカゲザルには、キサントフィル欠乏食で飼育し、その後、精製ルテインと精製ゼアキサンチン (共に 1 日  $3.9 \mu\text{mol/kg}$ ;  $n=6$ /群) を摂取させたアカゲザル、およびストック (stock diet: 1 日ルテイン  $0.26 \mu\text{mol/kg}$  とゼアキサンチン  $0.24 \mu\text{mol/kg}$  を含有;  $n=5$ ) を摂取させた正常アカゲザルを含んだ。これらのアカゲザルから網膜 (黄斑の 4 mm パンチ、環状、周囲組織の 4~8 mm パンチ) と脳組織 (小脳、前頭皮質、後頭皮質、脳橋) を採取し、それらを逆相 HPLC で分析にかけた。
- 単変量解析と年齢、性別、 $n-3$  脂肪酸状態の調整後解析の両方で、黄斑部と環状組織に存在するルテインは、小脳、後頭皮質、脳橋におけるルテインレベルと有意な相関関係を示した。前頭皮質では、わずかに有意な関係が認められた。黄斑部のゼアキサンチンは小脳と前頭皮質のゼアキサンチンと有意な関係が認められた一方、後頭皮質と橋では、単変量モデルでわずかに有意な関係が認められた。
- 非侵襲的に測定可能な総黄斑色素光学濃度の統合的尺度には、脳内のルテインとゼアキサンチンの状態を評価するバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

2012

**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 Nov 29;53(12):7871-80. doi: 10.1167/iovs.12-10690.**

- 本研究の目的は、異なる黄斑カロテノイド処方による補給後の黄斑色素光学濃度 (MPOD) と視機能の変化を調査することにある。
- 36 人の被験者 (男性 19 人、女性 17 人; 平均年齢  $\pm$  SD =  $51 \pm 13$  歳) がこの単盲検プラセボ対照比較試験に参加し、次の 3 種類の介入 (補給) 群のいずれかに無作為に割り付けられた。Group 1: ルテイン (L) 20 mg、ゼアキサンチン (Z) 2 mg; Group 2: L 10 mg、Z 2 mg、メソゼアキサンチン (MZ) 10 mg; Group 3: プラセボ。転帰指標には視機能と MPOD 反応を含み、また、ベースライン時、3 か月目、6 か月目にデータ収集を行った。
- 3 か月目と 6 か月目に Group 2 における (最も周辺の  $3^\circ$  の位置を除く) 全ての偏心度で統計上有意な MPOD の上昇が認められた一方、Group 1 と 3 の被験者ではいかなる偏心度においても実証し得る MPOD の有意な上昇は見出されなかった。視力、コントラスト感度 (グレア有り無し) を含む視機能の指標における統計上有意な改善は Group 2 のみで認められた。Group 1 では、6 か月目に 1 空間周波数で薄暮時コントラスト感度についてのみ有意な改善が認められた ( $p < 0.05$ )。プラセボの補給を受けた被験者では、視機能に関するいかなる指標においても改善は認められなかった (全てについて  $p > 0.05$ )。
- これらの結果から、MPOD 反応と視機能向上の両方において、3 種類全ての黄斑カロテノイドによる補給には MZ を欠いた処方を上回る利点をもたらす可能性があることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Nolan JM, Feeney J, Kenny RA, Cronin H, O'Regan C, Savva GM, Loughman J, Finucane C, Connolly E, Meagher K, Beatty S. Education is positively associated with macular pigment: the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Nov 27;53(12):7855-61. doi: 10.1167/iovs.11-9367.**

- ルテイン、ゼアキサンチン及びメソゼアキサンチンの三種類のカロテノイドは黄斑部に存在し、黄斑色素 (MP) と呼ばれている。本研究は、アイルランド共和国で無作為に抽出した大規模サンプルを対象に MP の決定因子を調査するために実施された [The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) の一部として]。4,373 の眼について特注の異色フリッカ測光を用いて MP 光学濃度 (MPOD) を測定した。コンピュータ支援個人インタビュー (CAPI) を用いて、社会人口動態的データ及び健康に関する自己申告データを入力した。
- 試験群における MPOD の平均値 (SD) は  $0.203 (0.156)$  で、その範囲は 0 から 1.01 であった。中等教育を受けた参加者の MPOD は [平均値 (SD) =  $0.205 (0.148)$ ]、初等教育のみを受けた参加者又は教育を受けていない参加者の MPOD より高いことが明らかになった [平均値 (SD) =  $0.183 (0.113)$ ;  $p < 0.001$ ]。高等教育を受けた参加者の MPOD もまた [平均値 (SD) =  $0.232 (0.231)$ ]、初等教育を受けた参加者若しくは教育を受けていない参加者又は中等教育を受けた参加者の MPOD と比較して高いことが明らかになった (両方の比較とも  $p < 0.001$ )。
- 結論として、中等教育又は高等教育を受けなかった集団を代表する参加者では、それらの教育を受けた参加者と比較して MP が低いことを我々は報告する。MP が視覚の機能と快適性に重要であるとする新たな証拠、及び同色素が加齢黄斑変性に対して及ぼす推定上の保護作用を考慮すれば (とりわけ、この社会集団における AMD リスク上昇に関連して重要とされる)、このような高リスク集団のための食事改善に照準を定めた公衆衛生上の対策を講じる必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Zeimer M, Dietzel M, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Pauleikhoff D. Profiles of macular pigment optical density and their changes following supplemental lutein and zeaxanthin: New results from The LUNA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jul 24;53(8):4852-9. doi:**

## 10.1167/iov.12-9713.

- 黄斑色素 (MP) の空間分布における輪状構造と加齢黄斑変性との間に逆相関関係が存在することを示した最新の分析結果に基づいて、経口補給したルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) が輪状構造を減弱、増幅あるいは新たに生成するかを明らかにするために、我々が以前行った研究 (LUNA: Lutein-Nutrition-effects-measured-by-Autofluorescence) の参加者から得た MP の測定値について追加分析を行った。12 mg の L と 1 mg の Z (Ocuvite Lutein™) の 6 か月間の補給を終えた 97 人の被験者が、その 3 か月後に最後のフォローアップとして来院した。
- 対象となった眼のうち、MP 濃度プロフィール (中間分布) の勾配について、11 の眼で二次ピーク (輪状構造)、8 つの眼で中心周囲プラトーあるいはショルダーが認められた。輪状構造を認めない眼では、L と Z の補給により、全般的に MP の数値上昇が引き起こされた。最後のフォローアップ時とベースライン時での黄斑色素光学濃度 (MPOD) の平均値の差は 0° で +0.16 であった。0.25、0.5、1、2° での増加は、偏心率が高くなるにしたがって急激に弱まった (全てにおいて  $p < 0.0001$ )。MPOD は輪状分布と中間分布を認める眼の中心で比較的軽度の変化を示し (0° での MPOD の差: +0.03 と +0.09)、また、輪状分布の最小 (+0.06,  $p=0.01$ ) と最大 (+0.07,  $p=0.02$ )、中心周囲「ショルダー」の内径 (+0.07,  $p=0.04$ ) と外径 (+0.09,  $p=0.01$ ) で上昇した。
- 輪状構造は補給後に減弱することもなければ、新たに生成されることもなかった。分布勾配に二次ピークあるいはプラトー (implied plateau) を認めるヒトでは、網膜の中心よりはむしろその周囲で L と Z の安定化が最も有効となるようである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## Hammond CJ, Liew SM, Van Kuijk FJ, Beatty S, Nolan JM, Spector TD, Gilbert C. The heritability of macular response to supplemental lutein and zeaxanthin: a classic twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Jul 26;53(8):4963-8. doi: 10.1167/iov.12-9618.

- 黄斑カロテノイドからなる抗酸化剤のサプリメントには、それらの生化学的、光学的、解剖学的特性から AMD を減少させる可能性がある。今回の古典的な双生児研究は、ルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) の補給に応じた黄斑色素 (MP) 上昇における遺伝率を測定するために設計した。
- 16 歳から 50 歳まで (平均  $40 \pm 8.7$  歳) の健康な女性双生児の志願者 322 人がサプリメントによる前向き非無作為化試験に参加した。2 波長の眼底自発蛍光 (AF) と異色フリッカ測光 (HFP) による黄斑色素光学濃度 (MPOD) の測定値及び血清中の L と Z の濃度をベースライン時、6 か月間の L 18 mg/日と Z 2.4 mg/日の連日補給後 3 か月、6 か月に記録した。
- ベースライン時に HFP、AF で測定した平均 MPOD は、それぞれ 0.44 (SD: 0.21; 範囲: 0.04~1.25)、0.41 (SD: 0.15) であった。血清 L と Z のレベルは補給開始後 3 か月に有意な上昇を示したが (それぞれ、223%、633%; 共に  $p < 0.0001$ )、MPOD の上昇は認められなかった。補給開始後 6 か月に MPOD の僅かな上昇が観察された (平均  $0.025 \pm 0.16$ ;  $p=0.02$ ; HFP による)。ベースライン時の MPOD を四分位数に分割しても臨床効果に差は認められなかった。MPOD 反応における変動の 27% (95% CI: 7~45) が遺伝的要因によって説明がついた。黄斑色素の分布プロフィールは補給による変化を受けなかった。
- L と Z の 6 か月間の補給に対する MPOD の反応は小規模であり (HFP、AF で測定したベースライン時からの上昇: 5.7%、3.7%)、また、遺伝性は中等度であった。黄斑カロテノイドの補給による機能上、臨床上的影響を調査するためのさらなる研究が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 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 Sep;56(5):488-96. doi: 10.1007/s10384-012-0157-0.

- 本研究の目的は、ルテインあるいはゼアキサンチンの補給が健康な日本人における黄斑色素光学濃度 (MPOD) に影響を及ぼすかを評価することにある。22 人の健康志願者が 1 日 10 mg のルテインあるいはゼアキサンチンの経口摂取を 3 か月まで受けるために無作為化された。ベースライン時、補給開始後 1、2、3 か月の MPOD レベルを共鳴ラマン分光法 (RRS) と 1 波長の自家蛍光イメージング (AFI) で測定した。
- 各方法で測定した MPOD レベルは、全ての時間点で有意な相関を示した。RRS 及び AFI で測定した MPOD レベルは、ルテイン補給後 2、3 か月でベースライン時から 20% を超えた上昇を示した。重回帰分析により、屈折誤差はベースライン時の MPOD レベル (RRS) と正の相関を示した一方、年齢と性別では有意差が認められないことが明らかになった。ルテイン群において、-4 ジオプトリーを超える強度近視ではない志願者の MPOD (RRS) はベースライン時から全ての時間点で有意な上昇を示した一方、強度近視の志願者ではそのような上昇は認められなかった。ゼアキサンチン群では、強度近視の志願者とそうでない志願者での MPOD (RRS) レベルは不変のままであった。MPOD (RRS) と MPOD (AFI) のレベルは互いに有意な相関を示した。
- 強度近視を認めない正常な健康日本人において、ルテイン補給は中心窩内の MPOD レベルをゼアキサンチンよりも有効に上昇させることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 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 Mar 1;519(1):32-7.

- キサントフィルカロテノイドのルテインとゼアキサンチンは、ヒト網膜における黄斑色素の主要なカロテノイドの構成要素となっている。これらのカロテノイドは、加齢黄斑変性 (AMD) と関わりのある光誘発性酸化損傷を防止するために部分的に作用していると考えられている。これら色素の選択性の高い取込みには、我々の実験室で最近同定された特異的なカロテノイド結合タンパク質 (GSTP1、StARD3) が介在している。
- カロテノイドは自然界では疎水性であるため、我々はまず水性緩衝液中にナノ分散するようにカロテノイド製剤の体系的な最適化を行った。次に、従来の表面プラズモン共鳴 (SPR) アッセイより顕著に速い FastStep™ と呼ばれる新世代の SPR プロトコルを用いた。5 種類のタンパク質についてカロテノイド結合相互作用を調査した。それらのタンパク質は、ヒト血清アルブミン (HSA)、β-ラクトグロブリン (LG)、ステロイド産生急性調節ドメインタンパク質 (StARD1、StARD3)、グルタチオン S-トランスフェラーゼ Pi イソ型 (GSTP1) である。
- HSA と LG はカロテノイドと比較的弱い相互作用を示した ( $K_d$  値  $> 1 \mu\text{M}$ )。GSTP1 では、ゼアキサンチンとメソゼアキサンチンに対する高い親和性と特異性が明らかになった ( $K_d$  値はそれぞれ、 $0.14 \pm 0.02 \mu\text{M}$ 、 $0.17 \pm 0.02 \mu\text{M}$ )。
- StARD3 はルテインと相対的に高い特異性を示す一方 ( $K_d$  値  $= 0.59 \pm 0.03 \mu\text{M}$ )、StARD1 は調査した種々のカロテノイドと相対的に低い選択性と親和性を示すことが明らかになった ( $K_d$  値  $> 1 \mu\text{M}$ )。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## 2011

### Pintea A, Rugină D, Bunea A, Andrei S. Lutein and zeaxanthin protect against induced photosensitization in retinal pigment epithelial cells. Poster abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.

- ルテインとゼアキサンチンは、ヒト網膜の解剖構造 [網膜色素上皮 (RPE) を含む] に蓄積する食事性カロテノイドである。RPE は光受容体の生存に不可欠であり、RPE 細胞が欠如すると加齢黄斑変性 (AMD) などの眼疾患を引き起こす。RPE における活性酸素種 (ROS) 生成の主要因として、貪食作用の他、高レベル照射や光感作物質の存在がある。本試験では、光増感された RPE 細胞の酸化状態に対するルテインとゼアキサンチンの影響を調べることを目的とした。
- 標準条件下で RPE 細胞 (D407 株) を培養した。対照細胞及びルテインとゼアキサンチンで前処理した細胞 (24 時間、培養液中  $10 \mu\text{M}$ ) を  $500 \text{ nM}$  Rose Bengal 含有培地内で 1 時間インキュベートした。培養液を HBSS 緩衝液と置換し、細胞を 30 分間、光 ( $580 \text{ nm}$  フィルター) に曝露させた。MTT アッセイによる

細胞生存率の推定、LDH 漏出アッセイによる細胞毒性の測定、蛍光定量法による脂質過酸化の程度の測定を行った。さらに蛍光プローブである DCF-DA を用いて細胞内 ROS 生成の測定、DTNB アッセイによる還元型グルタチオンの測定、一般的方法を用いて抗酸化酵素であるグルタチオン過酸化酵素 (GPx)、スーパーオキシジスムターゼ (SOD) 及びカタラーゼ (CAT) の測定を行った。

- 本試験の結果、ルテインとゼアキサンチンのいずれも細胞生存率を高め、細胞内 ROS 濃度を低減し、脂質過酸化を抑制することによって、光酸化的損傷に対して RPE 細胞を防護した。本実験モデルでは、カロテノイドは抗酸化酵素の活性や還元型グルタチオンにほとんど影響を及ぼさなかった。この所見から、カロテノイドは抗酸化酵素に作用するというよりはむしろ、光を直接吸収し、一重項酸素を消去することで RPE を酸化から防護することが示唆される。各種実験モデルと様々な手法を用いて最近実施された諸試験 (Wrona et al., 2004, Kim et al., 2006, Li et al., 2010) でルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンが効果的に一重項酸素を消去することが明らかにされたが、我々の結果はそれらの試験結果と一致している。

文献

Wrona M, Rozanowska M, Sarna T. 2004. Zeaxanthin in combination with ascorbic acid or alpha-tocopherol protects ARPE-19 cells against photosensitized peroxidation of lipids. Free Radic. Biol. Med. 36: 1094-1101

Kim SR, Nakanishi K, Itagaki Y, Sparrow JR. 2006. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer Segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. Exp. Eye Res. 82: 828-839

Li B, Ahmed F, Bernstein PS. 2010. Studies on the singlet oxygen scavenging mechanism of human macular pigment. Arch. Biochem. Biophys. 504: 56-60

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Li B, Vachali P, Liu A, Shen Z, Nelson K, Terry R, Frederick JM, Bernstein PS. Transgenic expression of human macular zeaxanthin-binding protein in mouse retina. Poster abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 先進諸国において加齢黄斑変性 (AMD) は失明の主要原因である。黄斑色素 (MP) カロテノイドであるルテインとゼアキサンチンが AMD 予防や AMD リスク低減に役立つ可能性が数多くの臨床データから示されているが、MP カロテノイドの生理学的役割やその防御機序については十分に解明されていない。
- 哺乳動物のうち、カロテノイドが黄斑と呼ばれる網膜中心部に特異的に集積するのは霊長類のみである。マウスといった他の哺乳動物では、カロテノイドを高用量補給しても網膜に蓄積するのはいくらか微量である。このため、AMD モデルマウスを用いてカロテノイドの影響を検討することが困難であった。そこで、光受容細胞内に各特異結合タンパク質を過剰発現させて、網膜内にルテインやゼアキサンチンを多く取り込めるマウスを作製した。
- 本稿では、マウスロドプシン遺伝子プロモーターの制御下でヒト GSTP1 (当研究室で以前同定された霊長類網膜ゼアキサンチン結合タンパク質) を過剰発現させて作製したトランスジェニックマウス系の初期結果を報告する。
- トランスジェニックマウス網膜内にヒト GSTP1 mRNA が発現していることが RT-PCR で検出され、1 ヶ月齢のマウス網膜内でヒト GSTP1 タンパク質が豊富に発現していることがウェスタンブロット法で明らかになった。さらにヒト GSTP1 がマウスの杆体視細胞内の小球から外域に向かって特異的に分布していることが、免疫組織化学的検査で示された。
- 現在、同マウス網膜内へのゼアキサンチン取込み量増大の有無を検討する補給試験が進行中である。このようなトランスジェニック「黄斑色素マウス」は、網膜におけるカロテノイドの防護メカニズム、代謝、生理機能の研究に有用なツールであると考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Schalch W. Lutein and zeaxanthin in the monkey retina - results of a successful research collaboration between academia and industry. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 本講演では、受胎時からキサントフィル非含有の食餌を与えられたサル 18 頭にルテインとゼアキサンチンを補給した実験結果について検討する。結果としては、いずれのサルの血漿中からもルテインとゼアキサンチンは検出されず、網膜内の黄斑色素光学濃度 (MPOD) も検出下限値未満であった。
- 18 頭中 12 頭に純粋 (ゼアキサンチン非含有) ルテインまたはゼアキサンチンを 2.2 mg/kg/day の用量で 56 週間補給し、残りの 6 頭に対してはそれまでと同じ給餌を行った。通常の食餌を与えられ、かつ血漿中と黄斑内のキサントフィル濃度が正常であるサルをもう 1 つの対照群とした。補給中に血漿キサントフィル濃度と MPOD のモニタリングを一定間隔で行ったところ、かなり上昇したものの、通常の食餌を与えられたサルのレベルには到達しなかったことから、生存中一貫してキサントフィルを与えられなかったためにキサントフィル蓄積能力が損なわれたと考えられた。
- 実験終了時に網膜を切除し、各パラメータの解析を実施した。形態学的には、網膜色素上皮 (RPE) の細胞分布プロファイルが一律でなく、補給によってこうした不規則性がある程度是正された事実から、受胎時から一貫してキサントフィルが欠乏していたために生じた可能性を示していた。HPLC にて網膜内キサントフィルのキラル解析を行ったところ、メソゼアキサンチンの起源としてルテインの存在が明確に認められ、これはゼアキサンチンを給餌されたサルでは検出されなかった。
- 青色光からの保護におけるキサントフィルの役割を検討する目的で、キサントフィル欠乏の、補給された正常対照サルの網膜を青色レーザー光に曝露させ、その結果生じた、放射曝露エネルギーに依存する光化学的病変の大きさについて連続的に分析した。曝露は中心窩内 (MPOD あり) または傍中心窩内 (MPOD なし) とした。キサントフィル欠乏サルの場合、中心窩と傍中心窩が青色光に対し一貫して脆弱であったが、補給されたサルでは中心窩の脆弱性がかなり解消され、事実、正常対照群のレベルと同等であったことから、補給によって網膜が青色光からかなり防護されたことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Rózanowska M. Antioxidant properties of macular carotenoids and their susceptibility to degradation: protective and deleterious effects on cultured retinal pigment epithelium. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- ルテイン、ゼアキサンチン及びその代謝物はヒト網膜内に蓄積し、鋭敏視覚を司る黄斑部での濃度はミリモル未満である。これらの黄斑カロテノイドはフリーラジカルの捕捉、とりわけ一重項酸素の消去において強力な抗酸化作用を発揮する。
- 網膜は、高酸素圧による酸化ストレス、非常に活発なミトコンドリア代謝、弱キレート鉄の蓄積、可視光曝露、ドコサヘキサエン酸 (DHA) といった多量の多価不飽和脂肪のリスクを本質的に抱えている。
- 黄斑カロテノイドを多く含む食事をとる人は、高齢者における失明の主要原因とされる加齢黄斑変性 (AMD) の発症リスクが低いことが一部の疫学研究から明らかにされている。AMD は網膜内の酸化ストレス増加と関連する。
- カロテノイドは活性酸素種曝露によって分解しやすくなる。自動酸化 DHA、鉄イオン、光への曝露、あるいはそれらの組み合わせによって発生するルテインとゼアキサンチンの分解産物は、強力な光感作用 (一重項酸素産生の量子収量約 30%) を有し、培養ヒト網膜色素上皮細胞株 ARPE-19 に対して細胞毒性を示す。
- ビタミン C と E は黄斑カロテノイドの分解を阻止できるため、カロテノイドのみでは ARPE-19 細胞への酸化的損傷が悪化し、細胞毒性が増大するような状況下でも、酸化的損傷を相乗的に防止できる。一方、黄斑カロテノイドは光感作用損傷におけるビタミン C の有害影響を部分的に防止できる。
- *in vitro* における抗酸化防護には、様々な抗酸化物質間できわめて繊細なバランスをとる必要があることが我々の研究結果から示された。黄斑カロテノイドといった 1 つの抗酸化物質の濃度を高めても、抗酸化防護を強化する方法としては非効率的であり、有害影響を及ぼしてしまう可能性もある。
- 本研究結果は、ルテインやゼアキサンチンを高齢者に補給する際は注意を払い、抗酸化物質を最適に組み合わせる必要があることを示している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin C, vitamin E

**Obana A. Macular pigment changes after cataract surgery with intraocular lens implantation. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 目的：白内障手術後の黄斑色素光学濃度（MPOD）を、透明眼内レンズ（IOL）を挿入した眼と黄色がかった IOL を挿入した眼と比較した。
- デザイン：プロスペクティブ、比較症例シリーズ
- 患者及び方法：術後の視力が 0.8 以上かつ眼底疾患のない日本人患者 259 人の 259 眼（透明 IOL 群：121 眼、黄色がかった IOL 群：138 眼）から得られたデータを解析した。治験審査委員会に承認された本試験に参加するインフォームドコンセントを患者から取得した。1 日目（ベースライン値）、術後 1、3、6 カ月目、1、2 年目に、共鳴ラマン分光法で MPOD を測定した。重回帰分析によって年齢、性別、BMI、喫煙歴、緑内障、糖尿病、術後の視力、術前の屈折異常、IOL の度数とタイプの解析を行った。
- 結果：ベースライン特性に有意な群間差は認められなかった。術後 6 カ月目までは、MPOD 値に有意な群間差はなかった。しかし、1 年目以降、黄色がかった IOL 群が透明 IOL 群より有意に高くなった。重回帰分析の結果、術後 1 日目では高齢と糖尿病が MPOD 低値と相関していたが、術後 1 年目以降では透明 IOL が MPOD 低値と相関していた。
- 結論：透明 IOL を挿入する白内障手術は、黄色がかった IOL を用いる手術より、長期フォローアップ期間中の MPOD 低下をもたらした。この劣化の原因は依然不明であるが、透明 IOL を透過した光曝露量が過剰であった可能性が考えられる。

Key ingredient: macular pigment

**Berendschot TTJM. Disturbed accumulation and abnormal distribution of macular pigment in retinal disorders. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 黄斑色素（MP）はルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンといった様々なキサントフィルから構成されており、網膜中心部に位置する錐体光受容体の軸索に沿って多く蓄積している。専ら食物由来である MP の濃度や空間的配置は健康被験者間で大きく異なるが、通常、MP は中心窩に最も多く存在し、中心から離れるにつれて急激に減少する。
- しかし、黄斑部毛細血管拡張症 2 型では MP が網膜中心部で少なく、偏心度約 6 度の周囲に環状に残存することが最近明らかにされた。さらに、シェーグレン・ラッソン症候群は、遺伝学的 MP 欠損を伴う疾患と考えられている。網膜中心部に MP が蓄積するメカニズムは未だ不明である。後者の疾患は、網膜中心部に MP が蓄積されないことから、網膜での MP 蓄積機序を解明するモデルとなる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Bernstein PS. Xanthophyll-binding proteins: key mediators for delivery of the macular pigment carotenoids to the human eye. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011**

- 他のすべての哺乳動物と異なり、ヒト及び同類の霊長類では、眼の網膜の黄色味を帯びた領域（黄斑として知られる）に、キサントフィルカロテノイドのルテインとゼアキサンチンのユニークな濃縮が認められる。我々の研究室は、これらの黄斑色素カロテノイドのヒト眼への選択的蓄積の基礎となる生化学的過程を 15 年に渡り解明しようとしてきた。
- 生化学的、分子生物学的分取方法を併用して、黄斑のカロテノイドの取込みと安定化を担う 2 種類の重要なキサントフィル結合タンパク質を同定した。GSTP1（食事性ゼアキサンチンと非食事性メソゼアキサンチン）及び StARD3（食事性ルテイン）である。
- ここでは、これらのキサントフィル結合タンパク質が同定されたことで、ヒト眼の健康維持における黄斑色素カロテノイドの役割について、どのように理解が深まるか概説するとともに、より大きな文脈、すなわち種々の生物体におけるカロテノイド輸送・分布に関する現在の知識にこれらの結合タンパク質を当てはめてみる。

文献

Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. 2011 Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry* 50: 2541-2549.

Li B, Vachali P, Bernstein PS. 2010. Human ocular carotenoid-binding proteins. *Photochem Photobiol Sci*. 9: 1418-1425.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, GSTP1, StARD3

**Konstantakopoulou E, Barbur JL, Rodriguez-Carmona M. Macular assessment profile test for measuring the spatial distribution of the macular pigments, lens density and rapid flicker sensitivity. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言：異色交照測光法（HFP）に基づいた光学的手法を用いて、眼内の黄斑色素光学濃度（MPOD）の測定が頻繁に実施されている。この手法では、2 本の狭スベクトルビーム—黄斑色素（MP）吸収量が最高となる波長のビームと MP 吸収量が極微となる可視スペクトルの長波長帯のビーム—を使用しなければならぬ。画像表示の使用に伴う現在の欠点を克服することにより、MPOD の空間的プロファイル測定の新技法を開発した。
- 方法：新しく開発した Macular Assessment Profile（MAP）試験では、「ノッチ」フィルターと測光モデルを用いて MPOD のピーク値を測定、算定する。その他にも 2 つの有用なパラメータを同じ測定値から算定する。これらのパラメータは、素早い点滅に対する被験者の感度と水晶体による青色光の吸収を示す。18~61 歳の健康被験者 54 人を対象に、MPOD プロファイル、水晶体密度、素早い点滅に対する感度、赤／緑（RG）閾値、黄／青（YB）閾値を測定した。
- 結果：本試験の結果により、既に知られている水晶体の光学密度と点滅感度の加齢変化に関する先行所見が追認された。MPOD の年齢依存性に関しては、18~61 歳の範囲では年齢の有意な影響がみられなかった。興味深いことに、MPOD と被験者の YB 色閾値との間に相関性が全く認められなかった。一方、RG 色感度が高いほど MPOD 値が高かった。
- 結論：MAP 試験は、画像表示を用いて眼内 MP を正確に測定でき、視野の子午線上偏心度 7.8 度まで MP を測定できる。また、素早い点滅に対する被験者の感度と水晶体密度も直接測定できるため、それらを総合的に判断することで、正常な加齢効果と視覚に影響を及ぼす疾患の初期段階の鑑別に役立つと考えられる。

Key ingredient: macular pigment

**Scanlon G, Nolan J, Beatty S, Loughman J. A case study in human macular pigment deprivation. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言：網膜中心部に存在する黄斑色素（MP）の光学濃度は個体差が大きい。これまでに、食事による強化／補給による MP 光学濃度（MPOD）の上昇に焦点を当てた研究がなされている。こうした介入は程度の差はあれ、MPOD を有意に高めることがこのような試験から明らかにされている。しかし、食事から MP カロテノイドを除去した場合の MPOD への影響を検討したヒト研究は実施されていない。
- 方法：被験者 1 人を募集し、本試験に組み入れた。ベースライン時と以後 56 日間は週 1 回、BMI と MPOD を測定した。週 1 回の来院時に血清試料を採取した。試験期間中、MP カロテノイドを含んでいることが既知の食物を一切摂取しないよう被験者に指示した。
- 結果：試験期間中、中心部の MPOD が 31%、平均 MPOD が 43%低下した。最初の 7 日間は低下がみられなかったが、21 日目に最低レベルに達した。最初の

7 日間でルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) の平均血清濃度がそれぞれ 45%と 41%低下し、21 日目に最低値となった (それぞれベースライン値の 26%と 38%)。

- 考察: L と Z の除去を検討した先行動物試験からは、血漿濃度の急速な低下 ( $t_{1/2}=7$  日間) が報告されているが、多くの錐体が存在する網膜内では、L と Z のレベルが 28 日間変化せず、比較的安定していることが強調されていた (Wang et al. 2007)。しかし、メソゼアキサンチンを含む MP カロテノイドの補給により、14 日以内に空間プロファイル全体の MPOD が有意に上昇することが最近の研究で報告されている (Connolly et al. 2010)。食生活の劇的な変化が MPOD に及ぼす影響は、以前考えられていた以上に重大かつ急速であるのかもしれない。MPOD の急激な変化が網膜、眼、視覚の健康に及ぼす影響について検討すべきである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Nolan J, Davison P, Beatty S, Loughman J. The relationship between macular pigment, S-cone sensitivity and photostress recovery. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言: 黄斑色素 (MP) はその解剖学的、物理的性質ゆえに短波長光の優先的吸収を促進する。MP の吸収ピーク (約 460 nm) は、短波長感受性錐体 (S-cone) の吸収ピーク (約 430 nm) 及び青色光網膜傷害 (約 450 nm) と大きく重なり合う。MP は S-cone の短波長光曝露に作用するというユニークな能力を有しているため、S-cone の健康と性能に影響を及ぼす。
- 方法: 82 人の被験者を 100 cd/m<sup>2</sup> の広帯域黄色背景 (530 nm カットオフ) に 3 分間順応させ、中波長感受性錐体 (M-cone) と長波長感受性錐体 (L-cone) の感受性を選択的に鈍らせた。Goldmann V (径約 1.7) 狭帯域 (440 nm) 刺激によって中心窩 S-cone の感受性を求めた。順応後の 3 つの測定値の平均として、ベースライン感受性 (デシベル) を記録した。次に、被験者を 5 秒間、短波長光ストレス刺激に曝露させた。光ストレス直後に S-cone の感受性を測定し、その後も感受性がベースライン値に回復するまで測定を続けた。Macular Metrics Densitometer を用いて、網膜偏心率 0.25、0.50、1.0、1.75 度で MP 光学濃度 (MPOD) を測定した。
- 結果: ベースライン時の S-cone 感受性は平均 MPOD と有意に逆相関していた ( $p<0.01$ ,  $r^2=0.163$ )。光ストレス後の感受性喪失も平均 MPOD と有意に逆相関していた ( $p<0.01$ ,  $r^2=0.183$ )。光ストレスからの回復率は平均 MPOD と有意に正相関していた ( $p<0.01$ ,  $r^2=0.184$ )。
- 考察: MP は中心窩の S-cone 感受性に影響を及ぼすようである。MP の短波長フィルタリング特性を鑑みるに、これは予期できない所見ではない。しかし、短波長光ストレス刺激に曝露した時、S-cone 感受性がよりよく保たれ、MPOD が高いという点は興味深い。さらに、MP 値が高いほど S-cone 感受性の回復が早い。差次的な感受性喪失と回復率は、MPOD に関連して、中心窩 S-cone 感受性に対する MP の保護効果を示すと考えられ、これは、MP が加齢による S-cone 感受性喪失を遅延させる可能性と一致している。

Key ingredient: macular pigment

**O'Brien A, Leahy C, Dainty C. MacPI: objective device to measure the MPOD. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は西欧諸国における失明の主因である。AMD は重要な網膜黄斑部を破壊する進行性の難病であり、中心部の高精度の色覚が失われる。本疾患は主に 50 歳以上で発症し、米国での推定患者数は約 1 千万人、診断されていない推定患者数は 200 万人以上とされている。黄斑色素光学濃度の測定は、晩年の AMD 発症リスクの評価に有用である可能性がある。
- MacPI は、黄斑色素光学濃度を一貫して迅速かつ快適に測定する客観的スクリーニングツールであり、晩年に失明するおそれのある被験者を特定するのに用いることができる可能性がある。本装置は、個々の散乱、示差吸収、鏡映によって一貫性と正確性が担保されると考えられる。MacPI は光学的画像システムに高性能画像処理法を用いた専門ソフトウェアを搭載した装置であり、黄斑色素光学濃度 (MPOD) を測定する。本装置と高性能制御ソフトウェアによって、人間工学的な体位で MPOD を測定した後、高性能画像処理アルゴリズムを用いて患者の MPOD 特性を導き出す。MacPI による MPOD 測定所要時間はわずか数秒であり、瞳孔散大は不要である。
- 我々は、MPOD を *in vivo* 測定するシンプルかつ安価な携帯装置を開発した。その汎用性から、臨床スクリーニングのみならず、実験環境での MP の生理学的役割を確立する際にも使用可能である。

Key ingredient: macular pigment

**Meagher K, Thurnham DI, Nolan J. Optimisation of method to quantify meso-zeaxanthin. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- ルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z)、メソゼアキサンチン (MZ) の 3 種類のカロテノイドは黄斑部の健康に重要である。目下のところ、全 3 種類の定量化には液体クロマトグラフィによる分離を続けて 2 回以上行う必要がある。最初のアッセイで Z と MZ を含む複合ピークから L を分離するが、カラムから血清カロテノイドを全て除去するには 80 分以上かかる (アッセイ 1)。アッセイ 2 では、マニュアルで収集した混合 Z ピーク (混合 Z) のカロテノイドを分離する。本試験では、両アッセイの最適化を目的とした。
- 方法及び結果: サンプル処理能力を高めるため、ステップグラジエントにジクロロメタン (DCM) を取り込んでアッセイ 1 を改良した。最初の移動相はアセトニトリルとメタノール (85:15、1%トリエチルアミン含有)、L と混合 Z の 1 mL/min での滞留時間 (RT) はそれぞれ 9.58 6 分、10.37 4 分であった。内部標準はトコフェロール酢酸エステル (RT=18.7 分) であり、10%DCM を 15.5 分時に導入して溶出を促進した。27 分時に DCM (50%) を取り込んでその他全ての血清成分を除去した。30 分時に開始時の移動相を再導入し、34 分時に次のサンプルを注入した。直線勾配のキラルカラムを用いて、イソプロピルアルコール:ヘキサン (10%:90%) から開始し、組成が 5.8%:94.2%となった 35 分時に停止して、混合 Z 分画を分離した。MZ と Z はそれぞれ 14.47 5 分、16.1 分時に溶出する。
- 結論: アッセイ 1 で L と MZ が定量化され、アッセイ 2 で MZ と Z の比率が求められる。現在の方法は非常に時間がかかるため、アッセイ 1 で混合 Z のピークを求めると分画コレクターの可能性を目下検討中である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Esposti SD, Sim DA, Moreland JD, Egan CA, Robson AG. The influence of macular pigment (MP) distribution on computations of total MP in healthy subjects and in patients with macular telangiectasia (MacTel) type 2. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 目的: 黄斑部毛細血管拡張症 (MacTel) 2 型患者と健常被験者における黄斑色素 (MP) の空間分布と総算量を評価すること。
- 方法: 2 波長眼底自発蛍光 (2-AF) を用いて、患者 55 人と健常被験者 37 人の MP 光学濃度 (OD) を測定し、健常被験者 12 人からなるコホート (1 人あたり 11 網膜箇所) を対象に運動測光を実施して確認した。2-AF で得られた空間分布を評価し、それを用いて MP の総量 (OD 単位、度数の二乗) を算出した。
- 結果: MPOD の精神物理学的測定値と 2-AF 測定値との間に高い相関性が認められた (勾配=1.00,  $r=0.94$ ,  $p<0.005$ )。ブランドアルトマン解析の結果、差はほとんどみられず (バイアス=0.025、標準偏差=0.06)、大部分のデータが 95%の許容範囲内に収まっていた。健常被験者群 ( $n=37$ ) では、MPOD は中心窩でピークに達し、範囲は 0.1~0.89 であった。最も大きい MacTel 患者群 (89%) では、広範囲の中心傍でピークとなり (MPOD 中央値=0.08; 偏心率中央値=4.6)、中心窩では色素が欠如していた。MPOD が中心窩と偏心でピークを認めたのは 5%であり、健常被験者群で類似の空間分布特性が認められたのは



6%であった。中心部 20 度以内の平均総 MP 量は健常被験者（平均 5061；範囲 2138～8579）が患者（平均 3102；範囲 163～7995）より多かったが、大部分が両群で重なり合っていた。

- 結論：MacTel 2 型患者は MP の中心傍分布異常を示す。偏心 MP の総算出量はばらつき、健常被験者のそれと重なり合う。一部の MacTel 患者で MP の大量補充が認められるのは、網膜内の色素欠如と一致するというより、傍中心窩の取込み異常もしくは遠心性のずれと一致する。

Key ingredient: macular pigment

**Beirne RO. The relationship between short-wavelength-sensitive acuity and macular pigment optical density in the ageing age. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言：本試験では、加齢眼における中心窩の短波長感受性（SWS）の方向性識別鋭敏度と黄斑色素光学濃度（MPOD）の関連性について検討する。
- 方法：眼疾患がなく、眼球媒体が透明の被験者 62 人（20～71 歳）を対象に、中心窩及び S 短波長感受性錐体を孤立させた条件下にて、偏心度 12 度（鼻視野）で方向性識別鋭敏度を測定した。MPOD は、異色交照測光法に基づいた濃度計装置（MacularMetrics）を用いて中心窩からの偏心度 0.5 度で測定した。
- 結果：SWS 方向性識別鋭敏度の低下は、中心窩の加齢（ $r=-0.57$ ,  $p<0.01$ ）及び偏心度 12 度（ $r=-0.28$ ,  $p=0.03$ ）と関連していた。MPOD と年齢の関連性は有意ではなく（ $r=0.17$ ,  $p=0.18$ ）、全体の平均 MPOD は  $0.43 (\pm 0.19)$  であった。中心窩と周辺部の鋭敏度比と、低 MPOD 被験者（ $<0.4 \log \text{ units}$ 、31 人）の高齢化との間に有意な関連性が認められた（ $r=-0.46$ ,  $p=0.01$ ）。一方、中心窩と周辺部の鋭敏度比と、高 MPOD 被験者（ $>0.4 \log \text{ units}$ 、31 人）の高齢化との間には有意な関連性は認められなかった（ $r=-0.17$ ,  $p=0.35$ ）。
- 結論：本試験において MPOD と年齢との間に有意な関連性は認められなかった。全体的にみて、SWS 方向性識別鋭敏度は周辺網膜より中心窩で急速に低下した。ベースライン時の MPOD が低い（ $<0.4 \log \text{ units}$ ）被験者は、加齢に伴って、周辺網膜より中心窩の SWS 鋭敏性が失われるリスクが高いと考えられた。加齢眼における微細な中心部視機能喪失の予防・遅延化における黄斑色素の役割に関してさらなる研究が待たれる。

Key ingredient: macular pigment

**Kelly ER, van der Made S, Plat J, Haenen GRMM, Bast A, Mensink RP, Berendschot TTJM. Interrelationship between lipid metabolism and macular pigment optical density. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 目的：黄斑変性におけるルテイン補給の効果を示唆する所見が増えてきている。コレステロールを多く含む卵が、吸収を高めるのに適した媒体として浮上している。毎日の卵摂取で得られる HDL コレステロールが、黄斑色素光学濃度（MPOD）に及ぼす影響を検討する試験を実施したので、その結果を報告する。
- 方法：本二重盲検介入試験で健常被験者 100 人を 5 群のいずれかに無作為に割り付け、年齢と性別で層別して 3 か月間追跡した。第 1 群は通常の卵、第 2 群はルテイン強化卵飲料、第 3 群はルテイン強化卵を毎日摂取した。第 4 群はゼアキサンチン強化卵、第 5 群は何も摂取しなかった。飲料摂取群と対照群の盲検化は行わなかった。ベースライン時、6～7 週後、評価最終時に血清ルテイン濃度、血漿コレステロール濃度、MPOD を測定した。MPOD は、黄斑色素スクリーナー（Tinsley Ophthalmic Instruments, Redhill, Surrey）を用いた異色交照測光法で測定した。
- 結果：ベースライン特性は全 5 群ともほぼ同じであった。血漿ルテイン濃度を従属変数、食事を因子、HDL コレステロール、LDL コレステロール、週、及び週と食事の相互作用を共変数として混合モデル解析を実施したところ、食事（ルテイン強化卵  $\beta=74.3$ ； $p=0.047$ ）、週（ $\beta=2.3$ ； $p<0.001$ ）、HDL コレステロール（ $\beta=112.4$ ； $p<0.001$ ）、LDL コレステロール（ $\beta=22.1$ ； $p<0.004$ ）、食事と週の相互作用項（ルテイン強化卵飲料  $\beta=10.0$ 、ルテイン強化卵  $\beta=13.0$ ； $p<0.001$ ）に有意な影響が認められた。さらに、MPOD を従属変数、週、血漿ルテイン濃度、血漿 HDL コレステロール濃度、血漿 LDL コレステロール濃度、及び同 3 濃度の相互作用を共変数として混合モデル解析を実施したところ、週（ $\beta=-0.006$ ； $p<0.001$ ）、HDL コレステロール（ $\beta=-0.06$ ； $p=0.011$ ）、LDL コレステロール（ $\beta=-0.025$ ； $p=0.014$ ）、相互作用項（ $\beta=1.1 \times 10^{-5}$ ； $p<0.001$ ）が MPOD に有意な影響を及ぼしていた。
- 結論：以上の結果から、MPOD を高めるにはルテイン補給で血漿 HDL コレステロール濃度を高める必要があることが示唆される。

Key ingredients: lutein, HDL-cholesterol

**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 Apr 5;50(13):2541-9.**

- ルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物は、ヒト網膜の黄斑色素を形成するキサントフィルカロテノイドである。疫学的証拠から、食事、血清、黄斑におけるこれらのカロテノイドのレベル上昇が加齢黄斑変性（AMD）のリスク低下と関連のあることが示唆され、AREDS2 研究にてこの仮説の前向きな検証が行われているところである。
- ヒト黄斑へのルテインとゼアキサンチンの選択的な取り込みの基礎をなす生化学的機構についての理解が、健康と病気におけるヒト黄斑の生理学に重要な洞察をもたらす可能性がある。GSTP1 は黄斑のゼアキサンチン結合タンパク質であるが、ヒト黄斑のルテイン結合タンパク質については分からないままであった。
- 以前行ったステロイド産生急性調節ドメイン（StARD）タンパク質ファミリーのメンバーとしてのカイコルテイン結合タンパク質（CBP）の同定及びサル光受容体内節の抗 CBP 抗体による選択的標識化から、霊長類網膜のルテイン結合タンパク質を特定する重要な手がかりがもたらされた。
- 15 種類すべてのヒト StARD タンパク質と CBP の相同性をデータベース検索、ウェスタンブロット法、免疫組織化学法により解析し、我々は本報で StARD3（MLN64 としても知られる）をヒト網膜におけるルテイン結合タンパク質として同定する証拠を提示する。
- StARD3、N-62 StARD の抗体はサル黄斑網膜のすべての神経細胞に局在し、とりわけ、錐体内節と軸索でその存在が認められた。しかしながら、ミュー細胞のマーカーであるグルタミンシテターゼとは共存しないことが明らかになった。さらに、表面プラズモン共鳴（SPR）に基づく結合分析で評価したとき、組み換え StARD3 は高い親和性で（ $K(D)=0.45 \mu\text{M}$ ）選択的にルテインと結合した。
- 得られた結果から、これまで未認識であった StARD3 のルテインとの特異的相互作用が実証され、ヒト黄斑の生理学と疾病におけるその役割を探るための新たな手段がもたらされた。

Key ingredient: lutein

**Bucheli P, Vidal K, Shen L, Gu Z, Zhang C, Miller LE, Wang J. Goji berry effects on macular characteristics and plasma antioxidant levels. Optom Vis Sci. 2011 Feb;88(2):257-62. doi: 10.1097/OPX.0b013e318205a18f.**

- Goji berry (*Lycium barbarum* L.) は、その効果がヒトを対象とした良質な研究で実証はされていないものの、抗酸化剤（とりわけゼアキサンチン）の含有量の高さから視覚にもたらすベネフィットが期待されている。本研究の目的は、独自に開発したミルクベースの goji berry 処方である Lacto-Wolfberry (LWB) の連日補給が高齢被験者における黄斑特性及び血漿ゼアキサンチン濃度と抗酸化能に及ぼす影響を評価することにある。
- 無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で、65 歳から 70 歳までの健常高齢被験者が 1 日 13.7 g の LWB（ $n=75$ ）あるいはプラセボ（ $n=75$ ）いずれかの摂取を 90 日間受けた。被験者はさらに、黄斑部の色素と軟性ドレーゼンの評価のための眼科検査、及び血漿ゼアキサンチン濃度と総抗酸化能の測定のための採血を受けた。
- プラセボ群では黄斑部の色素減少と軟性ドレーゼンの蓄積が認められた一方、LWB 群では安定した状態が保たれていた。血漿ゼアキサンチン濃度、抗酸化能共に LWB 群で顕著に上昇した一方（それぞれ、26%、57%）、プラセボ群では変化が認められなかった。いずれの群においても製品関連有害事象に関する報告はなか



った。

- 全体として、90 日間の goji berry の連日補給は高齢被験者の黄斑部を色素減少と軟性ドローゼン蓄積から防止するばかりでなく、血漿ゼアキサンチン濃度と抗酸化剤濃度を上昇させることが明らかになった。しかしながら、血漿ゼアキサンチンの変化と黄斑特性の変化との間の関連性が欠如しているため、その作用機序は不明である。

Key ingredient: zeaxanthin

2010

**Bone RA, Landrum JT. Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters. Arch Biochem Biophys. 2010 Dec 1;504(1):50-5. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.019.**

- 本研究の目的は、異なる用量のルテインサプリメントが血清ルテイン濃度及び黄斑色素光学濃度 (MPOD) に及ぼす影響を評価することにある。ルテインは、ヒト黄斑色素の主要な構成成分の一つである。
- 87 人の被験者がルテイン 5、10、20 mg/日又はプラセボの摂取を 140 日間受けた。血清ルテイン濃度を HPLC により、MPOD を異色フリッカ測光 (HFP) により測定した。プラセボ群を除く群で血清ルテインは正の反応を示し、各用量群について平均化すると、線形に用量依存性を示してプラトーに達した。
- 同様に MPOD についても、平均して、用量により異なる速度で線形の上昇を示した。HFP に習熟していると思われる被験者については、MPOD 反応における変動の約 29%が血清ルテイン濃度の分数変化への線形依存性に起因している可能性がある。年齢が血清ルテインの取込み又は MPOD 反応に及ぼす有意な影響は検出されなかった。

Key ingredients: lutein esters

**Li B, Ahmed F, Bernstein PS. Studies on the singlet oxygen scavenging mechanism of human macular pigment. Arch Biochem Biophys. 2010 Dec 1;504(1):56-60.**

- 黄斑色素カロテノイドによる直接的な一重項酸素捕捉とフリーラジカル消去が、光によって誘発される酸化ストレスに及ぼすそれらカロテノイドの有益効果の主要なメカニズムであると考えられている。
- それに対応するヒト組織から得られたデータは未入手である。しかしながら、本稿で報告する研究では、死後のヒト黄斑と網膜色素上皮・脈絡膜 (RPE/choroid) における光誘発性一重項酸素の発生を測定するために電子常磁性共鳴分光法を用いた。
- 白色光照明下の RPE/choroid で一重項酸素の産生が検出されたが、黄斑組織では検出されなかった。さらに、外因性に添加した黄斑カロテノイドが RPE/choroid の一重項酸素を消去することを我々は明らかにした。
- 黄斑を構成するカロテノイドの一重項酸素消去能を溶液中で調査したとき、総濃度が同じ条件下で、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、ルテインの比が 1:1:1 からなる混合物のほうが単独のカロテノイドより一重項酸素を多く消去することが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Subczynski WK, Wisniewska A, Widomska J. Location of macular xanthophylls in the most vulnerable regions of photoreceptor outer-segment membranes. Arch Biochem Biophys. 2010 Dec 1;504(1):61-6.**

- ルテインとゼアキサンチンは霊長類の網膜の黄斑色素を構成する 2 種類の食事性カロテノイドである。別のカロテノイドにメソゼアキサンチンがあるが、このカロテノイドは網膜に存在するルテインから生成される。膜組織は、最終的にジヒドロキシル化されるこれら双極性のカロテノイド (黄斑部のキサントフィルと呼ばれる) が神経線維や光受容体外節に蓄積する可能性のある局在部位の一つである。
- 黄斑部のキサントフィルは膜表面に対して垂直に配向し、高度な溶解性と安定性を確実なものとし、膜特性に顕著な影響を及ぼしている。これらのキサントフィルは不飽和リン脂質を含有する膜領域に選択的に蓄積することから、膜組織の最も脆弱な部分に局在していることが最近明らかにされた。この位置はこれらのキサントフィルが脂質の抗酸化剤として作用する際に理想的であり、ルテインとゼアキサンチンが網膜を加齢黄斑変性から保護するメカニズムとして最も多く受け入れられている。
- 本総説では、カロテノイドと膜の相互作用について発表されたデータを検討し、さらに黄斑部のキサントフィルの特異的な配向位置がこれらカロテノイドによる眼の網膜の膜組織における保護作用を最大化しているとする我々の仮説を紹介したい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Kirby ML, Beatty S, Loane E, Akkali M, Connolly EE, Stack J, Nolan JM. A central dip in the macular pigment spatial profile is associated with age and smoking. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Dec;51(12):6722-8.**

- 本研究の目的は、特定の黄斑色素 (MP) の空間プロファイルに加齢黄斑変性 (AMD) の危険因子との関係の調査を行うことにある。
- 健常被験者 484 人の MP の空間プロファイルについて、カスタマイズした異色フリッカ測光 (cHFP) を用いて測定し、2 種類のプロファイルタイプ (典型的な指数関数的落下あるいは非定型の「中央落下」) のいずれかに分類した。AMD の危険因子に関するデータについては、一般健康状態と生活習慣についての調査票を用いて入手した。食事、血清中のルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) の濃度についても測定した。
- 「中央落下」型の MP の空間プロファイルは、年齢の高い被験者ほど頻りに認められた。すなわち、「中央落下」型の MP の空間プロファイルを認める被験者の平均年齢が  $46.9 \pm 12$  歳 (平均値  $\pm$  標準偏差) であったのに対し、「典型的」な MP の空間プロファイルを認める被験者の平均年齢は  $41.8 \pm 12$  歳であった ( $p=0.004$ )。「中央落下」型の MP の空間プロファイルはまた、現在喫煙者においても有意に認められた ( $p=0.031$ )。さらに、中心部の MPOD (網膜偏心度:  $0.25^\circ$ ) は加齢に伴って低下したが、男性被験者についてののみ有意な低下が認められた ( $r=-0.146$ ,  $p=0.049$ )。
- 高齢者と喫煙者で認められた「中央落下」型の MP の空間プロファイルは、黄斑の色素沈着の好ましくない特徴を潜在的に示している可能性のあることが結論として考えられる。この分野におけるさらなる調査が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Loane E, Nolan JM, Beatty S. The respective relationships between lipoprotein profile, macular pigment optical density and serum concentrations of lutein and zeaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Nov;51(11):5897-905.**

- 食事性カロテノイドであるルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) はリポタンパク質と共存して血清中で輸送される。L と Z が黄斑色素 (MP) を構成している黄斑へのこれらカロテノイドの送達については十分な理解がなされていない。本研究の目的は、血清中のリポタンパク質プロファイル、MP 光学濃度 (MPOD)、血清 L・Z の間の個々の関係を調査することにある。
- 健常被験者 302 人が試験に参加した。そのうち女性被験者は 211 人 (69.9%) であった。被験者の背景と健康状態に関する詳細を記録した。分光光度法によるリポタンパク質の分析、また HPLC による L・Z 分析のために空腹時の血液サンプルを採取した。MPOD については、異色フリッカ測光を用いて測定した。
- 参加した被験者の年齢は 21 歳から 66 歳までの範囲で、平均  $48 \pm 11$  歳 (平均値  $\pm$  SD) であった。血清 L 濃度と血清コレステロール濃度及び血清 HDL 濃度との間には統計上有意な正の相関が認められたが (それぞれ、 $r=0.239$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.324$ ,  $p<0.001$ )、血清 LDL 濃度とはそのような相関は認められなかった

( $r=0.095$ ,  $p<0.101$ )。血清トリアシルグリセロール濃度と総 MPOD との間には統計上有意であるが逆の相関関係が認められた ( $r=-0.118$ ,  $p=0.044$ )。MPOD と血清コレステロール濃度あるいは血清 HDL 濃度との間には有意な相関は認められなかった ( $p>0.05$ )。

- 本研究から得られた所見は、HDL が血清中の L 輸送で重要であるとする仮説と一致している。L と Z が黄斑に取り込まれる機構、血清アポリポタンパク質のプロファイルが血清から網膜へのカロテノイド送達に重要であるかについてさらに検討を進める価値がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bartlett H, Howells O, Eperjesi F. The role of macular pigment assessment in clinical practice: a review. Clin Exp Optom. 2010 Sep;93(5):300-8.**

- 黄斑色素光学濃度 (MPOD) にルテインとゼアキサンチンの補給が及ぼす影響を調査した研究と黄斑色素光学濃度を測定するために用いられた手法の信頼性を調査した研究から得られた結果の比較を行った。本総説では、異色フリッカ測光が臨床医にとって目下商業的に入手可能な唯一の手法であることから、黄斑色素光学濃度測定で同法を用いた研究に焦点を合わせた。
- 査読審査誌に発表され、黄斑色素光学濃度の測定法にルテイン and/or ゼアキサンチン and/or メソゼアキサンチンの補給が及ぼす影響について報告した論文の特定を多段階で体系的な方法によって行った。
- 24 件の研究が異色フリッカ測光を用いて MPOD 測定の再現性の調査を行っていた。そのうち 10 件の研究が再現性の係数あるいは、係数を計算し得るデータを提供しており、その数値は 0.06 から 0.58 の範囲であった。ナイーブな被験者についてのみ評価を行った再現性の最低係数は 0.08 であった。これらの数値は、良い場合で 0.08 より大きな変化が、悪い場合では 0.58 より大きな変化が臨床的に有意と考えられることを示している。6 件の研究が異色フリッカ測光で測定する黄斑色素光学濃度に 20 mg/日までのルテイン補給が及ぼす影響の評価を行っており、黄斑色素光学濃度上昇の平均は 0.025 から 0.09 の範囲であった。
- 結論として次のように考えるのが適切であろう。すなわち、個人ベースで異色フリッカ測光を用いて検出するのに充分量とされるルテイン 1 日 10 mg から 20 mg までの間の 6 か月間にわたる補給で黄斑色素光学濃度上昇を引き起す可能性は少ないと考えられる。臨床環境下の黄斑色素光学濃度測定で商業的に入手可能な異色フリッカ測光は、とりわけ再現性の数値については乏しい係数を示すようである。個々の患者への補給に応じた黄斑色素光学濃度の可能な観察のためにこのような器具の購入を検討するとき、臨床医は注意を払う必要があるであろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Nolan JM, Kenny R, O'Regan C, Cronin H, Loughman J, Connolly EE, Kearney P, Loane E, Beatty S. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: The Irish Longitudinal Study on Ageing. Ophthalmic Res. 2010;44(2):131-9.**

- 黄斑部にある「黄色の点」を構成するルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンの 3 種類のカロテノイドは黄斑色素 (MP) と呼ばれ、視機能に一定の役割を果たし、それらの光学的特性と抗酸化特性により加齢黄斑変性 (AMD) に対して防御作用を及ぼしていると考えられている。18 歳から 60 歳までの被験者に関する基準データベースから 50 歳以上の母集団を対象として MP 光学濃度 (MPOD) の比較を行うために本研究を実施した。
- 79 人の被験者をこのパイロット研究 (The Irish Longitudinal Study on Ageing: TILDA) に採用した。異色フリッカ測光により MPOD を測定した。網膜の眼底写真、生活習慣に関するデータ、一般的な健康状態に関するデータの収集も行った。
- 参加した 79 人の平均年齢は  $65 \pm 11$  歳 (平均  $\pm$  SD) であった。TILDA データにおいて、0.5 degrees で中等度であるが統計的に有意な加齢に伴う MPOD の低下が認められ ( $r=-0.251$ ,  $p=0.045$ )、さらに 18 歳から 67 歳までの被験者 462 人の基準データベースと合わせても依然として有意な低下を示した ( $r=-0.179$ ,  $p=0.000$ )。
- MPOD と年齢上昇との間に逆の相関関係が認められた。AMD の発症あるいは進行のリスクと共に黄斑色素光学濃度と年齢の関係について満足の行く調査を行うためには、より大規模のコホートにおける参加者を対象とした縦断的データが必要とされる。今回のパイロット研究はその試みの第一歩を示している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Connolly EE, Beatty S, Thurnham DI, Loughman J, Howard AN, Stack J, Nolan JM. Augmentation of macular pigment following supplementation with all three macular carotenoids: an exploratory study. Curr Eye Res. 2010 Apr;35(4):335-51.**

- 黄斑に存在するカロテノイドのメソゼアキサンチン (MZ)、ルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z) は、集散的に黄斑色素 (MP) と呼ばれている。黄斑に存在するカロテノイドからなる製剤の投与に対する血清と黄斑の反応を測定するために本研究を計画した。
- 本研究の被験者として 10 人の参加を募った [健康人 5 人、初期黄斑変性 (AMD) 患者 5 人]。MZ 7.3 mg、L 3.7 mg、Z 0.8 mg を含有する製剤を毎日、8 週間にわたり摂取するよう参加者に指示を与えた。MP 光学濃度の空間プロファイル (すなわち、0.25、0.5、1、1.75 degrees での MPOD) の測定には、カスタマイズした異色フリッカ測光を用いた。血清中の MZ、L、Z の濃度を測定するために、参加者の診察時に採血を行った。
- 補給開始 2 週間後、MZ と L の血清濃度に有意な上昇が認められた ( $p<0.05$ )。ベースライン時の血清カロテノイド分析から、全ての参加者で同じ時間に MZ の小さな溶出ピークが検出された (平均  $\pm$  SD:  $0.02 \pm 0.01$   $\mu\text{mol/L}$ )。補給開始後ちょうど 2 週間で、0.25、0.5、1 degree での MPOD と全空間プロファイルにおける平均 MPOD に有意な上昇が認められた (全て  $p<0.05$ )。ベースライン時に非定型的 MPOD 空間プロファイル (すなわち中心部の傾斜) であった 4 人の参加者 (健康人 1 人、AMD 患者 3 人) は、補給開始後 8 週間で定型的な MPOD 空間プロファイル (すなわち中心部で最高位の MPOD) となった。
- MZ、L、Z の補給後に血清中の MZ と L の有意な濃度上昇、また、補給後 2 週間に空間プロファイルを含む MPOD の有意な上昇を認めた。さらに本研究で補給前のヒト血清中に MZ の存在が認められる場合があった。また、研究で使用したカロテノイド製剤にベースライン時に非定型的プロファイルであった参加者の網膜中心部の MPOD を回復させる能力のあることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Cohen SY, Mauget-Faysse M, Oubraham H, Algan M, Conrath J, Roquet W. Impact of eating habits on macular pathology assessed by macular pigment optical density measurement. J Fr Ophtalmol. 2010 Apr;33(4):234-40.**

- 血液あるいは食品におけるルテイン、ゼアキサンチンのレベル低下は加齢黄斑変性 (AMD) のリスク上昇と関連していることが明らかにされている。食品に由来するこれらの分子は黄斑色素の構成成分である。
- 本パイロット試験の参加者を次の 4 群に分類した。(1) 年齢が 50 歳未満でドルーゼンを認める群、(2) 50 歳以上でドルーゼンを認めない群、(3) 50 歳以上でドルーゼンを認める群、(4) 50 歳以上でドルーゼンと血管新生を認める群。診察時に黄斑色素光学濃度を測定し、病状と食習慣に関する情報の収集を行った。
- 食習慣を考慮に入れて黄斑色素光学濃度を評価したところ、1 群の参加者では、1 日の野菜・果物の摂取が 5 ポーション未満、1 週間のキャベツ、ブロッコリ、ペッパー、トウモロコシ、ホウレンソウが 2 ポーション未満の場合に黄斑色素が低下した。3、4 群では、フードサプリメントの摂取が光学濃度上昇と関連を示した。4 群の参加者の 58.5% がフードサプリメントを消費していた。
- 食習慣を考慮に入れ MPS 9000 QuantifEYE で測定した平均光学濃度の解析から、フードサプリメントの摂取はドルーゼンあるいはドルーゼンと血管新生を認める 50 歳以上の参加者の光学濃度に影響を及ぼすことが確認できた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Vishwanathan R, Goodrow-Kotyla EF, Wooten BR, Wilson TA, Nicolosi RJ. Consumption of 2 and 4 egg yolks/d for 5 wk increases macular pigment concentrations in older adults with low macular pigment taking cholesterol-lowering statins. Am J Clin Nutr. 2009 Nov;90(5):1272-9.**

- ルテインとゼアキサンチンには、それらの光酸化に対する黄斑色素としての役割から、萎縮型加齢黄斑変性（AMD）のリスクを低減する可能性がある。本研究の目的は、コレステロール降下剤を服用している高齢者による 1 日 2 個ないしは 4 個の卵黄消費に対する血清ルテイン・ゼアキサンチン濃度と網膜偏光度（MPOD）の反応を評価することにある。
- ベースライン時と 2 回の介入の間に鶏卵を消費しない期間を 4 週間設け、被験者は最初の 5 週間で卵黄 2 個/日、次の 5 週間で卵黄 4 個/日を含有する食事の摂取をそれぞれ受けた。
- 卵黄消費による MPOD (n=37) の変化はベースライン時の MPOD と逆の相関関係にあることが明らかになった ( $p < 0.05$ )。ベースライン時で MPOD が低かった被験者で (MPOD が 0.25 degrees で 0.5 以下、0.5 degrees で 0.4 以下、1 degree で 0.35 以下の場合とする)、卵黄 4 個/日の消費により 3 種類の網膜偏光度において 50%までの MPOD 上昇が認められた。また、卵黄 2 個/日の消費により MPOD が 0.5 degrees で 31%上昇した ( $p = 0.059$ )。
- 卵黄 2 個/日、4 個/日をそれぞれ消費した後の血清ゼアキサンチン濃度 (n=52) の上昇率 36%、82%と比較して ( $p < 0.001$ )、血清ルテイン濃度は 16%、24%の上昇にすぎなかった ( $p < 0.05$ )。卵黄 2、4 個/日の消費後に血清 HDL コレステロールが 5%上昇したが ( $p < 0.05$ )、血清 LDL コレステロールはいずれの卵黄消費においても変化を及ぼさなかった。
- 1 日 4 個、5 週間の卵黄消費、場合によって 2 個の消費は、MPOD 低値の高齢者における黄斑の健康に有益であった。本研究で調査対象となった集団（その殆どがコレステロール降下剤のスタチン製剤を服用していた）の血清 HDL コレステロールは、LDL コレステロール上昇を伴うことなく上昇した。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**van der Veen RL, Ostendorf S, Hendrikse F, Berendschot TT. Macular pigment optical density relates to foveal thickness. Eur J Ophthalmol. 2009 Sep-Oct;19(5):836-41.**

- 黄斑色素はルテインとゼアキサンチンの 2 種類の食源性カロテノイドから構成されており、主に網膜の神経線維層と神経節細胞層に存在し、中心窩でピーク濃度に達することが明らかにされている。黄斑色素は青色光フィルターと抗酸化剤として機能していると考えられていることから、加齢黄斑変性の病因に役割を果たしていると考えられる障害作用から網膜を保護している可能性がある。本研究の目的は中心窩の黄斑色素光学濃度（MPOD）と中心窩網膜厚との間で示唆されている正の関係を調査することにある。
- マーストリヒト大学（オランダ）で募集した 40 人の健康白人被験者（男性 5 人、女性 35 人）の右眼の MPOD と中心窩厚を測定した。被験者の平均年齢は  $24.4 \pm 8.7$  歳であった。MPOD は異色プリムカ測光（HFP）の新しい方法を用いて測定し、被験者は従来の点滅運動を最小化する代わりに点滅を検出しなくてはならなかった。中心窩厚のパラメータは光学的干渉断層検査（OCT 3）を用いて得た。
- MPOD と中心窩厚の間に有意な正の相関が認められた ( $r = 0.359$ ,  $p = 0.027$ )。さらに、中心窩厚と中心窩の幅との間に有意な負の相関も認められた ( $r = -0.558$ ,  $p < 0.001$ )。
- 本研究から得られたデータによって、以前に示唆された MPOD と中心窩厚の間に存在する有意な正の相関が確認された。中心窩厚と中心窩の幅との間で観察された負の関係は OCT での偏心走査によって説明することが可能である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Moeller SM, Voland R, Sarto GE, Gobel VL, Streicher SL, Mares JA. Women's Health Initiative diet intervention did not increase macular pigment optical density in an ancillary study of a subsample of the Women's Health Initiative. J Nutr. 2009 Sep;139(9):1692-9.**

- 黄斑色素光学濃度から明らかにされているように、網膜黄斑部にはルテインとゼアキサンチンの存在が認められている。野菜・果物を豊富に含む低脂肪食の長期利用（8 年より長い）が黄斑部のルテインとゼアキサンチンの濃度に及ぼす影響について本研究で検討を行った。
- 平均 8.5 年間 Wisconsin マジソン州の施設で行われた Women's Health Initiative (WHI) において、7~18 ヶ月間（平均 12 ヶ月間）より前に食事介入を受けた 60~87 歳までの女性 (n=158) と WHI の比較群 (n=236) を対象に、異色交照測光法で測定した黄斑色素光学濃度について比較検討した。
- 食事介入群の女性は、比較群の女性より野菜・果物の消費が多く（それぞれ、 $6.1 \pm 0.2$ 、 $4.6 \pm 0.2$  サービング/日 (mean  $\pm$  SEM);  $p < 0.0001$ )、また食品、サプリメントからのルテインとゼアキサンチンの摂取量も高いことが明らかになった（それぞれ、 $2.7 \pm 0.2$ 、 $2.1 \pm 0.1$  mg/日;  $p = 0.0003$ )。黄斑色素光学濃度は介入群 ( $0.36 \pm 0.02$  unit) と比較群 ( $0.35 \pm 0.01$  unit) で差異は認められなかったが、ルテインとゼアキサンチンの消費が最高五分位（平均 6.4 mg/日）の女性は最低五分位（1.1 mg/日）の女性より高くなる傾向を示した (11%;  $p = 0.11$ )。
- WHI のサブグループで食事介入に参加した女性における野菜・果物の消費量増加は、本サンプルに存在する他の食事条件を考慮すると、網膜のカロテノイドの平均濃度を変化させるのに十分な程度ではなかった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Nakajima Y, Shimazawa M, Otsubo K, Ishibashi T, Hara H. Zeaxanthin, a retinal carotenoid, protects retinal cells against oxidative stress. Curr Eye Res. 2009 Apr;34(4):311-8.**

- ヒト網膜に存在する黄斑色素を構成している主要なカロテノイド色素のゼアキサンチンが網膜細胞の損傷に対して神経保護作用を及ぼすか調査することが本研究の目的である。
- 生体外培養した網膜神経節細胞（RGC）のうち、ウイルスの E1A でトランスフォームしたラット細胞株の一つである RGC-5 を試験に用いた。細胞の損傷は、過酸化水素（ $H_2O_2$ ）の 24 時間曝露あるいは血清除去のいずれかによって誘発した。細胞生存率は、テトラゾリウム塩（WST-8）を用いて測定した。ゼアキサンチンが  $H_2O_2$ 、スーパーオキシドアニオンラジカル（ $O_2^-$ ）、ヒドロキシラジカル（HO $\cdot$ ）を捕捉する能力は、活性酸素種（ROS）感受性プローブの一つである CM-H2DCFDA によるフリーラジカル捕捉能の検査法を用いて測定した。
- RGC-5 細胞培養に 0.1、10、1  $\mu$ M のゼアキサンチンを添加したとき、 $H_2O_2$ 、 $O_2^-$ 、HO $\cdot$  で誘発したフリーラジカルをそれぞれ捕捉した。さらに、1  $\mu$ M のゼアキサンチンによる前処理により、スタウロスポリンで誘発した細胞間のラジカルの捕捉が可能であった。ゼアキサンチンはまた、 $H_2O_2$  あるいは血清除去によって誘発される神経毒性を抑制し、さらに  $H_2O_2$  あるいは血清除去によって誘発される細胞間のラジカルを捕捉した。
- ゼアキサンチンは、酸化ストレスによって誘発される網膜細胞損傷に対して効果的な防護作用を及ぼすことが結果から示唆される。

Key ingredient: zeaxanthin

2008

**van de Kraats J, Kanis MJ, Genders SW, van Norren D. Lutein and zeaxanthin measured separately in the living human retina with fundus reflectometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Dec;49(12):5568-73.**

- ルテイン（L）とゼアキサンチン（Z）は黄斑色素（MP）の基本となる構成成分である。本研究の目的は *in vivo* でヒト網膜中の L と Z の光学濃度を個別に測定

することにある。

- 23 人の被験者（グループ 1）を対象に、改良を加えた黄斑色素反射測定器によって偏心率 0、1、2、4、8 degrees における眼底の分光反射率を計測した。L と Z の僅かに異なる吸収スペクトルを用いて、モデルの L（LOD）と Z（ZOD）の光学濃度を発生させた。他の 3 人の被験者（グループ 2）はゼアキサントリン 20 mg/日の摂取を 6 か月間受け、ほぼ毎月の測定を 18 か月間受けた。
- グループ 1 の平均 LOD は  $0.200 \pm 0.061$ （範囲: 0.085~0.305）、平均 ZOD は  $0.494 \pm 0.169$ （0.169~0.806）で、Z の割合 [ZOD/(LOD+ZOD)] は平均で 0.71 となった。ZOD は周辺部に向かうにつれ LOD よりも急速に低下し、8 degrees での測定結果はそれぞれ 0.044、0.010（Z の割合: 0.18）であった。グループ 2 におけるゼアキサントリン補給は ZOD の顕著な上昇を引き起したが、LOD の変化はないか僅かなものであった。ZOD は補給後 10 か月の全ての被験者でさらに上昇を示した。
- LOD と ZOD は異なる空間プロファイルを示し、これによりスケーリングファクタは別として *in vitro* の文献データとの類似性が明らかになった。Z の補給は LOD 低下と ZOD 上昇を引き起した。L と Z の光学濃度は *in vivo* で眼底反射率により評価することが可能であり、それが網膜疾患において推定される L と Z の保護的役割を調査する新たな方法となり得ることが以上の結果から強く示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**During A, Doraiswamy S, Harrison EH. Xanthophylls are preferentially taken up compared with (beta)-carotene by retinal cells via a SRBI-dependent mechanism. J Lipid Res. 2008 Aug;49(8):1715-24.**

- カロテノイド類 [キサントフィル類と β-カロテン (beta-C)] が網膜色素上皮 (RPE) 細胞によって吸収されるメカニズムを調査するのが本研究の目的である。調査にはヒト RPE 由来細胞株 ARPE-19 を用いた。
- ARPE-19 細胞を完全分化させた後（7~9 週間）、キサントフィル類のルテイン (LUT) とゼアキサントリン (ZEA) は beta-C より 2 倍まで高く吸収された ( $p < 0.05$ )。9 週間目に beta-C、LUT、ZEA の細胞取込みは、それぞれ 1.6%、2.5%、3.2% となった。カロテノイドを Tween 40、あるいは Caco-2 細胞で産生させた「カロミクロン」のいずれかによって導入しても、取込みの程度は同等であった。
- 分化した ARPE-19 細胞は、検出可能な beta-C 15,15'-oxygenase 活性あるいは外因性 beta-C からビタミン A への変換のいずれも示さなかった。クラスター決定因子 36 (CD36) とクラス B スカベンジャー受容体タイプ I (SR-BI) といった脂質の輸送体に対する特異抗体を用いた場合、beta-C と ZEA の細胞取込みは抗 SR-BI で顕著に減少したが（40~60%）、抗 CD36 ではそのような減少は認められなかった。SR-BI の短鎖干渉 RNA (small interfering RNA transfection) は SR-BI タンパク質発現の著しいノックダウンを引き起し（約 90%）、beta-C と ZEA の吸収をそれぞれ 51%、87% 減少させた。
- RPE 細胞は特定のカロテンよりもキサントフィル類を優先的に吸収し、そのプロセスは ZEA については完全に、beta-C については部分的に SR-BI 依存性のようであることを本データは示している。このメカニズムは、網膜黄斑部におけるキサントフィル類の優先的な蓄積について部分的に説明している可能性がある。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. Am J Clin Nutr. 2008 May;87(5):1521-9.**

- ルテインとドコサヘキサエン酸 (DHA) は加齢黄斑変性 (AMD) に対して防御作用を及ぼしている可能性がある。ルテインは黄斑色素を構成する成分の一つであり、DHA は網膜にその存在が見出される。この 4 か月間の試験は、ルテイン (12 mg/日) と DHA (800 mg/日) が血清濃度と黄斑色素光学濃度 (MPOD) に及ぼす影響を調査するのを目的に行った。
- 60 歳から 80 歳まで 49 人の女性をプラセボ群、DHA 補給群、ルテイン補給群、ルテイン + DHA 補給群のいずれかに無作為に割り付けた。ベースライン時、2 か月後、4 か月後に血清中のルテインと DHA を分析した。MPOD については、耳側の網膜偏心率 0.4、1.5、3、5 degrees でベースライン時と 4 か月後に測定を行った。4 か月後に血清中のリポタンパク質を分析した。
- 血清ルテインと MPOD について、ルテイン補給と DHA 補給の間に相互作用は存在しなかった。血清中の DHA 反応については、ルテイン補給、DHA 補給、月数との相互作用が有意に認められた ( $p < 0.05$ )。ルテイン群では、血清ルテインがベースライン時から 2、4 か月後に、MPOD が 3.0 degrees で上昇した ( $p < 0.001$ , 0.01)。DHA 群では、血清 DHA が 2、4 か月後に、MPOD が 0.4 degrees で上昇した ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.05$ )。
- ルテイン + DHA 群では、血清ルテイン + DHA が 2、4 か月後に、MPOD が 0.4、1.5、3 degrees で上昇した ( $p < 0.01$ ;  $p = 0.06$ , 0.08, 0.09)。プラセボにおけるリポタンパク質のサブフラクションからの差は、ルテイン + DHA 群（4 か月後）で最大となった。
- ルテイン補給は MPOD を偏心性に上昇させ、DHA は中心領域での上昇を引き起した。これらの結果はリポタンパク質の変化に起因している可能性がある。ルテインと DHA の摂取は加齢黄斑変性予防の一助となる可能性がある。

Key ingredients: lutein, DHA

**Nolan JM, Stringham JM, Beatty S, Snodderly DM. Spatial profile of macular pigment and its relationship to foveal architecture. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 May;49(5):2134-42.**

- 黄斑色素 (MP) は、ルテイン、ゼアキサントリンの 2 種類の食事性カロテノイドと網膜から生成されるカロテノイドであるメソゼアキサントリンから構成されている。黄斑色素の光学濃度のピーク、空間プロファイル、横方向の範囲には大きな相互主観的な変動がみられ、中心窩の構造がこのような変動性に一定の役割を果たしている可能性が示唆されている。本研究は、黄斑色素の空間プロファイルと中心窩構造の関係を調査した初めての研究である。
- 60 人の健常者が試験に参加した（うち 1 人は最終的に除外された）。黄斑色素光学濃度 (MPOD) の空間プロファイルは、カスタマイズした異色交照測光法 (cHFP) によって測定した。黄斑厚を示す高解像度の図は、光干渉断層画像診断法によって得た。次の 4 種類のパラメータについて分析を行った。すなわち、(1) 6 種類のラジアル走査が交差する点における最小中心窩厚 (MFT)、(2) 中心窩の中心 1 mm で平均した中心窩厚 (CFT)、(3) 網膜神経線維層を欠いた領域で特定した中心窩の幅、(4) 頂点から頂点までを測定した中心窩の幅。ライフスタイルと視覚に関する情報はアンケートによって得た。
- 偏心率が 0.25 degrees のときの MPOD は  $0.49 \pm 0.23$  (mean  $\pm$  SD)、0.5 degrees では  $0.41 \pm 0.21$  であった。一次減少関数は、全参加者で平均した MP プロファイルの変動の殆どを占めていた ( $r(2) = 0.99$ )。0.25 degrees で測定した MPOD は、全試験群における中心窩厚の両方の指標と関係していなかった ( $r = 0.03$ ,  $p = 0.81$ ;  $r = -0.08$ ,  $p = 0.57$ )。同様に 0.5 degrees で測定した MPOD も、全試験群における中心窩厚と関連していなかった ( $r = 0.12$ ,  $p = 0.36$ ;  $r = -0.05$ ,  $p = 0.71$ )。
- 非白人系参加者について個別に分析を行ったところ、0.25 degrees の MPOD と MFT との間に正の関係が有意に認められたもの ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.01$ )、CFT とは依然関係が認められなかった ( $r = 0.20$ ,  $p = 0.41$ )。同じく非白人系参加者において、0.5 degrees の MPOD と MFT の間には正の関係が有意に認められた ( $r = 0.68$ ;  $p < 0.01$ )、またしても CFT との関係は認められなかった ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.32$ )。
- 白人参加者における MPOD といずれの中心窩厚の指標との間にも有意な関係は認められなかった。全試験群において、中心窩の幅と全中心窩領域で平均した MPOD との間及び中心窩の幅と全中心窩領域で積算した MP との間において正の関係が有意に認められた ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ )。
- 中心窩の MP は全試験群で中心窩の幅と正の関係が有意に認められた。この関係は、より広い幅の中心窩におけるより長い錐体軸 (ヘンレ線維) によって決まる可能性がある。MPOD は白人参加者における中心窩厚とは関係しないようである。しかしながら、非白人参加者において、MFT と偏心率 0.25、0.5 degrees の MPOD との間には正の関係が認められ、他の個人的特徴が MPOD と網膜厚の関係を修飾していることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**LaRowe TL, Mares JA, Snodderly DM, Klein ML, Wooten BR, Chappell R. Macular pigment density and age-related maculopathy in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study. An ancillary study of the women's health initiative. Ophthalmology. 2008 May;115(5):876-883.e1.**

- 本横断研究は、中等度の加齢黄斑変性 (AMD) と食事由来のルテインとゼアキサンチンから構成される黄斑色素光学濃度 (MPOD) との関連について調査するの目的である。
- Women's Health Initiative の付随研究の一つである Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study に参加している 54 歳から 86 歳までの女性 2,005 人のうち 1,698 人を研究対象とした。MPOD は異性交照測光法により非侵襲的に測定した。また、AMD の発生を記録するために眼底写真を撮影した。中等度 AMD (n=305)、2 種類のサブタイプの大きなドルーゼン (n=233)、色素異常 (n=157) を主要な評価項目とした。
- 共変量を調整した後、MPOD の第 1 五分位 (n=340) に対する第 5 五分位 (Q) (n=339) における女性のオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) は、それぞれ 1.4 と 0.9~2.1 であった。
- 慢性疾患の既往歴のために食事が不安定であった女性、サプリメントを最近使用し始めた可能性のある女性を除外した後、逆の関連が認められたが (Q1 に対する Q2-5 のオッズ比: 0.8; 95% CI: 0.5~1.2)、その関連は依然として非有意のままであった。関連性についてはまた、中高年女性 (54~69 歳) と高齢女性 (70 歳以上) との間でも差異が認められたが (p 相互作用: 0.09)、不安定な食事を取っている可能性のある女性を除外した後その程度は小さくなった。
- 調整 OR (95% CI) は MPOD の Q1 に対する Q2-5 の中高年女性 (n=516) における中等度 AMD で 0.5 (0.3~1.0; p=0.08)、高齢女性 (n=422) における中等度 AMD で 1.0 (0.5~2.0; p=0.90) であった。
- MPOD は AMD と横断的に関連していなかった。年齢群間の関係と食事内容がより安定している可能性のある女性のサブグループにおける関係の不一致から、横断的関係がバイアスを受けている可能性が示唆され、これらの関係について前向きに調査する必要性が強調されている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**During A, Doraiswamy S, Harrison EH. Xanthophylls are preferentially taken up compared with beta-carotene by retinal cells via a SRBI-dependent mechanism. J Lipid Res. 2008 Aug;49(8):1715-24.**

- 本研究の目的は、カロテノイド (キサントフィル対 ss-carotene) が網膜色素上皮 (RPE) 細胞に吸収されるメカニズムを調査することにある。
- ヒト RPE 細胞系の ARPE-19 を用いた。ARPE-19 細胞が最大に分化したとき (7~9 週間)、キサントフィル類に属するカロテノイド、ルテインとゼアキサンチンは ss-carotene よりも 2 倍高吸収された (p<0.05)。9 週間目の ss-carotene、ルテイン、ゼアキサンチンの細胞吸収は、それぞれ 1.6%、2.5%、3.2% であった。
- カロテノイドを Tween40 あるいは Caco-2 細胞で産生させた「カイロミクロン」のいずれかで供給したとき同様の吸収度が観察された。分化した ARPE-19 細胞は検出可能な ss-carotene 15,15'-oxygenase 活性を呈さず、また外因性の ss-carotene をビタミン A に変換しなかった。
- 脂質輸送体の CD36 と SR-BI に対する特異抗体を用いたとき、細胞の ss-carotene とゼアキサンチンの吸収は抗 SR-BI 抗体によって有意に減少したが (40~60%)、抗 CD36 抗体による減少は認められなかった。SR-BI の siRNA 形質転換は SR-BI タンパク質発現の顕著なノックダウン (破壊) をもたらし (約 90%)、結果的に ss-carotene とゼアキサンチンの吸収をそれぞれ 51% と 87% 減少させた。
- 従って、RPE 細胞はゼアキサンチンについては完全に、ss-carotene については部分的に SR-BI 依存性と思われるプロセスによって、カロテンよりもキサントフィルを優先的に取り込むことを本研究から得られたデータは明らかにしている。このメカニズムは網膜黄斑部におけるキサントフィル類のカロテノイドの優先的な蓄積を部分的に説明している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, ss-carotene

**Sharifzadeh M, Zhao DY, Bernstein PS, Gellermann W. Resonance Raman imaging of macular pigment distributions in the human retina. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2008 Apr;25(4):947-57.**

- ヒト生体の眼組織における黄斑色素 (MP) の共鳴ラマンイメージング (RRI) について述べたい。MP は抗酸化作用を有するカロテノイド化合物のルテインとゼアキサンチンから構成される。MP は一般に健康人の周辺網膜よりも黄斑部に高濃度に存在し、このような重要な中心域を加齢黄斑変性から保護していると考えられている。
- RRI にはヒト網膜においてばらつきのある MP の空間分布を定量化、画像化する能力があることを実証した。MP 分子のレーザー励起 (488 nm) と網膜から発せられる光のカメラによる逐次検出 (MP の最も強いラマンピーク位置とオフピーク位置) を用いて、曝露毎 1 秒の何分の 1 以内に 50 μm 未満の解像度で MP の RRI マップを得ることができた。
- RRI による画像化は瞳孔拡張することなしに実施することができ、ヒト被験者における MP 分布のための極めて分子特異性の高い診断的画像化法を提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Loane E, Nolan JM, O'Donovan O, Bhosale P, Bernstein PS, Beatty S. Transport and retinal capture of lutein and zeaxanthin with reference to age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2008 Jan-Feb;53(1):68-81.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は西側社会の高齢者の人口集団における非可逆性失明の最も一般的な原因とされている。本疾患の原因と発現機序は依然として不明である。しかしながら、ルテインとゼアキサンチンのような黄斑色素を構成するカロテノイドが pre-receptor level での青色光のフィルタアウト、あるいはフリーラジカルの消去によって AMD に対する保護に重要な役割を果たしているとする仮説を裏づける証拠が増加の一途を辿っている。
- 食事性キサントフィルカロテノイドのルテインとゼアキサンチンは、血漿中のリポタンパク質によって網膜に運搬される。他のカロテノイドではなく、ルテインとゼアキサンチンの網膜における捕捉と蓄積をつかさどる生物学的機序は、まだ十分に理解されていない。これらの機序についてはまだ不明な点が残されているが、このようなカロテノイドの選択的な捕捉にはリポタンパク質あるいはアポリポタンパク質の機能とプロファイルが関連している可能性がある。
- キサントフィル結合タンパク質は、網膜におけるキサントフィルカロテノイドの捕捉に重要な役割を果たしているようである。GSTP1 の Pi isoform がゼアキサンチンに特異的に結合するタンパク質として単離されている。網膜におけるルテインの取り込みに関与する結合タンパク質はまだ解明途中にある。
- 本稿では、網膜によるルテインとゼアキサンチンの捕捉、蓄積、安定化に関与するメカニズム及び血清中のそれらの運搬に関与するプロセスに関連した文献の検討を行いたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2007**

**Thurnham DI. Macular zeaxanthins and lutein - a review of dietary sources and bioavailability and some relationships with macular pigment optical density and age-related macular disease. Nutr Res Rev. 2007 Dec;20(2):163-79.**

- 人体の中で網膜は、3 種類のキサントフィルカロテノイド、すなわち 3R,3'R-zeaxanthin (ゼアキサンチン)、メソゼアキサンチン (MZ)、ルテインを含んでいる点で特異的な存在といえる。ヒトはルテインを 1 日 1~3 mg 消費している。また、食事のルテインとゼアキサンチンの比は約 5:1 である。キサントフィル色素は野菜・果物に広範囲に存在するが、MZ はエビの甲皮や魚の鱗といった僅かな食物にしか存在しない。食事における異なるキサントフィル量にもかかわらず、ゼアキサンチンと MZ は

眼組織にほぼ同量存在し、これらを合わせた濃度はルテインの濃度を超える場合がある。

- 本総説では、食事介入に対する血漿キサントフィルの反応を用いて、ゼアキサントフェンとルテインの生物利用能を評価した。多くの研究が定常状態の血漿反応を実現するために、単独あるいは複合で純粋なキサントフィル供給源を用いている。ほとんどの研究がルテインとゼアキサントフェンを用いているが、MZ を用いた研究も二件紹介する。
- 純粋なキサントフィルによる介入後の反応を食品による介入後の反応と比較した。野菜は食事性ルテインの最も豊富な供給源であることから、野菜を補給した幾つかの研究について考察を行った。
- ゼアキサントフェンの優れた供給源の一つである卵を用いた介入試験については、卵黄中のキサントフィルカロテノイドが他の食品よりも生物利用能が高い可能性があるため別個に述べる。
- MZ は過去 10 年間メキシコの養鶏用飼料に添加されるキサントフィルサプリメントの成分である。メキシコにおける卵消費状況は 1 人当たり 1 日約 1 個で、このような MZ の供給源がメキシコ人の食事摂取に及ぼす潜在的な影響について述べる。
- ヒトを対象とした MZ 含有サプリメントの補給試験から得られた極めて限られた情報から、MZ はゼアキサントフェンより吸収が劣ることが示唆される。しかしながら、食事に含まれる成分として MZ は特殊な存在で、血漿中で検出されたという報告はない。従って、体組織と平衡化するために他のキサントフィルカロテノイドより MZ のほうが長時間必要とされるなら、血漿反応は真の吸収を反映せず、ゼアキサントフェンとの競合が血漿中の MZ の相対濃度を低下させている可能性がある。
- 最後に、純粋あるいは食物起源のキサントフィル色素の長期補給が黄斑色素光学濃度に及ぼす影響を比較し、これまでの食事摂取が介入効果に及ぼす重要性について考察する。

Key ingredients: lutein, 3R,3'R-zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Bhosale P, Serban B, Zhao da Y, Bernstein PS. Identification and metabolic transformations of carotenoids in ocular tissues of the Japanese quail *Coturnix japonica*. *Biochemistry*. 2007 Aug 7;46(31):9050-7.**

- ヒトやサルと同じように、ウズラ (*Coturnix japonica*) の網膜にもルテイン [(3R,3'R,6'R)-beta,epsilon-carotene-3,3'-diol] とゼアキサントフェン [(3R,3'R)-beta,beta-carotene-3,3'-diolと(3R,3'S-meso)-beta,beta-carotene-3,3'-diolの混合物] の存在が相当量認められている。このことが、黄斑部の存在するこれらの重要なカロテノイドの代謝による変換を研究するうえで、ウズラの網膜を優れた非霊長類性の小動物モデルにしている。これらのカロテノイドは、加齢黄斑変性 (AMD) でみられるような光誘導性の酸化傷害に対する保護に不可欠な役割を果たしていると考えられている。
- 本研究で我々は、ウズラの網膜に存在するカロテノイド配列を質量スペクトル検出器とフォトダイオードアレイ検出器を直列に結合した C30 HPLC を用いて初めて同定した。食事性ルテイン (2.1%) とゼアキサントフェン (11.8%) 以外に、主要なカロテノイドとして、adonirubin (5.4%)、3'-oxolutein (3.8%)、メソゼアキサントフェン (3.0%)、アスタキサントフェン (28.2%)、galloxanthin (12.2%)、 $\epsilon,\epsilon$ -carotene (18.5%)、 $\beta$ -apo-2'-carotenol (9.5%) を同定した。
- 次に、ジウテリウムで標識したルテインとゼアキサントフェンを血清と眼組織に存在するこれら 2 種類の色素の薬物動態と代謝変換を調査するためのサプリメントとして用いた。また、眼組織中に存在する標識したカロテノイドを、HPLC と組み合わせた質量分析法と非侵襲性の共鳴ラマン分光法の両方を用いて検出し、定量化した。
- 結果から、食事性ゼアキサントフェンは、3'-oxolutein、 $\beta$ -apo-2'-carotenol、adonirubin、アスタキサントフェン、galloxanthin、 $\epsilon,\epsilon$ -carotene の前駆物質であるのに対し、食事性ルテインはメソゼアキサントフェンの前駆物質であることが示された。また、血清から眼組織への取込み、カロテノイド吸収、運搬に関する薬物動態パターンは、ヒトでの殆どの臨床試験で観測されたパターンと類似していることも研究から明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, 3'-oxolutein, beta-apo-2'-carotenol, adonirubin, astaxanthin, galloxanthin,  $\epsilon,\epsilon$ -carotene, meso-zeaxanthin

**Bhosale P, Zhao da Y, Serban B, Bernstein PS. Identification of 3-methoxyzeaxanthin as a novel age-related carotenoid metabolite in the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Apr;48(4):1435-40.**

- キサントフィル類に属するカロテノイドのルテインとゼアキサントフェンは、それらの主要な代謝物であるメソゼアキサントフェンと 3'-oxolutein と共にヒト黄斑部に高濃度存在している。これら 2 種類の代謝物以外にも、同定されていない代謝物がまだ存在する。
- 加齢に伴って増加する新たなキサントフィル代謝物を同定、定量化するために高感度 HPLC 質量分析法を用いた。眼疾患を認めないドナーの眼組織の黄斑 (直径 4 mm) を地域のアイバンクから入手し、各組織サンプル中のカロテノイド抽出物を分析した。
- 3'-oxolutein とメソゼアキサントフェンに加え、比較的非極性のゼアキサントフェン誘導体が  $m/z$  582.5 で確認された。スペクトル特性は食事性ゼアキサントフェンのそれと類似していた。この化合物は 3-methoxyzeaxanthin (3-MZ) として同定された。3-MZ は加齢に伴って増加し ( $p < 0.001$ )、周辺部網膜あるいは非網膜組織では検出不可能であった。
- 高齢ドナーの黄斑で同定された 3-MZ は、カロテノイドの O-メチル化が老化と加齢性眼疾患のバイオマーカーである可能性を示している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, 3'-oxolutein, 3-methoxyzeaxanthin

**Santocono M, Zurria M, Berrettini M, Fedeli D, Falcioni G. Lutein, zeaxanthin and astaxanthin protect against DNA damage in SK-N-SH human neuroblastoma cells induced by reactive nitrogen species. *J Photochem Photobiol B*. 2007 Jul 27;88(1):1-10.**

- 種々の活性窒素酸化物 (RNOS) 供与体が引き起こす DNA 損傷からヒト神経芽細胞 SK-N-SH を保護するために発揮するヒト網膜の黄斑色素を構成する主要なカロテノイド (ルテイン、ゼアキサントフェン) の能力を評価するのが本研究の目的である。
- アスタキサントフェンはヒトの眼から単離されていないが、その構造がルテインやゼアキサントフェンと極めて近く、また UV 光に対して保護効果を示すことから、このカロテノイドも研究対象とした。
- 得られたデータから、DNA 損傷を減少させるゼアキサントフェン、ルテイン、アスタキサントフェンの能力は、用いた RNOS 供与体の種類とカロテノイド濃度に依存することが明らかになった。
- 研究対象となった全てのカロテノイドは、神経芽細胞を一酸化窒素供与体の一つである GSNO-MEE に曝露したとき、その細胞における DNA 損傷に対して保護作用を及ぼす可能性のあることが明らかになった。しかしながら、他の 2 種類の RNOS を用いたとき、異なる挙動を示した。単独のカロテノイドの存在下では (RNOS 供与なし)、DNA 損傷は生じなかった。分光光度研究の結果、試験したカロテノイドが RNOS と反応する順序は、DNA の保護効果の結果と必ずしも一致しなかった。
- 本研究から得られた結果は、ヒト網膜の黄斑色素に存在するカロテノイド活性についてさらなる情報を提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, astaxanthin

**Wenzel AJ, Sheehan JP, Gerweck C, Stringham JM, Fuld K, Curran-Celentano J. Macular pigment optical density at four retinal loci during 120 days of lutein supplementation. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2007 Jul;27(4):329-35.**

- ルテインとゼアキサントフェンの消費量増加は、何人かのヒトの黄斑色素光学濃度 (MPOD) を上昇させることが明らかにされている。殆どの介入では、不規則の MPOD 測定か単一網膜部位での MPOD 測定のいずれかが行われている。
- 本研究の目的は、ルテインによる介入中、網膜の 4 か所の部位における MPOD の急性変化を測定することである。120 日間にわたり、3 人の参加者が 1 日 30 mg のルテインと 2.7 mg のゼアキサントフェンを含むサプリメントの摂取を受けた。週に 3 回あるいは 4 回、MPOD を 20'、30'、60'、120' の偏心度で異色交照測光法により測定した。ベースライン時及び 30 日間隔で採取した血液サンプルにおける血清カロテノイド濃度を測定するために HPLC を用いた。



- 最も中心に近い2カ所の部位のMPODが3人の参加者全員で有意に上昇し、平均量の変化は偏心度20'で約0.09 log、30'で約0.08 logであった。偏心度が60'では2人、120'では1人の参加者でMPODが有意に上昇した。MPODの上昇は、処置終了後も線形に続くようである。参加者3人全員の光学濃度感度は基準領域で線形に減少した。血清中のルテインとゼアキサンチンはベースライン時から上昇を続け、補給30日後にピーク濃度に達した。
- MPODの変化は、カロテノイドの蓄積が線形に発生し、網膜中心部に向って偏る可能性を示唆している。さらに、カロテノイドの蓄積は薬理的濃度のカロテノイドによる介入で中心窩外側に生じる可能性があり、MPODの心理物理的測定法の過少評価を招く結果となった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bone RA, Landrum JT, Cao Y, Howard AN, Alvarez-Calderon F. Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin. Nutr Metab (Lond). 2007 May 11;4:12.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は複数の危険因子によって発生する疾患で、その危険因子の多くが酸化的ストレスに関連しているようである。黄斑色素は、その抗酸化特性と光遮蔽特性によって、AMD に対して防御効果を及ぼすと考えられている。黄斑部に存在するカロテノイドであるルテインとゼアキサンチンを含んだ栄養補助食品が現れ、またつい最近、黄斑色素を構成する第三の主要なカロテノイドであるメソゼアキサンチンも加えたサプリメントが上市されている。そのようなサプリメントがヒトの黄斑色素の濃度上昇に有効であるか確認するのが本研究の目的である。
- 120 日間の補給試験の参加者のうち 10 人が主成分のメソゼアキサンチン (14.9 mg) に加え少量のルテイン (5.5 mg) とゼアキサンチン (1.4 mg) を含むジェルカプセルの摂取を受けた。9 人の参加者からなる第二の群は、プラセボのジェルカプセルの摂取を同じく 120 日間受けた。補給開始前及び補給期間中のカロテノイドの含量を測定するために、HPLC で血清サンプルを分析した。同様に、黄斑色素光学濃度も異色交照測光法 (heterochromatic flicker photometry) によって測定した。補給群とプラセボ群の間の反応に関する有意差検定は、ステューデントの t 検定を用いて行った。
- カロテノイドの補給期間中に血液サンプルを分析した結果、3 種類全てのカロテノイドの存在が明らかになった。補給を行った 10 人の参加者を対象に 460 nm で測定した黄斑色素光学濃度は、平均で 1 日  $0.59 \pm 0.079$  ミリ吸光度の割合で上昇した。この数値は、平均  $-0.17 \pm 0.42$  ミリ吸光度/日であったプラセボ群 (9 人の参加者) と有意な群間差が認められた。
- 我々は、摂取後にメソゼアキサンチンが血清中に吸収されることを始めて明らかにした。主としてメソゼアキサンチンを含むサプリメントは黄斑色素濃度の上昇において一般に有効であり、結果的に、AMD に対する防御に有用な追加物質となり得ることをデータは示している。<sup>v</sup>

Key ingredients: meso-zeaxanthin, lutein, zeaxanthin

**Trieschmann M, Beatty S, Nolan JM, Hense HW, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA Study. Exp Eye Res. 2007 Apr;84(4):718-28.**

- ルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) から構成される黄斑色素 (MP) は、網膜を光酸化的損傷から保護していると考えられている。本研究では、MP 光学濃度 (MPOD) 及び MP を構成しているカロテノイドの血清濃度に関し、L と Z 及び L・Z と共に補給される抗酸化剤に対する反応について調査した。
- 108 人の参加者から構成され [平均年齢 (±SD) : 71.5 (±7.1) 歳]、そのうち 92.6% が加齢黄斑変性 (AMD) の特徴を認める介入 (I) 群は、1 日 12 mg の L、1 mg の Z (共にエステル体)、120 mg のビタミン C、17.6 mg のビタミン E、10 mg の亜鉛、40 µg のセレンウムからなるサプリメント (Ocuvite Lutein™) の摂取を 6 か月間受けた。補給期間中と補給中止後 3 か月の間に 5 回、2 波長の自家蛍光 (AF) によって MPOD を測定した。
- 28 人の参加者から構成され [平均年齢 (±SD) : 71.0 (±8.1) 歳]、食事性補給あるいは摂取食品の調整を受けない対照 (C) 群は、ベースライン時と平均 29.4 (±9.3) 週間後に検査を受けた。ベースライン時の MPOD (0.5 degrees) の平均値 (±SD) は、I 群と C 群でそれぞれ 0.504 (±0.197) と 0.525 (±0.189) であった。補給期間中 I 群で MPOD (0.5 degrees) が統計的に有意に上昇した一方 [0.1 (±0.009) ;  $p < 0.0008$ ]、C 群では有意な上昇は認められなかった [0.03 (±0.02) ;  $p > 0.05$ ]。
- MPOD の反応に関して、補給を受けた参加者を四分位数に分けるために、検査 6 回目とベースライン (初回検査) 時における MPOD (0.5 degrees) の差を算出した。第 1 四分位 (「無反応」の四分位数) では、L・Z の血清濃度が上昇したにもかかわらず、MPOD (0.5 degrees) の上昇は認められなかった。「反応のあった」三つの四分位数における MPOD (0.5 degrees) は、最終的に同じようなプラトーに達し、第 2、第 3、第 4 四分位の光学濃度単位 (ODU) の最終平均値 (±SEM) は、それぞれ 0.59 (±0.04)、0.64 (±0.03)、0.64 (±0.03) を示した。
- ベースライン時で MPOD が低い参加者は、ベースライン値が中間あるいは高い参加者と比べて、サプリメントに応じた MPOD が劇的な上昇を示すか、あるいはまったく上昇を示さないかのいずれかになる傾向がある。他の抗酸化剤と組み合わせた 12 mg の L と 1 mg の Z の補給は、AMD に罹患した参加者を含む大部分において、偏心度 0.5 degrees での MPOD の上昇をもたらした。しかしながら、L と Z の血清濃度上昇にもかかわらず、L・Z と他の抗酸化剤の補給に応じた MPOD の増加が試験期間中検出されなかった参加者も依然として相当数存在する。
- 従って、このようなサプリメントに対する黄斑の反応の欠如は、これらのカロテノイドの腸管での不良吸収が原因ではないことが示されている。さらに、可飽和メカニズムが黄斑を構成するカロテノイドの網膜での吸収と安定化、あるいはそのいずれかに一定の役割を果たしていることが結果から示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**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 Feb 15;458(2):128-35.**

- キサントフィルのルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は黄斑部において高濃度の黄斑色素を形成している。全く同じに処方した (Actilease™) L あるいは Z (OPTISHARP™) あるいは L+Z の 10 又は 20 mg/日の用量を用いた 6~12 か月間の補給に対する黄斑色素光学濃度 (MPOD) の反応を調査した。中心窩と傍中心窩における MPOD に加え、青色光に対する感受性についても異色交照測光法 (heterochromatic flicker photometry) を用いて毎月測定した。
- HPLC で毎月分析した血清中のキサントフィルの平均濃度は 27 倍まで上昇した。MPOD は L あるいは L+Z 補給群で 15% 上昇した。Z 単独の補給は中心窩と傍中心窩で同様の色素蓄積をもたらした。MPOD の測定に混乱が生じたが、補正後に 14% の MPOD 上昇が認められた。
- キサントフィルの補給期間中、L は大部分が中心窩に蓄積するのに対し、Z は網膜のより広い領域で蓄積が認められた。このことは、網膜の健康と疾患に関連している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bhosale P, Zhao da Y, Bernstein PS. HPLC measurement of ocular carotenoid levels in human donor eyes in the lutein supplementation era. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Feb;48(2):543-9.**

- 加齢黄斑変性による失明のリスクにある人口集団において、かなりの割合の人が高用量のルテインを含んだサプリメントを消費しているが、これまでに行われた臨床試験では、補給による黄斑色素 (黄斑部を構成するカロテノイド) の中等度あるいは可変的な増加しか明らかにされていない。
- ルテイン補給が現実に関眼組織のカロテノイド濃度を変化させるかを調べるために、147 人のドナーから得た 228 の眼の黄斑部、周辺部網膜、水晶体におけるルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物の濃度を化学的に測定し、それらの結果を研究の対象とした人口集団から選んだメンバーの家族から後ろ向きに調査したサプリメントの使用歴と相関させた。地元のアイバンクから入手した、眼疾患を認めないドナーの眼から水晶体、円形に打ち抜いた黄斑部 (直径 4 mm) 及び周辺部



網膜の赤道部（直径 8 mm）について調査を行い、ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチン及び 3'-oxolutein の含量をフォトダイオードアレイ検出器と質量分析計付き HPLC で測定した。

- 48 歳以上のドナーの眼の 18%では、その母集団における残りの高齢者の平均値（23.0+12.1 ng;  $p<0.001$ ）の 3 倍に相当する異常に高い濃度のカロテノイド（66.3±15.1 ng）が黄斑部に存在していた。これらのカロテノイドの異常な高値は、水晶体と周辺部網膜でも認められた。同様の異常値は、48 歳未満のドナーでは認められなかった。このような異常値を示したドナーの殆どが、死亡前に高用量のルテイン含有サプリメントを定期的に使っていることが明らかになった。黄斑部のカロテノイド濃度が正常値の範囲内であった高齢者ドナーでは、ルテイン補給は稀であった。
- 高用量のルテイン・サプリメントを定期的に使っていた高齢者ドナーで認められた黄斑部カロテノイド濃度の異常な高値は、長期のルテイン補給により黄斑色素濃度を上昇させることが可能であるとする仮説を裏づけるものである。類似したこれらのドナーの周辺部網膜と水晶体におけるカロテノイド濃度上昇は、なぜ臨床的に黄斑色素を測定する何種類かの方法が、カロテノイドの補給試験で確認する一定の反応を検出するのに困難を生じるのかを理解する上で重要な意味をもたらすかもしれない。

Key ingredients: lutein, macular carotenoids

## 2006

**Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, Wooten BR, Johnson EJ, Chappell RJ; CAREDS Macular Pigment Study Group and Investigators. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr. 2006 Nov;84(5):1107-22.**

- 生活習慣、食事、網膜に存在するキサントフィル類のカロテノイドの健康状態にかかわる予測因子についてはまだ十分に理解されていない。網膜の黄斑部に存在するルテインとゼアキサンチンの濃度の予測因子を調査するのが本研究の目的である。
- 黄斑色素光学濃度（MPOD）は、異色交照測光法（heterochromatic flicker photometry）によって測定した。食事性ルテイン・ゼアキサンチンとの関係及び他の予測因子との関係は、53 歳から 86 歳まで 1,698 人の女性を対象に測定した。対象となった女性は、アイオワ州アイオワシティ、ウィスコンシン州マディソン、オレゴン州ポートランドで実施された Women's Health Initiative における観察的研究のコホートの構成メンバーで、2001 年から 2004 年まで Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study に参加した。
- 中心窩からの偏心度が 0.5 degrees における MPOD は、ルテインとゼアキサンチンの摂取量が最も低い五分位の女性 [ $x(\pm SD)$  : 0.31±0.21] と比べ最も高い五分位の女性（0.40±0.21）で 30%高く、また、他の予測因子について調整を行った後でも 20%高いことが明らかになった。食事からのルテイン、ゼアキサンチン、食物繊維、多価不飽和脂肪酸（エネルギーの割合）摂取量は、総合して MPOD の変動のうちの 3%を示した。低 MPOD と関連のあるウエスト周囲径の高値や糖尿病を試験施設で総合すると、さらに変動の 5%を示した。4~7 年前に採取した血清から得たルテインとゼアキサンチンの濃度をモデルに加えると、その合計は変動のうちの 12%まで増加した。
- MPOD はルテインとゼアキサンチンの食事性摂取量と直接的に関連していたが、ルテインとゼアキサンチンの吸収、分布、利用に影響を及ぼす未測定の物理的、医学的因子を反映している可能性のある血清濃度とさらに強い関連が認められた。腹部脂肪量の高値と糖尿病は低 MPOD と関連している。網膜のカロテノイドの予測因子は依然未知のままである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Wenzel AJ, Gerweck C, Barbato D, Nicolosi RJ, Handelman GJ, Curran-Celentano J. A 12-wk egg intervention increases serum zeaxanthin and macular pigment optical density in women. J Nutr. 2006 Oct;136(10):2568-73.**

- 卵黄に存在する 2 種類のカロテノイドのルテインとゼアキサンチンは網膜の黄斑部に集積し、光ストレスを減少させている可能性がある。以前行った鶏卵の介入試験で血清中のルテインとゼアキサンチンの濃度が上昇することが明らかになったが、黄斑色素のカロテノイドを測定する試験は行われていない。鶏卵の消費増加が網膜のルテインとゼアキサンチン、あるいは黄斑色素を上昇させるか調査するのが本研究の目的である。
- 24 歳から 59 歳まで 24 人の女性をカプセル（PILL 群）あるいは鶏卵（2 種類の処置のうちのいずれか）の摂取をそれぞれ 12 週間受ける群に割り付けた。PILL 群の参加者は、砂糖を充填したカプセルを 1 日 1 カプセル摂取した。1 週間に 6 個の鶏卵を消費する実験群には、卵黄中にルテインとゼアキサンチンを 331  $\mu\text{g}$ （EGG 1）あるいは 964  $\mu\text{g}$ （EGG 2）含む群を設けた。血清コレステロール、血清カロテノイド及び黄斑色素光学濃度（MPOD）をベースライン時、介入後 4、8、12 週目に測定した。
- 血清中のコレステロール濃度は EGG 1、EGG 2 いずれの群でも変化が認められなかったが、PILL 群では総コレステロール（ $p=0.04$ ）とトリグリセリド（ $p=0.02$ ）が上昇した。血清中のルテインではなくゼアキサンチンが EGG 1（ $p=0.04$ ）と EGG 2（ $p=0.01$ ）の両方の群で上昇した。同様に、MPOD も EGG 1（ $p=0.001$ ）と EGG 2（ $p=0.049$ ）で濃度上昇が認められた。
- 1 個の卵黄に含まれる総カロテノイドの量はホウレンソウのような他の供給源ほどには多くないかもしれないが、網膜での生物学的利用能は高いようである。1 週間に 6 個までの鶏卵の消費は MPOD を上昇させるのに有効な手段となる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Rodriguez-Carmona M, Kvangsakul J, Harlow JA, Köpcke W, Schalch W, Barbur JL. The effect of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision. Ophthalmol Physiol Opt. 2006 Mar;26:137-47.**

- ゼアキサンチン（Z）（OPTISHARP™）あるいはルテイン（L）の補給を受けた 24 人の 3 色型色覚の健常者を対象に色彩弁別（CD）閾値と黄斑色素光学濃度（MPOD）の空間プロファイルを測定した。
- L（10 mg/日）と Z（10 mg/日）の組合せで 6 か月間補給を行った後に測定した MPOD の空間プロファイルは、6°の偏心度においてさえ MPOD の有意な上昇を示した。この組合せによる 6 か月間の補給はまた、黄斑周囲±8°以上の偏心度において黄斑色素（MP）の分布を増加させ、結果的に中心部から±4°以上の範囲に到達する青色光のパーセンテージをほぼ均一に減少させた。MP の有意な低下は補給中止後 4 か月で認められたが、この群における MPOD プロファイルはプラセボ群よりも高値を維持し続けた。
- これらの所見は、補給期間中に認められた血漿中の L・Z 濃度の上昇、及び補給中止後 4 か月で認められた有意な低下と一致している。本研究で用いた刺激条件下において、黄青（YB）領域の色相検出の閾値は中心部から±5°以内では有意差は認められず、中心窩あるいは周辺部のいずれにおいて測定された MPOD とも相関は見出されなかった。全ての被験者で赤緑（RG）の高い感受性が（正常域内で）明らかになったが、MPOD との相関は認められなかった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2005

**Neuringer M, Johnson EJ, Leung IYF, Sandstrom MM, Barker FM, Schalch W, Snodderly DM. Macular pigment in monkeys: dietary effects on retinal biochemistry, morphology, susceptibility to light damage and macular aging. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- キサントフィルのルテインとゼアキサンチンは黄斑色素を形成し、短波長光のフィルター及び抗酸化剤としての作用によって網膜を保護している。増え続ける一連の証

拠は、これらのキサントフィルの摂取が加齢黄斑変性のリスクを減少することを示唆している。

- アカゲザルはヒトと似た網膜を有しているため、黄斑の栄養学的研究に最適なモデルを提供している。網膜疾患の徴候についてアカゲザルの大規模集団を対象に行った調査で、基礎飼料を摂取させたサル (n=250) を生後 8~18 年間キサントフィルを含有しない飼料を摂取させたサル (n=49) と比較した。キサントフィル非含有飼料群のサルは、基礎飼料群のサルより平均して 8 年早く黄斑変性の初期徴候であるドルーゼンを発現させた。
- キサントフィルの補給効果について、キサントフィルの存在を認めないサル 12 頭に精製ルテイン (L) あるいは精製ゼアキサント (Z) を 1 日 2.2 mg/kg (基礎飼料由来の約 8 倍の摂取量) を 8~16 の年齢から投与した一方、他の 6 頭にはキサントフィルを含有しない半精製飼料を継続摂取させた。黄斑色素光学濃度を 2 種類の波長による反射率測定法で連続的に評価し、血清・脂肪中のキサントフィル濃度を HPLC により 4~12 週間隔で分析した。網膜のキサントフィル濃度と形態については、補給 6~24 ヶ月後に検査した。
- L 及び Z を投与したサルの血清中の濃度は共に同じレベルまで急速に上昇し、2 週間で基礎飼料群のサルのレベルを上回り、約 10 倍の濃度で安定した。黄斑色素光学濃度はそれより遅れて上昇し、24~32 週間後に安定化した。両補給群のピーク時の差は 0.1~0.2 であった<sup>1</sup>。
- 補給期間の終わりに、網膜黄斑部の中心 4 mm の領域内における L 投与群の L 濃度と Z 投与群の Z 濃度は、基礎飼料群における L と Z の濃度に匹敵するものであったが、黄斑部の外側ではより高くなること明らかになった<sup>2</sup>。
- L を投与したサルでは、網膜サンプルにおけるキサントフィルの 40~45%がメソ-Z (3R,3'R-Z あるいは RSZ) の形で認められたのに対し、Z を投与したサルではメソ-Z は検出されなかった。この結果は食事性 L が網膜におけるメソ-Z の供給減であることを証明している。
- 網膜の形態に関する定量的評価により、正常のサルで認められる網膜色素上皮細胞の濃度の顕著なピークがキサントフィルの存在を認めないサルでは中心窩で低下することが明らかになった<sup>3</sup>。
- L あるいは Z の補給により、何頭かのサルにおける中心窩でのピークがある程度回復した。錐体と杆体の濃度は一貫した影響を受けなかった。短波長による光化学的損傷の閾値を測定するために、476 nm のコヒーレント光の段階的照射 (150 μm) を用いた。基礎飼料を摂取させたサルにおいて、閾値は黄斑色素が高濃度存在する領域の外側 (中心窩から 1.5 mm) より内側 (中心窩から 0.5 mm) で高いことが明らかになった。対照的に、黄斑色素の存在しないサルでは、中心窩における相対的な保護作用は認められなかった。閾値上エネルギー照射についてより小さな損傷範囲で測定した場合、L あるいは Z の補給によりある程度の保護作用が回復した。
- これらの所見は、ルテインとゼアキサントが慢性の加齢に関連した変性変化に加え、急性の青色光曝露から黄斑を保護するという証拠を裏付けている。

1. Neuringer M, Sandstrom MM, Johnson EJ, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:3234-43.
2. Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, Schalch W, Snodderly DM. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:679-702.
3. Leung IYF, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:3244-56.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Bhosale P, Zhao DY, Bernstein PS. Chiral HPLC-mass spectral analysis of lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin in human macula. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- ルテイン [(3R,3'R,6'R)-β,ε-carotene-3,3'-diol]、ゼアキサント [(3R,3'R)-β,β-carotene-3,3'-diol と(3R,3'S-meso)-β,β-carotene-3,3'-diol の混合物] 及びそれらの代謝物がヒト網膜中に相当量認められている。
- 化学的誘導体化を必要としない高感度のキラル HPLC-質量スペクトル法を用いて、黄斑に存在するこれら 3 種類の主要なキサントフィル類のカロテノイドとそれらの比について、異なる年齢層で測定を行った。眼に病変の認められない 170 人のドナーの黄斑サンプル (直径 4 mm) を地域のアイバンクから入手した。各組織サンプルから抽出したルテイン、ゼアキサント、メソゼアキサントの量を測定し、キサントフィル濃度との比について若齢及び高齢の群で推定した。
- メソゼアキサントのルテインに対する比は、若齢ドナー (13~43 歳) の群で 0.22±0.2、高齢ドナー (45~80 歳) の群で 0.76±0.2 であった。メソゼアキサントと食事性ゼアキサントの比は、若齢ドナー群で 0.32±0.07、高齢ドナー群で 0.72±0.08 であった。統計的に有意な差が群間で観測され (p<0.0005; n=60: 対応のない t-検定)、その差は性別とは無関係であった。他方、ゼアキサントとルテインの比は、若齢ドナー群、高齢ドナー群でそれぞれ 0.76±0.14、0.78±0.06 であった。高齢ドナーの約 5%は黄斑のカロテノイド濃度が異常に高く、母集団における平均濃度の 2~3 倍であることが明らかになった。
- これらドナーのカロテノイド濃度は水晶体でも異常な高値を示したが、周辺部網膜ではそのように高い濃度は認められなかった。同様の異常値は若齢ドナー群では認められなかった。これら高齢者で認められた異常値は、事前にルテイン含有栄養補助食品を定期的に摂取していたためであろうと推測される。高齢ドナーで認められた非食事性メソゼアキサントの相対的に高い濃度は、提案されている食事性ルテインからメソゼアキサントへの二重結合の異性化反応が、眼の加齢に伴う高レベルの酸化ストレスによって促進される可能性があることを示唆している。
- 何人かの高齢ドナーの黄斑におけるカロテノイドの異常な高値は、ルテインの補給が黄斑色素の濃度を上昇させるとする仮説を裏付けている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Schalch W, LUXEA-Study Group. One year supplementation with zeaxanthin and lutein – results of the LUXEA-Study. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) Study は、前向き無作為二重盲検プラセボ対照比較試験の設計で、単一施設で 1 年間行った予備的な研究である。DSM Nutritional Products (スイス、Kaiseraugst) で製造された化学合成品のゼアキサント (OPTISHARP™) とマリゴールドの花から得られたルテイン抽出物を共にピーズの形態で用いた。
- 試験開始に際し、92 人の参加者が、ゼアキサント (Z; 1 日用量 10 mg)、ルテイン (L; 10 mg)、ゼアキサントとルテインの組合せ (C; L 10 mg + Z 10 mg)、あるいはプラセボ (P) の摂取を 6 ヶ月間受けるために無作為に割り付けられた。これらの参加者のうち 14 人は、2 倍の用量の L か Z、あるいは従来と変わらない用量の C をさらに 6 ヶ月間摂取した。6 人の参加者は、P から C に切り替えて摂取を継続した (PC)。
- 補給期間中、血漿中の総キサントフィル (=L+Z) 濃度は、L、Z 及び総キサントフィル群において約 1 μM のプラトー・レベルで 8 倍以上上昇させた。L あるいは Z の用量を倍増した場合、プラトー・レベルはさらに上昇し、約 1.4 μM まで達した。
- ルテインとゼアキサントの血漿濃度に対する相当量の全身性の曝露は、視覚・眼あるいは全身のいずれに関する安全性のパラメーターにも不利となる影響は及ぼさなかった。さらに、測定した他の一般の血漿カロテノイドも濃度に影響は受けなかった。他方で、キサントフィル代謝物の一つである 3'dehydro-lutein の血漿濃度は、全ての群で体系的に上昇した。Z 群における 3'dehydro-lutein の濃度は、L 群で測定した数値のほぼ倍に達した (p<0.0001)。
- 多色性フリッカ光量測定器 (HCFP) によって測定した黄斑色素光学濃度 (MPOD) に関しては、L の補給が P 群と比べて全体の MPOD を統計上有意に 13% 上昇させた (p=0.035)。C 群では、12%の MPOD の上昇が認められた (p=0.066)。上昇の認められなかった Z 群では、状況が異なることが明らかになった。この群では、中心及び偏心 (対照標準) の標的について HCFP で測定した輝度は補給と平行して上昇し、色素の蓄積が網膜中心部に限定されないことを示している。このことは、色素濃度が対照標準の領域でも明らかに上昇したため、MPOD 上昇を分かりにくくした可能性がある。
- 本研究でキサントフィルの補給が相当量の全身性の曝露をもたらしたが、それにもかかわらず耐容性は良好であった。Z 群を除く全ての補給群において、中等度の MPOD 上昇が認められ、L 群では統計的に有意であることが明らかになった。
- Z の補給に対する MPOD の反応の欠如は、偏心領域での MPOD 上昇が示すように、Z のより広範囲な網膜への蓄積によって説明することができそうである。この説明が Z に特有なものであるかどうかは、立証する必要がある。しかしながら、偏心領域での上昇は確かにキサントフィルの補給を行った時に起った。これは、±4°の偏

心度で MPOD がほぼ倍加した LUXEA の PC 群から得られたデータによって明らかにされている<sup>1</sup>。さらに、最近の所見が、ルテイン補給後の $\pm 3^\circ$ と $\pm 5^\circ$ の偏心度における MPOD の統計的に有意な上昇を示している<sup>2</sup>。

1. Schalch W, Barbur J, et al. EB 2004;367.1.
2. Snodderly DM, et al. ARVO 2005;1766.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Barker FM, Neuringer M, Johnson EJ, Schalch W, Koepcke W, Snodderly DM. Dietary zeaxanthin or lutein improves foveal photo-protection from blue light in xanthophyll-free monkeys. ARVO 2005 Annual Meeting. Fort Lauderdale, Florida, May 1-5, 2005.**

- 青色光が引き起す光酸化による損傷が加齢黄斑変性の病因に関連していると考えられている。その影響は、キサントフィルのゼアキサントニン (Z) とルテイン (L) が存在しているおかげで、中心窩内で減少する可能性がある。本研究では、急性の光化学的な青色光照射に対する Z、L 補給の防護効果を評価した。
- 生涯にわたるキサントフィルを摂取せず、黄斑色素が検出されないアカゲザル 8 頭及び年齢をマッチングした対照の (基礎飼料で飼育した) 正常アカゲザル 4 頭を対象に試験を行った。アカゲザルの中心窩内 (中心から 0.5 mm (2.4°)、黄斑色素濃度のピークのちょうど手前まで) あるいは傍中心窩内 (中心から 1.5 mm (7.2°)) に 476 nm の低出力レーザー・エネルギーの段階別照射 (直径 150  $\mu$ m) を行った。次に、キサントフィルが存在しないサルに 1 日 3.9  $\mu$ mol/kg (1 頭当たり約 10~15 mg/日の L あるいは Z に相当) の用量の Z (OPTISHARP™) あるいは L を 22~28 週間摂取させ、青色光を反復照射した。
- 対照ザルの中心窩では、傍中心窩と比べて光化学的損傷の閾値が有意に上昇した ( $p=0.0050$ )。キサントフィルが存在しないサルでは中心窩と傍中心窩における閾値は低く、有意差は認められなかった ( $p=0.48$ )。すなわち、キサントフィル欠乏ザルにおける中心窩の閾値は対照ザルよりも低かったが ( $p=0.024$ )、傍中心窩の閾値については対照ザルと同じであった ( $p=0.55$ )。
- L あるいは Z の補給後、中心窩の閾値は対照ザルと比べて低いままであったが ( $p=0.0375$ )、閾値上の損傷規模は補給前と比べて有意に小さいことが明らかになった ( $p=0.0001$ )。基礎飼料で飼育したアカゲザルの黄斑色素は、傍中心窩よりも中心窩において、青色光による光化学的損傷に対する防護と関連していた。それに対して、黄斑色素欠乏ザルではそのような中心窩の保護効果は認められなかった。
- キサントフィルの存在が認められないサルに対する Z あるいは L の補給は、部分的ではあるが、中心窩の青色光に対する防護効果を統計上有意に回復させた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, Schalch W, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, III: effects of lutein or zeaxanthin supplementation on adipose tissue and retina of xanthophyll-free monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Feb;46(2):692-702.**

- キサントフィルをあらかじめ摂取させていないアカゲザルの血清、脂肪組織及び網膜のカロテノイドレベルに、ルテイン (L) あるいはゼアキサントニン (Z) の補給が及ぼす影響を調査した。
- 生後 7~16 年の 18 頭のアカゲザルに、全ての必須栄養素を含む半精製飼料を摂取させた。この飼料にはキサントフィルが含まれていなかった。6 頭ずつのサルにそれぞれ、精製ルテイン、精製ゼアキサントニンを 1 日 3.9  $\mu$ mol/kg、24~101 週間補給した。ベースライン時に加え、補給期間中 4~12 週の間隔で、脂肪組織中のカロテノイドを HPLC により測定した。試験終了時に、血清と網膜 (中心から環状に 4 mm、8 mm 及び周辺部) のカロテノイドを測定した。結果について、標準の実験食を摂取させた対照ザルから得られたデータと比較した。
- キサントフィルを含まない飼料を摂取させたサルでは、血清あるいは組織中に L も Z も存在は認められなかった。L あるいは Z の補給後、血清及び脂肪組織中の濃度は補給群で顕著な上昇を示した。L と 3R,3'S-Z (RSZ すなわちメソ Z は食事中に存在しない) の両方とも、L を補給したサルの網膜において存在が認められた。RSZ は、黄斑部 (中心から 4 mm) においてのみ存在していた。RSZ ではなくオールトランス型 Z については、Z を補給したサルの網膜において蓄積が認められた。
- L は黄斑色素の主要成分の一つである RSZ の前駆物質と考えられる。キサントフィルを含まない飼料を摂取させたサルは網膜にキサントフィルを蓄積させ、キサントフィルの吸収と変換を調査するための貴重なモデルを提供することが可能である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Stringham JM, Hammond BR Jr. Dietary lutein and zeaxanthin: possible effects on visual function. Nutr Rev. 2005 Feb;63(2):59-64.**

- ヒト血清中を循環している多数のカロテノイドのうち、眼組織全体に蓄積が認められるのはルテインとゼアキサントニンだけである。
- これらのカロテノイドは、眼のなかでも、中心窩 (臨床名では黄斑と呼ばれる) に最も高い濃度で見出される。一般に黄斑色素と呼ばれるルテインとゼアキサントニンは、高等霊長類の特殊化した視覚においてさまざまな役割を果たしている可能性がある。
- 本論文では、黄斑色素がヒトの視機能に及ぼす影響を調査した研究を概観している。これらの研究は、ルテインとゼアキサントニンだけが特異的に眼組織に集積する理由に関する知見を提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2004**

**Neuringer M, Sandstrom MM, Johnson EJ, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, I: effects of lutein or zeaxanthin supplements on serum and macular pigment in xanthophyll-free rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Sep;45(9):3234-43.**

- キサントフィルを含まない飼料で飼育したアカゲザルにルテイン (L) あるいはゼアキサントニン (Z) を摂取させ、経時的な血清カロテノイドと黄斑色素 (MP) の蓄積の変化を調査した。
- 出生から 7~16 年目まで、キサントフィルを含まない半精製飼料を 18 頭のアカゲザルに摂取させた。その後、6 頭のサルの飼料に精製 L を、また別の 6 頭のサルの飼料には精製 Z を 1 日飼料 1 kg 当たり 3.9  $\mu$ mol (2.2 mg/kg/日)、24~56 週間補給した。ベースライン時に加え、補給期間中 4~12 週の間隔で、血清カロテノイドを HPLC により、MP 濃度を二波長反射率測定法により評価した。血清カロテノイドと MP 濃度は、基礎飼料を摂取させたサルについても測定した。
- キサントフィルを含まない飼料を摂取させたサルでは、血清 L 及び Z 並びに検出可能な MP も認められなかった。補給期間中、血清 L、Z 濃度は最初の 4 週間急激に上昇し、16 週目を以降同じレベルを維持した。その濃度は両方とも、基礎飼料を摂取させたサルよりも数倍高いことが明らかになった。中心窩の MP 光学濃度のピーク値は、L、Z 両方を補給した飼料群において、24~32 週目まで比較的堅調に上昇した。基礎飼料を摂取させたサルの血中 L は、ヒト及び他の霊長類で見出される濃度よりも低いことが明らかになった。
- アカゲザルは食事性 L、Z いずれの補給に対しても反応を示し、生涯にわたるキサントフィル欠乏状態の後でさえも、血清キサントフィルや MP の濃度を上昇させる。これらの動物は、加齢黄斑変性に対する防御機構を調査するために可能なモデルを提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Koh HH, Murray JJ, Nolan D, Carden D, Feather J, Beatty S. Plasma and macular responses to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. Exp Eye Res. 2004 Jul;79(1):21-7.**

- その供給源がすべて食事に由来する黄斑色素 (MP) が加齢黄斑症に対して防御作用を及ぼすことを示唆する証拠が相次いでいる。

- 我々は、黄斑色素光学濃度（MPOD）及びルテインの血漿濃度に関して、初期加齢黄斑症（ARM）の患者を対象に 1 日 20 mg のルテインエステル（10 mg/日の遊離ルテインに相当）の補給効果について評価を行った。18 週から 20 週までの補給期間中、ARM 患者 7 人と同年齢対象群の 6 人について、プリッカ測光により MPOD を測定した。
- 血漿ルテインの平均濃度（標準偏差）は、ARM 患者でベースライン時の 182 (127) ng/ml からピークの 1,077 (165) ng/ml、対照被験者でベースライン時の 152 (57) ng/ml からピークの 1,110 (605) ng/ml まで上昇した。平均 MPOD については、ARM 患者でベースライン時の 0.24 からピークの 0.31 まで有意な上昇を示した。この 0.07 の平均増分は、同年齢対照の被験者においても同様に認められた（ベースライン時：0.20；ピーク：0.27）。
- ARM 患者における補給後の MP 及び血漿ルテイン濃度の上昇により、本症は関係する黄斑カロテノイドの腸管での吸収不良とは関連がなく、また、疾患のある黄斑がルテインとゼアキサンチンあるいはそのいずれかを蓄積し、安定化しているという証拠が初めてもたらされた。さらに、ルテイン補給に有益作用があるのなら、それを既に ARM を有する被験者にまで拡大できる可能性のあることが得られた結果から示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2003

### Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, Ruiz CA. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr.* 2003 Apr;133(4):992-8.

- 加齢黄斑変性（AMD）のリスク増加は、食事、血清、あるいは網膜に含まれるルテインとゼアキサンチン（黄斑色素）の濃度低下に起因している可能性がある。黄斑色素は、その遮光能力と抗酸化活性によって、中心網膜における光酸化を減少させる可能性がある。ルテイン 1 日 30 mg の補給が二人の被験者の血清ルテイン濃度と黄斑色素濃度を上昇させることが以前の研究で明らかになった。
- 本研究では、高用量のゼアキサンチン（30 mg/日）に加え、一定の用量範囲のルテイン（2.4～30 mg/日）が血清と黄斑色素に及ぼす影響について比較検討を行った。血清カロテノイドは HPLC により、また黄斑色素濃度は心理物理的に測定した。
- 各被験者における血清ルテイン濃度は、用量と相関を示してプラトーに達した（ $r=0.82$ ,  $p<0.001$ ）。プラトー濃度は、 $2.8 \times 10^{-7} \sim 2.7 \times 10^{-6}$  mol/L の範囲であった。ゼアキサンチンは同用量のルテインほどには良く吸収されず、約  $5 \times 10^{-7}$  mol/L でプラトーに達した。黄斑色素光学濃度の上昇率は、血清中のプラトー濃度と相関関係があったが（ $r=0.58$ ,  $p<0.001$ ）、補給前の光学濃度とは相関関係がなかった（ $r=0.13$ ,  $p=0.21$ ）。平均の上昇率は、血清カロテノイド濃度（mol/L）当たり  $(3.42 \pm 0.80) \times 10^5$  mAU/日であった。
- ルテインあるいはゼアキサンチンのいずれを含有する栄養補助食品が AMD の罹患を減少させるかは依然として実証されていない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2002

### Krinsky NI. Possible biologic mechanisms for a protective role of xanthophylls. *J Nutr.* 2002 Mar;132(3):540S-542S.

- 本論文では、2 種類のキサントフィル、すなわちルテインとゼアキサンチンの存在を網膜の黄斑部における保護的役割と関連付けている証拠を概観した。
- 黄斑色素が網膜、とりわけ黄斑部の保護に果たす役割について考えられることとしては、何よりもまず、これらのカロテノイドは着色化合物であるということである。黄斑色素は、当然そのようなものとして可視光を吸収する。
- 構造は極めて類似しているが、ルテインの  $\beta\epsilon$  構造は分子中に共役二重結合が 10 個存在していることを意味しているのに対し、ゼアキサンチンの  $\beta\beta$  構造には共役二重結合が 11 個存在している。従って、ルテインはゼアキサンチンよりもわずかに短い波長で吸収していることになる（2001 年、Landrum と Bone）。
- ルテインとゼアキサンチンの両方とも青色光（400～475 nm）をろ過するのに有効であるが、ゼアキサンチンは 500 nm あるいはそれをやや上回る波長における青～緑色の光の吸収にさらに有効に作用する。
- 証拠は依然として連想的ではあるが、生物学的に信憑性があり、付随する介入試験でさらに解明されるであろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2000

### Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ, Qin J, Wang XD, Castaneda C, Snodderly DM, Russell RM. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jun;71(6):1555-62.

- 食事性のルテインとゼアキサンチンに対する組織の反応、及びルテインとゼアキサンチンの濃度における組織間関係を調査した。
- 7 人の参加者は、ルテインとゼアキサンチンを含有するホウレンソウとトウモロコシの摂取を 15 週間にわたり受けた。試験開始時、試験開始後 4、8、15 週目及び 2 か月目に、血清、頬粘膜細胞、脂肪組織のカロテノイド分析と黄斑色素（MP）濃度測定を行った。
- 血清と頬粘膜細胞におけるルテイン濃度は、食事の変更期間中にベースライン値からの有意な増加が認められた。血清中のゼアキサンチン濃度は 4 週目においてのみベースライン値を越えたのに対し、頬粘膜細胞と脂肪組織におけるゼアキサンチン濃度には変化が認められなかった。
- 脂肪組織中のルテイン濃度は、8 週目でピークに達した。脂肪組織におけるルテイン濃度の変化は MP 濃度の変化と逆の関連を示し、ルテイン代謝において脂肪組織と網膜の間に相互作用が存在することを示唆している。
- 組織において考えられる相互作用を調査するため、成人健常者を対象に、血清、組織、食事性ルテインの濃度、人体計測の指標、MP 濃度の間の横断的關係について調査を行った。
- 女性参加者では脂肪組織中のルテイン濃度と MP の間に有意な逆相関が認められたが、男性では正の相関が有意に認められた。ルテイン代謝における性差は、組織における相互作用と MP 濃度測定において重要な因子となる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Rapp LM, Maple SS, Choi JH. Lutein and zeaxanthin concentrations in rod outer segment membranes from perifoveal and peripheral human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Apr;41(5):1200-9.

- 黄斑（カロテノイド）色素は、光学フィルターとしての役割に加え、ヒト網膜における抗酸化剤として作用し、長鎖多価不飽和脂肪酸の過剰酸化を抑制するという仮説が立てられている。しかしながら、その密度が最も高いとされる中心窩網膜の内層（受容体の前方に位置する部位）で、抗酸化剤による保護の明確な要求は予見されていない。
- 黄斑色素を構成する主要なカロテノイドであるルテインとゼアキサンチンが、長鎖多価不飽和脂肪酸の濃度と酸化に対する感受性が最も高いとされる杆状体細胞外節（ROS）に存在するかを調査するのが本研究の目的である。
- ヒト網膜を解剖し、環状に 1.5～4 mm の偏心度で 2 種類の領域を得た。これらは、中心窩 perifoveal retina とその残りの領域外側の網膜 peripheral retina を除いた中心部 area centralis に相当する。分画遠心法によりこれらの部位から ROS と（ROS を除いた）残りの網膜組織を分離し、それらの純度をポリアクリルアミドゲル電気泳動と脂肪酸分析によって調べた。ルテインとゼアキサンチンを HPLC により分析し、それらの濃度を膜タンパク質との比較から表した。膜の調製とカロテノイド分析について非霊長類の種と比較するために、ウシの網膜でも並行して行った。ヒトの眼から採取した網膜色素上皮について、カロテノイドの濃度測定を行った。

- ヒト網膜の周中心窩 perifoveal 及び周辺部 peripheral 領域から調製した ROS 膜は、タンパク質ゲルにおける濃密なオブシン・バンドの存在が示すように、高純度であることが明らかになった。ヒト ROS 膜における脂肪酸分析の結果から、残りの膜組織と比べてドコサヘキサエン酸が特徴的に集積していることが明らかになった。ウシ網膜から調製した膜のタンパク質プロファイルと脂肪酸組成はヒト網膜の場合と類似していた。
- カロテノイド分析により、ヒトの ROS と残りの網膜組織にルテインとゼアキサンチンが存在していることが明らかになった。ヒト ROS 膜のルテインとゼアキサンチンを合わせた濃度は、残りの膜組織よりも 70% 高いことが明らかになった。また周中心窩 perifoveal のルテインとゼアキサンチンを合わせた濃度は、周辺部網膜領域 peripheral retinal region より 2.7 倍以上高いことも明らかになった。ヒト網膜色素上皮では、ルテインとゼアキサンチンが比較的低濃度で一貫して検出された。
- ヒト ROS 膜におけるルテインとゼアキサンチンの存在は、それらがこの細胞成分において抗酸化剤として作用している可能性を高めている。周中心窩網膜 perifoveal retina の ROS においてこれらのカロテノイドがより高濃度に存在するという所見は、加齢黄斑変性において提案されているこれらのカロテノイドの保護的役割を支持している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, docosahexaenoic acid

**Sommerburg O, Siems WG, van Kuijk FJGM. Localisation of carotenoids in different eye tissues. Bio Factors. 2000;11:3-6.**

- 1984 年、Snodderly らは、霊長類の網膜に存在する黄斑色素の空間密度分布について網膜切片を 2 種類の波長による微量密度測定で調査し、最も集光する中心窩で黄斑色素濃度が最も高くなること明らかにした<sup>1</sup>。これらの結果は、黄斑部のカロテノイド（ルテイン、ゼアキサンチン）濃度が周辺部網膜より 5 倍高いことを明らかにした Handelman らの所見（1988）によって裏づけられた<sup>2</sup>。
- Bone らは、ゼアキサンチン濃度と黄斑部に存在する中心窩からの距離との相関関係を見出した<sup>3</sup>。ゼアキサンチンは中心窩から約 2.5 mm までの距離における主要な色素であるのに対し、ルテインはその範囲を超えた地点で濃度が高くなる。
- 網膜における定量的、定性的なカロテノイド分布に関する重要な所見は、他の層におけるルテイン、ゼアキサンチンの局在性についての情報は提供していない。我々の研究で、神経網膜を網膜色素上皮（RPE）と脈絡膜から分離した。黄斑部と周辺 RPE、網膜層及び RPE との間のルテイン、ゼアキサンチンの垂直分布に差があるかを調査するために、これらの領域を個別に分析した。
- 試験した組織のフラクションにおいて、ルテインとゼアキサンチン以外のカロテノイドを検出することはできなかった。網膜黄斑部（5 mm 片は網膜全体の 5% に相当）には同量のルテインとゼアキサンチンが含まれ、またそれらは以前の発表と一致して、網膜に存在する総カロテノイドの約半分に相当していた。周辺部網膜（網膜の残り 95%）には、ルテインがゼアキサンチンよりも多く存在し、これも以前のデータと一致した<sup>2</sup>。
- これらの結果は、Snodderly らが試験を行った後に、その黄色の色素が入射光と杆体細胞外節の間に位置することを提唱した初期の所見と一致している<sup>1</sup>。従って、網膜に存在するルテインとゼアキサンチンは、杆状体細胞外節を青色光線による危険から防護する役割を果たしていると結論付けられる。

1. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:674-85.
2. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk FJGM. Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:850-5.
3. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:843-9.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**1999**

**Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh HH, Murray LJ. Macular pigment and age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 1999 Jul;83:867-77.**

- ルテインとゼアキサンチンは中心窩で最高濃度に達し、中心からの偏心度が大きくなるに従い濃度が低下する。Snodderly らは、マカクザルとリスザルの網膜の黄斑色素をマイクロ・デンシトメーターで測定し、黄斑色素濃度のピークは中心窩から約 100 μm まで広がり、偏心度が 1.2~1.5 mm の光学的に検出不可能な濃度に急激に低下する前まで、両側の段部に挟まれた形で存在していることを見出した<sup>1,2</sup>。これらの所見は、Bone らがヒトで報告したものと一致している<sup>3</sup>。
- ルテイン・ゼアキサンチンは中心窩で最高濃度に達するが、この場所ではゼアキサンチンのほうが優位である<sup>1,4</sup>。中心からの偏心度が大きくなるに従いゼアキサンチンはルテインより濃度が急激に低下し、その結果、周辺領域ではルテインが殆どの場合において優位なカロテノイドとなっている（ルテイン/ゼアキサンチンの質量比は、小窩で 0.42 (0.04)、傍中心窩で 1.04 (0.24)<sup>1,4</sup>。Snodderly らは、ルテイン・ゼアキサンチンの特殊な比率は、錐体の特定のタイプと選択的に関連していることを示唆している<sup>1</sup>。
- 黄斑色素濃度と血清中のルテイン・ゼアキサンチン濃度との間には正の関係が有意に認められるが<sup>5,6</sup>、血液と網膜におけるルテイン/ゼアキサンチン比には相関関係は認められず、これが網膜に存在するカロテノイドの立体異性体に起因するということは注目に値する<sup>7</sup>。
- Bone らは、質量分析法とキラル HPLC により、ヒトの網膜と血液に存在するルテインとゼアキサンチンの立体異性体の同定を行った。黄斑色素におけるルテインの構成成分は、単一の立体異性体、すなわちルテイン [(3R,3'R,6'R)-β,e-carotene-3,3'-diol] のみである。ゼアキサンチンの構成成分には、全部で 3 種類の立体異性体があると考えられている。すなわち、ゼアキサンチンあるいは RRZ [(3R,3'R)-β,β-carotene-3,3'-diol]、SSZ [(3S,3'S)-β,β-carotene-3,3'-diol]、メソゼアキサンチン [(3R,3'S)-β,β-carotene-3,3'-diol] である<sup>5,7</sup>。
- 黄斑部に存在するカロテノイドとそれらの立体異性体のうち、ヒトの血液に見出されるカロテノイドはルテインとゼアキサンチン（RRZ）のみである<sup>7</sup>。Bone らは、ヒト網膜に存在するゼアキサンチンの異性体のうち RRZ のみが通常の食事に多量に見出されることから、メソゼアキサンチンはおそらく眼組織内における化学過程の結果生じるものと推測している。さらに、ルテインをゼアキサンチンに異性化することが知られている塩基触媒反応がメソゼアキサンチンのみをもたらしたとする観測結果は、メソゼアキサンチンは網膜に存在するルテインが変換してできた物質であるということを示唆している<sup>7</sup>。
- これらの所見は、網膜においてゼアキサンチン・メソゼアキサンチンのルテインに対する割合が約 2:1 と優位であり、またヒト血漿中のルテイン/ゼアキサンチン比は 3 に近いということと一致している<sup>7</sup>。

1. Snodderly DM, Handelman GJ, Adler AJ. Distribution of individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrel monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32:268-79.
2. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Individual variations in the spatial profile of human macular pigment. J Am Opt Soc Am. 1997;14:1187-96.
3. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. Vis Res. 1985;25:1531-5.
4. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, et al. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:843-9.
5. Landrum JT, Bone RA, Kiburn MD. The macular pigment: a possible role in protection from age-related macular degeneration. Adv Pharm. 1997;38:537-56.
6. Hammond BR Jr, Curran-Cellentano J, Judd S, et al. Sex difference in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. Vis Res. 1996;36:2001-9.
7. Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A. Stereochemistry of the human macular carotenoids. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34:2033-40.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, (3S,3'S)-zeaxanthin

**Hammond BR Jr, Johnson EJ, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edwards RB, Snodderly DM. Dietary modification of human macular pigment density. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Aug;38(9):1795-801.**

- 網膜に存在し、黄斑色素 (MP) を形成するカロテノイドであるルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は、血管新生型加齢黄斑変性の予防に役立つ可能性がある。本研究は、網膜の MP 濃度が食事性の L と Z の摂取量増加によって上昇するかどうかを調べるために行った。
- 13 人の参加者について、黄斑色素は心理物理的に測定した。L、Z、β-カロテンの血清中濃度は、HPLC により測定した。参加者が日常摂取する食事について、11 人の食事に 60 g のホウレンソウ (L 10.8 mg、Z 0.3 mg、β-カロテン 5 mg) を添加、そのうち 10 人の食事にさらに 150 g のトウモロコシ (Z 0.3 mg、L 0.4 mg) を添加、残り 2 人の食事はトウモロコシのみを添加して変更を行った。食事の変更は 15 週まで続けた。
- ホウレンソウあるいはホウレンソウとトウモロコシを与えた参加者では、食事の変更に対し次の 3 つの反応が確認された。「網膜に反応」を示した 8 人は、血清 L (平均 33%; SD 22%) と MP 濃度 (平均 19%; SD 11%) が上昇した。「網膜に無反応」の 2 人では、血清 L (平均: 31%) がかなり上昇したが、MP 濃度は上昇しなかった (平均: -11%)。「血清、網膜とも無反応」の 1 人では、血清 L、Z あるいは β-カロテンに変化がなく、MP 濃度にも変化がなかった。トウモロコシのみを与えた 2 人では、血清 L は殆ど変化しなかったが (+11%、-6%)、血清 Z と MP 濃度は 1 人で上昇した (それぞれ 70%、25%)。MP 濃度の上昇は、食事変更 4 週間以内に全員ではないが殆どの参加者で認められた。食事変更に伴う MP 濃度は、変更前の食事を再開した少なくとも数か月間は上昇したままであった。
- 実験と臨床研究の両方で観察された MP の増加は、多くの人々に対して可能性があると考えられる。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, Vidal I, Wang W. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. Exp Eye Res. 1997 Feb;64(2):211-8.**

- ヒト網膜に存在する黄斑色素の立体異性体の分布が解明され、非食事性カロテノイドのメソゼアキサンチンの存在を説明する経路が提案されている。
- 成人の神経網膜について、中心窩を中心として同心円状に 3 種類の領域に切り分け、そこから抽出したカロテノイドを HPLC によって分析、精製を行った。各々の組織サンプルについて、採取したゼアキサンチン画分の dicarbamate あるいは dibenzoate 誘導体を HPLC でさらに分析し、それらの立体異性体組成を割り出した。乳児の眼から採取した網膜全体の組織についても、同様に分析した。
- 成人の神経網膜におけるルテインの濃度は、ゼアキサンチンと比べて、中心窩から放射状に離れるに従い上昇する一方、メソゼアキサンチンの濃度は低下することが結果から明らかになった。乳児の網膜では、成人の網膜と比べてゼアキサンチンよりもルテインが多く、メソゼアキサンチンは少ないことが明らかになった。低濃度の (3S,3'S)-zeaxanthin もまた、成人の網膜、とりわけ黄斑部にその存在が認められた。
- ルテインとゼアキサンチンは、ヒト血清中に見出されるのと同じ割合で網膜に運搬されることが提案されている。さらに一部のルテインは、主として黄斑内でメソゼアキサンチンに変換される。この機構は、乳児では成人ほど多くは認められない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, (3S,3'S)-zeaxanthin

**1995**

**Hammond BR Jr, Fuld K, Curran-Celentano J. Macular pigment density in monozygotic twins. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Nov;36(12):2531-41.**

- 主にゼアキサンチンとルテインから構成される黄斑色素は、個体間で幅広い差異が存在することを研究が明らかにしている。このような変動は遺伝によるものであるとする仮説を検証するために、10 組の一卵性双生児を対象に、黄斑色素濃度、血清カロテノイド濃度、一般的な食習慣の評価を行った。
- 黄斑色素は、1 degree の検査刺激により心理物理的に測定した。460、530 nm の光線に対する中心窩 (黄斑色素が最も密集している領域) と傍中心窩 (光学的に黄斑色素が測定不可能な領域) の感度を比較した。血清中のカロテノイド濃度は、逆相クロマトグラフィーを用いて測定した。食習慣については、食物摂取頻度調査から割り出した。
- 10 組の一卵性双生児のうち 5 組について、黄斑色素光学濃度の統計的に有意な差が認められた。これら 5 組における黄斑色素濃度の差は、脂肪、鉄、リノール酸、オレイン酸、繊維及び総カロリーの食事性摂取量と中等度に関連していることが明らかになった (個別に見た場合:  $p < 0.10$ 、これらの変数を同量にして組み合わせた場合:  $p < 0.05$ )。黄斑色素濃度と血液・食事中のカロテノイドとの間に有意な関係は認められなかった。
- 推定される黄斑色素の保護的役割をかんがみて、黄斑色素濃度の変動には臨床的有意性が存在している可能性がある。黄斑色素は遺伝によって完全に決定付けられるものではないとする結論から、黄斑色素濃度は保護的な目的によって変化し得る可能性が考えられる。
- 得られたデータは、食事由来の脂肪、鉄、繊維が黄斑色素濃度のレベルに影響を及ぼす可能性があることを示唆している (多分、カロテノイド代謝に対するそれらの影響によるものであろう)。また、これらのデータは、網膜における黄斑色素の最終的な蓄積は複雑であるが、恐らく多くの変数によって影響を受けていることを示唆している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**1993**

**Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A, Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993 May;34(6):2033-40.**

- ヒトの黄斑色素成分の化学イオン化質量分析で得たスペクトルを、ゼアキサンチンとルテインの標準品のスペクトルと比較した。また、これらカロテノイドの個々の立体異性体について、それらを分離することのできるキラル HPLC によって比較を行った。同様に、ヒト血漿からゼアキサンチンとルテインも分析した。
- 質量分析から得られたデータは、HPLC、紫外・可視分光法、化学修飾によって、黄斑色素がゼアキサンチン及びルテインと同一の性質を有する 2 種類のカロテノイドから構成されることを明らかにした初期の研究結果を裏づけた。
- キラル HPLC によって、“zeaxanthin” 画分は、ゼアキサンチン [(3R,3'R)-beta,beta-Carotene-3,3'-diol] それ自体とメソゼアキサンチン [(3R,3'S)-beta,beta-Carotene-3,3'-diol] の 2 種類の立体異性体からなる混合物であることが明らかになった。他の画分は、単一の立体異性体のルテイン [(3R,3'R,6'R)-beta,epsilon-Carotene-3,3'-diol] である。ヒト血漿中にはゼアキサンチンとルテインだけが見いだされた。
- メソゼアキサンチンは、網膜内の化学的過程の結果生じることが結果から強く示唆されている。血漿中の濃度ではルテインがゼアキサンチンを上回っているが、網膜においては立体異性体を合わせたゼアキサンチンの方がルテインを上回っていることに注目すると、メソゼアキサンチンは網膜のルテインに由来する物質である可能性が考えられる。
- 非生理的条件下において、ルテインからゼアキサンチンへの塩基触媒反応は、meso-(3R'3S)立体異性体のみをもたらすことが証明された。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**1992**

**Bone RA, Landrum JT. Distribution of macular pigment components, zeaxanthin and lutein, in human retina. Methods Enzymol.**



## 1992;213A:360-6.

- ジヒドロシカロテノイドのゼアキサンチンとルテインは、ヒト網膜における黄斑色素の主成分として同定されている<sup>1</sup>。これらの色素は中心窩の小領域（直径約 1~3 mm）に集中していると考えられているようであるが、HPLC によって神経網膜全体にわたって存在することが明らかになった<sup>2,3</sup>。
- たいいの場合、ゼアキサンチンは中心窩から放射状に約 2.5 mm 離れた地点までの領域における主成分となっており、この地点を越えるとルテインの含量が多くなった。単位面積当りのカロテノイド総量は、中心より 0~0.25 mm 離れた地点における約 13 ng/mm<sup>2</sup> から、8.7~12.2 mm の範囲の偏心度における約 0.05 ng/mm<sup>2</sup> まで減少することが明らかになった。
- 網膜全体におけるゼアキサンチンの個々のジアステレオ異性体の分布については知られておらず、我々の研究室で目下調査中である。黄斑部におけるゼアキサンチンのメソゼアキサンチンに対する平均比は、1.08:1~1.34:1 の範囲であることが明らかにされている。

1. Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Vision Res. 1985;25:1531.
2. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Invest Ophthalmol Visual Sci. 1988;29:843.
3. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk FJGM. Invest Ophthalmol Visual Sci. 1988;29:850.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## Schalch W. Carotenoids in the retina--a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. EXS. 1992;62:280-98.

- 自然界に存在するおよそ 600 種類のカロテノイドのうち、トウモロコシやメロンに含まれる主要な 2 種類のカロテノイドであるゼアキサンチンとルテインは、霊長類とヒトの網膜の中心に位置する黄斑部の黄色い色素を構成している成分である。血中に存在する約 10 種類のカロテノイドのうち、これら 2 種類のカロテノイドが鋭敏で繊細な視覚を担っているこの領域に特異的に集積している。
- 本稿では、これらの食事性カロテノイドが黄斑部に偶発的に蓄積しているのではなく、それらの物理化学的特性と、光と酸素が同時に存在する結果として網膜内に発生する酸素フリーラジカルと一重項酸素を消去する能力によって損傷を防止あるいは抑制する可能性があるとする概念について再検討を行いたい。さらに、*in vitro*、*in vivo* 両方での動物実験、ヒトでの観察的、疫学的データを再考した。
- その結果、網膜に存在するカロテノイドの保護的役割に関する更なる調査を正当化するのに十分な状況証拠が存在することが明らかになった。その幾つかは、光と光化学物質への曝露が病因要素の一つとして示唆されている多因子性の網膜変性疾患、すなわち黄斑変性症（AMD）に重点がおかれるであろう。本疾患における栄養的介入による最近の試みについても再考する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 1991

### Snodderly DM, Handelman GJ, Adler AJ. Distribution of individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrel monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991 Feb;32(2):268-79.

- 黄斑色素を構成する主要な構造異性体のルテイン（L）とゼアキサンチン（Z）の空間分布について、マカクザル（*Macaca fascicularis*）とリスザル（*Saimiri sciureus*）の網膜を対象に調査を行った。
- 黄斑色素光学濃度の空間プロファイルを網膜全組織から得て、次に、同じ網膜の中心窩とその隣接する組織について同心円状に顕微解剖を行った。網膜の各切片におけるカロテノイド濃度を HPLC により測定した。
- 両方の霊長類種において、L、Zとも窩の中心部で最高濃度に達し、中心からの偏心度が大きくなるに従い単調減少を示した。これは、L の杆体細胞との優先的な関係と矛盾している。
- マカクザルでは、中心窩の中心に行くほど L より Z のほうが多くなるヒトでのパターンと一致した。Z は中心からの偏心度が大きくなるに従い L より濃度が急速に低下するため、その周辺部領域では L が優勢となる。
- リスザル（全て雄）では、著しい個体差が認められた。何頭かは、マカクザル同様、窩の中心で Z の濃度が L よりも高かったが、6 頭のうち 4 頭は逆のパターンを示し、中心網膜全体において L の濃度が Z よりも高かった。リスザル間の個体差は、色覚の多形性と関連している可能性がある。
- 霊長類の網膜に特有な Z/L 比は、一定のカロテノイドが脊椎動物における特定の錐体のタイプと関連しているように、特定の錐体の表現型と関連している可能性があることを研究は示唆している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 1988

### Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Jun;29(6):843-9.

- 黄斑色素を構成する主要な 2 種類の成分のゼアキサンチンとルテインについて、ヒト網膜全体における分布を HPLC により調査した。また、加齢黄斑変性の考えられる影響を明らかにするために、個人間の差異についても調査を行った。
- 両方の色素とも出生前の胎児（妊娠約 20 週目）の眼から検出されたが、可視の黄斑（黄点）は形成されていなかった。これらの色素は、一般に生後約 6 か月までは容易に認識できるものではない。3 歳から 95 歳までの 87 人のドナーについては、いずれの色素の量についても年齢による依存関係は認められなかった。
- これらのドナーのうちの約 90%は、ゼアキサンチンの方が優位であった。全員が 2 歳未満の最年少ドナー 7 人と胎児の眼はもちろんで、残りの 10%についても、ルテインが主要な黄斑色素であった。ヒト網膜におけるルテインのゼアキサンチンに対する比は、中心から 0~0.25 mm における約 1:2.4 から、周辺部（8.7~12.2 mm）における 2:1 以上へと上昇した。このような偏心度による比の変化は、対応する杆体と錐体の比と線形に相関が認められた。
- 錐体、杆体がそれぞれゼアキサンチン、ルテインを優先的に取り込もうとする選択的機構によって、この相関関係を説明することができるかもしれない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk JG. Carotenoids in the human macula and whole retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Jun;29(6):850-5.

- ヒトの網膜全体と黄斑部におけるカロテノイド色素について、HPLC を用いて定量的測定を行った。
- 以前報告した研究結果と比べて、約 5 倍多い量のカロテノイド（35~120 ng）の存在がヒトの黄斑部で認められた。網膜全体における主要なカロテノイドは、ルテインとゼアキサンチンである。ゼアキサンチンは黄斑部に高濃度存在するのに対し、ルテインは網膜全体にわたって散在していることが明らかになった。
- 以前報告した結果に反して、これら両方のカロテノイドは乳児の網膜中に相当量存在することが明らかになった。加齢に伴い個人間のカロテノイド濃度に生じるばらつきも大きくなり、何人かの高齢者では、網膜全体に高濃度のカロテノイドが認められた。
- これらの定量分析は、安定したカロテノイドの内部標準を新規に合成することによって可能となった。カロテノイドは強力な抗酸化物質で、膜脂質を毒性のある過酸化反応から防護することが提案されている。本研究で紹介した方法は、カロテノイド濃度と網膜の健康・病気の関連性についての定量的な評価を容易にすることで



あろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 1985

### Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res.* 1985;25(11):1531-5.

- ヒトの黄斑色素はクロマトグラフ分析によって分離可能な 2 種類の成分から構成されていることが明らかにされ、これらを暫定的にルテイン [(3R,3'R,6'R)-beta,epsilon-Carotene-3,3'-diol]、ゼアキサンチン [(3R,3'R)-beta,beta-Carotene-3,3'-diol] と同定した。
- 3 種類の異なる固定相からなる HPLC で得られた網膜抽出物のクロマトグラムは、ルテインとゼアキサンチンの標準品の混合物から得られたものと一致することが明らかになった。分離した成分を適切な標準品と共に注入したとき、保持時間は同一であることを確認した。精製した成分の紫外・可視スペクトルは、ルテイン、ゼアキサンチンのスペクトルと全ての点で一致した。
- 我々が行った同定に関するさらなる裏づけが、黄斑色素と標準品の誘導体の分取クロマトグラフィーによる比較によって得ることができた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 1984

### Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Jun;25(6):674-85.

- 霊長類の網膜における黄斑色素の空間密度分布について、2 種類の波長による網膜切片の微量密度測定によって説明を試みた。
- 黄斑色素は、中心窩の中央における受容体の軸索の経路に沿って濃度が最も高くなる。多くの網膜で黄斑色素濃度が高いもう一つの帯域は内網状層に存在する。両方の線維層における濃度は、比較的濃度が一定している中心 1 mm 以内から離れるに従って低下する。
- 網膜における黄斑色素の総濃度と網膜の層のサブセットが寄与する濃度は、網膜を硝子体表面から外側部まで横断する光の経路に沿って総和を求めた。濃度の総和は、中心窩の直径に沿った黄斑色素濃度のプロファイルを確立するために、幾つかの偏心率において測定した。
- 黄斑色素プロファイルは何頭かの症例では単峰性であったが、他の症例では三峰性であった。主要な中央のピークは、常に中心窩の中心で現れた。網膜における中央ピークの総濃度は、0.42~1.0 の吸光度の範囲であった。
- 殆どの黄斑色素は外側部と刺激光の間に介在し、視覚のフィルターとして有効と考えられる。黄斑色素は、中心窩を軸とする円に対して接線の方向となる吸収の主要な軸索に伴って二色性となる。これは、ハイデインガー刷毛について一般に是認されている説明と一致する。

Key ingredient: macular pigment

## 網膜色素変性症 Retinitis pigmentosa

## 2010

### Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Brockhurst RJ, Hayes KC, Johnson EJ, Anderson EJ, Johnson CA, Gaudio AR, Willett WC, Schaefer EJ. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol.* 2010 Apr;128(4):403-11.

- ビタミン A の摂取を受けている網膜色素変性症患者の視機能低下をルテイン補給が遅延させるか評価するのが本研究の目的である。18 歳から 60 歳までの非喫煙者 225 人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で 4 年間評価を行った。被験者は 12 mg/日のルテインまたはコントロールの錠剤の摂取を受けた。参加者は全員 15,000 IU/日のビタミン A パルミテートの摂取を受けた。無作為化に際しては、遺伝子型とベースライン時の血清ルテイン濃度を考慮に入れた。
- 主要アウトカム評価項目は、30-2 プログラムを用いた Humphrey 視野計 (HFA) による総合スコアとした。また、事前明記した副次アウトカム評価項目は、60-4 プログラムによる総合スコア、30-2 と 60-4 プログラムの組合せによる総合スコア、30 Hz の網膜電位の振幅、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 視力とした。
- 30-2 プログラムを用いた HFA による 4 年間の評価の結果、ルテイン+ビタミン A 群とコントロール+ビタミン A 群の間で低下速度に有意差は認められなかった。60-4 プログラムを用いた HFA については、ルテイン+ビタミン A 群で感度損失の平均速度の低下が認められた ( $p=0.05$ )。60-4 プログラムによる低下率の平均は、追跡時に血清ルテインの最高濃度あるいは黄斑色素光学濃度の最高上昇率を示した被験者で遅延が認められた (それぞれ、 $p=0.01$ 、 $0.006$ )。黄斑色素光学濃度の上昇率が最も高かった被験者ではまた、30-2 と 60-4 を組み合わせた HFA による視野感度における低下が最も遅かった ( $p=0.005$ )。ルテイン補給による顕著な毒性作用は認められなかった。
- 1 日 12 mg のルテイン補給は、ビタミン A の摂取を受けた網膜色素変性症の非喫煙成人の中間周辺視野の損失を概して遅延させることが明らかになった。

Key ingredients: vitamin A palmitate, lutein

### Sandberg M, Johnson E, Berson E. Macular pigment optical density is related to serum lutein in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Feb;51(2):1086-91.

- 本研究の目的は、黄斑色素光学濃度 (MPOD) が色素性網膜炎を認める患者の血清ルテインとゼアキサンチンあるいはそのいずれかと関連があるか調査することにある。
- 典型的な色素性網膜炎の形態を有する 176 人の患者 (年齢: 18~68 歳) を対象に、MPOD を異色プリッカ測光で、血清ルテイン、ゼアキサンチンを HPLC で、また中心窩網膜厚を光干渉断層法 (OCT) で測定した。これらの患者の 21% に相当する 37 人に嚢胞様黄斑浮腫 (CME) の存在が OCT によって認められた。
- 年齢、性別、虹彩の色、中心窩網膜厚及び血清総コレステロール値に関する幾つかの分析結果を調整し、MPOD を従属変数として、血清ルテイン、ゼアキサンチンの自然対数を独立変数として多重回帰分析を行った。
- MPOD は血清ルテインの増加に伴って上昇し ( $p=0.0017$ )、血清総コレステロール値の増加に伴って低下したが ( $p=0.0025$ )、血清ゼアキサンチンとは関連が認められなかった。MPOD は虹彩の色が明るい色の患者より褐色の患者で高く ( $p=0.014$ )、非単調に中心窩網膜厚と関連を示した ( $p<0.0001$ )。光受容細胞の損失が多く、CME が中等度から顕著な眼で MPOD が低かった。
- MPOD は色素性網膜炎を認める患者の血清ルテイン、血清総コレステロール、虹彩の色、中心窩網膜厚と独立に関連していることが明らかになった。

Key ingredient: lutein

## 脈絡膜血管新生 Choroidal neovascularization

## 2008

### Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Ohno S, Oike Y, Ishida S. Inhibition of choroidal neovascularization with

**an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Apr;49(4):1679-85.**

- アスタキサンチン (AST) は水生の動植物に存在が認められるカロテノイドの一つである。本研究の目的は、AST が実験的な脈絡膜血管新生 (CNV) 発生に及ぼす影響とその根底にある細胞あるいは分子レベルのメカニズムを調査することにある。
- C57BL/6J マウスに CNV を誘発するためにレーザー光凝固を用いた。光凝固を行う前に AST をマウス腹腔内に 3 日間投与し、処理を試験終了時まで連日行った。CNV 反応はレーザーによる損傷後 1 週間目に容量測定によって評価した。IkB $\alpha$ 、細胞間接着分子 (ICAM)-1、単球走化性タンパク質 (MCP)-1、インターロイキン (IL)-6、血管内皮増殖因子 (VEGF)、VEGF 受容体 (VEGFR)-1、VEGFR-2 の網膜色素上皮-脈絡膜レベルについて、ウエスタンブロット法あるいは ELISA 法によって検査した。NF- $\kappa$ B の活性化と炎症分子の発現を測定するために AST を毛細管内皮 (b-End3) 細胞、マクロファージ、RPE 細胞に付着させた。
- CNV 容量の指数は、マウスを賦形剤で処理した場合と比較して、AST による処理で顕著に抑制された。AST 処理は、CNV へのマクロファージ浸潤及び *in vivo* と *in vitro* での炎症関連分子 (VEGF、IL-6、ICAM-1、MCP-1、VEGFR-1、VEGFR-2 を含む) 発現の顕著な抑制をもたらした。重要なこととして、AST による IkB $\alpha$  分解、p65 核転位を含む NF- $\kappa$ B 経路の活性化抑制が認められた。
- AST による処理は、NF- $\kappa$ B 活性化とそれに続く炎症分子のアップレギュレーション及びマクロファージ浸潤を含む炎症過程と共に、CNV 発生の顕著な抑制をもたらすと結論付けた。AMD と関連のある CNV を抑制する戦略治療としての AST 補給の可能性が本研究から示唆される。

Key ingredient: astaxanthin

**2007**

**Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Umezawa K, Ohno S, Oike Y, Ishida S. Macular pigment lutein is antiinflammatory in preventing choroidal neovascularization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Dec;27(12):2555-62.**

- 脈絡膜血管新生 (CNV) は、先進諸国で最も一般的な失明原因である加齢黄斑変性における重大な病因の一つとされている。本研究の目的は、ルテイン補給がマウスモデルを対象にレーザーで誘発した CNV の発生に及ぼす影響について、その根底にある分子機構と共に検討を行うことにある。
- レーザー凝固実施 3 日前から試験終了時まで、マウスを対象にルテインの連日経口投与による (前) 処理を行った。
- CNV 容積の指標は、ルテイン処理したマウスで vehicle (0.1%ジメチルスルホキシド含有リン酸緩衝生理食塩水) 処理したマウスより有意に抑制された。ルテイン処理により、CNV へのマクロファージ浸潤に加え、*in vivo* と *in vitro* で血管内皮増殖因子、単球走化性タンパク質 1、細胞間接着分子 1 を含む炎症関連分子発現の有意な阻害が引き起こされた。重要なことは、*in vivo* と *in vitro* の両方で、ルテインが IkB- $\alpha$  の分解と核内因子 (NF)  $\kappa$ B p65 の核内移行を抑制したことである。加えて、ルテイン処理で観察されたレベルまで NF- $\kappa$ B p65 核内移行を阻害することにより、CNV の発生が有意に抑制された。
- 結論として、ルテイン処理により CNV 発生が NF- $\kappa$ B 活性化とその後の炎症分子のアップレギュレーションを含む炎症過程と共に有意に抑制され、CNV を抑制する治療戦略としてのルテイン補給の潜在的な有効性に分子の証明がもたらされた。

Key ingredient: lutein

**加齢黄斑症 Age-related maculopathy**

**2015**

**Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of Lutein, Zeaxanthin, and Other Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration During 2 Decades of Prospective Follow-up. JAMA Ophthalmol. 2015 Dec 1;133(12):1415-24. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3590.**

- 生物学的妥当性の強さにもかかわらず、ルテインやゼアキサンチンの摂取と加齢黄斑変性 (AMD) の関係を検討する疫学調査や臨床試験から得られた証拠に一貫性が認められていない。また、他のカロテノイドの役割についても十分な調査がなされていない。カロテノイド類の摂取と AMD の関連性の検討を目的とし、米国で実施した Nurses' Health Study と Health Professionals Follow-up Study のコホートを対象に前向きコホート研究を計画した。
- 合計 63,443 人の女性と 38,603 人の男性をそれぞれ Nurses' Health Study で 1984 年から 2010 年 5 月 31 日まで、Health Professionals Follow-up Study で 1986 年から 2010 年 1 月 31 日まで追跡した。参加者は全員 50 歳以上で、ベースライン時に AMD、糖尿病、循環器疾患および癌と診断された人はいなかった。
- 血漿カロテノイドの予測値は、ベースライン時および追跡時に食物摂取頻度調査票で繰り返し評価した食品の摂取状況から直接計算した。生物学的利用能と種々の食品に関する報告の妥当性を説明する有効な回帰モデルを用いて、血漿カロテノイドの予測値と AMD との関連性を判定した。診療記録の審査により、20/30 (0.67) またはそれより悪い視力を伴う中等度 AMD および進行性 AMD (主として血管新生 AMD) の罹患症例 (incident case) について、それぞれ 1,361 例、1,118 例確認した。
- 血漿ルテイン・ゼアキサンチン予測値の五分位の両端を比較した結果、女性と男性の両方で約 40%の進行性 AMD リスク低下が認められた (五分位の両端を比較した相対リスク=0.59; 95% CI: 0.48~0.73;  $p < 0.001$ )  $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテンおよび  $\beta$ -カロテンを含む他の血漿カロテノイドの予測値は、五分位の両端を比較した時、25%から 35%までの進行性 AMD リスク低下と関連を示した。血漿総カロテノイド予測値について五分位両端を比較した相対リスクは 0.65 であった (95% CI: 0.53~0.80;  $p < 0.001$ )。カロテノイドの血漿予測値または摂取量算定値のいずれも中等度 AMD との関連性が認められなかった。
- 生体利用可能なルテイン・ゼアキサンチンの高摂取は進行性 AMD の長期的なリスク低下と関連を示した。他の何種類かのカロテノイドもリスク低減に関連しているとすれば、多種多様なカロテノイド豊富野菜・果物の消費増加を目指した公衆衛生上の戦略は進行性 AMD の発生率を低下させる可能性がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2014**

**Sabour-Pickett S1, Beatty S, Connolly E, Loughman J, Stack J, Howard A, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Myers CE, Akuffo KO, Nolan JM. Supplementation with three different macular carotenoid formulations in patients with early age-related macular degeneration. Retina. 2014 Sep;34(9):1757-66. doi: 10.1097/IAE.0000000000000174.**

- 本研究の目的は、3 種類の異なる黄斑カロテノイド処方初期加齢黄斑変性の被験者における黄斑色素光学濃度と視機能に及ぼす影響について検討を行うことにある。
- 52 人の被験者を次のいずれかの群に割り付け補給を行い、12 ヶ月間追跡調査を行った。グループ 1 (ルテイン 20 mg/日、ゼアキサンチン 2 mg/日) に 17 人、グループ 2 (メソゼアキサンチン 10 mg/日、ルテイン 10 mg/日、ゼアキサンチン 2 mg/日) に 21 人、グループ 3 (メソゼアキサンチン 17 mg/日、ルテイン 3 mg/日、ゼアキサンチン 2 mg/日) に 14 人。黄斑色素光学濃度は、独自の異色フリッカ測光を用いて測定した。視機能については、矯正遠見視力を用いて文字コントラスト感度により評価した。
- 黄斑色素光学濃度の統計上有意な上昇は、グループ 2 と 3 では測定した全ての偏心度で認められたが (それぞれ、 $p \leq 0.005$ 、 $< 0.05$ )、グループ 1 では 1.75°のみに認められた ( $p = 0.018$ )。文字コントラスト感度の統計上有意な改善は、グループ 3 では全ての空間周波数で (1.2 cycles/degree を除く)、グループ 1 と 2 では低い空間周波数で認められた ( $p < 0.05$ )。
- 全空間分布における黄斑色素光学濃度の上昇、およびコントラスト感度の増強は、ルテイン・ゼアキサンチンとの組み合わせで高用量のメソゼアキサンチンを含有し

た処方への補給後に最も好ましい結果が得られた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Andreatta W, El-Sherbiny S. Evidence-based nutritional advice for patients affected by age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2014;231(4):185-90. doi: 10.1159/000357528.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) の発生および進展期への進行の防止に果たす栄養素の役割に関する論文から得られた証拠をこのペーパーで提示する。
- 本解析では、2003年から2013年の間に発表されたビタミン B、C、E および D、カロテノイド (すなわち、ルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテン)、ω-3 多価不飽和脂肪酸並びに亜鉛に関する論文を対象とした。
- AMD 予防のための栄養素の補給および高用量摂取を裏づける証拠は「弱い」から「中等度」である一方、大規模かつ頑強なランダム化比較試験では、AREDS 処方の方が AREDS カテゴリー 3 および 4 に属する被験者の進行性 AMD の進展を 25% 低下させることが示されている。
- AREDS2 研究を含む最近の文献をレビューした結果、我々は「根拠に基づく (evidence-based) 処方」を提案する。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Akuffo KO, Beatty S, Stack J, Dennison J, O'Regan S, Meagher KA, Peto T, Nolan J. Central Retinal Enrichment Supplementation Trials (CREST): design and methodology of the CREST randomized controlled trials. Ophthalmic Epidemiol. 2014 Apr;21(2):111-23. doi: 10.3109/09286586.2014.888085.**

- Central Retinal Enrichment Supplementation Trials (CREST) の目的は、健常者 (Trial 1) および初期加齢黄斑変性患者 (AMD; Trial 2) の視機能について、ルテイン (L) 10 mg、ゼアキサンチン (Z) 2 mg およびメソゼアキサンチン (MZ) 10 mg 含有処方補給後の黄斑色素 (MP) 強化が及ぼす潜在的影響について検討を行うことにある。
- CREST は単一施設二重盲検ランダム化比較試験である。Trial 1 (追跡期間: 12 か月) では、被験者を L 10 mg、MZ 10 mg、Z 2 mg 含有処方投与群 (n=60) 又はプラセボ投与群 (n=60) にランダムに割り付けた。
- Trial 2 (同: 24 か月) では、被験者を L 10 mg、MZ 10 mg、Z 2 mg + ビタミン C 500 mg、ビタミン E 400 IU、亜鉛 25 mg、銅 2 mg 含有処方投与群 (介入 A; n=75) 又は L 10 mg、Z 2 mg + ビタミン C 500 mg、ビタミン E 400 IU、亜鉛 25 mg、銅 2 mg 含有処方投与群 (介入 B; n=75) にランダムに割り付けた。
- 空間周波数 6 cycles per degree のコントラスト感度 (CS) は、各試験における主要転帰尺度を示している。副次転帰には、他の空間周波数の CS、MP、最高矯正視力、減能グレア、光ストレス回復、光散乱、認知機能、中心窩の構造、血清カロテノイド濃度、自覚的視覚機能を含んだ。Trial 2 では、AMD の形態学的変化、読書速度、読書視力も記録した。
- CREST は、大規模二重盲検ランダム化比較試験において、3 種類全ての黄斑カロテノイドの補給が及ぼす影響を調査した初めての試験である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. Curr Opin Ophthalmol. 2014 May;25(3):186-90. doi: 10.1097/ICU.0000000000000046.**

- 本レビューの目的は、Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2) の設定目標および科学的根拠の概要、主な所見、その後の疾病管理の推奨、未解決の問題を含む同試験に関する見通しを示すことにある。
- AREDS2 の主な目的は、進行性の加齢黄斑変性 (AMD) の発生リスク低下におけるルテイン・ゼアキサンチンおよび ω-3 長鎖多価不飽和脂肪酸又はそれらのいずれかによる補給の有効性と安全性について評価を行うことであった。AREDS2 ではまた、当初の AREDS 処方から β-カロテンを除外し、亜鉛濃度を下げた場合の影響についても検討を行った。
- AREDS2 の主要解析ではルテイン・ゼアキサンチンの毎日の補給が AMD 進行に及ぼすベネフィットは明らかにならなかったが、二次的探索的解析からルテイン・ゼアキサンチンは同リスクの低減に役立つことが示唆された。亜鉛の高用量に対する低用量の比較から有意な効果は明らかにならなかった。
- AREDS2 および他の試験から明らかになった有益・有害作用に関する全体的な証拠から、ルテイン・ゼアキサンチンは AREDS タイプのサプリメントにおける β-カロテンより適切である可能性が示唆される。
- AREDS2 の研究結果に関して未解決の問題には、得られた所見が全人口集団に一般化できるか、ルテイン・ゼアキサンチン補給における長期的な安全性プロファイル、AREDS タイプのサプリメントに他のカロテノイドを含ませるべきか、至適用量等があげられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL 3rd, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Friberg T, Wong WT, Rosenfeld PJ, Agrón E, Toth CA, Bernstein PS, Sperduto RD. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report No. 3. JAMA Ophthalmol. 2014 Feb 1;132(2):142-9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) 治療のための Age-Related Eye Disease Study (AREDS) 処方には、ビタミン C、ビタミン E、β-カロテン、亜鉛および銅が含まれている。Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) では、喫煙者および過去喫煙者における β-カロテンに起因した実証済の肺癌リスクから、また、ルテインとゼアキサンチンが網膜において重要な成分であることから、AREDS 処方にルテイン・ゼアキサンチンを併用する意義を評価した。
- 本研究の目的は、ルテイン・ゼアキサンチン補給が後期 AMD への進行に及ぼす影響について更なる検討を行うことにある。
- Age-Related Eye Disease Study 2 は後期 AMD 発生のリスクにある 50 歳から 85 歳までの参加者 4,203 人を対象とした多施設二重盲検無作為化比較試験であり、参加者の 66% が両眼に大型ドレーゼン、34% が大型ドレーゼンおよび他眼に後期 AMD を有していた。
- 当初の AREDS サプリメント又はそれに追加したものの摂取に加え、参加者は要因計画により次の 4 群のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボ、ルテイン 10 mg とゼアキサンチン 2 mg、ω-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 1.0 g、およびそれらの組み合わせ。
- 年一回撮影する網膜写真の等級づけおよび治療履歴から記録した後期 AMD の発生を主要評価項目とした。
- 「ルテイン・ゼアキサンチンなし」に対する「ルテイン・ゼアキサンチンあり」の探索的分析において、後期 AMD 発生のハザード比は 0.90 であった (95% CI: 0.82~0.99; p=0.04)。
- β-カロテンに対するルテイン・ゼアキサンチンの直接比較に関する探索的分析において、後期 AMD 発生のハザード比は 0.82 (95% CI: 0.69~0.96; p=0.02)、新生血管型 AMD 発生では 0.78 (95% CI: 0.64~0.94; p=0.01)、中心部の地図状萎縮発生では 0.94 (95% CI: 0.70~1.26; p=0.67) であった。
- ベースライン時、両側性に大型ドレーゼンを認める眼に限定した分析において、β-カロテンに対するルテイン・ゼアキサンチンの直接比較では、後期 AMD への進行のハザード比は 0.76 (95% CI: 0.61~0.96; p=0.02)、新生血管型 AMD では 0.65 (95% CI: 0.49~0.85; p=0.002)、中心部の地図状萎縮では 0.98 (95% CI: 0.69~1.39; p=0.91) であった。
- AREDS2 の有益および有害作用並びに他の研究から得られたエビデンス全般から、ルテイン・ゼアキサンチンは AREDS 型サプリメントにおける β-カロテンより適切である可能性が示唆される。

2013

**Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Dec;251(12):2711-23. doi: 10.1007/s00417-013-2376-6.**

- LUTEGA の主要な目的は、ルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z)、 $\omega$ -3 系多価不飽和脂肪酸 (O-3-LCPUFAs) および抗酸化剤の併用補給が非滲出型加齢黄斑変性 (AMD) 患者の黄斑色素光学濃度 (MPOD) に及ぼす長期的影響を評価することにある。
- 二重盲検プラセボ対照臨床試験の LUTEGA 研究に参加した 172 人の非滲出型 AMD 患者を 3 種類の投与群に無作為に割り付けられた。補給には、L 10 mg、Z 1mg、O-3-LCPUFA (DHA 100 mg、EPA 30mg) および抗酸化剤を 1 日 1 回 (用量 D1) 又は 2 回 (用量 D2) のいずれか、並びにプラセボ (P) を含めた。矯正視力 (BCVA) 検査後、血液サンプルを採取し、一波長反射法により 480 nm での反射画像を記録して MOPD の測定を行った [改変した Visucam<sup>NM/FA</sup> (ドイツ、Carl Zeiss Meditec 社)]。1 年の介入期間の間、AMD 患者は 1、3、6 および 12 カ月後にフォローアップを受け、145 人 (D1=50、D2=55、P=40) が試験を終了した。
- 12 カ月間の介入後、MPOD のパラメータ (量、面積、最大光学濃度、平均光学濃度) は、D1 および D2 の投与群で有意な増加を示した ( $p < 0.001$ )。MPOD の量がパラメータの中で最大の群間差を示し、D1 群および D2 群で有意な増加が、また P 群で有意な減少が認められた ( $p = 0.041$ )。全 MPOD パラメータの絶対変化についての群間比較では、エンドポイント ( $t = 12$ ) で D1 群と P 群の間、および D2 群と P 群の間で有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。log MAR で測定した BCVA は、D1 群および D2 群で改善を示した ( $p < 0.001$ )。12 カ月間の介入後、P 群と比較した BCVA の平均改善度は、D2 群および D1 群で有意であった (それぞれ、 $p = 0.006$ 、 $0.038$ )。
- L、Z、O-3-LCPUFA および抗酸化剤の補給は、MPOD の大幅な増加をもたらした。両用量群における MPOD 蓄積に差異は認められなかった。従って、今回の L および Z の用量による補給は、網膜の細胞構造において飽和レベルに達したと考えられる。加えて、AMD 患者における L、Z、O-3-LCPUFA および抗酸化剤による一定の補給は、補給をしないと MPOD が減少することから、有用であると考えられる。今回の補給の結果 MPOD が増加し、AMD 患者における BCVA の改善と安定化がもたらされた。それ故、AMD 患者の黄斑に保護効果が及んでいると結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, DHA, EPA

**Schleicher M, Weikel K, Garber C, Taylor A. Diminishing risk for age-related macular degeneration with nutrition: a current view. Nutrients. 2013 Jul 2;5(7):2405-56. doi: 10.3390/nu5072405.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は、高齢者における失明の主要原因とされている。AMD の臨床的特徴は、先進諸国の高齢者の 1/3 で認められている。食事改質による予防的介入は臨床治療より手頃で、管理に専門家を必要とせず、AMD に関する微量・多量栄養素のベネフィットが (有害作用をほとんど伴わずに) 多くの試験で示唆されていることから、魅力的な戦略となっている。
- 本レビューの目的は、種々の栄養素、とりわけ  $\omega$ -3 系脂肪酸、低グリセミックインデックス食、また、AMD の発症又は進行のリスク低減に関連した何種類かのカロテノイドに関する最近の文献から得られた情報を提供することにある。間もなく発表される介入試験——Age-Related Eye Disease Study (AREDS) II——の結果によって情報が増えることであろう。

Key ingredients: carotenoids

**Meagher KA, Thurnham DI, Beatty S, Howard AN, Connolly E, Cummins W, Nolan JM. Serum response to supplemental macular carotenoids in subjects with and without age-related macular degeneration. Br J Nutr. 2013 Jul 28;110(2):289-300. doi: 10.1017/S0007114512004837.**

- 黄斑色素 (MP) は、ルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z) およびメソゼアキサンチン (MZ) から構成されている。本研究では、健常被験者 ( $n = 27$ ) および加齢黄斑変性 (AMD) を有する被験者 ( $n = 27$ ) を対象に、3 種類の異なる MP サプリメントに対する血清反応について報告する。
- 被験者を Group 1 (L 20 mg、Z 2 mg)、Group 2 (L 10 mg、Z 2 mg、MZ 10 mg)、あるいは Group 3 (L 3 mg、Z 2 mg、MZ 17 mg) に無作為に割り付けた。ベースライン時、4 週目、8 週目に HPLC により血清カロテノイドの定量化を行った。健常被験者および AMD 被験者の反応データが比較可能であったため、解析用にそれらを統合した。反応は 4 週目および 8 週目の濃度 (saturation plateau) の平均値として報告した。
- 血清 L は Group 1 [ $0.036 \mu\text{mol/l per mg}$  (269%) ;  $p < 0.001$ ] および Group 2 [ $0.079 \mu\text{mol/l per mg}$  (340%) ;  $p < 0.001$ ] で有意な上昇を示したが、Group 3 [ $0.006 \mu\text{mol/l per mg}$  (7%) ;  $p = 0.466$ ] では有意な変化は認められなかった。血清 Z は Group 1 [ $0.037 \mu\text{mol/l per mg}$  (69%) ;  $p = 0.001$ ] および Group 2 [ $0.015 \mu\text{mol/l per mg}$  (75%) ;  $p < 0.001$ ] で有意な上昇を示したが、Group 3 [ $-0.0002 \mu\text{mol/l per mg}$  (-6%) ;  $p = 0.384$ ] では有意な変化は認められなかった。血清 MZ は Group 1 [ $0.0094 \mu\text{mol/l}$  (絶対値) ;  $p = 0.015$ ]、Group 2 ( $0.005 \mu\text{mol/l per mg}$  ;  $p < 0.001$ ) および Group 3 ( $0.004 \mu\text{mol/l per mg}$  ;  $p < 0.001$ ) で有意な上昇を示した。
- 3 種類全ての黄斑カロテノイドを含んだ処方 (Group 2 のサプリメント) は、血清中で MP を構成する 3 種類のカロテノイドを組み合わせた最高濃度に到達する点で最も有効であることから、標的組織 (網膜) による捕捉作用についてこれら化合物のバイオアベイラビリティを最適化する可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013 May 15;309(19):2005-15. doi: 10.1001/jama.2013.4997.**

- Age-Related Eye Disease Study (AREDS) 処方 (抗酸化物質であるビタミン C、E、 $\beta$ -カロテンおよび亜鉛) による経口補給は、進行性加齢黄斑変性 (AMD) の進行リスクを低減することが明らかにされている。ルテイン+ゼアキサンチン (カロテノイド)、 $\omega$ -3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 [ドコサヘキサエン酸 (DHA) + イコサペンタエン酸 (EPA)]、またはそれら両方の摂取量増加には、このリスクをさらに低下させるかも知れないということが観察的データで示唆されている。
- 本研究の目的はルテイン+ゼアキサンチン、DHA+EPA、又はそれら両方の AREDS 処方への追加が進行性 AMD の発症リスクを低下するかを判定し、更に AREDS 処方において  $\beta$ -カロテンの除外、亜鉛用量の減少、又はその両方を行った場合の影響を評価することにある。
- Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) は、2006 年から 2012 年まで、両側に大きなドレーゼンを伴い進行性 AMD への進行リスクにある、又は片眼に大きなドレーゼンを伴い傍眼に進行性 AMD のある 50 歳から 85 歳までの参加者 4,203 人を対象に行った  $2 \times 2$  の要因配置法による多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験である。
- 参加者は、ルテイン (10 mg) + ゼアキサンチン (2 mg)、DHA (350 mg) + EPA (650 mg)、ルテイン+ゼアキサンチン及び DHA+EPA、又はプラセボの摂取を受けるために無作為化された。全ての参加者はまた、当初の AREDS 処方の摂取を受け、更に  $\beta$ -カロテンの除外、亜鉛の用量低下、又はそれら両方を含む 4 種類の AREDS の変更処方について二次的無作為化を受けた。
- 進行性 AMD の発症、眼による分析単位をそれぞれ、主要評価帰値項目、尺度とした。追跡期間中央値 5 年の間に、進行性 AMD まで進行した 1,940 眼 (参

加者のうちの1,608人)が調査対象となった。Kaplan-Meier法による5年までに進行性AMDに進行する確率は、プラセボで31% [493眼(406人)]、ルテイン+ゼアキサンチンで29% [468眼(399人)]、DHA+EPAで31% [507眼(416人)]、ルテイン+ゼアキサンチン及びDHA+EPAで30% [472眼(387人)]であった。

- 一次分析におけるプラセボとの比較から、進行性AMDへの進行における統計上の有意差は認められなかった [ルテイン+ゼアキサンチン:ハザード比 0.90 (98.7% CI: 0.76~1.07),  $p=0.12$ ; DHA+EPA:同 0.97 (98.7% CI: 0.82~1.16),  $p=0.70$ ; ルテイン+ゼアキサンチン及びDHA+EPA:同 0.89 (98.7% CI: 0.75~1.06),  $p=0.10$ ]。β-カロテン除外または亜鉛用量低減が進行性AMDへの進行に及ぼす見かけの効果は認められなかった。主として過去喫煙者において、β-カロテン非摂取群と比較して、β-カロテン摂取群で多くの肺癌が認められた [それぞれ、11人(0.9%)、23人(2.0%); 名目上の  $p=0.04$ ]。
- 第一次分析において、AREDS処方へのルテイン+ゼアキサンチン、DHA+EPA、またはそれら両方の追加は、進行性AMDへの進行リスクをさらに低下することはなかった。しかしながら、過去喫煙者において肺癌の発症率が上昇する可能性から、ルテイン+ゼアキサンチンがAREDS処方において適切な代替カロテノイドとなるかもしれない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, DHA, EPA

**Murray LJ, Makridaki M, van der Veen RL, Carden D, Parry NR, Berendschot TT. Lutein supplementation over a one year period in early AMD might have a mild beneficial effect on visual acuity; the CLEAR study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Mar 11;54(3):1781-8. doi: 10.1167/iov.12-10715.**

- 本研究の目的は、ルテイン(L)カプセルの連日補給が早期AMD(加齢黄斑変性)における黄斑色素光学濃度(MPOD)と視力に及ぼす影響を調査することにある。
- 早期AMDにおけるL補給効果を調査するために、12ヵ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照2施設試験を計画した。72人の患者(平均年齢:  $70.5 \pm 8.7$ 歳)をL(ルテイン;  $n=36$ )あるいはP(プラセボ;  $n=36$ )いずれかの群に無作為に割り付けた。MPOD及び矯正視力(LogMAR)を測定し、血清サンプルの採取を行った。
- L群における平均MPODは、 $0.38 \pm 0.19$ から $0.53 \pm 0.22$  optical density (OD) unit 上昇した。ANOVA混合法により、この上昇は統計的に有意であることが明らかになった ( $p < 0.001$ )。P群のMPODに変化は認められなかった。L群( $n=36$ )の視力に有意な変化は認められなかった。P群( $n=36$ )では、 $0.05 \pm 0.13$ から $0.09 \pm 0.13$ への悪化が有意に認められた ( $p < 0.05$ )。
- 天井効果を回避するために、二つのサブグループでベースライン時に視力が0.06より悪い患者について再分析を行った。Lのサブグループで( $n=19$ )、平均でベースライン時の $0.23 \pm 0.12$ から来診4度目の $0.16 \pm 0.10$ まで視力の改善が認められた ( $p < 0.05$ )。Lのサブグループにおける視力の改善は、P群の視力悪化と比較したとき有意であることが明らかになった ( $p < 0.05$ )。
- ルテイン補給により早期AMD患者のMPODレベルが上昇し、視力測定により、MPレベル上昇を示した何人かの患者においてAMDの進行が遅延する可能性がある結論付けられる。

Key ingredient: lutein

**Huang YM, Yan SF, Ma L, Zou ZY, Xu XR, Dou HL, Lin XM. Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration. Nutrition. 2013 Feb;29(2):387-92. doi: 10.1016/j.nut.2012.06.009.**

- 早期加齢黄斑変性を認める中国人被験者を対象に、ルテイン及びゼアキサンチンの補給に対する血清と黄斑の反応 [*in vivo*で測定する黄斑色素光学濃度(MPOD)]について本ランダム化比較試験で検討を行った。50歳以上の早期加齢黄斑変性患者108人が無作為化され、48週の介入期間中、低ルテイン(LL: 10 mg/日)、高ルテイン(HL: 20 mg/日)、ルテイン+ゼアキサンチン(LZ: 各10 mg/日)又はプラセボの摂取を受けた。血清濃度をC30カラムのHPLCで定量化し(ベースライン時、4、12、24、48週目)、また、MPODを自家蛍光イメージ解析により測定した(ベースライン時、24、48週目)。
- LL群、LZ群及びHL群における血清ルテイン濃度は最初の4週間で有意な上昇を示し、試験期間中の上昇はそれぞれ、4.24倍、4.66倍、6.23倍となった(すべて  $p < 0.001$ )。48週目のHL群における血清ルテイン濃度は、LL群又はLZ群における濃度より有意に高いことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。同様に、48週目のLZ群における血清ゼアキサンチン濃度もまた3.11倍の上昇を示した。MPODは全ての処置群においてスムーズな上昇を示し、ベースライン時からの上昇は24週目と48週目のHL群において最大の上昇が認められた(共に  $p < 0.05$ )。MPODと血清ルテイン濃度は用量と共に直線の上昇を示し、それらの上昇率には統計的相関が認められた(すべて  $p < 0.05$ )。プラセボ群におけるMPODと血清濃度の顕著な変化は検出されなかった。
- キサントフィル補給は早期加齢黄斑変性患者における血清濃度とMPODを有意に上昇させ、さらに高レベルのルテイン補給(20 mg/日)は、顕著な副作用をもたらすことなしに、中国人患者におけるこれら2種類の生化学マーカーの上昇に一層効果的となる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Aslam T, Delcourt C, Silva R, Holz FG, Leys A, Garcia Layana A, Souied E. Micronutrients in age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2013;229(2):75-9. doi: 10.1159/000343708.**

- 特定の微量栄養素が加齢黄斑変性(AMD)に有益な作用を及ぼす可能性のあることが、*in vitro*及び*in vivo*での研究から得られた数件の証拠で示唆されている。このような作用は複雑なようで、短波長光のフィルタリング、酸化及び炎症による損傷の減衰、並びに他の構造的、生理学的要因を含んでいる可能性がある。
- ビタミンC、β-カロテン、ビタミンE及び亜鉛から得られる可能性のあるベネフィットに関する臨床証拠に加え、ルテイン、ゼアキサンチンのようなカロテノイドおよびω-3系脂肪酸について新たな疫学・臨床データが発表されている。
- 何種類かの特定の微量栄養素にAMDを治療又は予防する価値のありそうなのが文献の調査から示唆されるが、それらの効果と治療における位置付けをさらに特定し、特徴付けるための前向き研究を推進する必要がある。

Key ingredients: vitamin E, vitamin C, β-carotene, lutein, zeaxanthin, zinc, ω-3 fatty acids

2012

**Beatty S, Chakravarthy U, Nolan JM, Muldrew KA, Woodside JV, Denny F, Stevenson MR. Secondary Outcomes in a Clinical Trial of Carotenoids with Coantioxidants versus Placebo in Early Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012 Dec 5. pii: S0161-6420(12)00850-0. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.040**

- 本研究の目的は、Carotenoids with Coantioxidants in Age-Related Maculopathy研究での副次アウトカムの報告を行うことにある。
- 研究設計は、無作為化二重盲検プラセボ対照臨床比較試験とした(登録番号: ISRCTN 94557601)。参加者には、片眼に早期加齢黄斑変性(AMD)及び傍眼に晩期AMD(Group 1)又は両眼に早期AMD(Group 2)を認める55歳以上の成人433人を含んだ。
- 試料は、ルテイン(L)、ゼアキサンチン(Z)、ビタミンC、ビタミンE、銅及び亜鉛を含有する経口製剤、またはプラセボとした。矯正視力(BCVA)、コントラスト感度(CS)、ラマン分光測定、立体カラー眼底撮影及び血清採取を最低12ヵ月のフォローアップ期間で6ヵ月に一度行った。副次アウトカムには、BCVAの差異

(24ヵ月目、36ヵ月目)、CS、ラマン・カウント、血清抗酸化剤濃度、及びAMD重症度の尺度に従った病態進行(12、24、36ヵ月目)を含んだ。

- 実薬投与群とプラセボ群との間の差異は着実に増大し、フォローアップ 36ヵ月目で前者の平均BCVAは後者より約4.8文字の改善が認められ、また、この差異は統計上有意であることが明らかになった( $p=0.04$ )。縦断的分析では、1 log unitの血清L上昇につき視力が1.4文字改善し(95%信頼区間: 0.3~2.5;  $p=0.01$ )、また、形態学的重症度尺度に従った進行の遅延が観察された( $p=0.014$ )。
- 早期AMDの参加者におけるL、Z及び共抗酸化剤補給後の鍵となる副次アウトカムのうち、機能及び形態にベネフィットがあると結論付けられた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin E, vitamin C, copper, zinc

**SanGiovanni JP, Neuringer M. The putative role of lutein and zeaxanthin as protective agents against age-related macular degeneration: promise of molecular genetics for guiding mechanistic and translational research in the field. Am J Clin Nutr. 2012 Nov;96(5):1223S-33S. doi: 10.3945/ajcn.112.038240.**

- 加齢黄斑変性(AMD)は、西ヨーロッパ系の先祖を持つ高齢者における視覚喪失の主因とされている。遺伝、食事及び環境に関する要因がAMDの病状を示す網膜の細胞型における黄斑キサントフィル(MX)の組織濃度に影響を及ぼしている。
- 本論文ではAMDにMX(ルテイン、ゼアキサント、メソゼアキサント)が果たす推定上の役割に関する科学の歴史と状況をレビューし、酵素をコードするAMD関連遺伝子、輸送体、リガンド及び(MXに影響を及ぼす又はMXにより影響を受ける)受容体に関して得られた所見について報告を行う。次に、同分野における有意な調査と推論のために有望となる研究機会について考察するためにこのコンテキストを用いた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Berrow EJ, Bartlett HE, Eperjesi F, Gibson JM. The effects of a lutein-based supplement on objective and subjective measures of retinal and visual function in eyes with age-related maculopathy - a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2012 Oct 19:1-7.**

- ルテインとゼアキサントは網膜の黄斑領域に存在する脂溶性の抗酸化物質である。これらのカロテノイドレベルの上昇と加齢に伴う黄斑の疾患(ARMD)のリスク低下との間の関連性が示唆されている。それ故、ルテインをベースとした補給がARMD初期のステージ(ARM:加齢黄斑症)にあるヒトの網膜・視覚機能に及ぼす影響について、多局所網膜電図(mfERG)、コントラスト感度、遠見視力により評価を行った。
- 合計14人の参加者をルテインベースのサプリメントの経口補給を受ける群(処置群)あるいは補給を受けない群(非処置群)のいずれかに無作為に割り付けた。処置群の参加者は8人で年齢が56歳から81歳まで[65.50(sd=9.27)歳]、非処置群の参加者は6人で61歳から83歳まで[69.67(sd=7.52)歳]であった。
- サンプルサイズは5%の有意水準で80%の検出力を確保した。参加者は3回通院した(0、20、40週目)。処置群は60週目(サプリメントの使用を中止した20週間後)に4回目の通院を行った。
- 補給期間中の処置群と非処置群との間に変化は観察されなかった。臨床上の有意差は見出されなかったものの、mfERGにおけるリング3 N2の潜時とリング4 P1の潜時が延長し(それぞれ、 $p=0.041$ 、 $0.016$ )、また、サプリメント使用中止時のリング1、3、4においてmfERG振幅の減少傾向が認められた。
- mfERG潜時における統計的に有意な延長とサプリメント中止時のmfERG振幅の減少傾向は有望であり、ARMに罹った眼に対してルテインベースの補給が有益な作用を及ぼす可能性のあることを示唆している。

Key ingredient: lutein

**Kaya S, Weigert G, Pemp B, Sacu S, Werkmeister RM, Dragostinoff N, Garhöfer G, Schmidt-Erfurth U, Schmetterer L. Comparison of macular pigment in patients with age-related macular degeneration and healthy control subjects - a study using spectral fundus reflectance. Acta Ophthalmol. 2012 Aug;90(5):e399-403. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02423.x.**

- 加齢に伴う黄斑色素光学濃度(MPOD)の低下ならびに加齢黄斑変性(AMD)における相対的なMPODの欠如がこれまでの研究で報告されているが、その結果は用いた手法に強く依存している。本研究では、眼底のスペクトル反射を用いてMPODの年齢依存性について調査を行った。加えて、健常対照例と比較して、AMD患者でMPODが低下するという仮説を立てた。
- 合計85人の健常被験者と96人のAMD患者を調査対象とした。対照群の健常被験者の年齢は範囲が広く(平均年齢:51.6歳、範囲:21~79歳)、またAMD患者のほうが高齢であった(平均年齢:71.2歳、範囲:50~89歳)。特注の眼底反射計測装置を用いて2.3°の検出フィールドで中心窩のスペクトル反射率を測定した。MPODの計算は、以前発表した眼底反射モデルに基づいて行った。
- AMD患者では、健常対照群と比較してMPODの低下が認められた[それぞれ、 $0.35\pm 0.12$ 、 $0.39\pm 0.12$ ;  $p=0.013$ (群間)]。健常対照群ではMPODの年齢依存性は認められなかった( $r=-0.14$ ;  $p=0.19$ )。しかしながら、AMD群では加齢に伴いMPODが低下した( $r=-0.24$ ;  $p=0.019$ )。MPODはAMD患者で低下することが本研究で示された。さらに、得られたデータから、AMD患者でMPODは年齢依存性であるが、健常対照例ではそうでないことが明らかになった。
- 長期臨床転帰に関するデータが不足しているが、ルテイン補給がMPODを上昇させることを示すデータと考え合わせると、本データはAMD患者における黄斑色素の補給に理論的根拠を提供していると結論付けられる。

Key ingredients: macular pigments

**The AREDS2 Research Group\*; Writing Committee, Chew EY, Clemons T, Sangiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, Sperduto R, Ferris FL. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). Ophthalmology. 2012 Nov;119(11):2282-2289. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.027.**

- Age-Related Eye Disease Study (AREDS)では、少なくとも中等度の加齢黄斑変性(AMD)(色素変化の有無無しで両側に大きなドレーゼンを認める)のあるヒトにおける進行性AMDの発生に及ぼす抗酸化ビタミン・ミネラルの経口補給に有益効果のあることが実証された。他の経口栄養サプリメントには進行性AMDの進行リスクをさらに低下する可能性のあることが観察的データから示唆されている。
- Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2)の主たる目的は、進行性AMDの発症リスク低減におけるルテイン plus ゼアキサント(L+Z) and/or ω-3系長鎖多価不飽和脂肪酸(LCPUFA)の有効性と安全性を評価することにある。本研究ではまた、当初のAREDS処方から亜鉛を低減し、β-カロテンを除外した場合についても評価を行っている。
- 研究設計は、多施設第Ⅲ相臨床試験とした。参加者は、両眼に中等度AMD、あるいは片眼に進行性AMDを認める50歳から85歳までの成人とした。
- プラセボ( $n=1,012$ )、L+Z(10 mg/2 mg;  $n=1,044$ )、ω-3 LCPUFA[イコサペンタエン酸+ドコサヘキサエン酸(650 mg/350 mg);  $n=1,069$ ]、あるいはL+Zとω-3 LCPUFAの組合せ( $n=1,078$ )の摂取を受けるために参加者全員を無作為に割り付けた。
- 全ての参加者は、オリジナルAREDS処方のうちビタミンC(500 mg)、ビタミンE(400 IU)、銅(2 mg)は不変のままとし、亜鉛とβ-カロテンを次の4通りに変更した処方のいずれかに従うために二次の無作為化を受けた。亜鉛を当初のレベル(80 mg)のままとしたもの、亜鉛のレベルを下げた25 mgとしたもの、β-カロテンを除外しただけのもの、亜鉛のレベルを25 mgまで下げかつβ-カロテンを除外したもの。進行性AMDへの進行過程は、年間の眼底写真に関する等級を集中処理して評価した。
- 我々は、全米82カ所の臨床施設に4,203人の参加者を登録した。ベースライン時の人口特性は次の通りであった。平均年齢74歳、女性の割合57%、白人97%、現在喫煙者7%、以前心疾患のあった参加者19%、スタチンクラスのコレステロール降下薬の服用44%、アスピリンの服用50%。眼の特性は次の通りであつ

た。両眼に大きなドローゼンを認める割合 59%、片眼に進行性 AMD を認める 32%、進行性 AMD を認めない眼の平均視力 20/32。

- 本稿では、AREDS2 の研究設計、参加者のベースライン時の人口統計学的特性と眼の特性について報告する。

Key ingredients: vitamin E, vitamin C,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, LC-PUFA, zinc, copper

**Bernstein PS, Ahmed F, Liu A, Allman S, Sheng X, Sharifzadeh M, Ermakov I, Gellermann W. Macular pigment imaging in AREDS2 participants: An ancillary study of AREDS2 subjects enrolled at the Moran Eye Center. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Sep 14;53(10):6178-86. doi: 10.1167/iovs.12-10275.**

- AREDS2 は、1 日 10 mg のルテインと 2 mg のゼアキサンチンの補給により加齢黄斑変性 (AMD) の進行速度が遅延するかを評価するために設計された無作為化プラセボ対照比較試験である。血清濃度のようなカロテノイド補給に対する幾つかのバイオマーカーが AREDS2 のプロトコルの一部となっているが、眼あるいは他の組織におけるカロテノイド濃度の測定は含まれていない。
- 今回承認された補助研究で、我々はベースライン時のカロテノイド状態を評価し、割り付けられた介入に対する反応をモニターするために、登録時と各年の来院時の黄斑色素光学濃度 (MPOD)、黄斑色素分布、皮膚のカロテノイドレベルの測定を行った。Moran Eye Center に登録された被験者全員が、二波長自家蛍光イメージング (dual-wavelength autofluorescence imaging) による MPOD と黄斑色素の空間分布の測定、共鳴ラマン分光法による皮膚における総カロテノイド量の測定を受けた。
- 登録された被験者におけるベースライン時の MPOD は、定期的にカロテノイドのサプリメントを消費していなかった年齢調整対照群と比べて異常に高いことが明らかになり、登録前のユタ州の AREDS2 被験者における高率の習慣的ルテイン・ゼアキサンチン消費と一致を示した。MPOD は、血清あるいは皮膚中のカロテノイドの測定値と相関を示さなかった。
- 我々が行った補助研究は、標的組織、すなわち目の黄斑へのルテイン・ゼアキサンチン補給における当施設の AREDS2 参加者の眼のカロテノイド状態について有用な情報を提供していると結論付けられる。試験終了時に治療割付が明らかになったとき、我々は食事単独に対する長期間の高用量カロテノイド補給における AMD 進行について組織ベースのユニークな洞察を提供することが可能になるであろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM. Effect of Lutein and Zeaxanthin on Macular Pigment and Visual Function in Patients with Early Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012 Nov;119(11):2290-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.014.**

- ルテインとゼアキサンチンによる補給が早期加齢黄斑変性 (AMD) を認める患者における黄斑色素と視機能を改善するかを評価するために、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。
- 地域社会から 50 歳から 79 歳までの AMD と推定される患者を対象に、試験適格性についてスクリーニングを行い、早期 AMD を認める 108 人を被験者として募った。早期 AMD 患者がルテイン 10 mg/日 (n=27)、ルテイン 20 mg/日 (n=27)、ルテイン 10 mg/日 + ゼアキサンチン 10 mg/日 (n=27)、あるいはプラセボの摂取を 48 週間受けるために無作為化を行った。黄斑色素光学濃度 (MPOD) と視機能に関する変数について、ベースライン時、24 週目、48 週目に評価を行った。
- 主要評価項目を MPOD、副次評価項目を矯正視力 (BCVA)、コントラスト感度 (CS)、光回復時間 (photorecovery time)、アムスラグリッドの検査結果を含む変数とした。
- 48 週間に MPOD は、ルテイン 20 mg 群で  $0.076 \pm 0.022$  unit (平均値  $\pm$  標準誤差)、ルテイン + ゼアキサンチン群で  $0.058 \pm 0.027$  unit (平均値  $\pm$  標準誤差) 有意な上昇を示した。ルテイン補給に有意な用量反応効果が認められた。また、全ての実薬投与群において、ベースライン時から 48 週目までの MPOD の変化がベースライン時の MPOD と負の相関関係にあることが明らかになった ( $r = -0.56$ ;  $p < 0.001$ )。48 週目に BCVA の改善傾向が認められた。また、CS の 3、6 cycles/degree において、ルテイン 20 mg 群とプラセボ群の間で有意な群間差が認められた。MPOD の上昇は、最小視覚の分解能 BCVA の対数減少 ( $r = -0.31$ ;  $p < 0.01$ ) 及び空間周波数 4 における CS 上昇 (範囲:  $0.26 \sim 0.38$ ;  $p < 0.05$ ) と正の関連が認められた。
- 早期 AMD 患者へのルテインとゼアキサンチンの補給は、視機能増進に原因的役割を果たし、AMD 進行を予防する可能性のある黄斑色素の改善をもたらすこと結論付けられた。これらのカロテノイドが晩期 AMD 発生に及ぼす影響を評価するための研究が更に必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Ma L, Dou HL, Huang YM, Lu XR, Xu XR, Qian F, Zou ZY, Pang HL, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Lin XM. Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Am J Ophthalmol. 2012 Oct;154(4):625-634.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.04.014.**

- 本研究の目的は、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の設計で、早期加齢黄斑変性 (AMD) 患者を対象に多局所網膜電図 (mfERG) を用いて網膜機能にルテイン及びゼアキサンチンの補給が及ぼす影響を調査することにある。
- 早期 AMD の被験者 108 人が無作為化され、ルテイン 10 mg/日 (n=27)、ルテイン 20 mg/日 (n=27)、ルテイン 10 mg/日 + ゼアキサンチン 10 mg/日 (n=27) 又はプラセボ (n=27) のいずれかの摂取を 48 週間受けた。36 人の年齢をマッチさせた AMD でない対照被験者もまた、早期 AMD 患者のベースラインデータと比較するために登録した。ベースライン時、24 週目及び 48 週目に mfERG の応答と黄斑色素光学濃度 (MPOD) を記録し、解析に用いた。
- 対照被験者と比較し、早期 AMD 患者でリング 1 からリング 3 までの N1P1 の応答密度に有意な低下が認められた一方 ( $p < 0.05$ )、リング 4 からリング 6 までの N1P1 応答においても P1 ピークの潜時においても有意な変化は観察されなかった。48 週間の補給後、N1P1 応答密度はルテイン 20 mg 群及びルテイン + ゼアキサンチン群のリング 1、並びにルテイン 20 mg 群のリング 2 において有意な上昇を示した。MPOD 上昇は、ほぼ全ての有効治療群におけるリング 1 及びリング 2 の N1P1 応答密度上昇と正の関連を示した。リング 3 からリング 6 までの N1P1 応答密度、又は全てのリングにおける P1 ピークの潜時は、どの群においても有意な変化を示さなかった。
- 早期 AMD 患者における中心部網膜の初期の機能異常がルテイン及びゼアキサンチンの補給によって改善するかもしれない。これらの改善は MPOD の上昇に起因している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD000253.**

- 抗酸化ビタミン (カロテノイド類、ビタミン C と E) あるいはミネラル (セレンウム、亜鉛) に富んだ食事を摂取するヒトに加齢黄斑変性 (AMD) の発症する可能性が低くなることを示唆する観察的研究からは決定的な証拠は得られていない。本研究の目的は、抗酸化ビタミンあるいはミネラルのサプリメントの摂取が AMD 発症を予防するかについて、関連した証拠から検討を行うことにある。
- CENTRAL (Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register を含む) [コクランライブラリー (2011 年 12 号)]、MEDLINE (1950 年 1 月 ~ 2012 年 1 月)、EMBASE (1980 年 1 月 ~ 2012 年 1 月)、Open Grey (欧州灰色文献情報システム) <www.opengrey.eu/>、the metaRegister of Controlled Trials (mRCT) <www.controlled-trials.com>、ClinicalTrials.gov <www.clinicaltrials.gov>、WHO の国際臨床試験登録プラットフォーム (ICTRP)



<www.who.int/ictrp/search/en> を検索対象とした。

- 研究の電子検索において、日付あるいは言語の制限は存在しなかった。電子データベースの検索は、最終的に 2012 年 1 月 26 日まで行われた。抗酸化ビタミンとミネラル、あるいはそのいずれかのサプリメント（単独あるいは組合せ）をコントロールと比較したすべての無作為化比較試験（RCT）を対象とした。
- 本レビューの両著者は、対象となった研究と抽出されたデータにおけるバイアスのリスクを独立して評価した。一人の著者が RevMan 5 にデータを入力し、別の著者がデータ入力をチェックした。データのプーリングは、固定モデルを用いて行った。
- 本レビューでは 4 件の RCT を対象とし、62,520 人がその解析対象となった。これらの試験はオーストラリア、フィンランド、米国で実施され、そこでビタミン E と β-カロテンのサプリメントについて調査がなされた。全体として証拠の質は高く、これらのサプリメントを摂取しているヒトで AMD 発症リスクは低下（あるいは上昇）しないことが明らかになった。
- 何らかの AMD の予防における抗酸化サプリメントについてプールしたリスク比は 0.98（95%信頼区間: 0.89~1.08）、また、進行性 AMD の予防においては 1.05（95% CI: 0.80~1.39）であった。同様の結果は、解析を β-カロテン、α-トコフェロール単独に限定した場合にも認められた。
- ビタミン E あるいは β-カロテンのサプリメントの摂取により AMD 発症の予防あるいは遅延が図れないとする証拠が蓄積しつつある。ビタミン C、ルテイン、ゼアキサンチンのような他の抗酸化サプリメント、あるいは市販のマルチビタミンとの組合せのいずれについても証拠は存在しない。一般に安全とみなされてはいるが、ビタミンサプリメントは有害な作用を及ぼす可能性もある。それらが推奨できるようになる前に、ベネフィットについての明確な証拠が必要となる。
- AMD に罹っている人は、同じ著者によるコクランの関連レビュー 'Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration' を参照されたい。

Key ingredients: vitamin E, C, β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Raman R, Biswas S, Vaitheeswaran K, Sharma T. Macular pigment optical density in wet age-related macular degeneration among Indians. Eye (Lond). 2012 Aug;26(8):1052-7. doi: 10.1038/eye.2012.86.**

- 本研究の目的は、南インドにおける滲出型の加齢黄斑変性（AMD）を伴う成人集団を対象に黄斑色素光学濃度（MPOD）を推定することにある。
- 年齢が 50 歳以上の合計 33 人の滲出型 AMD 患者と 29 人の年齢マッチ対照の黄斑部について、デンストメータ（写真濃度計）を用いて MPOD の計測を行った。患者はまた、食事由来のカロテノイド摂取、喫煙歴、UV の生涯曝露についても検査を受けた。
- 偏光度 0.5° で計測した MPOD の平均値は、滲出型 AMD の集団で 0.23（95% CI: 0.18~0.29）であったのに対し、対照群では 0.43（95% CI: 0.37~0.49）であった（ $p < 0.0001$ ）。過去喫煙者の MPOD は非喫煙者より低く [それぞれ、0.16（0.09~0.23）、0.28（0.22~0.34）； $p = 0.026$ ]、また、カロテノイド摂取量が最低レベルの群の MPOD は最高レベルの群より 48%低いことが明らかになった [それぞれ、0.14（0.08~0.21）、0.33（0.24~0.43）； $p = 0.012$ ]。MPOD の年齢に関連した低下あるいは性差による変動に有意差は認められなかった。
- 本研究で滲出型 AMD を伴うインドの成人集団における MPOD が測定され、黄斑色素の欠乏は滲出型 AMD と関連のあることが証明された。

Key ingredients: carotenoids

**Raman R, Biswas S, Gupta A, Kulothungan V, Sharma T. Association of macular pigment optical density with risk factors for wet age-related macular degeneration in the Indian population. Eye (Lond). 2012 Jul;26(7):950-7. doi: 10.1038/eye.2012.69.**

- 本研究の目的は、インド人母集団を対象に滲出型加齢黄斑変性（AMD）を伴う患者と伴わない患者の黄斑色素光学濃度（MPOD）を調査し、MPOD と AMD のリスクファクターの関連性を解明することにある。
- 年齢が 50 歳以上の滲出型 AMD の被験者 33 人と対照の被験者 29 人が「黄斑デンストメータ」による MPOD 測定を受けた。被験者はまた、喫煙歴、紫外線（UV）の生涯曝露、食事由来のカロテノイド摂取、体格指数（BMI）についても検査を受けた。
- 喫煙者では、非喫煙者と比較して AMD のリスクが高く（ $p = 0.032$ ）、また、MPOD のレベルが低いことが明らかになった [平均（95% CI）：0.16（0.09~0.23）、0.28（0.22~0.34）； $p = 0.026$ ]。UV 曝露が最低の被験者では、UV 曝露が最高の被験者と比較して MPOD が高いことが明らかになった [0.46（0.38~0.54）、0.17（0.01~0.33）； $p = 0.01$ ]。MPOD は、食事由来のカロテノイド摂取量が最も少ない四分位群の被験者で有意に低いことが明らかになった [0.14（0.08~0.21）、0.25（0.13~0.36）； $p = 0.012$ ]。
- 喫煙、肥満指数、UV インデックスで MPOD との逆の関連が認められた。AMD に対する低 MPOD、喫煙、UV 曝露のオッズ比は、それぞれ 5.11（1.73~15.08）、3.54（1.08~11.57）、5.24（1.06~25.96）であった一方、食事性カロテノイドの高摂取については、AMD に対する保護効果が明らかになった。
- 滲出型 AMD と MPOD の間に逆の関連が認められた。滲出型 AMD で証明されているリスクファクターのうち、喫煙、UV インデックス、肥満指数は MPOD と逆の関連にある一方、食事性カロテノイドの摂取は MPOD と正の関連にあることが明らかになった。

Key ingredients: carotenoids

**Weikel KA, Taylor A. Nutritional modulation of age-related macular degeneration. Mol Aspects Med. 2012 Aug;33(4):318-75. doi: 10.1016/j.mam.2012.03.005.**

- 加齢黄斑変性（AMD）は、世界中の高齢者における主要な失明原因となっている。
- AMD は 3~5 千万人の人に影響を与え、AMD の臨床的特徴が先進工業国における 75 歳以上の人々の少なくとも三分の一に認められている [Gerhrs ら（2006 年）]。AMD にかかわるコストは 3,400 億 US ドルを超えている [American Health Assistance Foundation（2012 年）]。米国における AMD 患者の大多数は臨床治療の受診資格を有していない [Biarnes ら（2011 年）、Klein ら（2011 年）]。AMD 及び他の加齢性の衰弱状態に対して多量・微量栄養素がもたらす利益を示唆する研究が多数存在し、仮に有害作用が示唆されても稀であることから、食事性調整による予防介入は魅力的な戦略となっている [Chiu（2011 年）]。視覚の保持は何百万人もの高齢者の生活の質を向上し、AMD による個人と健康保険の負担軽減につながるであろう [Frick ら（2007 年）、Wood ら（2011 年）]。
- 観察的研究から、適切なレベルの ω-3 系脂肪酸（すなわち、週 2 サービングの魚）あるいは低グリセミックインデックス食がとりわけ早期 AMD に有益となり、また、高レベルのカロテノイドがおそらくは血管新生 AMD に対して保護作用を及ぼす可能性のあることが示されている。これらの栄養素あるいはその組合せが網膜の健康に及ぼす効果をさらに理解するための介入試験が必要とされる。
- 一定の栄養素が AMD の発症あるいは進行に及ぼす効果を報告した分析結果は、栄養素に初期段階の AMD を停止させる価値があることを示していることから貴重である。今回の包括的報告は、AMD の発症あるいは進行のリスク低下に対する栄養素の価値について不可欠とされる情報を提供し、進行中の介入試験からデータが得られるまでの指針としての役割を果たしている。

Key ingredients: ω-3 fatty acids, carotenoids

**Bone RA, Gibert JC, Mukherjee A. Light distributions on the retina: relevance to macular pigment photoprotection. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):91-6.**

- 光曝露は加齢黄斑変性（AMD）に関与していることが明らかにされている。本研究は、網膜上に累積した光分布を測定し、それが黄斑部でピークに達するか判定するために設計した。
- 被験者の視野と瞳孔径を記録し、凝視位置と重ね合わせた。被験群は 15 人の未経験（ナイーブ）被験者から、対照群は 5 人の被験者から構成した。フェーズ 1

で被験者全員が一連の写真画像を見た。フェーズ2でナイーブ被験者はビデオを鑑賞し、フェーズ3でコンピューターによる課題を行い、フェーズ4で自由に散歩した。対照群の被験者は、フェーズ1で視界に存在する明るい部位を見つめ、二番目のテストで暗い部位を見つめるよう指示された。被験群の被験者は全フェーズで自由に見ることが許可された。被験者の視線の座標を用いて、網膜に累積した光分布を計算した。

- 対照被験者で予想されたように、視野の明るい部位あるいは暗い部位を凝視するとき、網膜に累積した光分布は中心窩でそれぞれのピーク到達と低下が認められた。被験群で得られた分光分布図は、フェーズ3でピークを黄斑部で認めるという一貫した傾向を、またフェーズ4では変動する傾向を示したが、フェーズ1、2では殆ど傾向は認められなかった。
- 光が黄斑部でピークに達するという傾向は何人かの被験者と一定のタスクでみられる特徴であり、このような状況下でAMDリスクは上昇するかもしれないが、同時に、黄斑カロテノイドの存在により軽減される可能性がある和我々は結論付けた。

Key ingredients: macular carotenoids

**Yu CC, Nandrot EF, Dun Y, Finnemann SC. Dietary antioxidants prevent age-related retinal pigment epithelium actin damage and blindness in mice lacking  $\alpha\beta 5$  integrin. *Free Radic Biol Med*. 2012 Feb 1;52(3):660-70.**

- 老化するヒトの眼において、酸化促進物質であるリソソーム内リポフスチンの酸化的損傷と蓄積は網膜色素上皮 (RPE) の機能低下を招き、加齢黄斑変性の一因となることが明らかにされている。
- $\alpha\beta 5$  インテグリン受容体の欠乏による RPE 特異的な食作用欠損を伴うマウスにおける RPE のリポフスチン蓄積から、同モデルで我々が以前述べた加齢性の失明は酸化的ストレスにも起因する可能性のあることが示唆される。
- 眼の酸化ストレスに関する細胞標的と分子標的についての理解は依然として乏しいのが現状である。ここでは、加齢に伴う神経網膜内ではなく、 $\beta 5(-/-)$  RPE 内に特異的に形成される4-ヒドロキシノネナール (HNE) 付加物においてアクチンの同定を行う。HNEの修飾は界面活性剤抽出に対するアクチンの耐性損失と直接的な相関を示し、老化する RPE における細胞骨格の損傷が示唆される。
- 網膜色素であるルテイン・ゼアキサンチンを含むブドウあるいはマリゴールド抽出物のような天然抗酸化剤による食事強化には、 $\beta 5(-/-)$ マウスにおける HNE 付加物形成、アクチン溶解性、リポフスチン蓄積、光受容体の錐体・杆体の加齢に関連した機能不全を十分に防止する可能性がある。HNE 付加物の急性の発生はアクチンを直接的に不安定化させたが、RPE 細胞のチューブリン細胞骨格要素は不安定化させなかった。
- これらの所見から、*in vivo* での RPE 細胞の生理学的な亜致死性の酸化負荷の結果としてアクチン細胞骨格の不安定化が特定された。その不安定化は加齢性の失明と関連し、また、抗酸化剤豊富食の消費によって予防し得ることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Sabour-Pickett S, Nolan JM, Loughman J, Beatty S. A review of the evidence germane to the putative protective role of the macular carotenoids for age-related macular degeneration. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Feb;56(2):270-86. doi: 10.1002/mnfr.201100219.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は (光) 酸化誘発性網膜損傷とそれによる炎症性後遺症の結果によるものであり、後者は遺伝的背景によって影響を受けるものであるとする意見に一致がみられている。
- 食事性カロテノイドのルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z)、メソゼアキサンチン (meso-Z) は黄斑に蓄積し、集合的に黄斑色素 (MP) として知られている。この色素の解剖学的 (網膜中心)、生化学的 (抗酸化)、光学的 (短波長フィルタリング) 特性から、MP には AMD に対して防護作用を及ぼす可能性があるとする生物学的にもっともらしい理論的説明に関心が寄せられるようになった。
- レベル1のエビデンスから、広域スペクトラムの抗酸化剤による食事補給がAMD進行リスクの低減をもたらすことが明らかにされている。このような補給がAMDあるいはその進行リスクの低減をもたらすとするレベル1のエビデンスはまだ不足しているが、MPは黄斑カロテノイドの補給に応じて上昇することが研究で実証されている。より高いレベルのエビデンスには適切な注意を要するが、入手可能なデータの全てが専門的診療を知らせようとする際に評価されるべきであろう。
- これに関連して、黄斑カロテノイドの補給は黄斑の抗酸化的防衛を強化し、ひいてはAMDあるいはその進行リスクを推定上減少することにおいておそらく最善の方法であることが文献で実証されている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## 2011

**Seddon JM. Genes and nutrition are related to age-related macular degeneration. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 目的: 高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロール経路における肝リパーゼ (LIPC) 遺伝子とコレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) 遺伝子は進行加齢黄斑変性 (AMD) と有意に関連する。HDL は体内のルテインとゼアキサンチンの主要リポタンパク質輸送体である。そこで、両遺伝子、食事性ルテイン、AMD の関連性と相互作用について検討した。
- 方法: 進行性AMD被験者と非AMD被験者を対象とした。眼底写真撮影によりAMDの状態を判定した。喫煙、BMI、抗酸化物質の摂取、食事性ルテインを共変量とした。LIPC 遺伝子と CETP 遺伝子における SNP 及び既に同定された7個のAMD遺伝子座のジェノタイプングを行った。無条件ロジスティック回帰分析を実施した。
- 結果: LIPC 変異体の TT 遺伝子型は年齢、性別、喫煙、BMI、栄養因子及び他の遺伝子でコントロールしたAMDリスク低下と関連していた。その影響の程度は萎縮型AMD、新生血管型AMDとも同程度であった。喫煙と高BMIはリスクを高め、高食事性ルテインは遺伝子変異体で調節した進行性AMDリスクを低下させた。
- 結論: LIPC 遺伝子と CETP 遺伝子は進行性AMDと関連しており、食事性ルテインの高摂取は人口学的、環境的、その他の遺伝的変数とは無関係にリスクを低下させる。行動因子、ライフスタイル因子、遺伝的因子はAMDリスクの予測因子である。

### 文献

Neale BM, Fagerness J, Reynolds R et al. 2010. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 7395-7400.

Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. 2010. Serum lipid biomarkers and hepatic lipase gene associations with age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 117: 1989-1995.

Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. 2009. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2044-2053.

Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. 2010. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. *Mol Vis* 16: 2412-2424.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bone R. Light distributions on the retina: relevance to macular pigment photoprotection. Abstract presented at the 16th International**

## Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.

- 目的：加齢黄斑変性（AMD）における光曝露の関与が唱えられてきた。本試験では、長期間における網膜上の累積光分布を測定することを目的とした。AMDで最も損傷が激しいのは黄斑であることから、光分布が最も高いのは黄斑であるとの仮説を立てた。この仮説が正しければ、黄斑カロテノイドの理想的配置により光酸化的損傷が低減される。
- 方法：アイトラッカーを用いて被験者の視野画像を記録し、凝視位置を重ね合わせ、瞳孔の大きさを記録した。未治療被験者 15 人を年齢別に 3 被験群に分け、5 人を対照群とした。被験者は、フェーズ 1 で画面上に映し出された画像を眺め、フェーズ 2 で 78 画像からなる PowerPoint を眺め、フェーズ 3 でモニターを見ながら任意のコンピュータ作業を行い、フェーズ 4 で映像を眺め、フェーズ 5 で建物周辺を自由に歩き回った。対照群の被験者には、視野内の明るい所を凝視し、次のテストでは暗い所を凝視するように指示した。被験群の被験者全員は自由に眺めてよいこととした。被験者の凝視座標とそれに対応する瞳孔径から、約 20° (H) × 14° (V) の網膜中心部における 5 分間の累積光分布を算出した。
- 結果：全 20 人の網膜上の光分布データを得た。対照群では予想したとおり、視野内の明るい所を凝視した時には中心窩での網膜上累積光分布が最大となり、暗い所を凝視した時には下がった。一方、被験群の分布マップによると、フェーズ 3 では黄斑部でピークとなる傾向が一貫して認められたが、フェーズ 4 と 5 では傾向にばらつきがみられ、フェーズ 1 と 2 では傾向が認められなかった。年齢は因子ではなかった。
- 結論：MP が最も多い箇所である網膜上の累積光分布が最大となる傾向は、一部の個人や特定タスク（コンピュータのモニターを眺める等）でみられる特徴のようである。ただし、現段階では、一般的な観察条件下での網膜上光分布と AMD の空間的発生との間に関連性は認められなかった。

Key ingredients: macular carotenoids

## Cronin H, Regan CO, Savva G, Loughman J, Beatty S, Nolan J, Kenny R, Finucane C. Age related macular degeneration in a nationally representative sample of aging adults: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.

- 加齢黄斑変性（AMD）は先進諸国において失明の第一原因である。食事性カロテノイドであるルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンからなる黄斑色素（MP）は、その短波長光のフィルタリング作用と抗酸化作用で AMD から防護すると考えられている。MP と AMD（網膜写真）の経時的測定値を含む長期データ（たとえば 10 年）を大規模集団から収集して、この仮説を検証した試験はこれまで存在しない。TILDA は、唯一こうした機会を提供する試験である。その試験デザインと今日までの進捗状況を本抄録で報告する。
- 方法：TILDA の参加者として全国から 50 歳以上の成人 8,148 人を募集した。コンピュータによる個人面接（CAPI）で健康的、社会的、経済的変数のデータを収集した。医師に AMD と診断されている場合は、その旨を参加者から報告してもらった。回答者には、視覚的健康の客観的な指標（視力、コントラスト感度、網膜写真、MP 光学濃度 [MPOD]）を含む健康検査を受けてもらい、カロテノイド分析用として採血を行った。これまでに健康検査（2011 年 7 月終了予定）を受けた回答者は 5,700 人にのぼる。
- 結果：評価したサンプルの 47.9% が男性、年齢の中央値は 63.9 歳であった。医師による AMD 診断の自己報告率は 1.7% であった。この AMD 有病率は高齢者ほど高く、50~64 歳では 0.9%、75 歳以上では 4.3% であった。また、AMD は男性より女性に多かった（1.1% vs. 2.3%）。MP と網膜像については、目下分析中である。
- 結論：本報告は、自己報告による AMD 有病率に関するアイルランド初の報告である。AMD は男性より女性に多く、年齢とともに有病率が上昇する。今後の研究では、ベースライン MP、ベースラインカロテノイド濃度（L と Z）、AMD 有病率（ベースライン時）、AMD 発症率（4 年後と 8 年後）の関連性について検討する予定である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## Loughman J, Beatty S, Stack J, Nolan JM, Connolly EE. Online AMD research study for optometrists: current practice in the Republic of Ireland and the United Kingdom. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.

- 緒言：加齢黄斑変性（AMD）は西欧諸国における失明の主原因であり、人口の高齢化に伴って罹患者数は増加の一途をたどっている。目下の AMD 治療選択肢は、一部の患者に有効であるもののコストが高く、医療サービスにとって重大な財政課題である。そのため、AMD の発症予防と進行抑制に重点を置く必要に迫られている。本オンライン調査では、アイルランド共和国と英国における検眼士による AMD 管理実態について調査した。
- 方法：アイルランドの Association of Optometrists と英国の College of Optometrists が会員に AMD 調査への参加を呼びかけた。アイルランドでは 750 通、英国では 8,049 通の E メールを送付し、6 週間後に督促の E メールを送付した。調査実施期間は 3 か月間であった。計 724 人（8.2%）から、オンラインによるアンケート回答が得られた。調査では、評価方法と AMD 管理で使用しているサプリメントに関する質問を行った。
- 結果及び結論：AMD は検眼分野にとって未だ難題である。アムスラーグリッドはもはやベストな AMD 評価ツールではないが、それでも両国の検眼士に最も利用されているツールである。一方、現在の AMD リスク評価・管理法に進化もみられた [光干渉層撮影 (OCT)、眼底写真等]。今回の調査で、眼用サプリメントを摂取している AMD 患者にある程度の視覚改善が認められるとの回答（22%）が寄せられた。とりわけ黄斑カロテノイドであるルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチン含有サプリメントは AMD 患者の改善と有意に関連していた。ただし、このようなメリットを解明するには、臨床試験をはじめとするさらなる研究が必要である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## Beatty S, Nolan JM, Asif S. Macular drusen resolution following supplementation with all three macular carotenoids. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.

- 緒言：加齢黄斑変性（AMD）は先進諸国における失明の主原因である。目下のところ、ドライ（初期）タイプの AMD の治療選択肢はない。AMD のリスクファクターを検討する諸研究が進行中である。これまでに多くの AMD リスクファクターが確認されているが、修正できるもの（喫煙等）もあれば、そうでないもの（家族歴等）もある。喫煙は最も重要な修正可能な AMD リスクファクターであるが、近年、非常に有望な修正可能リスクファクターとして栄養素が浮上している。今日の臨床現場では、AMD 発症/進行リスクを下げる手段として黄斑カロテノイド含有サプリメントを眼科医や検眼士が積極的に推奨している。
- 方法：本稿では、両眼がドライ（初期）タイプ AMD に罹患する 64 歳の患者のケーススタディを報告する。本患者は過去に喫煙歴があり、ベースライン時の最高矯正視力は 6/6-1 であった。ベースライン時のアムスラー試験で AMD に典型的な中心視覚のゆがみが確認された。本患者に、メソゼアキサンチン 10 mg、ルテイン 10 mg、ゼアキサンチン 2 mg を含有する黄斑カロテノイドサプリメント（市販品 Macushield）を 18 か月間毎日服用させた。食事とライフスタイルについても詳細に記録した。ベースライン時、12 か月後、24 か月後に眼底写真、アムスラー試験、最高矯正視力、視覚の客観的評価を実施した。
- 結果：12 か月後と 24 か月後の眼底検査で、ベースラインに比べ、黄斑部でドルーゼンの改善が認められた。これに伴って最高矯正視力も 6/5 に向上し、24 か月後には視覚のゆがみがなくなることがアムスラー試験で確認された。また、視覚の客観的評価結果から、カロテノイド介入開始以降、視機能改善していることが示唆された。患者の報告によれば、「視覚がずいぶん良くなっているようだ」とのことである。
- 結論：本ケーススタディは、黄斑カロテノイドであるメソゼアキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチンは AMD 進行を阻止するという仮説と一致している。適切な臨床試験を実施して、黄斑カロテノイド補給のメリットを最も受けると思われる AMD 患者を特定する必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Sabour-Pickett S, Nolan J, Loughman J, Beatty S. A review of the evidence germane to the putative protective role of the macular carotenoids for age-related macular degeneration. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は、(光)酸化による網膜損傷とその炎症性続発症 (後者は遺伝的背景に影響される) の結果であるというのが共通の見解である。食事性カロテノイドであるルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z)、メソゼアキサンチン (メソ Z) は黄斑部に集積し、黄斑色素 (MP) と総称されている。この色素の解剖学的 (網膜中心部)、生化学的 (抗酸化)、光学的 (短波長フィルタリング) 特性が、MP の AMD 防護説の生物学的に妥当と思われる根拠として関心を集めている。
- 信頼度の高い証拠として、広域スペクトルの抗酸化物質の食事補給によって AMD 進行リスクが下がるという所見がある。黄斑カロテノイドの補給に応じて MP が増加することが諸試験で明らかにされているが、このような補給が AMD の発症リスクや進行リスクを下げることを示す信頼度の高い証拠は未だ得られていない。より信頼度の高い証拠に対して適切な関心を払うべきであるが、専門医療家への情報提供に向けて、入手可能なデータの全体性を吟味すべきであろう。このような文脈において、全 3 種類の黄斑カロテノイド補給は、黄斑部の抗酸化防護を強化し、AMD 発症・進行リスクを下げる手段としてベストであることが文献から示されている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**O'Regan S, O'Regan G, Beatty S, Nolan JM. Update on modifiable risk factors for age-related macular degeneration. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言: 科学的根拠に基づいた方法かつ各人のリスク特性に適した方法で、加齢黄斑変性発症リスクを下げるように助言する目的で、アイルランドの建設作業員らの AMD リスクを評価する試験を実施した。
- 方法: 計 853 人の被験者を本試験に組み入れた。看護師主導の Construction Workers Health Trust (CWHT) 身体検査サービスと連携して試験データを収集した。具体的には、各被験者にアンケートを行って、AMD のリスクファクターに重点を置いたライフスタイル変数に関する情報を収集した。各被験者の各種臨床項目 (血圧、コレステロール、肺活量測定等) を記録し、MacuScope による異色交照測光法で黄斑色素を測定した。Sightrisk Ltd.製の専用ソフトウェアを用いて、晩年の視覚的に問題となる AMD の発症リスク率を予想した。
- 結果: Sightrisk 予想による平均的建設作業員の 70 歳時の AMD 発症リスク (平均±SD) は、20.1±10.2%であった。世界的には、一般人の 70 歳時の AMD 有病率は 10%とされている (Klein et al. 1997)。
- 結論: 平均的な建設作業員の推定 AMD 発症リスクは一般人の約 2 倍であることが明らかになった。建設作業員や環境・ライフスタイルが建設作業員と類似している者 (喫煙者、果物や野菜の摂取量が少ない者、日光曝露量が多い者等) の AMD リスクを低減するには、禁煙、緑黄色野菜や果物の摂取といった食生活の改善に加え、場合によっては黄斑カロテノイド含有サプリメントの摂取を勧めることが重要である。

Key ingredients: macular carotenoids

**Arnold C, Winter L, Jentsch S, Dawczynski J, Jahreis G, Böhm V. The LUTEGA-Study: Alteration of plasma xanthophylls after long term supplementation of macular carotenoids in patients with AMD. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- AMD は視野中心部の視機能を阻害し、50 歳以降に好発する。現在のところ、予防法や治療法はない。我々は二重盲検プラセボ対照試験を実施して、キサントフィルと ω-3 系脂肪酸の長期補給 (12 カ月間) に対する非浸出型 AMD 患者の黄斑色素光学濃度と、他の疾患パラメータの用量依存的反応について検討した。被験者 (n=145) をプラセボ群、ルテイン 10 mg + ゼアキサンチン 1 mg + DHA 100 mg + EPA 30 mg を 1 日 1 回摂取する第 1 投与群、第 1 投与群の摂取物質を 1 日 2 回摂取する第 2 投与群の 3 群に無作為に割り付けた。t=0、1、6、12 カ月後に空腹時血液試料を採取し、眼科的検査を実施した。
- 評価の結果、投与 1 カ月後では、両投与群とも、投与したカロテノイドの血漿濃度がベースラインより有意に高かった (1 日 1 回: ルテイン: 0.23±0.15 μmol/l vs. 0.62±0.33 μmol/l, ゼアキサンチン: 0.045±0.039 μmol/l vs. 0.061±0.046 μmol/l)。さらに、第 1 投与群と第 2 投与群のいずれも介入 1 カ月後にプラトーに到達した。試験が進行するにつれて、ルテインとゼアキサンチンの血漿濃度の変化は有意でなくなった。1 日 2 回投与では、1 日 1 回投与よりルテインとゼアキサンチンの血漿濃度が有意に高かったものの、2 倍には至らなかった。
- AMD 患者への 1 日 1 回投与はルテインとゼアキサンチンの血漿濃度を高める効果が 1 日 2 回投与と同程度であったことから、サプリメントの 1 日 1 回投与を 2 倍にする必要はないと考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, EPA, DHA

**Zhou H, Zhao X, Johnson EJ, Lim A, Sun E, Yu J, Zhang Y, Liu X, Snellings T, Shang F, Liu N. Serum carotenoids and risk of age-related macular degeneration in a Chinese population sample. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jun 17;52(7):4338-44.**

- 黄斑カロテノイドには加齢黄斑変性 (AMD) に対して防御作用を及ぼす可能性があるという仮説が立てられている。我々は、中国の高齢被験者からなる症例対照サンプルを対象に、カロテノイド類の血清濃度と AMD の有無との間の関連性について評価を行った。
- 50 歳から 88 歳までの 263 人が研究に参加した。被験者は、症例が滲出型 AMD を認める 82 例と早期 AMD を認める 92 例、対照例が 89 例であった。逆相 HPLC を用いて血清カロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、α-、β-カロテン、β-クリプトキサンチン) とレチノールを測定した。
- カロテノイドとレチノールの血清濃度は、対照例よりも滲出型 AMD の症例で有意に低いことが明らかになった。ルテインとゼアキサンチンの中央値は、対照例でそれぞれ 0.538 μmol/L、0.101 μmol/L、滲出型 AMD 症例でそれぞれ 0.488 μmol/L、0.076 μmol/L であった。
- 年齢、性別、喫煙状況、BMI について調整を行った後、滲出型 AMD と血清ゼアキサンチン [relative risk ratio (RRR) = 0.04, 95% CI: 0~0.35]、リコペン (RRR = 0.22, 95% CI: 0.1~0.48)、α-カロテン (RRR = 0.24, 95% CI: 0.12~0.51) との間に有意な逆相関が認められた。
- 早期 AMD はリコペン (RRR = 0.49, 95% CI: 0.28~0.86) とのみ逆の関連を示したが、α-カロテンとは正の関連が認められた (RRR = 2.22, 95% CI: 1.37~3.58)。血清ルテインと早期あるいは晩期 AMD との間には有意な関連が認められなかった。
- 高濃度の血清カロテノイド、とりわけゼアキサンチンとリコペンには、滲出型 AMD の低い罹患率と関連している可能性のあることが得られたデータから示唆される。本研究で対象となった中国人コホートは、これまでの報告で対象とされた他の民族よりも相対的に血清カロテノイド濃度が高いことが明らかになった。

Key ingredients: α-carotene, lycopene, zeaxanthin

**Olson JH, Erie JC, Bakri SJ. Nutritional supplementation and age-related macular degeneration. Semin Ophthalmol. 2011 May;26(3):131-6.**

- 米国における加齢黄斑変性 (AMD) の罹患率は、高齢者人口の増大に伴って上昇の一途を辿っている。現在その病因についての十分な理解はなされていないが、酸化による障害が重要な役割を担っているようである。
- Age-Related Eye Disease Study (AREDS) で、亜鉛、β-カロテン、ビタミン C、ビタミン E のような食事性抗酸化剤の組合せによる補給が AMD の進行を遅延させることが立証された。
- 最近、ビタミン E や β-カロテンが晩期 AMD のリスクを増大させることが明らかにされた一方で、ルテイン、ゼアキサンチン、ビタミン B 群、ω-3 系脂肪酸もまた AMD の進行を遅らせることが報告されている。

- 目下進行中の AREDS2 では、 $\omega$ -3 系脂肪酸、カロテノイド類及び最初の AREDS 処方の効果について更なる検討がなされている。AREDS2 の結果が待たれると同時に、現時点で医師が患者に安全に助言ができるよう、これまでに入手可能な証拠を理解することが重要である。
- 本総説では、加齢黄斑変性における栄養補給を検討している最新の入手可能な文献の調査を行った。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -carotene,  $\omega$ -3 fatty acids, Vitamin E, Vitamin C, B vitamins, zinc

**Wong IY, Koo SC, Chan CW. Prevention of age-related macular degeneration. Int Ophthalmol. 2011 Feb;31(1):73-82.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は先進諸国における主要な失明原因の一つとなっている。抗 VEGF 療法のような有効な治療法が新生血管型 AMD 用に開発されているが、地図状萎縮に有効とされる治療法はまだ存在しない。従って、AMD について最も費用対効果の高い管理は予防の段階から始められなければならない。
- 本総説では、AMD をターゲットとした予防措置に関して得られた最近の証拠を概観する。評価した療法には (1) Age-Related Eye Disease Study (AREDS) 処方、ルテイン・ゼアキサンチン、 $\omega$ -3 脂肪酸、ベリー抽出物のような栄養補助食品、(2) 喫煙や BMI を含む生活習慣の変更、(3) 太陽光のフィルタリング、すなわちサングラス着用や着色眼内レンズの利用などが含まれる。要約すると、これまでに明らかにされた有効な手段は禁煙と AREDS 処方のみとなる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\omega$ -3 fatty acid, berry extracts

**2010**

**Krishnadev N, Meleth AD, Chew EY. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2010 May;21(3):184-9.**

- 高齢者における視覚喪失の主因とされる加齢黄斑変性 (AMD) の治療の選択肢には限りがある。本総説では、AMD の一次、二次予防において栄養補給が果たす役割に関する最近の文献について述べたい。
- 多くの観察的研究が食事、栄養素摂取、AMD の間の関連性について調査を行っている。とりわけ、食事由来の  $\omega$ -3 系脂肪酸と網膜に存在するキサントフィルのルテインとゼアキサンチンの高摂取が AMD の有病リスクと発症リスクの低下と関連のあることが明らかにされている。
- その中で Age-Related Eye Disease Study (AREDS) は、5 年間の追跡で片眼に中等度あるいは進行性の AMD を認める患者の AMD が悪化するリスクの低下に栄養補給が 25% 有益な作用を及ぼすことを明らかにした唯一の大規模な無作為化臨床試験である。
- AREDS で得られた結果に基づいて、これらの患者はビタミン C、E、 $\beta$ -カロテン、亜鉛、銅からなる AREDS 処方をとることが推奨されている。
- 現在のところ、健常成人の AMD 一次予防のために日常的な栄養補給を推奨している文献で十分な証拠は存在しない。しかしながら、中等度の AMD リスクにある患者あるいは片眼に進行性 AMD を認める患者は AREDS タイプのサプリメント摂取を検討するべきであろう。
- 観察的研究においても黄斑に存在するキサントフィルと  $\omega$ -3 系脂肪酸の食事からの摂取量増加が有益であることが示唆されている。これらについては目下、もう一つの無作為化臨床試験の AREDS2 で前向きな評価がなされているところである。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, vitamins C, E, zinc, copper,  $\omega$ -3 fatty acids

**Johnson EJ. Age-related macular degeneration and antioxidant vitamins: recent findings. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 Jan;13(1):28-33.**

- 本レビューの目的は、高齢化社会における視覚障害と失明の主因とされる加齢黄斑変性 (AMD) の進行の予防あるいは遅延に果たす抗酸化栄養素の役割について得られた最近の証拠を評価することにある。
- 最近行われたヒトでの研究は (>2008 年)、ルテイン・ゼアキサンチン、ビタミン B 群、亜鉛、ドコサヘキサエン酸の摂取量増加による AMD リスク低下、 $\beta$ -カロテンとビタミン E の摂取量増加によるリスク上昇を報告している。後者の所見はそれ以前の研究 (<2008 年) では一貫性が認められない。
- 一定の抗酸化剤とドコサヘキサエン酸の関係について得られた所見は、AMD リスク低下に果たす栄養学的役割を裏付けている。 $\beta$ -カロテンとビタミン E の摂取量増加によるリスク上昇に関する矛盾した所見については、これらの関係を継続的に調査する必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, B vitamins, zinc, docosahexaenoic acid

**2009**

**Parekh N, Voland RP, Moeller SM, Blodi BA, Ritenbaugh C, Chappell RJ, Wallace RB, Mares JA; CAREDS Research Study Group. Association between dietary fat intake and age-related macular degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): an ancillary study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2009 Nov;127(11):1483-93.**

- 本研究の目的は、食事性脂肪の量・種類と中期加齢黄斑変性 (AMD) との関係性を評価することにある。
- Women's Health Initiative Observational Study が実施された 3 施設に参加した 50 歳から 79 歳までのルテイン高摂取の女性と低摂取の女性から Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study への参加者を募集した。脂肪摂取量について 1994 年から 1998 年まで食物摂取頻度調査票を用いて推定した。AMD については、2001 年から 2004 年まで写真的に評価した。
- $\omega$ -6、 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸の摂取は高い相関を示し ( $r=0.8$ )、最高五分位と比較して最低五分位において約 2 倍高い中期 AMD の有病率と関連していることが明らかになった。しかしながら、一価不飽和脂肪酸の摂取量は有病率低下と関連を示した。年齢による相互作用がしばしば認められた。75 歳より下の女性では ( $n=1,325$ )、総脂肪と飽和脂肪酸の摂取量が AMD の有病率上昇と関連を示した [中期 AMD の多変量調整オッズ比 (95%信頼区間) : 総脂肪量の最高五分位を最低五分位と比較した場合 1.7 (1.0~2.7)、 $p=0.01$ ; 飽和脂肪酸の場合 1.6 (0.7~3.6)、 $p=0.23$ ]。75 歳より上の女性でこれらの関係は逆転した。
- これらの結果は、何種類かの脂肪を豊富に含む食事が中期 AMD リスクに寄与している一方、一価不飽和脂肪酸を豊富に含む食事が保護的作用を及ぼしている可能性を示唆する証拠をさらに裏付けている。

Key ingredient: lutein

**Larson T, Coker J. A descriptive study of lutein and zeaxanthin in optometric practice. Optometry. 2009 Oct;80(10):579-86.**

- 本研究の目的は、ウィスコンシン州で免許を受けた検眼士のルテイン・ゼアキサンチンと眼の健康に関する認識、推奨状況、啓蒙あるいは情報上の配布物について調査報告することにある。
- 20 項目にわたるオリジナルの調査書を同意書と一緒に無作為抽出した 300 人の免許を受けた検眼士に郵送し、11 日後に催促の葉書を送付した。調査書の記入を促す書状の内容をウィスコンシン検眼士協会 (Wisconsin Optometric Association) のニューズレターに掲載した。
- 返送されて来た調査書のうち合計で 127 通 (42.3%) が利用可能と判断された。調査に関する変数をコード化し、データをウィンドウズ用 SPSS version 11.5 (イリノイ州シカゴ SPSS Inc.) に入力し、解析を行った。
- 殆どの回答者がルテイン・ゼアキサンチンと眼の健康との関係について中等度から高度に精通していると感じていた。また、参加者の大部分がルテイン・ゼアキサンチンと眼の健康に関する情報は患者に推奨する上で適切であると考えていることが明らかになった。

- 殆どの回答者が加齢黄斑変性あるいはそのリスクを認める患者にルテインあるいはゼアキサンチンのサプリメント、ホウレンソウあるいは他のルテイン・ゼアキサンチン豊富な食品、亜鉛のサプリメント、マルチビタミン・ミネラルのサプリメントを推奨していた。啓蒙、情報上の資料を配布したことのある回答者の約半数はルテインとゼアキサンチンに関する資料を所有していた。
- 検眼士は自身がルテイン・ゼアキサンチンと眼の健康について情報を得ていると感じ、加齢黄斑変性対策用にホウレンソウや抗酸化サプリメントを推奨していることが本調査から明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS. Nutritional Interventions against Age-Related Macular Degeneration. Acta Hort. 2009 Aug 31;841:103-112..**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は先進国世界における非可逆性の視覚喪失の主因である。この疾患は高齢者の片眼あるいは両眼の中心視を奪い、その結果として車の運転、読書、相手の顔の認識といった能力の破壊的損失を招くことになる。
- 血管新生型 AMD (ウェットタイプあるいは滲出型 AMD としても知られる) の新たな治療法が近年多数導入されている。とりわけこのような AMD の悪性例を認める患者の大部分が訴える視覚喪失の容赦ない下降線が初めて安定化され、少なくとも三分の二の患者で視覚の好転が認められている。
- 同様に、黄斑部に地図上萎縮を引き起こすドライタイプ AMD としても知られる緩慢で潜行性の AMD は、介入しようとする医薬品メーカーの関心の的となっている。
- 残念ながらこれら新規の方法全てに治療限界があり、治療費も非常に高額となる傾向にある。従って、AMD 予防がこのような失明に至る疾患の健康保険負担を軽減するために極めて重要とされている。
- ルテインやゼアキサンチンのようなキサントフィルカロテノイドを豊富に含む野菜・果物の消費増加を励行することは AMD 発症の低下に寄与する簡素かつ費用効果に優れた公衆衛生上の介入となること、これまでに蓄積された証拠から示唆されている。
- 本総説ではこれらの栄養面からの推奨の科学的基盤について調査を行いたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bhosale P, Serban B, Bernstein PS. Retinal carotenoids can attenuate formation of A2E in the retinal pigment epithelium. Arch Biochem Biophys. 2009 Mar 15;483(2):175-81.**

- ヒトの網膜色素上皮 (RPE) に存在するリポフスチンの重要な構成成分の一つである A2E は、加齢や他の眼疾患に関連のある光誘導性の酸化傷害を媒介すると考えられている。網膜組織を被覆しているカロテノイドを HPLC と質量分析法によって測定し、RPE の A2E レベルと相関付けを行った。
- ヒトの RPE-脈絡膜における総 A2E レベルは加齢に伴って統計上有意な増加が認められ、黄斑領域の A2E レベルは同サイズの網膜周辺領域より約 1/3 低いことが明らかになった。網膜周辺部のカロテノイドと RPE-脈絡膜周辺部の A2E との間に逆の相関が統計上有意に認められた。ウズラを対象に行ったカロテノイド補給に関する前向き研究では、A2E の生成と酸化のほぼ完全な抑制が実証された。
- これらの所見は、黄斑変性を発症するリスクがあるヒトにおいて食事性キサントフィルカロテノイドの摂取量を増進する昨今の推奨を裏づけ、それらの防護効果、すなわちこのような眼組織において A2E の生成と酸化を抑制する可能性のある新たなメカニズムを浮き彫りにしている。

Key ingredients: xanthophyll carotenoids

**Michikawa T, Ishida S, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Tsuboi T, Hosoda K, Ishigami A, Iwasawa S, Nakano M, Takebayashi T. Serum antioxidants and age-related macular degeneration among older Japanese. Asia Pac J Clin Nutr. 2009;18(1):1-7.**

- ヒトの栄養摂取の観点から、食事管理による加齢黄斑変性 (AMD) 予防は実施可能であり、また望ましいことでもある。典型的な日本型の食事を摂取している高齢の日本人の地域居住者を対象に、血清中の抗酸化物質と AMD の関係について調査を行った。
- 本研究には、等級付け可能な眼底写真のある 65 歳以上の被験者 722 人 (男性 297 人、女性 425 人) が含まれた。被験者は早期 AMD 群、晩期 AMD 群、あるいは黄斑変性症を認めない群に割り付けられた。
- 血清中の抗酸化物質 (α-, γ-トコフェロール、レチノール、β-クリプトキサンチン、α-, β-カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン) を HPLC で測定した。抗酸化物質群としての複合効果を明確にするために、その範囲をカロテン類 (α-, β-カロテン、リコペン) とカロテノイド類 (β-クリプトキサンチン、α-, β-カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン) とした。血清中の各抗酸化物質の三分位数を求め、早期あるいは晩期 AMD の有病率を単変量あるいは多変量解析によって比較した。
- 早期、晩期 AMD の全体的な有病率はそれぞれ、4.4% (95%信頼区間: 3.1~6.2) 、1.1% (0.5~2.2) であった。単独の抗酸化物質としては、α-トコフェロールと β-クリプトキサンチンのみが晩期 AMD と関連を示した。他方、カロテン類、カロテノイド類は、抗酸化物質の組合せとして晩期 AMD に対する防御と関連が認められた。血清中の抗酸化物質と早期 AMD との間には関連性が認められなかった。
- 本研究から得られた所見は、伝統的な日本食に由来する血清中の抗酸化物質の組合せが早期 AMD ではなく、晩期 AMD に防御作用を及ぼすとする仮説を裏づけている。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin, α-tocopherol

**2008**

**Neelam K, Hogg RE, Stevenson MR, Johnston E, Anderson R, Beatty S, Chakravarthy U. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. Ophthalmic Epidemiol. 2008 Nov-Dec;15(6):389-401.**

- 西洋諸国の 65 歳以上の高齢者における失明の主要原因で、顕在的な機能損失を認めない病態である加齢黄斑変性 (AMD) は、ドローゼンとして知られる黄色の沈着物と眼底色素の変化あるいはそのいずれが網膜黄斑部に存在すると臨床的に認められると言われている。
- AMD の発生機序は依然として不確定のままであるが、累積する酸化傷害が因果的役割を果たしているとする見解を裏づける証拠が増えつつある。食事性抗酸化剤の適切な補給が、AMD を認める患者の視機能を維持し、早期 AMD から晩期 AMD への進行を防止あるいは遅延させるのに有用となる可能性がある。
- 無作為化二重盲検試験の Carotenoids in Age-Related Maculopathy (CARMA) 研究では、少なくとも片眼に早期 AMD の特徴を示すのに十分な重症度、あるいは片眼が何らかの段階にある AMD で傍眼が晩期 AMD (血管新生型 AMD あるいは中心性地図状萎縮) のいずれかである 433 人の参加者を対象としてプラセボか抗酸化剤の補給を行う。
- CARMA 研究の目的は、抗酸化剤 (ビタミン C、E、亜鉛) と組み合わせたルテインとゼアキサンチンが視機能と早期から晩期への病状進行防止、あるいはそのいずれかに有益な作用を及ぼすかを調査することである。
- 主要評価項目は、12 か月目の遠見視力の改善あるいは維持とした。また副評価項目には、干渉視力 (interferometric acuity) の維持・改善、コントラスト感度、図形弁別能力、眼底撮影でモニターする AMD 重症度の変化を含めた
- 本稿では、CARMA 研究の設計とその設定根拠を含む方法論について概要を述べたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin E, vitamin C, zinc



Oct;126(10):1396-403.

- 日光曝露、抗酸化物質濃度と加齢黄斑変性 (AMD) の関連を調査するのが本研究の目的である。
- European Eye Study における 65 歳以上の参加者 4,753 人を対象に眼底撮影、成人期の日光曝露に関するインタビュー調査、抗酸化物質分析用の採血を行った。青色光への曝露については、測候データとアンケートから得られたデータを組み合わせて推定した。
- 日光曝露と抗酸化物質に関するデータは、血管新生型 AMD を認める 101 人、初期 AMD の 2,181 人、対照の 2,117 人から入手することができた。青色光曝露と血管新生型 AMD あるいは初期 AMD との間に関連性は認められなかった。
- 抗酸化物質 (ビタミン E、C、食事性亜鉛) の濃度が最も低い四分位の参加者において、青色光曝露と血管新生型 AMD との間に有意な関連が認められ、青色光曝露が 1 標準偏差増加した場合の血管新生型 AMD 罹患オッズ比は約 1.4 であった。
- 抗酸化物質のなかでもビタミン E、C、ゼアキサンチン濃度の低値と組み合わせると青色光に対するオッズ比がさらに上昇し (OR: 3.7; 95% CI: 1.6~8.9)、この関連は初期 AMD とも認められた。
- 日光曝露と血管新生型 AMD の因果関係を立証するまでには至らなかったが、一般集団における人々も眼疾患に対する予防策をとり、鍵となる抗酸化栄養素について推奨される食事摂取に従うべきであることが結果から示唆される。

Key ingredients: zeaxanthin, vitamin E, vitamin C

**Loane E, Kelliher C, Beatty S, Nolan JM. The rationale and evidence base for a protective role of macular pigment in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol. 2008 Sep;92(9):1163-8.**

- 加齢黄斑症 (ARM) は先進国の 50 歳以上の人々では依然として最も一般的な失明原因であり、その有病率は上昇を続けている。
- 最近になり有効とされる治療法が新たに利用可能となったが、これらは高価であるばかりでなく医療サービス提供者と患者の両方にとって煩雑なものでもある。また、多くの症例がこのような治療法に耐性をしてしている。
- 完全に食事由来である黄斑色素が ARM 発症を予防・遅延あるいはその臨床経過を改善する可能性に生物学上妥当な理論的根拠が存在するとされている。
- 本稿ではこの理論根拠をレビューし、ARM を認める患者あるいは ARM 発症リスクの高い患者に対する黄斑カロテノイド含有サプリメントの使用と密接に結びついた最近のエビデンスの評価を批判的に行った。

Key ingredients: macular carotenoids

**Zhao L, Sweet BV. Lutein and zeaxanthin for macular degeneration. Am J Health Syst Pharm. 2008 Jul 1;65(13):1232-8.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) を認めるヒトへのルテイン・ゼアキサンチンの投与量の増加が及ぼす影響を検討した。AMD は最も鋭敏な視力と関係のある領域である黄斑部の疾患である。AMD はドライタイプ (非血管新生型) とウエットタイプ (血管新生型) に分類され、幾つかの危険因子、そのなかでも老化と最も関連していることが明らかになっている。AMD の病因は不明であるが、多くの慢性疾患同様、予防が AMD 管理のキーファクターとなっている。
- ヒトの体内で合成されない天然のキサントフィルのルテインとゼアキサンチンについて、視覚の健康増進における利用を調査した。ルテインとゼアキサンチンは食事性カロテノイドで、通常の食事に含まれている成分である。ルテインとゼアキサンチンがもたらす保護作用に関するメカニズムは不明であるが、二つのメカニズムが仮説として取り上げられている。
- 血漿ルテイン・ゼアキサンチン濃度と AMD の発症リスクとの関係の評価するために幾つかの研究が行われたが、得られた結果には矛盾が認められる。ルテイン・ゼアキサンチンの食事からの摂取量増加、あるいはそれらのカロテノイドの補給の増加が血漿中の濃度上昇をもたらすと同時に、黄斑色素光学濃度と有意な正の相関を示すことが明らかになった。
- データは限られているが、ルテイン・ゼアキサンチン補給には視機能を改善させる可能性も示唆されている。AMD の予防あるいは治療のために最適なルテイン・ゼアキサンチン用量はまだ確定していない。ルテイン・ゼアキサンチン補給と臨床上の利益との間の明確な関連性はまだ明らかにされていないが、AMD 発症の高リスクにある患者にとって適切かつ慎重な措置である可能性が依然としてある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Cho E, Hankinson SE, Rosner B, Willett WC, Colditz GA. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2008 Jun;87(6):1837-43.**

- ルテイン・ゼアキサンチンの摂取量と加齢黄斑変性 (AMD) のリスクの関係は、喫煙状況、ビタミン C、E の摂取量、肥満度によって異なる可能性がある。ルテイン・ゼアキサンチン摂取と AMD リスクの関係について、喫煙状況、抗酸化ビタミン摂取、肥満度ごとに評価するのが本研究の目的である。
- AMD あるいは癌でない 50 歳以上の女性 71,494 人、男性 41,564 人について前向き追跡調査を行った。食事については、有効な半定量的食物摂取頻度調査票を用いて評価した。最長 18 年までの追跡調査期間中に、初期 AMD の発症例は 673 例、主として AMD に起因する 20/30 あるいはそれより劣る視力喪失を伴う血管新生型 AMD の発症例は 442 例記録された。
- ルテイン・ゼアキサンチン摂取は、自己報告による初期 AMD のリスクと関連していなかった。ルテイン・ゼアキサンチン摂取と血管新生型 AMD リスクとの間には、統計的に有意でない非線形の逆関係が認められた。すなわち、摂取量の五分位数増加毎に統合した多変量調整相対危険度は、1.00 (対照)、0.80、0.84、0.97、0.72 であった (95% CI: 0.53~0.99; p=0.14)。初期 AMD では、ルテイン・ゼアキサンチン摂取との関係が喫煙状況、ビタミン C、E 摂取、あるいは BMI によって変動しなかった。血管新生型 AMD では、非線形の逆関係が喫煙未経験者の間で認められた。
- これらのデータは、ルテイン・ゼアキサンチンの摂取が自己報告による初期 AMD に果たす保護的役割を裏づけるまでには至っていない。また、血管新生型 AMD リスクとの逆関係を示唆するにはさらなる検討を要する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS, Bhosale P, Li BX, Serban B, Frederick JM, Sharifzadeh M, Gellermann W, Tsuchida K. The protective role of dietary carotenoids in the human eye: insights from Japanese quail and Asian silkworms. Abstract presented at the 15<sup>th</sup> International Symposium on Carotenoids. Okinawa, Japan, 22 - 27 June 2008.**

- ルテインとゼアキサンチンはキサントフィル類に属する食事性カロテノイドで、ヒトの眼の黄斑部に特に高濃度存在している。ルテインとゼアキサンチンを豊富に含む食事が先進諸国の高齢者において回復不能の視力喪失の主因となる AMD のリスク低下と関連することを示す疫学的証拠が増加しつつある。
- アジアの伝統的医療においてクコの実のようなカロテノイド豊富なハーブが眼の健康に価値のあることが長年にわたり知られているのに対し、米国では AMD リスクにあるヒトにルテインとゼアキサンチンのサプリメントが強く推奨されるようになって僅か 10 年程度しか経っていない。また、進行性 AMD の高リスクにあるヒトにおいて第二世代の抗酸化処方 (ルテイン 10 mg、ゼアキサンチン 2 mg) を前向きに調査するために、米国国立眼科研究所が無作為化プラセボ対照試験 (AREDS2) を開始したのはごく最近のことである。
- ユタ大学の Moran Eye Center にある我々の研究室では、ヒトの眼、とりわけキサントフィル結合タンパク質<sup>1</sup>に焦点を当て、ルテインとゼアキサンチンの取込みと機能の基礎をなす生化学的機構の解明に取り組んだ。2004 年、我々は GSTP1 がヒト黄斑部におけるゼアキサンチンとの特異的結合と安定化に関与しているタンパク質であることを報告した<sup>2</sup>。ここでは、ヒト網膜組織においてそれに匹敵するルテイン結合タンパク質 (LBP) の存在を裏づける証拠について報告したい。



- GSTP1 同様、LBP もヒト黄斑部の網膜内層に高濃度存在しており、共鳴ラマン分光法によって、そこに両方のタンパク質とも黄斑カロテノイドと共存していることが明らかになった。興味深いことに、ヒトの LBP はカイコ (*Bombyx mori*) の腸と糸糸腺に存在するルテイン結合タンパク質と多くの特性を共有しており<sup>3</sup>、キサントフィル結合タンパク質ファミリーが極めて広範な種類の有機体において重要な生理機能を果たしていることが示唆される。
- ルテインとゼアキサンチンは主に次の 2 種類の機構によって AMD から防御していると考えられている。すなわち、光毒性のある青色光の吸収と酸化的損傷の直接的減少作用である。
- 非霊長類の哺乳動物は、高用量の補給を行っても眼組織に有意レベルのルテインやゼアキサンチンを蓄積することはない。そこで、我々をはじめとする研究者は、有用な小動物モデルとしてウズラ (*Coturnix japonica*) に注目した。ウズラは、眼組織において種々のカロテノイドを高レベル蓄積することができる<sup>4</sup>。
- ヒト剖検で得た眼組織を用いた試験とウズラへの補給試験から、カロテノイドによる AMD 予防の第三の機構が示されてようとしている。すなわち、A2E の生成及び酸化の抑制である。A2E は、AMD の発生機序と強く関連している網膜色素上皮に発生するリポフスチンの重要な成分とされている。

1. Bernstein PS, Bhosale P. Arch Biochem Biophys. 2007;458:121-127.
2. Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS. J Biol Chem. 2004;279:49447-49454.
3. Tabunoki H, Sugiyama H, Tanaka Y, Fujii H, Banno Y, Jouni ZE, Kobayashi M, Sato R, Maekawa H, Tsuchida K. J Biol Chem. 2002;277:32133-32140.
4. Bhosale P, Serban B, Zhao DY, Bernstein PS. Biochemistry. 2007;49:9050-9057.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Huang LL, Coleman HR, Kim J, de Monasterio F, Wong WT, Schleicher RL, Ferris FL, Chew EY. Oral supplementation of lutein/zeaxanthin and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in persons aged 60 years and older, with and without age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Apr 30.**

- ルテイン/ゼアキサンチンと ω-3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 (ω-3 LCPUFA) の食事からの摂取量増加は、進行性の加齢黄斑変性 (AMD) のリスク低下と関連のあることが明らかにされている。
- ルテイン/ゼアキサンチンの補給を受けている 60 歳以上の AMD のある参加者あるいは AMD のない参加者に ω-3 LCPUFA の経口補給が血清ルテイン/ゼアキサンチン濃度の変化に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 1 日 10 mg のルテインと 2 mg のゼアキサンチンの補給を受けているさまざまな重症度の AMD の参加者 40 人を ω-3 LCPUFA (DHA 350 mg, EPA 650 mg) あるいはプラセボいずれかの摂取を 6 か月間受けさせるために無作為化を行った。ルテイン、ゼアキサンチン及び ω-3 LCPUFA の血清濃度並びに黄斑色素光学濃度をベースライン時、1 週間後、1、3、6、9 か月後に測定した。
- 6 か月後の血清ルテイン/ゼアキサンチン濃度の中央値は、ベースライン時と比較して 2~3 倍上昇した。血清ルテイン/ゼアキサンチン濃度の上昇に ω-3 LCPUFA 摂取による変化は生じなかった。1 か月後の ω-3 LCPUFA 摂取群では DHA と EPA の中央値が上昇したが、プラセボ群では変化が認められなかった。6 か月後、AMD の参加者の血清ルテイン濃度は AMD でない参加者の血清ルテイン濃度よりも低くなった ( $p < 0.05$ )。
- ルテイン/ゼアキサンチンの経口摂取に ω-3 LCPUFA を追加しても、ルテインとゼアキサンチンの血清濃度に変化が認められず、AMD 治療におけるこれらのファクターの有益性と有害影響を調査するためには長期の大規模臨床試験が必要であると結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, ω-3 LCPUFA

**O'Connell ED, Nolan JM, Stack J, Greenberg D, Kyle J, Maddock L, Beatty S. Diet and risk factors for age-related maculopathy. Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):712-22.**

- 酸化ストレスは加齢黄斑症 (ARM) の発現機序において病因学的に重要であることを示す証拠が増加し続けている。ARM は食事に由来する抗酸化剤の適切な摂取によって予防することが可能であるとされている。
- ARM の危険因子は、証明されたものと推定されたものに分類することができる。このような危険因子が網膜の健康と関わりのある食事性抗酸化剤の欠乏と関連性があるかを調査するために計画した研究について報告する。
- アイルランドの 20 歳から 60 歳までの健常者 828 人を対象に、食事、身体計測、社会人口学的背景の詳細について横断的に記録を行い、ARM の危険因子と関連栄養素の食事摂取量との関連性について分析を行った。
- ARM について立証されている危険因子のうち、加齢は食事性ゼアキサンチンの相対的欠乏 ( $p < 0.05$ )、喫煙は食事性ビタミン C の相対的欠乏 ( $p < 0.05$ ) との関連が認められた。ARM について推定されている危険因子のうちでは、アルコール消費は食事性 α-リノール酸の相対的欠乏 ( $p < 0.05$ )、女性は食事性亜鉛の相対的欠乏 ( $p < 0.05$ ) との関連が認められた。
- ARM リスクと関係する幾つかの変数は、重要な食事性栄養素の相対的欠乏と関連のあることが明らかになった。ARM について最も重要かつ普遍的な危険因子である年齢が食事性ゼアキサンチンの相対的欠乏と関連しているという結果は、さらなる調査を要する重要所見の一つである。

Key ingredients: zeaxanthin, vitamin C, zinc, α-linoleic acid

**Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S; CARMIS Study Group. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. Ophthalmology. 2008 Feb;115(2):324-333.e2.**

- 短期間のカロテノイドと抗酸化剤の補給が非進行性の加齢黄斑変性 (AMD) に及ぼす影響を評価するために、無作為化比較試験を計画した。
- 非進行性の AMD を認め、最小視角の対数値が 0.2 log 以下の視力の患者 27 人が参加し、同年齢層の 2 群に無作為に割り付けられた。15 人の患者から構成される群では、ビタミン C (180 mg/日)、ビタミン E (30 mg)、亜鉛 (22.5 mg)、銅 (1 mg)、ルテイン (10 mg)、ゼアキサンチン (1 mg)、アスタキサンチン (4 mg) (AZYR SIFI 社製、イタリア、カタニア) の経口補給を 12 か月間行った [処置群 (T-AMD)、平均年齢: 69.4±4.31 歳、15 眼]。12 人の患者から構成される群では、同期間中に食事性栄養補給を行わなかった [非処置群 (NT-AMD)、平均年齢: 69.7±6.23 歳、12 眼]。ベースライン時にこれら参加者を同年齢層の 15 人の健常対照例と比較した。
- 視野中心から 20 degrees まで存在する 61 M 刺激に反応を示す多焦点網膜電位を処置前 (ベースライン)、6 か月後、12 か月後に評価した。
- 主要評価項目は、中心窩と周辺部中間領域との間の 5 retinal eccentricity 領域から測定した一次のカーネル・バイナリーの N1-P1 成分に関する多焦点網膜電位反応の増幅濃度 (RAD, nanovolt/deg (2)) とした。すなわち、0~2.5 degrees (R1)、2.5~5 degrees (R2)、5~10 degrees (R3)、10~15 degrees (R4)、15~20 degrees (R5) の領域とした。
- ベースライン時、対照群の健常者と比較して、T-AMD と NT-AMD の患者における R1、R2 での N1-P1 RAD の極めて有意な低下が認められた (一元分散分析における  $p < 0.01$ )。ベースライン時、T-AMD と NT-AMD の間の R1~R5 での N1-P1 RAD には有意差が認められなかった ( $p > 0.05$ )。処置 6 か月後と 12 か月後、T-AMD の眼は、R1、R2 での N1-P1 RAD の極めて有意な上昇が認められた一方 ( $p < 0.01$ )、R3~R5 での N1-P1 RAD には有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。NT-AMD の眼における R1~R5 での N1-P1 RAD には有意な変化は認められなかった ( $p > 0.05$ )。
- 非進行性 AMD の眼において、網膜中心部 (0~5 degrees) の選択的機能障害はカロテノイドと抗酸化剤の補給によって改善し得ることが明らかになった。網膜のさらに周辺部の領域 (5~20 degrees) では機能的変化は存在しなかった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, astaxanthin, vitamin E, vitamin C, zinc, copper

**Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):334-41.**

- オーストラリアにおける人口ベースのコホート研究で、ベースライン時の食事、サプリメントからの抗酸化剤摂取と長期間のAMD発生リスクとの関係性を評価した。ベースライン時（1992年～1994年）で49歳以上の参加者3,654人のうち、2,454人について5年後、10年後、あるいはその両方で再検討を行った。
- 撮影した網膜の立体写真について Wisconsin Grading System を用いて分類した。考えられる危険因子に関するデータの収集を行った。エネルギーで調整したα-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン、ビタミンA、C、E、鉄、亜鉛の摂取量を研究の対象因子とした。
- 別個のロジスティック回帰モデルを用いてAMDリスクを評価した。リスク比（RR）と95%信頼区間（CI）について、年齢、性別、喫煙、他の危険因子について調整を行った後に算出した。
- 初期AMD、後期AMD及びいかなるタイプのAMDを主要転帰評価項目とした。
- 食事由来のルテインとゼアキサンチンについては、摂取量が最も高い三分位の参加者で血管新生型AMDの発生リスク低下が認められた（RR: 0.35; 95% CI: 0.13～0.92）。また、摂取量が中央値よりも高い参加者で、不鮮明な軟性ドローゼンあるいは網状のドローゼンのリスク低下が認められた（RR: 0.66; 95% CI: 0.48～0.92）。
- 亜鉛の総摂取量については、摂取量の上位十分位数を残りの人口集団で比較したRRが、いかなるタイプのAMDで0.56（95% CI: 0.32～0.97）、初期AMDで0.54（95% CI: 0.30～0.97）であった。
- 総β-カロテン摂取量が最も高い三分位を最も低い三分位で比較した結果、血管新生型AMDの発生が予測された（RR: 2.68; 95% CI: 1.03～6.96; p=0.029）。同様に、食事のみに由来するβ-カロテンについては、（第3三分位を第1三分位で比較したRR: 2.40; 95% CI: 0.98～5.91; p=0.027）。この関連は喫煙者と非喫煙者の両方で明らかになった。
- 総ビタミンEの高摂取群から後期AMDが予測された（最低三分位で比較したRR: 2.83; 95% CI: 1.28～6.23; 中位及び最高三分位で比較したRR: 2.55; 95% CI: 1.14～5.70; p=0.22）。
- この人口集団をベースとしたコホート研究では、より高い食事性ルテインとゼアキサンチンの摂取量が長期のAMD発生リスクを低下させた。AMDに対する亜鉛の保護効果を見出したAREDSの所見を本研究で確認することができた。β-カロテンの高摂取量はAMDのリスク低下と関連していることが明らかになった。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin C, iron, zinc

**Obana A, Hiramitsu T, Gohto Y, Ohira A, Mizuno S, Hirano T, Bernstein PS, Fujii H, Iseki K, Tanito M, Hotta Y. Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):147-57.**

- 黄斑部のカロテノイドはルテインとゼアキサンチンから構成され、加齢黄斑症（ARM）の発生に影響を及ぼすと考えられている。健康日本人被験者とARMを認める日本人の患者を対象に、黄斑部のカロテノイド濃度の測定を行った。研究は観察的な症例対照試験として計画した。
- 健康被験者100人から正常眼100検体、ARM患者97人から187眼、全て日本人の眼を調査対象とした。初期ARMと後期ARM〔滲出型加齢黄斑変性（AMD）及びドライ型AMD〕の定義は、一般に認められている国際分類体系に従った。黄斑部のカロテノイド濃度は、共鳴ラマン分光法を用いて測定した。
- ルテインとゼアキサンチンの炭素-炭素二重結合の波動から発生するラマニング強度を主要転帰評価項目とした。
- 健康被験者における黄斑部のカロテノイド濃度の平均値は〔±標準偏差（SD）〕、ラマン計数で1,471±540で、加齢とともに低下した。初期ARMの眼における黄斑部のカロテノイド濃度の平均値は620±204（±SD）、後期ARM（AMDと同義）の眼では427±283（±SD）であった。初期ARMとAMDの黄斑部のカロテノイド濃度は、60歳より上の健康被験者よりも有意に低いことが明らかになった〔1,100±340（±SD）〕。
- 幾つかの群で統計的検出力に弱体化が僅かに認められたが、ARMの重症度、AMDの型（滲出型、萎縮型、円板状瘢痕型）、脈絡膜新生血管形成のタイプ（典型なタイプ、ほぼ典型なタイプ、潜在性タイプ、ポリプ様脈絡膜血管症タイプ）の違いによるカロテノイド濃度の差は明らかにならなかった。
- 黄斑部のカロテノイド濃度は、他眼の黄斑疾患の重症度によって影響を受けた。（60歳より上の健康被験者の）他眼にAMDを認める正常眼の平均値は、他眼にAMDを認めない正常眼の平均値よりも有意に少なかった。黄斑部のカロテノイドは健康な高齢被験者においてでさえ低下した。またARM患者では、黄斑部のカロテノイド濃度が健康人よりも低いことが明らかになった。
- 黄斑部のカロテノイド濃度の低値は、進行性ARMの危険因子の一つである可能性が考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2007**

**Chucair AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, During A, Chew EY, Politi LE. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Nov;48(11):5168-77.**

- 酸化ストレスは、西欧を祖先とする高齢者の視覚喪失の主因である加齢黄斑変性（AMD）における重要な病原因子と考えられている。黄斑色素の主要構成成分であるルテイン（LUT）とゼアキサンチン（ZEA）は網膜の抗酸化物質である。キサントフィルの摂取は進行性AMDへの罹患を減少させる可能性があるが、神経保護作用に関する直接的な証拠は不足している。網膜に存在する主要な多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸（DHA）が光受容体のアポトーシスを遅延させ、また分化を促進することを従来の研究が明らかにしている。
- 主要な食事性カロテノイドのLUT、ZEA、β-カロテン（BC）が光受容体を酸化ストレスから保護するか、また、この保護作用はDHAのそれと相乗的であるかを調査するために本研究を実施した。DHA添加あるいは無添加でLUTとZEAを補充して純粋培養したラット網膜神経細胞をパラコートと過酸化水素で誘発した酸化ストレスに曝し、アポトーシス、ミトコンドリア膜電位の保持、シトクロムc転位、オプシン発現の評価を行った。
- DHA、LUT、ZEA、BCによる前処理は、酸化ストレスによって誘発される光受容体のアポトーシスを減少させ、ミトコンドリア電位を保持し、ミトコンドリアからのシトクロムc放出を防止した。ZEAとLUTはまた、光受容体の分化を促進した。対照の培養液で光受容体はその外節の特徴を伸ばすことができなかったが、DHA、ZEAあるいはLUTの添加によってオプシン発現が増加し、外節様の発生過程が促進された。
- これらの結果から、キサントフィルによる光受容体の直接的な神経保護作用が初めて明らかにされ、DHAに加えZEAとLUTが共に光受容体の生存率と分化を促進する重要な環境上の影響になることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, docosahexaenoic acid

**Robman L, Vu H, Hodge A, Tikellis G, Dimitrov P, McCarty C, Guymer R. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2007 Oct;42(5):720-6.**

- 食事由来のルテイン・ゼアキサンチン（L/Z）と脂肪の摂取量が加齢黄斑変性（AMD）の進行に及ぼす影響を評価するのが本研究の目的である。
- 初期AMDを認める254人の患者を対象に、7年間のAMD進行を測定するために再調査を行った。L/Zと脂肪の摂取量を食物摂取頻度調査から推定した。AMDが進行したと見なす上で必要とされる変化の厳密性が異なる3種類の定義（2種類の定量的定義と1種類の定性的定義）によって進行程度を決定した。共変量には、年齢、喫煙、AMDの家族歴、元となる研究、追跡期間を含んだ。
- 連続変数としてエネルギー調整したL/Z摂取量は、最も厳密性の高い基準で定義したときに悪影響が認められた眼のAMD進行と関連を示した【オッズ比

(OR) : 2.65 ; 95%信頼区間 (CI) : 1.13~6.22; p=0.02]。進行に関する他の2種類の定義でも同様の関連が認められた (p=0.18, p=0.13)。五分位数の中央値としてモデル化したエネルギー調整後 ω-3 脂肪酸摂取量は、比較評価においてのみ AMD 進行との関連が認められ (OR: 2.56; 95% CI: 1.11~5.91; p=0.03)、他の2種類の定義では境界線上の有意性が存在していた (p=0.05, p=0.08)。総脂質、あるいは他のサブグループ、すなわち飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、トランス脂肪酸、ω-6 脂肪酸のいずれの摂取も AMD 進行との関連が認められなかった。

- 本研究から得られた所見は、反直感的であるが、食事由来の L/Z と ω-3 脂肪酸の摂取量増加は AMD 進行と関連のあることを示唆している。これらの結果は、良いものの取り過ぎは有害となる可能性があることを示唆している。
- 本研究における参加者は、試験開始時に自身の AMD 状態を認識し、より健康的な食事に切り替えた可能性が考えられる。それ故、このような健康的な食事内容が試験終了時に記入した食物摂取頻度調査票に反映されたものと考えられる。しかしながらこの説明は、視力低下のような症状ではなく、眼底兆候を基準にして AMD の進行を認めた参加者がなぜ、進行を認めなかった参加者よりも積極的に健康的な生活習慣を選ぶようになったのかについて適切に説明していない可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

#### **SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007 Sep;125(9):1225-32.**

- 食事由来のカロテノイド、ビタミン A、α-トコフェロール、ビタミン C と Age-Related Eye Disease Study (AREDS) における加齢黄斑変性 (AMD) の有病率との関係を調査するのが本研究の目的である。
- 登録時に 60 歳から 80 歳までの AREDS 参加者 4,519 人を対象に、人口統計、生活習慣及び医療上の特性について確認を行った。参加者を AMD 重症度別に4種類の群と対照群 (小さなドルーゼンが15個未満の参加者) に分類するために、立体カラー眼底写真を用いた。栄養素の摂取状況については、自己管理された半定量的食物摂取頻度調査から推定した。摂取量をエネルギーで調整し、五分位数で分類した。食事と AMD の状態の関係については、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。
- 食事性ルテイン・ゼアキサチンの摂取量は、総エネルギー摂取量と非栄養素ベースの共変量について調整した後の摂取量が最も低い五分位を最高五分位と比較したとき、血管新生型 AMD [オッズ比 (OR) : 0.65 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.45~0.93]、地図状萎縮 (OR : 0.45 ; 95% CI : 0.24~0.86)、大きなドルーゼンあるいは広範に広がる中等度ドルーゼン (OR: 0.73; 95% CI: 0.56~0.96) と逆の関連を示した。他の栄養素では AMD との独立した関係が認められなかった。
- 食事性ルテイン・ゼアキサチンの高摂取で、血管新生型 AMD、地図状萎縮、大きなドルーゼン、広範に広がる中等度ドルーゼンとの独立した関連が認められた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

#### **Richer S, Devenport J, Lang JC. LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. Optometry. 2007 May;78(5):213-9.**

- 加齢黄斑変性 (ARMD) は西洋の高齢化社会における失明の主要原因である。Lutein Antioxidant Supplementation Trial (LAST) は、特定の食事介入が黄斑色素光学濃度 (MPOD) を上昇させ、萎縮性 ARMD 患者の視機能を改善するかを調査するのが目的であった。現行の LAST II の目的は、MPOD を上昇させるこれらの介入の特徴を識別することである。すなわち、応答者を非応答者から区別することが可能か調査することにある。
- LAST 研究は、1999 年 8 月から 2001 年 5 月まで米国中西部の都市にある Veterans Administration Hospital で行われた 12 カ月間の前向き無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。萎縮型 ARMD を認める患者 90 人が試験に参加し、3 群のうちいずれかの群に無作為に割り付けられた。第 1 群の参加者はルテイン 10 mg、第 2 群の参加者はルテイン 10 mg とビタミン、ミネラル及び他の抗酸化剤との組合せ、第 3 群の参加者はプラセボとしてマルチデキストリンの摂取を 12 カ月間受けた。黄斑部の MPOD の経時的変化を評価した。MPOD に影響を及ぼす可能性のある特性には、年齢、体重 (BMI)、ベースライン時における黄斑色素の初期値、キサントフィル類と他の栄養素との組合せを含んだ。
- MPOD は補給によって上昇し、補給しない場合は僅かな低下を示した (補給群にける回帰勾配はゼロと同等ではない; p<0.02)。経時的にみた MPOD の最大上昇は、ベースライン時で MPOD が低値の患者で認められた。統計的に有意な MPOD の上昇は、ルテイン群ではベースライン時の MPOD が ≤0.3 の参加者、ルテイン + 抗酸化剤群では 0.2 までの参加者で認められた。詳細な解析から、ベースライン時の MPOD が最も低い四分位にある参加者の眼は、MPOD の変化で最下位の四分位には存在しないことが明らかになった。
- MPOD が最低値で、補給を最も必要としているヒトが、ルテインあるいはルテイン + 抗酸化剤いずれかの補給による恩恵を受ける可能性も最も高いとする観測結果は注目に値する。そのような補給に反応を示したヒトでは、黄斑色素光学濃度の上昇が 12 カ月の補給期間中に止まることはなかった。黄斑色素光学濃度の不足が正確に診断された場合、有効な介入によりこのような予防バリアを再確立しうることが推測される。

Key ingredients: lutein, antioxidants

#### **Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol. 2007 May;18(3):220-3.**

- 本研究レビューの目的は、ヨーロッパ系の祖先を持つヒトの視覚喪失の主因とされる加齢黄斑変性に果たす栄養の役割に関する知見の実態について評価を行うことにある。栄養と加齢黄斑変性の関連性を評価するために用いられた種々の栄養因子及び観察、介入両方の研究について調査を行うことにした。
- 加齢黄斑変性の中等度リスクにある人、あるいは片眼に進行性の加齢黄斑変性を認める人は、Age-Related Eye Disease Study (AREDS) で進行性の加齢黄斑変性の発生を 25% 予防することが証明された製剤を摂取することが推奨されている。その処方には、ビタミン C、ビタミン E、β-カロテン、亜鉛から構成されている。
- さらに観察研究で得られたデータから、黄斑部に存在するルテインやゼアキサチンのようなキサントフィルの食事からの高摂取が進行性の加齢黄斑変性のリスク低下と関連していることが示唆されている。同様に、魚消費に由来する長鎖多価不飽和脂肪酸も進行性の加齢黄斑変性のリスク低下との関連が認められている。
- 中等度の加齢黄斑変性あるいは片眼に進行性の加齢黄斑変性 (血管新生あるいは中心部に地図状萎縮) を認める人は、AREDS タイプのサプリメントの摂取を考慮に入れるべきであろう。さらに、栄養因子、とりわけルテイン・ゼアキサチンと ω-3 脂肪酸の評価がもう一つの多施設無作為化比較試験、Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) で行われることになっている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, ω-3 fatty acids

#### **Delcourt C. Application of nutrigenomics in eye health. Forum Nutr. 2007;60:168-75.**

- AMD や白内障といった加齢性の眼疾患において栄養・遺伝因子がもたらす影響について得られた最近の所見について本稿で概説した。
- 光への直接的な曝露によって、眼は酸化的ストレスに対して特に影響を受けている。ビタミン E、C、亜鉛といった抗酸化物質は AMD に保護的効果をもたらすことが明らかにされており、白内障に対してもおそらく効果が期待できるであろう。さらに、ルテインとゼアキサチンの 2 種類のカロテノイドは、眼組織においてさらに特殊な役割を果たしている可能性がある。これらのカロテノイドは、黄斑色素が形成される網膜と水晶体に集積していることが明らかにされている。これらカロテノイドの役割はおそらく、光毒性のある青色光のフィルタリングと一重項酸素の除去であると考えられる。
- 最後にドコサヘキサエン酸 (ω-3 系多価不飽和脂肪酸の一つ) も特に網膜に重要とされており、そこで、構造的、機能的、保護的作用を及ぼしていると考えられ

る。またこれらの病気は、家族や双子を対象に行った研究で実証されているように、遺伝的因子の影響を強く受けている。アポリポタンパク質 E4 の対立遺伝子と AMD のリスク低下との関連が明らかにされると同時に、AMD と補体因子の H 遺伝子多型との関連性が最近実証されている。

- 遺伝的変異性と栄養因子の間の相互作用を研究する nutrigenomics は、罹病性における個人間の変動を説明するための新たな課題であることを示している。このような相互作用の可能性について紹介したい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin E, vitamin C, zinc, docosahexaenoic acid

**Wang W, Connor SL, Johnson EJ, Klein ML, Hughes S, Connor WE. Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):762-9.**

- ルテインとゼアキサチンの低摂取量と血漿中の低濃度は、加齢黄斑変性 (AMD) のリスク上昇と関連している。ルテインとゼアキサチンの含有量が高い食事ととっている AMD 患者を対象とした研究は存在しない。ルテインとゼアキサチンの含有量が低い、あるいは高い食事が AMD 患者における血漿カロテノイドとそれらの運搬に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- AMD 患者 7 人と対照被験者 5 人が低ルテイン、低ゼアキサチン食 (約 1.1 mg/日) の摂取を 2 週間受け、次に、高ルテイン、高ゼアキサチン食 (約 11 mg/日) の摂取を 4 週間受けた。10 人の被験者がその食事の摂取を 8 週間継続した。血漿及びリポタンパク質中のカロテノイド濃度を HPLC で測定した。
- 高ルテイン、高ゼアキサチン食の摂取は、AMD 患者と対照被験者において、ルテイン、ゼアキサチンとリコペン以外の他のカロテノイドの血漿濃度を 2~3 倍上昇させた。この食事によって、52%のルテインと 44%のゼアキサチンが HDL によって、22%のルテインとゼアキサチンが LDL によって運搬された。α-カロテン、β-カロテン、リコペンでは 20~25%だけが HDL によって、50~57%が LDL によって運搬された。AMD 患者と対照被験者は高ルテイン・ゼアキサチン食に対して同じような反応を示した。血漿カロテノイド濃度は両群で大幅な上昇を示した。また、リポタンパク質によるカロテノイドの運搬は群間で有意差が認められなかった。
- 本所見は、AMD におけるルテインとゼアキサチンの代謝異常がルテインとゼアキサチンの血漿からの取込みと網膜への運搬に存在している可能性を示唆している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

**Nolan JM, Stack J, O'Connell E, Beatty S. The relationships between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Feb;48(2):571-82.**

- 黄斑部に集積するルテイン (L) とゼアキサチン (Z) の 2 種類の食事性カロテノイドは、総称して黄斑色素 (MP) を呼ばれている。MP が加齢黄斑症 (ARM) を防御する可能性を裏づける証拠と共に、生物学的に理にかなった根拠が存在している。本研究は、828 人の健康なアイルランド人の参加者を対象に、食事からの L・Z 摂取及びこれらカロテノイドの血清濃度と MP 光学濃度との関係を調査するために計画した。
- 食事からの L・Z の摂取量について、妥当性を評価した食物摂取頻度調査票を用いて評価した。これらカロテノイドの血清中の濃度については、HPLC で定量化を行った。また、MP 光学濃度は、異色交照測光法 (heterochromatic flicker photometry) を用いて心理物理的に測定した。人口統計及び生活習慣に関するデータ並びに一般的な健康状態についても、特に ARM について確立されたあるいは推定される危険因子に注意しながら、質問票を用いて記録した。
- 全ての試験群について分析を行った場合、MP 光学濃度、血清 L (と Z) 濃度、食事性 L (と Z) 摂取量の間統計的に有意な正の関連が認められた ( $r=0.136\sim0.303$ ;  $p<0.01$  (全てについて))。臨床的に ARM の家族歴が確認された参加者、現在喫煙者 (ヘビースモーカー)、53 歳より上の参加者及び BMI が 27 より高い被験者では、MP 光学濃度と血清 Z 濃度との間に有意な正の関連は認められなかった (それぞれ、 $r=0.041, 0.001, 0.074, 0.082$ ;  $p>0.05$  (全てについて))。しかしながら、ヘビースモーカー ( $r=0.042$ ;  $p>0.05$ ) を除いた全ての危険因子 ( $r=0.165\sim0.257$ ) の存在下では、MP 光学濃度と血清 L 濃度との間に有意な正の関連が認められた。
- ARM リスクが高い被験者 (例、臨床的に ARM の家族歴が確認された参加者、ヘビースモーカー、53 歳より上の参加者、BMI が 27 より高い被験者) では網膜での Z の吸収あるいは安定化に影響を受けるが、L の吸収あるいは安定化については、ヘビースモーカーにおいてのみ影響を受けると考えられる。MP の欠如が ARM リスクに関連しているとすれば、この病気に罹患しやすい網膜は血中 Z を蓄積させる能力が障害されている可能性があることをこれらの所見は示している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Nolan JM, Stack J, O'Donovan O, Loane E, Beatty S. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative risk of macular pigment. Exp Eye Res. 2007 Jan;84(1):61-74.**

- 黄斑色素 (MP) はルテイン (L) とゼアキサチン (Z) の 2 種類の食事性カロテノイドから構成され、加齢黄斑症 (ARM) を防ぐと考えられている。
- 本研究は、ARM の危険因子に関連し、アイルランドの人口集団から選ばれた 828 人の健康な参加者の MP 光学濃度を調査することを目的に行った。MP 光学濃度は異色交照測光法 (heterochromatic flicker photometry) を用いて心理物理的に、血清 L・Z は HPLC により定量的に、また、食事からの L・Z 摂取量は妥当性を評価した食物摂取頻度調査票を用いて評価を行った。臨床及び個人に関する詳細についても、特に ARM の危険因子に注意して記録を行った。
- 加齢に伴う MP 光学濃度の統計的に有意な低下が認められた ( $r_2=0.082$ ;  $p<0.01$ )。現在喫煙者と過去喫煙者は非喫煙者と比べて MP 光学濃度の平均値が低く、その差は統計的に有意であることが明らかになった ( $p<0.01$ )。また、AMD の家族歴が確認された参加者は、AMD の家族歴が認められなかった参加者と比べて、MP 光学濃度が有意に低いことが明らかになった ( $p<0.01$ )。これらの各危険因子と MP との間で認められた統計的に有意な負の関連は、性別、コレステロール値、食事・血清中の L 濃度のような他の潜在的交絡因子を調整した後も存続した ( $p<0.01$ )。
- 網膜病変を認めない場合、あるいは AMD の発症前に、加齢、喫煙、ARM の家族歴との関連から明らかにされた相対的な MP の欠如は、これらの変数が示す AMD のリスク上昇が、少なくとも部分的に、並行して生じる黄斑部のカロテノイドの欠乏に起因している可能性があるとする仮説を裏づけている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Drobek-Slowik M, Karczewicz D, Safranow K. The potential role of oxidative stress in the pathogenesis of the age-related macular degeneration (AMD). Postepy Hig Med Dosw (Online). 2007;61:28-37.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は高齢者における最も重大な失明原因の一つである。この病気がもたらす社会問題が深刻化しているが、その病因はまだはっきりしていない。
- AMD は、鋭敏な視覚をつかさどる網膜後極部と関わりがあると考えられている。網膜と関係する因子 (激しい酸素代謝、断続的な光照射、高濃度の多価不飽和脂肪酸、光感作物質の存在) が活性酸素種の産生を増大させる。酸化ストレスは、リポフスチンの存在によって悪化する。
- 加齢に伴う色素の蓄積は、特に AMD に罹患した人の眼で認められる。遺伝的因子以外に AMD について最も重要視されている危険因子として、網膜内に発生する酸化ストレスの原因となる因子が考えられる (65 歳を超えた年齢、喫煙、肥満、青色光への曝露、明るい色の虹彩など)。
- 黄斑色素は、網膜中心部を酸化損傷から保護する天然のバリアのようなものである。黄斑色素は、ルテインとゼアキサチンの 2 種類のジヒドロキシカロテノイドから形成される。受容体の前面にある黄斑色素の配置は、黄斑色素が短波長の可視光を吸収する光学フィルターとして作用することを可能にしている。
- カロテノイドにはまた、抗酸化活性があることも明らかにされている。AMD を発症する素因がある眼、あるいは AMD を既に発症している眼は、健康な眼と比べて黄斑色素がかなり少なく、また酸化損傷を受けるリスクが高いと考えられている。抗酸化微量栄養素 (ビタミン C、E、カロテノイド、亜鉛) が乏しい食事及び血漿中の低濃度の抗酸化物質が加齢黄斑変性の発症を引き起す可能性があることを研究が明らかにしている。
- これらの所見は、微量栄養素の補給が抗酸化剤の防御能を増大させ、AMD の発症を予防・遅延、あるいは AMD の経過を変化させる可能性があることを明らかに

にしている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2006

### Rosenthal JM, Kim J, de Monasterio F, Thompson DJ, Bone RA, Landrum JT, de Moura FF, Khachik F, Chen H, Schleicher RL, Ferris FL, Chew EY. Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Dec;47(12):5227-33.

- 加齢黄斑変性 (AMD) を認める、あるいは AMD を認めない 60 歳以上のヒトにおけるルテインの経口補給と血清ルテイン濃度の用量反応関係について調査を行った。
- AMD を認めない参加者、大型のドローゼンあるいは進行性 AMD を認める参加者 45 人を 2.5、5、10 mg いずれかの用量のルテインを 6 か月間補給する群に無作為に割り付け、さらに補給中止後 6 か月間観測を行った。参加者 (うち女性 33 人) の平均年齢は 71 歳 (年齢範囲: 60~91 歳) であった。
- 各用量群の血清ルテイン濃度は、補給前は同レベルで、1 か月で上昇し、3 か月でピークに達した。ベースライン時から 6 か月目までの 2.5、5、10 mg 用量群の中央値の血清濃度は、それぞれ、18.7 µg/dL から 35.1 µg/dL (2 倍上昇)、17.8 µg/dL から 59.2 µg/dL (2.9 倍上昇)、15.1 µg/dL から 66.8 µg/dL (4 倍上昇) に上昇した (全て、 $p < 0.001$ )。血清ルテイン濃度の上昇は AMD の疾患重症度によって変動することはなかった ( $p = 0.98$ )。どの用量のルテインについても毒性は観測されなかった。視力検査あるいは視野検査で有意な変化は検出されなかった。
- 補給するルテインの用量増加は血清中のルテインとゼアキサンチンのレベルを有意に上昇させ、10 mg までの用量を安全に投与することができた。長期間にわたる大規模な臨床試験が進行性 AMD の発生リスク低下におけるルテインの安全性と有効性を調査するために必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Trumbo PR, Ellwood KC. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov;84(5):971-4.

- 通常食品及び栄養補助食品に対し、十分な科学的合意基準を満たした健康表示あるいは限定的健康強調表示を行おうとする場合、米国食品医薬品局 (FDA) による市販前承認が必要となる。FDA は、十分な科学的合意基準を満たした健康表示あるいは限定的健康強調表示を裏づけるだけの十分な根拠が存在するかを確かめるために、科学的証拠に基づいて審査を行っている。
- FDA は近頃、加齢黄斑変性及び白内障のリスク低減に果たすルテインとゼアキサンチンの役割を評価した介入・疫学研究について審査を行った。FDA はそのような科学的根拠に基づいた審査を踏まえ、ルテインあるいはゼアキサンチン (あるいは、それら両方) の摂取と加齢黄斑変性あるいは白内障のリスクには健康表示を裏づける確かな証拠は存在しないという結論に達した。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### O'Connell E, Neelam K, Nolan J, Au Eong KG, Beatty S. Macular carotenoids and age-related maculopathy. *Ann Acad Med Singapore.* 2006 Nov;35(11):821-30.

- 黄斑色素 (MP) と総称されるルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は、網膜を酸化的ストレスから保護する際に主要な役割を担っていると考えられている。
- 加齢黄斑症 (ARM) の正確な病理については依然不明だが、酸化的ストレスによる細胞過程の破壊が重要な役割を果たしている可能性がある。食事由来の L と Z の摂取量を操作することによって MP が増加することが明らかにされていることから、これらの食事性カロテノイドの補給によって、ARM が発症する過程を防止、遅延あるいは変化させることができるかもしれないという期待が高まっている。
- 本稿では、L と Z が ARM に対して防護作用を及ぼすとする仮説を裏づける科学的根拠を考察し、この理論と密接な関係がある最近の証拠を紹介する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Moeller SM, Parekh N, Tinker L, Ritenbaugh C, Blodi B, Wallace RB, Mares JA; CAREDS Research Study Group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol.* 2006 Aug;124(8):1151-62.

- 食事性ルテイン及びゼアキサンチンと中期の段階にある加齢黄斑変性 (AMD) との関係について調査を行った。
- Women's Health Initiative Observation Study のベースライン時、ルテインとゼアキサンチンの摂取量が 78 番目より高い百分位数 (高摂取量群) と 28 番目より低い百分位数 (低摂取量群) のアイオワ州、ウィスコンシン州、オレゴン州に住む 50 歳から 79 歳までの女性で、4~7 年後に眼底撮影によって AMD の存在が認められた女性から Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS) への参加を募った。CAREDS に参加した 1,787 人の AMD の有病率について、潜在的共変量を明らかにした後、ロジスティック回帰分析によって調査した。
- 年齢調整後、参加者におけるルテイン+ゼアキサンチンの高摂取量と低摂取量の間において、中期 AMD の有病率に関する統計上の有意差は認められなかった (オッズ比: 0.96; 95%信頼区間: 0.75~1.23)。ルテイン+ゼアキサンチンの摂取量が安定し、(しばしば食事の変化との関連が認められる) 慢性疾患の病歴がない 75 歳未満の女性に限定して分析を行った場合、オッズ比が大幅に低下した (0.57; 95%信頼区間: 0.34~0.95)。
- 34 人の参加者を対象とした進行性 AMD に関する探索的分析から、全標本及び 75 歳未満の女性において、統計上有意ではないが、保護作用との関連性が明らかになった。ルテインとゼアキサンチンが豊富な食事には、75 歳未満の健康な女性を中期 AMD から保護する可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Jun;47(6):2329-35.

- 人口ベースの前向きコホート研究である Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) 研究において、血漿中のルテイン、ゼアキサンチン及び他のカロテノイドと加齢黄斑症 (ARM) 及び白内障のリスクとの関連性を評価した。
- ARM は、網膜写真を国際疾病分類に従ってグレード分けし、後期 ARM (血管新生型 ARM、地図状萎縮)、不鮮明な軟性ドローゼン ( $> 125 \mu\text{m}$ ) 及び色素異常と関連した鮮明な軟性ドローゼン ( $> 125 \mu\text{m}$ )、あるいはそれらのいずれかの有無によって特徴付けした。
- 白内障の分類は、Lens Opacities Classification System III に従い、標準化された細隙灯による直接的な水晶体検査に基づいて行った。血漿中のカロテノイドは、コホート内 899 人の参加者を対象に HPLC により測定した。
- 多変量調整後、血漿中ゼアキサンチン濃度が最も高い五分位で、ARM (OR: 0.07; 95% CI: 0.01~0.58;  $p = 0.005$ )、核性白内障 (OR: 0.23; 95% CI: 0.08~0.68;  $p = 0.003$ ) 及びいずれのタイプの白内障 (OR: 0.53; 95% CI: 0.31~0.89;  $p = 0.01$ ) のリスク低下と有意な関連が認められた。ARM では血漿ルテインとゼアキサンチンを合わせた場合に有意な関連が (OR: 0.21; 95% CI: 0.05~0.79;  $p = 0.01$ )、また血漿ルテインとは関連を示す傾向 (OR: 0.31; 95% CI: 0.09~1.07;  $p = 0.04$ ) が認められたのに対し、白内障ではそのような関連性は認められなかった。他のカロテノイドでは、 $\beta$ -カロテンだけが核性白内障との有意な負の関連性を示したが、ARM とはそのような関連は認められなかった。
- これらの結果から、ARM 及び白内障に対する防護において、キサントフィルのなかでもとりわけゼアキサンチンの保護的役割が強く示唆された。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin

**Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD000254.**

- 抗酸化物質には光吸収過程で生じるフリーラジカルと反応して網膜における細胞傷害を阻止する可能性のあることが提案されている。抗酸化ビタミンとミネラル、あるいはそのいずれかの補給が加齢黄斑変性 (AMD) の進行に及ぼす影響を評価することが本総説の目的である。
- コクラン・ライブラリーの the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2005 年 Issue 4) 、MEDLINE (1966 年～2006 年 1 月) 、SIGLE (1980 年～2005 年 3 月) 、EMBASE (1980 年～2005 年 1 月) 、NRR (2005 年 Issue 4) 、AMED (1985 年～2006 年 1 月) 、PubMed (2006 年 1 月 24 日、最後の 60 日間をカバー) 、個別の参考文献リスト及び科学引用索引 (Science Citation Index) から検索を行った。未発表研究の詳細については、試験担当者及びその分野の専門家に連絡を取った。
- AMD を認める参加者を対象に、抗酸化ビタミンあるいはミネラルの (単独あるいは併用による) 補給とコントロールによる介入の比較を行う無作為化試験を選択基準とした。データを抽出し、試験内容の評価を行った。固定効果モデルが用いられた場合、入手可能な試験が 3 件以下でない限り、必要に応じて変量効果モデルを用いてデータをプールした。
- 本総説では 9 件の試験を取り上げた。参加者の大部分がランダム化された 1 件の試験 (米国で行われた AREDS) で、抗酸化剤 ( $\beta$ -カロテン、ビタミン C、ビタミン E) と亜鉛の補給が進行性 AMD の病態進行に有益な作用を及ぼすことが見出された [調整オッズ比: 0.68; 99%信頼区間 (CI) : 0.49~0.93]。サプリメントを摂取している参加者は、視力検査で 15 文字以上見失う可能性は低いことが明らかになった (調整オッズ比: 0.77; 99% CI: 0.58~1.03)。泌尿器生殖器系の問題による入院は亜鉛を摂取している参加者に多く起り、また皮膚の黄色化は抗酸化剤を摂取している参加者で多く起ることが明らかになった。その他の試験は、概して小規模で、結果に一貫性が認められなかった。
- AMD の進行を阻止するために行った抗酸化ビタミン・ミネラルの補給効果に関する証拠は、主に米国で行われた 1 件の大規模試験によってもたらされた。これらの所見を栄養状況が異なる他の人口集団へ一般化することについては不明である。他の人口集団を対象に大規模かつ実施状況が良好な無作為化比較試験が必要とされている。補給による長期被害を除外することはできない。 $\beta$ -カロテンは、喫煙者の肺癌リスクを上昇させることが明らかにされている。また、ビタミン E は血管疾患あるいは糖尿病のヒトにおける心不全のリスク上昇と関連していることが明らかにされている。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, vitamin E, vitamin C, minerals

**2005**

**Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, IV: effects of n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on S-cones and rods in the foveal region. Exp Eye Res. 2005 Nov;81(5):513-29.**

**Leung IY, Sandstrom M, Mason W, Zucker C, Neuringer M, Snodderly D. Effects of n-3 fatty acids, lutein and zeaxanthin on photoreceptor cell densities in the foveas of rhesus monkeys. ARVO 2005 Annual Meeting. Fort Lauderdale, Florida, May 1-5, 2005.**

- 食事に含まれる n-3 脂肪酸、ルテインあるいはゼアキサンチンの濃度を操作し、中心窩領域における S 錐体 (S-cone) と杆体の細胞密度に起り得る結果を調査した。アカゲザル (7~16 歳、n=17) に、出生後からキサンチンを含まない半精製飼料を摂取させた。この飼料には、充分量あるいは低濃度の n-3 脂肪酸が含まれていた。
- 5 頭のサルにルテインを、6 頭のサルにゼアキサンチンを 6~24 ヶ月間補給した一方、別の 6 頭のサルについては犠牲にするまでゼアキサンチンを含まない飼料を継続摂取させた。網膜をメタクリル樹脂に埋め込み、垂直子午線方向に連続して 2  $\mu$ m に切断した。杆体の細胞核及び S 錐体細胞と杆体細胞の免疫標識した外節を再現し、8  $\mu$ m 片における数を測定した。密度プロフィールについて、標準の実験食を摂取させた対照ザル (n=7) から得られたデータと比較した。
- S 錐体の密度プロフィールは垂直子午線方向に沿って対称となり、その密度は網膜上の偏心率が大きくなるに従って急激に低下した。杆体の密度は、対照群と実験群の大部分のサルにおいて、下部より上部の領域で高くなることが明らかになった。
- 同様のサルの網膜色素上皮細胞でこれまで観察された顕著な作用とは異なり [Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004 Sep;45(9):3244-56]、キサンチンの補給も、低含量の食事性 n-3 脂肪酸のいずれも、サルの S 錐体あるいは杆体細胞の密度プロフィールに一貫した影響を及ぼさなかった。しかしながら、n-3 脂肪酸が少ないサルでは、中心窩の S 錐体の細胞密度の変動と杆体細胞外節の低密度が増大した。
- このような実験群における細胞密度の高い変動性は、何頭かのサルの光受容体は栄養学的操作に耐性を示し、別のサルでは影響を受けたことを示唆している。従って、光受容体はこれらの栄養素の操作に対して網膜色素上皮より感受性が低いと考えられる。しかしながら、より一貫性のある効果がそれ以降の年齢で、あるいは高レベルの光源ようなストレス因子への曝露後に生じる可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, n-3 fatty acids

**O'Donovan O, Beatty S, Nolan J. In vivo assessment of retinal antioxidant status and the risk for age related macular degeneration (AMD). Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- 黄斑色素 (MP) は、2 種類のヒドロキシカロテノイド、すなわちルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) から構成され、全て食事に由来する<sup>1</sup>。MP は青色光の有効なフィルターであると同時に、網膜内の強力な抗酸化剤であることが知られているため、MP が加齢黄斑変性 (AMD) を防御するという仮説を裏づける一連の観測証拠が増えつつある<sup>2</sup>。
- 横断研究及び補給試験の結果と一致して、食事由来の L あるいは Z の摂取量は MP 光学濃度の重要な決定因子の一つであるという一致した見解が存在する<sup>3</sup>。しかしながら、血清 L (及び Z) あるいは MP 光学濃度に影響を及ぼす種々の要因が観察されている。これらには、年齢、性別、体脂肪、紫外線への曝露、喫煙・飲酒習慣が含まれる<sup>4-8</sup>。
- 本研究は、健康人における MP 光学濃度及び血清 L・Z と食事由来の L・Z の摂取量との間の関係を調査し、推定上の AMD リスクに対するこれらの指標と関係付けるために計画した。
- 健康な 20~60 歳までの 400 人の志願者が研究に参加した。MP 光学濃度は多色性フリッカ光量測定器 (HFP) を用いて心理物理的に測定を、また血清 L・Z については RP-C18 HPLC を用いて定量を行った。食事由来の L・Z の摂取量は、妥当性を評価した摂取頻度調査票を用いて評価した。臨床上及び個人の詳細な情報についても、推定される AMD の危険因子に特に注意を払って記録した。
- 食事性 L・Z には、MP 光学濃度と有意な正の関係にあることが明らかになった ( $r=0.211, 0.234; p<0.01$ )。血清 L・Z にも、MP 光学濃度と有意な正の関係にあることが証明された ( $r=0.171, 0.139; p<0.01$ )。AMD の家族歴のあることが確認された参加者は、この病気の家族歴が認められなかった参加者と比べて、MP 光学濃度が有意に低いことが明らかになった (0.244 対 0.307;  $p<0.05$ )。喫煙者もまた、MP が相対的に低いことが明らかになった (0.241 対 0.308;  $p=0.056$ )。女性は男性より MP が有意に低く (0.269 対 0.346;  $p<0.01$ )、年齢も MP 光学濃度と逆の関係にあった ( $r=-0.256; p<0.01$ )。
- 食事由来の L・Z の摂取量と MP 光学濃度の間、L・Z の食事中の濃度と血清中の濃度の間、L・Z の血清中の濃度と MP 光学濃度の間には有意な正の関係が存在することが明らかになった。



- 網膜に病変が認められない場合、喫煙者、女性及び AMD の家族歴が認められた参加者における MP の相対的に低い値は、黄斑に存在するカロテノイドに AMD を防御する可能性があるとする仮説を裏づけている。

1. Bone RA, et al. *Exp Eye Res.* 1997;64:211-8.
2. Snodderly DM, et al. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:S1448-S1461.
3. Hammond BR, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1795-801.
4. Beatty S, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3187-285.
5. Hammond BR, et al. *Vis Res.* 1996;36:2001-12.
6. Nolan J, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3940-50.
7. White WS, et al. *Am J Clin Nutr.* 1998;47:879-83.
8. Hammond BR, et al. *Vis Res.* 1996;36:3003-9.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Ahmed SS, Lott MN, Marcus DM. The macular xanthophylls. *Surv Ophthalmol.* 2005 Mar-Apr;50(2):183-93.**

- 黄斑色素は、ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンの主に 3 種類のカロテノイドから構成され、選択的方法によって集約、分布している。これらの色素の特性について、吸収、安定化、貯蔵の方法と共にさらなる調査が行われている。
- フィルターと抗酸化剤という二重性は、その色素が黄斑、特に加齢黄斑変性における黄斑に及ぼす保護作用に関して詳しく述べられている。黄斑色素の濃度上昇は、加齢黄斑変性のリスク減少と相関関係にあることを証拠が示唆している。また、ルテイン・ゼアキサンチンの経口補充は、網膜と血漿中の黄斑色素濃度を上昇させる可能性があることを研究が明らかにしている。
- このような補給が実際の視機能に及ぼす作用は、十分な解明に向けて、より一層の取り組みがなされなければならない。黄斑色素濃度を測定するために新しく標準化された方法が検討され、黄斑に存在するキサントフィルと加齢黄斑変性との関係について理解を深めるためのさらなる研究領域にハイライトが当てられている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**2004**

**Beatty S, Nolan J, Kavanagh H, O'Donovan O. Macular pigment optical density and its relationship with serum and dietary levels of lutein and zeaxanthin. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Oct 1;430(1):70-6.**

- 西洋社会における法定盲の主要原因である加齢黄斑症は、抗酸化剤の補給によってその発症を遅延、あるいは防ぐことさえ可能であるとする観測証拠が蓄積されつつある。
- ルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は、抗酸化活性を有する 2 種類のヒドロキシカロテノイドである。これらは黄斑部に集積し、黄斑色素 (MP) として集積的に知られている。MP はもっぱら食事由来、血清、食事、網膜中の L・Z 濃度と相関関係のあることが明らかにされている。
- しかしながら、食品、血液及び黄斑における L・Z 間の関係の本質には、多くの変数による交絡が認められる。これらの変動には、問題とされている化合物の消化、吸収及び輸送に影響を及ぼす製法並びに組織中のカロテノイドの蓄積と安定化が含まれる。
- 黄斑色素が加齢黄斑症に対して防護作用を及ぼすとしたら、L と Z がそれらの供給源 (食品) から標的組織 (網膜) に到達するまでの機序を明確に理解することが不可欠となる。本論文では、関心が高まりつつあるこの分野と密接に結び付いた文献を概観する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Leung IV, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n-3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep;45(9):3244-56.**

- 加齢に加え、n-3 脂肪酸、ルテイン、ゼアキサンチンが網膜色素上皮 (RPE) に及ぼす影響を調査した。
- アカゲザル (7~17 歳、n=18) に、生まれた時からゼアキサンチンを含まない半精製飼料を摂取させた。この飼料には、低濃度あるいは充分量いずれかの n-3 脂肪酸が含まれていた。
- 6 頭のサルにキサントフィルを含まない飼料を死亡するまで継続摂取させた。別のサルには、6 頭ずつ、それぞれ精製ルテイン、精製ゼアキサンチンの栄養補助食品を 1 日 3.9 µmol/kg (2.2 mg/kg/日)、6~24 ヶ月間摂取させた。中心網膜を垂直子午線方向に沿って連続的に切り取った 8 µm 片における RPE 細胞の数について、標準の実験食を摂取させた対照ザル (n=15) から得られたデータと比較を行った。
- 中心窩と傍中心窩の RPE 細胞密度は加齢に伴って増加した。キサントフィルを含まない飼料を摂取させたサルの RPE 細胞密度プロファイルは、中心窩で正常ピークよりはむしろ下落を示した。
- キサントフィルの補給後、n-3 脂肪酸を低濃度含有する飼料を摂取させたサルでは中心窩でのピーク下落は認められなくなったが、網膜下ではより高密度に非対称性となった。充分量の n-3 脂肪酸を含有する飼料を摂取させたサルでは、キサントフィル補給で中心窩のピークは回復せず、網膜下でより高密度に非対称性のピークが認められた。RPE 細胞は黄斑色素の欠如に対して敏感に反応した。キサントフィルの補給は各濃度の n-3 脂肪酸と相互作用し、非対称性の RPE プロファイルをもたらした。
- キサントフィルと n-3 脂肪酸は、RPE 細胞の発達と正常な分布の維持、あるいはそのいずれかに不可欠であると考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, n-3 fatty acids

**Koh HH, Murray IJ, Nolan D, Carden D, Feather J, Beatty S. Plasma and macular responses to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res.* 2004 Jul;79(1):21-7.**

- もっぱら食事由来する黄斑色素 (MP) が加齢黄斑症 (ARM) に対して防御作用を及ぼすことを示唆する一連の証拠が増加しつつある。
- 1 日 20 mg のルテインエステル (フリー体のルテインとして約 10 mg/日に相当) を含有する栄養補助食品が初期 ARM の患者に及ぼす影響について、黄斑色素光学濃度 (MPOD) と血漿ルテイン濃度の点から評価を行った。18~20 週間の補給期間に 7 人の ARM 患者と年齢をマッチングした 6 人の対照被験者の MPOD について、フリッカ測光法 (flicker photometric technique) を用いて測定した。
- 血漿中のルテイン濃度は、ARM 患者でベースライン時の平均値 182 ng/ml (標準偏差: 127) からピーク時の 1,077 ng/ml (165) に、対照被験者でベースライン時の 152 (57) ng/ml からピークの 1,110 ng/ml (605) に上昇した。平均の MPOD は、ARM 患者でベースライン時の 0.24 からピークの 0.31 まで有意に上昇した。この時の平均増度は 0.07 で、年齢をマッチングした対照被験者の場合と同じであった (ベースライン時: 0.20; ピーク時: 0.27)。
- ARM 被験者へのルテイン補給後の MP 及び血中濃度上昇は、この病気が黄斑のカロテノイドの腸内での吸収不良と関係するものではなく、また罹患した黄斑がルテインとゼアキサンチン、あるいはそのいずれかを蓄積、安定化させることができることを示す初めての証拠を提供している。さらにこれらの結果は、ルテイン補給の有益な効果が ARM と診断された被験者にさえも及ぶ可能性があることを示唆している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin



**Mozaffarieh M, Sacu S, Wedrich A. The role of the carotenoids, lutein and zeaxanthin, in protecting against age-related macular degeneration: a review based on controversial evidence. Nutr J. 2003 Dec 11;2:20.**

- カロテノイドのルテインとゼアキサンチンが加齢黄斑変性 (AMD) に果たす役割と、その病気の発生機序を変化させる作用について、Medline と Embase の文献検索結果から概観する。
- 最近の証拠は、種々の野菜・果物に存在するカロテノイドのルテインとゼアキサンチンが、AMD に対して防護作用をもたらす可能性があることを発表している。AMD の進行を遅らせる可能性とその方法の欠如が、これらのカロテノイドの健康有益性に対する大衆の関心を高め、これらカロテノイドのさまざまな栄養補助食品への配合を促した。
- この病気に果たす役割を裏づける多数の証拠は、実験動物による基礎研究から他のさまざまな臨床試験や疫学調査まで及んでいる。幾つかの疫学調査は AMD 予防に果たすカロテノイドの有益な役割を示唆している一方、他の研究はその関連性を見出していない。
- 幾つかの臨床試験から得られた結果は、血清あるいは食事中のカロテノイドの濃度上昇に伴い AMD のリスクが減少することを示しているが、他の試験ではこのような相関性は認められていない。これらのカロテノイドの毒性、あるいは補給に最適とされる用量について発表されたデータは不足している。ルテインやゼアキサンチンのようなカロテノイドを豊富に含有する食事の摂取は、網膜組織の保護に有益と考えられるが、証明はされていない。
- 科学的に理にかなった知見が得られるまでは、AMD のリスクにあると判断される人々に対して、濃緑色の葉菜類が多い食事に変え、屋外に出る時は紫外線カットのレンズを使用したサングラスと縁のある帽子を着用することを奨励するべきであろう。
- 栄養が果たす役割、光への曝露、遺伝学、硝子体内へのステロイド (トリアムシロン・アセトニド) 注射を用いた光線力学療法との併用に関するさらなる研究が、将来の治療可能性の鍵を握っている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003 Jun;44(6):2461-5.**

- 高齢男女のグループにおけるルテイン及びゼアキサンチンの血漿濃度と加齢黄斑変性との間の関係を調査した。英国シェフィールドに在住する 66 歳から 75 歳まで 380 人の男女における初期及び後期黄斑変性の特徴を分類するために、Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System を用いた。また、ルテインとゼアキサンチンの血漿濃度を評価するために空腹時採血を行った。
- (初期あるいは後期の) 加齢黄斑変性のリスクは、ゼアキサンチンの血漿濃度が低い参加者で有意に高くなることが明らかになった。年齢及び他の危険因子を調整した後、ゼアキサンチンの血漿濃度が最も高い三分位の参加者と比べて、ゼアキサンチンの血漿濃度が最も低い三分位の参加者が加齢黄斑変性になるリスクのオッズ比は 2.0 であった [95%信頼区間 (CI) : 1.0~4.1]。ルテイン+ゼアキサンチンの血漿濃度が最も低い参加者 [オッズ比 (OR) : 1.9 ; 95% CI : 0.9~3.5] 及びルテインの血漿濃度が最も低い参加者 (OR: 1.7; 95% CI: 0.9~3.3) で加齢黄斑変性のリスク上昇が認められたが、これらの関係のいずれにも統計的有意性は存在しなかった。
- 血漿ルテインではなく、血漿ゼアキサンチンが加齢黄斑変性のリスク低下と有意に関連していることを明らかにした我々の研究結果から、これらキサントフィル類のカロテノイドの担う役割が同一ではない可能性のあることが示唆される。これらの所見は、ゼアキサンチンには加齢黄斑変性に対して防護効果を及ぼす可能性があるという考え方を裏づけている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. BMJ. 2003 Mar 1;326(7387):485-8.**

- 「高齢化」の蔓延は西洋社会において切迫した問題となっている。国際連合の最近の発表によると、世界中で 60 歳以上の人数は、2000 年の 6 億 600 万人から 2050 年までには 3 倍の約 20 億人に、また、80 歳以上の人数は、2000 年の 6,900 万人から 2050 年までには 5 倍以上の 3 億 7,900 万人に増加すると予測している。世界の中進国において 60 歳以上の人は人口の約 20%を構成し、2050 年までにはおそらく 33%を占めるであろうと予測している<sup>1</sup>。
- 英国で 60 歳以上の人は 2040 年までに約 1,600 万人になると予測されている<sup>2</sup>。このような人口構造の変化による主要な影響の一つに、加齢と直接関連した病気の発生が挙げられる。加齢黄斑変性は、既に西洋社会における失明の主要原因となっている。世界中で 2,000 万から 2,500 万の人々がこの病気に罹り、この数字は、次の 30~40 年後の高齢化人口においては 3 倍に増加するであろうと考えられている<sup>2</sup>。
- 世界保健機関によると、データが不十分な国を除いて、800 万人の人々が加齢黄斑変性により重度の失明になっている<sup>3</sup>。Fletcher らが最近発表した系統的レビューでは、英国で約 18 万 2,000 から 30 万人の人々が、加齢黄斑変性の結果として、全盲あるいは部分的に失明になっていると推定している<sup>4</sup>。
- 高用量の亜鉛と抗酸化ビタミン (A, E, C) の長期補充を受けた被験者で、血管新生型の加齢黄斑変性の発生における有意な相対危険度の低下が認められたことを AREDS 研究が明らかにしている<sup>5</sup>。
- 最近発表された Cochrane のレビューは、これらの所見を栄養状態の異なる母集団、特に喫煙者の母集団に対して一般化することに微量栄養素の長期補充が何らかの悪影響を及ぼす可能性があることを示唆し、強く注意を促している<sup>6</sup>。
- ビタミン E の補充を行った他の研究は、処置群と対照群の間で加齢黄斑変性の進行速度に差がないことを明らかにしている<sup>7</sup>。
- 加齢黄斑変性に対して見込まれる防護的役割を果たすために、生物学的見地から最も妥当と考えられる微量栄養素は、間違いなくルテインとゼアキサンチンであろう。これらのカロテノイドは、網膜の黄斑部に高濃度で存在する強力な抗酸化剤である。
- 加齢黄斑変性の予防に果たすルテインとゼアキサンチンの役割を調査目的としたさらなる研究から得られる事実に関心が寄せられている。

1. United Nations The world population prospects: the 2000 revision. [www.un.org/esa/population/publications/wpp2000/highlights.pdf](http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2000/highlights.pdf) (accessed Dec 2002).
2. National Statistics Office. National population projections. [www.statistics.gov.uk/CCI/nugget.asp](http://www.statistics.gov.uk/CCI/nugget.asp) (accessed 9 Feb 2003).
3. World Health Organization. Fact sheet No. 144. Blindness and visual disability .Part III of VII: other leading causes worldwide. [www.who.int/inf-fs/en/fact144.html](http://www.who.int/inf-fs/en/fact144.html) (accessed Dec 2002).
4. Fletcher A, Donoghue M, Owen C. Low vision services for people with age-related macular degeneration in the UK: a review of services needed and provision. Denbigh: Macular Disease Society, 2001.
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001 Oct;119(10):1417-36.
6. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and minerals supplements for preventing age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(1):CD000253.
7. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. BMJ. 2002;325:11-4.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin C, zinc

**Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, Ruiz CA. Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. J Nutr. 2003;133:92-8.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は、黄斑内部で光受容体の細胞死を引き起す酸化的傷害を生涯にわたり受けた結果生じると考えられている。AMD のリスク増加は、食事、血清あるいは網膜中のルテインとゼアキサンチン (黄斑色素) の濃度低下及び過剰な青色光への曝露に起因している可能性がある。
- 黄斑色素には、光を遮へいする能力と抗酸化作用により、中心網膜における光酸化を減少させる可能性がある。1 日 30 mg のルテイン補給が血清ルテイン濃度と黄斑色素濃度を上昇させることを、二人の被験者を対象に行った以前の研究が明らかにしている。
- 本研究では、一定範囲の用量のルテイン (2.4~30 mg/日) と高用量のゼアキサンチン (30 mg/日) が血清と黄斑色素に及ぼす影響を比較した。血清中のカロテノイドは HPLC により、黄斑色素濃度は心理物理的に測定を行った。
- 各被験者の血清中のルテイン濃度は、用量と相関性を示しながらプラトーに達した ( $r=0.82$ ;  $p<0.001$ )。プラトーに達した濃度は、 $2.8\times 10^{-7}$  から  $2.7\times 10^{-6}$  mol/L の範囲であった。ゼアキサンチンは、同じ用量のルテインほどには良く吸収されず、約  $5\times 10^{-7}$  mol/L でプラトーに達した。
- 黄斑色素光学濃度の上昇速度は血清カロテノイドがプラトーに達する濃度と相関していたが ( $r=0.58$ ;  $p<0.001$ )、補給前の光学濃度との相関は認められなかった ( $r=0.13$ ;  $p=0.21$ )。血清カロテノイドの単位濃度 (mol/L) 当りの平均上昇率は  $(3.42\pm 0.80)\times 10^5$  mAU/日であった。
- ルテインあるいはゼアキサンチン、どちらの栄養補助食品が AMD の発生を減少させるかについてはまだ実証されていない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Annu Rev Nutr. 2003;23:171-201.**

- 霊長類の網膜の黄斑部には黄斑色素が存在するために、黄斑部は黄色を呈している。黄斑色素は、2 種類の食事性キサントフィル、ルテインとゼアキサンチンに加え、メソゼアキサンチンというもう一つのキサントフィルから構成されている。メソゼアキサンチンは、網膜中のルテインあるいはゼアキサンチンのいずれかから形成されると推定されている。
- 黄斑色素は、青色光を吸収することによって、その基礎をなす光受容体の細胞層を光による損傷から保護している。この損傷は、おそらく光増感反応中に生じる活性酸素種によって引き起される。
- 黄斑色素の量と加齢黄斑変性の発生率との逆の関連を示す疫学的証拠が豊富に存在する。霊長類に存在する黄斑色素の濃度は、濃緑色の葉菜のようなルテインとゼアキサンチンを豊富に含む食品、あるいはルテインかゼアキサンチンの栄養補助食品のいずれかの摂取量を増やすことによって上昇させることが可能である。
- ルテインあるいはゼアキサンチンの摂取量増加が加齢黄斑変性の発生に対して防護効果をもたらすことを証明することはできるかもしれないが、因果関係はまだ実験によって実証されていない。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**2002**

**Thomson LR, Toyoda Y, Delori FC, Garnett KM, Wong ZY, Nichols CR, Cheng KM, Craft NE, Dorey CK. Long term dietary supplementation with zeaxanthin reduces photoreceptor death in light-damaged Japanese quail. Exp Eye Res. 2002 Nov;75(5):529-42.**

- 飼料の変更によって網膜のカロテノイドを実験的に操作したウズラ (Japanese quail) に光がもたらす損傷の影響を調査するのが本研究の目的である。
- 市販のシチメンチョウ用の飼料 (T)、T 飼料よりカロテノイド含量を特別に 90% 低くしたカロテノイド欠乏飼料 (C-)、あるいは C-飼料に天然のゼアキサンチンを飼料 1 kg 当たり 35 mg 補充した飼料 (Z+) でウズラを 6 か月間飼育した。各給餌群から選択した雄雌同数のウズラを 3,200 lx の白色灯に 9 回の間隔で曝露 (on の状態 1 時間、off の状態 2 時間)、組織採取前 14 時間は暗所で飼育した。採取した一方の網膜を HPLC 分析用に直ちに凍結させ、他方の網膜を顕微鏡検査用に調製した。
- 光に曝露したつがいの片方と曝露しなかったもう片方の網膜におけるカロテノイド濃度に有意差は認められなかった。Z+ 群では網膜中のゼアキサンチン濃度が 3~4 倍増加したが、ルテインあるいは  $\alpha$ -トコフェロール濃度に変化は認められなかった。C-飼料は、T 群のウズラより低い C-群のウズラの網膜中のカロテノイド濃度を低下させなかった。
- 光の曝露を受けた網膜では、アポトーシスを起した光受容体と光受容体の幽霊細胞の数が顕著に認められた。幽霊細胞の数は、死にかけている光受容体の数 ( $p<0.05$ ) 及び網膜中のゼアキサンチン、 $\alpha$ -トコフェロールあるいは  $\gamma$ -トコフェロールの濃度 (それぞれ、 $p<0.04$ ,  $p<0.02$ ,  $p<0.04$ ) と逆の相関関係が認められたが、ルテインとはそのような関係は示されなかった。
- 死にかけている光受容体の数は、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\alpha$ -トコフェロールとゼアキサンチンの合計と正の相関が認められた (それぞれ、 $p<0.1$ ,  $p=0.04$ )。C-群と T 群のウズラについての複合解析により、死にかけている光受容体の数と網膜中のゼアキサンチン濃度は逆の相関関係にあることが証明された。
- これらのデータは、網膜中のカロテノイドが光受容体の細胞死を阻止するという以前の報告を確認し、さらに網膜中のゼアキサンチンが光によって誘発される死から光受容体を防護しているという直接証拠を初めてもたらした。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol

**Thomson LR, Toyoda Y, Langner A, Delori FC, Garnett KM, Craft N, Nichols CR, Cheng KM, Dorey CK. Elevated retinal zeaxanthin and prevention of light-induced photoreceptor cell death in quail. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Nov;43(11):3538-49.**

- 黄斑色素 (ルテイン、ゼアキサンチン) は光受容体の保護と加齢黄斑変性の遅延、あるいはそのいずれかをもたらすことを推論による証拠が示している。網膜に存在するゼアキサンチンが光によって引き起される受容体の細胞死を防止するという仮説を本研究で検証した。
- カロテノイド欠乏飼料 (C-) を 6 か月間摂取させたウズラで網膜の損傷程度を評価した。16 羽 (雄 8 羽、雌 8 羽) からなる群は、C-に 35 mg の 3R,3'R-zeaxanthin を補充した飼料で 1、3 あるいは 7 日間飼育した。もう一方の群は、C-飼料による継続飼育を行った。各群からそれぞれ半数のウズラを 3,200 lx の間欠性白色光に曝露させた (on の状態で 1 時間、off の状態で 2 時間暗所、計 10 時間)。さらに暗所で 14 時間飼育した後、各ウズラの一方の網膜を HPLC 分析用に、他方の網膜を、アポトーシスを起した細胞核を数えるために、パラフィン包埋用に採取した。
- 7 日間の補給後、血清、肝臓、脂肪中のゼアキサンチン濃度は、それぞれ 50.8、43.2、6.5 の因数で上昇した (全て  $p<0.001$ )。対照的に、網膜中のゼアキサンチンは 3 日目から著しく変動したが、7 日目で純変化は認められなかった。
- 光による損傷を受けた眼でアポトーシスを起した杆体と錐体の細胞数は、対側網膜のゼアキサンチン濃度と有意な逆相関関係を示したが ( $r=-0.61$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=-0.54$ ,  $p<0.002$ )、血清ゼアキサンチンではそのような関係は認められなかった。同様の相関関係は網膜中のルテインでも認められ、網膜中のゼアキサンチンとの強い関連が認められた ( $r=-0.95$ ;  $p<0.0001$ )。網膜中のゼアキサンチンは光によって誘発される光受容体のアポトーシスを用量依存性に減少させたが、血清中のゼアキサンチン濃度上昇にはそのような作用は認められなかった。
- これらのデータは、キサントフィル類のカロテノイドが *in vivo* で光受容体を保護するという証拠を初めて実験で提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS, Zhao DY, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W. Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. Ophthalmology. 2002 Oct;109(10):1780-7.**

- ヒト網膜中のルテインとゼアキサンチンの定量化を行うために、今までになく新しい非侵襲性の客観的方法である共鳴ラマン分光法を用いて、AMD の被験者と健常

被験者における黄斑色素濃度の比較を行った。眼科施設における被験者を対象に観察研究を計画した。63 人の AMD 患者における 93 の AMD に罹った眼及び 138 人の健常被験者における 220 の正常な眼について、黄斑部に含まれるカロテノイドの濃度測定を行った。

- 正常の眼におけるカロテノイドのラマン信号強度は加齢に伴って低下した ( $p < 0.001$ )。AMD に罹った眼におけるルテインとゼアキサンチンの平均濃度は、その被験者が高用量のルテイン補給を受けない限り、対照の健常被験者の眼と比べて 32%低いことが明らかになった ( $p = 0.001$ )。初めて AMD と診断されてから定期的に高用量のルテイン (4 mg/日以上) を含有する栄養補助食品を摂取し始めた被験者では、黄斑色素の平均濃度が正常の範囲になり ( $p = 0.829$ )、このような栄養補助食品を摂取しなかった AMD 患者よりも有意に高いことが明らかになった ( $p = 0.038$ )。
- これらの所見は、ヒトの黄斑に含まれるルテインとゼアキサンチンの濃度低下が AMD 発生の危険因子である可能性があるという仮説と一致している。共鳴ラマン分光法による黄斑部のカロテノイド色素の測定は、AMD に対するルテインとゼアキサンチンの防護作用を調査する大規模前向き臨床研究を遂行しやすくするうえで重要な役割を果たす可能性がある。この技術は将来、AMD による視覚喪失のリスクにある人を早期の段階で発見するのに有用であることが証明されるであろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

#### **Snellen EL, Verbeek AL, van den Hoogen GW, Cruysberg JR, Hoyng CB. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. Acta Ophthalmol Scand. 2002 Aug;80(4):368-71.**

- 抗酸化剤の低摂取量が血管新生を伴う加齢黄斑変性 (AMD) の発生と関連があるとする仮説を調査するために、ナイメーヘン大学病院の眼科に通院する 72 人の症例と 66 人の対照について症例対照研究を計画した。
- データは、(野菜・果物に含まれる) 抗酸化剤の摂取量、喫煙、日光曝露、家族性素因に関して面談を行って収集した。抗酸化剤の摂取量は、Framingham Eye Study で述べられている方法に従って算出した。オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を推定するために、ロジスティック回帰分析を用いた。
- 抗酸化剤とルテインの摂取量が少ない患者における AMD の有病率は、それらの摂取量が多い患者の約 2 倍高いことが明らかになった (OR: 1.7, 95% CI: 0.8~3.7; OR: 2.4, 95% CI: 1.1~5.1)。抗酸化剤とルテイン/ゼアキサンチンの摂取量のデータをさらに四分位数で分けると、明らかな用量反応関係が示された。
- 食事性抗酸化剤が黄斑の健康に及ぼす作用に関する予防研究が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

#### **Toyoda Y, Thomson LR, Langner A, Craft NE, Garnett KM, Nicholas CR, Cheng KM, Dorey CK. Effect of dietary zeaxanthin on tissue distribution of zeaxanthin and lutein in quail. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Apr;43(4):1220-21.**

- キサントフィル類のカロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン) は、加齢黄斑変性の進行を遅延させることが仮説として取り上げられている。ウズラでは、カロテノイドが集積する網膜に錐体が優位に存在している。ウズラの網膜、血清、肝臓、脂肪におけるカロテノイド組成を特徴付けし、また食事によるゼアキサンチン強化がこれらの組織におけるゼアキサンチンあるいはルテインの濃度に変化を及ぼすかを調査するのが本研究の目的である。
- 市販のシチメンチョウ用の飼料 (T 群;  $n = 8$ )、カロテノイド欠乏飼料 (C 群;  $n = 8$ )、あるいはカロテノイド欠乏飼料に 3R,3'R-zeaxanthin を飼料 1 kg 当り 35 mg 補充した飼料 (Z+群;  $n = 8$ ) でウズラを 6 か月間飼育した。ゼアキサンチンは、Sphingobacterium multivorum (basonym Flavobacterium) に由来するものである。血清、網膜、肝臓、脂肪中のカロテノイドを HPLC によって分析した。
- 霊長類の中心窩と同様、網膜にはゼアキサンチン、ルテイン、クリプトキサンチンが蓄積し、ゼアキサンチンが優先的に吸収されていた ( $p < 0.005$ )。対照的にルテインは、肝臓 ( $p < 0.01$ ) と脂肪 ( $p < 0.0001$ ) によって優先的に吸収された。補給を行ったメスのウズラでは、ゼアキサンチン濃度が網膜で約 4 倍上昇し、血清、肝臓、脂肪では、それぞれ 74 倍、63 倍、22 倍上昇した。オスでは、ゼアキサンチン濃度が網膜で約 3 倍上昇し、血清、肝臓、脂肪では、それぞれ 42 倍、17 倍、12 倍上昇した。Z+飼料を給餌したウズラは、血清から高濃度の食事性ルテイン画分を吸収したが、網膜中のルテイン濃度は低下した ( $p < 0.05$ )。
- ウズラにおけるキサントフィルプロファイルは、霊長類で見出されるものに似ている。食事性ゼアキサンチンの補給は、血清、網膜、肝臓、脂肪におけるゼアキサンチン濃度を効果的に上昇させた。ゼアキサンチン補給に対する強い反応から、ウズラは、食事性カロテノイドの網膜への運搬を調節する因子を探索する動物モデルとしてみなすことができる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, cryptoxanthin

## 2001

#### **Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001 Oct;119(10):1417-36.**

- 観察、実験的研究データは、抗酸化剤あるいは亜鉛のサプリメントに加齢黄斑変性 (AMD) の進行や視野欠損を遅延させる可能性があることを示唆している。高用量のビタミン E、C、 $\beta$ -カロテン、亜鉛のサプリメントが、AMD 進行と視力に及ぼす影響を評価した。
- 11 の施設における二重盲検法による臨床試験である Age-Related Eye Disease Study の参加者は、片眼か両眼に、広範囲に及ぶ小さなドルーゼン、中等度のドルーゼン、大きなドルーゼン、非中心性の地図状萎縮、あるいは色素異常が認められるか、もしくは片眼に進行性 AMD あるいは AMD による視野欠損が認められた。また、少なくとも片眼の矯正視力が 20/32 以上であった。
- 参加者を無作為に割り付け、(1) 抗酸化剤 (ビタミン E 400 IU、ビタミン C 500 mg、 $\beta$ -カロテン 15 mg)、(2) 亜鉛 (酸化亜鉛として 80 mg) と銅 (酸化銅(II)として 2 mg)、(3) 抗酸化剤 + 亜鉛、(4) プラセボ のいずれかを含有する錠剤を経口投与した。
- 進行性 AMD への進行あるいは治療の写真評価とベースライン時からみだ中等度以上の視力喪失 (15 文字以上) を主要な結果指標とした。また、主な解析は共変量を補正せず、0.01 を有意レベルとした繰返し測定ロジスティック回帰分析を用いた。血清レベル測定、診断履歴、死亡率は、安全性のモニタリングに使用した。
- 試験に参加した 55~80 歳まで 3640 人の平均追跡期間は 6.3 年で、追跡までに 2.4%の人が亡くなった。プラセボと比べ、抗酸化剤 + 亜鉛で進行性 AMD 発生の統計上有意なオッズ減少が立証された [オッズ比 (OR) : 0.72 ; 99%信頼区間 (CI) : 0.52~0.98]。亜鉛単独と抗酸化剤単独の OR は、それぞれ 0.75 (99% CI : 0.55~1.03)、0.80 (99% CI : 0.59~1.09) であった。
- 広範囲に及ぶ小さなドルーゼン、広範囲に及ばない中等度の大きさのドルーゼン、あるいは色素異常がある参加者が 5 年で進行性 AMD になる確率はわずか 1.3%であった。オッズ減少の推定値は、これら 1,063 人の参加者 [ (抗酸化剤 + 亜鉛) OR : 0.66 ; 99% CI : 0.47~0.91、(亜鉛) OR : 0.71 ; 99% CI : 0.52~0.99、(抗酸化剤) OR : 0.76 ; 99% CI : 0.55~1.05] を除外したとき上昇した。
- 亜鉛と抗酸化剤 + 亜鉛は、リスクのより高いグループで進行性 AMD が発生するオッズを有意に減少させた。中等度以上の視力障害の割合における統計上有意な減少は、抗酸化剤 + 亜鉛を投与するために割り付けられた人々においてのみ起った (OR : 0.73 ; 99% CI : 0.54~0.99)。重篤な有害事象については、いずれの処方とも統計上有意な関連は認められなかった。
- 55 歳以上になったら、進行性 AMD の発生リスクを測定するために眼の拡張検査を受けるべきであろう。片眼ないしは両眼に広範囲に及ぶ中等度の大きさのドルーゼン、1 つ以上の大きなドルーゼン、非中心性の地図状萎縮、あるいは片眼に進行性 AMD か AMD による視覚喪失があり、喫煙のような禁忌が存在しない参加者は、今回の試験で使用したような抗酸化剤 + 亜鉛のサプリメントの摂取を考慮に入れるべきであろう。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, vitamin E, vitamin C, zinc

**Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, Wright JD. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. Am J Epidemiol. 2001 Mar 1;153(5):424-32.**

- 食事、血清中のカロテノイド（ルテイン、ゼアキサンチン）と 40 歳を超えた年齢の参加者（n=8,222）における初期、後期加齢黄斑症（ARM）の写像による証拠との関係を調査した。
- 食事あるいは血清中のこれらのカロテノイドといずれのタイプの ARM との間にも逆の関係は全体として観測されなかったが、食事に由来するカロテノイドの濃度と初期 ARM のタイプの一つ（軟性ドローゼン）に直接的な関係が認められた。しかしながら、その関係は、年齢と人種によって異なることが明らかになった。
- 年齢、性別、アルコール摂取、高血圧、喫煙、BMI について調整した後、初期 ARM（40～59 歳）あるいは後期 ARM（60～79 歳）の発症リスクにある群のうち、年齢の最も若い群で、食事由来のルテイン・ゼアキサンチンの濃度が高い五分位数ほど色素異常に罹る可能性が低くなることが明らかになった [（初期 ARM）最も高い五分位を最も低い五分位と比べた場合の OR : 0.1、95% CI : 0.1～0.3 ; （後期 ARM）OR : 0.1、95% CI : 0.0～0.9] 。
- これらのカロテノイドと ARM の関係は年齢や人種によって影響を受ける可能性があり、個別の母集団を対象とした前向き研究においてさらなる評価が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Feb;42(2):439-46.**

- 老化と fellow eye の進行性疾患の二つは、加齢黄斑変性（AMD）の最も重要な危険因子である。北ヨーロッパの母集団から構成される参加者のグループにおけるこれらの変数と黄斑色素（MP）光学濃度との関係について調査を行った。
- 黄斑部が正常な 21 歳から 81 歳まで 46 人の参加者と傍眼の進行性疾患のために高い AMD リスクにあるが正常な眼を有している 9 人の参加者を対象に、MP 光学濃度を心理物理的に測定した。後者のグループにおけるそれぞれの眼について、MP 光学濃度と関連があると考えられる変数（虹彩の色、性別、喫煙習慣、年齢、水晶体密度）を基準に対照の眼とマッチングした。
- 眼疾患を認めない参加者において、加齢に伴う MP 光学濃度の低下が認められた（右眼:  $r^2=0.29$ ,  $p=0.0006$ ; 左眼:  $r^2=0.29$ ,  $p<0.0001$ ）。正常な眼のうち AMD に罹りやすい眼は、そのようなリスクのない眼と比べて、MP 光学濃度が有意に低いことが明らかになった（ウィルコクソンの符号付き順位検定:  $p=0.015$ ）。
- AMD の最も重要な二つの危険因子は、MP 光学濃度の相対的な減少と関連していることが明らかになった。これらの所見は、ルテインとゼアキサンチンの補給が AMD の経過を遅延、回避、あるいは変更し得るとする仮説と一致している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan;42(1):235-40.**

- ヒト網膜中の黄斑色素濃度と加齢黄斑変性（AMD）のリスクとの間に関連性が存在するかを調査した。AMD を有するドナー 56 人と対照ドナー 56 人から得た網膜組織について、中心窩を中心として同心円状に 3 種類の領域に切り分けた。内部領域、中間領域、外部領域の視角は、それぞれ  $0^\circ\sim5^\circ$ 、 $5^\circ\sim19^\circ$ 、 $19^\circ\sim38^\circ$  の範囲であった。各組織標本から抽出したルテイン（L）とゼアキサンチン（Z）の濃度は HPLC により測定した。
- L と Z の平均濃度は、3 種類の同心円状の領域全てについて、対照ドナーより AMD ドナーで低いことが明らかになった。それらの差の大きさは、内部領域から中間領域、中間領域から外部領域に行くに従い小さくなった。AMD ドナーの内部領域と中間領域で認められた濃度の低値の原因の一つには、この病気による可能性が考えられる。
- AMD ドナーと対照ドナーの外部（周辺部）領域を比較することによって信頼度がより高まると考えた。この領域について行ったロジスティック回帰分析は、L・Z 濃度が最も高い四分位のドナーは、最も低い四分位のドナーと比べて AMD リスクが 82%減少することを示した（年齢・性別で調整したオッズ比: 0.18; 95% CI: 0.05～0.64）。
- 得られた結果は、AMD リスクと網膜中の L・Z 濃度との逆の関連を提案する理論モデルと一致している。結果はさらに、網膜に含まれる L・Z の喪失は AMD の破壊作用によるものであるとするモデルとは矛盾している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. Arch Biochem Biophys. 2001 Jan 1;385(1):28-40.**

- 黄斑色素の主要なカロテノイドは、ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンである。ヒトの黄斑内部におけるこれらカロテノイドの規則的な分布パターンは、それらの蓄積が黄斑組織内で能動的に制御されていることを示している。
- これらのカロテノイドに関する化学的、構造的、光学的特徴を述べ、網膜における微量カロテノイドの存在を裏づける証拠を挙げ、食事によるキサントフィルの摂取と血中濃度に関する研究を考察する。
- 黄斑のカロテノイド濃度上昇は、ヒトへのルテイン・ゼアキサンチン補給に起因している。光によって誘発される網膜の損傷と加齢黄斑変性からの防御に果たす黄斑色素の機能上の役割について考察する。
- 黄斑色素の研究における将来の展望は、網膜におけるこれらカロテノイドの局在性をより正確に実証し、考えられる輸送タンパク質とその機構を特定し、黄斑色素の光防護仮説の信憑性を立証しようとする新たなイニシアチブが必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**2000**

**Bone RA, Landrum JT, Dixon Z, Chen Y, Llerena CM. Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. Exp Eye Res. 2000 Sep;71(3):239-45.**

- 進行性で血管新生を伴う加齢黄斑変性（AMD）の発生率と食事のルテイン（L）・ゼアキサンチン（Z）の摂取及び血清中の L・Z 濃度との間に逆の関連のあることが報告されている。
- 食事中あるいは血清中いずれかの L・Z 濃度が高い人は、黄斑に存在するこれらのカロテノイド、すなわち「黄斑色素」の濃度もおそらく相対的に高くなるであろうということを我々は提案している。一連の証拠は、AMD に対して黄斑色素が保護作用を及ぼす可能性を示している。
- 食物摂取頻度調査により得た食事由来の L・Z の摂取量、HPLC で測定した L・Z の血清中濃度、フリッカ光度計測法により得た黄斑色素光学濃度との間関係を調査した。調査には 19 人が参加した。また、血清及び網膜中の L・Z 濃度を得るために、23 人の組織提供者から得た剖検サンプルを分析した。
- 食事性 L・Z の摂取量と血清 L・Z 濃度との間、血清 L・Z 濃度と黄斑色素濃度との間に弱い正の関連のあることが結果から明らかになった。血清 L・Z 濃度における変動の約半分は、参加者の食事性 L・Z の摂取量によって説明することができ、また黄斑色素濃度における変動の約 1/3 は、参加者の血清 L・Z 濃度に起因しているものと推定される。
- これらの結果は、AMD リスクと食事、血清中の L・Z との間で報告された関連性に加えて、黄斑色素の濃度低下が AMD のリスク上昇と関連している可能性があるという仮説を裏づけている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2000 Sep-Oct;45(2):115-34.**

- 活性酸素中間体 (ROI) によって引き起こされる細胞傷害を意味する酸化ストレスは、多くの疾病過程、とりわけ加齢性疾患に関与している。ROI にはフリーラジカル、過酸化水素、一重項酸素などがあり、それらはいわゆる酸化代謝の副生成物である。
- 網膜は特にその酸素消費量と多価不飽和脂肪酸濃度の高さ及び可視光への曝露から、酸化ストレスに対する感受性が高い。in vitro での研究は、網膜の光化学作用による損傷が酸化ストレスに起因し、抗酸化作用のあるビタミン A、E、C がこの種の損傷から防護することを一貫して明らかにしている。
- さらにリポフスチンは、少なくとも部分的に、酸化的損傷を受けた光受容体の外側部に由来し、それ自体が光反応を起す物質であることを強く示唆する証拠が存在する。
- 血漿中に高濃度存在する  $\alpha$ -トコフェロールに保護効果のあることが納得のいくように実証されているが、食事・血清中の抗酸化ビタミン濃度と加齢黄斑症との関係はさほど明らかにされていない。黄斑色素はまた、青色光の吸収と ROI の消去、あるいはそのいずれかによって、網膜の酸化的損傷を抑制しているとも考えられている。
- AMD について推定される危険因子の多くは黄斑色素の欠乏と関連しており、他に性別 (女性)、水晶体の密度、喫煙、淡い虹彩の色、視覚感度低下が含まれる。さらに Eye Disease Case-Control Study において、血漿中に高濃度存在するルテインとゼアキサンチンは、血管新生型 AMD のリスク低下と関連のあることが明らかにされている。
- AMD は累積した酸化ストレスに起因するという概念は関心を引くものであるが、まだ証明されるに至っていない。酸化的損傷を低減するという考えと共に、加齢黄斑変性の発生と自然経過に及ぼす抗酸化作用のある栄養補助食品の影響について目下調査が行われている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin C

**1999**

**Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. Mol Vis. 1999 Nov 3;5:32.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) に関して酸化が果たしている可能性のある役割について、酸化性物質とフリーラジカルの発生、網膜外側 (特に、光受容体視細胞、網膜色素上皮、脈絡膜毛細管板) における抗酸化剤の予防効果に重点を置きながら、最新の情報を提供したい。
- 光受容体-網膜色素上皮の複合体は日光に曝され、動脈中の濃度に近い酸素を浴びる、また、この複合体の膜組織には高濃度の多価不飽和脂肪酸が含まれている。これら全てが酸化的損傷をもたらす潜在要因と考えられている。
- グルタチオン、ビタミン C、スーパーオキシジスムターゼ、カタラーゼ、ビタミン E 及びカロテノイドのような抗酸化剤の作用について、酸化的損傷におけるそれらの防止機構の点から検討されている。
- 網膜色素上皮に蓄積する脂質とタンパク質が結合して形成された複合体であるリポフスチンの光毒性について説明がなされ、細胞内に存在するリポフスチンはこれらの細胞にとって有毒であることを示唆する証拠が示されたことから、加齢と AMD におけるリポフスチンの役割が裏づけられた。
- AMD は主として脈絡膜毛細管板への光線感作による損傷が原因であるとする理論を評価した。プロトボルフィン症マウスを青色光に曝露した結果、脈絡膜毛細管板内皮細胞による IV 型コラーゲン合成の誘導が認められ、Bruch 膜の肥厚と網膜下色素上皮に線維・顆粒状の沈着が生じた。この沈着は、基底膜で認められたものと同様であった。
- AMD は網膜色素上皮の酸化的損傷に起因している可能性があるとする仮説について、培養したヒト色素上皮細胞を酸化剤に曝露して生じる損傷を防ぐグルタチオンの保護効果を評価するために計画した実験でさらに評価を行った。
- 誘導物質の一つである dimethyl fumarate を用いて色素上皮細胞中のグルタチオン濃度を上昇させるために設計された実験は、これらの細胞が酸化的誘発を免れる能力に関して説明を行った。
- これら全てのモデルは光及び酸素依存性の網膜色素上皮と脈絡膜毛細管板に対する酸化的損傷に関する明白な証拠を示しているが、酸化によって誘発される事象と AMD の発症・進行との正確な関連については、現時点ではまだはっきりしていない。

Key ingredients: carotenoids, vitamin E, vitamin C, superoxide dimustase, glutathione, catalase

**Landrum JT, Bone RA, Chen Y, Herrero C, Llerena CM, Twarowska E. Carotenoids in the human retina. Pure Appl Chem. 1999;71(12):2237-44.**

- ルテインとゼアキサンチンの血清中の濃度は、滲出型の加齢黄斑変性 (AMD) のリスク低下と正の相関がある。これらのカロテノイドの血清濃度はまた、黄斑色素濃度とも正の相関がある。これらの所見から、AMD に対する黄斑色素の防護作用が示唆されている。
- AMD のドナーと対照のドナーの眼におけるカロテノイド濃度を比較した結果、その平均値は AMD ドナーで低いことが明らかになった。また、最近行われた研究は、約 30 mg/日のルテインあるいはゼアキサンチンを含有する栄養補助食品がこれらカロテノイドの血清濃度と黄斑色素光学濃度の両方を有意に上昇させることを明らかにした。これにより、これらカロテノイドの食事性補給に AMD 発症を遅延あるいは予防する可能性のあることが提案されている。
- ルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチンの 3 種類の網膜内の分布は一定していない<sup>1-3</sup>。中心窩から得た組織の抽出物の HPLC 分析により、ゼアキサンチンの異性体のほうがルテインよりも優勢で、ゼアキサンチンのルテインに対する比は 2.4:1 であることが明らかになった。この比は偏心度に応じて急激な変動を示し、3 mm の間隔をあけると 1:1.9 に変わり、最終的に中心窩中央からの偏心度が 6 mm の地点では 1:2.2 の限界に達する。
- 血清中のゼアキサンチンのルテインに対する比は 1:3 から 1:4 の間で、周辺部網膜とはいくぶん異なるが、食事におけるルテインの優先度とは一致している。網膜におけるキサントフィルの代謝がこのような分布の変動に関与している。初期の研究におけるこのような提案から、中心窩に存在する錐体細胞はルテインよりもゼアキサンチンを選択的に吸収している可能性が考えられた。最近のデータは、より考えられそうな原因を示唆しているようである。
- 先に述べたメソゼアキサンチンは、ルテインとゼアキサンチンの比存在度の特徴付けるときに用いたのと同様の方法により、偏心度に応じて正確に同定することが可能である<sup>4,5</sup>。メソゼアキサンチンは黄斑色素成分としてのゼアキサンチンの相対存在量と同等であることが明らかにされている。それ故に、黄斑におけるルテインのパーセンテージは、メソゼアキサンチンの量が最大となる地点 (中心窩の中央部) で最小値に達する。

1. Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:843.
2. Bone RA, Landrum JT. In: Packer L, ed. Methods in Enzymology. San Diego: Academic Press; 1992;213:360-6.
3. Snodderly DM, Russett MD, Land RI, Krinsky NI. J Nutr. 1990;120:1663.
4. Landrum JT, Bone RA, Moore LL, Gomez CM. In: Packer L, ed. Methods in Enzymology. San Diego: Academic Press; 1999;299:457-67.
5. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, Vidal I, Wang W. Exp Eye Res. 1997;64:211.

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**1995**

**Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Klein BE, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M, Palta M. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. Arch Ophthalmol. 1995 Dec;113(12):1518-23.**

- 血清中のトコフェロール、カロテノイド濃度と加齢黄斑変性 (ARMD) との関係を調査するために、人口ベースのコホート内症例対照研究を行った。
- 症例には、軟性ドローゼンを認める網膜色素異常 (n=127)、後期 ARMD (地図状萎縮 (n=9))、あるいは新生血管が伸展する滲出型黄斑変性 (n=31) を有する被験者のサンプルを含んだ。同数 (167 組) の対照を Beaver Dam Eye Study の参加者の中から選択した。
- 対照の被験者は、写真撮影で軟性ドローゼン、網膜色素異常あるいは後期 ARMD の証拠を認めず、年齢、性別、現在の喫煙状況について症例被験者とマッチングした。ARMDの有無と重症度は、1988年から1990年までに得られた眼底写真のマスクングをかけた分類から判定を行った。個々のカロテノイドとトコフェロールの濃度は、同時に採取した血清サンプルから測定を行った。
- 個々のカロテノイドの平均濃度は、症例と対照で類似していた。ビタミン E ( $\alpha$ -トコフェロール) の平均濃度は、滲出型黄斑変性の被験者でより低いことが明らかになった ( $p=0.03$ )。しかしながら、血清中のコレステロール値について調整すると、もはやその差は統計上有意でなくなった。血清中に最も豊富に存在するカロテノイドのリコペンの濃度が最も低い五分位の被験者では、ARMDに罹る可能性が2倍であった。
- 黄斑色素を構成するカロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン) の血清中の濃度は、ARMDと関連していなかった。1種類の極めて低濃度のカロテノイド (リコペン) 以外の食事性カロテノイドあるいはトコフェロールは、ARMDとの関連性が認められなかった。
- 対照の被験者よりも滲出型黄斑変性の被験者でビタミン E の濃度が低い理由は、血清脂質のより低い濃度によって説明することができる。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -tocopherol

## 1994

### Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, Yannuzzi LA, Willett W. Dietary carotenoids, vitamin A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. JAMA. 1994;272:1413-20.

- 全米 5 か所の眼科施設において、カロテノイド、ビタミン A、E、C の食事摂取と成人における非可逆性の失明の主因である新生血管が伸展する加齢黄斑変性 (AMD) リスクの関係を評価するために、多施設症例対照研究を実施した。
- 合計 356 人の症例被験者は、登録前の 1 年以内に AMD の進行段階にあると診断され、年齢は 55~88 歳で、参加する臨床施設付近に居住していた。520 人の対照被験者は、症例被験者と同じ地域に居住し、他の眼疾患があり、年齢と性別による頻度は症例被験者と符合した。AMD の相対危険度は、ロジスティック回帰分析を用い、喫煙と他の危険因子を管理して、食事の酸化状態の指標に従って算定した。
- カロテノイドの食事摂取が高いほど、より低い AMD リスクに関連していた。AMD の他の危険因子を補正し、カロテノイド摂取の最も高い五分位を最も低い五分位と比べた場合、AMD のリスクは 43%低かったことが明らかになった (OR: 0.57; 95% CI: 0.35~0.92;  $p=0.02$ )。
- 特定のカロテノイドの中では、主として濃緑色の葉菜に存在するルテインとゼアキサンチンが AMD のリスク低下に最も強く関連していた ( $p=0.001$ )。カロテノイドが豊富な幾つかの食品は AMD と逆の関連があった。特にホウレンソウやコラドの葉の頻繁な高摂取は、AMD リスクの本質的な低下に関連していた ( $p<0.001$ )。
- ビタミン A (レチノール) の摂取は、AMD にさほど関連していなかった。ビタミン E や総ビタミン C の消費は、特に食品からのビタミン C 高摂取で AMD のリスクを低下させる可能性が示唆されたが、いずれも統計上有意なリスク低減とは関連していなかった。
- ある種のカロテノイドが豊富な食品、特に濃緑色の葉菜の消費増加は、進行性の AMD あるいは高齢者の黄斑変性で最も視覚的に損傷を及ぼす滲出型 AMD の発生リスクを減少させる。これらの発見は、この関係をさらに研究する必要性を支持している。

Key ingredients: carotenoids,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin E, vitamin C

## 黄斑部毛細血管拡張症 Macular telangiectasia

### 2012

#### Charbel Issa P, Gillies MC, Chew EY, Bird AC, Heeren T, Peto T, Holz FG, Scholl HP. Macular telangiectasia type 2. Prog Retin Eye Res. 2012 Dec 3. pii: S1350-9462(12)00076-6. doi: 10.1016/j.preteyeres.

- 黄斑部毛細血管拡張症 2 型は原因不明の両側性疾患で、黄斑部における毛細血管網の変化と神経感覚器の萎縮を特徴としている。その有病率は過小評価されている可能性があり、最近では 0.1%の高さであることが明らかにされている。
- 生体鏡検査により、網膜の透明性の減少、結晶の沈着、軽度の毛細血管拡張、鈍麻した細静脈、網膜色素斑、中心窩萎縮、新生血管の複合体などが認められる場合がある。蛍光血管造影により、初期段階では中心小窩の主として耳側に拡張した毛細血管が、後期ではびまん性過蛍光が認められる。高分解能光コヒーレンストモグラフィー (OCT) により、光受容体内節-外節境界部の断裂、内側又は外側網膜のレベルにおける低反射性の空孔、後期における網膜萎縮が認められる。
- 黄斑部毛細血管拡張症 2 型は網膜中心部において黄斑色素の独特な枯渇を示し、このような枯渇領域では経口補給後にルテインやゼアキサンチンが再蓄積しないことが最近の治療的トライアルで明らかにされている。さまざまな治療アプローチが試みられてきたが、その有効性は限定的か無である。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を阻害する化合物を用いて最近行われた臨床試験で本症の病態生理に果たす VEGF の役割が立証されたが、少なくとも非血管新生疾患については有意な効果が明らかにされていない。
- 構造と機能の相関研究における最近の進歩は、将来の臨床試験のために代用となる転帰指標を開発するのに役立つ可能性がある。本レビュー論文では、黄斑部毛細血管拡張症 2 型に関する最新の知見について、本症の疫学、遺伝学、臨床所見、病期及び鑑別診断から要約する。
- 視力及び眼底直視下の微小視野検査を含む視機能検査を用いて得られた所見と同様に、蛍光血管造影、OCT、適応光学結像、共焦点走査形レーザ検眼鏡検査、眼底自発蛍光を含む網膜撮影を用いて得られた所見について考察を行った。非血管新生と血管新生の両方の病期における治療アプローチについての概要を説明し、動物モデルと可能な治療アプローチを含む将来の方向性について見方を示す。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 白内障 Cataract

### 2015

#### Mamatha BS, Nidhi B, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Risk Factors for Nuclear and Cortical Cataracts: A Hospital Based Study. J Ophthalmic Vis Res. 2015 Jul-Sep;10(3):243-9. doi: 10.4103/2008-322X.170356.

- 本研究の目的は、南インドの患者の院内サンプルにおける核白内障および皮質白内障に関連するリスクファクタを評価することにある。今回の病院ベースの研究で、45 歳以上の被験者 3,549 人 (男性 2,090 人、女性 1,459 人) を核白内障および皮質白内障についてランダムにスクリーニングした。
- 水晶体混濁は、散瞳後、細隙灯による lens opacities classification system (LOCS) III を用いてグレード化、分類を行った。さらに、ライフスタイルの変数と食事性カロテノイド摂取について、構造化した食物摂取頻度調査票を用いて参加者に問診した。
- 白内障の人口統計学的リスクファクタには、年齢の高さおよび社会経済的状況の低さが含まれていた。核白内障は、糖尿病 (OR=6.34, 95% CI: 2.34~8.92)、噛みタバコ (中等度 OR=3.04、重度 OR=4.62)、喫煙 (中等度 OR=1.58、重度 OR=1.87)、および高血圧 (OR = 1.56, 95% CI: 1.25~2.78)



との関連が認められた。皮質白内障は、糖尿病（OR=15.03、95% CI: 7.72~29.2）、嚙みタバコ（中等度 OR=2.16、重度 OR=2.32）、および喫煙（中等度 OR=2.20、重度 OR=2.97）との関連が認められた。食事性のルテイン・ゼアキサンチンおよび β-カロテンの摂取量増加は、核白内障および皮質白内障のリスク低下と関連を示した（ $p < 0.001$ ）。

- 食事性カロテノイド摂取増加が白内障リスク低下と関連のあることが明らかになった。アジアおよび欧州の他の集団で実施された研究と同様、民族的帰属状態とは無関係に、核白内障と皮質白内障は糖尿病、高血圧、喫煙、嚙みタバコのような種々のリスクファクタと関連していると考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, β-carotene

## 2014

**Liu XH, Yu RB, Liu R, Hao ZX, Han CC, Zhu ZH, Ma L. Association between lutein and zeaxanthin status and the risk of cataract: a meta-analysis. 2014 Jan 22;6(1):452-65. doi: 10.3390/nu6010452.**

- 本メタ分析の目的は、血中のルテイン・ゼアキサンチンの濃度と加齢性白内障（ARC）のリスクとの関係について評価を行うことにある。
- 2013年4月までに発表された関連研究を特定するために、MEDLINE、EMBASE、ISI、Cochran Library で検索を行った。1件のコホート研究と7件の横断研究をメタ分析の対象とした。血中ルテイン・ゼアキサンチン濃度の最高カテゴリー対最低カテゴリーについて統合相対リスク（RR）を求めるためにメタ分析を行った。
- 核性白内障と血中ルテイン・ゼアキサンチン濃度との間に有意な逆相関関係が認められ、統合相対リスクはゼアキサンチンの 0.63 [95%信頼区間 (CI): 0.49~0.77] からルテインの 0.73 (95% CI: 0.59~0.87) の範囲であった。核性白内障と血中ゼアキサンチンの間の関連は、ヨーロッパ諸国で実施された試験で一層強く認められるようである。
- 血中ルテイン・ゼアキサンチンはまた皮質部白内障と嚙下白内障のリスク低下につながる可能性も認められたが、ルテインと嚙下白内障の間のわずかに有意な関連性を除けば、これらの統合 RR は統計上有意に至らなかった。
- 得られた結果は、血中ルテイン・ゼアキサンチンは核性白内障のリスク低下と統計上有意な関連を示すが、水晶体の他の領域における ARC との有意な関連性は認められないことを示唆している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2013

**The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. JAMA Ophthalmol. 2013 Jul;131(7):843-50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4412.**

- 加齢性白内障は、米国における視覚障害の主要原因の一つとされている。加齢性白内障の有病率は上昇を続け、2020年までには、おそらく3,010万人の米国人が罹患するであろうと推定されている。本試験の目的は、ルテイン・ゼアキサンチンの毎日の経口補給が白内障手術のリスクに影響を及ぼすかを評価することにある。
- 進行性加齢黄斑変性への進行リスクにある50歳から85歳までの参加者4,203人を対象とした多施設二重盲検臨床試験 Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) にて検討を行った。参加者は、進行性加齢黄斑変性への進行に関する主要転帰に及ぼす影響を評価するために、プラセボ、ルテイン・ゼアキサンチン（それぞれ、10 mg/日、2 mg/日）、ω-3系長鎖多価不飽和脂肪酸（1 g/日）、又はそれらの組み合わせのいずれかの摂取を受けるために無作為化された。
- 白内障手術は、偽水晶体又は無水晶体眼の有無による毎年の検査、又は次の来院までの6ヵ月間における電話での報告によって確認された。矯正視力検査を毎年行った。AREDS2での副次評価項目は、ルテイン・ゼアキサンチンがその後の白内障手術の必要性に及ぼす影響を評価することにある。合計3,159人のAREDS2参加者は少なくとも片眼が有水晶体眼であり、調査した6,027眼のうち1,389眼について、追跡期間中（中央値：4.7年）に白内障手術が施行された。
- ルテイン・ゼアキサンチン非摂取群において、白内障手術に進行する5年確率は24%であった。ルテイン・ゼアキサンチン非摂取群に対するルテイン・ゼアキサンチン摂取群の白内障手術に進行するハザード比は0.96であった（95% CI: 0.84~1.10； $p = 0.54$ ）。食事からのルテイン・ゼアキサンチン摂取量の最低五分位の参加者について、ルテイン・ゼアキサンチン非摂取群と比較したルテイン・ゼアキサンチン摂取群の白内障手術に進行するハザード比は0.68であった（95% CI: 0.48~0.96； $p = 0.03$ ）。3ライン以上の視力消失のハザード比は1.03であった [ルテイン・ゼアキサンチン非摂取群と比べたルテイン・ゼアキサンチン摂取群について（95% CI : 0.93~1.13； $p = 0.61$ ）]。
- ルテイン・ゼアキサンチンによる毎日の補給は、白内障手術又は視力消失の割合に統計上有意な全体的効果を及ぼさないと結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2012

**Mathew MC, Ervin AM, Tao J, Davis RM. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD004567.**

- 老人性白内障は、高齢者における視覚障害の主要原因の一つとされている。その発症と進行に酸化ストレスの関与が認められている。これに関連して、抗酸化ビタミンの補給が調査されてきた。本レビューの目的は、老人性白内障の予防と進行遅延における抗酸化ビタミンの補給効果の評価を行うことにある。
- CENTRAL (Cochrane Eyes and Vision Group Trials Registerを含む) (コクラン・ライブラリ2012年第2号)、MEDLINE (1950年1月~2012年3月)、EMBASE (1980年1月~2012年3月)、Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) (1982年1月~2012年3月)、Open Grey (欧州における灰色文献に関する情報システム) (www.opengrey.eu/)、metaRegister of Controlled Trials (mRCT) (www.controlled-trials.com)、ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov)、WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/search/en) を検索対象とした。
- 試験の電子的検索において日付と言語の制限を設けなかった。直近の電子的データベース検索日は2012年3月2日であった。また、対象となった研究と進行中の試験の参考文献リストをチェックし、適格とされる無作為化試験を特定するために研究者に連絡も取った。
- 選択基準として、いかなる投与形態、用量あるいは組合せにおいても、最低1年間他の抗酸化ビタミンあるいはプラセボとの比較から1種類以上の抗酸化ビタミン（β-カロテン、ビタミンC、ビタミンE）による補給を行った無作為化試験のみを含めた。
- 二名の著者がデータ抽出と試験の質の評価を個別に行った。主要評価項目、すなわち白内障の発症と白内障手術の実施について、得られた結果をプールした。評価項目の定義とデータ表現における差異ゆえ、白内障の進行と視力喪失といった副次評価項目に関する結果はプールしなかった。白内障のタイプに関するデータが入手可能な場合は、その結果をプールした。感度解析は行わなかった。
- 35歳以上の117,272人が対象となった9件の試験を本レビューに含めた。それらの試験はオーストラリア、フィンランド、インド、イタリア、英国、米国で行われ、追跡期間は2.1年から12年の範囲であった。抗酸化ビタミンの用量は、推奨一日摂取量を上回るレベルであった。白内障、白内障手術、白内障進行のリスク低下、あるいは視力喪失遅延における抗酸化ビタミン補給の効果を裏づける証拠は存在しなかった。
- プール解析の結果、白内障リスク低下（2件の試験） [相対危険度 (RR) 0.99；95%信頼区間 (CI) 0.91~1.08； $n = 57,703$ ]、あるいは白内障手術のリスク低下（3件の試験） (RR 1.00；95% CI 0.91~1.10； $n = 86,836$ ) におけるβ-カロテンの補給効果を裏づける証拠は存在しなかった。



- また、ビタミン E についても、白内障リスク低下（3 件の試験）（RR 0.97；95% CI 0.91~1.04；n=50,059）、あるいは白内障手術のリスク低下（5 件の試験）（RR 0.98；95% CI 0.91~1.05；n=83,956）における補給効果を裏づける証拠は存在しなかった。
- 高カロテン皮膚症（hypercarotenodermia：皮膚の黄色着色）が発生した参加者の割合は、β-カロテンについて、7.4%から 15.8%の範囲であった。
- 酸化ビタミン（β-カロテン、ビタミン C あるいはビタミン E）による補給を行った RCT から、老人性白内障の進行を予防あるいは遅延する証拠は得られなかった。我々は、老人性白内障進行の予防あるいは遅延における β-カロテン、ビタミン C、ビタミン E といった酸化ビタミンの役割を調査するこれ以上の研究を推奨しない。これら酸化ビタミンの推奨一日摂取量を上回る量を推奨する前に、証明されていない健康利益を考慮し、コストと副作用を慎重に検討する必要があると結論付ける。

Key ingredients: vitamin E, vitamin C, β-carotene

**Karppi J, Laukkanen JA, Kurl S. Plasma lutein and zeaxanthin and the risk of age-related nuclear cataract among the elderly Finnish population. Br J Nutr. 2012 Jul 14;108(1):148-54. doi: 10.1017/S0007114511005332.**

- 酸化ストレスは、白内障の発症において重要な役割を果たしていることが明らかにされている。食事性抗酸化剤（ルテイン、ゼアキサンチン）の長期摂取には、加齢性白内障のリスクを低減する可能性のあることがこれまでの研究で示されている。本研究の目的は、血漿中のルテインとゼアキサンチンの濃度が高齢者における加齢性の核白内障と関連しているかを調査することにある。
- Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study に参加した被験者を血漿中のルテインとゼアキサンチンの濃度に応じて三分位に分類した。本横断研究では、1,689 人の高齢被験者（61~80 歳）における血漿中のルテインとゼアキサンチンの濃度と加齢性核白内障との関連性について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検査を行った。合計 113 例に加齢性白内障の発症が確認され、そのうち 108 例が核白内障であった。
- 年齢、検査を行った年、性別、BMI、喫煙、アルコール消費、血清 LDL コレステロール、血清 HDL コレステロール、最終学歴、経口コルチコステロイドの使用有無、糖尿病の既往歴、高血圧の既往歴があり現在降圧薬による治療を受けているかについて補正を行った後、血漿ルテイン・ゼアキサンチン濃度の最高三分位の被験者は、最低三分位の被験者より核白内障のリスクがそれぞれ 42%と 41%低いことが明らかになった【ルテインの場合の相対危険度（RR）：0.58、95% CI：0.35~0.98、p=0.041；ゼアキサンチンの場合の RR：0.59、95% CI：0.35~0.99、p=0.046】。
- 結論として、高濃度の血漿ルテインとゼアキサンチンは高齢者における加齢性核白内障のリスク低下と関連のあることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2011**

**Gao S, Qin T, Liu Z, Caceres MA, Ronchi CF, Chen CY, Yeum KJ, Taylor A, Blumberg JB, Liu Y, Shang F. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces H2O2-induced oxidative damage in human lens epithelial cells. Mol Vis. 2011;17:3180-90.**

- ルテインとゼアキサンチンの食事からの摂取は老人性白内障リスクと逆の関係にあることが、疫学調査で示唆されている。本研究の目的は、これらの栄養素が白内障作用を及ぼす機構について調査することにある。ルテインとゼアキサンチンによるヒト水晶体上皮細胞（HLEC）における酸化的損傷の調節、それらの細胞内グルタチオン（GSH）との相互作用について評価を行った。
- 5 μM のルテイン、ゼアキサンチンあるいは α-トコフェロールの添加、無添加で半融合状態の HLEC をあらかじめ 48 時間インキュベートした後、100 μM の H2O2 に 1 時間曝露した。細胞中のタンパク質カルボニル化レベルについて、2,4-dinitrophenylhydrazine（DNPH）との反応後、ウェスタンブロット法により測定した。マロンジアルデヒド（MDA）、還元グルタチオン（GSH）、酸化グルタチオン（GSSG）のレベルは HPLC を、DNA 損傷はコメットアッセイを、細胞生存性は 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium（MTS）アッセイを用いて測定した。
- H2O2 非存在下では、HLEC におけるタンパク質カルボニル化と MDA のレベルは極めて低いことが明らかになった。非ストレス下の HLEC へのルテイン、ゼアキサンチンあるいは α-トコフェロール補給は、細胞中の酸化したタンパク質と脂質のレベルに検出可能な効果を及ぼさなかった。
- HLEC を H2O2 に曝露すると、酸化タンパク質、脂質過酸化、DNA 損傷のレベルが顕著に上昇した。ルテイン、ゼアキサンチンあるいは α-トコフェロールであらかじめインキュベートすると、H2O2 により誘発される HLEC 中のタンパク質カルボニル化、MDA、DNA 損傷のレベルが劇的に低下することが明らかになった。ルテイン、ゼアキサンチン、α-トコフェロールがタンパク質酸化、脂質過酸化、DNA 損傷に対して及ぼす防御作用は同等であった。
- ルテイン、ゼアキサンチンあるいは α-トコフェロールの補給は、とりわけ酸化ストレスに対する反応において、GSH レベルと GSH/GSSG 比を上昇させた。GSH の枯渇は H2O2 誘発細胞死に対する感受性の顕著な低下をもたらした。ルテインあるいはゼアキサンチンではなく、α-トコフェロールは GSH 枯渇細胞の H2O2 に対する耐性を一部回復させた。
- ルテインあるいはゼアキサンチンの補給は水晶体のタンパク質、脂質、DNA を酸化的損傷から保護し、酸化ストレスに対する細胞内のレッドクス状態を改善することがこれらのデータから示された。ルテインとゼアキサンチンが GSH 枯渇を補償しないことを除けば、その保護効果は α-トコフェロールのそれと同等である。
- ルテインとゼアキサンチンの十分な摂取には、水晶体を酸化損傷から保護することにより、老人性白内障のリスクを低減する可能性のあることがデータから示唆される。

Key ingredients: α-tocopherol, lutein, zeaxanthin

**2008**

**Dherani M, Murthy GV, Gupta SK, Young IS, Maraini G, Camparini M, Price GM, John N, Chakravarthy U, Fletcher AE. Blood levels of vitamin C, carotenoids and retinol are inversely associated with cataract in a North Indian population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Aug;49(8):3328-35.**

- 血中の抗酸化剤と白内障との関係を調査するのが本研究の目的である。無作為に選択した北インドの 11 か所の村落に関する家庭調査から特定した 50 歳以上の参加者を対象にした横断研究で、参加者は推定危険因子（喫煙、飲酒、生物燃料の使用、日光への曝露、社会・経済的地位）に関するインタビュー調査、水晶体の写真撮影、採血を受けた。
- 水晶体（核、皮質、後囊下）の写真は、Lens Opacities Classification System（LOCSII）を用いて部類分けした。いかなる混濁、あるいは高度の混濁や白内障の手術歴による部類分け不能を LOCS II 2 以上とし、白内障と定義した。白内障ではないが、3 つ全てのタイプで混濁を認め、手術歴のない場合を LOCS II 2 とした。50 歳以上、1,443 人の参加者のうち、94%がインタビューを、87%が眼検査を、78%が採血を受けた。1,112 人（77%）のデータを分析に用いた。
- 西洋の人口集団と比べて、抗酸化剤の中でも特にビタミン C の濃度が低く、白内障との逆相関が認められた。最低三分位（6.3 μmol/L）と比較した最高三分位（≥15 μmol/L）のオッズ比は 0.64 であった（95%信頼区間：0.48~0.85；p=0.01）。
- カテゴリー解析の結果、ゼアキサンチン（p=0.03）、α-カロテン（p=0.05）、レチノール（p=0.02）の三分位数は白内障のオッズ比減少と関連していた。継続データを分析した結果、有意な逆相関がビタミン C、ゼアキサンチン、ルテイン、リコペン、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチンで認められたが、α-、γ-トコフェロールではそのような相関は認められなかった。
- 抗酸化物質が不足している母集団において、白内障と血中抗酸化物質濃度との間に逆の相関が存在すると結論付けられる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin, vitamin C

**Moeller SM, Volland R, Tinker L, Blodi BA, Klein ML, Gehrs KM, Johnson EJ, Snodderly DM, Wallace RB, Chappell RJ, Parekh N, Ritenbaugh C, Mares JA; CAREDS Study Group; Women's Health Initiative. Associations between age-related nuclear cataract and lutein and zeaxanthin in the diet and serum in the Carotenoids in the Age-Related Eye Disease Study, an Ancillary Study of the Women's Health Initiative. Arch Ophthalmol. 2008 Mar;126(3):354-64.**

- 本研究の目的は、核性白内障（2001年5月～2004年1月の間に細隙燈を用いた撮影法で測定）と患者の食事・血清（1994年～1998年）及び黄斑（2001年～2004年）におけるルテイン・ゼアキサンチンとの関連について評価を行うことにある。
- Women's Health Initiative Observation Study（1994年～1998年）でルテインとゼアキサンチンの摂取量が78番目より高い百分位数（高摂取量群）と28番目より低い百分位数（低摂取量群）のアイオワ州、ウィスコンシン州、オレゴン州に住む50歳から79歳まで総勢1,802人の女性について、4～7年後に（2001年～2004年）Carotenoids in Age-Related Eye Disease Studyへの参加を募った。
- ルテインとゼアキサンチンの食事性摂取量が高い女性は（中央値: 2.6 mg/日）、これらのカロテノイドの摂取量が低い女性（中央値: 0.8 mg/日）と比べて核性白内障の有病率が23%低かった（年齢調整オッズ比: 0.77; 95%信頼区間: 0.62～0.96）。多変量調整後、この関連はやや弱まった（オッズ比: 0.81; 95%信頼区間: 0.65～1.01）。
- 食事あるいは血清中のルテイン・ゼアキサンチン濃度が最高五分位にある女性は（食事からの摂取量の中央値: 3.3 mg/日）、最低五分位の女性（食事からの摂取量の中央値: 0.6 mg/日）と比べて核性白内障に罹る確率は32%低くなる事が明らかになった（それぞれ、多変量調整オッズ比: 0.68; 95%信頼区間: 0.48～0.97; p=0.04, 多変量調整オッズ比: 0.68; 95%信頼区間: 0.47～0.98; p=0.01）。また、黄斑色素濃度と横断的に逆相関が認められたが、統計的に有意には至らなかった。
- より高齢の女性において、ルテインとゼアキサンチンを豊富に含む食事と核性白内障の有病率低下との間に中等度の関連性が認められた。しかしながら、このような食事による保護に関する他の側面も、部分的にこれらの関係を説明している可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Christen WG, Liu S, Glynn RJ, Gaziano JM, Buring JE. Dietary carotenoids, vitamins C and E, and risk of cataract in women: a prospective study. Arch Ophthalmol. 2008 Jan;126(1):102-9.**

- カロテノイド、ビタミンC、Eの食事性摂取と女性における白内障リスクとの間の関係について、プロスペクティブなデータから検討を行った。
- 39,876人の女性医療従事者を対象に、詳細な食物摂取頻度調査法を用いてベースライン時の食事摂取について評価を行った。合計35,551人の女性が食品とサプリメントからの抗酸化栄養素の摂取状況に関する詳細情報を提供した。また、これらの女性で白内障は認められなかった。
- 主要転帰評価項目は、発症率、医療記録の再検討によって確認された自己報告に基づいて、悪いほうの眼の最高矯正視力が20/30以下に低下したのと関連する加齢性の水晶体混濁で定義した白内障とした。
- 合計2,031例の白内障が平均10年の追跡期間中に確認された。五分位の両極を比較した場合の白内障の多変量調整相対危険度は、食品あるいはサプリメントに由来するルテイン・ゼアキサンチンで0.82 [最高五分位における中央値: 6,716 μg; 最低五分位における中央値: 1,177 μg (95%信頼区間: 0.71～0.95; 傾向のp値=0.04)]、ビタミンEで0.86 [最高五分位における中央値: 262.4 mg; 最低五分位における中央値: 4.4 mg (95%信頼区間: 0.74～1.00; 傾向のp値=0.03)]であった。
- 女性の医療従事者からなる大規模コホートから得られたこれらのプロスペクティブな観察データにおいて、食品あるいはサプリメントに由来する食事性ルテイン・ゼアキサンチンの高摂取が白内障のリスク低下と有意に関連していることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin E

## 2006

**Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, López-Sobaler AM, Aparicio A, Bermejo LM, Marín-Arias LI. The relationship between antioxidant nutrient intake and cataracts in older people. Int J Vitam Nutr Res. 2006 Nov;76(6):359-66.**

- 抗酸化栄養素の摂取量と白内障に罹っている入院中の65歳以上の高齢者177人（男性61人、女性116人）との関係を本研究で調査した。
- 食事からの摂取量について、「個別に精秤する方法（precise individual weighing method）」を用いて7日間連続で観察を行った。職業から人生早期に日光曝露を受けていた参加者は、屋内で仕事をしていた参加者よりも白内障の罹患リスクが高いことが明らかになった（OR: 3.2; CI: 1.1～9.3; p<0.05）。
- 例えば、ビタミンC摂取量が95パーセンタイルより上の参加者を5パーセンタイルより低い参加者を比較した場合、ビタミンCの摂取量増加と白内障有病率低下との間に関係が認められた（OR: 0.08; CI: 0.01～0.75; p=0.05）。ビタミンC摂取量は、白内障の参加者のうち12.1%が61 mg/日（10パーセンタイル）を下回り、わずか2.2%だけが183 mg/日（95パーセンタイル）を上回った（p<0.01）。
- ルテインを3,290 μg/日（95パーセンタイル）より多く消費していた参加者は、その消費が256 μg/日（5パーセンタイル）より少ない参加者と比べて白内障に罹る確率が低いことが明らかになった。男性参加者では、ゼアキサンチンの高摂取量がこのような健康問題に対して防御効果をもたらしているようである（OR: 0.96; CI: 0.91～0.99; p<0.05）。
- 以上の結果から、日光への曝露と白内障の発生との間に関連が認められ、ビタミンC、ルテイン、ゼアキサンチンがこのような疾患に対して何らかの防御効果をもたらしている可能性が示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin C

**Trumbo PR, Ellwood KC. Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims. Am J Clin Nutr. 2006 Nov;84(5):971-4.**

- 通常食品及び栄養補助食品に対し、十分な科学的合意基準を満たした健康表示あるいは限定的健康強調表示を行おうとする場合、米国食品医薬品庁（FDA）による市販前承認が必要となる。FDAは、十分な科学的合意基準を満たした健康表示あるいは限定的健康強調表示を裏づけるだけの十分な根拠が存在するかを確かめるために、科学的証拠に基づいて審査を行っている。
- FDAは近頃、加齢黄斑変性及び白内障のリスク低減に果たすルテインとゼアキサンチンの役割を評価した介入・疫学研究について審査を行った。FDAはそのような科学的根拠に基づいた審査を踏まえ、ルテインあるいはゼアキサンチン（あるいは、それら両方）の摂取と加齢黄斑変性あるいは白内障のリスクには健康表示を裏づける確かな証拠は存在しないという結論に達した。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Vu HT, Robman L, Hodge A, McCarty CA, Taylor HR. Lutein and zeaxanthin and the risk of cataract: the Melbourne visual impairment project. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Sep;47(9):3783-6.**

- 皮質部白内障、核性白内障及び後囊下白内障（PSC）とルテイン・ゼアキサンチン（LZ）の食事性摂取との関連性について、人口ベースの標本を対象に評価を行った。
- 1992年から1994年まで、無作為集落抽出によって選ばれた40歳以上の永住者3,271人（適格基準を満たした居住者の83%）に試験参加を募った。1997

年から 1999 年までの間に、2,594 人 (79%) が写真による水晶体観察、生活習慣に関する質問、食物摂取頻度に関する質問 (FFQ) を含む追跡調査に参加した。脂肪の摂取量と過去に白内障の症状との関連が明らかにされた変数を調整し、LZ の 1 日摂取量別の白内障のオッズ比、あるいはベースライン時でのカテゴリを最も低い五分位とした五分位数の指標を計算するためにロジスティック回帰分析を用いた。

- 追跡調査に参加し、FFQ を終えた 2,322 人の参加者のうち、皮質部白内障の分析には 1,841 人 (79%) が、核性白内障には 1,955 人 (84%) が、PSC には 1,950 人 (84%) が含まれ、認められた症例数は、それぞれ 182 (9.9%)、387 (19.8%)、177 (9.1%) であった。皮質部白内障と PSC は、LZ 摂取との有意な関連を示さなかった。核性白内障では、未調整及びエネルギーで調整した 1 日 LZ 摂取量の 1 mg 毎の増加に対するオッズ比が 0.67 (95% CI: 0.46~0.96) と 0.60 (0.40~0.90) であった。未調整の LZ 摂取量の最高五分位におけるオッズ比は 0.58 (0.37~0.92; p=0.023)、エネルギー調整した LZ 摂取量は 0.64 (0.40~1.03; p=0.018) であった。
- 本研究から、食事からの LZ の高摂取と核性白内障の有病率との間に逆の関連が存在することが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schach W; POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Jun;47(6):2329-35.**

- 人口ベースの前向きコホート研究である Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) 研究において、血漿中のルテイン、ゼアキサンチン及び他のカロテノイドと加齢黄斑症 (ARM) 及び白内障のリスクとの関連性を評価した。
- ARM については、網膜写真を国際疾病分類に従ってグレード分けし、後期 ARM (血管新生型 ARM、地図状萎縮)、不鮮明な軟性ドルーゼン (>125 µm)、色素異常と関連した鮮明な軟性ドルーゼン (>125 µm)、あるいはそれらのいずれかの有無によって特徴付けた。
- 白内障の分類は、Lens Opacities Classification System III に従い、標準化された細隙灯による直接的な水晶体検査に基づいて行った。血漿中のカロテノイドは、コホート内 899 人の参加者を対象に HPLC により測定した。
- 多変量調整後、血漿中のゼアキサンチン濃度が最も高い五分位で、ARM (OR: 0.07; 95% CI: 0.01~0.58; p=0.005)、核性白内障 (OR: 0.23; 95% CI: 0.08~0.68; p=0.003) 及びいずれのタイプの白内障 (OR: 0.53; 95% CI: 0.31~0.89; p=0.01) のリスク低下と有意な関連が認められた。
- ARM では血漿ルテインとゼアキサンチンを合わせた場合に有意な関連が (OR: 0.21; 95% CI: 0.05~0.79; p=0.01)、また血漿ルテインとは関連を示す傾向 (OR: 0.31; 95% CI: 0.09~1.07; p=0.04) が認められたのに対し、白内障ではそのような関連性は認められなかった。
- 他のカロテノイドでは、β-カロテンだけが核性白内障との有意な負の関連性を示したが、ARM とはそのような関連は認められなかった。
- これらの結果から、ARM 及び白内障に対する防護において、キサントフィルのなかでもとりわけゼアキサンチンの保護的役割が強く示唆された。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**2005**

**Dorey CK, Granata L, Nichols CR, Cheng KM, Craft NE. Dietary modulation of lens zeaxanthin in quail. Exp Eye Res. 2005 Oct;81(4):464-77.**

- 食事由来のルテインあるいはゼアキサンチンの高摂取が白内障のリスク減少に関連していることが示唆されているが、これらの食源性カロテノイドの補充が水晶体のルテイン (L) あるいはゼアキサンチン (Z) に及ぼす影響は調査されていない。水晶体の高濃度のカロテノイドが白内障のリスクを減少させることができるのであれば、食源性カロテノイドが成体の脊椎動物の水晶体におけるカロテノイド含量を上昇させるかを理解することは不可欠であろう。
- 本研究では、一群のウズラ (Japanese quail) を孵化させ、カロテノイド欠乏飼料で 6 か月間飼育した後、その欠乏飼料に低、高濃度の 3R,3R'-ゼアキサンチン (飼料 1 kg 当たり 5、35 mg)、あるいは β-カロテン (50 mg/kg) を補充した飼料に切り替えた。カロテノイド欠乏飼料を給与し続けたウズラと孵化後から高 Z 飼料 (35 mg/kg) を給与し続けたウズラを対照群に含んだ。
- 生後 1 年経って、水晶体と血清中のカロテノイドとトコフェロールを HPLC で分析した。血清 Z 濃度は、カロテノイド欠乏飼料に低 Z あるいは高 Z を補充した飼料を 6 か月間給与した群で有意に上昇した (共に p<0.0001)。高 Z 飼料を 1 年間給与し続けた群の血清 Z 濃度は、欠乏飼料を給与した群よりもはるかに高い上昇を有意に示したが (p<0.0001)、欠乏飼料に高 Z を補充した飼料を給与した群との差異は認められなかった。
- ヒトの水晶体に含まれる主要なカロテノイドはルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) であるが、総カロテノイドは α-トコフェロールよりも低濃度である。Z 補充に対する反応には性差が認められる。メスのウズラでは、血清 Z、L 両方ともオスのウズラより 5~10 倍高い濃度で (p<0.0001、p<0.001)、水晶体では Z がオスより有意に高い濃度であった (p<0.0006)。エストロゲンが水晶体のカロテノイドに影響を及ぼす可能性が論議されている。
- 水晶体の Z 濃度は、メスのウズラの血清 Z と強い正の相関が認められた (r=0.77、p<0.002)。欠乏飼料に高 Z (35 mg/kg) を補充した飼料を 6 か月間給与したメスにおける水晶体の平均 Z 濃度は、孵化後から Z 補充飼料を給与し続けたメスの水晶体の平均 Z 濃度に近接した数値であった (それぞれ、タンパク質 1 g 当たり 0.252±0.06 µg、0.282±0.15 µg)。
- 高 Z 補充飼料を 6 あるいは 12 か月間給与したウズラは、低 Z 補充飼料あるいは非補充飼料を給与したウズラより水晶体の Z 濃度が有意に高かった (p<0.0001)。水晶体の L 濃度は、Z、β-カロテンどちらの補充による影響も受けなかった。β-カロテンの補充は、水晶体に検出可能な β-カロテンをもたらさず、Z 濃度にも影響を及ぼさなかった。Z、β-カロテンいずれの補充も血清あるいは水晶体のトコフェロール濃度に有意な影響を及ぼさなかった。
- ウズラを対象に行ったこれらの研究は、成体の脊椎動物における水晶体のカロテノイド濃度が食源性 Z 補充によって操作され得る実験的証拠を初めて提供した。

Key ingredient: zeaxanthin

**San Giovanni JP, Chew EY, Agron E, Reed GF, Sperduto RD, Ferris FL, the AREDS Research Group. Dietary carotenoids and cataract in the age-related eye disease study. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- 眼に存在するキサントフィルとカロテンの生物物理的、生化学的性質が水晶体を保護している可能性がある。それらの特性には、(1) 光化学的損傷と関連するスペクトルの波長の吸収あるいは減衰、(2) 活性酸素種消去と抗酸化活性による酸化高分子の再還元があげられよう。
- 食事由来のカロテノイドの摂取量と Age-Related Eye Disease Study (AREDS) での加齢性白内障の有病率、重症度、及びサブタイプとの関連性を評価した。本研究に参加した 4,477 人の参加者の登録時の年齢は 60~80 歳で、少なくとも片眼の水晶体は生まれながらの状態にあり、また、最良の矯正視力は 20/32 以上であった。主要な食源性カロテノイドと皮質部及び核性白内障の関係を評価するために多重ロジスティック回帰による反復測定を行った。
- 栄養素と関連のない共変量を統計的に調整した後、報告したルテイン/ゼアキサンチンの摂取量が最も多い参加者で中等度あるいは軽度の皮質部白内障のリスク低下が有意に認められた (共に OR: 0.7; 95% CI: 0.5~0.9)。
- 報告したリコペンの摂取量が最も多い参加者は、中等度あるいは軽度の核性白内障のリスクが、それぞれ 30% (95% CI: 0.5~0.98) と 20% (95% CI: 0.5~0.95) 低下した。β-クリプトキサンチンは、中等度の核性白内障に及ぼす作用に同様の方向性と強さが認められた。報告したビタミン C の摂取量がより多い参加者は、軽度白内障の 20% のリスク低下と関連していた (95% CI: 0.5~0.99)。ルテイン/ゼアキサンチンの摂取量と皮質部白内障との関連は、他のカロテノイドと白内障の関連よりも高いことが明らかになった。この関連性は多変量モデルで持続し、中等度と軽度両方の病気のタイプに存在した。
- この後ろ向き観察研究の弱さには、曝露について誤判別を起している可能性と交絡を管理していないことが含まれる。しかしながら、ルテインとゼアキサンチンは水晶体皮質に集積しているため、白内障の発生機序における可能な防御作用を考慮するのに十分な根拠が存在する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, vitamin C

## 2004

### Chitchumroonchokchai C, Bomser JA, Glamm JE, Failla ML. Xanthophylls and alpha-tocopherol decrease UVB-induced lipid peroxidation and stress signaling in human lens epithelial cells. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12):3225-32.

- キサントフィルカロテノイドのルテイン (LUT) とゼアキササンチン (ZEA) を豊富に含む野菜の消費は、失明の主因とされる加齢性白内障の発症リスクを低減することが疫学調査から示唆されている。LUT と ZEA は水晶体に存在が認められる唯一の食事性カロテノイドであるが、それらのカロテノイドが同器官にもたらす光保護作用を裏づける直接的証拠は存在しない。
- 中波長紫外線 (UVB) 照射後のヒト水晶体上皮 (HLE) 細胞における脂質過酸化とマイトジェン活性化ストレス応答シグナル伝達経路に及ぼすキサントフィル類と  $\alpha$ -トコフェロール ( $\alpha$ -TC) の影響を本研究で検討した。
- メチル- $\beta$ -シクロデキストリン複合体として LUT、ZEA、アスタキサンチン (AST) が存在する条件下で、HLE 細胞は ZEA や AST より上回って LUT を吸収し、濃度・時間依存的に親油性物質を蓄積した。
- 300 J/m<sup>2</sup> の UVB 照射前に 4 時間 2  $\mu$ mol/L のキサントフィルあるいは 10  $\mu$ mol/L の  $\alpha$ -TC いずれかで前処理した培養下では、脂質過酸化が UVB 照射した対照 HLE 細胞と比較して 47~57%減少した。
- キサントフィル類と  $\alpha$ -TOC による前処理では、c-JUN NH. 2-terminal kinase (JNK) と p38 の UVB 誘発活性化がそれぞれ 50~60%、25~32%抑制された。
- UVB 誘発 JNK、p38 活性化の実質的な抑制はキサントフィル類をそれぞれ 0.20 nmol 未満、約 0.30 nmol 含有した細胞で認められたのに対し、 $\alpha$ -TC は UVB 誘発ストレス応答シグナル伝達を顕著に減少させるためにタンパク質 1 mg あたり 2.3 nmol より高い濃度を要した。
- UVB による傷害からヒト水晶体上皮細胞を保護する能力は  $\alpha$ -TC よりもキサントフィル類のほうが強力であることが得られたデータから示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, astaxanthin,  $\alpha$ -tocopherol

## 2002

### Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Herrero C, Vaquero M, Millan I. Serum status of carotenoids and tocopherols in patients with age-related cataracts: a case-control study. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(1):66-8.

- 加齢に伴って増加する重大な健康問題である白内障は、視力低下を引き起し、高齢者における障害の主要な原因の一つとされている。カロテノイド、ビタミン E、アスコルビン酸のような何種類かの抗酸化剤の血清レベル上昇あるいは食事からの摂取増加が白内障リスク低減と関連のあることが疫学研究で示されている。白内障患者における血清中の脂溶性抗酸化剤状態と視覚機能との関係を評価するのが本研究の目的である。
- 視力によって分類した 138 人の老人性白内障患者及び年齢と性別でマッチさせた 110 人の対照を対象に、血清中の各種カロテノイドとトコフェロールについて HPLC を用いて測定を行った。一元配置分散分析とロジスティック回帰分析を用いた。
- 血清中の高レベルのルテインとゼアキササンチンは白内障のリスクファクタと関連を示した一方、 $\beta$ -クリプトキサンチンと  $\gamma$ -トコフェロールは保護に関係する変数と思われた。高レベルのゼアキササンチンと低レベルの  $\beta$ -クリプトキサンチンは 61 歳未満の被験者における白内障と関連を示した一方、 $\gamma$ -トコフェロールの低レベルのみ 61 歳以上の被験者で明らかになった。視力と血清カロテノイドあるいはトコフェロールのレベルとの間に有意な相関関係は認められなかった (性別と年齢について調整後)。
- カロテノイドと白内障の関係は生物学的に妥当と考えられるが、血清カロテノイドレベルは食事摂取に大きく依存するため、臨床的には白内障リスクと関連したバイオマーカーでない可能性がある結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2001

### Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, Martyn CN. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract. *Ophthalmology.* 2001 Nov;108(11):1992-8.

- 高齢男女のグループにおける血漿中の抗酸化ビタミン、カロテノイドの濃度と核性白内障、皮質部白内障、後囊下白内障との間の関係について横断調査を行った。イングランド、シェフィールドに生まれ、そこで生活している 66~75 歳までの男女 372 人が対象となった。
- 核、皮質、後囊下水晶体の混濁を部類分けするために LOCS (Lens Opacities Classification System) III 分類を用いた。ビタミン E、ビタミン C、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキササンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの血漿中濃度を評価するために空腹時の血液サンプルの採取を行った。年齢、性別、他の危険因子を補正し、血漿ビタミン濃度と白内障のサブタイプとの間の関係についてロジスティック回帰分析を行った。
- 年齢、性別、他の危険因子の調整後、核性白内障のリスクは、 $\alpha$ -カロテン [オッズ比 (OR) : 0.5 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.3~0.9 ; p=0.006] あるいは  $\beta$ -カロテン (OR : 0.7 ; 95% CI : 0.4~1.4 ; p=0.033) の血漿中濃度が最高位の参加者で最も低かった。皮質部白内障のリスクは、血漿リコペン (OR : 0.4 ; 95% CI : 0.2~0.8 ; p=0.003) の濃度が最高位の参加者で最も低かった。後囊下白内障のリスクは、ルテイン (OR : 0.5 ; 95% CI : 0.2~1.0 ; p=0.012) の濃度がより高い参加者で最も低かった。血漿中の高濃度のビタミン E、ビタミン C、あるいはゼアキササンチンや  $\beta$ -クリプトキサンチンなどのカロテノイドはリスク低下と関連していなかった。
- これらの所見は、カロテノイド豊富な食事が白内障発生に対して防御する可能性を示唆しているが、これらは観察的研究データに基づいているため、ランダム化対照試験で確認を行う必要がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein

## 1999

### Yeum KJ, Shang FM, Schalch WM, Russell RM, Taylor A. Fat-soluble nutrient concentrations in different layers of human cataractous lens. *Curr Eye Res.* 1999 Dec;19(6):502-5.

- 最近の疫学研究は、水晶体の異なる領域において差異の認められる白内障のリスクにカロテノイド、レチノール、トコフェロールの摂取が関係している可能性を示唆している。それにもかかわらず、水晶体において異なるこれら栄養素の集積の差異については殆ど情報が存在しない。
- 水晶体における脂溶性の栄養素の空間分布を割り出すために、水晶体上皮・水晶体外側皮質、水晶体内側皮質・水晶体核におけるこれらの栄養素の濃度測定を行った。白内障に罹患したヒトの水晶体 (n=7、64~75 歳) の上皮・皮質 (新しく、代謝が活発な組織) 及び水晶体核 (古く、代謝があまり活発でない組織) の層におけるカロテノイド、レチノール、トコフェロールの濃度を逆相高速液体クロマトグラフィーで測定した。
- カロテノイドでは、ルテインとゼアキササンチンのみが検出された。前回の報告と一致して、 $\beta$ -カロテンとリコペンは検出されなかった。上皮・皮質の組織におけるルテインとゼアキササンチン、トコフェロール、レチノールの濃度は、水晶体の古い組織と比べて、それぞれ 3 倍、1.8 倍、1.3 倍高いことが明らかになった。特に、組織の約半分を構成する水晶体上皮・皮質層は、74%のルテインとゼアキササンチン (44 ng/g wet wt) 、65%の  $\alpha$ -トコフェロール (2,227 ng/g wet wt) 、60%のレチノール (30 ng/g wet wt) を含んでいた。

- 発達期と加齢期においてこれらの栄養素の局在性に差異があることをデータは示唆している。これらのデータはまた、ヒトの水晶体上皮・皮質における酸化的損傷の防御に果すこれら栄養素の役割と一致している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, retinol, tocopherol

**Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. Am J Clin Nutr. 1999 Oct;70(4):517-24.**

- 男性におけるカロテノイド、ビタミン A の摂取量と白内障摘出との関連性について前向き研究を計画した。1986 年、45 歳から 75 歳までの米国の男性医療従事者 36,644 人を対象に前向きコホート研究を実施した。それ以降、年齢が 45 歳になった時点で他の参加者も含んだ。カロテノイドと他の栄養素の摂取量を評価するために、詳細な半定量的食物摂取頻度調査を用いた。8 年間の追跡調査で、840 例の老人性白内障摘出が記録された。
- 年齢、喫煙を含む他の潜在的な危険因子について調整を行った後、ルテイン、ゼアキサンチンの摂取量がより多い男性で白内障摘出の中等度のリスク低下が認められたが、他のカロテノイド（ $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン）、あるいはビタミン A については明らかにされなかった。
- ルテイン、ゼアキサンチンの摂取量が最も多い五分位の男性は、最も低い五分位の男性と比べて 19%低い白内障のリスク低下が認められた（RR: 0.81; 95% CI: 0.65~1.01; p=0.03）。カロテノイドを高含有する特定の食品のうち、ブロッコリーとホウレンソウが白内障のリスク低下と一貫して最も関連していた。
- 認められた関連性は中等度であるが、ルテイン、ゼアキサンチンは、摘出を要するほど重篤な白内障のリスクを低減する可能性が示唆される。今回の調査は、カロテノイド豊富な野菜・果物の摂取奨励を裏づけるデータを提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid and vitamin A intakes and risk of cataract extraction in US women. Am J Clin Nutr. 1999 Oct;70(4):509-16.**

- 女性におけるカロテノイド、ビタミン A の摂取量と白内障摘出との関連性について前向き研究を実施した。45 歳から 71 歳までの癌と診断されなかった女性看護師からなる前向きコホートを対象に追跡調査を行った。1980 年で 50,461 人が調査対象となったが、それ以降、年齢が 45 歳になった時点で他の参加者も追加登録され、総勢 77,466 人となった。栄養素の摂取量に関する情報については、12 年の追跡期間中に食物摂取頻度調査を繰り返し行って評価した。
- 761,762 人年の追跡調査の間、1,471 人の参加者が白内障摘出術を受けた。年齢、喫煙、他の考えられる白内障の危険因子について調整を行った後、ルテイン、ゼアキサンチンの摂取量が最も多い五分位の女性は、最も少ない五分位の女性と比べて、白内障摘出リスクが 22%低いことが明らかになった（RR: 0.78; 95% CI: 0.63~0.95; p=0.04）。他のカロテノイド（ $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン）、ビタミン A、レチノールは、多変量解析の結果、白内障との関連性は認められなかった。ホウレンソウやケールのようなルテインが豊富な食品の摂取頻度増加は、白内障の中等度のリスク低下と関連していた。
- ルテイン、ゼアキサンチン及びこれらのカロテノイドを豊富に含む食品は、摘出を要するほど重篤な白内障のリスクを低減する可能性が示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, Klein R, Greger JL. Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study. Am J Epidemiol. 1999 May 1;149:801-9.**

- 抗酸化栄養素と核性白内障の罹患率との関係について、Beaver Dam Eye Study（ウイスコンシン州ビーバーダム）に参加した 43 歳から 84 歳までのコホートを対象に調査を行った。
- 水晶体核の混濁は、ベースライン（1988~1990 年）とフォローアップ期間（1993~1995 年）で撮影した水晶体写真を用いて 5 段階方式で評価した。有効症例 1,354 人のうち 246 人に、少なくとも片眼に核性白内障の発生（レベル 4 ないしは 5 の混濁）が認められた。ベースライン前年とベースライン前の 10 年間（遠い過去）の摂取に相当する時点について、ベースライン時で行った食物摂取頻度調査を用いて抗酸化物質摂取の評価を行った。
- 調査した 5 種類の抗酸化栄養素のうち、ルテインとゼアキサンチンだけが核性白内障と関連していた。遠い過去において、ルテインの摂取量が最も多い五分位の参加者は、摂取量が最も少ない五分位の参加者と比べて白内障が発生する可能性は半分であった（95% CI: 0.3~0.8）。群全体としては、核性白内障とビタミン E あるいは C の摂取との間に有意な関係は認められなかった。しかし、ビタミン E、C は、白内障の他の何らかの危険因子がある参加者における混濁と逆の関連があった。
- この短期間の追跡調査から得られた結果は、ルテインとビタミン E、C が核性白内障の発生に及ぼす可能性のある防護作用と一致しているが、証拠はこれらの関連性を裏づけるにはまだ不十分である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin E, vitamin C

**1997**

**Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. Optom Vis Sci. 1997 Jul;74(7):499-504.**

- 酸化ストレスは加齢性の白内障の発生に重要な役割を果たしている可能性があるが、抗酸化ビタミンとカロテノイドについて報告された防護の程度には研究間で一貫性が認められていない。このように結果が変動する理由の一つには、眼の長期的な栄養状態を測定するために良好なバイオマーカーが欠如している可能性が考えられる。
- 組織のカロテノイドの長期的な指標として用いられる網膜のカロテノイド（すなわち、黄斑色素）と水晶体の健康状態の指標として用いられる水晶体の光学密度との関係を調査した。
- 黄斑色素濃度（460 nm）と水晶体の光学密度（440、500、550 nm）について、同じ被験者を対象に心理物理的に測定した。若年被験者の群（24~36 歳までの女性 7 人、24~31 歳までの男性 5 人）と高齢被験者の群（55~78 歳までの女性 23 人、48~82 歳までの男性 16 人）との比較を行った。
- 水晶体の光学密度（440 nm）は、予想通り年齢の関数に伴って上昇した（ $r=0.65$ ;  $p<0.001$ ）。高齢被験者群では、黄斑色素濃度（440 nm）と水晶体の光学密度（440 nm）との間に有意な逆の関係が認められた（ $y=1.53-0.83x$ ;  $r=-0.47$ ;  $p<0.001$ ）。若年被験者群ではそのような関係は認められなかった（ $p<0.42$ ）。
- 黄斑色素濃度と水晶体の光学密度との間で認められた年齢依存性の逆関係が、本研究において見出された主たる所見である。黄斑色素はルテインとゼアキサンチンの 2 種類のカロテノイドのみから構成されており、ヒト水晶体においても同定されている。従って、これら 2 種類の変数における逆の関係は、ルテインとゼアキサンチン、あるいはそれらと相関関係のある他の食事要因が加齢に伴う水晶体の光学密度増加を遅延させる可能性があることを示唆している。

Key ingredienets: lutein, zeaxanthin

**1996**

**Pollack A, Madar Z, Eisner Z, Nyska A, Oren P. Inhibitory effect of lycopene on cataract development in galactosemic rats. Metab Pediatr Syst Ophthalmol. 1996-1997;19-20:31-6.**

- ガラクトース血症ラットにおける白内障形成に及ぼす抗酸化物質の効果を調査した。
- トマトに由来するカロテノイドのリコペンと酸化防止剤として知られるブチルヒドロキシトルエン (BHT) の 2 種類の抗酸化物質を比較した。対照群のラットには 30% のガラクトースを、実験群のラットには 30% のガラクトースに加え、0.8% のリコペンあるいは 0.2% の BHT を摂取させた。
- 白内障発生の評価は、白内障の有病率、白内障の悪性度分類、水晶体の組織学、アルドース還元酵素 (AR) 活性、タンパク質レベル、水晶体中で減少したグルタチオン (GSH) 含量により行った。両方の実験群において次のようなことが明らかになった。両方の実験群は対照群と比べ、1) 白内障の有病率と悪性度が低く、2) タンパク質レベルと GSH 含量が高く、3) AR 活性が低下したことが明らかになった。
- ラットの白内障発生遅延において、トマト由来のリコペンのような「天然カロテノイド」には BHT と同様の効果があると結論付けられた。

Key ingredients: lycopene, BHT

1995

**Yeum KJ, Taylor A, Tang G, Russell RM. Measurement of carotenoids, retinoids, and tocopherols in human lenses. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995 Dec;36(13):2756-61.**

- 正常及び白内障のヒトの水晶体におけるカロテノイド、レチノイド、トコフェロールの濃度を測定するのが本研究の目的である。
- 12 人の米国人の正常な水晶体、9 人の米国人と 10 人のインド人の白内障に罹患した水晶体におけるカロテノイド、レチノイド、トコフェロールの濃度を HPLC によって測定した。
- ヒトの水晶体の組織 1 g (湿量基準) 当りには、キサントフィル類のカロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン) が 11~25 ng、レチノールが 31~50 ng、パルミチン酸レチノールが 21~25 ng、 $\alpha$ -トコフェロールが 1,573~2,550 ng、 $\gamma$ -トコフェロールが 257~501 ng の範囲で含まれていた。
- インド人の白内障の水晶体に含まれるルテイン、ゼアキサンチン、レチノールの濃度は、米国人の正常あるいは白内障の水晶体に含まれるこれらの濃度より有意に高いことが明らかになった。
- ルテイン、ゼアキサンチン、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロールの濃度は、米国人における正常な水晶体と白内障の水晶体の間で差異は認められなかった。ヒトの水晶体におけるルテインのゼアキサンチンに対する比は 1.6~2.2 の範囲であった。インド人の水晶体提供者の平均年齢は米国人の水晶体提供者と比較して 20 歳若かった。
- ヒトの水晶体におけるキサントフィル類のカロテノイド、レチノイド、トコフェロールの濃度には個人間で変動のあることが明らかになった。また、ヒトの血清あるいは他の組織で主要なカロテノイドとされる  $\beta$ -カロテンやリコペンは水晶体では検出されなかった。
- キサントフィル類のカロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン) のみがヒトの水晶体で検出されるカロテノイドであることが明らかになった。また、レチノール、パルミチン酸レチノール、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロールの存在もヒト水晶体中に認められた。
- 水晶体に含まれる栄養素の濃度の決定因子は明確にされなかったが、食事因子に重要性が存在する可能性が考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, retinol, retinyl palmitate,  $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol

## 緑内障 Glaucoma

2012

**Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol. 2012 May;27(5):385-93. doi: 10.1007/s10654-012-9672-z**

- 開放隅角緑内障 (OAG) は、世界的規模で回復不可能な失明の最大の原因となっている。眼内圧 (IOP) 上昇以外に、酸化ストレスと眼血流障害が OAG に寄与していると考えられる。本研究の目的は、抗酸化特性を有する栄養素 (カロテノイド、ビタミン、フラボノイド) あるいは血流に影響を及ぼす栄養素 ( $\omega$ -3 系脂肪酸、マグネシウム) いずれかの食事からの摂取が OAG 発生と関連するかどうかを明らかにすることにある。
- Rotterdam Study での前向き集団ベースのコホートを対象に調査を行った。55 歳以上の合計 3,502 人の参加者には、ベースライン時の食事データ、ベースライン時と追跡期間中の眼科データが存在し、また、ベースライン時に OAG を認めない参加者も含まれた。眼科検査は、IOP と視野測定から構成された。また、食事からの栄養素の摂取状況は検証済みの質問票により評価し、エネルギー摂取で調整を行った。年齢、性別、IOP、IOP 降下治療、BMI で調整後、ベースライン時の栄養摂取と OAG 発生との関連性についてのハザード比を計算するために、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて分析を行った。
- 平均 9.7 年の追跡期間中、91 人の参加者 (2.6%) に OAG が認められた。レチノール当量についてのハザード比 (最高三分位 vs 最低三分位) は 0.45 (95% CI: 0.23~0.90)、ビタミン B1 については 0.50 (95% CI: 0.25~0.98)、マグネシウムについては 2.25 (95% CI: 1.16~4.38) であった。これらの効果は、サプリメント利用者を除外した時にさらに強くなった。従って、レチノール当量とビタミン B1 の低摂取 (仮説に一致)、マグネシウムの高摂取 (解釈するには不明瞭) は OAG のリスク上昇と関連がありそうである。

Key ingredients: retinol equivalents, vitamin B1

## 視覚機能 Visual function

2016

**Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. Macular carotenoid supplementation improves disability glare performance and dynamics of photostress recovery. Eye Vis (Lond). 2016 Nov 11;3:30. eCollection 2016.**

- いわゆる黄斑カロテノイド (MC) と呼ばれているルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z) およびメソゼアキサンチン (MZ) が食事由来の黄斑色素 (MP) を構成している。本研究の目的は MC 補給が MP 光学濃度 (MPOD)、反復曝露による光ストレスからの回復 (PSR)、および減能グレア (DG) の閾値に及ぼす影響を特定することにある。
- この二重盲検プラセボ対照比較試験に 59 人の若齢健康志願者 (平均年齢 21.7 歳) が参加した。被験者 1 日 L 10 mg + 総 Z 2 mg (Z 1 mg + MZ 1 mg、n=24)、L 20 mg + 総 Z 4 mg (Z 2 mg + MZ 2 mg、n=25)、またはプラセボ (n=10) いずれかの補給を 12 か月間行った。
- 主要評価項目は DG および PSR の変化で規定されたグレアにおける視覚特性の複合指標とした。副次評価項目は MPOD および視覚疲労とした。主要評価項目の終点を 12 か月とした。MPOD をカスタマイズされた異色フリッカ測光により評価した。空間周波数 8 cycle /degree、15%コントラストの Gabor パッチターゲットにおける PSR 時間を各 5 分間の強 LED 光への連続曝露後に測定した。DG 閾値は、被験者が上述のターゲットの視認性を維持できたリング照明の強度で規定した。すべてのパラメータの測定をベースライン、6 か月後、12 か月後に実施した。反復測定分散分析およびピアソンの積率相関係数を用いて、統計上有意な相関と群内および群間の変化を特定した。
- 両補給群の被験者の MPOD は、6 か月目、12 か月目両方の来診時にプラセボと比べて有意に上昇した (すべて  $p < 0.001$ )。加えて、ベースラインからの PSR 時間および DG 閾値が 6、12 か月目の来診時にプラセボと比べて有意に改善された (すべて  $p < 0.001$ )。ベースライン時、MPOD は DG 閾値 ( $r = 0.444$ 、 $p = 0.0021$ ) および PSR 時間 ( $r = -0.56$ 、 $p < 0.001$ ) と有意な関連を示した。MPOD の関数として反復曝露の PSR 曲線は、線形形に対してより漸近となった。被験者の DG 閾値の変化は、試験期間中 PSR 時間の変化と有意に関連した ( $r = -0.534$ 、 $p < 0.001$ )。

- MPODの上昇はPSRの時間およびDGの閾値に有意な改善をもたらした。反復曝露によるPSRの曲線の漸近的形状から、MPODの上昇は明るい光の条件下でより一貫した定常状態の視機能をもたらすことが示唆される。この効果のメカニズムには、MPのオプティカルフィルタリングおよび生化学的（抗酸化）特性の両方が関与している可能性があると結論づけられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## 2015

**Bovier ER, Hammond BR. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. Arch Biochem Biophys. 2015 Apr 15;572:54-7. doi: 10.1016/j.abb.2014.11.012.**

- 処理速度は視覚系の特に重要な特性とされている。視覚刺激に対する行動的反応は、同刺激に対する意識的知覚よりも速くなることがよくある。このことは多くのスポーツ（例、野球）で見受けられる。視覚心理物理学から、時間的コントラスト感度関数（tCSF）と呼ばれる視覚処理速度の相対的に簡便かつ正確な測定方法がもたらされた。
- 過去の研究から、黄斑色素〔網膜に存在するルテイン（L）、メソゼアキサンチン（MZ）およびゼアキサンチン（Z）といったキサントフィルの一群〕光学濃度（MPOD）がtCSFと正の相関を示すことが明らかにされている。
- 本研究で102人の若齢健康被験者を検査したとき、同様の相関が認められた。追跡調査として、プラセボ（n=15）もしくはZ（n=29）またはL+Z+脂肪酸（n=25）いずれかのサプリメントを摂取するために69人の被験者を無作為化した。MPODおよびtCSFをベースライン時および4か月間心理物理的方法で測定した。プラセボ群ではMPOD、tCSFのいずれも変化が認められなかったが、補給群では両方とも有意に改善した。
- これらの結果から、LおよびZによる介入で若齢健康被験者においてさえ処理速度が上昇することが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2014

**Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability and chromatic contrast. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Dec 2. pii: IOVS-14-15573. doi: 10.1167/iovs.14-15573.**

- 過去の研究で黄斑色素光学濃度（MPOD）の高値、およびルテイン（L）とゼアキサンチン（Z）の補給は減能グレア、光ストレス回復および色コントラストの改善と関係していることが示されている。
- 本研究でそれらの関連について無作為化二重盲検プラセボ対照のデザインを用いて評価した。L（10 mg/日）とZ（2 mg/日）の1年間の補給が視覚に及ぼす影響について検討した。若齢健康被験者115人を対象とし、試験実施のために無作為化した（プラセボ摂取：58人；L+Z摂取：57人）。
- いくつかの従属的な尺度をベースライン時およびその後3か月に1回収集した。
  - HPLCで測定する血清LとZ
  - カスタマイズした異色プリッカ測光法を用いて測定するMPOD
  - 強力なキセノン白色フラッシュ露光後30秒で格子ターゲットの視覚獲得を回復するのに要した時間の測定で評価する光ストレス回復
  - 中心の格子ターゲットを覆うために必要な周囲の環内のエネルギーとして評価する減能グレア
  - 460 nmの背景に重ね合わせた黄色の格子ターゲットの閾値を測定して評価する色コントラスト
- MPODはすべての偏心度（黄斑中心部から10、30、60および105 minutes）でプラセボに対して有意に上昇した。血清L・Zも最初のフォローアップのための来院（3か月目）で有意に上昇し、1年の介入期間を通して上昇したままであった。色コントラストおよび光ストレス回復時間もまた、プラセボに対して有意に改善した。減能グレアは試験期間中MP濃度と相関を示したが、処置群において有意な上昇は認められなかった。
- 毎日のL+Z補給により、血清レベルとMPODの有意な上昇、および色コントラストと光ストレスからの回復の改善がもたらされることが明らかになった。これらの結果は、MPOD上昇が視覚機能の改善につながることを明らかにした過去の研究と一致している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bovier ER, Renzi LM, Hammond BR. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on neural processing speed and efficiency. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):e108178. doi: 10.1371/journal.pone.0108178. eCollection 2014.**

- ルテインとゼアキサンチンは眼における主要なカロテノイドであるが、受容体後の視覚路においても存在が認められている。これらの色素は網膜内および網膜後方の視覚信号の処理に影響を及ぼし、また、視覚系におけるルテインとゼアキサンチンのレベルの上昇が視覚処理速度上昇をもたらすと推測されている。
- 本研究で我々は、若齢健康被験者（n=92）を対象に黄斑色素濃度（脳内ルテイン・ゼアキサンチンレベルのマーカーとして）、臨界プリッカ融合頻度（CFF）の閾値、および視運動性反応時間の測定を行った。これらアウトカムの変数における変化もまた、プラセボ（n=10）、ゼアキサンチン単独（20 mg/日；n=29）、またはゼアキサンチン（26 mg/日）、ルテイン（8 mg/日）ならびにミックスω-3系脂肪酸（190 mg/日）の組み合わせ（n=25）いずれかの補給4か月後に評価した。
- 網膜のルテイン・ゼアキサンチン（黄斑色素）とCFF閾値（ $p < 0.01$ ）および視覚運動能力（全体  $p < 0.01$ ）との間に有意な相関関係が認められた。ゼアキサンチン、および組み合わせ処方による補給は、プラセボと比べてCFF閾値（約12%）および視運動性反応時間（約10%）における有意な増加を引き起こすことが明らかになった。
- 概して、補給中の黄斑色素濃度上昇は（平均約0.09 log unitsの上昇）、ピーク効率に達しやすい若齢の健康者を調査対象とした場合でさえ、視覚処理速度の有意な改善をもたらした。<sup>v</sup>

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, omega-3 fatty acids

## 2012

**Hammond BR Jr, Fletcher LM. Influence of the dietary carotenoids lutein and zeaxanthin on visual performance: application to baseball. Am J Clin Nutr. 2012 Nov;96(5):1207S-13S. doi: 10.3945/ajcn.112.034876.**

- 黄斑色素（MP）は、黄色を呈する青色吸収性カロテノイドのルテインとゼアキサンチンから構成されている。MPは視覚系全体に分布を示すものの、網膜の中心領域に局在している（例えば、中心窩錐体を光から遮へいしながら）。
- 光は受容体に到達する前にMPを通過するはずなので、MPは相当量の短波エネルギーをろ過していることになる。食事摂取に大きく依存しているため個人のピーク吸収率の変動は大きく、その光学濃度は0.0から1.6 unitまで及ぶ。
- これまでにMPの重要な機能がいくつか提案されている。MPは日光の短波長光の吸収（体内サングラスのようなもの）、光駆動細胞活性の副産物である反応性の高いフリーラジカルや三重項酸素の不活性化などにより網膜を損傷から保護するのに役立つ可能性がある。MPにはまた、100年以上前から提案されているように、光学的機構により網膜映像を改善する働きがあるようである。



- MP カロテノイドは、不快グレアの低減、光ストレスからの回復時間短縮、色コントラスト増強、視距（どのくらい遠方で物を見ることができるか）の増大に寄与することが、最近のデータから示唆されている。脳内のルテインとゼアキサントニンにもた、時間処理速度を加速する可能性がある。
- 本稿では、野球選手についてこれらの視覚改善がもたらす意味を探りながら、MP が視機能に及ぼす影響についてレビューを行いたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Sasaki M, Yuki K, Kurihara T, Miyake S, Noda K, Kobayashi S, Ishida S, Tsubota K, Ozawa Y. Biological role of lutein in the light-induced retinal degeneration. J Nutr Biochem. 2012 May;23(5):423-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.006.**

- カロテノイドのうちキサントフィルの一つであるルテインは、ヒトの眼病を予防する治療的産物として期待されている。しかしながら、その生物学的機序は未だ不明である。本研究で我々は、ルテインが網膜の光損傷を低減する作用の分子機構を明らかにした。
- ルテインあるいは普通食を給与した Balb/c マウスを対象に、光を照射した網膜について分析を行った。視覚機能を網膜電図によって測定し、組織学的変化を観察した。分子機構を解析するために、免疫組織化学的分析と免疫ブロット分析を行った。網膜内で誘発された活性酸素種を蛍光プローブによって評価した。
- 光曝露後のマウスにおいて、視覚障害を示す網膜電図の A 波と B 波の減少、アポトーシスによる光受容体細胞の薄層化の両方がルテイン食によって減弱された。興味深いことに、DNA 二重鎖切断 (DSB) のマーカーである  $\gamma$ -H2AX は、光曝露後の光受容体細胞中でアップレギュレートされた。しかしながら、この上昇はルテイン食によって減弱され、光損傷によって引き起こされた DSB は光受容体細胞死に寄与し、この変化はまたルテインによって抑制されることが示唆された。さらに、DNA 修復と細胞生存を促進する eyes absent (EYA) の発現が、光曝露を受けた網膜においてルテイン食によって有意にアップレギュレートされた。従ってルテインは、DNA 修復のために EYA を誘導し、DNA 損傷と光受容体細胞のアポトーシスを抑制しているようである。
- ルテインは網膜における光誘発性の酸化ストレスを減少し、DNA 修復促進に寄与している可能性がある。ルテイン補充食は、光受容体細胞の DNA を保護することにより、光によって引き起こされる視覚障害を減弱することが明らかになった。

Key ingredient: lutein

**2011**

**Richer SP, Stiles W, Graham-Hoffman K, Levin M, Ruskin D, Wrobel J, Park DW, Thomas C. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of zeaxanthin and visual function in patients with atrophic age-related macular degeneration: the Zeaxanthin and Visual Function Study (ZVF) FDA IND #78, 973. Optometry. 2011 Nov;82(11):667-680.**

- 食事性カロテノイドのゼアキサントニン (Zx) の補給により黄斑色素光学濃度が上昇するか、また、視覚にかかわる症状を認めるが米国国立衛生研究所・国立眼科研究所の Age-Related Eye Disease Study では低リスクの特性を有する初期萎縮型加齢黄斑変性患者に独自の視覚上の利益をもたらすかを評価することが本研究の目的である。
- 本研究は、軽度から中等度の加齢黄斑変性 (AMD) の患者 (n=60: 男性 57 人, 女性 3 人) を対象に、年 4 回の来院で治療経過をみる前向き無作為化比較試験である。試験参加者は、8 mg の Zx (n=25) 、8 mg の Zx に加え 9 mg のルテイン (L) (n=25) の摂取を受ける 2 種類の食事性カロテノイド色素介入群、あるいは 9 mg の L ("Faux Placebo"として; n=10) の摂取を受ける対照群のいずれかに割り付けられた。
- 等分散のパートレット検定、三元配置分散分析 (3-way repeated factors analysis of variance) 、分散と群間・群内差の独立 t 検定 (p<0.05) 、Scheffe 法による post hoc test によって解析を行った。
- 中心窩の異色フリッカ測光による推定値、1°の黄斑色素光学濃度 (MPOD QuantifEye<sup>®</sup>) 、低・高コントラストの視力、中心窩の形状識別 (サウスウエスト網膜基金) 、10°の黄色動的視野 (KVF) 、グレアの回復、コントラスト感度関数 (CSF) 、6°の青錐体 ChromaTest<sup>®</sup>による色弁別閾値のデータを 4、8、12 カ月目に連続して得た。
- 参加者の 90% が 2 回以上の来院を果たし、初回 Age-Related Eye Disease Study の 18 番目の報告にある網膜症スコアが 1.4 (SD=1.0)/4.0 であった。また、服薬遵守は 96% であり、副作用は認められなかった。AMD に関する 3 つの主要なリスクファクターである年齢、喫煙状況、BMI に加え、罹病期間、Visual Function Questionnaire 25 項目の集成値の差について群間差は認められなかった。
- 無作為化は 3 群の各群において等しい MPOD 分散とベースライン時の 0.33 density unit (du) (SD=0.17) から 12 カ月目の 0.51 du (SD=0.18) までの MPOD 上昇をもたらしたが (p=0.03) 、群間差は認められなかった (分散分析; p=0.47) 。
- Zx 群では精密な高コントラストの視力が 1.5 lines 改善し、サウスウエスト網膜基金の形状識別は 0.97 から 0.57 まで鮮明になり (p=0.06; 1 tail) 、また KVF 中心暗点の明瞭化 (clearing) の経験割合が高かった (p=0.057) 。“Faux Placebo” L 群は低コントラストの視力、CSF、グレアの回復に関して優れていた一方、Zx 群は有意な傾向を示した。
- AMD を認める高齢の男性参加者では、Zx による中心窩の MPOD 上昇が L のそれと酷似し、中心窩の錐体ベースの視覚パラメータ改善による相補的な視覚上の利益が明確となった一方、L では精密な杆体ベースの視覚と総じて関連したパラメータが向上し、2 種類のカロテノイドの間でかなり重複していることが明らかになった。
- 等用量 (食事由来としては非定型的の比) の Zx プラス L 群では、MPOD 上昇が悪化した。このことは、おそらく十二指腸、肝リポタンパク質あるいは網膜カロテノイドの拮抗によるものと考えられる。
- これらの結果は、網膜における分布と中心窩における Zx の優位性に基づいて生物学的に意味を成している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Hammond BR Jr. Effects of macular pigment on static and dynamic visual function. Abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 緒言：網膜にルテイン (L) とゼアキサントニン (Z) [黄斑色素 (MP) と呼ぶ] が蓄積するメカニズムは戸外で進化した可能性が高い。本発表では、以下に示す 2 つの生態学的視覚指標に対する MP の影響に関するデータを提示する。視感度：遠方の対象物を見る能力は、大気中の短波長 (青色) 光が優先的に拡散するために低下する。MP は青色光を選択的にフィルタリングして視界を広げることができる (視感度の仮説)。視覚反応時間 (RT) : 時空間的に対象物と一致させて運動反応する能力は (特に運動選手にとって) 重要なスキルである。網膜内と脳内の L 及び Z は、神経的効率と処理速度を高めて (神経効率の仮説) 動的視機能を向上させる。
- 方法：若年健常者 72 人を対象とした。カスタマイズした異色交照測光法により、MP の光学濃度 (OD) を測定した。正弦波格子にキセノン光を通過させる光学システムを用い、8 cycles/deg でコントラスト感度閾値を測定し、視感度を評価した。生態学的に妥当な広域スペクトルフィルターを用いて青色光をシミュレートした。1本の光が移動するように見えるよう直線のトラックに並べた 120 個の白色 LED を順番に点灯させて、同時予測タイミング (CAT) を測定した。被験者には、ボタンを押してトラックの所定位置で光を止めるよう指示した。光の移動速度は 5、10、15、20 MPH のうち無作為に変更した。固定反応時間は、トラック上の特定の LED1 個を反復点灯させ、それに応じてボタンを押させて測定した。変動反応時間は、LED120 個からなるトラック上の無作為の LED1 個を点灯させ、それに応じてボタンを押させて測定した。
- 結果：MP は青みがかかった条件下でのコントラスト感度と有意に関連していた (p < 0.01) 。さらに、固定 RT (p < 0.02) 、変動 RT (p < 0.01) 及び各スピードで評価した CAT とも有意に関連していた。
- 考察：当研究室で最近得られた発表データから、MP のカロテノイドにグレアによる不快感・障害を軽減し、光ストレス回復時間を短縮し、色コントラストを高めるこ

とが示唆されている。同データから、MP が視覚範囲（どの遠さまで見えるか）を拡大させると考えられる。我々の過去データは（おそらく脳内の）LとZが処理速度を高めること、MP が視覚的な動的刺激に対する精神運動反応と関連していることも示している。以上を勘案すると、このような視機能の向上は、生態学的に妥当な刺激を用いた場合に MP がとりわけ重要であることを示唆している。特に運動選手（バスケットボール選手等）にとっては、網膜内の L と Z の量的増加が重要である。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Hammond BR, Bovier ER, Shon WD, Biegler PJ, Kennedy CA, Renzi LM. The effects of macular carotenoids lutein and zeaxanthin on visual performance and neural efficiency in young, healthy subjects and college athletes. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言：黄斑色素（MP）はカロテノイドであるルテイン（L）とゼアキサンチン（Z）で構成されており、視機能や神経的効率を高める等、網膜の諸機能に関与するとの仮説が立てられている。これらの改善は明るい太陽光の中でスピードを要求される運動選手にとりわけ有益と考えられる。そこで、本試験では、大学野球選手をはじめとする若年健康被験者のスピード能力や視覚能力と MP が関連するの、Z 補給が運動選手の能力を高めるのかを検討することを目的とした。
- 方法：大学野球選手 16 人を含む計 78 人の若年健康成人（平均年齢：20.6±2.6 歳）が本試験に参加した。異色交照測光法により、全被験者の MP 光学濃度（MPOD）を測定した。73 人（うち運動選手 11 人）を対象に見越し反応（CAT）、固定刺激反応時間（FRT）、変化刺激反応時間（VRT）を測定した。さらに、運動選手 16 人を対象にグレア条件下と光ストレス条件下で、コントラスト強調（CE）、時間的コントラスト感度関数（tCSF）、視覚能力を精神物理学的に評価した。少数の運動選手からなるサブセットに 1 日あたり Z 20 mg を補給し、3 か月後に MP、CE、tCSF、視覚能力を評価した。
- 結果：MPOD は CAT、FRT、VRT の向上と関連していた（ $p < 0.05$ ）。FRT と VRT に関しては運動選手と非運動選手で差はなかったが、CAT に関しては運動選手が有意に正確であった（ $p < 0.05$ ）。Z を補給された運動選手のサブセットでは、光ストレスからの回復時間と CE が向上していた。
- 結論：MP とスピード関連視覚能力の有意な関連性が認められ、この所見は神経効率を高めるといふ MP 機能の仮説を裏づけている。運動選手において MPOD が上昇すると視覚能力も高まる。多くのスポーツに伴う視覚的タスクの性質と採光条件を鑑み、運動選手への L・Z 補給のメリットについてさらに研究すべきである。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Schweigert FJ, Reimann J. Micronutrients and their relevance for the eye - function of lutein, zeaxanthin and omega-3 fatty acids. Klin Monbl Augenheilkd. 2011 Jun;228(6):537-543.**

- 眼の機能と健康の維持に微量栄養素が重要な役割を担っている。とりわけルテイン、ゼアキサンチン、 $\omega$ -3 脂肪酸は著しい機能を発揮している。ルテインはゼアキサンチンと共に黄斑色素を構成している。これらのカロテノイドは、紫外線に加え太陽光に含まれる有害な青色光の成分をろ過し、コントラスト感度の向上と眩輝が引き起す問題の減少をもたらしている。さらに、黄斑色素には抗酸化作用と抗炎症作用が認められている。
- $\omega$ -3 脂肪酸にも抗炎症作用があり、ノイロプロテクチンに変換されると、網膜内で酸化により引き起されるアポトーシスに対して防御作用を及ぼすことが知られている。これらの脂肪酸はまた、光受容体膜への流動性の供給にも関与していることが明らかにされている。
- これらの特性は、加齢黄斑変性のような眼の変性疾患の予防と治療に重要とされている。しかし高齢者では、食事から十分な微量栄養素が供給されていない場合がしばしばある。これらの栄養素の供給は食事の変更からでは殆ど達成されないため、栄養補助食品の形態による追加摂取がそのような年齢層では有用となる。
- ルテイン・ゼアキサンチン、ビタミン C、ビタミン E、亜鉛、 $\omega$ -3 脂肪酸（DHA、EPA）のような微量栄養素の補給には正の影響をもたらす可能性のあることが科学的な研究によって明らかにされている。現在入手可能な栄養製品の一部は、AREDS（Age Related Eye Disease Study）で検討対象とされた成分に基づいている。
- 最近の研究によると、生理学的に意味のある用量でルテインと  $\omega$ -3 脂肪酸を配合する処方には  $\beta$ -カロテンを追加添加しないことが望ましいとされている。ルテイン・ゼアキサンチンとして 10~20 mg が安全な一日用量として示されている。以上のことに関連して、高用量の  $\beta$ -カロテンが眼に果たす役割は小さく、喫煙者の健康にとってはとりわけ重大な意味を持っていることが明らかにされている。
- 眼の分野で紹介されているこのような微量栄養素が果たす機能について本稿で要約し、それが患者に指導を行う眼科医の手助けとなるようにしたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2010

**Stringham JM, Bovier ER, Wong JC, Hammond BR Jr. The influence of dietary lutein and zeaxanthin on visual performance. J Food Sci. 2010 Jan-Feb;75(1):R24-9.**

- 食事に含まれる標準的な成分が視機能に影響を及ぼすとする考え方は今に始まったことではない。1782 年には早くも Buzzi が黄斑部の黄色を特定し、Schultze（1866）がこの黄色の色素はヒトの視覚の改善をもたらすとする仮定を具体的に実行していた。これらの色素はその後、含酸素カロテノイド（キサントフィル）として知られる食事性ルテインとゼアキサンチンに由来することが明らかになった。
- Walls と Judd（1933）は、眼内に存在するこれらの黄色色素が眼の内側（例、グレア）と外側（大気中に散乱する青色光の吸収による視界範囲の拡大）の両方で散乱する光を吸収し、コントラスト感度の上昇と色彩ぼけの減少から空間視覚を向上させることによって視機能を改善している可能性があると仮定した。
- 本稿では、これらの概念に関連した証拠について、とりわけ眩輝（グレア）が及ぼす影響に関する最近のデータに重点を置いて検討を行いたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2009

**Yagi A, Fujimoto K, Michihiro K, Goh B, Tsi D, Nagai H. The effect of lutein supplementation on visual fatigue: A psychophysiological analysis. Appl Ergon. 2009 Nov;40(6):1047-54.**

- 無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験の設計で、心理物理的手法を用いてルテイン、ゼアキサンチン、ブラックカレント抽出物の組合せからなる経口サプリメント（LUT）の摂取が視覚疲労に及ぼす影響の検討を行った。
- LUT サプリメントあるいはプラセボの摂取を 1 日 2 錠、2 週間受けるために 13 人の参加者が無作為に割り付けられた。
- 参加者は 4 回の検査セッションで各 2 時間にわたる視覚的なブルーフリーディングの作業を完了した。課せられたブルーフリーディング作業の前後にサッケードテストを行い、参加者は 2 枚のチェッカーボードの中央に位置する 2 つの目標物の間で眼を前後に動かした。
- サッケードテストの実施中に、EEG（脳波）、EOG（眼電図）、心拍数、顔面筋の電位・パフォーマンスを記録した。また、ブルーフリーディング作業の前後に血圧を測定し、自覚疲労とストレスを採点した。眼球停留関連電位（EFRP）を解析するためにサッケードの補正オフセット開始時の EEG を平均化した。
- 得られた結果から、課せられたブルーフリーディング作業が視覚疲労を引き起していたことが示唆された。EFRP 解析及び他の心理物理データから、LUT 投与群とプラセボ投与群の症状の間で有意差が認められた。以上の結果から、LUT 補給には視覚疲労の症状軽減に役立つ可能性のあることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, blackcurrant extract

**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 Jul;102(2):186-90.**

- 異なる用量のルテイン補給が長期間にわたりコンピューターディスプレイが発する光に曝されている被験者の視機能に及ぼす影響を検討することが本研究の目的である。
- 長期間コンピューターディスプレイの光の曝露を受けている 22 歳から 30 歳まで 37 人の健康被験者を L6 群 (ルテイン 6 mg/日、n=12)、L12 群 (ルテイン 12 mg/日、n=13)、プラセボ群 (マルチビタミン、n=12) のいずれかの群に無作為に割り付けた。0、12 週目に血清ルテイン濃度と視力、コントラスト感度、グレア感度のような視機能の指標について測定を行った。
- 12 週間のルテイン補給後、L6 群と L12 群の血清ルテイン濃度は、それぞれ 0.356  $\mu\text{mol/L}$  (SD=0.117) から 0.607  $\mu\text{mol/L}$  (SD=0.176)、0.328  $\mu\text{mol/L}$  (SD=0.120) から 0.733  $\mu\text{mol/L}$  (SD=0.354) に上昇した。ベースライン時からの裸眼視力と最高矯正視力における統計的変化は認められなかった一方、L12 群の視力では上昇傾向が認められた。L6 群と L12 群におけるコントラスト感度は補給に伴って低下し、L12 群における殆どの視角で統計的に有意となった。経時的なグレア感度の変化に有意差は認められなかった。
- ルテイン補給を受けた健康被験者の視機能は、とりわけコントラスト感度で改善し、ルテインの高摂取は視機能に有益な作用を及ぼす可能性が示唆された。

Key ingredient: lutein

**2008**

**Bartlett HE, Eperjesi F. A randomised controlled trial investigating the effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on visual function in healthy eyes. Clin Nutr. 2008 Apr;27(2):218-27.**

- 網膜に存在するルテインが白色光によって照らされた像に対する視力を改善する可能性が示唆されている。ルテインと食事性抗酸化剤のサプリメントが視機能に及ぼす影響を評価するのが本研究の目的である。
- 9 か月間あるいは 18 か月間の無作為化二重盲検比較試験で前向きに検討を行った。9 か月間の試験で健康参加者 46 人をプラセボ群 (n=25) あるいは実薬群 (n=21) に (乱数発生器を用いて) 無作為に割り付けた。これら参加者のうち 29 人 (プラセボ群 15 人、実薬群 14 人) が 18 か月間の試験を終えるために、継続して補給を受けた。実薬群の参加者は、ビタミンとミネラルの併用で 1 日 6 mg のルテインの補給を受けた。
- 転帰指標は、遠見・近見視力、コントラスト感度、光ストレスからの回復時間とした。この試験は、各転帰指標について 5%の有意レベルで 80%の検出力があった。データは、ベースライン時、試験開始後 9 か月と 18 か月に収集した。9 か月あるいは 18 か月の試験期間中、どの転帰指標についても群間で統計上の有意差は認められなかった。
- ルテインをベースとした栄養サプリメントの 9 か月間あるいは 18 か月間の補給が健康な眼を有するヒトの視機能に及ぼす作用を示す証拠は存在しなかった。

Key ingredients: lutein, vitamins, minerals

**Stringham JM, Hammond BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. Optom Vis Sci. 2008 Feb;85(2):82-8.**

- 視機能 (例、コントラスト感度) に関するパラメータの多くは、眩光条件下で低下してしまう。黄斑色素 (MP) は、眩輝による視力低下 (減能グレア) の改善とフィルタ機構に基づく光ストレスからの回復 (光ストレス回復) と強い関係があることを最近のデータが示している。MP、減能グレア、光ストレス回復を測定しながら、ルテインとゼアキサンチンの 6 か月間の補給との因果関係を評価するのが本研究の目的である。
- 健康者 40 人 (平均年齢 23.9 歳) が本研究に参加した。参加者は 6 か月の期間中、ベースライン時、開始後 1、2、4、6 か月に検査を受けた。MP の空間密度プロファイルは、異色交照測光法により測定した。減能グレアは、広帯域グレア光源 (キセノン・白色環) によって囲まれた 1 degree・径の円形回折格子を用いて測定した。また、光ストレスからの回復実験については、1 degree・径の回折格子刺激検出に要した時間を記録した。参加者は、中心及び偏心視 (耳側に 10 degrees の網膜) の条件下で検査を受けた。
- ベースライン時、偏心度 30 度で 0.08 から 1.04 の範囲の MP 光学濃度 (OD) は、2 種類のグレアに関するタスクにおいて視機能改善と強い相関が認められた。ルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) の補給 6 か月後、(偏心度 30 度における) 平均 MPOD は 0.41 から 0.57 に上昇し、視機能について評価した両方のタスクにおけるグレアの有害作用は有意に減少することが明らかになった。MP はスペクトル吸収及び空間プロファイルと強い一致を示しながら、減能グレアと光ストレス回復の改善との関係が強く認められた。
- 1 日 12 mg、4~6 か月間の L+Z 補給は MPOD を有意に上昇させ、殆どの参加者のグレアにおける視機能を改善した。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2006**

**Kvansakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, Barker FM, Köpcke W, Schalch W, Barbur JL. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. Ophthalmol. Physiol. Opt. 2006 26: 362-371.**

- 黄斑色素 (MP) は昼行性の霊長類種に存在が認められ、視覚は環境照明の領域にわたり、錐体・桿体受容体によって媒介されている。MP の正確な役割は未だ確定していない。本研究では、可能な MP の機能に関する 2 種類の仮説について調査を行った。
- MP の吸収は一部ロドプシンの吸収と同時に起るため、MP は薄明視の領域では桿体のシグナルの効率を低下させ、それ故、錐体が介する視覚の有用性を薄明視領域まで拡張している可能性がある。眼の前方光散乱によって、網膜像のコントラストが低下する。仮に青色光が眼内の散乱に著しく寄与しているのであれば、MP による青色光の選択的吸収が散乱による影響を減少させることができるかもしれない。
- 34 人の参加者を対象にカロテノイドの補給試験を行った。測定には、薄明視におけるコントラスト感度閾値 (CAT)、黄斑色素光学濃度 (MPOD)、波面収差、散乱光を含んだ。ゼアキサンチン (Z, OPTISHARP™)、ルテイン (L)、これら 2 種類のカロテノイドの組合せ (C)、あるいはプラセボ (P) を連日、6 か月間にわたって補給した後に測定を行い、さらに 6 か月間は倍量を補給して再度補給を行った。
- 結果から、MPOD については相関が認められなかったものの、全ての補給群で CAT が低くなる傾向があり、ルテイン補給群では統計的に有意な改善が認められた (p=0.001)。眼の光散乱と二乗平均した波面収差から、補給による減少傾向が認められたが、MPOD との相関関係は存在しなかった。
- L あるいは Z の補給により中心窩と偏心度 2.5°で MPOD が上昇を示し、補給によって高薄明視レベルで CAT を改善できることから、低照度において視機能を改善する可能性が結果から示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2005**

**Stringham JM, Hammond BR Jr. Dietary lutein and zeaxanthin: possible effects on visual function. Nutr Rev. 2005 Feb;63(2):59-64.**

- ヒト血清中に存在する多数のカロテノイドのうち、ルテインとゼアキサンチンのみが眼組織全体に蓄積が認められる。これらのカロテノイドは臨床的に黄斑部と呼ばれる眼の網膜中心部で最高濃度に達する。
- 一般に黄斑色素と呼ばれるルテインとゼアキサンチンは、高等霊長類の特殊化した視覚において様々な役割を果たしている可能性がある。

- 本稿では、黄斑色素がヒトの視機能に及ぼす影響を調査した最近の研究についてレビューを行いたい。これらの研究は、ルテインとゼアキサンチンが眼組織中に示す独特の局在に関する洞察を提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2003

### **Bartlett H, Eperjesi F. A randomised controlled trial investigating the effect of nutritional supplementation on visual function in normal, and age-related macular disease affected eyes: design and methodology [ISRCTN78467674]. Nutr J. 2003 Oct 10;2:12.**

- 加齢黄斑変性は先進国世界で登録されている失明の主要原因となっている。病因学上の仮説の一つに、酸化とその過程による網膜の内在的な易傷性が含まれる。このことが、この眼疾患の予防と治療における抗酸化剤、特にカロテノイドのルテインとゼアキサンチンの役割における興味を駆り立てた。
- 今回の無作為化比較試験は、ルテイン、ビタミン A、E、C、亜鉛、銅の栄養補給が、加齢黄斑変性の被験者とそうでない被験者における視覚機能の指標に及ぼす影響を調査するために行った。
- 遠見・近見視力、コントラスト感度、色覚、黄斑視野、グレア回復機能、眼底撮影を結果指標とした。無作為化は乱数発生器を用いて、マスキングは活性成分とプラセボの容器を第三者によるコーディングで行った。データ収集は 9、18 カ月目に、統計分析はスチューデント t-検定を用いて行った。
- 加齢黄斑変性に関する治療法の欠如が予防法開発の研究を促した。健康人に及ぼす好ましい効果は、本疾患の発生の予防あるいは遅延に果たす栄養補給の役割を暗示している可能性がある。また、加齢黄斑変性の群で認められた有益性は、進行の予防、あるいはこの病気によって引き起こされる視覚上の影響に関する好転度合においてさえ、栄養補給の潜在的役割を示唆している可能性がある。

Key ingredients: lutein, vitamin A, vitamin E, vitamin C, zinc, copper

### **Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M. Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-y double-blind, placebo-controlled pilot study. Nutrition. 2003 Jan;19(1):21-4.**

- 抗酸化剤（ルテイン、α-トコフェロール）の長期補給が白内障患者の血清濃度と視機能に及ぼす影響の調査を行った。
- 臨床的に加齢白内障と診断された 17 人について二重盲検試験を行うために無作為化した。試験参加者は、ルテイン（15 mg; n=5）あるいは α-トコフェロール（100 mg; n=6）の食事性補給、またはプラセボの摂取を週に 3 回、最長 2 年間受けた。血清中のカロテノイドとトコフェロールの濃度は、品質が管理された HPLC で測定した。視機能（視力、グレア感度）と生化学・血液学的指標は、試験期間中 3 カ月毎に観察を行った。これらのパラメータで生じた変化は、一般線形モデル（GLM）による反復測定分析で評価を行った。
- ルテインと α-トコフェロールの血清中濃度は補給に伴って上昇したものの、ルテイン群でのみ統計的有意性が得られた。視機能（視力、グレア感度）はルテイン群で改善した一方、α-トコフェロール群とプラセボ群ではそれぞれ、視力維持、視力低下の傾向があった。生化学的あるいは血液学的プロファイルにおける有意な副作用あるいは変化は、試験期間中どの群においても認められなかった。
- ルテインサプリメントの摂取を受けた加齢白内障患者の視機能に改善がみられ、ルテイン豊富な野菜・果物あるいはサプリメントによるルテイン摂取量の増加が加齢白内障患者の視機能に有益な効果を及ぼす可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 運動能力と肉体疲労 Physical capacities & fatigue

## 2016

### **Baralic I, Andjelkovic M, Djordjevic B, Dikic N, Radivojevic N, Suzin-Zivkovic V, Radojevic-Skodric S, Pejic S. Effect of Astaxanthin Supplementation on Salivary IgA, Oxidative Stress, and Inflammation in Young Soccer Players. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:783761. doi: 10.1155/2015/783761.**

- 身体活動によって引き起こされる生理的ストレスは、免疫系攪乱、酸化的ストレス、筋損傷および炎症に反映される。我々は、生化学的パラメータおよび総白血球数・白血球分類の変化とともに、アスタキサンチン（Asx）補給が唾液中分泌型 IgA（sIgA）および血漿中の酸化ストレス状態に及ぼす影響について検討した。
- 40 人の熟練した男性フットボールプレーヤーを無作為に Asx 群およびプラセボ群に割り付けた。Asx 群では Asx を 4 mg 補給した。唾液および血液サンプルをベースライン時および補給後 90 日目に運動前の状態で採取した。
- Asx 補給後 90 日目に、酸化促進・防止バランスの低下を伴う sIgA レベルの上昇を観察した。血漿中の筋酵素レベルは Asx 補給および定型的トレーニングによって有意に低下した。好中球数および高感度 C 反応性タンパク質（hs-CRP）レベルの上昇はプラセボ群でのみ認め、Asx 摂取被験者では全身性炎症反応の有意な鈍化が認められた。
- 本研究は、Asx 補給が sIgA 反応の改善と筋損傷の減弱化により、厳しい身体トレーニングが引き起こす炎症を防いでいることを示唆している。我々が得た所見はまた、Asx が粘膜免疫障害のあるヒトまたは酸化ストレスや炎症が上昇した状態にあるヒトにおいて生理的調節を示している可能性を指摘している。

Key ingredient: astaxanthin

## 2014

### **Polotow TG, Vardaris CV, Mihaliuc AR, Gonçalves MS, Pereira B, Ganini D, Barros MP. Astaxanthin supplementation delays physical exhaustion and prevents redox imbalances in plasma and soleus muscles of Wistar rats. Nutrients. 2014 Dec 12;6(12):5819-38. doi: 10.3390/nu6125819.**

- アスタキサンチン（ASTA）はピンク色がかったオレンジ色のカロテノイドで、一般に海洋生物、とりわけサケに存在している。ASTA は強力な抗酸化剤で、LDL 酸化の抑制、UV 光防護、および細菌性の胃潰瘍の予防を含むヒトの健康に恩恵をもたらすことが示唆されている。
- 運動は、鉄イオンとグルタチオン（GSH）の中心的な関与による筋肉および血漿中のフリーラジカル過剰産生と関連している。それ故、消耗運動によって誘発される酸化的損傷に対するヒラメ筋および血漿中の抗酸化防御を改善する補助的サプリメントとしてアスタキサンチンを本研究で検討した。
- Wistar ラットへの ASTA 1 mg/kg 体重の長期補給（45 日間）は、水泳試験で疲弊するまでの時間を 29%有意に遅延させた。ASTA 補給は運動中のラットの血漿における消去能（TEAC 法、FRAP 法）を増大させ、運動によって誘発される鉄負荷およびそれに関連するプロオキシダント作用を制限することが明らかになった。
- 他方で ASTA は、ヒラメ筋においてミトコンドリアのマンガン依存性スーパーオキシジスムターゼおよび細胞質型グルタチオンペルオキシダーゼによる抗酸化反応を有意に誘発した。そして次に、運動中の GSH 含量増加、酸化ストレス制限、および疲弊遅延をもたらした。
- 我々はまた、以前の発表および今回のミトコンドリアが高度に集合した（酸化型の）ヒラメ筋で見出された正の結果に基づいて、ASTA の推定上の「ミトコンドリア標的」作用について有意な考察を提供した。

Key ingredient: astaxanthin

**Matsumoto M, Hagio M, Inoue R, Mitani T, Yajima M, Hara H, Yajima T. Long-term oral feeding of lutein-fortified milk increases voluntary running distance in rats. PLoS One. 2014 Apr 3;9(4):e93529. doi: 10.1371/journal.pone.0093529.**

- ルテイン強化乳の投与がランニング運動に及ぼす影響を評価するために、ラットモデルを対象に自発的ホイール走行を実施した。4週齢のF344系ラットに絶食4時間後に試験用乳(10 mL/kg)を投与し、同ラットの走行距離を9週間毎日測定した。
- 1週間の総走行距離は、第6週目から試験期間終了時まで、ルテイン補給ラット(ルテイン強化乳投与)で対照ラット(溶媒投与)より有意に増加した。この増加は、ルテイン単独投与ラットでは明らかにならなかった。
- 坐位対照群と比較したルテイン強化乳投与+運動群では、腓腹筋でカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT-1)、総AMP活性化タンパク質キナーゼ(tAMPK)およびリン酸化AMP活性化タンパク質キナーゼ(pAMPK)の有意な含量増加を認め、血液および肝臓におけるトリアシルグリセリドと総コレステロールの減少を伴った。さらに、ルテイン投与マウスにおける血中ルテインレベルは運動による有意な低下を示した。
- これらの結果から、ルテイン強化乳には、自発的ホイール走行を組み合わせた場合の効率的な脂質利用により運動効果を増大させている可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: lutein

## 2009

**Mizuma H, Tanaka M, Nozaki S, Mizuno K, Tahara T, Ataka S, Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kuratsune H, Kajimoto O, Watanabe Y. Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects. Nutr Res. 2009 Mar;29(3):145-50.**

- プラセボを対照として、カロテノイド化合物の一つであるクロセチン、抗酸化剤の一つであるアスコルビン酸がヒトの肉体的疲労に及ぼす影響の比較検討を行った。
- 二重盲検プラセボ対照3wayクロスオーバーデザインの試験で、日本人の健康志願者14人(男性7人、女性7人)が無作為に割り付けられ、クロセチン(15 mg)、アスコルビン酸(3,000 mg)あるいはプラセボの経口投与を8日間受けた。参加者は、疲労を誘発するための肉体的作業として、120分間2回(合計240分間)で運動負荷を固定した自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を受けた。運動試験試験中、負荷開始後30分(30分試験)と負荷終了前30分(210分試験)に、最大速度(MV)で10秒間の非負荷試験を行った。
- 30分試験から210分試験までのMVの変化は、プラセボの投与を受けた男性と比較して、クロセチンの投与を受けた男性で有意に高くなることが明らかになった( $p < 0.05$ )。クロセチンの効果は、男性特異的であった。アスコルビン酸の投与では、男女共に30分試験から210分試験までのMVに変化は認められなかった。
- これらの結果から、クロセチンを毎日投与することによって、男性の肉体的疲労が軽減される可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: crocetin

## 皮膚の栄養と健康 Skin nutrition and health

### 2017

**Komatsu T, Sasaki S, Manabe Y, Hirata T, Sugawara T. Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice. PLoS One. 2017 Feb 7;12(2):e0171178. doi: 10.1371/journal.pone.0171178. eCollection 2017.**

- 主に海産物に存在するカロテノイドのアスタキサンチンは、その抗酸化活性から臨床上的応用可能性がある。本研究で、*Haematococcus pluvialis*由来の食事性アスタキサンチンがUVA照射ヘアレスマウスの皮膚光老化に及ぼす影響について、光老化に関する種々のパラメータの調査から評価した。
- 長波長紫外線(UVA)への慢性曝露後、UVAによって生じる背部皮膚の経表皮水分喪失(TEWL)およびしわ形成の有意な増加が認められた。食事性アスタキサンチンはこれら光老化の特徴を有意に抑制した。表皮におけるリンパ上皮カザール型関連阻害因子、ステロイドスルファターゼ、およびアクアポリン3のmRNA発現が70日間のUVA照射によって有意に増加し、食事性アスタキサンチンがこれらmRNA発現の増加をコントロールに匹敵するレベルまで有意に抑制した。真皮においては、マトリックスメタロプロテアーゼ13のmRNA発現がUVA照射によって増加し、食事性アスタキサンチンによって有意に抑制された。加えて、HPLC-PDAによる分析で、食事性アスタキサンチンが真皮ばかりでなく表皮にも到達することを確認した。
- 得られた結果から、食事性アスタキサンチンが皮膚に蓄積し、UVA照射が表皮のフィラグリン代謝と落屑、および真皮の細胞外基質に及ぼす影響を防止していると思われる。

Key ingredient: astaxanthin

### 2016

**Schwartz S, Frank E, Gierhart D, Simpson P, Frumento R. Zeaxanthin-based dietary supplement and topical serum improve hydration and reduce wrinkle count in female subjects. J Cosmet Dermatol. 2016 Dec;15(4):e13-e20. doi: 10.1111/jocd.12226.**

- 栄養補給および除去食による食生活改善は、皮膚老化の遅延、症状の重症度低減またはある一定の皮膚科学的症状の再発防止の手立てとして、関心のある領域となってきた [Clinical Dermatology vol. 31 (2013) 677-700]。
- フリーラジカルの構成成分(活性酸素種、ROS)または脂質過酸化物質(LOP)は、長期的に酸化ストレスが発生したとき、加速された皮膚老化の原因と進行に關与している。ニュートラシューティカルのような抗酸化剤に關連した療法の利用は皮膚の恒常性回復において特に興味深いものである。
- 抗酸化性カロテノイドのゼアキサンチンは眼や皮膚組織に集中し、UV光曝露と關連したROSの形成を減少させると考えられている。ゼアキサンチン、植物性セラミドおよび植物抽出物を用いた経口および局所用製品(ゼアキサンチン、海藻エキス、ペプチド、ヒアルロン酸)を皮膚の外観と状態の改善のために開発した。
- 被験者を次の3群に割り付けた。スキンフォーミュラ1群[経口用製品単独(ZO-1)]、スキンフォーミュラ2群[経口用製品に局所用製品を併用(ZO-2+ZT)]、コントロール群[プラセボ投与]。
- 試験はウォッシュアウト、ベースライン(ランダム化)、第2週目、第4週目、第6週目、第8週目および第12週目で構成した。測定した主要パラメータは次の通りである。小じわ [fine lines]、深いしわ [deep lines]、しわ総数 [total wrinkles]、しわ重症度 [wrinkle severity]、輝き/皮膚色 [radiance/skin color] (L, a\*, b\*)、変色 [discolorations]、皮膚色素均一性 [skin pigment homogeneity]。
- 31人の被験者が12週間の試験を終了し、試験期間中に有害事象は記録されなかった。ベースライン時の平均脱水スコアからの統計上有意な改善が実薬群の第2週目、第6週目および第8週目に認められた。
- ベースライン時と第4週目のしわ総数のスコアついて、併用実薬群とプラセボ群との間で統計上有意な差が認められた。ベースライン時と第4週目の小じわの数について、両実薬群とプラセボ群との間で統計上有意な差が認められた。ベースライン時と第12週目のしわ重症度の平均値について、両実薬群とプラセボ群との間で統計的有意差が認められた。
- 我々はゼアキサンチンベースのサプリメントと局所用製剤の組み合わせがプラセボと比較して優れた水和作用をもたらすことを明らかにした。その上、経口単独に対して経口と局所の組み合わせはプラセボと比べて小じわおよびしわに關連するパラメータを改善する能力に優れているものの、しわの総数および重症度の低下においてはサプリメント単独が最も有効であることがわかった。

Key ingredient: zeaxanthin

**Juturu V, Bowman JP, Deshpande J. Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016 Oct 7;9:325-332. eCollection 2016.**

- カロテノイドのなかでもとりわけルテインとゼアキサンチン (L/Zi) は青色光を濾過し、高エネルギー源を含む環境因子から皮膚を保護するとされている。これらのカロテノイドにはメラニン産生経路を阻止し、サイトカインを減少させ、また抗酸化物質を増加させる可能性がある。
- 補給期間 12 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験を計画した。軽度から中等度のドライスキンの健常男女 50 人 (年齢 18~45 歳) が試験に参加し、そのうち 46 人の被験者が試験を終了した。被験者のスキントイプは、フィッツパトリック皮膚分類 (Fitzpatrick skin type) で II から IV 型であった。
- 被験者は 1 日 10 mg のルテイン (L) および 2 mg のゼアキサンチン異性体 (Z : RR-ゼアキサンチン, RS(メソ)ゼアキサンチン) (L/Zi) 、またはプラセボいずれかの経口摂取を 12 週間受けた。最小紅斑量および皮膚明度 (skin lightening) (L\*) を Chromameter®により測定した。個々の類型角度 (individual typological angle) (ITA) を計算した。主観的評価も記録した。
- 全体的な皮膚のトーンはプラセボ群と比べて L/Zi 群で有意に改善した ( $p < 0.0237$ )。明度 (L\*) の数値も L/Zi 群で有意に上昇した。最小紅斑量の平均値は補給 12 週間後 L/Zi 群で増加した。L/Zi 補給は ITA を有意に上昇させた。
- L/Zi 補給は皮膚を明るくし、また皮膚の状態を改善すると結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Hiragun M, Hiragun T, Oseto I, Uchida K, Yanase Y, Tanaka A, Okame T, Ishikawa S, Mihara S, Hide M. Oral administration of  $\beta$ -carotene or lycopene prevents atopic dermatitis-like dermatitis in HR-1 mice. J Dermatol. 2016 Oct;43(10):1188-1192. doi: 10.1111/1346-8138.13350.**

- アトピー性皮膚炎 (AD) は慢性再発性の湿疹性皮膚疾患である。一定の患者集団はステロイド外用剤とカルシニューリン阻害剤またはそれらのいずれかによる標準治療に耐性を示し、免疫抑制剤のような全身性の薬物治療を要する。
- 最近、何件かの報告がカロテノイドの抗アレルギー効果に光を当てている。それ故、我々は  $\beta$ -カロテンまたはリコペンの経口投与が低亜鉛・マグネシウム飼料で飼育した HR-1 系ヘアレスマウスの AD 様症状に及ぼす影響を調査した。
- マウスを次の 4 群に割り付けた。(i) Co 群 [標準飼料]、(ii) HR 群 [低亜鉛・マグネシウム飼料]、(iii) HR-C 群 [低亜鉛・マグネシウム +  $\beta$ -カロテン飼料]、(iv) HR-L 群 [低亜鉛・マグネシウム + リコペン飼料]。これらの飼料でマウスを 8 週間飼育した。
- 皮膚炎の重症度について、その外観および組織病理的、血液学的観察の所見から評価した。HR 群のマウスでは臨床的および組織学的に AD 様皮膚炎の発症が認められた。HR-C 群および HR-L 群のマウスにも乾燥症およびしわ状の皮膚の変化が現れたが、それらは HR 群のマウスの症状より軽度であった。組織学的分析から、HR-C 群および HR-L 群の皮膚における表皮肥厚と炎症細胞浸潤は共に HR 群より有意に少ないことが明らかになった。HR-L 群の皮膚における胸腺および活性化制御ケモカインの濃度、ならびに HR-C 群の皮膚における CCL27 の濃度は、それぞれ HR 群のそれらの濃度より有意に低いことが明らかになった。
- 結論として、 $\beta$ -カロテンまたはリコペンの経口投与はマウスモデルにおける T-ヘルパー 2 ケモカインの抑制に伴って AD 様症状を防止した。カロテノイド摂取は AD 患者に有益となる可能性がある。

Key ingredients: thymus and activation regulated chemokine, CCL27, atopic dermatitis,  $\beta$ -carotene, lycopene

**Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: Results from a double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. Br J Dermatol. 2016 Sep 23. doi: 10.1111/bjd.15080. [Epub ahead of print]**

- $\beta$ -カロテンおよびリコペンの経口補給による光防護を示唆する証拠が増えつつある。我々はリコペン豊富トマトに由来する栄養素の複合体 (TNC) およびルテインが UVA/B および UVA1 照射から分子レベルで保護する能力を検討した。
- プラセボ対照二重盲検ランダム化クロスオーバー試験で、TNC、ルテインいずれかを含む 2 種類の実葉群について、ヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1)、細胞間接着分子 1 (ICAM-1) およびマトリックスメタロプロテアーゼ 1 (MMP-1) を含む UVA1 照射誘導性遺伝子発現を減少する能力を評価した。
- 65 人の健康志願者が 4 種類の投与群に割り付けられ、2 週間のウォッシュアウト期間後、別のウォッシュアウト期間を挟んで 12 週間の投与期間を 2 回受けた。志願者はいずれかの実葉から開始し、次にプラセボに切り替えた。逆もまた同様に実施した。各投与期間の開始時と終了時に皮膚へ照射を行い、24 時間後に生検を未処置、UVB/A 照射および UVA1 照射皮膚から採取し、リアルタイム PCR で遺伝子発現を解析した。さらに、血液をウォッシュアウトおよび投与期間後に採取し、カロテノイド評価を実施した。
- TNC は UVA/B に加えて UVA1 によって誘発される HO-1、ICAM-1 および MMP-1 の mRNA のアップレギュレーションを期間とは無関係に完全に抑制した (ANOVA,  $p < 0.05$ )。対照的に、ルテインは第 1 の期間で摂取したときに完全な防御作用をもたらしたが、第 2 の期間では TNC と比べて有意に小さな効果であることが明らかになった。
- これらの遺伝子の酸化ストレス、光線過敏症および光老化の指標としての役割から考えると、これらの結果は TNC とルテインが太陽放射によって誘発される健康被害から保護している可能性のあることを示しているのかもしれない。

Key ingredients: tomato nutrient complex, lutein

## 2013

**Pongcharoen S, Warnissorn P, Lertkajornsri O, Limpeanchob N, Sutteerawattananonda M. Protective effect of silk lutein on ultraviolet B-irradiated human keratinocytes. Biol Res. 2013;46(1):39-45. doi: 10.4067/S0716-97602013000100006.**

- カロテノイドは、有効な抗酸化剤として、ヒトの健康に極めて重要なものとされている。ルテインとゼアキサンチンはヒト網膜に高濃度に存在するカロテノイドで、眼の光防護に関与していることが明らかにされている。ルテインにはまた、紫外線 (UV) によって引き起こされる損傷から皮膚を保護する可能性のあることも明らかにされている。
- 本研究では、カイコ (*Bombyx mori*) の黄繭から抽出したルテインが UVB 照射を受けるヒトケラチン細胞に及ぼす防護効果について検討を行った。シルクルテインと植物由来ルテインの UVB 防護効果を調査するために、ヒトケラチン細胞株及び初代ヒトケラチン細胞を用いた。
- シルクルテインはケラチン細胞に対して細胞毒性を示さないことが明らかになった。UVB 照射に先立って行ったシルクルテインによる処理は細胞生存性と細胞増殖を増大し、アポトーシスを減少することが明らかになった。
- シルクルテインの防護作用は、植物由来ルテインの防護作用よりも優れている可能性がある。また、シルクルテインは、UVB 照射に対するケラチン細胞の保護に有益となる可能性がある。

Key ingredient: silk lutein

**Darvin ME, Sterry W, Lademann J, Patzelt A. Alcohol consumption decreases the protection efficiency of the antioxidant network and increases the risk of sunburn in human skin. Skin Pharmacol Physiol. 2013;26(1):45-51. doi: 10.1159/000343908.**



- 近年、アルコール消費が日焼け、黒色腫、非黒色腫性皮膚癌に関するリスクファクタの一つになることが疫学データにより実証されている。皮膚の抗酸化剤濃度がすでにアルコール消費により低下していれば、紫外線により誘発されるフリーラジカルの適切な中和化は行われぬという仮説を立てた。
- この仮説に基づき、6 人男性志願者を対象に、アルコールあるいはアルコールとオレンジジュースの消費前後に皮膚のカロテノイド濃度と最小紅斑量 (MED) の測定を行った。
- 結果から、アルコール消費後に皮膚のカロテノイド濃度と MED の有意な減少が認められたが、アルコールとオレンジジュースの組合せでは、消費後に有意な減少が認められないことが明らかになった。

Key ingredient: carotenoid concentration

**Rühl R. Non-pro-vitamin A and pro-vitamin A carotenoids in atopy development. Int Arch Allergy Immunol. 2013;161(2):99-115. doi: 10.1159/000345958.**

- カロテノイドはヒトの食事における重要な誘導体で、ヒト生体内に高濃度存在することが明らかにされている。種々のカロテノイドはまた、ヒトの母乳にも存在し、母乳栄養児に移行する。母乳栄養の代替として乳児用調製粉乳による補給があるが、これらの調製粉乳には限られた種類のカロテノイドしか含まれていない。
- ここで我々が投げかけた疑問は、「特に小児の発達とアトピーの発症に重点を置いたヒトの栄養における種々のカロテノイドの機能とは何か」である。本総説では、最も重要な非プロビタミン A 及びプロビタミン A カロテノイド (α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、レチノイド) の作用機構について考察を行った。
- 要約すると、カロテノイドのなかでも特にリコペンとの組合せが極めて重要と思われる、また、β-カロテンの乳児用調製粉乳への限定的利用は、皮膚、肺、免疫担当細胞のような種々の標的器官で媒介されるアトピーの発現率上昇を減弱する可能性がある。
- アトピー発症時の種々の器官における様々なステージで、各種カロテノイドの新規生物活性代謝物を測定することが、アトピー発症に及ぼすカロテノイドの潜在的な重要性を理解する鍵となる可能性があるという我々の結論付け。

Key ingredients: retinoids, α-carotene, β-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

**2012**

**Stahl W, Sies H. β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr. 2012 Nov;96(5):1179S-84S. doi: 10.3945/ajcn.112.034819.**

- 太陽光が及ぼす皮膚の損傷に対する保護について、栄養学的手段から検討がなされてきている。同様に、フィトケミカルの皮膚への局所応用に関する研究も行われている。本レビューでは、フィトケミカルのヒトにおける栄養学的局面、すなわち、食事性カロテノイドの皮膚への供給とその保護に果たす役割に焦点を合わせている。
- カロテノイド豊富食あるいはサプリメントのいずれかの形態で供給された β-カロテンあるいはリコペンについて、それらの保護作用がヒト介入試験で実証されている。曝露対象になった組織において、光は原発性及び続発性光酸化過程を誘発することが明らかにされている。
- 活性酸素種の捕捉は、カロテノイドの保護活性の基礎をなす作用機構の一つと考えられている。しかしながら、食品には多数の成分からなる複雑な混合物が含まれているため、他の構成要素もまた、認められた活性に寄与している可能性がある。
- 適切な構造を有する分子は UV 光を吸収し、細胞標的の直接的な損傷を防いでいる。フィトエンとフィトフルエンはの高度不飽和カロテノイドの前駆分子で、種々の野菜・果物に存在が認められる。これらの吸収スペクトルはそれぞれ UVB 域と UVA 域をカバーすることから、カロテノイド豊富食品の光保護作用に寄与している可能性がある。皮膚の生理学的ターンオーバーゆえ、保護効果が現われるまでには数週間を要する。
- 日焼け止指数に関しては、β-カロテンやリコペンのような個々の食事性成分による光防護は、局所サンスクリーン剤の使用で得られるレベルよりもかなり低いとされている。しかしながら、抗酸化微量栄養素の皮膚への適正補給は、UV 照射に対する基底層の防御増強、長期的な保護の支援、皮膚の健康と外観の維持への寄与をもたらしてくれる。

Key ingredients: β-carotene, lycopene

**Shimoda H, Shan SJ, Tanaka J, Maoka T. β-Cryptoxanthin suppresses UVB-induced melanogenesis in mouse: involvement of the inhibition of prostaglandin E(2) and melanocyte-stimulating hormone pathways. J Pharm Pharmacol. 2012 Aug;64(8):1165-76. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01495.x.**

- β-クリプトキサンチン (β-CPX) は、柑橘系植物の果実に広く含まれているカロテノイドの一つである。我々は、マウス皮膚を対象に、β-CPX が UVB 誘発性色素沈着とメラニン産生に関連する mRNA 発現に及ぼす影響について検討を行った。さらに、メラニン形成分子の変化について、プロスタグランジン (PG) E2、メラニン細胞刺激ホルモン (MSH)、エンドセリン (ET) -1 により刺激された培養メラニン細胞で検討を行った。
- マウスに UVB を照射し、β-CPX を 14 日間経口投与した (0.1、1、10 mg/kg)。皮膚の色の変化と顕微鏡観察により色素沈着の評価を行った。全 RNA を皮膚から採取し、メラニン形成 mRNA の発現を RT-PCR 法により評価した。細胞培養試験で、ヒトメラニン細胞を β-CPX とメラニン形成刺激剤 (PGE2、MSH、ET-1) で 6~10 日間培養し、メラニン含量、メラニン細胞の樹状突起性状、メラニン形成 mRNA、cAMP 応答エレメント結合タンパク質 (CREB) のリン酸化を評価した。
- β-CPX (10 mg/kg) により、皮膚の色素沈着とシクロオキシゲナーゼ 2、ET-1 受容体、低親和性ニューロトロフィン受容体、PGE2 受容体 (EP1)、メラノコルチン 1 受容体 (MC1R)、チロシナーゼ (Tyr)、チロシナーゼ関連タンパク質 (Tyrrp) 1 及び小眼球症関連転写因子の mRNA 発現が有意に抑制された。PGE2、MSH、ET-1 によって誘発されるメラニン産生が β-CPX (10 µg/ml) によって抑制された。PGE2 刺激メラニン細胞では、EP-1、Tyr、Tyrrp1 の mRNA 発現と CREB タンパク質のリン酸化が抑制された。ET-1 刺激細胞では、CREB タンパク質発現のみが抑制された。MSH 誘発細胞では、MC1R と Tyrrp1 の mRNA 発現、CREB のタンパク質発現が抑制された。
- β-CPX の経口投与により、UVB 誘発性メラニン産生が抑制されることが明らかになった。メラニン形成酵素、メラニン形成刺激因子の受容体、CREB の発現とリン酸化がその機構に関与していると考えられる。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

**Scarmo S, Heneberg K, Peracchio H, Cartmel B, Lin H, Ermakov IV, Gellermann W, Bernstein PS, Duffy VB, Mayne ST. Skin carotenoid status measured by resonance Raman spectroscopy as a biomarker of fruit and vegetable intake in preschool children. Eur J Clin Nutr. 2012 May;66(5):555-60. doi: 10.1038/ejcn.2012.31.**

- 児童における栄養評価は困難とされており、摂取に関する客観的なバイオマーカーを開発する必要性が提案されている。共鳴ラマン分光法 (RRS) は、野菜・果物の摂取のバイオマーカーとして皮膚のカロテノイドの状態を評価する非侵襲的で有効な方法である。本研究の目的は、就学前の児童を対象とした RRS 使用の実行可能性を調べ、皮膚のカロテノイド状態の個体間変動について説明し、同集団におけるバイオマーカーに関連した因子を特定することにある。
- 米国コネチカット州の都市部に居住する経済的に恵まれない未就学児童 381 人を対象に横断的研究を実施した。全体のうち、85.5%が非ヒスパニック系黒人かヒスパニック・ラテン系、年齢別・性別 BMI 値で 14.1%が肥満、16.9%が過体重であった。児童の手掌皮膚のカロテノイド状態を RRS によって評価した。野菜・果物の摂取状況を両親・保護者が回答した食物摂取頻度と嗜好に関する簡単なアンケート調査によって評価した。



- 個人間の RRS 値の変動についてはほぼ正常な分布が認められた。多重回帰分析の結果、RRS で測定したカロテノイド状態の高値は、野菜・果物の消費量 ( $p=0.02$ )、野菜・果物の嗜好度 ( $p<0.01$ ) と正の関連にあることが明らかになった。低カロテノイド状態は年少児童で認められた。US Supplemental Nutrition Assistance Program に参加しているこれらの児童は肥満度が高かった ( $p<0.05$ )。若齢児童の集団を対象に RRS で評価した皮膚のカロテノイドに広範囲の変動が認められた。保護者によって報告された野菜・果物の摂取状況及び何種類かの人口統計学的因子は、RRS で測定した皮膚のカロテノイドの状態と有意な関連を示した。
- 管理された介入における応答評価を含む児童における本バイオマーカーの更なる開発を我々は推奨する。

Key ingredients: skin carotenoids

**Uragami C, Yamashita E, Gall A, Robert B, Hashimoto H. Application of resonance raman microscopy to *in vivo* carotenoid. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):53-6.**

- 最近、アスタキサンチンの抗酸化活性の高さに多大な関心が寄せられている。このカロテノイドの抗酸化活性の一つに抗光老化作用がある。我々はとりわけこの点について着目してきた。抗光老化活性は真皮内で機能を果たしているはずである。本研究の目的は、皮膚外側表面に塗布したアスタキサンチンが通過して、実際に真皮に到達するという事実を見出すことにある。
- ラット皮膚外側表面にアスタキサンチンを塗布したサンプルに共鳴 Raman 顕微鏡法を応用した。アスタキサンチンはその分子構造の特徴を示すユニークな Raman スペクトルを生じた。その結果、この分光計測にかけたラット皮膚領域内におけるアスタキサンチンの有無を容易に特定することができた。アスタキサンチンの共鳴 Raman 散乱を調べるために 532 nm のレーザー光を用いた。アスタキサンチンは、1,508、1,145、993  $\text{cm}^{-1}$  で 3 種類の強力な Raman 線を示した。これら 3 種類の Raman 線は、それぞれ、C=C 伸縮、C-C 伸縮、C-CH<sub>3</sub> 面内ロッピング振動モードに起因している。
- 我々は約 500 nm で空間分解能を有する共焦点 Raman 顕微鏡を構築した。ラット皮膚におけるアスタキサンチン分布を測定するために、同カロテノイドの Raman スペクトルに関する三次元マッピングを行った。

Key ingredients: vitamin A, carotenoids

**Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. J Invest Dermatol. 2012 Jun;132(6):1573-82. doi: 10.1038/jid.2012.21.**

- ビタミン A とカロテノイドの摂取はメラノーマに対して化学予防的利益をもたらす可能性が臨床検査データから示唆されているが、その関連性を調査した疫学研究からは矛盾する結果が得られている。
- 西ワシントンの VITamins And Lifestyle (VITAL) コホート研究に参加した 69,635 人の男女を対象に、食事及びサプリメント由来のビタミン A とカロテノイドの摂取がメラノーマリスクと関連があるかを調査した。平均で 5.84 年の追跡期間の後、566 例のメラノーマ発症例が確認された。メラノーマのリスクファクターに関して補正を行った後、食事及びサプリメント由来の総ビタミン A とカロテノイドの摂取と関連するメラノーマリスクのハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を推定するために Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。
- ベースライン時におけるレチノール単独サプリメントの使用は、メラノーマリスクの有意な低下と関連のあることが明らかになった (HR: 0.60; 95% CI: 0.41~0.89)。また、高用量 (> 1,200  $\mu\text{g}/\text{日}$ ) のレチノールサプリメントの利用者は、非利用者と比較してメラノーマリスクの低下と関連のあることも明らかになった (HR: 0.74; 95% CI: 0.55~1.00)。メラノーマリスク低下は、日光曝露した解剖学的部位で最も顕著であった。食事由来のビタミン A あるいはカロテノイド、あるいはその総摂取量とメラノーマリスクの間には関連性が認められなかった。
- レチノールのサプリメントテーションには、女性のメラノーマにおいて予防的な役割を担っている可能性がある。

Key ingredients: vitamin A, carotenoids

**Ermakov IV, Gellermann W. Dermal carotenoid measurements via pressure mediated reflection spectroscopy. J Biophotonics. 2012 Jul;5(7):559-70. doi: 10.1002/jbio.201100122.**

- ヒトの生体皮膚におけるカロテノイド系抗酸化物質の定量的検出のための反射に基づいた方法について述べたい。
- 対象となる皮膚組織の部位に 350~850 nm のスペクトル領域を持つ広帯域白色光を照射し、拡散した反射光の分光組成をリアルタイムで分析する。照射した組織ボリュームから一時的な血液搾取を行うために局所的圧力をかける。この方法で、オキシヘモグロビンが反射スペクトルに及ぼす影響は効率的に減少する。短時間の光学的除去後、カロテノイド吸収は 460~500 nm のスペクトル窓で容易に識別できるようになり、その光学濃度を正確に計算することが可能となる。
- 我々の経験的方法論からもたらされた皮膚カロテノイド濃度の非侵襲性の迅速測定は、カロテノイドを含有する天然由来の食事あるいはカロテノイド補給した食事に応じた皮膚のカロテノイド濃度を経時的に観察するために利用することが可能であり、臨床あるいはフィールドセッティングにおける応用にも容易に適応できる方法である。

Key ingredients: skin carotenoids

**Vierck HB, Darvin ME, Lademann J, Reißhauer A, Baack A, Sterry W, Patzelt A. The influence of endurance exercise on the antioxidative status of human skin. Eur J Appl Physiol. 2012 Sep;112(9):3361-7.**

- 酸化ストレスは様々な病気に関与していると考えられている。ヒトの諸器官には、保護を目的とした、ラジカル捕捉剤として機能する一連の抗酸化物質の存在が認められる。フリーラジカルの中和の結果、抗酸化物質が破壊される。それ故、抗酸化物質の分解はフリーラジカル生成測定の間接的なパラメータとして利用することができる。身体運動もまた酸化ストレスを誘発することから、本研究では抗酸化物質の測定、より正確には、異なるスポーツ (2 種類の異なる運動強度によるサイクリングとランニング) 実施中の男性志願者の皮膚におけるカロテノイド濃度を共鳴ラマン分光法によって測定することを目的とした。
- 運動強度が中等度と高度のサイクリングとランニングにより皮膚のカロテノイド濃度が低下する一方、両スポーツの訓練法、また両方の練習強度ともに結果は同様であることが研究から明らかになった。一定の閾値を超えるた身体運動は、抗酸化剤濃度低下と関連した酸化ストレスも皮膚にもたらすと結論付けることができる。これにより皮膚の第一線における防衛の機能障害が生じ、日光曝露 (例、屋外で行う運動トレーニング) によって誘発される損傷リスクの上昇を招く原因となる。
- それでもなお、中等度の負荷がかかる一般的なスポーツがとりわけ心血管疾患や代謝性疾患に関連したヒトの健康に圧倒的な正の効果と及ぼすことを強調せざるおえない。

Key ingredients: carotenoids

**Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):43-7.**

- 2 件のヒト臨床試験を実施した。1 件は、30 人の健康女性被験者を対象とした 8 週間の非盲検非対照試験である。アスタキサンチン 6 mg/日の経口補給と 2 ml (78.9  $\mu\text{M}$  溶液) /日の局所投与の併用により有意な改善が認められた。微細藻類 *Haematococcus pluvialis* に由来するアスタキサンチンは、皮膚のしわ (8 週目の目尻のしわ、「カラスの足跡」)、しみの大きさ (8 週目の頬)、弾性 (8 週目のカラスの足跡)、皮膚テクスチャー (4 週目の頬)、角質細胞層の含水量 (乾燥肌の被験者 10 人における 8 週目の頬)、および角質細胞の状態 (8 週目の頬) を改善することが明らかになった。*H. pluvialis* 由来アスタキサンチンは、

経口補給と局所療法の併用により、角質細胞層、表皮、基底層および真皮のような層のすべてにおいて皮膚の状態を改善する可能性が示唆された。

- もう 1 件は、36 人の健康男性被験者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。カラスの足跡（目尻のしわ）および弾性ならびに経表皮水分喪失（TEWL）はアスタキサンチン 6 mg/日（前回の試験と同用量）補給後に改善した。チークゾーンの含水量および皮脂量は改善に向かう強い傾向が認められた。
- これらの結果から、*Haematococcus pluvialis* 由来アスタキサンチンは女性のみならず男性においても皮膚の状態を改善する可能性のあることが示唆される。

Key ingredient: *Haematococcus pluvialis*-derived astaxanthin

## 2011

### Lima X, Kimball A. Skin carotenoid levels in adult patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug;25(8):945-9.

- 乾癬は炎症性疾患の一つであり、皮膚のみならず肥満や栄養欠乏のように全身に影響を及ぼす可能性のあることも知られている。皮膚を含むヒトの組織に存在するカロテノイド類には、抗酸化特性に加えてプロビタミン A 効果を有するものがある。本研究の目的は、乾癬が皮膚に存在するカロテノイドのレベル低下と関係があるか判定することにある。
- 本横断研究に乾癬を認める 44 人の患者と乾癬を認めない 72 人の患者の参加を募り、これら患者の手掌皮膚のカロテノイドレベルを測定した。乾癬とカロテノイドレベルの関係を評価し（主要目的）、さらに疾患の重症度がカロテノイドレベルと関連しているか判断するために（二次目的）線形回帰モデルを用いた。潜在的な交絡因子には、人口統計学的因子、喫煙状況、BMI、複合ビタミン剤の摂取を含めた。
- 乾癬を認める群と認めない群におけるカロテノイドレベルの平均はそれぞれ 22 099 と 29 180 であった。また、乾癬の存在は単変量解析と多変量解析の両方でカロテノイドレベルの低下と有意な関連のあることが明らかになった（ $p < 0.05$ ）。乾癬群における乾癬面積と乾癬の重症度指数はカロテノイドレベルとの有意な関連性が認められなかった（ $p = 0.07$ ）。
- 結論として、乾癬を認める患者では、そうでない患者と比較して皮膚のカロテノイドレベルが低下すると考えられる。

Key ingredients: carotenoids

## 2010

### Scarmo S, Cartmel B, Lin H, Leffell DJ, Welch E, Bhosale P, Bernstein PS, Mayne ST. Significant correlations of dermal total carotenoids and dermal lycopene with their respective plasma levels in healthy adults. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Dec 1;504(1):34-9.

- 皮膚中に存在するカロテノイドは UV 照射に対する光防護に一定の役割を果たしていることが知られている。我々は健康人（ $n = 27$ ）を対象に皮膚生検を行い、HPLC で測定した総カロテノイド含量及び個々のカロテノイド含量のペアワイズ相関分析用に血液試料を採取した。
- 炭化水素カロテノイド（hydrocarbon carotenoids）のリコペンと  $\beta$ -カロテンが皮膚と血漿両方におけるカロテノイド類の大部分を構成し、また皮膚にはこれらのカロテノイドが血漿と比べて幾分豊富に含まれていることが明らかになった。monohydroxycarotenoid である  $\beta$ -クリプトキサンチンは、皮膚、血漿とも同様の割合で存在が認められた。対照的に dihydroxycarotenoids であるルテインとゼアキサンチンは、絶対的にも、相対的にも、ヒトの皮膚におけるレベルのほうが血漿中のレベルより低いことが明らかになった。皮膚と血漿中の総カロテノイドには有意な相関関係が認められた（ $r = 0.53$ ,  $p < 0.01$ ）。
- ヒトの皮膚にはリコペンと  $\beta$ -カロテンのほうがルテインやゼアキサンチンよりも相対的に豊富に存在し、ヒト皮膚の光防護における炭化水素カロテノイドの特定の機能が反映されている可能性のあることが得られた所見から示唆される。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene

### Mayne ST, Cartmel B, Scarmo S, Lin H, Leffell DJ, Welch E, Ermakov I, Bhosale P, Bernstein PS, Gellermann W. Noninvasive assessment of dermal carotenoids as a biomarker of fruit and vegetable intake? *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):794-800.

- 共鳴 Raman 分光法（RRS）は、ヒトの皮膚における非侵襲的なカロテノイド計測に実行可能な方法であることが提案されている。しかしながら、RRS による皮膚カロテノイドの測定値をバイオマーカーとして用いるようにする前に、被験者内、被験者間の変動と妥当性に関するデータが必要となる。本研究の目的は、RRS によるヒト皮膚中の総カロテノイドとリコペンの測定値に関する再現性と妥当性を評価することにある。
- 研究 1 では、種々の皮膚色素沈着を認める男女 74 人を募った。（季節的変動を最大化するために）ベースライン時、1 週間後、2 週間後、1 か月後、3 か月後、6 か月後に RRS を用いて手掌、内腕、外腕の測定値を求めた。RRS 装置には、総カロテノイド評価用に 488 nm、またリコペン評価用には 514 nm の可視光を用いた。再現性については、クラス内相関係数（ICC）を用いて評価を行った。研究 2 では、28 人の被験者を募り、食事由来のカロテノイド摂取の評価、HPLC 分析用の採血、皮膚のカロテノイド状態評価のために RRS 測定、HPLC で評価した皮膚カロテノイドと共に皮膚生検（3 mm バンチ生検）を行った。
- 時間を超えた総カロテノイドの ICC は 0.97（手掌）、0.95（内腕）、0.93（外腕）であった。RRS で評価した皮膚中の総カロテノイドは、皮膚生検の HPLC で評価した皮膚中の総カロテノイドと有意な相関を示した（ $r = 0.66$ ,  $p = 0.0001$ ）。同様に、RRS で評価したリコペンも皮膚生検の HPLC で評価したリコペンと有意な相関を示した（ $r = 0.74$ ,  $p < 0.0001$ ）。
- RRS は、栄養と健康状態の研究用のバイオマーカーとして皮膚のカロテノイドを非侵襲的に評価するための実行可能で妥当な方法と結論付けられる。

Key ingredients: carotenoids, lycopene

### Suganuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2010 May;58(2):136-42.

- UVA 照射の皮膚への反復曝露はしわの発生よりもたるみを顕在化する頻度のほうが高く、主としてマトリックスメタロプロテアーゼ 1（MMP-1）と皮膚線維芽細胞エラスターゼ（SFE）/ 中性エンドペプチダーゼ（NEP）の発現をそれぞれアップレギュレートする生化学的機構に起因している。
- 本研究では、強力な抗酸化剤の一つであるアスタキサンチン（AX）が培養ヒト皮膚線維芽細胞の UVA 処理による MMP-1 と SFE の誘導に及ぼす影響について検討を行った。それらの影響について、リアルタイム RT-PCR 法、ウエスタンブロット分析、酵素活性分析によって評価を行った。
- UVA 照射は MMP-1 や SFE/NEP（より少ない程度に）の遺伝子発現における顕著な増加を誘発する。続いて、それらのタンパク質と酵素活性のレベルが個々に上昇する。
- UVA 曝露直後に 4~8  $\mu$ M 濃度の AX を添加すると、遺伝子、タンパク質、活性のレベルで UVA によって誘発される MMP-1 と SFE/NEP の発現が顕著に減弱するが、UVA 刺激と後続の AX による抑制はともに SFE/NEP より MMP-1 で強かった。UVA によって誘発されるサイトカイン放出の分析から、試験したサイトカインのうち IL-6 の分泌のみを顕著に刺激し、また AX は IL-6 分泌のみを顕著に減少することが明らかになった。
- AX の異なる有効濃度に基づいて、AX によって誘発される抑制効果をもたらす主要な作用機序は、活性酸素種指向性シグナル伝達カスケードの UVA 作用の阻害に依存するものであり、IL-6 仲介性シグナル伝達カスケードの妨害に依存するものではないことをこれらの所見は示している。
- AX はたるみやしわのような UVA が誘発する皮膚光老化に対する防護に有益な作用をもたらす可能性のあることが本研究から推測される。

Key ingredient: astaxanthin

**Blume-Peytavi U, Rolland A, Darvin ME, Constable A, Pineau I, Voit C, Zappel K, Schäfer-Hesterberg G, Meinke M, Clavez RL, Sterry W, Lademann J. Cutaneous lycopene and beta-carotene levels measured by resonance Raman spectroscopy: high reliability and sensitivity to oral lycopene deprivation and supplementation. Eur J Pharm Biopharm. 2009 Sep;73(1):187-94.**

- 自然界に存在する親油性の微量栄養素であるカロテノイドは、フリーラジカルが誘発する損傷からの防御と関連した抗酸化活性を有している。皮膚中のリコペンとβ-カロテンの濃度を測定し、経口投与した lactolycopene のヒト皮膚・血漿における分布をモニターする革新的な非侵襲的な方法について検討を行うのが本研究の目的である。
- 25 人の志願者を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を計画した。(試験開始前の 4 週間から試験終了時まで) リコペン非含有食の条件下に置かれた志願者は、lactolycopene あるいはプラセボいずれかの摂取を 12 週間受けた。リコペンとβ-カロテンの皮膚及び血漿中の濃度をそれぞれラマン分光計と HPLC によって毎月モニターした。
- 共鳴ラマン分光法でモニターした皮膚中のリコペン、β-カロテン濃度の信頼性の高いことが明らかになった。調査を行った部位とは無関係に皮膚中の濃度はリコペン非含有条件と経口のサプリメントに感受性を示し、中でも前頭部で血漿リコペンの変動と最も密接な相関のあることが明らかになった。血漿、皮膚中のリコペン濃度は共に lactolycopene の経口摂取に対して感受性を示した。興味深いことに、β-カロテンについても皮膚中の濃度が感受性を示すことが明らかになった。
- 従って、リコペンの経口補給は結果としてヒトの皮膚におけるβ-カロテンの増加につながった。このことはおそらく、フリーラジカルに対する自然の防御による保護連鎖として、カロテノイドが皮膚中で作用していると言う事実によるものと考えられる。

Key ingredients: β-carotene, lycopene

**Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas: results of a large prospective cohort study. Arch Dermatol. 2009 Aug;145(8):879-82.**

- Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SUVIMAX) 試験から、栄養的に適切な用量の抗酸化サプリメント投与群に無作為割り付けられた女性のメラノーマ罹患リスクが4倍に上昇することが最近報告された。このデータを踏まえ、抗酸化サプリメントの使用がメラノーマ罹患リスクと関連するかどうかを調査した。
- ワシントン州西部の地域住民をベースにしたプロスペクティブ試験 [Vitamins and Lifestyle (VITAL) コホート] を実施した。参加者は (1) 過去 10 年間にセレンウムとβ-カロテンを含む総合ビタミン剤及び抗酸化サプリメントの摂取、(2) ベースライン時の質問表にメラノーマリスク因子の 2 項目について自己報告した合計 69671 名の男女で、Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 癌登録データベースとの連携によって同定されたメラノーマの発生事例を主要評価項目とした。総合ビタミン剤、セレンウムサプリメント及びβ-カロテンサプリメントの使用について、コックス比例ハザード回帰モデルを使用して多変量相対リスク (RR) と 95% 信頼区間 (CI) を推定した。
- メラノーマリスク因子について調整を行った後では、総合ビタミン剤使用とメラノーマリスクとの間に女性 (RR : 1.14 ; 95% CI : 0.78~1.66) または男性 (RR : 1.09 ; 95% CI : 0.83~1.43) で有意な関連は検出されなかった。さらに、SUVIMAX 試験の場合と同程度の用量で使用したβ-カロテンサプリメント (RR : 0.87 ; 95% CI : 0.48~1.56) またはセレンウムサプリメント (RR : 0.98 ; 95% CI : 0.69~1.41) に関連するメラノーマリスクの上昇は観察されなかった。
- 結論として、栄養上適切な用量で抗酸化物質を摂取してもメラノーマリスクは上昇しないと考えられる。

Key ingredients: β-carotene, selenium

**Heo SJ, Jeon YJ. Protective effect of fucoxanthin isolated from Sargassum siliquastrum on UV-B induced cell damage. J Photochem Photobiol B. 2009 May 4;95(2):101-7.**

- フコキサンチンはヨレモク (Sargassum siliquastrum) から単離されるカロテノイドで、海藻類における主要な活性化合物の一つと考えられている。2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA)、3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 及びコメットアッセイを用いて、ヒト線維芽細胞における UV-B 誘発性細胞損傷にフコキサンチンが及ぼす保護効果を本研究で調査し、確認した。
- UV-B 照射への曝露によって発生する細胞内活性酸素種 (ROS) が種々の濃度のフコキサンチンの添加により有意に減少した。細胞生存率はフコキサンチンで前処理した細胞で上昇を示し、100 μM で約 81.47% に達した。また、細胞損傷の抑制効果は用量依存性であった。さらに、フコキサンチンの保護特性は Hoechst 33342/PI 染色によって証明された。
- 以上の研究結果から、UV-B 照射によって誘発される酸化ストレスに対するフコキサンチンの防御能が明らかになり、抗酸化目的ひいてはコスメシューティカル分野への応用可能性が考えられそうである。

Key ingredient: fucoxanthin

**van der Pols JC, Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC. Serum antioxidants and skin cancer risk: an 8-year community-based follow-up study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Apr;18(4):1167-73.**

- 抗酸化栄養素は太陽光が発する紫外線によって引き起される皮膚損傷の予防に役立つ可能性があるが、そのような栄養素の血清濃度が皮膚癌リスクに影響するかは不明である。
- オーストラリアの地域社会から無作為抽出した成人 485 人のサブサンプルにおける抗酸化栄養素の血清濃度と皮膚の基底細胞癌 (BCC)、扁平細胞癌 (SCC) の発生率 (ヒト、腫瘍ベース) との間の関連性を調査する前向き研究を実施した。参加者を 1996 年に測定した血清中のカロテノイド、α-トコフェロール、セレンウムの濃度に従って分類した 3 群に割り付け、発生した腫瘍と組織学的に確認された BCC と SCC の腫瘍を 2004 年まで監視した。
- ベースライン時のカロテノイドあるいはα-トコフェロールの血清濃度と BCC あるいは SCC の発生率との間に関連性は認められなかったが、ベースライン時の血清セレンウム濃度は BCC、SCC 両方の腫瘍発生率と強い逆相関関係を示すことが明らかになった。ベースライン時の血清セレンウム濃度が最も低い参加者と比較して (0.4~1.0 μmol/L)、血清セレンウム濃度が最も高い参加者で BCC (多変量調整相対危険度: 0.43; 95% CI: 0.21~0.86; p=0.02) と SCC (多変量調整相対危険度: 0.36; 95% CI: 0.15~0.82; p=0.02) の腫瘍発生率の低下が認められた。
- 血清セレンウム濃度の相対的高値は、その後の BCC、SCC 両方の約 60% の腫瘍発生率低下と関連を示した一方、カロテノイドあるいはα-トコフェロールの血清濃度はその後の皮膚癌発生率との関連が認められなかった。血清セレンウム濃度と皮膚の SCC の間に潜在的な U 字型の相関について確認する必要があるであろう。

Key ingredient: selenium

**Roberts RL, Green J, Lewis B. Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. Clin Dermatol. 2009 Mar-Apr;27(2):195-201.**

- 自然界に存在する何百種類ものカロテノイドのうち、人体で存在が認められているカロテノイドは 20 種類に満たない。これらのカロテノイドは、ヒトが摂取する食品あるいは栄養補助食品を経由して体内に存在を示す。体内でこのようなカロテノイドは合成されない。
- 人体で存在が認められているカロテノイドのうち、ルテイン及びそれと共存する異性体のゼアキサンチンだけが、水晶体によって集光される部位すなわち黄斑部に存在している。

- ルテインとゼアキサンチンは、網膜におけるこのような部位を攻撃する光が引き起す損傷に対して顕著な保護作用を及ぼしている可能性があることを多数の研究が明らかにしている。
- 眼の組織に存在するルテインとゼアキサンチンは可視光線のうち高エネルギーの波長をフィルタリングし、活性酸素種とそれに続くフリーラジカルの生成から防御するために抗酸化剤として作用することが明らかにされている。
- ルテインとゼアキサンチンは皮膚にも存在することがヒトを対象とした研究で実証されている。また、動物実験から、光のなかでもとりわけ紫外波長に対する顕著な作用を示す証拠が得られている。ヒトの皮膚においてこれらのカロテノイドがもたらす保護効果については最近まで殆ど知られていない。
- ルテインとゼアキサンチンがヒトの眼と皮膚に及ぼす影響に関連した科学文献について再考を行いたい。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H, Stahl W. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol.* 2009 Mar;18(3):222-31.**

- ヒトにおける全身性の光防護にカロテノイドが利用されている。カロテノイドがもたらす光防護作用の根底をなすメカニズムに関連して、カロテノイドによる UVA 損傷の調節について比較を行った。
- ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) を中等度線量の UVA に曝露すると、アポトーシス刺激、活性酸素種とチオバルビツール酸反応性物質のレベル上昇、抗酸化酵素の活性低下、膜損傷促進、heme oxygenase-1 (HO-1) 発現誘発が認められる。UVA への曝露 24 時間前にアスタキサンチン (AX)、カンタキサンチン (CX)、β-カロテン (BC) のようなカロテノイドを HDF に添加した。
- AX は明らかな光防護作用を示し、上述の UVA が誘発する全ての変化を顕著に緩和した。BC は UVA 誘発性のカタラーゼ、スーパーオキシジスムターゼの活性低下を部分的に阻止しただけで、膜損傷を増加し、HO-1 発現を刺激した。さらに BC は、UVA 照射後カスパーゼ-3 活性を用量依存性に誘発した。一方 CX は、増加を示した HO-1 発現以外は、酸化的損傷に影響を及ぼさなかった。線維芽細胞による AX の取込みは、他の 2 種類のカロテノイドよりも多かった。線維芽細胞におけるこれら 3 種類の化合物の光安定性は、AX > CX >> BC の順であった。
- 得られたデータから、含酸素カロテノイド (キサントフィルカロテノイド) の AX は細胞培養中の光酸化による変化に対して優れた予防的効果を発揮することが明らかになった。

Key ingredients: β-carotene, astaxanthin, canthaxanthin

**2008**

**Köpcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene--a meta-analysis. *Photochem Photobiol.* 2008 Mar-Apr;84(2):284-8.**

- 太陽光が引き起す皮膚の損傷に対する栄養面からの防御が一般の人々に支持されるようになったが、その有効性については議論の余地がある。本メタ分析では、食事性 β-カロテンの日焼けに対する防御を調査目的としたヒトの補給試験に関する既存文献を総合的に再検討した。
- 2007 年 6 月までに発表された文献のレビューを PubMed, ISI Web of Science, EBM Cochrane library にて行い、日焼けに対する防御における β-カロテンの有効性を評価した研究を合計で 7 件特定した。標準化されたデータ収集プロトコルを用いて、これらの研究からデータを抽出した。
- 続いてメタ分析を行った結果、1) β-カロテンの補給は日焼けに対して防御作用を及ぼし、2) 試験期間はその効果の程度に著しい影響を及ぼすことが明らかになった。
- 回帰プロット分析の結果、保護効果を期待するには最短で 10 週間の補給期間を要し、補給期間が 1 カ月増すごとに平均 0.5 の標準偏差で保護効果が増加することが明らかになった。従って、食事性 β-カロテンのヒトへの補給は、日焼けに対して時間依存性に保護効果をもたらしている。

Key ingredient: β-carotene

**2007**

**Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, van der Pols JC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. *Eur J Cancer.* 2007 Dec;43(18):2707-16.**

- 抗酸化栄養素の摂取と皮膚の基底細胞癌 (BCC) と扁平上皮癌 (SCC) のリスクとの関連について調査するためにオーストラリアの地域社会から無作為に選択した 1,001 人の成人を対象に前向き研究を実施した。抗酸化物質の摂取量の推定を 1996 年に行った。発生例、組織学的に確認された BCC と SCC は 1996 年から 2004 年まで記録した。
- 食事性のルテインとゼアキサンチンの高摂取量はベースライン時に皮膚癌の既往歴のあったヒトにおける SCC の発生低下と関連が認められた (最高三分位と最低三分位の比較において多変数で調整した相対危険度 (RR): 0.47; 95%信頼区間 (CI): 0.25~0.89; 傾向に対する p=0.02)。ベースライン時に皮膚癌の既往歴のなかったヒトでは、BCC の発生が食品とサプリメントに由来するビタミン C、E の摂取と正の相関を示した (それぞれ、RR: 3.1; 95% CI: 1.1~8.6; p=0.03, RR: 2.6; 95% CI: 1.1~6.3; p=0.02)。ベースライン時に皮膚癌を認めるヒトでは、β-カロテン (多変数で調整した RR: 2.2; 95% CI: 1.2~4.1) とビタミン E (多変数で調整した RR: 2.1; 95% CI: 1.1~3.9) の第 2 三分位における食事摂取量が BCC のリスク上昇と関連していたが、傾向は認められなかった。同様の結果は BCC の特定の既往歴のあるヒトでも観察された。
- これらのデータは、抗酸化栄養素の摂取量と SCC の関連が BCC の場合と比較して全く異なっていることを示唆し、これらの異なる因果経路を示す他の証拠と一致することが明らかになった。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin C, vitamin E

**Astner S, Wu A, Chen J, Philips N, Rius-Diaz F, Parrado C, Mihm MC, Goukassian DA, Pathak MA, González S. Dietary lutein/zeaxanthin partially reduces photoaging and photocarcinogenesis in chronically UVB-irradiated Skh-1 hairless mice. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007 Aug 24;20(6):283-91.**

- ルテインとゼアキサンチンは強力な抗酸化特性を有するキサントフィル類に属するカロテノイドで、皮膚を急性の光損傷から保護していると考えられている。本研究では、慢性の光損傷と光発癌についてさらに調査を行った。
- ルテイン・ゼアキサンチン添加飼料あるいは無添加の標準飼料のいずれかを Skh-1 雌ヘアレスマウスに摂取させた。マウスの背部皮膚に対して、光老化用に 16,000 mJ/cm<sup>2</sup> の集積線量の UVB 照射、光発癌用に 30,200 mJ/cm<sup>2</sup> の UVB 照射に曝露させた。週単位で臨床評価を行い、最後の UVB 照射後 24 h でマウスを犠牲にした。光老化実験については、皮膚の皺皺 (しゅうへき) の厚み、乳頭上板の厚み、マスト細胞数、真皮デスメシン量を測定した。光発癌については、2 mm より大きい腫瘍サンプルを対象に、組織学的特徴、過剰増殖指数、腫瘍の重複性、腫瘍総容積、無腫瘍状態での生存時間の分析を行った。
- 光老化実験の結果から、UVB 照射後の皮膚の皺皺と浸潤性のマスト細胞数は、標準飼料を摂取させた UVB 照射マウスと比較して、ルテイン・ゼアキサンチン添加飼料を摂取させたマウスで有意に減少することが明らかになった。光発癌実験の結果から、標準飼料で処置した UVB 照射マウスと比較して、ルテイン・ゼアキサンチン処置したマウスで無腫瘍状態での生存時間の長期化及び腫瘍の重複性と腫瘍総容量の減少が明らかになった。
- これらのデータから、食事性ルテイン・ゼアキサンチンの補給は、UVB 誘導性光老化と光発癌から皮膚を保護することが実証された。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Palombo P, Fabrizi G, Ruocco V, Ruocco E, Fluhr J, Roberts R, Morganti P. Beneficial long-term effects of combined oral/topical antioxidant treatment with the carotenoids lutein and zeaxanthin on human skin: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007;20(4):199-210.**

- 皮膚は早期老化を引き起す原因となる環境上の多くの攻撃にさらされている。これらの因子のうち、太陽光の紫外線（UV）波長より偏在性の高いものはおそらくないであろう。環境による皮膚の損傷に対する直接的な一次防御は皮膚の抗酸化能であるとされている。しかし、この防御システムは UV 光への中等度の曝露によって低下する場合がある。従って、皮膚の抗酸化防御システムを強化することは、環境によって引き起される皮膚損傷を減少するために重要な方策の一つになると考えられる。
- 本臨床試験は、ヒト被験者の皮膚に関する 5 種類の生理学的パラメータ（表皮脂質、皮膚水、光防護活性、皮膚弾性、脂質過酸化（マロンジアルデヒドで測定））について、皮膚に由来存在し、潜在的に重要な 2 種類の抗酸化剤であるルテインとゼアキサンチンが及ぼす有効性を調査することを目的として計画した。キサントフィル類に属するこれらのカロテノイドを経口と局所のいずれか、あるいは組合せ（経口、局所の両方）で投与した。
- 得られた結果は、ルテインとゼアキサンチンの経口、局所両方を組み合わせた投与が抗酸化剤による最高の保護効果をもたらすことを示した。しかしながら、これらの抗酸化剤の経口、局所個々の投与もまた皮膚に顕著な作用を及ぼすことが明らかになった。
- さらにルテインの経口投与は、UV 光照射後の皮膚の脂質過酸化の変化と光防護活性を測定した時、この抗酸化剤の局所塗布がもたらす保護効果よりも良好な効果をもたらすことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2006**

**Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of fruit and vegetable intake on skin carotenoid detected by non-invasive Raman spectroscopy. *J Med Assoc Thai.* 2006 Aug;89(8):1206-12.**

- 野菜・果物の摂取と心血管疾患、種々の癌、インスリン抵抗性、他の慢性疾患との間に逆相関が存在することをこれまでの疫学調査が明らかにしている。皮膚と血清中のカロテノイド濃度には強い相関関係があるが、皮膚でカロテノイドの直接測定を行うのは困難とされている。ラマン分光法は、皮膚のカロテノイド検出における高感度で、特異的かつ精密な方法であることが報告されている。
- 野菜・果物の摂取とラマン分光法で測定した皮膚のカロテノイド濃度との関係を評価した。健康な 29 人の志願者が本研究に参加した。人口統計データと野菜・果物の摂取量を記録した。皮膚のカロテノイド濃度をラマン分光法で測定し、Skin Carotenoid Score（SCS）として記録した。野菜・果物の摂取量に基づいて参加者を 3 群に分け、データの比較を行い、結果を記録した。
- 年齢、体重、身長、BMI は群間で有意差が認められなかった。野菜・果物が低摂取量の群の平均 SCS は（25,733±2,956）、摂取量が中等度、高度の群の SCS より有意に低いことが明らかになった（それぞれ、31,333±4,792; p=0.03, 35,125±6,081; p<0.01）。低体重の参加者の平均 SCS は（29,250±4,621）、標準体重の参加者（33,384±6,614）、過体重の参加者（27,575±3,811）の平均 SCS と比べて有意差は認められなかった（p=0.06）。
- ラマン分光法で測定した皮膚のカロテノイド濃度は、野菜・果物の摂取量の程度と直接相関を示すことが明らかになり、ラマン分光法は皮膚科学的なカロテノイド測定において侵襲的な化学的方法と置き換えられる可能性が示唆された。

Key ingredients: carotenoids

**Fuller B, Smith D, Howerton A, Kern D. Anti-inflammatory effects of CoQ10 and colorless carotenoids. *J Cosmet Dermatol.* 2006 Mar;5(1):30-8.**

- CoQ10（ユビキノ、補酵素 Q10）とカロテノイド類は、皮膚をフリーラジカルによる損傷から保護する多数のスキンケア製品によく利用される抗酸化剤である。CoQ10 とカラーレスカロテノイドが UV 照射（UVR）で処理したヒト皮膚線維芽細胞における炎症性メディエータ産生に及ぼす影響を評価し、これら 2 種類の抗酸化剤の可能な相乗作用を調査することが本研究の目的である。
- 培養した正常ヒト皮膚線維芽細胞を 50 mJ の UVR あるいは IL-1 のいずれかに曝露し、次に、種々の濃度の CoQ10 とカラーレスカロテノイド（フィトエン、フィトフルエン）のいずれか、あるいはこれら抗酸化剤の組合せでインキュベートした。培養後 24 時間に細胞と使用した培地を回収し、プロスタグランジン E2（PGE-2）、インターロイキン 6（IL-6）、マトリックスメタロプロテアーゼ 1（MMP-1）について酵素結合免疫吸着法を用いて分析した。加えて、カロテノイドが CoQ10 を活性酸素種（ROS）である次亜塩素酸塩による酸化から保護する能力についても評価した。
- ヒト線維芽細胞は、UVR、あるいは PGE-2、IL-1、IL-6 を含む種々の炎症性メディエータとコラゲナーゼ（MMP-1）のようなプロテアーゼの産生増加により IL-1 に応答する。10 μM の CoQ10 による線維芽細胞の処理は、UVR あるいは IL-1 によって誘発される PGE-2、IL-6、MMP-1 の増加を抑制した。カロテノイドと CoQ10 の組合せは、これら 3 種類の炎症性メディエータの阻害を増大させた。さらに、カラーレスカロテノイドのフィトエンとフィトフルエンは CoQ10 を ROS の一種である次亜塩素酸塩による分解から保護することが明らかになった。CoQ10 は皮膚線維芽細胞における UVR あるいは IL-1 によって誘発される炎症反応を抑制する。さらに、この成分は UVR による基質分解酵素 MMP-1 の誘発を阻害する。結果的に、カロテノイドと CoQ10 の組合せは炎症抑制の増大をもたらした。
- 局所用スキンケア製品におけるカロテノイドと CoQ10 の組合せは、日光曝露による炎症と早期老化からの防御を増大する可能性のあることが結果から示唆される。

Key ingredients: phytoene, phytofluene, CoQ10

**Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Béjot M, Maurette JM. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(4):224-31.**

- 本研究において、カロテノイド、ビタミン E、セレンウムからなる 2 種類の異なる抗酸化サプリメントが皮膚の健康と老化に関連したパラメータに及ぼす影響を調査した。
- 正常な皮膚（スキントップ 2）の健康志願者 39 人を 3 群に割り付け（n=13）、12 週間補給を行った。グループ 1 の参加者は、リコペン（3 mg/日）、ルテイン（3 mg/日）、β-カロテン（4.8 mg/日）、α-トコフェロール（10 mg/日）、セレンウム（75 μg/日）の混合物の摂取を受けた。グループ 2 の参加者は、リコペン（6 mg/日）、β-カロテン（4.8 mg/日）、α-トコフェロール（10 mg/日）、セレンウム（75 μg/日）の混合物の摂取を受けた。グループ 3 の参加者はプラセボ（コントロール）の摂取を受けた。
- 補給期間中、選ばれたカロテノイドの血清濃度は両方の処置群で上昇した。皮膚密度と皮膚厚は、超音波計測によって測定した。両方のパラメータにおける有意な上昇が処置群で確認された。
- 皮膚の粗さ、落屑、滑らかさ、皺は、Surface Evaluation of Living Skin（Visioscan）によって測定した。粗さと落屑は抗酸化微量栄養素の補給によって改善した。プラセボ群では、どのパラメータについても変化が認められなかった。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, α-tocopherol, selenium

**2005**

**Sies H, Stahl W. Dietary constituents and skin protection. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids,**

## Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.

- カロテノイドとフラボノイドは植物を過度の太陽光から保護するうえで重要な役割を担っており、光合成を行う器官や関連する他の生体分子に損傷が及ぶのを防いでいる。これらの物質はまた、太陽光の曝露を受けたヒトの組織における光防護にも寄与していることを示す証拠が増えつつある<sup>1</sup>。微量栄養素であるこれらの物質は、食事から取り込まれ、全身性の光防護作用をもたらす標的部位に分布する。
- カロテノイドとフラボノイドの光防護作用は、それらの抗酸化特性に起因している。これらの物質は、光酸化条件下で発生する活性酸素種の有効な捕捉剤である。カロテノイドは一重項酸素を消去し、ペルオキシラジカルを捕捉するのにきわめて有効である。抗酸化作用とは別に、カロテノイドとフラボノイドは細胞伝達に影響を及ぼしてシグナル経路にも作用する<sup>2</sup>。このような非抗酸化性の特性もまた、光防護機構に関与している可能性がある。
- β-カロテンは経口のサプリメント用サプリメントに用いられ、紫外線曝露後の紅斑形成（日焼け）を予防する<sup>1</sup>。カロテノイド混合物もまた、紫外線によって誘発される紅斑から防護する<sup>3</sup>。β-カロテン単独、あるいはβ-カロテン、リコペン、ルテインから構成されるカロテノイド混合物いずれの摂取も、同じ投与レベルで同程度の光防護作用を及ぼす。
- リコペンはトマトに存在する主要なカロテノイドで、カロテノイド群の中で最も効果的な一重項酸素消去剤である。リコペンあるいはリコペン豊富なトマト由来の食品を摂取した後、光防護作用がもたらされることが明らかになった。リコペンあるいはリコペン豊富な食品からリコペンを1日用量8~16 mg、10~12週間投与するヒト介入試験で、紫外線誘発性の紅斑に対する感受性の低下が認められた<sup>4,5</sup>。
- 動物で行った試験は、エピカテキンのようなフラボノイドもまた光防護剤としての役割を果たすという証拠を提供している。しかしながら、ヒトでの情報は殆ど存在しない。ヒトの皮膚に及ぼすフラボノイドの短期的な作用は既に証明されている。ポリフェノール豊富なココア飲料を摂取した後、皮膚上層の微小循環の改善が認められた。
- 食事性抗酸化剤は、ヒトにおける内因性の光防護システムを強化するために有用な化合物となる可能性がある。保護作用の程度はSPF値の高いサンスクリーン剤の使用に匹敵するほどではないが、全身性の基本的な保護作用の増大は、紫外線が介する皮膚の損傷に対する永続的防衛と有害な紫外線からの生涯にわたる防護に寄与するものと考えられる。

1. Sies H, Stahl W. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:173-200.
2. Stahl W, Ale-Agha N, Polidori MC. *Biol Chem.* 2002;383:553-8.
3. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, Stahl W. *J Nutr.* 2003;133:98-101.
4. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. 2001;131:1449-51.
5. Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U. *Internat J Vit Nutr Res.* 2005;75:54-60.

Key ingredients: β-carotene, lycopene, lutein, epicatechin

## Wertz K, Seifert N, Hunziker Buchwald P, Riss G, Neeb M, Steiner G, Wyss A, Hunziker W, Goralczyk R. β-carotene interferes with UVA-induced gene expression by multiple pathways. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.

- UVA曝露は、例えば一重項酸素(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)が介するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の誘発によって、皮膚の光老化を引き起す。我々は、<sup>1</sup>O<sub>2</sub>の消去剤であり、レチノイン酸(RA)の前駆物質でもあるβ-カロテンの前処理が、UVAによって誘発される遺伝子調節を妨げるかを評価した<sup>1</sup>。
- Hönleの太陽光によるUVA照射(270 kJ/m<sup>2</sup>)を行う前に、HaCaTケラチノサイトを生理的濃度のβ-カロテン(0.5、1.5、3.0 μM)であらかじめ培養した。HaCaT細胞は、β-カロテンを時間経過と共に用量依存性に蓄積した。
- UVA照射は、細胞内のβ-カロテン含量を大量に減少させた。β-カロテンは、光老化に関与する主要な3種類のMMP、すなわちMMP-1、MMP-3、MMP-10のUVAによる誘発を抑制した。
- 我々は、MMP-1ばかりでなく、MMP-10の調節も<sup>1</sup>O<sub>2</sub>依存性のメカニズムに関与していることを明らかにしている。β-カロテンは、<sup>1</sup>O<sub>2</sub>が介するMMP-1とMMP-10の誘発を用量依存性に消去した。
- RARβの軽度のupregulationとRARE依存性レポーター遺伝子の活性化によって証明されたように、HaCaT細胞はβ-カロテンに由来する弱いレチノイド活性をもたらした。β-カロテンは、他のRARとRXR、あるいは2種類のβ-カロテン切断酵素をエンコードする遺伝子は調節しなかった。
- 二番目の試験では<sup>2</sup>、HaCaTヒトケラチノサイトにおいてβ-カロテンによる前処理(1.5 μM)がUVAによって誘発される遺伝子調節を防止するかをマイクロアレイによって評価した。
- 成長因子の信号伝達のdownregulation、炎症促進遺伝子の中等度の誘発、アポトーシス調整剤と細胞周期遺伝子を含む前初期遺伝子の直接的なupregulationがUVAの影響によって認められた顕著な特徴であった。
- UVAによって調節される568種類の遺伝子のうち、β-カロテンは143種類の遺伝子についてUVAの影響を減少させ、180種類の遺伝子については増大させ、また245種類の遺伝子については相互に作用しなかった。異なる相互作用の様式は、β-カロテンとUVAが多様なメカニズムに関与していることを含意している。
- 非照射のケラチノサイトにおける遺伝子調節は、β-カロテンがストレスシグナルとECMの変性を減少させ、ケラチノサイトの分化を促進することを示唆している。
- 照射した細胞における発現プロファイルは、β-カロテンがUVAによって誘発されるECMの変性を抑制し、日焼けに関連するPAR-2のUVAによる誘発を増大させることを示している。β-カロテンが促進するケラチノサイトの分化と細胞の「UV反応」の組合せは、細胞周期停止とアポトーシスの相乗的な誘発を引き起した。
- 結論として、生理学的濃度のβ-カロテンは、<sup>1</sup>O<sub>2</sub>消去に限定されない多様なメカニズムによって、ケラチノサイトにおいてUVAと相互に作用する。β-カロテンのレチノイドとしての作用は小さく、ここで報告したβ-カロテンの効果は主にビタミンAとは無関係の経路を介したものであることを示している。
- これらの結果は、ヒトの皮膚におけるβ-カロテンについて長く知られ、臨床的に証明された光防護作用におけるメカニズムの根拠を提供している。

1. Wertz K, Seifert N, Hunziker Buchwald P, Riss G, Wyss A, Lankin C, Goralczyk R. *Free Radical Biol Med.* 2004;37(5):654-70.
2. Wertz K, Hunziker Buchwald P, Seifert N, Riss G, Neeb M, Steiner G, Hunziker W, Goralczyk R. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):428-34.

Key ingredient: β-carotene

## Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005 Jan;75(1):54-60.

- カロテノイドは光に対する適切な保護剤であり、β-カロテンのサプリメントは紫外(UV)光によって誘発される紅斑から防御するために用いられている。また、カロテノイドを食事から供給しても保護効果が認められる。
- トマト抽出物(Lyc-o-Mato)と可溶化したLyc-o-Mato含有する飲料(Lyc-o-Guard-Drink)の光保護効果について、合成のリコペンとの比較から検討を行った。これらの異なる供給源から志願者は同量のリコペン(約10 mg/日)の摂取を受けた。
- 12週間の補給後、全ての群で血清中のリコペンと皮膚の総カロテノイドに有意な濃度上昇が認められた。血清中のフィトフルエンとフィトエンの有意な濃度上昇はLyc-o-Mato群とLyc-o-Guard-Drink群で認められた。
- 第0、4、12週にソーラシミュレータ(擬似太陽光)を用いて紅斑を誘発した。各参加者の背部皮膚に最小紅斑量(MED)の1.25倍のMEDを照射した。皮膚の発赤については、照射前と照射後24時間にchromametryで評価を行い、陽性α値として表した(赤-緑軸)。Δα値(照射前と照射後24時間のα値の差)を紅斑強度の指数として用いた。
- 紅斑形成の予防効果を示す第0週から第12週までのΔα値の減少は全ての群で観察された。第0週と比較した第12週におけるΔα値は合成リコペン群で25%



減少したが、Lyc-o-Mato 群と Lyc-o-Guard-Drink 群でより著明な保護効果が認められた（それぞれ、38%、48%減）。

- 後者 2 群では、フィトフルエンとフィトエンが保護効果に寄与している可能性がある。これら両方のカロテノイドとも UV 光の波長で吸収極大を示す。UV 光の吸収は皮膚を光損傷から保護し、群間で観察された差異を説明している可能性がある。

Key ingredients: lycopene, phytofluene, phytoene

## 2004

### Morganti P, Fabrizi G, Bruno C. Protective effects of oral antioxidants on skin and eye function. *Skinmed*. 2004 Nov-Dec;3(6):310-6.

- 局所塗布と全身投与、あるいはそのいずれかで投与した抗酸化剤は、フリーラジカル・活性酸素種によって誘発され、皮膚や眼の脂質、タンパク質に及ぼす酸化障害と対抗するうえで重要な役割を果たしている可能性がある。
- 25 歳から 36 歳までの喫煙者（1 日の喫煙本数: 10 本）で乾皮症を認める 50 人を対象に抗酸化剤の経口投与を行い、皮膚と眼の光保護活性を調節するのが本研究の目的である。
- 無作為化二重盲検試験で ROS-Meter System（イタリア Dermotech 社）を用いて酸化ストレスを評価した。全体的な視機能については、種々の視覚に関するサーベイランステストを用いて判定した。
- 血清中で 40%の酸化ストレス減少が確認され、全体的な視機能と含酸素カロテノイド（ルテイン）の経口摂取との間に明確な関係が認められた。
- 栄養補助食品に用いられるカロテノイドは、皮膚と眼の両方で興味深い光防護的役割を果たし、最終的に局所用サンスクリーン剤の効果を高めているようである。

Key ingredients: carotenoids, lutein

### Dorgan JF, Boakye NA, Fears TR, Schleicher RL, Helsel W, Anderson C, Robinson J, Guin JD, Lessin S, Ratnasinghe LD, Tangrea JA. Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Aug;13(8):1276-82.

- カロテノイドとトコフェロールは癌に対して防御作用を及ぼすという仮説が立てられている。Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Prevention Trial の参加者 302 人を対象にベースライン時で採取した血清を用いて、何種類かのカロテノイド、 $\alpha$ -トコフェロールとメラノマ以外の皮膚癌のリスクとの関連について前向きに評価を行った。
- 無作為化を行う 5 年前に最低二つの基底細胞癌（BCC）の存在が全ての参加者に認められた。5 年間の追跡調査で、70 人の参加者は非メラノマ皮膚癌を発症しなかった。221 人は BCC を発症し、85 人が扁平上皮癌（SCC）を発症した。
- リスク比を求めるためにコックスの比例ハザードモデルを用いた。モデルは臨床施設と性別によって層化し、また、年齢、日光損傷、スキンタイプ、既存の BCC あるいは SCC の数、処置群、BMI、血清 LDL コレステロール・HDL コレステロールによって調整した。
- その後発生する BCC のリスクは、測定した血清中のいかなるカロテノイド、あるいは  $\alpha$ -トコフェロールの濃度とも関係が認められなかった。また、血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、 $\alpha$ -トコフェロールの濃度とその後発生する SCC のリスクとの間に独立した関係は認められなかった。しかし、血清中のルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチンは SCC リスクと正の関係が認められ、これらの微量栄養素の最低三分位にある参加者を最高三分位の参加者と比較したリスク比は、それぞれ、1.63 [95%信頼区間 (95% CI) : 0.88~3.01 ; p=0.01]、2.40 [95% CI : 1.30~4.42 ; p=0.01]、2.15 [95% CI : 1.21~3.83 ; p=0.09] であった。
- 一般母集団と高リスクにある母集団のサブセットにおける SCC リスクとカロテノイドの関係を調査するための追加研究が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Lee EH, Faulhaber D, Hanson KM, Ding W, Peters S, Kodali S, Granstein RD. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol*. 2004 Feb;122(2):510-7.

- 紫外線照射（UVR）は突然変異誘発性、免疫抑制性及び酸化ストレス誘発性の機構により皮膚癌発生を促進するが、一定の抗酸化剤が UVR 誘発性の損傷作用を中和して防ぐ可能性がある。
- ルテインは、強力な抗酸化作用を有するキサントフィル類に属するカロテノイドの一つである。活性酸素種（ROS）は UVR が引き起す皮膚の損傷に関与していると考えられることから、ルテインが、局所と全身両方の UV 誘発性免疫抑制モデルにおいて、中波長域の UVR（UVB: 280~320 nm）に反応した組織の腫脹及び UVB による接触過敏症（CHS）の抑制を含む UVR の影響を緩和することができるかを調査した。
- 食事性ルテイン含有飼料を摂取させたマウスは、標準的な実験室用飼料を摂取させたマウスと比べて、UVB 照射による耳の腫脹を有意に抑制することが明らかになった。マウスに 1,700 J/m<sup>2</sup> の UVB を 1 日 4 回照射し、次に照射部位をジニトフルオロベンゼンにて感作させると、攻撃誘発に対する CHS 反応が低下することが明らかになった。この UVB 照射による抑制は、ルテイン給餌によって有意に阻止された。CHS の誘発を抑制するために 10,000 J/m<sup>2</sup> の UVB を非照射部位に距離を置いて単回照射した場合、ルテインの作用は認められなかった。
- ルテインは、ルテイン含有飼料を摂取させたマウスの皮膚に蓄積し、UVR 曝露後の ROS 発生を減少させることが最終的に明らかになった。従って、ルテインは皮膚の UVR に対する反応を調節し、日光照射による幾つかの有害作用に対する防御に寄与している可能性がある。

Key ingredient: lutein

## 2003

### González S, Astner S, An W, Goukassian D, Pathak MA. Dietary lutein/zeaxanthin decreases ultraviolet B-induced epidermal hyperproliferation and acute inflammation in hairless mice. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):399-405.

- ルテインとゼアキサンチンはヒト網膜の中心窩に高濃度に存在し、これらのカロテノイドが加齢黄斑変性の予防に果たす役割が報告されている。我々は、経口投与したルテインとゼアキサンチンが皮膚の UVB 照射に対する反応に及ぼす影響を調査した。
- 雌 SKh-1ヘアレスマウスに 0.4%あるいは 0.04%のルテイン/ゼアキサンチンを添加した飼料を 2 週間摂取させ、UVB の単回照射を行った。皮膚生検を照射後 24 時間と 48 時間に行い、アポトーシス細胞、増殖性細胞、増殖細胞核抗原の有無について分析を行った。
- 結果は紫外線が引き起す用量依存性の炎症反応を明らかに示した。UVB が引き起す耳の肥厚増加の減少程度を測定したところ、経口投与した 0.4%のルテイン/ゼアキサンチンは浮腫性の皮膚反応を有意に減少させた（ $p < 0.01$ ）。さらに食事性カロテノイドは、UVB が引き起す増殖性細胞核抗原（ $p < 0.05$ ）、プロモデオキシウリジン（ $p < 0.05$ ）、TUNEL 陽性細胞（ $p < 0.01$ ）の濃度増加を効率的に低下させた。
- これらのデータは、ルテインとゼアキサンチンが急性炎症反応と紫外線が誘発する過剰増殖性の反跳現象を減少させることによって UVB 照射による影響を軽減することを実証している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

### Césarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Béjot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003 Aug;19(4):182-9.

- 日光がもたらす紫外線（UV）は、皮膚癌の誘発と発生に関与している。皮膚癌に対する光防護作用は、曝露時間の短縮、衣服、サンスクリーン剤の塗布などに

よって限定的にもたらされる可能性がある。有効で安全かつ全身性の光防護の概念は、多くの欠点を回避することができるであろう。UV によって誘発される酸化ストレスは、DNA 損傷の原因となる。二、三のヒトでの研究発表が複合抗酸化剤の経口摂取による有益性はあるとしても最小であることを明らかにし、*in vitro*あるいは動物モデルで有益な効果を見出した多数の文献と対照をなしている。

- 25 人の健康者を対象に、ビタミン（リコペン、β-カロテン、α-トコフェロール）とセレンウムからなる複合抗酸化剤（AOC）が UV によって引き起こされる損傷を減少する能力の調査を行った。AOC を経口で毎日、7 週間投与した。UV 照射前後と AOC の投与前後に、6 種類のパラメーターについて調査した。すなわち、色覚測定による皮膚の色、最小紅斑量、また皮膚生検では、日焼け細胞（SBC）、免疫組織化学によって検出される p53、色素沈着指数、過酸化脂質レベル（チオバルビツール酸反応）である。
- AOC の経口投与後、紅斑閾値量の上昇（+20%、 $p=0.01$ ）、UV によって誘発される紅斑の全体的な減少、UV によって誘発される p53 発現の減少（ $p<0.05$ ）、SBC の減少（ $p<0.01$ ）、過酸化脂質レベルの並列減少（ $p<0.01$ ）が認められた。複合抗酸化剤の経口摂取後、UV が誘発する損傷に対する表皮の防御に関する多くのパラメーターが有意に改善された。
- AOC の経口摂取は、局所的、物理的要因によってもたらされる光防護の指標に一日中安全で有効な補完を提供し、皮膚の老化と癌を引き起す DNA 損傷の減少に寄与する可能性がある。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, α-tocopherol, selenium

**Heinrich U, Gärtner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, Stahl W. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. J Nutr. 2003 Jan;133(1):98-101.**

- カロテノイドは日光に対する経口の保護剤として有用であり、高用量のβ-カロテン補給がUVによって誘発される紅斑形成を防御することが明らかにされている。紅斑の防御において、1日24mgのβ-カロテン（藻類由来）がもたらす効果を3種類の主要な食事性カロテノイド（β-カロテン、ルテイン、リコペン各8mg/日）から構成されるカロテノイド混合物がもたらす効果と比較した。
- プラセボ対照並行群間比較試験の計画で、スキントップIIの志願者（各群n=12）は、β-カロテン、カロテノイド混合物あるいはプラセボの摂取を12週間受けた。ソーラシミュレータによる照射前と照射後24時間に紅斑強度と血清・皮膚中カロテノイド濃度の測定をベースライン時、試験開始6週間後と12週間後に行った。
- 血清β-カロテン濃度はβ-カロテン群で3~4倍上昇した一方（ $p<0.001$ ）、複合カロテノイド群では3種類のカロテノイドの血清濃度がそれぞれ1~3倍上昇した（ $p<0.001$ ）。対照群では変化は生じなかった。β-カロテンあるいはカロテノイド混合物いずれかの摂取は0~12週目の皮膚の総カロテノイド濃度を同程度まで上昇させた。対照群では皮膚の総カロテノイド濃度に変化は生じなかった。照射後24時間の紅斑強度はカロテノイド摂取を受けた両方の群で低下し、ベースライン時と比べ補給12週間後に有意な低下が認められた。
- 1日24mgのカロテノイド混合物（同量のβ-カロテン、ルテイン、リコペンから構成される）の12週間の長期補給はヒトにおけるUV誘発性紅斑を軽減し、その効果はβ-カロテン単独で24mg/日補給した場合と同等であることが明らかになった。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, lutein

**2002**

**Morganti P, Bruno C, Guamen F, Cardillo A, Del Ciotto P, Valenzano F. Role of topical and nutritional supplement to modify the oxidative stress. Intl J Cosmet Sci. 2002 Dec;24(6):331-9.**

- 皺、弾性喪失、日光性黒子のような皮膚の老化の徴候は一生を通じて受ける酸化的損傷の蓄積と関係している可能性があることをこれまでの証拠が示唆している。この酸化的損傷に対抗するために、皮膚にはトコフェロール、アスコルビン酸、ポリフェノールのような酵素的、非酵素的抗酸化システムが備わっている。化粧品により局所的に、あるいは栄養補助食品により経口的に投与されるこれら全ての化合物は、皮膚あるいは皮膚の細胞において抗酸化作用や保護作用を及ぼすことが明らかにされている。本研究の目的は、*in vitro*と*in vivo*の両方で、さまざまな局所用抗酸化剤と栄養補助食品が及ぼす活性を評価することにある。
- 中等度の乾皮症と光老化が認められる48~59歳までの乾燥肌の女性志願者30人を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を8週間行った。皮膚表面の脂質、皮膚の水和作用、MDA測定を3Cシステムにより局所的に検出した。ROS（活性酸素種）を血清中及び505nmのROS Meter Systemによって誘導したヒト白血球上で測定した。全ての参加者にnanocolloidal gel（α-リポ酸0.5mg、メラトニン/Embllica 15mg含有）を1日2回、2か月間塗布、あるいは栄養補助食品を1日2カプセル経口で投与した。試験に用いた製剤は全て抗酸化剤（1カプセル中アスコルビン酸45mg、トコフェロール5mg、ルテイン3mg、α-リポ酸2.5mg）を強化した処方設計した。
- 酸化ストレスの結果として生じる過酸化脂質は、抗酸化成分の投与を局所あるいは経口で受けた全ての参加者の血清中で30~40%減少した（ $p<0.005$ ）。血清と皮膚から回収したフリーラジカル（*in vivo*）及び白血球のUVB照射により生じたROS（*in vitro*）の両方とも、局所あるいは経口で抗酸化剤の投与を受けた参加者で有意な減少が認められた。
- 得られたデータから、試験に用いた全ての化合物は、それらの興味深い抗酸化特性により、局所、全身性の光防護剤として重要な役割を果たしている可能性があると考えられる。さらに、抗酸化剤による処置は有望な治療的アプローチと考えられ、光老化の影響を受けているヒトの酸化ストレスを低減する可能性がある。

Key ingredients: lutein, tocopherol, ascorbic acid, alpha lipoic acid, melatonin, emblica

**Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pftzner I, Bernhardt J, Ambach A, Biesalski HK, Gollnick H. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2002 Sep-Oct;15(5):307-15.**

- 内因性の抗酸化物質は、紫外線の曝露を受けている間に皮膚と血液中で濃度が低下する。サンスクリーン剤による局所塗布に加えて、β-カロテン、α-トコフェロール、アスコルビン酸を組み合わせた経口補給は、日焼けによって引き起こされるリスクを低減するのに役立つ可能性がある。日焼け反応によって生じる急性の紫外線紅斑は、生涯にわたり累積する紫外線量に関連して、光老化、前癌性・癌性病変を招く最も重要な因子である。
- 若い健康女性志願者（スキントップII）を対象に、プラセボを対照においた無作為化二重盲検並行群間比較試験を計画し、脂溶性、水溶性両方の化合物（β-カロテン、リコペン、ビタミンE、ビタミンC、セレンウム、プロアントシアニン）からなる抗酸化剤の組合せ（Seresis）の補給による予防効果と光防護作用を調査した。本研究において、Seresisの経口投与は耐受性が良好と考えられた。
- この製剤には抗酸化性の化合物が生理学的レベルで存在し、長期間安全に使用することが可能である。皮膚の光感受性評価（色覚検査法による最小紅斑量）ではSeresisとプラセボ群の間に統計的な有意差が明らかにされなかったが、統計的に現れる明らかな傾向は実証された。すなわち、SeresisはUVBが引き起す紅斑の発生時間と悪性を抑制することができた。
- 紫外線照射後の処置群とプラセボ群の間の主要な有効性評価基準であるマトリックスメタロプロテアーゼ-1（MMP-1）に有意差が認められることが明らかになった（ $p<0.05$ ）。これは、2週間の紫外線照射後、MMP-1がプラセボ群でわずかに増加し（ $p<0.03$ ）、処置群で減少した（ $p<0.044$ ）という事実によるものである。MMP-9の変化は、Seresis群における減少傾向（ $p<1.393$ ）とプラセボ群における増加傾向（ $p<0.048$ ）を明らかに示した。
- これらのデータは、Seresisの補給が光防護の過程で重要とされる紫外線誘発性のMMP-1とMMP-9の発現を減少させることを強く示している。我々は、Seresisの処方に見られるような抗酸化剤の組合せが紫外線照射から皮膚を選択的に防護することができるという結論に達した。このことは、紫外線誘発性の初期紅斑を直接的に抑制するための今後の推奨に重要と考えられ、そのような抑制は日焼けに対する反応とそれに続く慢性的な皮膚の損傷の薬理学的予防を意味している。

## 2001

### Faulhaber D, Ding W, Granstein RD. Lutein inhibits UVB radiation-induced tissue swelling and suppression of the induction of contact hypersensitivity (CHS) in the mouse (Abstract). The Society of Investigative Dermatology, 62<sup>nd</sup> Annual Meeting, Washington D.C., 2001, p. 497.

- カロテノイドは、癌、黄斑変性、心血管疾患からの保護を含むヒトの健康に有益な作用を及ぼすことが示唆されている。また、UVB 照射による免疫抑制作用のうち、少なくとも幾つかは活性酸素種によって媒介されるという証拠が存在する。本研究では、ルテインにUVB照射が引き起す幾つかの有害作用を抑制する可能性があるかを調査した。
- C3H/HeJ マウスに標準実験飼料あるいはルテインを 0.04%ないしは 0.4%添加した飼料を摂取させた。ルテイン含有飼料給餌開始 2 週間後、各群から選んだそれぞれ 10 匹のマウスの耳に 2,000 J/m<sup>2</sup> の UVB を照射した (太陽光 FS40)。曝露前と曝露後 24 時間に、耳の肥厚をバネ荷重マイクロメーターで測定した。
- UVB 照射に応じた耳の腫脹はルテイン 0.4%含有飼料群で有意に抑制された (p=0.025) [対照飼料: 6.4 (×0.01 mm) ±0.7 (SEM)、ルテイン 0.04%含有飼料: 4.8±0.5、ルテイン 0.4%含有飼料: 4.3±0.4]。
- もう一つの実験では、20 匹のマウスに各飼料を 2 週間摂取させた。次に各群からそれぞれ 10 匹のマウスを選んで背部の体毛を剃り、1,000 J/m<sup>2</sup> の UVB を 4 日連続で照射した。最後の照射 1 時間後に、各群から UVB 照射、非照射のマウスをそれぞれ 5 匹ずつ選び、ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を照射部位に局所塗布して免疫した。7 日後それぞれのマウスについて、5 匹の照射・非免疫対照マウスと 5 匹の非照射・非免疫対照マウスと共に、耳に DNFB を塗布して誘発させ、24 時間の耳の腫脹を評価した。
- 予想通り、UVB の曝露を受けた対照マウスが CHS 反応の有意な低下を示した (p=0.015)。しかしながら、ルテイン 0.04%あるいは 0.4%含有飼料を摂取させたマウスは有意な抑制を示さなかった [対照飼料: 6.3 (×0.01 mm) ±0.5 (SEM)、対照飼料・UVB 照射: 3.4±0.4、0.04%ルテイン含有飼料・UVB 照射: 8.6±1.1、0.4%ルテイン含有飼料・UVB 照射: 6.3±0.3、非免疫群: 0.6±0.4、対照飼料・UVB 照射・非免疫群: 0.9±0.4]。
- これらのデータは、食事性ルテインの補給が UVB 照射に対する皮膚の炎症反応と局所免疫抑制反応を抑制することを証明している。

Key ingredient: lutein

### Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. J Nutr. 2001 May;131(5):1449-51.

- カロテノイドは、光酸化ストレス条件下で活性酸素種を捕捉するのに有効とされる抗酸化剤の一つである。高用量の  $\beta$ -カロテン補給は皮膚を UV によって誘発される紅斑から保護することが明らかにされている。ヒトを対象に天然のリコペン豊富な食品による介入が UV によって誘発される紅斑に対して保護作用を及ぼすか調査するために本研究を計画した。
- 9 人の志願者は、1 日約 16 mg のリコペンを提供するトマトペースト (40 g) の摂取を 10 g のオリーブ油と共に 10 週間にわたって受けた。対照群の被験者 10 人はオリーブ油のみの摂取を受けた。試験開始時、試験開始 4 週間後、試験開始 10 週間後にソーラシミュレータで背部皮膚 (肩甲骨部) に UV 光照射を施して紅斑を誘発した。紅斑の強度を色覚測定 (chromatometry) で測定し、A-value を照射直前と照射後 24 時間に測定した。血清カロテノイド濃度を HPLC で測定した。
- 試験開始時のカロテノイド濃度は群間で差が認められなかった。血清リコペン濃度は補給群で上昇したが、他のカロテノイドについては有意な変化は生じなかった。対照群では、血清中のカロテノイドに変化は認められなかった。10 週目、背部の紅斑形成は、対照群と比較してトマトペースト消費群で 40%減少した (ウィルコクソン片側検定の p 値=0.02)。試験 4 週目まで群間に有意差は認められなかった。
- 得られたデータから、一般に消費される食品に含まれるリコペンの摂取によって UV 光誘発性紅斑に対する防御を達成することが可能であることが証明された。

Key ingredients: carotenoids, lycopene

## 2000

### Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. Am J Clin Nutr. 2000 Mar;71(3):795-8.

- 有効な抗酸化剤で、光酸化ストレスによって生じた活性酸素種を捕捉する能力のあることが知られているカロテノイドとトコフェロールには、皮膚を紫外線による紅斑から保護する可能性がある。 $\beta$ -カロテンは経口の日焼け防止剤 (sun protectant) として広く用いられているが、その防護効果について行われた研究はわずかである。ヒトにおける紅斑の発生に対して、カロテノイド及びカロテノイドとビタミン E の組合せによる経口補給が及ぼす防御作用を調査することが本研究の目的である。
- カロテノイドのサプリメント (総カロテノイドとして 25 mg/日) 及びそれにビタミン E (d- $\alpha$ -トコフェロールとして 335 mg (500 IU)) を組み合わせたサプリメントを男女 20 人の健康被験者に 12 週間投与した。紅斑はソーラシミュレーターによる UV 光照射によって誘発した。血清中の  $\beta$ -カロテンと  $\alpha$ -トコフェロールの濃度及び皮膚のカロテノイドの濃度を HPLC と反射分光法により評価した。
- 血清中の  $\beta$ -カロテンと  $\alpha$ -トコフェロールの濃度は補給に伴って上昇した。背側部 (背中) の皮膚の紅斑は 8 週間後に有意に減少した (p<0.01)、また紅斑抑制効果はカロテノイドとビタミン E の組合せのほうがカロテノイド単独よりも大きかった。
- 本研究で用いた抗酸化剤はヒトの紅斑に対して防御作用をもたらす、紫外線に対する感受性の減少に有用となる可能性がある。

Key ingredients: carotenoids,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol

### Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Feb;223(2):170-4.

- 太陽放射、とりわけ UVA (波長: 320~400 nm) および UVB (同: 290~320 nm) の放射への過剰な曝露は皮膚に紫外線発癌や紅斑を誘発する可能性がある。カロテノイドの皮膚病変に対する防護効果は依然として不明瞭であるが、 $\beta$ -カロテンは経口の日焼け止め (sun protectant) として提案されている。本研究の目的は  $\alpha$ -カロテンおよび  $\beta$ -カロテンの 24 週間の経口補給がヒトにおける UVA・UVB 誘発紅斑に及ぼす防護効果の大きさを測定することにある。
- UVA・UVB 放射に曝されながら 22 人の被験者 (男性 11 人、女性 11 人) は天然カロテノイドの補給を 24 週間受けた。最初の 8 週間、被験者は毎日 30 mg の天然カロテノイド (植物油中に  $\beta$ -カロテン 29.4 mg、 $\alpha$ -カロテン 0.36 mg および他のカロテノイドを微量含む) の補給を受けた。天然カロテノイドの用量を累進的に 8 週間毎 30 mg ずつ、30 mg から 90 mg まで増やした。小さい面積 (1 cm<sup>2</sup>) の皮膚を UV 光に曝し、線量を上げながら (16~42 mJ/cm<sup>2</sup>) 最小紅斑量 (MED) を測定した。MED は輪郭のはっきりとした均一のピンク色と規定した。MED の測定値は照射後 24 時間の目視検査で得た。補給期間中に採取した血液サンプルは、 $\alpha$ -カロテンおよび  $\beta$ -カロテンの血清中濃度測定、ならびに脂質過酸化の評価に用いた。
- 天然カロテノイドの補給期間中、ソーラシミュレータ放射による MED は有意に増加した (p<0.05)。24 週間の補給後、血清中の  $\beta$ -カロテン濃度は 0.22  $\mu$ g/ml (95% CI: 0.16~0.27) から 1.72  $\mu$ g/ml (95% CI: 1.61~1.83) へ上昇した。同様に、 $\alpha$ -カロテンの血清中濃度も 0.07  $\mu$ g/ml (95% CI: 0.048~0.092) から 0.36  $\mu$ g/ml (95% CI: 0.32~0.40) へ上昇した。血清脂質過酸化は、天然カロテノイドの補給期間中、用量依存的様式で有意に抑制された (p<0.05)。
- 本研究で得られたデータは、その防護効果は中程度であるものの、天然カロテノイドの補給が部分的にヒト皮膚を UVA・UVB 誘発紅斑から保護している可能性を

示唆している。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

**Hata TR, Scholz TA, Ermakov IV, McClane RW, Khachik F, Gellermann W, Pershing LK. Non-invasive Raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. J Invest Dermatol. 2000;115:441-8.**

- 皮膚に存在する抗酸化剤の防御システムにおいてカロテノイドは重要な役割を果たしていると考えられており、悪性腫瘍の予防を助ける可能性がある。しかしながら、容易に皮膚のカロテノイド濃度を測定することができないため、カロテノイド濃度と皮膚の悪性腫瘍発生との間の関係を証明することは困難とされている。非侵襲性の光学的方法の一つであるラマン分光法を用いて、*in vivo* でカロテノイド濃度の測定を行った。
- 計器の使用が正当であることを確認するために、腹部形成術で得られた皮膚におけるカロテノイド濃度をラマン分光法と高速液体クロマトグラフィーの両方を用いて測定した。特定のカロテノイド溶液におけるラマン信号の評価も行った。ラマン分光法による皮膚部位内、被験者群内、被験者群間の測定精度を評価した。この方法の感度は、解剖学的部位における機能と角質層内のカロテノイド分布で評価した。最後に、日光角化症及び基底細胞癌病変と周囲の皮膚におけるラマン信号を評価し、これを健常被験者で範囲をマッチングした部位と比較した。
- 得られた結果は、ラマンの錯乱法がヒト皮膚におけるカロテノイドの存在を示し、高い再現性が得られることを明らかにした。5カ所の解剖学的領域についての評価により、手掌で認められた最高濃度のカロテノイドをはじめとし、身体部位ごとにカロテノイド濃度が有意に異なることが証明された。基底細胞癌と日光性角化症及びそれらの病変周囲の皮膚におけるカロテノイド濃度について健常被験者で領域をマッチングした皮膚と比較した結果、カロテノイド濃度が有意に低いことが明らかになった。
- これらの結果は、皮膚のカロテノイド濃度が皮膚癌とその前癌病変の有無に関連しているという証拠を初めて提示している。

Key ingredients: carotenoids

**1999**

**Greenway HT, Pratt S, Craft N. Skin tissue levels of carotenoids, vitamin A, and antioxidants in photodamaged skin. Mohs Surgery Unit, Division of Dermatology and Cutaneous Surgery, Scripps Clinic, La Jolla, CA, 1999.**

- 再建手術を受けた67～80歳までの男女6人の被験者から正常な皮膚試料を採取した。6人の被験者のうち4人の皮膚試料は顔面の皮膚であった。これら種々の皮膚試料に含まれるビタミンA（レチノール）、 $\beta$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチンの濃度を測定した。
- 分析したレチノールとカロテノイドの濃度は以前の報告と一致したが、鼻部から採取した皮膚における濃度は他の部位よりも高いことが明らかになった。
- ルテインのようなカロテノイドは紫外線曝露からの防護に寄与し得る可能性がある。顔面中央部を含む日光から損傷を受けた皮膚における濃度の評価は、これらの人々を守るためのより優れた方法を知り、探求し続けるうえで重要な段階と考えられる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, retinol

**1998**

**Taylor EJ, Evans FJ. Anti-psoriatic action of lutein demonstrated by inhibition of rat photodermatitis. J Pharm Pharmacol. 1998;50 Suppl:78S.**

- 刺激剤である12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 塗布後のルテインのED50（紅斑を50%抑制するのに必要とされる用量）は5  $\mu$ gであることが明らかにされている。
- 雄Wistarラット（180g）背部皮膚の2カ所の矩形領域にUVBを照射し、紅斑を物理的に誘発した。UVBの総曝露量は2.4 J/cm<sup>2</sup>であった。ルテインを被験部位に1日100  $\mu$ g、5日間塗布した。試験5日目に死後の組織学的切片を採取し、ヘマトキシリン・エオシン染色を行った。表皮細胞層の数と表皮肥厚を無作為に測定した。
- 平均細胞数は、正常皮膚における1.82からUVB照射した皮膚では3.54に（97%）増加した。ルテインの塗布と共にUVBに曝露した表皮細胞層では52%の減少が認められたが、この結果はUVB曝露のみの群と同様、対照群と比較してまだ有意差があった（UVB:  $p=0.0017$ ; UVB+ルテイン:  $p=0.0185$ ）。ルテインの塗布のみの群で表皮細胞数のわずかな増加が認められたが、対照群と比較して有意差はなかった。
- アラキドン酸は乾癬病巣で異常に高い濃度で存在し、炎症誘発性のリポキシゲナーゼ産物の生成へと代謝されることが知られているため、ルテインはアラキドン酸の蓄積に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

Key ingredients: lutein, arachidonic acid

**Wingerath T, Sies H, Stahl W. Xanthophyll esters in human skin. Arch Biochem Biophys. 1998 Jul 15;355(2):271-4.**

- 種々の野菜・果物に含まれる carotenol fatty acid esters はヒトのカロテノイド供給源で、その親のキサントフィルを生産するために腸管吸収過程で切断される。本研究で我々は、少量の carotenol esters がヒトの皮膚に存在することを明らかにした。
- 18種類の異なる carotenol fatty acid esters をヒト皮膚の抽出物からRP-HPLCを用いて単離した。組織サンプルのけん化後、主要な parent carotenoids として、ルテイン、ゼアキサンチン、2',3'-anhydrolutein、 $\alpha$ -クリプトキサントフェン、 $\beta$ -クリプトキサントフェンを同定した。
- 合成の対照化合物との比較に基づいて、幾つかの carotenol mono-, di-fatty acid esters を暫定的にリノール酸塩からステアリン酸塩まで割り当てた。そのレベルはヒト皮膚1g当りpmolの範囲と低く、 $\beta$ -カロテンよりも数段低いレベルであった。
- ヒト皮膚に存在する carotenol esters は吸収後のキサントフィルの再エステル化によって生成され、またごくわずかな量のエステル体が血中を循環した後皮膚のような組織に蓄積する可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -cryptoxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, 2',3'-anhydrolutein

**Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, von Laar J, Schietzel M, Sies H, Tronnier H. Increased dermal carotenoid levels assessed by noninvasive reflection spectrophotometry correlate with serum levels in women ingesting Betatene. J Nutr. 1998 May;128(5):903-7.**

- $\beta$ -カロテンは日光に対する経口の保護剤として利用されており、カロテノイドにはヒトの皮膚を光によって誘発される病変から保護する可能性があることを証拠が示している。しかしながら、種々の皮膚領域における $\beta$ -カロテンの分布及び蓄積に関して入手可能な情報には限りがある。
- 12人の女性を対象に藻類抽出物由来の天然 $\beta$ -カロテン製品（Betatene）の反復投与を行った後、反射分光法を用いてヒト皮膚の総カロテノイドの蓄積度を調査した。
- 1日24mgの $\beta$ -カロテン（Betatene由来）を12週間補給した後、皮膚のカロテノイド濃度上昇が確認された。最高基底値は前頭部、手掌、背部の皮膚で測定され、それより低い値は腕部と手背の皮膚で測定された。補給時、次の全ての皮膚領域でカロテノイド濃度の上昇が認められた。すなわち、前頭部で2.4倍、背部で0.7倍、手掌部で2.2倍、手背部で1.7倍、内腕部で1.7倍であった。補給終了時、カロテノイド濃度は全ての皮膚領域で低下した。血清 $\beta$ -カロテン濃度は補給時に上昇し、皮膚のカロテノイド濃度と相関を示した。
- 血清対手掌皮膚（ $r=0.94$ ）、血清対前頭部皮膚（ $r=0.89$ ）の相関関係から、血清中濃度は特定の皮膚領域におけるカロテノイド蓄積の適切な指標であると

考えられる。1 日約 20~25 mg の用量のカロテノイドで皮膚のカロテノイド濃度を上昇させることが可能であることが明らかになった。

Key ingredients: carotenoids,  $\beta$ -carotene

## 1997

**Postaire E, Jungmann H, Bejot M, Heinrich U, Tronnier H. Evidence for antioxidant nutrients-induced pigmentation in skin: results of a clinical trial. *Biochem Mol Biol Int.* 1997 Aug;42(5):1023-33.**

- 抗酸化栄養素（カロテノイド、ビタミン E、ビタミン C）摂取により細胞の酸化還元平衡に変化が生じ、これらの栄養素が紫外線の曝露を受けない皮膚の色素沈着に役割を果たしていることを証明するために、20 人の健康者を対象に無作為化二重盲検比較試験を計画した。
- 選ばれた皮膚の部位については色度計、また体の異なる部分の 1 cm<sup>2</sup> の皮膚については多重反射装置によってメラニンとカロテンを直接的に測定し、2 種類の食事性抗酸化剤の混合物を評価、比較した。
- サプリメント摂取前の無作為化を行う日に測定した数値と比べて、これらのパラメータで認められた有意な改善によって有効性を評価した。試験に用いたサプリメントの処方には、1 カプセル当り、 $\beta$ -カロテン 13 mg、リコペン 2 mg、ビタミン E 5 mg、ビタミン C (B13/L2) 30 mg、あるいは  $\beta$ -カロテン 3 mg、リコペン 3 mg、ビタミン E 5 mg、ビタミン C (B3/L3) 30 mg が含まれていた。
- 8 週間の B13/L2 補給は検出可能な柑皮症（カロテン着色皮膚症）を引き起したのに対し、B3/L3 補給は柑皮症を引き起さなかった。皮膚のメラニン色素の有意な濃度上昇は、両方の食事性抗酸化剤摂取群において 4、5、6、8 週間後に認められた ( $p < 0.05$ )。
- チロシナーゼ活性を調節するメラノサイトのレドックス理論に関連してこれらの結果が検討された。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene, vitamin E, vitamin C

## 1995

**Ribaya-Mercado JD, Garmyn M, Gilcrest BA, Russell RM. Skin lycopene is destroyed preferentially over beta-carotene during ultraviolet irradiation in humans. *J Nutr.* 1995 Jul;125(7):1854-9.**

- 健康女性を対象に行った今回のプラセボ対照比較試験において、血漿・皮膚中の  $\beta$ -カロテンとリコペンの濃度に及ぼす  $\beta$ -カロテンの単回大量摂取（120 mg）、及び皮膚における  $\beta$ -カロテンとリコペンの濃度に及ぼす紫外線曝露の影響を検討した。
- $\beta$ -カロテンの摂取は、血漿  $\beta$ -カロテン濃度を 1 日後に  $0.26 \pm 0.06$  (平均  $\pm$  標準誤差) から  $0.59 \pm 0.07$   $\mu\text{mol/L}$  へ 127% 上昇させた。5 日後、そのレベルは  $0.54 \pm 0.11$   $\mu\text{mol/L}$  で、上昇したままであった。6 日後に分析した皮膚の  $\beta$ -カロテンは、 $1.41 \pm 0.74$  から  $1.74 \pm 0.72$  nmol/g へ 23% 上昇した。 $\beta$ -カロテンの摂取は、血漿 ( $0.37 \pm 0.11$   $\mu\text{mol/L}$ ) あるいは皮膚 ( $1.60 \pm 0.62$  nmol/g) のリコペン濃度に影響を及ぼさなかった。
- 掌側前腕部の小領域を一定量（最小紅斑線量の 3 倍）の人工太陽光に単回曝露した結果、近接した非曝露部分と比較して皮膚中リコペン濃度が 31~46% 低下した。同じ紫外線量の照射は、皮膚中  $\beta$ -カロテン濃度に有意な変化をもたらさなかった。 $\beta$ -カロテン 120 mg の単回投与は血漿・皮膚中の  $\beta$ -カロテン濃度を上昇させたが、リコペン濃度には影響を及ぼさなかった。血漿・皮膚中のリコペン含量は、 $\beta$ -カロテン含量と同程度かそれ以上であった。
- 皮膚が紫外線ストレスに曝されると、 $\beta$ -カロテンと比べてリコペンの方が多く皮膚内で破壊され、リコペンが組織中の酸化的損傷を軽減する上で役割を果たしていることが示唆される。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene

## 1994

**Someya K, Totsuka Y, Murakoshi M, Kitano H, Miyazawa T. The antioxidant effect of palm fruit carotene on skin lipid peroxidation in guinea pigs as estimated by chemiluminescence-HPLC method. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1994 Aug;40(4):315-24.**

- パーム果実カロテンが皮膚の脂質過酸化に及ぼす抗酸化作用を調査するために、モルモットにパーム果実カロテン、 $\beta$ -カロテンあるいは賦形剤のエマルジョンを経口で自由摂取させた。
- カロテンは飲料水に懸濁させて用いた (0.05% (w/w))。カロテンによる 12 週間の処置後、モルモットを紫外線 (UV) に曝露させ、皮膚の脂質における squalene monohydroperoxide (SqOOH) / squalene (Sq) 比を化学発光 HPLC 法により分析した。
- カロテンの蓄積は、パーム果実カロテンあるいは  $\beta$ -カロテンを経口摂取させたモルモットの皮膚で認められた。UV 照射後、特に照射直後に、SqOOH/Sq 比の上昇は対照群（カロテン非処置群）と比較して両方のカロテン摂取群で効果的に抑制された。また、皮膚のカロテン含量と SqOOH/Sq 比の間に逆相関も認められた。
- 結果は、パーム果実カロテンの摂取が UV 照射によって引き起される皮膚の脂質過酸化を防止することを示唆している。

Key ingredients: palm fruit carotene,  $\beta$ -carotene

**Someya K, Totsuka Y, Murakoshi M, Kitano H, Miyazawa T. The effect of natural carotenoid (palm fruit carotene) intake on skin lipid peroxidation in hairless mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1994 Aug;40(4):303-14.**

- パーム果実カロテンの摂取が皮膚の脂質過酸化に及ぼす影響を調査するために、ヘアレスマウスにパーム果実カロテン、 $\beta$ -カロテンあるいは賦形剤のエマルジョンを 15 週間自由摂取させた。カロテンは飲料水に懸濁させて用いた (0.005% (w/w))、マウスの背側皮膚を紫外線 (UV) に曝露させた。
- 皮膚のカロテン含量は、パーム果実カロテンあるいは  $\beta$ -カロテンの経口摂取によって上昇した。
- カロテン処置マウスにおける UV 照射前の皮膚中チオバルビツール酸反応物 (TBARS) 含量は対照マウス（カロテン非処置）と比べて低かった。UV 照射直後に測定した皮膚の TBARS 含量もカロテン処置マウスのほうが対照マウスより低かった。
- 照射後 24 時間の皮膚中 TBARS 含量はパーム果実カロテンを経口摂取させたマウスのほうが  $\beta$ -カロテン処置マウスより低かった。UV 照射直後、皮膚中カロテン含量は一時的に低下したが、漸進的な回復が照射後 48 時間で認められた。
- UV 照射後のパーム果実カロテン処置マウスにおけるカロテン含量の回復速度は、 $\beta$ -カロテン処置マウスと比較して速かった。皮膚中レチノール含量も UV 照射後に低下したが、漸進的な回復が両方のカロテン処置マウスで 48 時間以内に認められた。
- これらの結果は、カロテン、特にパーム果実カロテンの摂取がヘアレスマウスの皮膚における脂質過酸化を防止することを示唆している。

Key ingredients: palm fruit carotene,  $\beta$ -carotene, retinol

## 1993

**Kim-Jun H. Inhibitory effects of alpha- and beta-carotene on croton oil-induced or enzymatic lipid peroxidation and hydroperoxide production in mouse skin epidermis. *Int J Biochem.* 1993 Jun;25(6):911-5.**

- クロトン油で処理したマウスの皮膚表皮における浮腫、マロンジアルデヒド (MDA) 含量、peroxidizability、ならびに表皮ホモジネートのヒドロペルオキシド産生と酵素的脂質過酸化に及ぼすカロテン ( $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン) の影響を調査した。

- 浮腫は耳に穴を開けて、その重量を測定し、脂質過酸化の強度は MDA 産生を測定して評価を行った。
- カロテン ( $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン) は、クロトン油に起因する浮腫形成、ヒドロペルオキシド産生及び脂質過酸化を *in vitro* と *in vivo* の両方で有意に抑制した。
- 脂質過酸化とヒドロペルオキシド産生の抑制による間接的測定から得られたこれらの結果から、 $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの両方とも、クロトン油によって誘発される皮膚の腫瘍形成促進に対して、酸素フリーラジカルを捕捉することによって化学的予防効果を及ぼしていることが示唆される。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

## 呼吸器系の健康 Respiratory health

2015

**Kodama Y, Kishimoto Y, Muramatsu Y, Tatebe J, Yamamoto Y, Hirota N, Itoigawa Y, Atsuta R, Koike K, Sato T, Aizawa K, Takahashi K, Morita T, Homma S, Seyama K, Ishigami A. Antioxidant nutrients in plasma of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma-COPD overlap syndrome, and bronchial asthma. Clin Respir J. 2015 Dec 14. doi: 10.1111/crj.12436. [Epub ahead of print]**

- 今日まで、日本の肺疾患患者を対象に血漿中のビタミン C (アスコルビン酸)、ビタミン E ( $\alpha$ -トコフェロール)、レチノール、カロテノイドのような抗酸化栄養素を調査した研究はほとんど存在しない。慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息-COPD オーバーラップ症候群 (ACOS) または気管支喘息 (BA) 患者の血漿中のビタミン C、ビタミン E、レチノールおよび種々のカロテノイドのような抗酸化栄養素の役割を健康高齢者との比較から明らかにすることが本研究の目的である。
- 血漿中のアスコルビン酸 (AA)、カロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン)、レチノールおよび  $\alpha$ -トコフェロールについて、高速液体クロマトグラフィーを用いて定量した。全血中の還元型グルタチオン (GSH) および酸化型グルタチオン (GSSG)、ならびに尿中 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) も測定した。
- COPD 被験者の血漿 AA 濃度は、健康高齢者より有意に低いことが明らかになった。一方、ACOS および BA 被験者では、健康高齢者との有意差は認められなかった。さらに、血漿中のリコペンおよび総カロテノイドの濃度ならびに血中 GSH 含量は、健康高齢者より COPD 被験者で有意に低いことが明らかになった。
- しかしながら、GSSG、GSH/GSSG 比および尿中 8-OHdG のような他の酸化還元マーカーについては、健康高齢者と COPD、ACOS および BA の被験者との間で有意差は認められなかった。
- 以上の結果から、日本の肺疾患のうち COPD の発生には特に AA、リコペン、GSH のような抗酸化栄養素の不足から生じる酸化ストレスの部分的関与が可能性として示唆されるが、このことは ACOS と BA には当てはまらないようである。

Key ingredients: ascorbic acid, lycopene, GSH

2012

**Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL, Piacentini GL. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. Ital J Pediatr. 2012 May 31;38:22. doi: 10.1186/1824-7288-38-22.**

- 過去数十年にわたる小児期でのアレルギー疾患有病率上昇は、随伴する食事変化、とりわけ野菜・果物とミネラル類の消費の変化と低下に関連している可能性があるかもしれない。人生の初めの数年における妊婦あるいは小児によるこれら食品の消費が、喘息あるいはそれに関連した症状のリスク低下と関連しているようである。
- 喘息の発生を抗酸化作用により予防する食品にはビタミン C やセレンウムが含まれており、これらの成分の血中レベルが喘息リスクと負の相関関係にあることが明らかにされている。妊娠期間中のビタミン E 摂取もまた、胎児における喘息リスク低下と相関があるようである。同様に、妊婦の亜鉛やカロテノイドの摂取低下は、小児期における喘息のリスク上昇と関連している。食物繊維にもまた抗炎症特性があり、アトピー性皮膚炎や喘息のようなアレルギー疾患に対して保護効果をもたらす可能性のあることが明らかにされている。
- 脂肪の消費は気道の発達に影響を及ぼす。西洋の人口集団では n-6 PUFA の消費量が高く、n-3 PUFA の消費量が低い。このことが、気道の炎症に対して保護効果を及ぼすと考えられている PGE2 の産生減少の原因とされている。相反する仮説がビタミン D の過剰症と欠乏症の両方に関係し、事実、喘息のリスク上昇との関連を示している。
- 臨床レベルで何らかの結論が出される前に、これらの物質が果たす役割についての更なる研究が必要である。

Key ingredients: vitamin D, E, C, carotenoids, selenium, zinc, n-3 PUFA

**Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Carotenoid intake and asthma prevalence in Thai children. Pediatr Rep. 2012 Jan 2;4(1):e12.**

- 何種類かの抗酸化栄養素が喘息と逆の相関を示すことが明らかにされている。これらの物質の摂取量を定量化するために、子供にも使用できる新規の非侵襲的方法の一つであるラマン分光法により皮膚中のレベルを測定することが可能である。
- 学校を拠点とした本横断研究にタイの農村地域出身の児童 423 人が参加した。参加児童の喘息は、Health Interview for Asthma Control の質問票に従って診断した。皮膚のカロテノイドレベルは、ラマン分光法により計測した。人口統計データを児童と児童の両親とのインタビューから直接入手した一方、身体測定パラメータは熟練したスタッフが計測を行った。カロテノイド類、ビタミン A、C の摂取量は、食物摂取頻度調査により評価した。
- 全体として、タイの学童 (3.5~17.8 歳) における喘息の発生率は 17.3%であった。食事性カロテノイド、ビタミン A、C の摂取量及び皮膚のカロテノイドレベルについて、喘息の学童とそうでない学童との間に有意差は認められなかった。皮膚のカロテノイドレベルは、全てのカロテノイドとビタミン A の摂取量と有意な相関を示した ( $p < 0.05$ )。カロテノイド、ビタミン A、C の摂取量及び皮膚のカロテノイドレベルとタイの学童における喘息リスクとの間に関連性は認められなかった。
- 今回行った研究から、皮膚のカロテノイドは、全てのカロテノイドとビタミン A の摂取量と軽度から中等度の相関を示すことが明らかになった。また、ラマン分光法は、皮膚の抗酸化レベルの測定に有用なツールであることが確認できた。

Key ingredients: vitamin A, vitamin C, carotenoids

**Semba RD, Chang SS, Sun K, Talegawkar S, Ferrucci L, Fried LP. Serum carotenoids and pulmonary function in older community-dwelling women. J Nutr Health Aging. 2012;16(4):291-6.**

- 肺機能低下は、高齢者における能力障害と死亡率の増加と関連のあることが明らかにされている。食事性抗酸化剤は肺の健康に関与しているが、血清カロテノイドのような主要な食事性抗酸化剤と肺機能との間の関係については十分な理解が得られていない。血清カロテノイドは、野菜・果物摂取の最も信頼性の高い指標と考えられている。
- 米国メリーランド州ボルティモアにおける中等度から重度の能力障害を認める自立高齢者から抽出した 631 の人口ベースサンプル (Women's Health and Aging Study I) を対象に、血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペンと肺機能 [1 秒量 (FEV1)、努力性肺活量 (FVC)] との関係について検討を行った。
- 年齢、人種、最終学歴、認知機能、貧血症、炎症、慢性疾患について調整を行った個々の多変量直線回帰モデルにおいて、血清中の  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの高濃度はそれぞれ FEV1、FVC 両方と正の関連を示すことが明らかになった (共に、 $p < 0.05$ )。同様のモデルにおける血清総カロテノイドと FEV1、FVC の関連も認め



られた (それぞれ、 $p=0.08, 0.06$ )。β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペンと FEV1 あるいは FVC との関連性は認められなかった。

- 橙色や濃緑色の野菜・果物の高い摂取量を反映する血清中の α-カロテンと β-カロテンの濃度上昇は、女性の自立高齢者における良好な肺機能と関連している可能性のあることが得られた結果から示唆される。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene

## 2011

**Liu C, Bronson RT, Russell RM, Wang XD. β-Cryptoxanthin supplementation prevents cigarette smoke-induced lung inflammation, oxidative damage and squamous metaplasia in ferrets. Cancer Prev Res (Phila). 2011 Aug;4(8):1255-66.**

- β-クリプトキサンチンの高摂取がとりわけ現在喫煙者における肺癌リスク低下と関連のあることが疫学研究から明らかにされている。しかしながら、タバコ煙によって誘発される肺病変に及ぼすβ-クリプトキサンチンの作用、肺発癌にβ-クリプトキサンチンが影響を及ぼし得る生物学的機序を調査するための十分に管理された動物実験から得られたデータは存在しない。
- フェレットの肺組織内でタバコ煙によって誘発される酸化的 DNA 損傷 [8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)]、扁平上皮化生、炎症、炎症性サイトカイン [腫瘍壊死因子 α (TNFα)] と転写因子 [核内因子 κB (NF-κB)] と活性化タンパク質 1 (AP-1) ] のタンパク質レベルにおける変化にβ-クリプトキサンチンの補給が及ぼす影響について評価を行った。36 頭の雄フェレットをタバコ煙への曝露あるいは非曝露、低用量・高用量 β-クリプトキサンチンあるいは β-クリプトキサンチン非投与 (2×3 の要因配置) に割り付けた。
- β-クリプトキサンチンの補給はフェレットの血漿及び肺における β-クリプトキサンチン濃度を用量依存的に上昇させたのに対して、タバコ煙への曝露は血漿及び肺における β-クリプトキサンチン濃度を低下させた。β-クリプトキサンチンは両方の用量でタバコ煙によって誘発される肺の扁平上皮化生と炎症を有意に減少させた。β-クリプトキサンチンはまた、肺胞上皮細胞、気管支上皮細胞、気管支漿液・粘液腺上皮細胞及び肺マクロファージにおいて、タバコ煙により上昇した TNFα 濃度を実質的に低下させた。さらに β-クリプトキサンチンは、タバコ煙によって誘発された NF-κB 活性化、AP-1 発現、8-OHdG レベルを低下させた。β-クリプトキサンチンの有益作用は、低用量よりも高用量の β-クリプトキサンチンで強くなることが明らかになった。
- 本研究から得られたデータは、β-クリプトキサンチンがタバコ煙によって誘発される肺の炎症、酸化的 DNA 損傷、扁平上皮化生に対して有益な効果をもたらすことを示している。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

## 2003

**Liu C, Lian F, Smith DE, Russell RM, Wang XD. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. Cancer Res. 2003 Jun 15;63(12):3138-44.**

- ヒトでの研究で、リコペンの高摂取が肺癌のリスク低下と関係のあることが明らかにされている。肺癌リスクは、血漿中の高レベルのインスリン様増殖因子 I (IGF-I)、あるいは低レベルの IGF 結合タンパク質 3 (IGFBP-3) と関連している。しかしながら、リコペンがタバコ煙によって誘発される肺発癌を IGF-I/IGFBP-3、細胞増殖、アポトーシスの修飾によって抑制するかについては殆ど知られていない。
- タバコ煙に 9 週間曝露させたフェレットと曝露させなかったフェレットを対象に、低用量 (1.1 mg/kg/日、ヒトで 15 mg/日の摂取に相当)、高用量 (4.3 mg/kg/日、ヒトで 60 mg/日に相当) のリコペン補給が肺中の血漿 IGF-I/IGFBP-3 レベル、病理組織学的変化、増殖性細胞核抗原 (PCNA) 発現、BAD リン酸化、アポトーシス (カスパーゼ 3 アッセイ) に及ぼす影響について調査した。
- リコペン補給を行ってタバコ煙に曝露させたフェレットでは、タバコ煙のみを曝露させたフェレットより血漿 IGFBP-3 レベルが有意に高く ( $p<0.01$ )、また IGF-I/IGFBP-3 比が有意に低いことが明らかになった ( $p<0.01$ )。低用量、高用量のリコペン補給とも、タバコ煙によって誘発されたフェレット肺中の扁平上皮化生と PCNA 発現を実質的に抑制した。対照フェレットあるいはリコペンを単独補給したフェレットの肺中には、扁平上皮化生や PCNA 過発現は認められなかった。
- さらに、タバコ煙曝露は対照と比較してフェレット肺中の Ser(136)と Ser(112)の両方で BAD リン酸化を大幅に増大させ、また cleaved caspase 3 を有意に減少させた。フェレット肺中でタバコ煙によって誘発される BAD リン酸化の増大とアポトーシスのダウンレギュレーションは、低用量、高用量両方のリコペン補給によって阻止された。リコペンを単独補給したフェレットの血漿、肺両方におけるリコペンレベルは用量依存的に上昇した。しかしながら、リコペン補給し、タバコ煙に曝露させたフェレットの血漿と肺では、リコペンレベルは顕著な低下を示した。さらに、タバコ煙に曝露させたフェレットでは、リコペンを単独補給したフェレットと比較して (13-cis: 20%; 9-cis: 14%)、肺中リコペンの cis 異性体が増加した (13-cis: 26%; 9-cis: 22%)。
- アポトーシスを促進し、細胞増殖を抑制する IGFBP-3 のアップレギュレーションと BAD リン酸化のダウンレギュレーションによって、リコペンはフェレットにおけるタバコ煙誘発肺発癌に対して防御作用を及ぼしている可能性がある」と結論付けられる。

Key ingredient: lycopene

## 2002

**Schünemann HJ, McCann S, Grant BJ, Trevisan M, Muti P, Freudenheim JL. Lung function in relation to intake of carotenoids and other antioxidant vitamins in a population-based study. Am J Epidemiol. 2002 Mar 1;155(5):463-71.**

- 食事性抗酸化ビタミンは肺機能と正の関連にあることが蓄積証拠から示唆されている。β-カロテン以外の食事性カロテノイドが肺機能と関連を示すかに関する証拠は存在しない。1995 年から 1998 年まで、ニューヨーク州西部に居住し、呼吸器系疾患のない 35 歳から 79 歳までの男女 1,616 人の無作為標本を対象に、身長、年齢、性別及び人種について調整した後、百分率予測値として 1 秒量 (FEV<sub>1</sub>%) 及び努力肺活量 (FVC%) と何種類かのカロテノイド摂取 (α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン) との関連性について調査を行った。
- 総エネルギー摂取、喫煙及び他の共変量について調整した後多重線形回帰分析を行ったところ、ルテイン・ゼアキサンチン、ビタミン C、E と FEV<sub>1</sub>% 及び FVC% との間に有意な関連が認められた。同時に、これらの抗酸化ビタミンすべてについて分析を行ったところ、ビタミン E と FEV<sub>1</sub>% 及びルテイン・ゼアキサンチンと FVC% との間に最も強い関連が認められた。食事性ビタミン E 又はルテイン・ゼアキサンチンの 1 標準偏差の減少と関連する 1 秒量及び努力肺活量における差異は、約 1~2 年の加齢による影響に相当することが明らかになった。
- これらの所見は、カロテノイド、ビタミン C 及びビタミン E が呼吸器系の健康に役割を果し、また、β-カロテン以外のカロテノイドが関与している可能性があるとする仮説を裏づけている。

Key ingredients: vitamin E, vitamin C, carotenoids

## 2000

**Grievink L, de Waart FG, Schouten EG, Kok FJ. Serum carotenoids, alpha-tocopherol, and lung function among Dutch elderly. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):790-5.**

- 抗酸化ビタミン (プロビタミン) には、徐々に失われる肺機能に対して防御する可能性がある。オランダの 65 歳から 85 歳までの施設非入居老人 (n = 528) を対

象に、血清カロテノイド ( $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、ルテイン) 及び  $\alpha$ -トコフェロールと肺機能の関係について検討を行った。1 少量 (FEV1.0) あるいは努力肺活量 (FVC) を従属変数、五分位における血清抗酸化剤レベルを独立変数として、多重線形回帰分析を行った。年齢、性別、身長、喫煙年数 (バックイヤー) について調整を行った。

- 血清  $\beta$ -カロテンの第 5 五分位の被験者の FEV1.0 は 195 ml [95%信頼区間 (95% CI) : 40~351 ml]、血清  $\alpha$ -カロテンの第 5 五分位の被験者の FEV1.0 は 257 ml (95% CI : 99~414 ml) で、これらのカロテノイドの第 1 五分位の被験者と比較して高いことが明らかになった。 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン及びリコペンと FEV1.0 との間、また、 $\alpha$ -カロテン及び  $\beta$ -カロテンと FVC との間に有意な正の傾向が認められた ( $p < 0.05$ )。他のカロテノイドあるいは  $\alpha$ -トコフェロールの最高五分位の被験者については、これら抗酸化剤の第 1 五分位の被験者と比較した FEV1.0 あるいは FVC の有意な高値は認められなかった。
- 結論として、6 種類の主要な血清カロテノイド及び  $\alpha$ -トコフェロール、特に  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンは高齢者の肺機能と正の関連を示し、今後の研究で検討対象の候補として見なされる可能性がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene

## 歯周疾患 Periodontal diseases

2016

**Kuraji M, Matsuo T, Satoh T. Astaxanthin affects oxidative stress and hyposalivation in aging mice. J Clin Biochem Nutr. 2016 Sep;59(2):79-85.**

- 高齢化する日本社会で深刻な問題となっている口腔乾燥は加齢に伴う唾液分泌減少によって誘起され、嚥下障害、味覚異常、義歯不適合、および口腔内のカンジダ・アルビカンスの増殖を引き起こす。酸化ストレスは明らかに唾液分泌の減少に役割を果たしており、アスタキサンチン・サプリメントのような抗酸化剤による処置が有益となる可能性がある。それ故、我々はアスタキサンチンが老齢マウス口腔内の唾液分泌機能に及ぼす影響を検討した。
- 唾液流量は投与後 72 週目のアスタキサンチン処置マウスで増加した一方、コントロールマウスの唾液流量は半減した。アスタキサンチン処置群ではなく、コントロール群の処置前に測定した血漿デアクロン活性酸素代謝物 (d-ROMs) の値は処置後 72 週目に上昇した。処置後 72 週目のアスタキサンチン処置マウスの d-ROMs 値はコントロールマウスと比べて有意に低下した。アスタキサンチン処置マウスではなく、コントロールマウスの処置前に測定した血漿抗酸化力 (BAP) 値は処置後 72 週目に低下した。なお、処置後 72 週目のアスタキサンチン処置マウスの BAP 値はコントロールマウスと比べて有意に上昇した。さらに、アスタキサンチン処置マウスの顎下腺はコントロールマウスと比べて炎症細胞が少なかった。特に、免疫蛍光検査から著しく大きいアクアポリン 5 陽性細胞がアスタキサンチン処理マウスで明らかになった。
- 我々の結果はアスタキサンチン処置が加齢に伴う唾液分泌減少を予防する可能性があることを示唆している。

Key ingredient: astaxanthin

2015

**Gupta S, Jawanda MK, Arora V, Mehta N, Yadav V. Role of Lycopene in Preventing Oral Diseases as a Nonsurgical Aid of Treatment. Int J Prev Med. 2015 Aug 5;6:70. doi: 10.4103/2008-7802.162311. eCollection 2015.**

- 自然界に存在する色素は、呈色に加え、種々の重要な生物学的機能を及ぼす役割を担っている。多様な色素のクラスの中なかでもカロテノイドは最も広範に存在し、その多岐にわたる機能故に重要視されている。
- リコペンはトマト、アブリコット、グアバ、スイカ、パパイア、ピンクグレープフルーツに存在する赤い植物色素で、なかでもトマトがヒトの摂食量における最大の寄与因子となっている。リコペンは高い一重項消去能を示し、また、その強い色調と無毒性から食用着色料として役に立っている。さらにリコペンは、白板症、口腔粘膜下線維症、扁平苔癬、口腔扁平上皮癌のような口腔内疾患の処置における非外科的支援として多機能的役割を果たし、また、歯周部組織の破壊を防止する。
- 本総説では、主にリコペンの種々の口腔疾患の予防に果たす役割に焦点をあてている。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

2013

**Nishigaki M, Yamamoto T, Ichioka H, Honjo KI, Yamamoto K, Oseko F, Kita M, Mazda O, Kanamura N.  $\beta$ -cryptoxanthin regulates bone resorption related-cytokine production in human periodontal ligament cells. Arch Oral Biol. 2013 Jul;58(7):880-6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.01.005.**

- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $\beta$ -cry) は、一定の野菜・果物に存在するカロテノイドの一種である。 $\beta$ -cry は歯槽骨吸収を阻害することが示されているが、その分子機構についてはまだ明らかにされていない。本研究の目的は、 $\beta$ -cry がヒト歯根膜 (hPDL) 細胞における骨吸収関連サイトカインの産生に及ぼす影響について検討を行うことにある。
- hPDL 細胞を  $\beta$ -cry ( $1 \times 10^{-7}$  mol/l)、機械的ストレス (1 又は 6 MPa) 及び *P. gingivalis* で刺激した。インターロイキン (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子 (TNF) $\alpha$ 、オステオプロテゲリン (OPG)、及び核因子  $\kappa$ B リガンド受容体活性化因子 (RANKL) の産生について、RT-PCR と ELISA により評価した。
- IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及び TNF $\alpha$  の産生が  $\beta$ -cry による刺激後の hPDL 細胞で誘発されたが、これらのサイトカインは *P. gingivalis* による刺激後に産生された。他方、IL-6 と IL-8 は、機械的ストレス (6 MPa) への曝露後に産生された。IL-6 と IL-8 の産生は、 $\beta$ -cry 添加によって有意な減少を示した。さらに  $\beta$ -cry は OPG の産生をアップレギュレートしたが、RANKL の産生をアップレギュレートすることはなかった。 $\beta$ -cry は、hPDL 細胞において、機械的ストレス及び歯周病原性細菌により誘発される IL-6 と IL-8 の産生を阻害することが明らかになった。また、 $\beta$ -cry は OPG 産生をアップレギュレートすることも明らかになった。
- これらの結果から、 $\beta$ -cry には歯周炎における骨吸収を予防する可能性のあることが示唆される。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Iwasaki M, Moynihan P, Manz MC, Taylor GW, Yoshihara A, Muramatsu K, Watanabe R, Miyazaki H. Dietary antioxidants and periodontal disease in community-based older Japanese: a 2-year follow-up study. Public Health Nutr. 2013 Feb;16(2):330-8. doi: 10.1017/S1368980012002637.**

- 本研究の目的は、地域在住の高齢日本人を対象に食事性抗酸化剤の摂取と歯周疾患との関係について縦断的な調査を行うことにある。
- 2 年間の追跡調査を含んだ後ろ向きコホート研究を設計した (2003 年~2005 年)。食事性抗酸化剤 (ビタミン C、ビタミン E、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン) の摂取について、妥当性が確認された FFQ を用いて評価した。抗酸化剤の摂取量によって参加者を 3 分位に分類した。臨床的アタッチメントレベルとして測定した口腔内全体の歯周状態をベースライン時と追跡調査期間に記録した。試験期間中の各歯の歯間隣接面における 3 mm 以上のアタッチメントロスを歯周疾患の進行とみなした。最後に、被験者一人につき歯周疾患の進行が認められる歯の本数を計算し、転帰として用いた。
- 主要な曝露としての食事性抗酸化剤について Poisson の回帰分析を行い、歯周疾患進行を伴う歯の本数に及ぼす影響を推定した。2003 年の時点でデータが入り可能な新潟市在住の 75 歳の有歯顎者を解析対象とした ( $n=264$ )。他の変数を制御した後、食事性抗酸化剤の摂取量の高値は歯周疾患進行を伴う歯

の本数と逆の関連を示すことが明らかになった。多変量調整後の第 1、第 2、第 3 三分位における発生率の比は、ビタミン C で 1.00、0.76 (95% CI: 0.60~0.97)、0.72 (95% CI: 0.56~0.93)、ビタミン E で 1.00、0.79 (95% CI: 0.62~0.99)、0.55 (95% CI: 0.42~0.72)、β-カロテンで 1.00、1.02 (95% CI: 0.81~1.29)、0.73 (95% CI: 0.56~0.95) となった。

- 本研究結果から、抗酸化剤の高摂取には地域在住の高齢日本人における歯周疾患を軽減する可能性のあることが示唆される。

Key ingredients: vitamin C, vitamin E, β-carotene

## 2009

### Linden GJ, McClean KM, Woodside JV, Patterson CC, Evans A, Young IS, Kee F. Antioxidants and periodontitis in 60-70-year-old men. *J Clin Periodontol.* 2009 Oct;36(10):843-9.

- 西欧男性からなる均一な被験者集団を対象に歯周部の健康状態とカロテノイド、レチノール、ビタミン E を含む種々の抗酸化剤の血清濃度との関連性を調査することが本研究の目的である。
- 北アイルランドの人口集団から選出した 60 歳から 70 歳まで 1,258 人の男性の代表的サンプルについて 2001 年から 2003 年まで調査を行った。各参加者は 6 本以上の歯を有し、質問票に回答を済ませ、歯周組織の臨床検査を受けた。ダイオードアレイ検出器付き HPLC を用いて、血清中の脂溶性抗酸化物質濃度を測定した。可能な交絡因子の調整後、ロジスティック回帰を用いて多変量解析を行った。従属変数として歯周組織の状態に関する 2 種類の尺度（低、高閾値の歯周炎）を、予測変数として各抗酸化剤の五分位数を用いてモデルを構築した
- α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ゼアキサンチンの濃度は、低閾値の歯周炎の男性で極めて有意に低いことが明らかになった ( $p < 0.001$ )。これらのカロテノイドはまた、高閾値の歯周炎においても有意に低かった。ルテイン、リコペン、α-トコフェロール、γ-トコフェロールあるいはレチノールと歯周炎との間に有意差は認められなかった。十分に調整したモデルでは、複数のカロテノイド（α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン）と低閾値の歯周炎との間で逆相関が認められた。高閾値で重度の歯周炎のリスク増加と関連を示した抗酸化剤は β-カロテンと β-クリプトキサンチンのみであった。β-クリプトキサンチンの最高五分位と比較した最低五分位における高閾値の歯周炎の調整オッズ比は 4.02 であった ( $p = 0.003$ )。
- 複数のカロテノイドのなかでもとりわけ β-クリプトキサンチンと β-カロテンの血清濃度の低値は、60 歳から 70 歳までの西欧男性から構成される均一な被験者集団において歯周炎の有病率上昇と関連していると結論付けられる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## 2007

### Chandra RV, Prabhuji ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent.* 2007;5(4):327-36.

- 歯肉炎患者に施す単独治療として、またスケーリングやルートプレーニングの補助として全身投与したリコペン（ライコレド社）の影響を比較するのが本研究の目的である。
- 全身的な健康状態にあり、歯肉炎の臨床徴候を示す 20 人の患者が無作為化二重盲検並行口腔内分割試験に参加した。参加者はリコペン 1 日 8 mg あるいはプラセボの摂取を 2 週間受ける群に各 10 人ずつ無作為に割り付けられた。各群内を 4 区分に分け、歯口清掃（OP）の処置を受ける 2 区分といかなる治療形態も受けない 2 区分（non-OP）に無作為化した。歯肉出血指数（SBI）、歯垢（PI）と歯肉炎（GI）の非侵襲的指標について、ベースライン時、1、2 週目に評価を行った。唾液中の尿酸値も測定した。
- 全ての処置群で GI、SBI、PI の統計的に有意な低下が認められた。OP・リコペン投与は、OP・プラセボ投与と non-OP・プラセボと比較した場合、GI の統計的に有意な低下が明らかになった（それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）。non-OP・リコペン投与は、non-OP・プラセボ投与と比較した場合、GI の統計的に有意な低下が明らかになった（ $p < 0.01$ ）。OP・リコペン投与は、non-PO・リコペン投与と non-OP・プラセボ投与と比較した場合、SBI 値の統計的に有意な低下が明らかになった（それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ ）。OP・リコペン投与群、non-OP・リコペン投与群における 1、2 週目で、唾液中の尿酸値と GI の減少率との間に負の相関関係が強く認められた（それぞれ、 $r = -0.852$ 、 $-0.802$ ； $r = -0.640$ 、 $-0.580$ ）。
- 本研究から得られた結果から、リコペンは歯肉炎の処置療法の一つとして大きな期待が持てることが示唆される。日常的な歯口清掃とリコペンの組合せから相加効果が得られる可能性はまた、さらなる研究の実施を可能にさせることにもつながる。

Key ingredient: lycopene

## 骨の健康 Bone health

## 2016

### Zhang ZQ, Cao WT, Liu J, Cao Y, Su YX, Chen YM. Greater serum carotenoid concentration associated with higher bone mineral density in Chinese adults. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1593-601. doi: 10.1007/s00198-015-3425-2.

- カロテノイドはその抗酸化特性により骨代謝を良好に調節している可能性があるが、血清カロテノイドと骨の健康の関係を調査した研究はわずかである。我々の研究目的は中国人集団を対象にカロテノイドのサブクラス（β-クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、ルテイン、リコペン、α-カロテン）の血清濃度および BMD の測定を終了した女性 1,898 人と男性 933 人（平均年齢 59.6 歳）を調査対象とした。個々の血清カロテノイドを逆相 HPLC により測定した。全身、腰椎、股関節、および大腿骨頸部・転子部の BMD を測定するために二重エネルギー X 線吸収測定を用いた。分類した個々のカロテノイドと測定部位の BMD との間の相関を検査するために ANCOVA を用いた。
- 可能な共変数の調整後、女性において、β-クリプトキサンチン、リコペンおよび α-カロテンの循環濃度と種々の骨部位における BMD との間の単調な用量依存性の相関が認められた。女性において、血清中の β-クリプトキサンチン、リコペン、α-カロテンの濃度の最低四分位と比較した最高四分位の骨部位の BMD はそれぞれ 1.8~2.3%、1.5~2.0%、1.3~2.7% 有意に高いことが明らかになった ( $p < 0.05$ )。それに対応する男性の値では、血清 α-カロテン濃度について全身および股関節で 2.6~4.0% 高い BMD が認められた ( $p < 0.001 \sim 0.023$ )。
- 以上の結果から、研究対象となった集団、とりわけ女性において、血清カロテノイドは骨の健康と好ましい関連のあることが示唆される。

Key ingredients: α-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin

## 2014

### Dai Z, Wang R, Ang LW, Low YL, Yuan JM, Koh WP. Protective effects of dietary carotenoids on risk of hip fracture in men: The Singapore Chinese Health Study. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):408-17. doi: 10.1002/jbmr.2041.

- 実験及び疫学データから、野菜・果物に含まれるカロテノイドは、それらの抗酸化特性により骨の健康に恩恵をもたらすことが示唆されている。
- 野菜・果物に加え、食事性の総カロテノイド及び特定のカロテノイドと股関節部骨折リスクとの間の関係について、シンガポールに在住する高齢の中国系シンガポール

人を対象に検討を行った。1993年から1998年の間に45歳から74歳までの男女63,257人からなる前向きコホートを対象に行われたSingapore Chinese Health Studyで得られたデータを用いた。募集時、被験者はライフスタイル要因及び病歴について問診を受けた。通常の食事摂取状況について、検証済みの食物摂取頻度調査票を用いて測定した。

- 平均追跡期間 9.9年の間に、股関節骨折 1,630例が確認された。男性では、野菜の消費と股関節骨折リスク低下との間に関連性が認められた。同様に、食性の総カロテノイド及び特定のカロテノイド ( $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン、ルテイン・ゼアキサンチン) は、股関節骨折リスクと逆相関を示した。栄養素密度の四分位の最高位における男性では、最低位の男性と比較して 26%から 39%の統計上有意なリスク低下が認められた (全て  $p < 0.05$ )。体格指数 (BMI) で層化したとき、BMI が  $20 \text{ kg/m}^2$  未満の男性で野菜全体及び総カロテノイドの保護効果が最大となった ( $p \leq 0.004$ )。食事性カロテノイド又は野菜・果物と女性の股関節骨折リスクとの間に関連性は認められなかった。
- 本研究から、適切な野菜摂取に高齢男性の骨粗しょう症性骨折のリスクを低下させる可能性があり、また、カロテノイドの抗酸化作用には痩身性と関係した骨粗しょう症のメカニズムを相殺する可能性のあることが示唆された。

Key ingredients: total carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin

## 2012

### Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M. High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal Japanese female subjects: prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52643. doi: 10.1371/journal.pone.0052643.

- カロテノイドの高摂取には骨の健康維持に役立つ可能性のあることが最近の疫学研究で明らかにされているが、血清カロテノイドと骨密度 (BMD) の変化との関連性についてはほとんど知られていない。本研究の目的は、血清カロテノイドが骨損失と関連しているか調査することにある。
- 三ヶ日町研究から男性 146 人、閉経前女性 99 人及び閉経後女性 212 人の被験者について追跡調査を行った。過去の BMD 調査に参加し、さらに 4 年間の追跡調査を終了した被験者を縦断的に検査した。
- 4 年の追跡期間中、閉経後女性のうち 15 人の被験者に新たに発症した骨粗しょう症が認められた。対照的に、男性及び閉経前女性で同症を発症した被験者は存在しなかった。男性及び閉経前女性の被験者では、ベースライン時の 6 種類の血清カロテノイドと骨損失との間に関連性は認められなかった。他方、閉経前女性被験者では、4 年間の橈骨の骨損失が血清カロテノイド、とりわけ血清  $\beta$ -カロテンの濃度と逆の関連を示した。
- 交絡因子調整後、血清  $\beta$ -カロテン及び  $\beta$ -クリプトキサンチンの最低三分位に対する最高三分位における骨粗しょう症のオッズ比 (OR) は、それぞれ 0.24 [95% 信頼区間 (CI) : 0.05~1.21]、0.07 (95% CI : 0.01~0.88) であった。血清  $\beta$ -クリプトキサンチンはまた、骨減少症と骨粗しょう症あるいはそれらのいずれかのリスクと逆の関連にあることが明らかになった ( $p < 0.037$ )。加えて、我々が行った後ろ向き分析から、調査期間中に骨減少症と骨粗しょう症あるいはそれらのいずれかを発症した被験者では、健康被験者の群と比較して、ベースライン時の血清  $\beta$ -クリプトキサンチン及び  $\beta$ -カロテンの濃度が有意に低いことも明らかになった。
- 抗酸化性のカロテノイドのなかでもとりわけ  $\beta$ -クリプトキサンチンと  $\beta$ -カロテンが閉経後の女性被験者における橈骨の BMD の変化と逆の関連を示していると結論付けられる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Yamaguchi M. Role of carotenoid beta-cryptoxanthin in bone homeostasis. *J Biomed Sci*. 2012 Apr 2;19:36.

- 骨の恒常性は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって維持されている。老化は、造骨性骨形成の減少と骨破壊性骨吸収の増加による骨損失を引き起す。骨量減少を伴う骨粗しょう症は、主要な公衆衛生上の問題の一つとして広く認識されている。
- 幾つかの栄養因子は、加齢による骨損失の予防に役割を果たしている可能性がある。種々のカロテノイド ( $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、リコペン、 $\beta$ -カロテン、アスタキサンチン、ルチンを含むカロテン類とキサントフィル類) のうち、ウンシュウミカン (Citrus unshiu MARC.) に豊富に存在する  $\beta$ -クリプトキサンチンは骨石灰化に刺激作用を及ぼすことが *in vitro* で明らかにされている。
- $\beta$ -クリプトキサンチンは造骨性骨形成に刺激作用を、破骨性骨吸収に抑制作用を及ぼすことによって骨量を増加することが *in vitro* で明らかにされている。 $\beta$ -クリプトキサンチンは造骨性骨形成と破骨性骨吸収に関連した種々のタンパク質の遺伝子発現に影響を及ぼしていることが *in vitro* で明らかにされている。 $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取には、骨粗しょう症の動物モデル、健康人あるいは閉経後女性を対象とした研究で、骨損失に予防効果を及ぼす可能性のあることが示唆されている。
- ヒト被験者の骨の健康改善に持続可能な栄養学的アプローチとしての  $\beta$ -クリプトキサンチンの潜在的な役割が疫学研究から示唆されている。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2011

### Mackinnon ES, Rao AV, Josse RG, Rao LG. Supplementation with the antioxidant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2011 Apr;22(4):1091-101.

- 現在まで、抗酸化剤のリコペンが骨に及ぼす効果を実証した介入研究は発表されていない。リコペンの補給を受けた閉経後女性では抗酸化能の顕著な増大、酸化ストレスと骨吸収マーカーである N-テロペプチド (NTx) の減少が認められている。リコペンは骨吸収マーカーを減少し、骨粗しょう症リスクを軽減する可能性がある。
- トマト由来のリコペンが骨の保護効果と関連のあることを我々は過去に *in vitro* と *in vivo* で明らかにしたが、リコペンによる介入試験に関しては報告がない。リコペンが酸化ストレスのパラメータを減少し、閉経後女性における骨代謝マーカー減少、ひいては骨粗しょう症リスク低下をもたらす抗酸化剤として作用するか評価するための無作為化比較対照試験を実施することが本研究の目的である。
- 50 歳から 60 歳までの閉経後女性 60 人を募った。リコペンを消費しない 1 か月のウォッシュアウト期間後、参加者は (1) 通常のトマトジュース、(2) リコペン豊富トマトジュース、(3) トマト Lyc-O-Mata カプセル、(4) プラセボのいずれかの摂取を 1 日 2 回 4 か月間受けた (総リコペン摂取量としてそれぞれ 30、70、30、0 mg/日、 $n=15$ /群)。ウォッシュアウト期間、補給開始 2 か月目と 4 か月目に血清を採取し、架橋 (アミノ末端) N-テロペプチド、カロテノイド含量、総抗酸化能 (TAC)、脂質過酸化、タンパク質酸化について分析した。ジュースあるいはリコペンカプセルの摂取を受けた参加者については、「リコペン補給群」として一つに割り付けた。
- 4 か月後のリコペン補給群における血清リコペンは、プラセボ群と比べて有意に上昇したことが反復測定 ANOVA から明らかになった ( $p < 0.001$ )。4 か月後のリコペン補給群ではまた、有意な TAC の上昇 ( $p < 0.05$ )、脂質過酸化の低下 ( $p < 0.001$ )、タンパク質酸化の低下 ( $p < 0.001$ )、NTx の低下 ( $p < 0.001$ ) がもたらされた。脂質過酸化、タンパク質酸化、NTx におけるこのような低下は、プラセボ補給群において相当する変化と有意差が認められた (それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.005$ 、 $p < 0.02$ )。
- 抗酸化剤のリコペンは、酸化ストレスのパラメータと骨吸収マーカーの NTx を減少させるのに有益であることが得られた結果から示唆される。

Key ingredient: lycopene

### Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, Yano M. Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):143-52.

- 抗酸化剤には骨粗しょう症のリスクを低減させる可能性のあることが、最近の研究から明らかにされている。今回の研究では、骨密度と抗酸化ビタミン、カロテノイドの食パターンとの関連性が明らかになった。得られた所見から、ビタミン C と β-クリプトキサンチンの摂取の組合せは閉経後の日本人女性被験者における骨の健康に利益をもたらす可能性のあることが示唆される。
- 緒言：抗酸化剤には骨粗しょう症のリスクを低減する可能性のあることが最近の疫学研究から明らかにされているが、抗酸化ビタミンとカロテノイドの摂取に関する食パターン、それらと骨密度（BMD）との関係については殆ど知られていない。
- 方法：日本の静岡県三ヶ日町で健康診断を受けた合計 293 人の閉経後女性被験者が試験に参加した。橈骨 BMD は、二重エネルギー-X 線吸収法を用いて測定した。抗酸化ビタミンとカロテノイドの食事摂取量は、有効な食物摂取頻度調査票を用いて評価した。食パターンは、選択した抗酸化剤のセットについて主成分分析により特定した。
- 結果：食パターンは 3 種類特定された。とりわけ既成レチノール、ゼアキサンチン、ビタミン E の高摂取によって特徴付けられた「レチノール」パターンでは、低 BMD のリスクと正の関連性が認められた。対照的に、とりわけ β-クリプトキサンチンとビタミン C の高摂取によって特徴付けられた「β-クリプトキサンチン」パターンでは、低 BMD と負の関連性が認められた。既成レチノール、ビタミン C、β-クリプトキサンチンの食事摂取の最低三分位に対する最高三分位での低 BMD のオッズ比は、交絡因子調整後、それぞれ 3.22 [95%信頼区間 (CI) : 1.38~7.51]、0.25 (CI : 0.10~0.66)、0.40 (CI : 0.17~0.92) であった。しかし、ビタミン C、β-クリプトキサンチンと低 BMD との負の関連は、さらに β-クリプトキサンチンあるいはビタミン C の摂取量についてそれぞれ調整を行った後に有意ではなくなった。ビタミン C と β-クリプトキサンチン両方の高摂取では、低 BMD との有意な関連性が認められた ( $p < 0.05$ )。
- 結論：ビタミン C と β-クリプトキサンチンの組合せは、閉経後の日本人女性被験者における橈骨 BMD と関連している可能性がある。

Key ingredients: β-cryptoxanthin, vitamin C

## 2009

### Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL. Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2009 Jun;24(6):1086-94.

- カロテノイドには骨吸収を抑制する可能性のあることが *in vitro* と *in vivo* の研究で示唆されているが、これまで (β-カロテン以外の) 個々のカロテノイドの摂取と骨折リスクを調査した研究は存在しない。
- 総カロテノイドと個々のカロテノイド (α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチン) の摂取量と偶発性の股関節部骨折、骨粗しょう症性の非椎体骨折との関連について Framingham Osteoporosis Study に参加した男性 370 人、女性 576 人を対象に評価を行った。
- これらの参加者は 1988 年から 1989 年までに食物摂取頻度調査 (FFQ) を終え、股関節部骨折については 2005 年まで、非椎体骨粗しょう症性骨折については 2003 年まで追跡が行われた。カロテノイド摂取量の三分位数は、Willett の FFQ を用い、総エネルギー量で調整した推定値から求めた (残差法)。ハザード比 (HR) については、コックスの比例ハザード回帰を用いて、性別、年齢、BMI、身長、総エネルギー、カルシウム、ビタミン D の摂取量、身体活動、アルコール摂取、喫煙、複合ビタミン剤利用の有無、使用中のエストロゲンの有無で調整を行った。
- 17 年間の追跡期間で合計 100 件の股関節部骨折が認められた。総カロテノイド摂取量の最高三分位の被験者では、股関節部骨折のリスクが最も低いことが明らかになった ( $p=0.02$ )。リコペン摂取量の多い被験者ほど股関節部骨折と非椎体骨折のリスクが低いことも明らかになった (それぞれ、 $p=0.01$ ,  $0.02$ )。股関節部骨折単独では総 β-カロテン摂取量に弱い保護的傾向が認められたが、統計的に有意な関連には至らなかった ( $p=0.10$ )。α-カロテン、β-クリプトキサンチン、あるいはルテイン・ゼアキサンチンとの関係に有意差は認められなかった。
- これらの結果は、高齢者の骨の健康において何種類かのカロテノイドが保護的な役割を果たしていることを示唆している。

Key ingredients: carotenoids, lycopene

### Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL. Inverse association of carotenoid intakes with 4-y change in bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):416-24.

- *in vitro* と *in vivo* 両方の研究から、カロテノイドには骨吸収を抑制し、骨芽細胞の増殖・分化を刺激する可能性のあることが示唆されている。(β-カロテン以外の) カロテノイド摂取と骨密度 (BMD) の間の関連性を調査した研究はわずかである。総カロテノイドと個々のカロテノイド (α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチン) の摂取量と股関節、脊椎、橈骨幹の BMD 及び BMD の 4 年間の変化の間の関連性を評価した。
- Framingham Osteoporosis Study に参加した 334 人の男性と 540 人の女性 (年齢  $75 \pm 5$  歳 (mean  $\pm$  SD)) を対象に横断的、縦断的解析を実施した。エネルギーで調整したカロテノイド摂取量を Willett らの食物摂取頻度調査法を用いて推定した。平均 BMD と 4 年間の BMD 変化については、男女別にカロテノイド摂取量の四分位数によって推定した。カロテノイド摂取量の四分位数は、年齢、BMI、身長、身体活動強度、喫煙状況 (「喫煙歴あり」と比較した「喫煙歴なし」)、複合ビタミン剤の使用有無、BMD を測定した季節 (横断解析のみ)、エストロゲンの使用有無 (女性対象)、総エネルギー、カルシウム、ビタミン D、カフェイン、アルコールの摂取で調整した。
- 横断的解析ではカロテノイド摂取との関連性は殆ど認められなかった。リコペン摂取と腰椎 BMD における 4 年間の変化の間の関連性は女性で有意であることが明らかになった ( $p=0.03$ )。男性では、総カロテノイド、β-カロテン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンが転子部 BMD の 4 年間の変化と有意に関係していることが明らかになった (それぞれ、 $p=0.0005$ ,  $0.02$ ,  $0.009$ ,  $0.008$ )。
- カロテノイドは、男性では転子部 BMD の 4 年間の変化、女性では腰椎に対する保護に関連していることが明らかになった。他の骨部位では有意な関連性は認められなかった。試験した全ての部位の BMD で一貫性は認められなかったが、これらの結果は、高齢男女の BMD におけるカロテノイドの保護的役割を裏づけている。

Key ingredients: total carotenoids, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## 2008

### Yang Z, Zhang Z, Penniston KL, Binkley N, Tanumihardjo SA. Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008 May;78(3):105-11.

- 骨粗しょう症の女性患者では抗酸化防御が低下している可能性がある。閉経後女性における野菜・果物あるいはカロテノイドの消費状況については殆ど知られていない。ヒト血清中の主要なカロテノイドは、α-カロテン、β-カロテン、リコペン、β-クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチンである。本研究では、59 人の閉経後女性 (62.7  $\pm$  8.8 歳) を対象に、血清カロテノイド濃度、野菜・果物の消費と骨粗しょう症の間の関係について調査を行った。
- 骨密度は二重エネルギー-X 線吸収光度分析法、骨粗しょう症の診断は T-スコアに基づいて評価した。血清サンプル ( $n=53$ ) と 3 日間の食事記録 ( $n=49$ ) について分析を行った。血清レチノール、サプリメントの利用有無、牛乳、ヨーグルト、野菜・果物の摂取量、BMI について調整した後、カロテノイド間の差異をロジスティック回帰によって分析した。ピアソンの相関係数を用いて、カロテノイドを特定の野菜・果物摂取量と相関させた。
- 骨粗しょう症の群で血清リコペン濃度が対照群よりも有意に低いことが明らかになった ( $p=0.03$ )。β-クリプトキサンチンの摂取量は、骨粗しょう症群で高値を示した ( $p=0.0046$ )。野菜・果物の総摂取量は、血清リコペン、β-クリプトキサンチンと相関を示した (それぞれ、 $p=0.03$ ,  $0.006$ )。血清 α-カロテン濃度はニンジンの摂取量と、またゼアキサンチンと β-クリプトキサンチンはレタスの摂取量と関連を示した。
- 骨格に有益な効果を及ぼす可能性のあるカロテノイドは、骨粗しょう症を認める女性で低いことが明らかになった。骨粗しょう症におけるカロテノイドの可能な保護メカニズムあるいは利用を特定するための調査が必要とされる。

Key ingredient: lycopene

**Granado-Lorencio F, Olmedilla-Alonso B, Herrero-Barbudo C, Blanco-Navarro I, Perez-Sacristan B. Seasonal variation of serum alpha- and beta-cryptoxanthin and 25-OH-vitamin D(3) in women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2008 May;19(5):717-20.**

- β-クリプトキサンチンは骨の石灰化に固有の同化作用を及ぼすことが知られている。骨粗しょう症を認める女性では血清中の β-クリプトキサンチンと 25-OH-ビタミン D<sub>3</sub> は弱いながら有意な相関関係を有し、相補的な季節分布を示したことから、骨の健康促進のために栄養面からのアプローチとして、β-クリプトキサンチンの可能な役割をさらに評価する価値があると考えられる。
- β-クリプトキサンチンの食事からの摂取量と血清中濃度は種々の骨と関節の疾患と逆の関係を示し、また *in vitro* と実験動物での研究から β-クリプトキサンチンは骨の石灰化に固有の同化作用を及ぼすことが明らかにされている。
- 骨の生物学的機序において明らかにされつつある役割から、骨粗しょう症を認める女性における β-クリプトキサンチンの血清中の分布と変動性、及びそれらと 25-OH-ビタミン D<sub>3</sub> との考え得る関係について評価を行うのが本研究の目的である。
- 骨粗しょう症を認める女性 (n=644) における α-, β-クリプトキサンチンと 25-OH-ビタミン D<sub>3</sub> の血清中濃度について、品質管理された HPLC 法を用いて測定を行った。
- 3 種類の被分析物質について全体的に有意な季節的変動が認められ、個人間の変動もまた高いことが明らかになった (60~73%)。β-クリプトキサンチンと 25-OH-ビタミン D<sub>3</sub> は、ビタミン D が夏期に、β-クリプトキサンチンが冬期に最高値となり、血清中で顕著な相補的季節分布を示した。
- β-クリプトキサンチンが骨の石灰化に及ぼす同化作用、及び 25-OH-ビタミン D<sub>3</sub> に対する相補的な季節分布を考慮すると、骨の健康促進のために栄養面からの持続可能なアプローチとして、β-クリプトキサンチンの可能な役割をさらに評価する価値があると結論付けられる。

Key ingredients: β-cryptoxanthin, 25-OH-vitamin D<sub>3</sub>

**Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. Osteoporos Int. 2008 Feb;19(2):211-9.**

- 野菜・果物の高摂取には骨粗しょう症のリスクを低下させる可能性がある。カロテノイドはこのような食品に豊富に含まれている。骨密度が血清カロテノイドに関連している可能性が研究から明らかにされており、得られた所見から、β-クリプトキサンチンと β-カロテンが閉経後女性の骨の健康に有益性をもたらすことが示唆されている。
- 抗酸化性カロテノイドは野菜・果物に豊富に存在する。最近の疫学調査から、野菜・果物の高摂取が骨粗しょう症のリスクを低下させる可能性が明らかにされているが、骨密度 (BMD) と血清カロテノイドの関連性については殆ど知られていない。
- 日本の静岡県三ヶ日町で健康診断を受けた総勢 699 人 (男性 222 人、女性 477 人) が本研究に参加した。橈骨の BMD について、二重エネルギー X 線吸光光度分析法 (DXA) を用いて測定した。血清カロテノイド濃度と橈骨の BMD の関連性を横断的に評価した。
- 男性と閉経前女性の参加者では、6 種類の血清カロテノイドの濃度と橈骨 BMD の間に関連性が認められなかった。他方、閉経後女性の参加者では、血清 β-クリプトキサンチン及び β-カロテンと橈骨 BMD との間に弱い正の相関が認められた。
- 交絡因子について調整を行った後、血清 β-クリプトキサンチン濃度が最も低い四分位 (Q1) と比べて高いグループ (Q2~Q4) における BMD の最低四分位についてのオッズ比 (OR) は、閉経後女性では 0.45 であった (95%信頼区間: 0.22~0.95)。しかしながら、この関連はミネラルとビタミンの摂取量についてさらに調整を行った後、有意ではなくなった。
- 抗酸化カロテノイド、とりわけ β-クリプトキサンチンが閉経後女性の橈骨の BMD と有意であるが部分な関連が認められた。

Key ingredients: β-carotene, β-cryptoxanthin

**2007**

**Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'sullivan R, Forbes A, Cicuttini FM. Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2007 Jul 6;9(4):R66.**

- 変形性膝関節炎を臨床的に認めない中年健常者のコホートを対象に、食事性抗酸化物質が膝関節の組織に及ぼす影響を調査するのが本研究の目的である。
- 膝痛あるいは膝損傷を認めない 293 人の健常成人 (平均年齢: 58 歳; 標準偏差: 5.5) を既存の地域社会ベースのコホートから選出した。各人の抗酸化ビタミンと食物源の摂取量をベースライン時に食物摂取頻度調査票を用いて推定した。軟骨量、骨面積、軟骨欠損、骨髄病変については、磁気共鳴映像法を用いて約 10 年後に評価を行った。
- 多変量解析を行った結果、ビタミン C の高摂取は骨髄病変のリスク低下 [オッズ比: 0.50; 95%信頼区間 (CI): 0.29~0.87; p = 0.01] 及び脛骨プラトール骨面積減少 (beta: -35.5; 95% CI: -68.8~-2.3; p = 0.04) との関連が認められた。果物摂取と脛骨プラトール骨面積の間 (beta: -27.8; 95% CI: -54.9~-0.7; p = 0.04) 及び果物摂取と骨髄病変のリスクの間 (オッズ比: 0.72; 95% CI: 0.52~0.99; p = 0.05) に逆の関連が認められた。果物摂取もビタミン C 摂取も、軟骨量あるいは軟骨欠損との有意な関連は認められなかった。
- ルテインとゼアキサンチンの摂取は軟骨欠損のリスク低下との関連が認められた (オッズ比: 0.71; 95% CI: 0.51~0.99; p = 0.04)。ビタミン E 摂取は、ビタミン C 摂取について調整を行った後のみ、脛骨プラトール骨面積と正の関連を示す傾向が認められた (beta: 33.7; 95% CI: -3.1~70.4; p = 0.07)。β-クリプトキサンチン摂取は、ビタミン E 摂取について調整を行った後、脛骨プラトール骨面積と負の関係が認められた (beta: -33.2; 95% CI: -63.1~-3.4; p = 0.03)。野菜と他のカロテノイドの摂取では、軟骨あるいは骨に関する指標との有意な関連は認められなかった。
- 果物の消費とビタミン C 摂取は、変形性膝関節炎の病因に重要とされる骨のサイズと骨髄病変の数の減少に関連していることから、それらの有益効果が研究から示唆される。
- 本研究から得られた所見は長期的研究によって確認をする必要があるが、食事に変形性関節症のリスクを変化させる可能性があることを明らかにしている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin, vitamin E, vitamin C

**Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2007 Jan;18(1):109-15.**

- 活性酸素種 (ROS) によって誘発される酸化ストレスは骨粗しょう症リスクと関連を示し、一定の食事性抗酸化剤によって減少する。リコペンは、癌のような加齢に伴う慢性疾患のリスクを低減することが知られている抗酸化剤の一つである。しかしながら、骨粗しょう症に果たすリコペンの役割はまだ調査されていない。
- 横断研究に参加した 50 歳から 60 歳まで 33 人の閉経後女性を対象に 7 日間の食事記録と血液採取を行った。血清中のリコペン、脂質過酸化、タンパク質チオール、骨型アルカリホスファターゼ (BAP)、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) を測定するために血清試料を用いた。参加者の体重 1 kg 当りの血清リコペンを四分位群に分類し、一方向 ANOVA と Newman-Keuls 法を用いて上述の血清パラメータとの関連付けを行った。
- 食事記録から評価したリコペン摂取量の高い群で血清リコペンが高いことが結果から明らかになった (p<0.02)。血清リコペンの高値は低レベルの NTx と関連のあることが明らかになった (p<0.005)。同様に血清リコペンの高い群では、タンパク質酸化が低いことが明らかになった (p<0.05)。
- 食事性抗酸化剤のリコペンは酸化ストレスと閉経後女性における骨代謝マーカーのレベルを低下させ、骨粗しょう症のリスク低減に有益となる可能性のあることが



これらの結果から示唆される。

Key ingredient: lycopene

## 2006

### Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *Yakugaku Zasshi*. 2006 Nov;126(11):1117-37.

- 加齢は骨量の減少を引き起こし、それに付随して生じる骨粗しょう症が主要な公衆衛生問題の一つとして広く認知されている。加齢に伴う骨量の減少は、骨形成の低下と骨吸収の上昇が原因している可能性がある。骨代謝に作用を及ぼす食品や植物中に含まれる化学成分に関する理解はまだ不十分ではあるが、薬理及び栄養上の因子が加齢に伴う骨量減少を予防する可能性がある。
- 大豆に含まれる（ゲニステインとダイゼインをはじめとする）イソフラボン、骨芽細胞による骨形成に促進作用を、また破骨細胞による骨吸収に抑制作用を及ぼすことによって骨量を増加させることが明らかにされている。納豆に豊富に含まれているビタミン K<sub>2</sub> の同族体のメナキノン 7 は、骨芽細胞による骨形成を促進し、破骨細胞による骨吸収を抑制することが証明されている。
- 種々のカロテノイドのうち、Satsuma mandarin (Citrus unshiu Marc.) に豊富に含まれている β-クリプトキサンチンには、骨芽細胞による骨形成を促進する作用と破骨細胞による骨吸収を抑制する作用のあることが明らかにされている。
- これらの因子の補給は骨粗しょう症モデルの一つである卵巣摘出ラットで引き起こされる骨量減少に予防効果を及ぼし、また、それらの摂取にヒトの骨量増加を促進させる作用のあることが明らかにされている。
- 骨代謝に同化作用を及ぼす因子は、ワサビの葉柄 (Wasabi japonica Matsum.)、海藻の Sargassum horneri 及び蜂花粉の Cistus ladaniferus から得られた抽出物に見出されている。植物成分の p-hydroxycinnamic acid もまた、骨代謝に同化作用を及ぼすことが明らかにされている。
- 以上のことから、食品由来の化学因子は骨の健康に一定の役割を果たし、加齢に伴う骨量減少の予防に重要であると考えられる。

Key ingredients: β-cryptoxanthin, isoflavones, menaquinone-7, p-hydroxycinnamic acid

### Uchiyama S, Yamaguchi M. Beta-cryptoxanthin stimulates apoptotic cell death and suppresses cell function in osteoclastic cells: change in their related gene expression. *J Cell Biochem*. 2006 Aug 1;98(5):1185-95.

- β-クリプトキサンチンが *in vitro* のマウス骨髄細胞培養系で破骨細胞に及ぼす影響を調査した。マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) 依存性の骨髄マクロファージを M-CSF (10 ng/ml) 及び NF-κB ligand の活性化受容体 (RANKL; 25 ng/ml) の存在下で 4 日間培養を行った。形成された破骨細胞を M-CSF (10 ng/ml) と RANKL (50 ng/ml) の存在、非存在下で、賦形剤あるいは β-クリプトキサンチン (10<sup>-8</sup>~10<sup>-6</sup> M) のいずれかを含有する培地でさらに 24~72 時間培養した。
- 破骨細胞は、M-CSF と RANKL の存在、非存在下で β-クリプトキサンチン (10<sup>-7</sup>あるいは 10<sup>-6</sup> M) を含有した培地で 24、48 あるいは 72 時間培養した場合に顕著な減少を示した。β-クリプトキサンチン (10<sup>-8</sup> M) が誘発する破骨細胞の減少は、カスパーゼ 3 阻害剤 (10<sup>-8</sup>あるいは 10<sup>-7</sup> M) の存在下で著しく抑制された。アガロースゲル電気泳動により、β-クリプトキサンチン (10<sup>-7</sup>あるいは 10<sup>-6</sup> M) で 24 あるいは 48 時間培養した接着細胞に低分子量 DNA フラグメントが存在することが明らかになり、このカロテノイドが細胞死 (アポトーシス) を誘発することが示された。
- アポトーシスに関連した遺伝子発現について、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR) を用いて測定した。M-CSF と RANKL の存在、非存在下で β-クリプトキサンチン (10<sup>-7</sup>あるいは 10<sup>-6</sup> M) と共に 24 あるいは 48 時間培養した場合、カスパーゼ 3 の mRNA 発現が著しく増加した。これに対し Bcl-2 と Apaf-2 の mRNA 発現は、M-CSF と RANKL の非存在下で β-クリプトキサンチン (10<sup>-7</sup>あるいは 10<sup>-6</sup> M) と共に 24 あるいは 48 時間培養した場合、著しく増加した。
- Akt-1 の mRNA 発現は、β-クリプトキサンチン (10<sup>-7</sup>あるいは 10<sup>-6</sup> M) で 24 あるいは 48 時間培養しても顕著な変化は認められなかった。さらに酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRACP) 活性、あるいは TRACP とカテプシン K の mRNA 発現は、M-CSF と RANKL の存在、非存在下で β-クリプトキサンチン (10<sup>-6</sup> M) と共に 48 時間培養した場合、著しく減少した。
- 本研究から、β-クリプトキサンチンは破骨細胞にアポトーシス促進作用を、また、その細胞の機能には抑制作用を及ぼすことが証明された。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

### Yamaguchi M, Uchiyama S, Ishiyama K, Hashimoto K. Oral administration in combination with zinc enhances beta-cryptoxanthin-induced anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats *in vivo*. *Biol Pharm Bull*. 2006 Feb;29(2):371-4.

- β-クリプトキサンチンと亜鉛の組合せが *in vivo* でラットの大腿骨骨幹部 (皮質骨) 及び骨幹部 (海綿骨) 組織における骨成分に及ぼす影響を調査した。賦形剤、β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g 体重)、硫酸亜鉛 (0.1 あるいは 0.5 mg/100 g)、あるいはそれらの組合せのいずれかを 1 日 1 回、7 日間ラットに経口で投与した。
- β-クリプトキサンチン (5 μg/100 g)、あるいは亜鉛 (0.1 あるいは 0.5 mg/100 g) の投与は、大腿骨骨幹部組織におけるカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量に顕著な変化をもたらさなかった。β-クリプトキサンチン (5 μg/100 g) と亜鉛 (0.1 あるいは 0.5 mg/100 g) の組合せによる投与は、骨幹部組織におけるカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量に相乗的な増加を引き起こした。β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g) が骨幹部組織においてカルシウムと DNA の含量を増加させる作用は亜鉛 (0.1 あるいは 0.5 mg/100 g) を組み合わせた投与によって著しく上昇したが、この投与は骨幹部部の成分には顕著な影響は及ぼさなかった。骨幹部部のアルカリホスファターゼ活性は、β-クリプトキサンチン (5 μg/100 g) と亜鉛 (0.1 あるいは 0.5 mg/100 g) の組合せによって著しく上昇した。
- 本研究は、低濃度の亜鉛と組み合わせた経口投与が *in vivo* でラットの大腿骨組織における骨成分に β-クリプトキサンチンが及ぼす同化作用を相乗的に増大させた。

Key ingredients: β-cryptoxanthin, zinc sulfate

### Uchiyama S, Yamaguchi M. Oral administration of beta-cryptoxanthin prevents bone loss in ovariectomized rats. *Int J Mol Med*. 2006 Jan;17(1):15-20.

- β-クリプトキサンチンが卵巣摘出による骨量減少に及ぼす影響を調査した。Satsuma mandarin (Citrus unshu Marc.) より単離した β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g 体重/日) を卵巣摘出した (OVX) ラットに 3 か月間経口投与した。
- OVX ラットは、偽オペラット (対照) と比べて、体重の顕著な増加、血清中のカルシウムと無機リン酸濃度の低下を引き起こした。OVX が引き起こしたこれらの変化は、β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g) の投与によって著しく阻止された。コンピュータ断層撮影 (pQCT) による解析の結果、OVX は大腿骨骨幹部及び骨幹部組織におけるミネラル含量と密度、骨幹部組織における polar strength strain index の顕著な低下を引き起こすことが明らかになった。これらの低下は、β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g) の投与によって著しく阻止された。さらに OVX は、大腿骨骨幹部及び骨幹部組織におけるカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性、骨幹部組織における DNA 含量の顕著な低下を引き起こした。これらの低下は、β-クリプトキサンチン (5 あるいは 10 μg/100 g) の投与によって著しく阻止された。
- 本研究は、β-クリプトキサンチンには *in vivo* において OVX が引き起こす骨量減少に予防効果があることを実証している。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

2005

**Uchiyama S, Ishiyama K, Hashimoto K, Yamaguchi M. Synergistic effect of beta-cryptoxanthin and zinc sulfate on the bone component in rat femoral tissues *in vitro*: the unique anabolic effect with zinc. Biol Pharm Bull. 2005 Nov;28(11):2142-5.**

- $\beta$ -クリプトキサンチンと硫酸亜鉛（亜鉛）の組合せが *in vitro* で若齢ラットの大腿骨骨幹部及び骨幹端部組織における骨成分に及ぼす影響を調査した。
- 賦形剤、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$  M)、あるいは硫酸亜鉛 ( $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  M) のいずれかを含有する無血清培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium) で骨組織を 48 時間培養した。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$  M)、あるいは亜鉛 ( $10^{-6}$  M) の存在下では、大腿骨骨幹部あるいは骨幹端部組織のカルシウム含量に顕著な影響を及ぼさなかったが、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$  M) と亜鉛 ( $10^{-6}$  M) の組合せで培養を行った場合、大腿骨骨幹部あるいは骨幹端部組織のカルシウム含量が著しく増加した。このような効果は、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$  M) とゲニステイン ( $10^{-6}$  M) あるいはメナキノン-7 ( $10^{-6}$  M) の組合せ、亜鉛 ( $10^{-6}$  M) とゲニステイン ( $10^{-6}$  M) あるいはメナキノン-7 ( $10^{-6}$  M) の組合せでは観測されなかった。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$  M) と亜鉛 ( $10^{-6}$  M) の組合せはまた、大腿骨骨幹部あるいは骨幹端部組織におけるアルカリホスファターゼ活性と DNA 含量を著しく増加させたのに対し、それらを単独で応用した場合では、大腿骨組織における酵素活性あるいは DNA 含量に影響は認められなかった。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-9}$  M) と亜鉛 ( $10^{-6}$  M) の組合せが大腿骨骨幹部あるいは骨幹端部組織におけるカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量を増加させる効果は、タンパク合成阻害物質の一つであるシクロヘキシミド ( $10^{-6}$  M) あるいは転写活性阻害物質の一つである 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) の存在下で完全に阻止された。
- 本研究は、低濃度の  $\beta$ -クリプトキサンチンと亜鉛の組合せが *in vitro* で骨成分に相乗効果を及ぼすことを証明している。

Key ingredients:  $\beta$ -cryptoxanthin, zinc sulfate

**Uchiyama S, Yamaguchi M. Oral administration of beta-cryptoxanthin prevents bone loss in streptozotocin-diabetic rats *in vivo*. Biol Pharm Bull. 2005 Sep;28(9):1766-9.**

- カロテノイドの一つである  $\beta$ -クリプトキサンチンがストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病ラットの大腿骨骨幹部及び骨幹端部組織における骨成分に及ぼす影響について調査を行った。
- ラットに皮下から STZ (6.0 mg/100 g 体重) を単回投与した後、経口で  $\beta$ -クリプトキサンチン (5 あるいは 10  $\mu$ g/100 g 体重) を 1 日 1 回、7 あるいは 14 日間摂取させた。
- STZ 投与によって著しい体重減少と血清中のグルコース、トリグリセリド及びカルシウムの濃度上昇が引き起され、糖尿病状態が認められた。これらの変化は、14 日間の  $\beta$ -クリプトキサンチン (5 あるいは 10  $\mu$ g/100 g) 投与によって著しく抑制された。
- 正常ラットに  $\beta$ -クリプトキサンチン (5 あるいは 10  $\mu$ g/100 g) を 14 日間摂取させた場合、体重あるいは血清中のグルコース、トリグリセリド及びカルシウムの濃度に顕著な影響は認められなかった。
- 大腿骨骨幹部及び骨幹端部組織におけるカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量は、STZ 誘発糖尿病ラットで著しく低下した。これらの低下は、14 日間の  $\beta$ -クリプトキサンチン (5 あるいは 10  $\mu$ g/100 g) 投与によって著しく抑制された。
- 正常ラットに  $\beta$ -クリプトキサンチンを 14 日間摂取させた場合、大腿骨骨幹部及び骨幹端部組織におけるカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量に顕著な増加が認められた。
- 本研究から、 $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取が STZ 誘発糖尿病ラットの骨喪失に予防効果をもたらすことが証明された。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Uchiyama S, Yamaguchi M. beta-Cryptoxanthin stimulates cell differentiation and mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells. J Cell Biochem. 2005 Aug 15;95(6):1224-34.**

- カロテノイドの一つである  $\beta$ -クリプトキサンチンが骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞の細胞分化と石灰化に及ぼす影響を調査した。
- ウシ胎仔血清 (FBS) を 10%含有する最少必須培地で細胞を 72 時間培養した後、それらの細胞を賦形剤か  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) のいずれかを含有する FBS 無添加培地に移し、3 日間から 21 日間まで培養した。骨芽細胞の遺伝子発現は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて測定した。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-7}$  M あるいは  $10^{-6}$  M) で 3 日間培養した場合、骨芽細胞中の Runx2 type 1、Runx2 type 2、 $\alpha$ 1 I 型コラーゲン及びアルカリホスファターゼ mRNA の濃度に顕著な上昇が認められた。これらの上昇は、タンパク合成阻害物質のシクロヘキシミド、あるいは転写阻害剤の 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) の存在下で完全に遮断された。
- 一方ビタミン A ( $10^{-6}$  M) は、細胞中の Runx2 type1 の mRNA 発現に顕著な作用を及ぼさなかった。Runx2 type 1 と  $\alpha$ 1 I 型コラーゲンの mRNA 濃度、タンパク質含量及びアルカリホスファターゼ活性を促進する  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) の作用はビタミン A ( $10^{-6}$  M) の存在下でも認められ、 $\beta$ -クリプトキサンチンの作用機序はビタミン A と異なることが示唆された。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) での培養期間を 3 日間から 21 日間まで延ばした場合、骨芽細胞の細胞数増加と細胞中の DNA 含量、タンパク質含量及びアルカリホスファターゼ活性の上昇が顕著に認められた。さらに、5 日間から 21 日間  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-7}$  M あるいは  $10^{-6}$  M) で培養した場合、石灰化の顕著な増加も認められた。
- $\beta$ -クリプトキサンチンは、骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞における骨形成に関与するタンパク質中の遺伝子発現増大によって、細胞分化と石灰化に促進作用を及ぼすことを本研究は証明している。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Uchiyama S, Yamaguchi M. beta-Cryptoxanthin stimulates cell proliferation and transcriptional activity in osteoblastic MC3T3-E1 cells. Int J Mol Med. 2005 Apr;15(4):675-81.**

- カロテノイドの一つである  $\beta$ -クリプトキサンチンには、*in vitro* でラットの骨組織における骨形成を促進する作用のあることが明らかになっている。
- $\beta$ -クリプトキサンチンが骨芽細胞に及ぼす影響について *in vitro* で検討を行った。ウシ胎仔血清 (FBS) を 10%含有する最少必須培地で骨芽細胞 (MC3T3-E1) を 72 時間培養した。培養後、FBS 非含有の培地に変え、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) を添加し、細胞をさらに 24、48、72 時間培養した。
- 骨芽細胞の増殖は、FBS10%含有培地で 48 あるいは 72 時間培養した場合、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) の存在下で顕著な増大を示した。 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) を添加した FBS 非含有培地で骨芽細胞を 48 あるいは 72 時間培養した場合、細胞中のアルカリホスファターゼ活性あるいは DNA 含量は著しく増加した。細胞中のタンパク質含量もまた、 $10^{-6}$  M の  $\beta$ -クリプトキサンチン添加培地で 48 あるいは 72 時間培養した場合に著しく増加した。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) が細胞中のタンパク質含量、アルカリホスファターゼ活性、あるいは DNA 含量を増加させる作用は、プロテインキナーゼの阻害物質で

ある staurosporine ( $10^{-6}$  M) あるいは PD98059 ( $10^{-6}$  M) の存在下で著しく阻害された。 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) が細胞の生化学的成分に及ぼす促進作用は、タンパク合成阻害物質の一つであるシクロヘキシミド ( $10^{-6}$  M)、あるいは転写活性阻害物質の一つである 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB,  $10^{-9}$  M) の存在下で完全に阻害された。

- インスリン様成長因子 (IGF-1) 及びトランスフォーミング成長因子 (TGF- $\beta$ 1) の mRNA の発現をマウスの IGF-I あるいは TGF- $\beta$ 1 に特異的なプライマーを用いた骨芽細胞の逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR) によって証明した。これらの発現は、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) の存在下で上昇した。
- 本研究は、 $\beta$ -クリプトキサンチンが骨芽細胞である MC3T3-E1 細胞の細胞増殖と生化学的成分に促進作用をもたらす、また、このカロテノイドに細胞中の転写活性を刺激する可能性があることを証明している。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Yamaguchi M, Uchiyama S. Regucalcin stimulates osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures. J Cell Biochem. 2005 Mar 1;94(4):794-803.**

- 細胞内シグナル伝達に関わる調節タンパク質の一つである regucalcin がマウス骨髄培養系で破骨細胞のような細胞の形成に及ぼす影響について検討を行った。
- 賦形剤あるいは regucalcin ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) のいずれかを含有する最少必須培地に骨髄細胞を 7 日間培養した。破骨細胞の形成については、破骨細胞の標識酵素の一つである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRACP) による染色で測定を行った。
- Regucalcin ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) の存在下で破骨細胞様の多核細胞 (MNC) の著しい増加が認められた。Regucalcin が破骨細胞形成を刺激する作用は、抗骨吸収因子であるカルシトニン (CT,  $10^{-9}$  M)、17  $\beta$ -エストラジオール ( $10^{-9}$  M)、 $\beta$ -クリプトキサンチン (CX,  $10^{-6}$  M)、あるいは硫酸亜鉛 ( $10^{-4}$  M) の存在下で著しく抑制された。Regucalcin が破骨細胞形成に及ぼす作用は、タンパク合成阻害物質の一つであるシクロヘキシミド、あるいは転写活性阻害物質の一つである 5,6-dichloro-1-beta-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) の存在下で著しく阻害されることはなかった。
- 破骨細胞の形成促進における副甲状腺ホルモン ( $10^{-7}$  M)、1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ( $10^{-7}$  M)、プロスタグランジン E<sub>2</sub> ( $10^{-5}$  M)、あるいは TNF- $\alpha$  (10 ng/mL) の作用は、regucalcin ( $10^{-8}$  M) の存在下で著しく増大した。さらにラットの大腿骨骨幹部あるいは骨幹部組織を regucalcin ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) の存在下で 48 時間培養した場合、骨幹部あるいは骨幹部部のカルシウム含量は regucalcin ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) の存在下で著しく減少した。骨幹部あるいは骨幹部組織による培地中のブドウ糖消費と乳酸産生は、regucalcin ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) の存在下で著しく増大した。
- 本研究は *in vitro* で regucalcin がマウス骨髄培養系における破骨細胞のような細胞の形成を直接的に刺激し、またそのタンパク質が *in vitro* でラット大腿骨組織における骨吸収を刺激することを証明している。

Key ingredients:  $\beta$ -cryptoxanthin, zinc sulfate

**2004**

**Uchiyama S, Yamaguchi M. Inhibitory effect of beta-cryptoxanthin on osteoclast-like cell formation in mouse marrow cultures. Biochem Pharmacol. 2004 Apr 1;67(7):1297-305.**

- カロテノイドの一つである  $\beta$ -クリプトキサンチンには、*in vitro* でラットの骨組織における骨吸収因子の刺激による骨吸収を抑制する作用のあることが明らかにされている。 $\beta$ -クリプトキサンチンが *in vitro* でマウスの骨髄培養系で破骨細胞のような細胞の形成に及ぼす影響について検討を行った。
- 有効濃度の骨吸収剤 [副甲状腺ホルモン (PTH (1-34))、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>、リポ多糖類、あるいは TNF- $\alpha$ ] を含有する最少必須培地に骨髄細胞を 7 日間培養した。破骨細胞の形成については、破骨細胞の標識酵素の一つである酒石酸耐性酸性ホスファターゼによる染色で測定を行った。
- PTH ( $10^{-7}$  M)、プロスタグランジン E<sub>2</sub> ( $10^{-5}$  M)、1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> ( $10^{-7}$  M)、リポ多糖類 (10  $\mu$ g/mL)、あるいは TNF- $\alpha$  (10 ng/mL) は、破骨細胞様の多核細胞の顕著な増加を引き起した。これらの増加は、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) の存在下で顕著に抑制された。
- $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$  M) は、プロテインキナーゼ C の賦活剤である dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (DcAMP) ( $10^{-5}$  M) あるいは porbol 12-myristate 13-acetate (PMA) ( $10^{-5}$  M) による破骨細胞形成を顕著に抑制した。 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$  M) は、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) (10, 20 ng/mL) の存在下で、NF-kappaB リガンド受容体活性物質 (RANKL) による破骨細胞形成にも顕著な抑制作用を示した。
- 破骨細胞形成に及ぼす RANKL と M-CSF の刺激作用は PMA の存在下で顕著に増大したのに対し、DcAMP ではそのような作用は認められなかった。 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-6}$  M) は、PMA あるいは DcAMP の存在下で、RANKL と M-CSF による破骨細胞形成を顕著に抑制した。
- 本研究から、 $\beta$ -クリプトキサンチンはマウスの骨髄培養における破骨細胞形成に強力な抑制作用を及ぼすことが明らかになった。
- $\beta$ -クリプトキサンチンの抑制作用の一つには、破骨細胞発生における RANKL の刺激と関連のある新たに合成されたタンパク成分への関与が可能性として考えられる。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Yamaguchi M, Uchiyama S. beta-Cryptoxanthin stimulates bone formation and inhibits bone resorption in tissue culture *in vitro*. Mol Cell Biochem. 2004 Mar;258(1-2):137-44.**

- 果物に豊富に存在する  $\beta$ -クリプトキサンチンが骨代謝に及ぼす影響については、今までのところ明らかにされていない。 $\beta$ -クリプトキサンチンが骨形成と骨吸収に及ぼす影響については、*in vitro* で組織培養により調査されている。
- 抗生物質とウシ血清アルブミンを補充した Dulbecco's modified Eagle's medium (ブドウ糖 4.5%) にラットの大腿骨骨幹部 (皮質骨) 及び骨幹部 (海綿骨) 組織を 8 時間培養した。 $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$  M の  $\beta$ -クリプトキサンチンを含有する培養液を実験に用いた。
- $10^{-6}$  あるいは  $10^{-5}$  M の  $\beta$ -クリプトキサンチンは、骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量、アルカリホスファターゼ活性及び DNA 含量に著しい増加をもたらした。これらの増加は、タンパク合成阻害物質の一つであるシクロヘキシミド ( $10^{-6}$  M) の存在下で完全に阻害された。 $\beta$ -カロテン ( $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  M) やキサンチン ( $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  M) には、骨幹部及び骨幹部部のカルシウム含量に及ぼす影響は認められなかった。副甲状腺ホルモン (PTH (1-34)、 $10^{-7}$  M)、プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>、 $10^{-5}$  M) のような骨吸収因子は、骨幹部及び骨幹部組織におけるカルシウム含量の著しい減少を引き起した。
- PTH あるいは PGE<sub>2</sub> が誘発する骨のカルシウム含量減少は  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) によって完全に抑制された。さらに、 $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) は PTH ( $10^{-7}$  M) あるいは PGE ( $10^{-5}$  M) によって引き起される骨幹部、骨幹部部による培地のブドウ糖消費と乳酸産生の増加を完全に抑制した。
- PTH ( $10^{-7}$  M) あるいは PGE<sub>2</sub> ( $10^{-5}$  M) が刺激する骨幹部のカルシウム含量低下に及ぼす  $\beta$ -クリプトキサンチン ( $10^{-7}$  M) の抑制作用は、タンパク質チロシンホスファターゼの阻害物質の一つであるバナジン塩酸 ( $10^{-3}$  M) の存在下で著しく阻害された。バナジン塩酸 ( $10^{-3}$  M) は対照群の骨組織のカルシウム含量と乳酸産生に顕著な影響を及ぼさなかった。
- $\beta$ -クリプトキサンチンは *in vitro* の組織培養において骨形成には直接的な促進作用を、また骨吸収には抑制作用を及ぼすことが本研究で証明された。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Uchiyama S, Sumida T, Yamaguchi M. Oral administration of beta-cryptoxanthin induces anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats *in vivo*. Bio Pharm Bull. 2004 Feb;27(2):232-5.**

- 温州ミカン (Satsuma mandarin, Citrus unshiu Marc.) から単離した β-クリプトキサンチンがラットの大腿骨組織の成分に及ぼす影響について検討を行った。
- 賦形剤あるいは β-クリプトキサンチン ( $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$  M) のいずれかを含有する無血清培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium) で骨組織を 48 時間培養した。
- β-クリプトキサンチン ( $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$  M) は、大腿骨骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性を顕著に上昇させた。このような上昇は、タンパク合成阻害物質であるシクロヘキシミド ( $10^{-6}$  M) の存在下では全く認められなかった。従って、β-クリプトキサンチンは *in vitro* で骨の石灰化に同化作用を及ぼしていると考えられる。
- さらに β-クリプトキサンチン (10、25、50 μg/100 g 体重) を若齢ラットに経口で 1 日 1 回、7 日間投与すると、大腿骨骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性の顕著な上昇を引き起した。大腿骨骨幹部及び骨幹部組織の DNA 含量は、1 日 25 あるいは 50 μg/100 g 体重の用量で顕著な増加が認められた。また骨幹部の DNA 含量は、β-クリプトキサンチン 1 日 10 μg/100 g 体重の用量でも顕著な増加が認められた。
- 本研究から、β-クリプトキサンチンは *in vitro* 及び *in vivo* の両方でラットの骨成分に同化作用を及ぼすことが明らかになった。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

### 2003

**Yamaguchi M, Uchiyama S. Effect of carotenoid on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues *in vitro*: the unique anabolic effect of beta-cryptoxanthin. Biol Pharm Bull. 2003 Aug;26(8):1188-91.**

- 種々のカロテノイドとルチンが若齢ラットの大腿骨骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性に及ぼす影響について *in vitro* で検討を行った。
- 賦形剤あるいは化合物 ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) のいずれかを含有する無血清培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium) で骨組織を 48 時間培養した。
- $10^{-7}$  あるいは  $10^{-6}$  M の濃度の β-クリプトキサンチンは大腿骨骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性を顕著に上昇させた。また、使用したなかでも最低濃度の β-クリプトキサンチン ( $10^{-8}$  M) でも、骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量の顕著な増加を引き起した。
- ルテインは  $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M の濃度で骨幹部及び骨幹部組織のカルシウム含量と骨幹部のアルカリホスファターゼ活性に影響を及ぼさなかった一方で、 $10^{-7}$  M と  $10^{-6}$  M の濃度では骨幹部のアルカリホスファターゼ活性を著しく低下させた。リコペン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) とルチン ( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  M) は、共に骨のカルシウム含量とアルカリホスファターゼ活性に顕著な影響を及ぼさなかった。
- 本研究は、カロテノイドのなかでも β-クリプトキサンチンが *in vitro* で骨の石灰化に独特な同化促進作用を及ぼすことを示唆している。

Key ingredients: lutein, β-cryptoxanthin

## 呼吸器感染症 Respiratory tract infections

### 2013

**Skinner MA, Bentley-Hewitt K, Rosendale D, Naoko S, Pernthaler A. Effects of kiwifruit on innate and adaptive immunity and symptoms of upper respiratory tract infections. Adv Food Nutr Res. 2013;68:301-20. doi: 10.1016/B978-0-12-394294-4.00017-1.**

- 適切かつ正常に管理された免疫系の維持は、健康と福利にとって必須のものであるとされている。食品中の成分には明確な方法で免疫応答を調節している可能性があり (免疫栄養)、これらの成分の何種類かがキウイフルーツに存在する。キウイフルーツにはビタミン C、カロテノイド類、ポリフェノール類及び食物繊維が含まれ、これらは全て免疫系に対して有益性をもたらす可能性がある。
- キウイフルーツが免疫応答に及ぼす可能性のある有益な作用の理解に役立つ研究は、細胞株及びヒト血液細胞を用いた *in vitro* 試験から粘膜及び全身の免疫を標的とした動物モデルでの試験にまで及ぶ。
- 何件かの限られたヒトでの介入試験が行われ、上気道感染の発生率及び重症度を低下させるために、キウイフルーツが多数の酸化ストレスのバイオマーカーと有益な免疫応答に影響を及ぼし、ビタミン C 単独補給の場合より有益性が高くなる可能性があることがその中で明らかにされている。

Key ingredients: carotenoids

### 2012

**Hunter DC, Skinner MA, Wolber FM, Booth CL, Loh JM, Wohlers M, Stevenson LM, Kruger MC. Consumption of gold kiwifruit reduces severity and duration of selected upper respiratory tract infection symptoms and increases plasma vitamin C concentration in healthy older adults. Br J Nutr. 2012 Oct;108(7):1235-45.**

- 高齢者における免疫老化と栄養不良は、上気道感染症 (URTI) のリスクと重症度が増大する一因となる。ゴールドキウイ (Actinidia chinensis、ホート 16A 種) には、ビタミン C、E、葉酸、ポリフェノール類、カロテノイド類をはじめとする免疫機能と感染の症状緩和に重要とされる栄養素が含まれている。本研究の目的は、ゴールドキウイフルーツの定期的な消費により高齢者における URTI の症状が軽減するか評価し、また、血漿中の抗酸化物質と酸化ストレス、炎症、免疫機能のマーカーに及ぼされる影響を確認することにある。
- 合計 32 人の地域在住の高齢者 (> 65 years) が無作為化クロスオーバー比較試験に参加し、4 週間のウォッシュアウト期間を挟んで 1 日 4 個のキウイフルーツあるいは 2 本のバナナに相当する食事の摂取をそれぞれ 4 週間受けた。参加者はウイスコンシン上気道症状調査 21 に毎日回答した。また、ベースライン時、各処置期間とウォッシュアウト期間の最後に採血が行われた。
- ゴールドキウイフルーツ摂取群では、バナナ摂取群と比べて URTI 総発症率の有意な低下は認められなかったが、頭部うっ血の重症度と期間、咽頭痛の期間が有意に減少することが明らかになった。さらにゴールドキウイフルーツ摂取群では、血漿中のビタミン C、α-トコフェロール、ルテイン・ゼアキサンチン、赤血球中の葉酸の有意な濃度上昇と血漿中の脂質過酸化の有意な減少が認められた。先天性免疫機能 (ナチュラルキラー細胞活性、食作用) あるいは炎症マーカー (高感度 C 反応性タンパク質、ホモシステイン) への変化は検出されなかった。
- ゴールドキウイフルーツの消費により URTI の主要な症状の期間短縮と重症度低下に寄与する可能性のある血漿中の何種類かの食事性成分で濃度上昇が認められ、高齢者における URTI の負担軽減に新たな手立てがもたらされた。

Key ingredients: vitamin C, E, lutein, zeaxanthin

## 癌全般 Cancers

### 2015

**Maggio M, de Vita F, Lauretani F, Bandinelli S, Semba RD, Bartali B, Cherubini A, Cappola AR, Ceda GP, Ferrucci L. Relationship between Carotenoids, Retinol, and Estradiol Levels in Older Women. Nutrients. 2015 Aug 5;7(8):6506-19. doi: 10.3390/nu7085296.**

- *in vitro* で得られた証拠からレチノールとカロテノイドについて抗エストロゲン特性が示唆され、これらフィトケミカルのエストロゲン依存性癌における化学予防的役割が裏づけられている。老化の過程でレチノールとカロテノイドの顕著な濃度低下が認められる一方、エストラジオールレベルは閉経期に低下する。本研究の目的は、閉経後女性の cohorts を対象にレチノール、カロテノイドとエストラジオール (E2) の血中レベルにおける潜在的な関係を調査することにある。
- InCHIANTI 研究に参加した 65 歳以上の女性 512 人を調査対象とした。レチノール、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチンおよびリコペンのレベルを登録時 (1998 年~2000 年) に高速液体クロマトグラフィーにより測定した。エストラジオールおよびテストステロン (T) のレベルをラジオイムノアッセイ (RIA) で測定した。また、アロマトゲン活性の代理として、テストステロン/エストラジオール比 (T/E2) も算出した。
- 年齢で調整した一般線形モデル (Model 1)、肥満度指数 (BMI)、喫煙、エネルギー摂取量、脂質、ビタミン A、C 反応性タンパク質、インスリン、総コレステロール、肝機能およびテストステロンを含む他の交絡因子で調整したモデル (Model 2) をレチノール、カロテノイドと E2 のレベルにおける関係を調査するために用いた。カロテノイドと E2 のレベルの間の非依存的関係に取り組みのために、Model 2 で E2 と有意な関連を示した因子も「十分に調整した」Model 3 に含んだ。
- 年齢について調整した後、 $\alpha$ -カロテン ( $\beta \pm SE = -0.01 \pm 0.004$ ,  $p = 0.02$ ) と  $\beta$ -カロテン ( $\beta \pm SE = -0.07 \pm 0.02$ ,  $p = 0.0007$ ) が E2 レベルと有意な逆の関連を示した。 $\alpha$ -カロテンはまた、T/E2 比と有意な正の関連を示した ( $\beta \pm SE = 0.07 \pm 0.03$ ,  $p = 0.01$ )。他の交絡因子について調整した後 (Model 2)、 $\alpha$ -カロテン ( $\beta \pm SE = -1.59 \pm 0.61$ ,  $p = 0.01$ )、 $\beta$ -カロテン ( $\beta \pm SE = -0.29 \pm 0.08$ ,  $p = 0.0009$ ) と E2 の間の逆の関係が持続したのに対し、 $\alpha$ -カロテンと T/E2 比の関係は弱まった ( $\beta \pm SE = -0.22 \pm 0.12$ ,  $p = 0.07$ )。
- 十分に調整したモデルでは (Model 3)、 $\beta$ -カロテンのみが  $\alpha$ -カロテンとは無関係に E2 レベルと有意な逆の関連を示した ( $\beta \pm SE = -0.05 \pm 0.02$ ,  $p = 0.03$ )。レチノール、非プロビタミン A カロテノイド (ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン) と E2 のレベルの間に関連性は認められなかった。高齢女性においては、 $\beta$ -カロテンが E2 と非依存的な逆の関連を示すと結論づけた。

Key ingredient:  $\beta$ -カロテン

## 2013

**Firdous AP, Sindhu ER, Ramnath V, Kuttan R. Anticarcinogenic activity of meso-zeaxanthin in rodents and its possible mechanism of action. Nutr Cancer. 2013;65(6):850-6. doi: 10.1080/01635581.2013.801501.**

- 高い抗酸化活性を有するキサントカロテノイドの一つであるメソゼアキサンチン (MZ) の抗発癌活性について、マウスにおける 3-メチルコラントレン (3-MC) 誘導肉腫から評価を行った。
- 異なる用量の MZ の経口投与は、腫瘍の潜伏期間を有意に延長させることが明らかになった。3-MC 対照群のマウスでは、6 週目に肉腫が発生し始めた。しかしながら、3-MC と MZ (50 及び 250 mg/kg 体重) を投与したマウスでは、それぞれ 15 週目と 18 週目ようやく肉腫の発生開始が認められた。
- 担癌マウスの生存率は、MZ 投与により有意に上昇した。3-MC 対照群のマウスは、8 週目から腫瘍負荷により死亡し始めた。3-MC と共に MZ (50 及び 250 mg/kg 体重) を投与した全てのマウスは、それぞれ 16 週、20 週後においてさえも生存していることが明らかになった。
- MZ の経口投与は、発癌物質の代謝に関与している CYP1A1 (PROD)、CYP1A2 (MROD) 及び CYP2B1/2 (EROD) のような種々の CYP450 イソ酵素を用量依存的に阻害することが明らかになった。さらに、発癌物質の解毒に関与している UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ及びグルタチオン S-トランスフェラーゼのような第 II 相酵素の有意なレベル上昇が認められた。
- 得られた結果から、MZ の作用機序は、解毒プロセスの増強と相まった発癌物質活性化の阻害による可能性のあることが示されている。MZ はまた、発癌のプロモーション期をその抗酸化活性により阻害している可能性がある。

Key ingredient: meso-zeaxanthin

## 2012

**Miller PE, Snyder DC. Phytochemicals and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. Nutr Clin Pract. 2012 Oct;27(5):599-612. doi: 10.1177/0884533612456043.**

- 多数の疫学研究が種々のフィトケミカルと癌のリスクとの関連性について調査を行ってきた。フィトエストロゲンとカロテノイドの 2 種類は、その中でも最も広く検討されフィトケミカルである。また、範囲ははるかに狭くなるが、フィステロール、イソチオシアネート、クロコフィロも調査対象とされてきた。
- 今日まで全てのフィトケミカルと癌のリスクに関する文献についての体系的レビューが存在しないため、本稿では、フィトケミカルと癌リスクの間の関連性を検討した 96 件の既報疫学研究について体系的なレビューを行う。
- ほとんどの研究が個々のフィトケミカルと種々の部位における癌のリスクとの間の関連性は無であることを見出している。加えて、過去の研究から得られた結果に大きな矛盾も認められる。また、観察された関連性の程度は相対的に中等度である。
- 最も一貫した保護効果は、高レベル (食事摂取量、血清、血漿あるいは、尿中代謝物における) の  $\beta$ -カロテンと腎細胞癌、 $\beta$ -クリプトキサンチンと肺癌、イソチオシアネートと肺癌、イソチオシアネートと消化器癌、リグナンと閉経後乳癌、フラボノイドと肺癌について認められた。
- 一定のフィトケミカルのレベル上昇によるある種の癌のリスク上昇が認められたが、研究全般において得られた同様の関連性あるいは矛盾する所見を検討した研究のプールが不十分であることから、ある 1 種類のフィトケミカルが癌リスクを上昇させると結論付ける能力には限界がある。過去にある特定の関係が 1 件の研究のみにより検討されたケースで確認された関連性については、それを裏づけるための更なる研究を要する。
- 重要なこととして、多数のフィトケミカルあるいはフィトケミカル豊富食品が癌リスクに及ぼす蓄積的影響と相互作用について評価を行う継続的な研究努力が必要である。

Key ingredients: all phytochemicals

**Dolara P, Bigagli E, Collins A. Antioxidant vitamins and mineral supplementation, life span expansion and cancer incidence: a critical commentary. Eur J Nutr. 2012 Oct;51(7):769-81**

- 酸化的損傷、癌、老化の間に強い関連性のあることを実験的証拠が示している。野菜・果物に天然の抗酸化剤が含まれていることから、野菜・果物を豊富に含む食事は何種類の癌の発生率低下と長い寿命に関連していることが疫学的観察から示唆され、それらの作用を理解するための取り組みが実験的研究とヒト臨床試験でかなりなされてきた。
- 結果 A: 抗酸化剤含有食品とサプリメントがヒトにおける酸化的損傷に及ぼす影響について。種々のバイオマーカーを用いた介入試験から、酸化的損傷の僅かな減少、あるいは効果のないことが明らかにされている。結果 B: 何種類の抗酸化剤が死亡率あるいは発癌率に及ぼす影響について。単独あるいは組合せで、 $\beta$ -カロテンと  $\alpha$ -トコフェロールに心血管疾患・全死因死亡率を上昇させる作用、あるいは効果のないことが明らかにされている。
- 何件の研究で、 $\beta$ -カロテンとバルミン酸レチノールは肺癌と高悪性度前立腺癌の進行を有意に増進することが明らかにされている。ビタミン E による心血管疾患が原因の死亡に対する防護作用、あるいはそれに対して効果のないことが、150 IU/日より高い用量での全死因死亡率上昇と共に報告されている。セレンウムについては、セレンウムの摂取状況の乏しい人口集団で消化器癌に有益作用を及ぼし、また肺癌のリスクを低下させることが明らかにされている。マルチビタミン・ミネラルの補給については、死亡率あるいは発癌率における有意な低下は認められなかったが、子宮頸癌に及ぼす可能な予防効果が何件の報告で示唆されている。
- 補給に関する大半の研究が死亡率と発癌率に変動がないか、あるいは両方に有害効果を及ぼすことを示している。これまでに調査された抗酸化剤補給は、バランスのとれた食事を上回る改善効果をもたらしていないようである。このことは、調査対象となった物質の選択、あるいは過剰用量に起因している可能性がある。しかしな

がら、*in vitro*あるいは実験的研究で有効とされた新規の天然あるいは合成の化合物については、ヒトでの研究でさらに調査する価値があるであろう。

Key ingredients: retinyl palmitate,  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene, selenium

**Tanaka T, Shnimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*. 2012 Mar 14;17(3):3202-42. doi: 10.3390/molecules17033202..**

- カロテノイドは天然の脂溶性色素で、動植物に鮮やかな発色を呈する。カロテノイドの摂取量は、異なる組織における種々の癌リスクと逆の関連を示すことが明らかにされている。何種類かのカロテノイドには *in vitro* と *in vivo* の両方で強力な抗腫瘍作用を示すことが前臨床試験により明らかにされ、これら化合物の潜在的な予防的・治療的役割が示唆されている。
- 化学的予防は癌発生の管理においても最も重要な戦略の一つであることから、カロテノイドを用いた分子機構に基づく癌の化学予防が魅力的なアプローチになりそうである。 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、フコキサンチン、カンタキサンチン、アスタキサンチンのようなカロテノイドが何種類かの組織において抗発癌活性を示すことが証明されているが、高用量の  $\beta$ -カロテンについては、試験で化学予防活性を示すことはなかった。
- 本総説では、カロテノイドを用いた癌予防についてレビューし、可能な作用機構について述べたい。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, fucoxanthin, canthaxanthin, astaxanthin

**Pal D, Banerjee S, Ghosh AK. Dietary-induced cancer prevention: An expanding research arena of emerging diet related to healthcare system. *J Adv Pharm Technol Res*. 2012 Jan;3(1):16-24.**

- 食事は生理機能上の重要な成分の供給源であることから、癌の管理において重要な役割を担っている。栄養補助食品が乳癌再発を予防するとする概念が科学的観察から支持されている。飽和脂肪酸の高摂取と異なるタイプの癌の発生との間に強い相関関係の存在することが証明されている。慢性的なアルコール消費は、口腔、咽頭、食道、喉頭の癌のリスク上昇と関連のあることが明らかにされている。さらに、体内のリン、グルタミン酸レベルと癌発生の関係が何種類かの証拠から明らかにされている。
- 食事の素材には、さまざまな種類の生理機能成分が存在している。主要な食事成分である繊維は、その抗新生物機能と関連した癌療法における独特の特性が長い間認識されてきた。抗酸化剤に富む食事は、癌を予防する食事成分のリストに追加されている。また、最近発表された研究から、食事の中の天然カロテノイドは生体内の上皮細胞の正常化をもたらす、胃癌と食道癌のリスクから保護し、免疫系の応答を改善することが明らかにされている。さらに、フルーツジュース、野菜ジュース、オレンジの皮、緑茶、ビタミン、フラボノイド、他の微量成分に癌を抑制する特性が備わっていることが明らかにされている。
- 化学防御機能に対する認識が含まれていることは明らかである。現在、人類の健康改善における他の種類の機能性が認識されるようになっている。

Key ingredients: carotenoids

**Tanaka T, Shnimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*. 2012 Mar 14;17(3):3202-42.**

- カロテノイドは天然の脂溶性色素で、植物と動物に鮮やかな発色をもたらしている。食事からのカロテノイド摂取は、異なる組織における様々な癌のリスクと逆の関連のあることが明らかにされている。何種類かのカロテノイドは *in vitro* と *in vivo* の両方で強力な抗腫瘍作用を及ぼすことが前臨床試験で明らかになり、その化合物の可能な予防的あるいは治療的役割が示唆されている。
- 化学的予防法は癌発生の制御において最も重要な戦略の一つであることから、カロテノイドを用いた分子機構に基づく癌の化学予防は魅力的なアプローチと思われる。高用量の  $\beta$ -カロテンは臨床試験で化学予防活性が示されなかったが、 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、フコキサンチン、カンタキサンチン、アスタキサンチンといった種々のカロテノイドには何種類かの組織において抗発癌活性のあることが証明されている。
- 本総説では、カロテノイドを用いた癌予防について概観し、その考えられる作用機構について述べたい。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, fucoxanthin, canthaxanthin, astaxanthin

**Molnár J, Serly J, Puzsai R, Vincze I, Molnár P, Horváth G, Deli J, Maoka T, Zalatnai A, Tokuda H, Nishino H. Putative supramolecular complexes formed by carotenoids and xanthophylls with ascorbic acid to reverse multidrug resistance in cancer cells. *Anticancer Res*. 2012 Feb;32(2):507-17.**

- 選択されたカロテノイド類あるいはキサントフィル類とアスコルビン酸の相互作用が癌細胞に及ぼす分子的機序について、それらの抗癌作用を評価するために検討を行った。ヒト ABCB1 遺伝子導入マウスリンパ腫細胞株とヒト肺癌細胞株における薬剤蓄積をフローサイトメトリによって測定し、さらに、それらの酸化作用について *in vivo* でマウスを対象に評価した。
- 何種類かのカロテノイドに癌細胞の多剤耐性を阻害する作用のあることが明らかになった。アスコルビン酸は一定のキサントフィルの作用を向上させたが、カプサンチンについてはその作用を修飾しなかった。A549 肺癌細胞に及ぼす抗増殖作用はカプサンチンで弱かったが（12%）、カプソルビンでは顕著であった（85%）。カプソルビンは極初期における腫瘍抗原の発現を減少させた一方、カプサンチンにはそのような作用は認められなかった。カプソルビンは癌細胞核へ選択的に蓄積することが明らかになった。
- 著者らは、実験的薬学療法で利用可能な膜結合カプソルビン・アスコルビン酸間での特殊な錯体形成を示唆している。

Key ingredients: capsorubin, capsanthin

**Gutheil WG, Reed G, Ray A, Dhar A. Crocetin: an agent derived from saffron for prevention and therapy for cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jan 1;13(1):173-9.**

- 癌は米国における主たる死亡原因の一つであり、世界全体では年間約 800 万の死亡の原因となっている。癌を認める患者に使用可能な治療法の選択肢が増えつつあるが、それらの有効性は時間制限があり、かつ非治癒である。
- 米国の癌患者の約 50~60%が植物の種々の部位あるいは栄養素に由来する薬剤（補完医療と代替医療）を単独で、あるいは化学療法ないしは放射線療法のような従来型治療法と共に利用している。新薬に対する需要により、果物、野菜、ハーブ類、香辛料に含まれている可能性のある抗癌物質を評価する研究が促された。
- サフラン（*Crocus sativus* L.の乾燥した柱頭に存在する香辛料で食用色素として用いられる）は、古代のアラブ、インド、中国の文化において癌をはじめとする種々の病気の薬草療法に利用されてきた。サフランに含まれる重要なカロテノイド成分の一つであるクロセチンには抗腫瘍剤として大きな可能性のあることが、動物モデルと細胞培養系で明らかにされている。クロセチンは、核酸合成抑制、酸化システム増強、アポトーシス誘導、細胞増殖因子シグナル伝達経路阻害によって、癌細胞の成長に影響を及ぼしている。
- 本総説では、クロセチンの癌予防可能性とその抗癌剤としての将来の利用について検討を行った研究について考察したい。

Key ingredient: crocetin

**Tanaka T, Tanaka T, Tanaka M, Kuno T. Cancer chemoprevention by citrus pulp and juices containing high amounts of  $\beta$ -cryptoxanthin and hesperidin. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:516981.**



- カロテノイドのβ-クリプトキサンチンとフラボノイドのヘスペリジンには何種類かの組織において発癌抑制作用のあることが明らかにされている。
- 我々は最近ウンシュウミカン (Citrus unshiu Mar.) の果汁 (MJ) に由来するバルブ (CHRP) と柑橘果汁 (MJ2, MJ5) を調製した。これらには多量のβ-クリプトキサンチンとヘスペリジンが含まれている。
- CHRP と MJ、あるいはそのいずれかが、化学的に誘導したラット結腸、ラット舌、マウス肺腫瘍発生を抑制することを実証した。経口強制投与した CHRP は、ラットの肝臓、結腸、舌に存在する解毒酵素の活性上昇を引き起した。CHRP と MJ はまた、標的組織における炎症性サイトカインと炎症酵素の発現抑制ももたらした。
- 本稿では、CHRP と MJ を用いた結腸、舌、肺の腫瘍に対する癌の化学予防戦略を開発するために行った *in vivo* での前臨床試験から得られた所見について述べたい。

Key ingredients: β-cryptoxanthin, hesperidin

## 2011

**Tsui M, Etoh H, Kato K, Nakatugawa H, Kato H, Maejima Y, Matsumoto G, Mori H, Hosokawa M, Miyashita K, Tokuda H, Suzuki N, Maoka T. Nitrocapsanthin and nitrofucoxanthin, respective products of capsanthin and fucoxanthin reaction with peroxyntirite. J Agric Food Chem. 2011 Oct 12;59(19):10572-8.**

- カプサンチン[1]とフコキサンチン[2]の過酸化亜硝酸との反応性を *in vitro* で調査し、過酸化亜硝酸捕捉によって生じた反応生成物を分析した。
- (14Z)-ニトロカプサンチン[3]と 12-ニトロカプサンチン[4]がカプサンチンと過酸化亜硝酸の反応生成物から単離された。同様に、(14Z)-15-ニトロフコキサンチン[5]、(11Z)-11-ニトロフコキサンチン[6]、(14Z,9Z)-15-ニトロフコキサンチン[7]がフコキサンチンと過酸化亜硝酸の反応から得られた。カプサンチンとフコキサンチンは、過酸化亜硝酸によるチロシンのニトロ化を阻害した。さらに、ニトロカプサンチン[3,4]とニトロフコキサンチン[5,6]は Raji 細胞における Epstein-Barr ウィルス初期抗原活性化に阻害作用を、また、ヒト膵臓癌に抗増殖作用を及ぼした。
- ニトロカプサンチン[3,4]はまた、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBN) によってイニシエートされたマウス皮膚腫瘍の発癌も阻害した。

Key ingredients: capsanthin, fucoxanthin

**Zhang X, Zhao WE, Hu L, Zhao L, Huang J. Carotenoids inhibit proliferation and regulate expression of peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPARγ) in K562 cancer cells. Arch Biochem Biophys. 2011 Aug 1;512(1):96-106.**

- 野菜・果物に存在する主要な微量栄養素の一つとしてカロテノイドは、殆ど毎日、相当量摂取されている。発癌の予防と減少に果たすカロテノイドの薬理学的役割に益々注目が集まっているが、カロテノイドの抗癌作用の根底にある正確な分子機構は依然として不明のままである。
- 活性化されたペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPARγ) は、癌細胞の増殖と成長において阻害的な役割を果たしている。本研究では、カロテノイドによる白血病細胞 K562 の成長阻害における PPARγ の関与について調査を行った。
- β-カロテン、アスタキサンチン、カプサンチン、ピキシンは用量・時間依存的に白血病細胞 K562 の増殖を阻害し、細胞生存性を低下させ、また、アポトーシスを誘導し、細胞周期進行を妨害することが結果から実証された。PPARγ の強力な拮抗剤である GW9662 による前処理は、8 μM での 4 種類のカロテノイドによる K562 細胞の増殖阻害を部分的に減弱することが明らかになった。β-カロテン、アスタキサンチン、カプサンチン、ピキシンは、用量依存的に PPARγ と p21 の発現をアップレギュレートし、サイクリン D1 の発現をダウンレギュレートした。さらにこれらのカロテノイドは、Keap1-Nrf2/EpRE/ARE シグナル伝達経路における重要な転写因子である Nrf2 の発現もアップレギュレートした。
- PPARγ と Keap1-Nrf2/EpRE/ARE のシグナル伝達経路は、カロテノイドによる K562 細胞増殖阻害、K562 細胞に及ぼす β-カロテン、アスタキサンチン、カプサンチン、ピキシンの抗増殖作用に少なくとも部分的に寄与する PPARγ 発現のアップレギュレーションに関与しているように思われる。

Key ingredients: β-carotene, astaxanthin, capsanthin, bixin

## 2010

**Palozza P, Colangelo M, Simone R, Catalano A, Boninsegna A, Lanza P, Monego G, Ranelletti FO. Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signalling in cancer cell lines. Carcinogenesis. 2010 Oct;31(10):1813-21.**

- 癌細胞には異常なコレステロール生合成経路とグアノシントリホスファターゼ活性化タンパク質のプレニル化反応があることが、幾つかの証拠から示唆されている。トマトに含まれるリコペンは前立腺癌をはじめとする一定の種類の癌に対して有益な効果を及ぼすことが示唆されているが、正確な分子機構については知られていない。リコペンはメバロン酸経路と Ras 活性化における変化によって抗腫瘍効果を発揮している可能性があるとする仮説の検証を本研究で行った。
- 24 時間のリコペン処理 (2.5~10 μM) による Ras 活性化 LNCaP 前立腺癌細胞のインキュベーションは、その細胞膜からサイトゾルへの移行からも明らかのように、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素の発現減少と Ras の不活性化により細胞内の総コレステロールを用量依存的に減少することが明らかになった。同時にリコペンは、核因子 κB (NF-κB) の Ras 依存性活性化を低下させた。
- このような低下は、活性酸素種の産生阻害、c-jun N 末端キナーゼと細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2 及び p38 のリン酸化低下と並行していることが明らかになった。これらの効果はまた、サイクリン D1 とリン酸 Akt のレベル低下、p21、p27、p53 のレベル上昇、Bax・Bcl-2 比の増大から明らかのように、細胞周期進行の停止とアポトーシス誘導を伴った。
- メバロナート添加により、リコペンの成長抑制効果、Ras 細胞質におけるリコペンの蓄積増加、それに続く NF-κB における変化が阻害された。HMG-CoA 還元酵素発現と細胞成長の阻害、及び Ras 不活性化におけるリコペンの能力は、前立腺癌細胞 (PC-3 株)、結腸癌細胞 (HCT-116 株、HT-29 株)、肺癌細胞 (BEN 株) においても認められた。
- 以上の所見から、癌におけるリコペンの成長阻害作用に関する機構面からの新たな洞察がもたらされた。

Key ingredient: lycopene

## 2009

**Satomi Y, Nishino H. Implication of mitogen-activated protein kinase in the induction of G1 cell cycle arrest and gadd45 expression by the carotenoid fucoxanthin in human cancer cells. Biochim Biophys Acta. 2009 Apr;1790(4):260-6.**

- フコキサンチンの抗腫瘍作用に関する精密なメカニズムはまだ解明されていない。gadd45a と gadd45b がフコキサンチンによって誘発される G1 期進行停止に役割を果たしている可能性のあることを我々は以前報告した。本研究では、何種類かの MAPK が gadd45 と G1 期進行停止の誘発を修飾することを明らかにした。
- 細胞は HepG2 と DU145 を用いた。細胞周期の分析にはフローサイトメトリーを用いた。gadd45 はノーザンブロット法、定量的 RT-PCR 法あるいはそのいずれかを用いて分析した。また、MAPK の活性化はウエスタンブロット法を用いて分析した。
- p38 MAPK の阻害は HepG2 細胞のフコキサンチンによる gadd45a 発現と G1 停止の誘発を増大した。ERK の阻害は gadd45 発現を増大したが、HepG2 細胞のフコキサンチンによる G1 停止誘発に影響を及ぼさなかった。SAPK/JNK の阻害は DU145 細胞のフコキサンチンによる gadd45a 発現と G1 停止の誘発を抑制した。gadd45a はフコキサンチンが誘発する G1 停止と密接に関係し、フコキサンチンによる gadd45a と G1 停止誘発への MAPK の関与パターンは細胞タイプによって異なることが、得られたこれらのデータから示唆される。

- カロテノイドの抗腫瘍作用に関与する gadd45 と MAPK の影響について初めて説明がなされた。

Key ingredient: fucoxanthin

## 2007

### Hirsch K, Atzmon A, Danilenko M, Levy J, Sharoni Y. Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17beta-estradiol and genistein in cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Aug;104(2):221-30.

- カロテノイドは乳癌や子宮内膜癌を含む何種類かの癌を予防することが疫学的証拠から示唆されている。他方で、そのような研究からエストロゲンがこれらのタイプの癌で最も重要な危険因子であることも明らかにされている。主として大豆に存在が認められる植物エストロゲンのゲニステインもまた、ヒト血中に存在する濃度で試験した場合に顕著なエストロゲン活性が認められている。
- 本研究の目的は、カロテノイド類がそれらの癌予防活性を説明している可能性のあるステロイド系エストロゲンと植物エストロゲンのシグナル伝達を阻害するかを評価することにある。
- 17β-エストラジオール (E(2)) について知られている作用と同様に、植物エストロゲンによる乳癌細胞 (T47D, MCF-7) と子宮内膜癌細胞 (ECC-1) の処理により、細胞増殖、細胞周期進行、エストロゲン応答要素 (ERE) のトランス活性化が誘導された。
- しかしながら、試験を行った各種カロテノイド (リコペン、フィトエン、フィトフルエン、β-カロテン) は、E(2)あるいはゲニステインのいずれかによって誘導される癌細胞増殖を阻害することが明らかになった。リコペンによる細胞成長の阻害は、G1 期から S 期への細胞周期の進行減速を伴った。さらに、カロテノイドは、ERα と ERβ 両方のエストロゲン受容体 (ER) により媒介される ERE のエストロゲン誘導性トランス活性化を阻害した。
- この阻害作用が ERE 転写システムと共有する限られたコアクチベーターに対するカロテノイド活性化転写システムの競争に起因している可能性を検討した。乳癌、子宮内膜癌細胞と 4 種類の異なるコアクチベーター (SRC-1, SRC-2, SRC-3, DRIP) の同時発現は強力に ERE レポーター遺伝子の活性を刺激したが、カロテノイドの阻害作用と対向するものではないことが明らかになった。
- 以上の結果から、食事性カロテノイドは 17β-エストラジオールとゲニステイン両方のエストロゲンシグナル伝達を阻害し、それらのホルモン依存性悪性度における悪化作用を減衰させることが示唆される。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, phytoene, phytofluene

## 2006

### Sugawara T, Matsubara K, Akagi R, Mori M, Hirata T. Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *J Agric Food Chem.* 2006 Dec 27;54(26):9805-10.

- フコキサンチンとその脱アセチル化産物であるフコキサンチノールの抗血管新生作用について検討を行った。
- フコキサンチンはヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖と管腔形成を 10 μM より高い濃度で有意に抑制したが、HUVEC の化学遊走には顕著な影響を及ぼさなかった。
- 胚幹細胞由来の胚様体を用いて、CD31 陽性細胞から形成される血管様構造の評価を行った。フコキサンチンは 10~20 μM の濃度でこれらの構造の発生を有効に抑制し、内皮前駆細胞から新血管形成に関与している内皮細胞への分化を抑制している可能性があることが示唆される。
- フコキサンチンとフコキサンチノールは、ex vivo でラット大動脈環を用いた血管新生アッセイにおいて微小血管の伸長を用量依存的に抑制した。
- これらの結果から、抗血管新生活性が認められたフコキサンチンは、血管新生とかかわりのある疾患の予防に有用となる可能性が示唆される。

Key ingredients: fucoxanthin, fucoxanthinol

### Riso P, Visioli F, Grande S, Guarnieri S, Gardana C, Simonetti P, Porrini M. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress. *J Agric Food Chem.* 2006 Apr 5;54(7):2563-6.

- トマトとトマト製品の規則的な消費は、何種類かの癌、またそれより程度は小さいが、冠動脈性心疾患のリスク低下との関連が一貫して認められている。健康上の特性があると考えられている多くのトマト成分のうち、カロテノイド、とりわけリコペンが活発に検討されてきている。
- 粥腫形成における免疫・炎症過程で認められている役割を考慮し、DNA を酸化ストレスから保護することが以前明らかにされたトマトベースの飲料 (Lyc-o-Mato) が免疫と炎症のマーカーの修飾 (酵素免疫検定による)、リンパ球の基礎 DNA 障害 (コメット法による)、F2 イソプロスタノール排泄 (LC-MS/MS 分析による) に及ぼす影響について、26 人の健康志願者を対象に調査を行った。
- 二重盲検プラセボ対照交差試験で Lyc-o-Mato (リコペン 5.7 mg、フィトエン 3.7 mg、フィトフルエン 2.7 mg、β-カロテン 1 mg、α-トコフェロール 1.8 mg) あるいはプラセボ飲料 (活性化合物を欠く以外は同じ味覚と風味) がウォッシュアウト期間をはさんで 26 日間提供された。
- 試験期間中、被験者は各自の食習慣を維持した (従って、食事は制限されなかった)。飲料摂取 26 日後に全血の TNFα 産生が 34.4% 低下した一方、他のパラメータは処置による有意な変化を受けなかった。言い換えると、少量のカロテノイドを供するトマト飲料の規則的な摂取がもたらす中等度の影響は、若齢健康志願者において TNFα のような炎症メディエータの産生時に認められた。
- 低カロテノイドの状態にある被験者、あるいは免疫不全の被験者を対象とした今後の介入試験によって、カロテノイドがヒトにおける免疫パラメータを修飾するかという問題は解決されるであろう。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, phytoene, phytofluene

### Riso P, Brusamolino A, Martinetti A, Porrini M. Effect of a tomato drink intervention on insulin-like growth factor (IGF)-1 serum levels in healthy subjects. *Nutr Cancer.* 2006;55(2):157-62.

- 食事因子によるインスリン様成長因子 (IGF) システムの修飾に関心がよせられている。本研究の目的は、少量のリコペンと他のカロテノイドを供するトマトドリンクの介入が IGF-1 の血清レベルに及ぼす影響を評価することにある。
- 20 人の若齢健康被験者が反復測定を行う二重盲検クロスオーバー試験に参加した。被験者は、26 日間のウォッシュアウトをはさんで、250 ml のトマトドリンクかプラセボドリンクの摂取を 26 日間受けた。
- トマトドリンクの摂取は血漿中のリコペン、フィトエン、フィトフルエン、β-カロテンの濃度をそれぞれ 0.22、0.12、0.13、0.18 μmol/L 上昇させた (p<0.05)。トマトドリンクの摂取が IGF-1 レベルに及ぼす有意な影響は観察されなかった。しかしながら、各実験期間前後のリコペンの変化は、IGF の変化との有意な逆相関が認められた (r=-0.33, p<0.05, n=20)。他のカロテノイドとの相関は認められなかった。血清 IGF-1 レベルの有意な低下 (-5.7%) は血漿リコペン反応が最も高い被験者 (n=11) で認められたが、トマトドリンク摂取後の IGF-1 レベルについても認められた (p<0.05)。プラセボ処置による影響は、明らかにならなかった。
- IGF-1 修飾に及ぼすトマトリコペンの役割に関するさらなる調査は、健康被験者とリスクのある被験者の両方で行う必要のあることが結果から示唆される。

Key ingredients: lycopene, phytoene, phytofluene

## 2005

**Nishino H, Murakoshi M, Mou XY, Wada S, Masuda M, Ohsaka Y, Satomi Y, Jinno K. Cancer prevention by phytochemicals. Oncology. 2005;69 Suppl 1:38-40.**

- 野菜・果物が豊富な食事の摂取に、癌、心血管疾患、糖尿病、加齢黄斑変性を含む多数の慢性疾患のリスクを減少させる可能性があることを示すデータが増え続けている。
- カロテノイド、抗酸化ビタミン、フェノール化合物、テルペノイド、ステロイド、インドール、食物繊維を含む植物化学物質（植物性食品におけるさまざまな因子）がリスク低減に関与していると考えられている。そのうち、天然カロテノイドの混合物は広範囲にわたって研究され、ヒトの癌の予防に有益な効果を及ぼすことが証明されている。

Key ingredients: natural carotenoids

## 2002

**Nishino H, Murakoshi M, Ii T, Takemura M, Kuchide M, Kanazawa M, Mou XY, Wada S, Masuda M, Ohsaka Y, Yogosawa S, Satomi Y, Jinno K. Carotenoids in cancer chemoprevention. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3-4):257-64.**

- β-カロテン以外のさまざまな天然カロテノイドに抗発癌活性があることが証明されており、そのうちの幾つかのカロテノイドの活性は β-カロテンよりも強力であることが明らかにされている。それ故、β-カロテンに加え、それらのカロテノイド（α-カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、β-クリプトキサンチン、フコキサンチン、アスタキサンチン、カプサンチン、クロセチン、フィトエン）が癌予防に有用となる可能性がある。
- フィトエンの場合、癌化学予防のためのバイオテクノロジー支援による方法を意味する「バイオケモプリベンション」の概念が応用可能であろう。事実、フィトエンを産生する哺乳類細胞株の確立がフィトエンシナーゼをコードする crtB 遺伝子の導入によって成し遂げられ、これらの細胞は発癌に対して耐性を獲得することが証明された。
- 抗酸化物質のフィトエンを含有する動物性の食品が機能性食品の新たなタイプに分類される可能性がある。そのような食品には、ヒトの健康に有害とされる酸化的損傷の蓄積を減少させる能力に加え、発癌に対して予防活性をもたらす可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, phytoene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin, astaxanthin, fucoxanthin, crocetin, capsanthin

## 2001

**Maoka T, Mochida K, Kozuka M, Ito Y, Fujiwara Y, Hashimoto K, Enjo F, Ogata M, Nobukuni Y, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits of red paprika *Capsicum annum L.* Cancer Lett. 2001 Oct 30;172(2):103-9.**

- レッドパプリカ (*Capsicum annum L.*) の実から単離したカプサンチンと関連カロテノイドは、腫瘍プロモータ12-O-テトラデカノイルホルポール-13 酢酸塩 (TPA) によって誘導される Epstein-Barr ウイルス初期抗原 (EBV-EA) 活性化に及ぼす阻害作用を伴う抗腫瘍プロモート活性を示すことが *in vitro* で明らかにされている。
- 単離したカロテノイドのうち、カプサンチンジエステルとカプソルビンジエステルには強力な阻害作用が認められた。さらに、パプリカにおける主要なカロテノイドであるカプサンチン、カプサンチン 3'-エステル、カプサンチン 3,3'-ジエステルは、イニシエータとして 7,12-ジメチルベンゾ[a]アントラセン、プロモータとして TPA を用いた *in vivo* におけるマウス皮膚二段階発癌測定法で強力な抗腫瘍プロモート活性を示した。

Key ingredients: capsanthin, capsanthin 3'-ester and capsanthin 3,3'-diester, capsorbin diester

## 2000

**Nishino H, Tokuda H, Murakoshi M, Satomi Y, Masuda M, Onozuka M, Yamaguchi S, Takayasu J, Tsuruta J, Okuda M, Khachik F, Narisawa T, Takasuka N, Yano M. Cancer prevention by natural carotenoids. Biofactors. 2000;13(1-4):89-94.**

- 種々の天然カロテノイドに抗発癌活性のあることが証明されている。癌のリスクは緑黄色野菜や果物の消費量と逆の関係にあることがこれまでの疫学調査から明らかにされている。
- β-カロテンはそのような野菜・果物に豊富に含まれていることから、癌予防剤としての可能性が広範に調査されてきた。しかしながら、野菜・果物に含まれる β-カロテンと共存する他のカロテノイドにも抗発癌活性があるとされている。
- そのうちの一つである α-カロテンは、実験的に発生させた癌を β-カロテンよりも強力に抑制することが明らかにされている。それ故、食品中に含まれるより広範囲の天然カロテノイド（ルテイン、リコペン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチンなど）の癌予防活性について検討を行った。
- これらの天然カロテノイドの作用機構に関する解析が進行中であるが、幾つかの興味深い結果が既に得られている。例えば β-クリプトキサンチンは、抗癌遺伝子の一つである RB 遺伝子や p53 腫瘍関連遺伝子の一つとして知られる p73 遺伝子の発現を刺激することが示唆されている。
- これらの結果に基づいて、マルチカロテノイド（天然カロテノイド混合物）がヒトにおける癌予防の実践に有用であるか評価することは重要と思われる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## 1999

**Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst. 1999 Feb 17;91(4):317-31.**

- 種々の癌リスクに関するトマト・トマト製品の摂取と血中リコペン（主としてトマトに由来する化合物）濃度について英語で発表された疫学文献のレビューを行った。確認を行った 72 件の研究のうち、57 件の研究がトマトの摂取量あるいは血中リコペン濃度と決められた解剖部位における癌のリスクとの間に逆の関連が存在することを報告している。また、これらの逆関連のうちの 35 個に統計上の有意性が認められた。
- トマトの高摂取あるいは血中リコペン濃度の高値が調査した部位の癌のリスクを統計的に有意に上昇させることを示す研究は存在しなかった。トマトあるいはリコペンに関する高摂取・高濃度と低摂取・低濃度の比較における相対危険度のうちの約半数は、おおよそ 0.6 以下であった。
- 健康利益を裏づける証拠は、前立腺、肺、胃部の癌について最も強かった。データはまた、膀胱、結腸、直腸、食道、口腔、乳房、子宮頸部の癌に対する健康利益についても示唆的であった。
- データは観察研究より得られたため、決定的な因果関係を確立することはできない。しかしながら、症例対照研究、前向き研究、あるいは食事・血液に基づく調査のために様々な人口集団を対象として行われた多数の研究を通して得られた結果の一貫性は、これらの所見の説明としてのバイアスあるいは交絡と相反している。リコペンはこれらの健康利益の説明あるいは寄与因子となっている可能性があるが、この可能性はまだ証明されておらず、さらなる検討が必要とされる。
- 他に健康利益をもたらす可能性のある化合物がトマトには多数存在する。複数の成分間における複雑な相互作用がトマトの抗癌特性に寄与している可能性が考えられる。トマト・トマト製品の高摂取に関連した種々の解剖部位における癌の一貫して低いリスクは、野菜・果物の消費を増やす現在の食事推奨基準にさらなる根拠を提供している。

Key ingredient: lycopene

**King TJ, Khachik F, Bortkiewicz H, Fukushima LH, Morioka S, Bertram JS. Metabolites of dietary carotenoids as potential cancer preventive agents. Pure Appl Chem. 1997; 69(10): 2135-40.**

- 食事からのカロテノイド摂取が癌のリスクを低下させるとする疫学的証拠が豊富に存在するが、ヒト血漿中に存在する 24 種類以上のカロテノイドと 8 種類の代謝物のうちのどれが活性を示しているのかは不明である。
- 3 種類の主要な食事性カロテノイドである β-カロテン、ルテイン、リコペンが、器官培養した 10T112 細胞とヒトケラチン細胞においてコネキシン 43 遺伝子の発現を増加させることを示す証拠をここに提供する。
- この活性はオールトランス型レチノイン酸と共有され、またこの細胞のヒトの無傷皮膚における発現のように基底上細胞に限定されている。さらに、ヒト血清中に存在するルテインとリコペンの代謝派生物である(3R, 3'R)-zeaxanthin と 2,6-cyclolycopene-1,5 diol が親化合物よりも高い活性を示すことが明らかになった。
- 食事性カロテノイドのギャップ結合伝達を増加させる化合物への変換がカロテノイド豊富な食品の保護作用において一定の役割を果たしている可能性が示唆される。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, lutein

**Nishino H. Cancer prevention by natural carotenoids. J Cell Biochem Suppl. 1997;27:86-91.**

- 癌のリスクは緑黄色野菜と果物の消費量と反比例していることを疫学調査が明らかにしている。β-カロテンはこのような野菜・果物に豊富に存在していることから、可能な癌予防剤の一つとして広範囲にわたって研究されてきた。
- しかしながら、野菜・果物中に β-カロテンと共存している他のさまざまなカロテノイドにも抗発癌性の活性を及ぼす可能性があると考えられている。それらのカロテノイドの中で、例えば α-カロテンは発癌実験での抑制作用が β-カロテンよりもはるかに強力であることが明らかにされている。従って、天然カロテノイドの癌予防活性についてさらに広範な研究を行った結果、リコペンとルテインに強力な抗発癌活性があることを見出した。フィトエンを生成する哺乳類細胞が H-ras 癌遺伝子による細胞形質転換に耐性を示すとき、フィトエンにも癌予防活性があることを、本研究ではバイオ技術によって確認した。
- β-カロテン以外のさまざまな天然カロテノイドに関するさらなる研究が、癌予防の分野における天然カロテノイドの応用可能性に関してより多くの情報を得るために必要とされている。

Key ingredients: natural carotenoids, α-carotene, β-carotene, lycopene, phytoene, lutein

## 1995

**Khachik F, Beecher GR, Smith JC. Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. J Cell Biochem. 1995;22 Suppl:236-46.**

- 果物と野菜の多量の消費はヒトにおける幾つかの癌のリスクを減少させることを、数多くの疫学研究が実証している。野菜・果物に豊富に存在するカロテノイドが癌予防剤として広範囲にわたって研究されている。カロテノイドの癌に対する防護効果について提唱されている作用機序は、それらのカロテノイドが有する抗酸化能に基づいている。
- 最近我々は、ヒトの血清あるいは血漿の抽出物に由来する 7 つの代謝物を含む 14 のカロテノイドについて、新たに単離し、特徴付けを行った。これにより、同定された血中カロテノイドの総数は 21 となった。
- ヒトの血清同様、殆どの野菜・果物に豊富に存在するルテインとリコペンには強力な抗酸化能のあることが明らかにされている。ルテインの代謝物のうち、4 つは酸化、2 つは非酵素的な脱水の結果生じたものである。リコペンの代謝物は、5,6-dihydroxy-5,6-dihydrolycopene として同定され、これは明らかにリコペンが中間体のリコペンエポキシドへ酸化された結果生じたものである。この中間体は、リコペン代謝物を生成する過程で代謝還元を受けている可能性がある。ルテインが *in vivo* でその代謝物に酸化されることは、二つのヒト試験から得られたデータに基づいて実証されているが、リコペンの代謝物への酸化は *in vivo* では証明されていない。
- 健康被験者を対象に精製ルテイン及びゼアキサンチン（食事性ルテインのジヒドロキシカロテノイド異性体）の補給を行った最近の予備研究を紹介し、ルテインとリコペンについて、これら有望な化学予防剤の酸化物生成をもたらす可能な抗酸化作用機序を提案したい。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin

## 1993

**van Poppel G. Carotenoids and cancer: an update with emphasis on human intervention studies. Eur J Cancer. 1993;29A(9):1335-44.**

- 本稿では、カロテノイド類の癌予防能に関する知見の現況を概観したい。これまで行われてきた多数の後ろ向き、前向きの疫学調査から、カロテノイドを豊富に含む野菜・果物の高摂取が好発部位の多くで癌のリスク低減と関連していることが明らかにされている。しかしながら、他の幾つかの部位の癌については、疫学的証拠にさほど一貫性が認められない。
- カロテノイドの抗癌作用について多くのメカニズムが提案されている。おそらく肝後方組織で生じるレチノールへの変換が細胞の分化・増殖と細胞間情報伝達に影響を及ぼしているようである。抗酸化機能には、フリーラジカルが細胞の DNA と他の高分子に損傷を引き起こすのを防止している可能性がある。
- 免疫調節作用は腫瘍形成における免疫監視を増大させる可能性がある。さらに、発癌物質の代謝や細胞間情報伝達に及ぼすレチノールが介在しないカロテノイドの作用が明らかにされている。
- 観察的な疫学調査では、関連性が特定のカロテノイドによるものか、あるいは野菜・果物に付随する因子によるものか決断することはできない。一方、動物実験における解釈は、殆どの動物のカロテノイド代謝はヒトの場合と著しく異なるため、種間の外挿に伴う不確実性が障害となっている。
- それ故、癌リスクと関連したバイオマーカーや癌発生率に関するヒト介入試験が必要とされている。全ての病期、全ての部位の癌についてではないものの、これまでに行われたヒト介入試験から、β-カロテンには発癌に影響を及ぼす可能性のあることが示唆されている。将来のヒト介入試験がもたらす影響について考察を行いたい。

Key ingredients: carotenoids, β-carotene, retinol

## 1989

**Nishino H, Takayasu J, Iwashima A, Murakoshi M, Imanishi J. [Anticarcinogenesis activity of natural carotenes] [Article in French] C R Seances Soc Biol Fil. 1989;183(1):85-9.**

- パーム油から得た天然カロテンの試料はマウスの皮膚における 2 段階発癌のうちの促進期を抑制し、また、神経芽細胞腫の GOTO 細胞、胃癌の HGC-27 細胞、膵臓癌の PANC-1 細胞のようなヒト悪性腫瘍細胞の増殖も阻害することが証明された。パーム油カロテンの主要成分のうち、α-カロテンは β-カロテンよりも強力な増殖抑制効果のあることが明らかにされた。
- β-カロテンのみならず、α-カロテンのような他の天然カロテンについてもさらなる調査を行う必要があることを結果は示唆している。

Key ingredients: palm carotenes, α-carotene, β-carotene

## 頭頸部癌 Head and neck carcinoma

2015

de Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2015 Aug;102(2):420-32. doi: 10.3945/ajcn.114.106096.

- 頭頸部癌 (HNC) は世界的に 7 番目に多いタイプの癌とされている。HNC に及ぼす可能性のあるビタミンとカロテノイドの保護効果に関する証拠は限定的であり、そのほとんどが症例対照研究に基づいている。食事性のビタミン C、E (サプリメントからの補給を含む) および最も一般的なカロテノイド ( $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ルテイン+ゼアキサンチン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン) と HNC および HNC サブタイプのリスクとの関連性について大規模前向き研究で評価した。
- Netherlands Cohort Study に 120,852 人が参加した。効率上の理由から、症例コホートデザインを用いた。1986 年のベースライン時に、参加者は食物摂取頻度調査票の記入を終えていた。コホート全体からサブコホートを無作為に抽出した。20.3 年の追跡調査後、3,898 人のサブコホートメンバーと 415 例の HNC 症例 [口腔癌症例 (OCCs) 131 例、中・下咽頭癌症例 (OHPs) 88 例、喉頭癌症例 193 例] のデータが解析用に利用可能であった。
- ビタミンおよびカロテノイドの摂取量の最低四分位 (第 1 四分位) と比較した最高四分位 (第 4 四分位) の罹患率比および 95% CI は、Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。ビタミン C と HNC 全体 (第 1 四分位と比較した第 4 四分位の多変量調整罹患率比: 0.39; 95% CI: 0.23~0.66;  $p < 0.001$ )、OCC (第 1 四分位と比較した第 4 四分位の多変量調整罹患率比: 0.35; 95% CI: 0.16~0.77;  $p < 0.05$ )、および OHP (第 1 四分位と比較した第 4 四分位の多変量調整罹患率比: 0.29; 95% CI: 0.12~0.67;  $p < 0.01$ ) との間に強い逆の関連が認められた。ビタミン E、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンおよびルテイン+ゼアキサンチンについては、統計上有意な結果は認められなかった。ビタミン E と HNC との関連性はアルコール摂取状況により修飾され ( $p = 0.003$ )、禁酒者におけるリスク低下が認められた。
- 本研究から、ビタミン C の摂取量と HNC および HNC サブタイプの発生率との間に逆の関連の存在することが明らかになった。根底にあるメカニズムを調査し、また、我々が得た HNC 予防に有望となる可能性のある結果を確認するために今後の研究が望まれる。

Key ingredients: vitamin C, E

2010

Sakhi AK, Bøhn SK, Smeland S, Thoresen M, Smedshaug GB, Tausjø J, Svilaas A, Karlsen A, Russnes KM, Svilaas T, Blomhoff R. Postradiotherapy plasma lutein, alpha-carotene, and beta-carotene are positively associated with survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nutr Cancer.* 2010 Apr;62(3):322-8.

- 野菜・果物摂取のバイオマーカーであるカロテノイドとトコフェロールの血漿濃度について、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) を認める参加者 29 人と健常参加者 51 人を対象に比較を行い、血漿中のこれらの抗酸化物質が参加した患者の転帰と関係があるか、その可能性を探るのが本研究の目的である。
- 患者の血液サンプル採取を放射線療法終了時まで行ったところ、血漿中のルテイン、ゼアキサンチン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン及び総カロテノイドの濃度が対照と比べて HNSCC 患者で有意に低いことが明らかになった。生存者に関する中央値 55 か月の追跡期間中に患者の 18 人が死亡、11 人が生存していた。これらの患者における放射線療法後の血漿カロテノイド濃度 (ルテイン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン) と無増悪生存率との間に有意な正の相関が認められた。
- 放射線療法後の血漿カロテノイド濃度上昇には HNSCC 患者の早期死あるいは腫瘍再発のリスクを低下させる可能性のあることを本研究は示している。血漿カロテノイド濃度上昇は、他の研究でカロテノイドサプリメントの利用が作用を及ぼさない、あるいは負の作用を及ぼしたことが明らかにされたように、カロテノイド豊富な野菜・果物の摂取量増加によってなされるべきであろう。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein

2009

Hughes KJ, Mayne ST, Blumberg JB, Ribaya-Mercado JD, Johnson EJ, Cartmel B. Plasma carotenoids and biomarkers of oxidative stress in patients with prior head and neck cancer. *Biomark Insights.* 2009 Mar 23;4:17-26.

- 野菜・果物の高摂取には何種類かの慢性疾患に対して保護作用があると一般に考えられている。提案されている機構の一つに酸化ストレスの減少がある。有色野菜・果物に存在する栄養素のカロテノイドには抗酸化特性のあることが *in vitro* で認められているが、ヒトにおける役割についての説明はあまり充分になされていない。
- 本横断研究の目的は、グループ分けしたカロテノイド (総キサントフィル、カロテン、カロテノイド) 及び血漿中に豊富に存在するカロテノイド ( $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン) と安定かつ脂質の酸化損傷に特異的なバイオマーカーである F2-イソプラスタン (F(2)-IsoP) の尿中排泄量との間の関係を調査することにある。
- 二種類の F(2)-IsoP の測定は、総 F(2)-IsoP と 8-iso-PGF(2 $\alpha$ )を用いて行った。研究母集団 (n=52) は、頭部あるいは頸部に早期癌を認め治療的処置を受けている患者から選出した。
- 線形回帰分析で得た未調整データから、血漿中のルテイン、総キサントフィルとベースライン時の両 F(2)-IsoP 測定値との間に有意な逆相関関係が存在することが明らかになった。潜在的な交絡因子について調整を行った後、全ての患者とグループ分けしたキサントフィル類は依然 F(2)-IsoP 測定値と逆の相関関係が認められたが、これらの関係はいずれも統計的に有意に達しなかった。カロテン類は総 F(2)-IsoP あるいは 8-iso-PGF(2 $\alpha$ )の濃度と逆の関係を示さなかった。
- 得られた所見が F(2)-IsoP の測定値と患者及びグループ分けしたカロテン類との間ではなく、患者及びグループ分けしたキサントフィルとの間の逆相関関係と一致した今回の所見は興味深いものであり、さらなる調査が必要とされる。

Key ingredients: total xanthophylls

## 乳癌 Breast cancer

2016

Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Ros MM, Travier N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Rinaldi S, Romieu I, Brennan P, Boutron-Ruault MC, Perquier F, Cadeau C, Boeing H, Aleksandrova K, Kaaks R, Kühn T, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Vineis P, Krogh V, Panico S, Masala G, Tumino R, Weiderpass E, Skeie G, Lund E, Quirós JR, Ardanaz E, Navarro C, Amiano P, Sánchez MJ, Buckland G, Ericson U, Sonestedt E, Johansson M, Sund M, Travis RC, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Riboli E, van Gils CH. Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):454-64. doi: 10.3945/ajcn.114.101659.

- カロテノイドとビタミン C は、それらが有する抗酸化能から、癌リスク低下と関連があると考えられている。本研究の目的は、血漿中のカロテノイド、レチノール、トコフェロールおよびビタミン C の濃度と乳癌のリスクとの関連を評価することにある。
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition コホート内の症例対照研究において、オーバーサンプリングした閉経前乳癌症例 (n=582)

およびエストロゲン受容体陰性 (ER-) 乳癌症例 (n=462) を加えた女性乳癌症例 1,502 例を含めた。対照 (n=1502) は罹患密度サンプリングを用いて症例と個々に対応させた。

- 診断前サンプルは α-カロテン、β-カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールおよびビタミン C について分析した。乳癌リスクをホルモン受容体状態および診断時年齢 (閉経状態の代用) に従って条件付きロジスティック回帰を用いてコンピュータ処理し、さらに喫煙状況、アルコール摂取および肥満度指数 (BMI) により層別化した。統計検定は全て両側検定とした。
- 最低五分位で比較した最高五分位の α-カロテン (OR: 0.61, 95% CI: 0.39~0.98) と β-カロテン (OR: 0.41, 95% CI: 0.26~0.65) が ER-乳癌と逆の関連を示した。他の分析成分は ER-乳癌と統計上有意な関連を示さなかった。エストロゲン受容体陽性 (ER+) 乳癌について統計上有意な関連は認められなかった。ER-乳癌と ER+乳癌の異質性の検定では、β-カロテンについてのみ統計的に有意であることが明らかになった (異質性の検定 p=0.03)。乳癌の高リスクはレチノールで ER-/プロゲステロン受容体陰性腫瘍に関連して認められた (OR: 2.37, 95% CI: 1.20~4.67, ER+/プロゲステロン受容体陽性との異質性の検定 p=0.06)。喫煙、アルコールまたは BMI と調査した血漿中のすべての分析成分との間に統計上有意な相互作用は認められなかった (三分位数の分布に基づく)。
- 我々が得た結果は血漿中の β-カロテンと α-カロテンの濃度上昇が ER-腫瘍の乳癌リスク低下と関連していることを示している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene

**Yan B, Lu MS, Wang L, Mo XF, Luo WP, Du YF, Zhang CX. Specific serum carotenoids are inversely associated with breast cancer risk among Chinese women: a case-control study. Br J Nutr. 2016 Jan;115(1):129-37. doi: 10.1017/S000711451500416X.**

- 以前実施された疫学調査で食事由来の血中カロテノイドの抗癌作用が明らかにされている。しかしながら、個々の血中カロテノイドについての保護的役割については解明されていない。本研究の目的は、α-カロテン、β-カロテン、リコペン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチンを含む血清カロテノイドが中国人女性における乳癌リスクを低下させるかを検討することにある。
- 乳癌の女性および同年齢のコントロールの女性の合計 521 人の女性を中国広州市にある 3 か所の教育病院から選出した。α-カロテン、β-カロテン、リコペン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチンの濃度を HPLC で測定した。無条件ロジスティック回帰モデルを OR と 95% CI の計算に用いた。コントロールの被験者から四分位数を求めた。
- 血清中の α-カロテン、β-カロテン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンと乳癌リスクとの間に有意な逆の関連が認められた。血清濃度の最低四分位と比較した最高四分位の多変量 OR は、α-カロテンで 0.44 (95% CI: 0.30~0.65)、β-カロテンで 0.27 (95% CI: 0.18~0.40)、リコペンで 0.41 (95% CI: 0.28~0.61)、ルテイン・ゼアキサンチンで 0.26 (95% CI: 0.17~0.38) であった。しかしながら、血清 β-クリプトキサンチンと乳癌リスクとの間に有意な関連は認められなかった。閉経状態、およびエストロゲン受容体 (ER) またはプロゲステロン受容体 (PR) による層別解析から、血清中の α-カロテン、β-カロテン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンは閉経前女性、および ER または PR の状態に関するサブタイプのものである乳癌リスクと逆の関連にあることが明らかになった。
- これらの結果から、β-クリプトキサンチンではなく、α-カロテン、β-カロテン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンが乳癌リスクにおいて保護的役割を果たしていることが示唆される。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

**2014**

**Boeke CE, Tamimi RM, Berkey CS, Colditz GA, Eliassen AH, Malspeis S, Willett WC, Frazier AL. Adolescent Carotenoid Intake and Benign Breast Disease. Pediatrics. 2014 Apr 7.**

- カロテノイドは、乳癌の独立したリスクファクターの一つである良性乳房疾患 (BBD) のリスクを抗酸化又は抗増殖メカニズムにより低減する可能性がある。カロテノイドへの曝露は、乳房組織が発達する青年期に最も重要となりそうである。我々は、青年期のカロテノイド摂取について、若い女性の BBD との関連から検討を行った。
- 前向き試験 Growing Up Today Study のコホートにおける 6,593 人の思春期少女を対象に、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペンの摂取について、1996 年、1997 年及び 1998 年に実施した食物摂取頻度調査から得た平均値を用いて評価を行った。対象となった少女らは、2005 年、2007 年及び 2010 年のアンケートで生検により BBD が確認されたことを報告している (n=122)。
- 我々はエネルギー調整カロテノイド摂取量について、年齢、乳癌又は BBD の家族歴、初経年齢、未経産、アルコール摂取、BMI 及び身体活動で調整した BBD との関係からロジスティック回帰分析を行った。ベースライン時の平均年齢 (SD) は 12.0 (1.6) 歳であった。β-カロテンの摂取は、最高四分位を最低四分位と比較したとき、BBD と逆の関連を示した。また、多変量調整オッズ比は 0.58 であった (95%信頼区間: 0.34~1.00; 傾向の p=0.03)。α-カロテン及びルテイン・ゼアキサンチンもまた BBD と逆の関連性を示したが、統計上有意には至らなかった。
- 青年期のカロテノイド摂取は BBD リスク低下に関連している可能性があり、今回の所見をさらに検討する必要がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, zeaxanthin

**2013**

**Wang L, Li B, Pan MX, Mo XF, Chen YM, Zhang CX. Specific carotenoid intake is inversely associated with the risk of breast cancer among Chinese women. Br J Nutr. 2014 May;111(9):1686-95. doi: 10.1017/S000711451300411X.**

- 食事からのカロテノイド摂取が乳癌のリスクに及ぼす防護効果は不確定である。また、非西洋人集団における乳癌に関連した食事性カロテノイドについてのデータは乏しい。本研究の目的は、中国人女性を対象に食事性カロテノイド摂取と乳癌リスクとの間の関連性について検討を行うことにある。
- 年齢 (5 年間隔) 及び居住地について頻度マッチングした合計 561 例の症例と 561 例の対照例を本症例対照研究に募った。検証済の FFQ を用いた対面式インタビューにより食事摂取に関する情報を収集した。種々の潜在的交絡因子の調整後、多変量ロジスティック回帰によりオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を評価した。
- α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチンの消費と乳癌リスクとの間に逆相関が認められた。摂取量の最低四分位と比べた最高四分位の多変量調整 OR は、α-カロテンで 0.61 (95% CI: 0.43~0.88)、β-カロテンで 0.54 (95% CI: 0.38~0.78)、β-クリプトキサンチンで 0.38 (95% CI: 0.26~0.52)、ルテイン・ゼアキサンチンで 0.49 (95% CI: 0.34~0.71) であった。リコペン摂取と乳癌リスクについては、多変量調整 OR が 0.89 (95% CI: 0.61~1.30) で関連性は認められなかった。これらの逆相関関係は、閉経前女性、及び二次喫煙の曝露を受けている女性でより顕著になることが明らかになった。特定のカロテノイド摂取の保護効果は、乳癌の全サブタイプのホルモン受容体状態で観察された。
- 本研究は、特定のカロテノイドの摂取増大が広東省に居住する中国人女性における乳癌リスク低下と関連のあることを示している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**2012**

**Zhang X, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, Buring JE, Gapstur SM, Giles GG, Giovannucci E, Goodman G, Hankinson SE, Helzlsouer KJ, Horn-Ross PL, Inoue M, Jung S, Khudyakov P, Larsson SC, Lof M, McCullough ML, Miller AB, Neuhauser ML, Palmer JR, Park Y, Robien K, Rohan TE, Ross JA, Schouten LJ, Shikany JM, Tsugane S, Viswanathan K, Weiderpass E, Wolk A, Willett WC, Zhang SM, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone**



**receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2012 Mar;95(3):713-25.**

- カロテノイド摂取とエストロゲン受容体 (ER) 及びプロゲステロン受容体 (PR) による乳癌リスクとの関連性を調査した疫学的研究には限りがある。我々は 18 のコホート研究についてのプール解析で、これらの関連性について調査を行った。
- 研究全般を通して最長 26 年間の追跡調査を受けた 1,028,438 人の参加者のうち、33,380 人に浸潤性乳癌の発生が確認された。研究の RR と 95% CI はコックスの比例ハザード回帰を用いて推定し、次に、変量効果モデルを用いてプール解析を行った。
- $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ルテイン・ゼアキサンチンの摂取が ER 陰性 (ER-) 乳癌のリスクと逆相関関係にあることが明らかになった。最高五分位と最低五分位の間の比較についてプール解析した多変量 RR は、 $\alpha$ -カロテンで 0.87 (95% CI: 0.78~0.97)、 $\beta$ -カロテンで 0.84 (95% CI: 0.77~0.93)、ルテイン・ゼアキサンチンで 0.87 (95% CI: 0.79~0.95) であった。これらの変数は、ER 陽性 (ER+) 乳癌リスクとは逆相関関係になかった。
- 同様の比較についてプール解析した RR は  $\alpha$ -カロテンで 1.04 (95% CI: 0.99~1.09)、 $\beta$ -カロテンで 1.04 (95% CI: 0.98~1.10)、ルテイン・ゼアキサンチンで 1.00 (95% CI: 0.93~1.07) であった。 $\beta$ -クリプトキサンチンの第 5 五分位についてプール解析した RR は有意ではなかったが、ER-、ER+乳癌で逆傾向が認められた ( $p$ -trend  $\leq$  0.05)。リコペン摂取については非有意な関連が認められた。その関連性は、何種類かの乳癌の危険因子によって大きく影響を受けることはなかった。PR 陽性・陰性乳癌について非有意な関連が認められた。
- $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ルテイン・ゼアキサンチンの摂取 ER-乳癌のリスクと逆相関関係にあったが、ER+乳癌リスクについてそのような関係は認められなかった。しかし、観察された関連が実質的なものであるか、あるいは同じ食物源における他の成分によるものであるかは不明のため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Butalla AC, Crane TE, Patil B, Wertheim BC, Thompson P, Thomson CA. Effects of a carrot juice intervention on plasma carotenoids, oxidative stress, and inflammation in overweight breast cancer survivors. Nutr Cancer. 2012 Feb;64(2):331-41.**

- 血漿カロテノイド濃度の高値は、乳癌再発に対して保護作用をもたらすことが証拠から示唆されている。今回のニンジンジュースによる単純無作為化介入試験は、新鮮な BetaSweet (アントシアニン高含有) あるいは Balero オレンジニンジンジュース 1 日 8 オンスの摂取により、過去に乳癌再発低下と関連のあることが明らかにされているレベルまで血漿中の総カロテノイド濃度が上昇するとする仮説を検証するために設計した。
- 規則的なニンジンジュースの摂取は、酸化ストレス (8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) と炎症 (トロンボキサン B2、プロスタグランジン E2 代謝物、高感度 C 反応性タンパク質) の減少と関連があると仮定されている。69 人の過体重の乳癌生存者が、研究で供されたニンジンから調製した新鮮なニンジンジュースの摂取を 3 週間受けた。
- BetaSweet、Balero ニンジンジュースの消費により、血漿中の総カロテノイドは、それぞれ 1.65、1.38  $\mu$ mol/L 増加した。サンプルにおける血漿総カロテノイドの濃度上昇は、総じて 8-iso-PGE $\alpha$  と逆の相関を示した (OR: 0.13, 95% CI: 0.20~0.75、ニンジンの種類による差異なし)。
- これらの結果から、過去に乳癌治療を受けたことのある女性において、新鮮なニンジンジュースの毎日の摂取は血漿総カロテノイド上昇と同時に酸化ストレス減少に簡単かつ有効なアプローチとなるが、炎症マーカーについてはそうならないことが示唆された。

Key ingredients: total plasma carotenoids

**2010**

**Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Dietary carotenoids and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective cohort of Swedish women. Eur J Cancer. 2010 Apr;46(6):1079-85.**

- カロテノイドは抗酸化特性と抗増殖特性を有し、乳癌リスクを低減する可能性のあることが明らかにされている。1997 年にアンケートに回答した 36,664 人の女性からなる住民ベースのコホート (Swedish Mammography Cohort) を対象に食事性カロテノイドと浸潤性乳癌リスクとの関係について検討を行った。
- 平均 9.4 年の追跡期間中、1,008 人の女性が偶発性乳癌と診断された。食事性カロテノイドは乳癌全体、あるいはエストロゲン受容体 (ER) ・プロゲステロン受容体 (PR) 状態によって定義されるいかなるサブタイプのリスクとも有意な関連性が認められなかった。しかしながら、食事性  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンは喫煙歴のある女性の ER $\cdot$ PR 乳癌リスクと逆の関連のあることが明らかになった。
- 喫煙歴のある女性において、摂取量の最高五分位を最低五分位と比較した ER $\cdot$ PR 乳癌の多変量調整相対危険度は  $\alpha$ -カロテンで 0.32 (95%信頼区間 (CI): 0.11~0.94;  $p=0.01$ )、 $\beta$ -カロテンで 0.35 (95% CI: 0.12~0.99;  $p=0.03$ ) であることが明らかになった。乳癌リスクはまた、栄養補助食品を使用していない女性で  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンの摂取量増加に伴って低下を示した (それぞれ、 $p=0.02$ 、0.01)。
- これらの所見から、食事性  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンは喫煙歴のある女性及び栄養補助食品を使用していない女性の乳癌リスクと逆の相関関係にあることが示唆される。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

**2009**

**Tamimi RM, Colditz GA, Hankinson SE. Circulating carotenoids, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer. Cancer Res. 2009 Dec 15;69(24):9323-9.**

- マンモグラフィにおける乳房密度は乳癌リスクの最も強い予測因子の一つである。活性酸素種にはマンモグラフィ上の乳房密度に作用して乳癌リスクに影響を及ぼしている可能性のあることが最近示唆されている。本研究でこの仮説の検討を行い、さらにカロテノイド類と乳癌リスクとの関連性がマンモグラフィ密度によって変化するか評価を行った。
- Nurses' Health Study で前向きに測定した血中カロテノイド濃度とマンモグラフィ密度を用いて、604 例の乳癌症例と 626 例の対照例を対象にネステッド症例対照研究を実施した。 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンの血中濃度を測定した。マンモグラフィ密度を測定するためにコンピュータによる閾値法を用いた。
- 血中カロテノイド濃度とマンモグラフィ密度との間に逆の関連を示す証拠は見出されなかった。しかしながら、マンモグラフィ密度は血中総カロテノイド濃度と乳癌の関係を有意に修飾した ( $p$  heterogeneity=0.008)。
- 全体として、血中総カロテノイド濃度は乳癌リスクと逆の関連を示した ( $p=0.01$ )。マンモグラフィ密度が最高三分位にある女性で、総カロテノイド濃度は乳癌リスクの 50%低下と関連のあることが明らかになった (オッズ比: 0.5; 95%信頼区間: 0.3~0.8)。対照的にマンモグラフィ密度の低い女性では、カロテノイド濃度と乳癌リスクとの間に逆の関連は認められなかった。マンモグラフィ密度が最高三分位にある女性では、高濃度の血中  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンに乳癌の 40~50%のリスク低下と有意な関連のあることが明らかになった ( $p<0.05$ )。
- 得られた結果から、血漿中の何種類かのカロテノイドには特にマンモグラフィ密度の高い女性の乳癌リスク低下に役割を果たしている可能性のあることが示唆される。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein/zeaxanthin

**Dorjgochoo T, Gao YT, Chow WH, Shu XO, Li H, Yang G, Cai Q, Rothman N, Cai H, Franke AA, Zheng W, Dai Q. Plasma carotenoids, tocopherols, retinol and breast cancer risk: results from the Shanghai Women Health Study (SWHS). Breast Cancer Res Treat. 2009 Sep;117(2):381-9.**

- 親油性の抗酸化剤のなかでもとりわけカロテノイドには乳癌リスクを減少させる可能性があることを過去に発表された幾つかの研究から得られた証拠が示唆している。血漿中のトコフェロール、レチノール、カロテノイドの濃度と中国人女性の乳癌発生リスクとの関連について前向きに調査を行った。
- ベースライン時で年齢が 40 歳から 70 歳までの女性からなる大規模なコホート研究に組み込まれた乳癌の発症例 365 例と個々に適合させた対照の 726 例を調査対象とした。
- 乳癌リスクとトコフェロール類、レチノール、殆どのカロテノイドとの間に関連性は認められなかったが、5-、7-シスあるいはトランス  $\alpha$ -クリプトキサンチン以外にリコペンの血漿濃度の高値が乳癌発症リスクと逆の相関関係を示した。
- 本研究から得られた結果は親油性抗酸化剤の乳癌リスクに及ぼす全体的な保護効果を裏づけるまでには至らなかったが、少数のカロテノイドのサブタイプで認められた逆相関関係については今後の研究で確認する必要があるであろう。

Key ingredients: lycopene,  $\alpha$ -cryptoxanthin

**Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, Caan BJ, Chlebowski RT, Neuhaus ML, Shikany JM, Rohan TE; WHI Investigators. Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2009 Jul;90(1):162-9.**

- 血清・血漿中のカロテノイドあるいは微量栄養素と乳癌の関連性が前向き研究で検討されてきたが、これまでのところ一時点における曝露でしか評価がなされていない。本研究では、血清中のカロテノイド、レチノール、トコフェロールと閉経後の乳癌リスクとの関連性を評価するために、それらのベースライン測定と反復測定の結果解析を行った。
- Women's Health Initiative 臨床試験のベースライン時、試験開始 1、3 年目におけるサンプルの 6%の女性及び観察的研究のベースライン時、試験開始 3 年目におけるサンプルの 1%の女性を対象に、血清中の  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン+ゼアキサンチン、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロールの濃度の測定を行った。ベースライン時の各化合物と乳癌リスクの関連をコックスの比例ハザードモデルによって推定した。さらに、反復測定値を時間依存性共変量として解析した。
- ベースライン時に測定対象となった 5,450 人の女性のうち 190 例の乳癌症例が 8 年間の追跡調査で確認された。多変量調整後の浸潤性乳癌リスクは、ベースライン時の血清  $\alpha$ -カロテン濃度と逆の相関関係を示した（最低三分位と比較した最高三分位のハザード比: 0.55; 95% CI: 0.34~0.90; p=0.02）、またベースライン時のリコペンは正の相関関係を示した（ハザード比: 1.47; 95% CI: 0.98~2.22; p=0.06）。反復測定値の解析の結果、 $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンは乳癌と逆相関関係が、また  $\gamma$ -トコフェロールはリスクの上昇と相関関係があることが明らかになった。
- 乳癌に関する血清中のカロテノイドと微量栄養素の反復測定値を初めて評価した本研究は、乳癌と逆相関関係を示す特定のカロテノイドについて追加証拠を提供している。リコペンと  $\gamma$ -トコフェロールで認められた正の相関関係については確認をする必要がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\gamma$ -tocopherol

**Epplein M, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Cooney RV, Le Marchand L, Henderson BE, Kolonel LN, Goodman MT. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and postmenopausal breast cancer risk in the Multiethnic Cohort Study: a nested case-control study. Breast Cancer Res. 2009;11(4):R49.**

- 血清中の抗酸化物質と乳癌リスクの関係を評価した小数の前向き研究から矛盾した結果がもたらされている。多民族コホートを対象とした今回のネステッド症例対照研究では、血漿中のカロテノイド、レチノール、トコフェロールと閉経後の乳癌リスクの関係について検討を行った。
- Multiethnic Cohort Study におけるサブコホートの生物標本から選出した 286 例の閉経後乳癌症例と 535 人の対照を年齢、性別、人種、研究対象地域（ハワイ州、カリフォルニア州）、喫煙状況、採血日時、絶食時間について対応させた。個々のカロテノイド、レチノール、トコフェロールの診断前血中濃度を測定した。オッズ比と 95%信頼区間を計算するために条件付きロジスティック回帰を用いた。
- 乳癌の女性では対応させた対照群と比較して血漿カロテノイドとトコフェロールの濃度が低くなる傾向を示したが、差は大きくなく、統計上の有意差は認められなかった。また、その傾向は単調ではなかった。レチノールについては関連性が認められなかった。採血後 1 年以内に診断された症例を除外した感受性分析が所見に変化を及ぼすことはなかった。
- この多民族コホート集団において有意な関連性が認められなかったことは、人種多様性の少ないコホートで観測された以前の結果と一致を示し、血漿中の微量栄養素濃度と閉経後の乳癌リスクとの間の因果関係に対する追加証拠として役立つと考えられる。

Key ingredients: carotenoids, tocopherols

**Mignone LI, Giovannucci E, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Willett WC, Egan KM. Dietary carotenoids and the risk of invasive breast cancer. Int J Cancer. 2009 Jun 15;124(12):2929-37.**

- 野菜・果物に存在する一定クラスのビタミンや栄養素は、それらの潜在的な抗発癌特性から癌予防について特に関心を呼んでいる。マサチューセッツ州、ニューハンプシャー州、ウィスコンシン州に居住する女性を対象とした大規模な人口集団ベースの症例対照研究で、特定の野菜・果物、カロテノイド、ビタミン A と乳癌リスクの関連について調査を行った。
- 本研究では、浸潤性乳癌を認める女性 5,707 人（閉経前女性 2,363 人、閉経後女性 3,344 人）と対照母集団の女性 6,389 人（閉経前女性 2,594 人、閉経後女性 3,795 人）が対象となった。これらの女性は、5 年前のインタビューでカロテノイドを豊富に含む野菜・果物の摂取について質問を受けていた。
- 閉経前女性では、ビタミン A（OR: 0.82; 95% CI: 0.68~0.98; p=0.01）、 $\beta$ -カロテン（OR: 0.81; 95% CI: 0.68~0.98; p=0.009）、 $\alpha$ -カロテン（OR: 0.82; 95% CI: 0.68~0.98; p=0.07）、ルテイン・ゼアキサンチン（OR: 0.83; 95% CI: 0.68~0.99; p=0.02）の高レベルと逆相関関係が認められた。閉経後女性では逆相関関係は認められなかった。相互作用に関する検定では統計的に有意差に至らなかったが、これらの結果は喫煙歴のない閉経前女性より喫煙歴のある女性で強くなる事が明らかになった。
- 本研究から得られた結果は以前の前向き研究の結果と類似しており、カロテノイドの高摂取は特に喫煙者間で閉経前の乳癌リスクを低減するが、閉経後では低減しない可能性があることを示唆している。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin A

**Rock CL, Natarajan L, Pu M, Thomson CA, Flatt SW, Caan BJ, Gold EB, Al-Delaimy WK, Newman VA, Hajek RA, Stefanick ML, Pierce JP; Women's Healthy Eating and Living Study Group. Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women's Healthy Eating and Living Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Feb;18(2):486-94.**

- 野菜を豊富に含む食事には、乳癌と診断された女性における無再発生存期間の長期化と関連のあることが幾つかのコホート研究で明らかにされている。カロテノイドは主として野菜・果物に由来し、特に乳癌の進行を遅らせる可能性がある生物活性を示す。早期乳癌と診断された Women's Healthy Eating and Living Study の患者（n=3,043）を対象に、登録時、登録後 1、2 年あるいは 3、4 年、6 年の血漿カロテノイドと無乳癌生存期間の関係を本分析で調査した。
- 主要エンドポイントは二次乳癌発生（再発あるいは新しい原発性乳癌）までの時間とした。各参加者における経時的なカロテノイド濃度の平均値は、定期来院時における血漿カロテノイド濃度の曲線下面積の平均値として推定した。カロテノイドと無乳癌生存期間の間の関連を調べるために、予後予測因子と他の因子で調整した Cox 比例ハザードモデルによる重回帰分析を用いた。

- 中央値 7.12 年の追跡期間で合計 508 例 (16.7%) の乳癌発生が認められた。血漿カロテノイド濃度が最も低い三分位と比較した中央・最高三分位のハザード比は、調整後 0.67 であった (95%信頼区間: 0.54~0.83)。
- 試験群と経時的にみた平均カロテノイド濃度の三分位数との間の相互作用に有意差は認められなかった ( $p=0.23$ )。試験の時間枠で評価した場合、割り付けられた試験群に関係なく、カロテノイドへの生物学的曝露が高いほど長期の無乳癌生存期間との関連が認められた。

Key ingredients: carotenoids

## 2008

**Cui Y, Shikany JM, Liu S, Shagufra Y, Rohan TE. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):1009-18.**

- エストロゲン受容体 (ER) とプロゲステロン受容体 (PR) の状態によって定義される乳癌のリスクに関連して、カロテノイドやビタミン E、C を評価した研究は殆ど存在しない。
- 閉経後女性を対象にそれら栄養素の食事・サプリメントからの摂取と ER、PR 両方の状態によって定義される乳癌のリスクとの関連性について検討を行った。本研究は Women's Health Initiative Observational Study の一部として実施した。84,805 人の女性について平均 7.6 年間追跡を行った後、2,879 例の浸潤性乳癌が確認された。そのうち 2,509 例については受容体に関するデータが存在した。健康利益を評価するために、Cox 比例ハザードモデルを用いた。
- 食事由来の  $\alpha$ -カロテン (最低五分位と比較した最高五分位の RR: 0.83; 95% CI: 0.70~0.99;  $p=0.019$ )、 $\beta$ -カロテン (RR: 0.78; 95% CI: 0.66~0.94;  $p=0.021$ )、リコペン (RR: 0.85; 95% CI: 0.73~1.00;  $p=0.064$ ) は、ER と PR の状態で定義した乳癌のなかで ER+PR+乳癌と逆相関を示したが、他の乳癌グループとは逆相関が認められなかった。総  $\beta$ -カロテン総摂取量、サプリメント由来の  $\beta$ -カロテン摂取量、食事由来のルテイン+ゼアキサンチンと  $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取量は、ER、PR 状態で定義した乳癌と関連を示さなかった。(いずれの供給源の) ビタミン E と食事由来のビタミン C は乳癌と関連を示さなかったが、総ビタミン C 摂取量とサプリメント由来のビタミン C 摂取量は乳癌全体と弱い正の相関を示した。
- 結論として、食事由来の特定のカロテノイドは、閉経後女性を対象に ER、PR の状態で定義した浸潤性乳癌のリスクと特異的に相関している可能性が考えられる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, vitamin C

## 2007

**Huang JP, Zhang M, Holman CD, Xie X. Dietary carotenoids and risk of breast cancer in Chinese women. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16 Suppl 1:437-42.**

- 癌の化学的予防に果たすカロテノイドの役割に対する関心には相当高いものがある。しかし、カロテノイドが乳癌に及ぼす保護効果は決定的とはなっていない。リコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチンの摂取が乳癌リスクと逆の関連にあるかを調査するために、2004 年から 2005 年までの間、中国で症例対照研究を実施した。
- 症例は 24 歳から 87 歳までの組織病理学的に乳癌が確認された 122 人の女性患者で、年齢を適合させた 632 人の健常女性は外来診療所から無作為に選択した。妥当性を評価した信頼性の高い食物摂取頻度調査票を用いた対面インタビューにより、習慣的な食事摂取と生活習慣に関するデータを収集した。米国農務省の栄養成分組成に関するデータベースを用いて、特定のカロテノイドの摂取量を算出した。無条件のロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を推定した。その際、年齢、地域性、学歴、BMI、喫煙、受動喫煙、身体活動、母乳で育てた子供の数、閉経の有無、経口避妊薬の服用、生検で確認された良性の乳腺疾患、乳癌の家族歴、総エネルギー摂取量を考慮に入れた。
- 摂取量の最高四分位を最低四分位と比較したとき、リコペンの調整オッズ比は 0.26 (95% CI: 0.14~0.46)、 $\beta$ -カロテンで 0.38 (95% CI: 0.21~0.71)、 $\beta$ -クリプトキサンチンで 0.43 (95% CI: 0.23~0.82)、総カロテノイドで 0.37 (95% CI: 0.20~0.68) で、傾向について統計的に有意な検定結果が得られたが、 $\alpha$ -カロテンとルテイン・ゼアキサンチンについては乳癌との関連が認められなかった。
- リコペン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの高摂取は中国人女性における乳癌のリスク低下と関連があると結論付けられる。カロテノイドと乳癌リスクとの関係を調査するさらに多くの研究が必要とされる。

Key ingredients: total carotenoids,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2002

**Nesaretnam K, Radhakrishnan A, Selvaduray KR, Reimann K, Pailoor J, Razak G, Mahmood MM, Dahliwal JS. Effect of palm oil carotene on breast cancer tumorigenicity in nude mice. Lipids. 2002 Jun;37(6):557-60.**

- 乳癌治療に生物学的治療が新たに追加されている。生物学的化合物のうち  $\beta$ -カロテンは、免疫調節作用のなかでも特にマクロファージによるナチュラルキラー細胞活性と腫瘍壊死因子  $\alpha$  産生を増強することが報告されている。
- パーム油カロテンの補給が無胸腺ヌードマウスに注入した MCF-7 ヒト乳癌細胞の腫瘍発生に及ぼす影響を調査し、パーム油カロテンが腫瘍発生を抑制するメカニズムを検討するのが本研究の目的である。
- 4 週齢のマウス 48 匹を対象に、 $1 \times 10^6$  の MCF-7 細胞を乳房脂肪パッドに注入した。実験群でパーム油カロテンの補給を行い、対照群では補給を行わなかった。
- 群間の腫瘍発生 ( $p < 0.001$ )、腫瘍面積と肺への転移で有意差が認められた ( $p < 0.005$ )。カロテン補給したマウスの末梢血中のナチュラルキラー (NK) 細胞と B リンパ球が対照群のマウスと比べて有意に増加した (それぞれ、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ )。
- これらの結果から、パーム油カロテンは末梢血中 NK 細胞と B リンパ球を増加させることによって免疫システムを調節し、MCF-7 ヒト乳癌細胞の成長を抑制する可能のあることが示唆される。

Key ingredients: palm carotenes

## 2001

**Toniolo P, van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, Riboli E. Serum carotenoids and breast cancer Am J Epidemiol. 2001 Jun;153(12):1142-7.**

- 野菜・果物の消費は多くの型の癌から保護する可能性があるが、乳癌に関する研究については有力な証拠が存在しない。カロテノイドは殆どの植物に存在する色素で、抗酸化特性のあることが知られている。カロテノイドの血中濃度は、消費した野菜、果物及び合成のサプリメントについての総合的な生化学指標として提案されている。
- 1985 年から 1994 年まで、ニューヨークのコホートを対象に行われた症例対照研究 (症例 270、対照 270) で保管された血清サンプルから、ルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンといったカロテノイドを液体クロマトグラフィーによって測定した。
- $\beta$ -カロテン、ルテイン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの減少に明らかな乳癌リスクの増加が認められた。乳癌リスクは、 $\beta$ -カロテンの血中濃度が最も高い四分位の参加者と比べ、最も低い四分位の参加者でほぼ倍化した (オッズ比: 2.21; 95%信頼区間 (CI) : 1.29~3.79)。

- 他のカロテノイドと関連したリスクは類似しており、ルテインの 2.08 (95% CI : 1.11~3.90) からβ-クリプトキサンチンの 1.68 (95% CI : 0.99~2.86) までの間で差が認められた。
- これらの観測結果は、ビタミン補給の乏しいあるいは欠如した食事によるカロテノイドの低摂取が乳癌リスク増加と関連し、摂取量が著しく少ない人の健康保険にもかかわる可能性があるという証拠を示している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, β-cryptoxanthin

**Kim MK, Ahn SH, Lee-Kim YC. Relationship of serum α-tocopherol, carotenoids and retinol with the risk of breast cancer. Nutr Res. 2001;21:797-809.**

- 韓国の症例対照研究で血清抗酸化濃度と乳癌リスクの関係について調査を行った。本研究は、1994年6月から1995年7月まで、160人の乳癌患者と229人の対照被験者からなる389人の被験者を対象に設計し、α-トコフェロール、カロテノイド、レチノールの血清濃度を逆相 HPLC によって同時に測定した。
- α-トコフェロール、β-カロテン、レチノールの平均血清濃度は、症例群でそれぞれ 7.63±0.42 μg/ml、40.5±2.05 μg/dl、49.0±4.10 μg/dl、対照群でそれぞれ 11.0±0.73 μg/ml、48.3±1.59 μg/dl、64.6±1.95 μg/dl であった。乳癌患者の α-トコフェロール、β-カロテン、クリプトキサンチン、ルテイン+ゼアキサンチン、リコペン、レチノールの血清濃度は、対照群と比べ有意に低かった。
- 年齢、体格指数、喫煙習慣、飲酒について調整したオッズ比 (OR) は、血清抗酸化ビタミン濃度上昇と乳癌リスク減少の有意な傾きを示した。閉経状況と血清抗酸化ビタミン濃度との間に有意な相互作用が認められた。
- 最低五分位で比較した最高五分位について調整したオッズ比は、閉経前女性で α-トコフェロールが 0.41 (95% CI: 0.18~0.93)、β-カロテンが 0.33 (95% CI: 0.15~0.73)、ゼアキサンチン+ルテインが 0.13 (95% CI: 0.06~0.31)、閉経後女性で α-トコフェロールが 0.13 (95% CI: 0.03~0.66)、β-カロテンが 0.28 (95% CI: 0.07~1.12)、ゼアキサンチン+ルテインが 0.12 (95% CI: 0.03~0.58) であった。
- これらの結果は、韓国における乳癌リスクと血清抗酸化ビタミン濃度との間に逆の関連が存在することを裏づけ、抗酸化ビタミンが乳癌から防護する可能性があることを示唆している。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, retinol, α-tocopherol

**2000**

**Nesaretnam K, Jin Lim E, Reimann K, Lai LC. Effect of a carotene concentrate on the growth of human breast cancer cells and pS2 gene expression. Toxicology. 2000 Oct 26;151(1-3):117-26.**

- 乳癌細胞の成長はホルモン依存性のものと非依存性のものがある。それらは、*in vitro* でそれぞれエストロゲン受容体陽性 (ER+) MCF-7 細胞系とエストロゲン受容体陰性 (ER-) MDA-MB-231 細胞系によって現れる。pS2 遺伝子はエストロゲンによって調節を受ける遺伝子で、ER+腫瘍のマーカーとしての役割を果たしている。
- カロテノイドは、プロビタミン A、抗酸化剤、フリーラジカル消去剤としての作用に加え、抗腫瘍特性を有する色素であることが知られている。本研究はまず、パーム油カロテン濃縮物が ER+ MCF-7、ER- MDA-MB-231 細胞の成長に及ぼす影響をレチノイン酸と比較し、次にパーム油カロテン濃縮物が pS2 mRNA の調節に及ぼす影響を評価するために設計した。
- フェノールレッド非含有の RPMI 1640 培地に播種した単層細胞で成長実験を行い、次にさまざまな濃度のレチノイン酸あるいはパーム油カロテンで処理した。細胞の数は、各実験開始時及び連続した時間間隔で測定した。
- パーム油カロテン濃縮物はエストラジオールによって促進された MCF-7 細胞の成長を用量依存性に抑制したが、MDA-MB-231 細胞の増殖には影響を及ぼさないことが結果から明らかになった。レチノイン酸は、パーム油カロテンよりも低い濃度で顕著な抑制が観察され、より強力であるにもかかわらず、パーム油カロテンと同様の作用を引き起した。
- pS2 遺伝子発現の実験では、エストラジオール (10(-)8 M) 添加あるいは無添加のいずれかで、単層の細胞をカロテン濃縮物 (10(-)6 M) で処理し、RNA を抽出した。ノーザンブロット法を用い、pS2 mRNA の調節を 32P で標識した pS2 cDNA プローブにより測定した。
- パーム油カロテン濃縮物は pS2 mRNA の発現に影響を及ぼさず、エストロゲン調節経路とは無関係であることが結果から明らかになった。

Key ingredients: palm oil carotene concentrate, retinoic acid

**Ng JH, Nesaretnam K, Reimann K, Lai LC. Effect of retinoic acid and palm oil carotenoids on oestrone sulphatase and oestradiol-17 beta hydroxysteroid dehydrogenase activities in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. Int J Cancer. 2000 Oct 1;88(1):135-8.**

- エストロゲンは乳癌の発生に重要な影響を及ぼしている。エストロゲン受容体陽性の乳癌はホルモン療法に対して敏感に反応するため、エストロゲン受容体陰性の乳癌よりも良好な予後を伴う。硫酸エストロンは乳房内のエストロゲンの巨大な貯蔵所としての役目を果たしている。硫酸エストロンは、oestrone sulphatase や oestradiol-17 beta hydroxysteroid dehydrogenase (E(2)DH) のような酵素によって、強力なエストロゲンであるエストラジオール (E(2)) に変換される。
- レチノイン酸とカロテノイドは、幾つかの癌に対して化学予防的活性を及ぼすことが明らかにされている。レチノイン酸とパーム油カロテノイドが、エストロゲン受容体陽性 (MCF-7)、エストロゲン受容体陰性 (MDA-MB-231) 乳癌細胞系における oestrone sulphatase、E(2)DH の成長と活性に及ぼす影響を調査、比較することが本研究の目的である。
- レチノイン酸とカロテノイドは MCF-7 細胞の成長を抑制したが、MDA-MB-231 細胞の成長には作用を及ぼさなかった。レチノイン酸とカロテノイドの両方とも、MCF-7 細胞系における oestrone sulphatase 活性を促進した。カロテノイドは MCF-7 細胞系における E(1)から E(2)への変換を 10(-)7M で抑制したが、10(-)6M では促進した。レチノイン酸は 10(-)7M では作用を及ぼさなかったが、10(-)6M で促進した。レチノイン酸とカロテノイドは、MCF-7 細胞系における E(2)から E(1)への変換に作用を及ぼさなかった。レチノイン酸は MDA-MB-231 細胞系における E(1)から E(2)への変換を促進したが、同じ細胞系で oestrone sulphatase 活性、あるいは E(2)から E(1)への変換には作用を及ぼさなかった。oestrone sulphatase と E(2)DH の両方の活性とも、MDA-MB-231 細胞系ではカロテノイドによる影響を受けなかった。
- 結論として、レチノイン酸とカロテノイドは MCF-7 細胞系の成長を抑制することから、ホルモン依存性の乳癌の発生を予防する可能性がある。

Key ingredients: palm oil carotenoids, retinoic acid

**1999**

**Ito Y, Gajalakshmi KC, Sasaki R, Suzuki K, Shanta V. A study on serum carotenoid levels in breast cancer patients of Indian women in Chennai (Madras), India. J Epidemiol. 1999 Nov;9(5):306-14.**

- インド、チェンナイ (マドラス) にある癌研究所の乳癌診断で、組織学的に 206 人の乳癌症例を確認した。150 人の院内コントロールは乳房と女性器官以外の部位に癌を有する患者で、また 61 人の健常コントロールは癌研究所に患者の付き添いとして来院した人であった。
- β-カロテン、リコペン、クリプトキサンチン、ルテイン/ゼアキサンチンといったカロテノイドの血清濃度を HPLC により測定した。有色野菜・果物の食品摂取を反映して、癌の特定部位に保護的役割を果たす β-カロテンを含む総カロテン及び総カロテノイドの血清濃度は、健常コントロールと比較して、乳癌症例と院内コントロール、特に

閉経後の女性の間で有意に低かった。血清カロテノイド濃度は、閉経の状態に伴って変化するようである。

- 血清 β-カロテン濃度は、閉経前女性において、院内コントロールより乳癌症例の間で低くなる傾向にあった。血清キサントフィル濃度は、閉経後女性において、健康コントロールより乳癌症例の間で有意に低かったが、閉経前女性では有意差は認められなかった。
- 乳癌症例間の血清レチノールと α-トコフェロールの濃度は、閉経後の健康コントロールにおける血清濃度と有意差はなかったが、院内コントロールよりも有意に高かった。血清エストロン濃度は、健康コントロールより乳癌症例で有意に高かったが、エストラジオールとエストリオールの血清濃度については、有意差は認められなかった。
- 乳癌あるいは他の部位に癌を認めるインドの女性では、食物繊維や β-カロテン、ルテイン/ゼアキサンチンといったカロテノイドを豊富に含む緑黄色野菜の摂取量が低かった。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1999 Mar 17;91(6):547-56.**

- 特定のカロテノイド、ビタミン A、C、E、野菜・果物の消費と乳癌リスクとの関連について、Nurses' Health Study に参加した女性 83,234 人（1980 年の時点で 33～60 歳）のコホートを対象に、多変量解析を用いて検討を行った。
- 1994 年に、我々は浸潤性の乳癌を 2,697 例確認した（閉経前女性で 784 人、閉経後女性で 1,913 人）。食事と栄養補助食品に由来する β-カロテン、食品に由来するルテイン・ゼアキサンチンとビタミン A の摂取が、閉経前女性の乳癌リスクと弱い逆の関連を示した。
- 乳癌が家族歴陽性の閉経前女性の間で、食事由来の α-、β-カロテン、ルテイン・ゼアキサンチン、総ビタミン C の摂取量に関する五分位数の増加に伴い、強い逆の関連が認められた。また、1 日 15 g 以上のアルコールを摂取する閉経前女性の間でも、β-カロテンの五分位数増加に伴う逆の関連が認められた。
- 野菜・果物を 1 日 5 サービング以上消費する閉経前女性では、1 日 2 サービング未満の女性と比べて、乳癌リスクが中等度に低下した [相対危険度 (RR) : 0.77 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.58~1.02]。この関連性は、乳癌が家族歴陽性の閉経前女性 (RR : 0.29 ; 95% CI : 0.13~0.62)、あるいは 1 日 15 g 以上のアルコールを消費する閉経前女性 (RR : 0.53 ; 95% CI : 0.27~1.04) の間でより強く認められた。
- 特定のカロテノイドとビタミンを豊富に含む野菜・果物の消費には、閉経前の女性の乳癌リスクを低下させる可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin A, vitamin C

**1998**

**Dorgan JF, Sowell A, Swanson CA, Potischman N, Miller R, Schussler N, Stephenson HE Jr. Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol, and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri (United States). Cancer Causes Control. 1998 Jan;9(1):89-97.**

- 血清中のカロテノイド、α-トコフェロール、セレンウム及びレチノールと乳癌の関係について、米国ミズーリ州コロンビアの Breast Cancer Serum Bank における前向きコホートを対象に、コホート内症例対照研究によって検討を行った。
- 1977 年から 1987 年までに癌でない女性がこの血液銀行で献血を行った。最長で 9.5 年（中央値=2.7 年）のフォローアップ期間中、105 の症例で組織学的に乳癌が確認された。症例が診断を受けた年齢で乳癌を認めず生存している女性から、年齢と採血日をマッチングして、対照を選択した。
- 血清 β-クリプトキサンチンの濃度上昇に伴う乳癌リスク低下については、有意ではない傾きが全ての女性で明らかに認められた。血清リコペンについてもまたリスクと逆の関連が認められ、診断を受ける少なくとも 2 年前に採血を行った女性で、リコペン濃度上昇に伴う乳癌リスク低下の有意な傾きが明らかになった。これらの女性において、血清ルテイン・ゼアキサンチンの濃度上昇に伴うリスク低下のわずかに有意な傾きも明らかになった。α-、β-カロテン、α-トコフェロール、レチノール、あるいはセレンウムについては、乳癌に対する防護作用を裏づける証拠は観察されなかった。
- 本研究から得られた結果は、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチンのようなカロテノイドに乳癌を防御する可能性があることを示唆している。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**1996**

**Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, Nemoto T, Graham S. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. J Natl Cancer Inst. 1996 Mar 20;88(6):340-8.**

- 栄養補助食品を含む食事の摂取と閉経前の乳癌リスクに関する症例対照研究を実施した。また、野菜・果物、ビタミン C、E、葉酸、各種カロテノイド、食物繊維とその成分について、通常の摂取状況を詳細に評価した。
- 症例被験者 (n=297) は、ニューヨーク西部のエリー、ナイアガラ両郡の病院カルテから特定した。症例群は、1986 年 11 月から 1991 年 4 月までに乳癌と診断された 40 歳以上の閉経前女性から構成された。対照被験者 (n=311) は、ニューヨーク州陸運局の車両記録から無作為に抽出した。面接には、これまで 2 年間の通常の食事内容に関する詳細な報告を含めた。オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) の予測には、無制限ロジスティック回帰分析を用いた。
- 数種類の栄養素の摂取量増加と関連したリスクの低下が認められた。特定栄養素の最低四分位の摂取量を関係項としたときの最高四分位の調整後 OR は、ビタミン C (OR: 0.53; 95% CI: 0.33~0.86)、α-トコフェロール (OR: 0.55; 95% CI: 0.34~0.88)、葉酸 (OR: 0.50; 95% CI: 0.31~0.82)、α-カロテン (OR: 0.67; 95% CI: 0.42~1.08)、β-カロテン (OR: 0.46; 95% CI: 0.28~0.74)、ルテイン+ゼアキサンチン (OR: 0.47; 95% CI: 0.28~0.77)、野菜・果物由来の食物繊維 (OR: 0.48; 95% CI: 0.30~0.78) であった。
- β-クリプトキサンチン、リコペンあるいは穀物繊維の摂取と乳癌のリスクとの間に関連は認められなかった。果物の摂取はリスク低下とわずかに関連していた (第 4 四分位 OR: 0.67; 95% CI: 0.42~1.09)。栄養補助食品として摂取したビタミン C、E、葉酸と乳癌リスクとの間に関連は認められなかった。
- 野菜の総摂取量とリスクの間には、強い逆の関連が認められた (第 4 四分位 OR: 0.46; 95% CI: 0.28~0.74)。この逆の関連は、ビタミン C、α-トコフェロール、葉酸、食物繊維、α-カロテンとは無関係であった。β-カロテンあるいはルテイン+ゼアキサンチンについて調整した後で、野菜摂取とリスクとの逆の関連はいくぶん弱くなった。
- この母集団では、野菜の摂取が閉経前の乳癌リスクを低下させていると考えられる。この効果の一つには、野菜に含まれる β-カロテンとルテイン+ゼアキサンチンが関係している可能性がある。しかしながら、調査した栄養素と食品成分のうち、単独でこの効果を説明できる因子はないようである。野菜に含まれるこれらの成分が乳癌リスクに対して相乗的に作用すると思われるが、一方では、評価を行わなかった他の因子もリスクに影響を与えている可能性がある。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**子宮頸癌 Cervical cancer**

**2009**

**Cho H, Kim MK, Lee JK, Son SK, Lee KB, Lee JM, Lee JP, Hur SY, Kim JH. Relationship of serum antioxidant micronutrients and sociodemographic factors to cervical neoplasia: a case-control study. Clin Chem Lab Med. 2009;47(8):1005-12.**

- 食事と栄養状態が子宮頸部発癌に及ぼす影響について調査を行った疫学研究は何件が存在するが、抗酸化微量栄養素の子宮頸部腫瘍に対する保護作用を裏づける証拠は充分とはいえない。血清中の抗酸化微量栄養素、社会人口学的因子と子宮頸部腫瘍リスクとの関係を多施設症例対照試験で検討を行うのが本研究の目的である。
- 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) の組織病理診断が 1 の女性 (n=147)、CIN2 あるいは CIN3 の女性 (n=177)、子宮頸癌を認める女性 (n=160)、対照群の女性 (n=378) を研究母集団に含めた。疫学データを収集し、β-カロテン、リコペン、ゼアキサンチン+ルテイン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールの血清濃度を逆相 HPLC によって測定した。
- 子宮頸癌は、高年齢、BMI 増加、教育レベルと収入で評価した社会経済的地位の低さと関連のあることが明らかになった。β-カロテン、リコペン、ゼアキサンチン+ルテイン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールの平均血清中濃度は、子宮頸癌を認める女性で対照群の女性よりも有意に低いことが明らかになった。年齢、喫煙状況、アルコール消費量、ヒトパピローマウイルス感染状態で調整したオッズ比から、CIN 1、CIN 2・3、子宮頸癌のリスク低下は、殆どの抗酸化微量栄養素の血清濃度上昇と有意な関係にあることが明らかになった。
- 本研究から得られた結果から、血清中の抗酸化微量栄養素の濃度と子宮頸部腫瘍のリスクとの間に逆の関連が存在することが明らかになり、抗酸化微量栄養素が子宮頸部発癌の予防に一定の役割を果たしていることが示唆される。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, α-tocopherol, γ-tocopherol

## 2007

**Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Franke AA, Bertram CC, Kessel B, Bernice M, Sunoo C, Ning L, Easa D, Killeen J, Kamemoto L, Hernandez BY. Hawaii cohort study of serum micronutrient concentrations and clearance of incident oncogenic human papillomavirus infection of the cervix. Cancer Res. 2007 Jun 15;67(12):5987-96.**

- ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染の解消が他の因子、とりわけ栄養状態と関係した因子に対応する程度についての調査は比較的未開拓の分野である。女性コホートを対象に、血清レチノール、カロテノイド及びトコフェロール濃度と子宮頸部に発生する HPV 感染のクリアランスとの関連性を調査するために長期間のフォローアップを行った。
- ベースライン時及び 4 か月おきに面接と生物標本採取を行った。毎回の検査時、HPV DNA 分析と細胞診用に頸部細胞標本を、微量栄養素の濃度測定用に空腹時血液サンプルを採取した。発生した 189 の (タイプ特異的) 発癌性 HPV 感染のクリアランスと 122 人の女性における 20 種類の微量栄養素の血清濃度との関係を調査するために Cox 比例ハザードモデルを用いた。
- トランス型ゼアキサンチン、総トランス型ルテイン・ゼアキサンチン、クリプトキサンチン (総クリプトキサンチン、β-クリプトキサンチン)、総トランス型・シス型リコペン、カロテン (α-, β-, 総カロテン)、総カロテノイドのより高い血中濃度は、タイプ特異的 HPV 感染、特に感染の初期段階 (120 日以内) においてクリアランス時間の有意な短縮と関連を示した。HPV クリアランス時間はまた、α-トコフェロール及び総トコフェロールの血清中濃度が最も低い女性と比べて最も高い女性で有意に短かったが、これらの関連における有意な傾向は 120 日以内で継続する感染に限って認められた。持続性 (120 日間より長い) HPV 感染のクリアランスでは、カロテノイドあるいはトコフェロールの血中濃度との有意な関連は認められなかった。
- 本研究から得られた結果は、微量栄養素と子宮頸部に発生した発癌性 HPV の急速なクリアランスとの関連を裏づけている。

Key ingredients: trans-zeaxanthin, trans-lutein, cryptoxanthin, trans-lycopene, cis-lycopene, α-carotene, β-carotene, carotenoids

## 1999

**Nagata C, Shimizu H, Yoshikawa H, Noda K, Nozawa S, Yajima A, Sekiya S, Sugimori H, Hirai Y, Kanazawa K, Sugase M, Kawana T. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan. Br J Cancer. 1999 Dec;81(7):1234-7.**

- 子宮頸部形成異常のリスクと食事性カロテノイド、血清カロテノイド及びビタミンとの関係について調査を行うために、症例対照研究を設計した。
- 症例は、ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) と子宮頸癌に関する日本の研究グループに所属する 9 か所の機関で、子宮癌テスト (パピニコウ検査) によるスクリーニングを受け、組織学的に子宮頸部形成異常が新たに確認された 156 人の女性である。年齢をマッチングした対照は、同じ診療所に通い、子宮頸部の細胞が正常な女性から選択した。
- 血清中のレチノール、α-カロテン、β-カロテン、ゼアキサンチン/ルテイン、クリプトキサンチン、リコペン、α-トコフェロールの測定と HPV 検出のために、血液サンプルと子宮頸部から剥脱した細胞を採取した。
- HPV 感染と喫煙状態を調整した後、より高濃度の血清 α-カロテンが子宮頸部形成異常のリスク低下と有意に関連していることが明らかになった [最も低い三分位と比較した最高三分位のオッズ比 (OR) : 0.16; 95%信頼区間 (CI) : 0.04~0.62]。血清中のリコペン濃度が最も高い三分位におけるリスク低下はわずかに有意であった (OR : 0.28)。
- 最高三分位の β-カロテンとゼアキサンチン/ルテインで認められたリスク低下は統計上有意ではなかった (それぞれ、OR : 0.65, 0.53)。

Key ingredients: α-carotene, lycopene

## 子宮内膜癌 (子宮体癌) Endometrial cancer

### 2009

**Bandera EV, Gifkins DM, Moore DF, McCullough ML, Kushi LH. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. Cancer Causes Control. 2009 Jul;20(5):699-711.**

- 抗酸化ビタミンは、酸化的 DNA 損傷を制限することによって癌リスクを低下させている可能性がある。抗酸化ビタミンの摂取と子宮体癌の関連性を示す最新の疫学的証拠を要約、定量化するために、論文の系統的調査とメタ分析を実施した。
- 2008 年 6 月中に文献検索を行い、関連のあるリスク推定値を示した 1 件のコホート研究と 12 件の症例対照研究が特定された。用量反応関係のメタ分析を食品由来の β-カロテン、ビタミン C、ビタミン E について行った。これら栄養素のサプリメント由来の摂取については、関連情報を報告した研究が少数であったために分析の対象外とした。
- 症例対照データに基づいた変量効果平均オッズ比 (OR) は、β-カロテンで 1,000 μg/1,000 kcal (I2: 77.7%; p<0.01) につき 0.88 (95% CI: 0.79~0.98)、ビタミン C で 50 mg/1,000 kcal (I2: 66.1%; p<0.01) につき 0.85 (95% CI: 0.73~0.98)、ビタミン E で 5 mg/1,000 kcal (I2: 0.0%; p=0.45) につき 0.91 (95% CI: 0.84~0.99) であった。対照的に、今回の検索で特定された前向き研究だけは関連性を殆ど示さなかった。
- 最新の症例対照データは子宮体癌リスクと食品由来の β-カロテン、ビタミン C、ビタミン E の摂取量との間に逆相関係が存在することを示唆しているが、関連性を確認するための追加研究、とりわけコホート研究が必要とされる。

Key ingredients: β-carotene, vitamin E, vitamin C

**Yeh M, Moysich KB, Jayaprakash V, Rodabaugh KJ, Graham S, Brasure JR, McCann SE. Higher intakes of vegetables and vegetable-related**

**nutrients are associated with lower endometrial cancer risks. J Nutr. 2009 Feb;139(2):317-22.**

- 食事と子宮体癌 (EC) の関連を調査した研究は、数に限りがある。選択した食品群と栄養素の摂取量を EC リスクと関連付けるために、1982 年から 1998 までロズウェルパーク癌研究所 (Roswell Park Cancer Institute) で組織学的に EC と確認された女性 541 人と子宮が無傷で癌と診断されなかった女性 541 人を対象に調査を行った。
- 自己報告に基づく食事に関するデータと疫学的データを質問票によって収集した。年齢、BMI、ホルモン補充療法、喫煙、これまでの月経期間、総エネルギー摂取量を調整したオッズ比 (OR) と 95% CI を推定するためにロジスティック回帰分析を用いた。
- 総野菜摂取量 (OR: 0.51; 95% CI: 0.34~0.75)、ビタミン E (OR: 0.44; 95% CI: 0.27~0.70)、食物繊維 (OR: 0.60; 95% CI: 0.39~0.94)、β-カロテン (OR: 0.55; 95% CI: 0.37~0.82)、ルテイン (OR: 0.52; 95% CI: 0.34~0.78)、葉酸 (OR: 0.57; 95% CI: 0.36~0.91) の摂取量が最高四分位と最低四分位との間に有意な逆相関を認めた。
- これらの結果は、野菜とそれに関連する栄養素が EC のリスク低下と関連していることを裏づけている。

Key ingredients: β-carotene, lutein, vitamin E, folate

**2008**

**Pelucchi C, Dal Maso L, Montella M, Parpinel M, Negri E, Talamini R, Giudice A, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary intake of carotenoids and retinol and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. Cancer Causes Control. 2008 Dec;19(10):1209-15.**

- カロテノイドやレチノールの摂取と子宮内膜癌の関係は、入手可能なデータに一貫性が認められないため、その関係に情報を供することを目的に本研究を行った。また、これまで β-カロテン以外のカロテノイドについては稀にしか調査されなかったようである。
- 1992 年から 2006 年までイタリアのさまざまな地域で組織学的に子宮内膜癌であると確認された女性 454 人、急性で非腫瘍性の病変で同じネットワークの病院に入院している対照例の女性 908 人を対象に多施設症例対照研究を実施した。
- カロテノイド類とレチノールの摂取量は、妥当性が確認され、再現性のある食物摂取頻度調査票から算定した。エネルギー摂取量をはじめとする選出した共変量について調整を行い、条件付ロジスティック回帰を用いて多変量オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。
- 摂取量の最も高い四分位を最も低い四分位と比較した子宮内膜癌の OR は、β-カロテン摂取で 0.69 (95% CI: 0.48~0.99)、β-クリプトキサンチン摂取で 0.65 (95% CI: 0.45~0.94)、ルテイン・ゼアキサンチン摂取で 0.59 (95% CI: 0.41~0.85) であった。レチノール (OR: 1.31; 95% CI: 0.94~1.84)、α-カロテン (OR: 0.94; 95% CI: 0.66~1.34)、リコペン (OR: 0.95; 95% CI: 0.68~1.34) とは関連が明らかにならなかった。
- 本研究から得られた結果は、選ばれた食事性カロテノイドが子宮内膜癌のリスクに果たす好ましい役割を裏づけている。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**卵巣癌 Ovarian cancer**

**2012**

**Gifkins D, Olson SH, Paddock L, King M, Demissie K, Lu SE, Kong AN, Rodriguez-Rodriguez L, Bandera EV. Total and individual antioxidant intake and risk of epithelial ovarian cancer. BMC Cancer. 2012 Jun 1;12:211.**

- 卵巣表面上皮への酸化的ストレスを制限することが卵巣癌に対する第一の防御線として提案されている。個々の食事性抗酸化剤の摂取と卵巣癌のリスクとの間の関連性について相いれない証拠が存在するが、それらを組み合わせると中等度の逆相関が示唆される。
- 本研究の目的は、総抗酸化能 (TAC) 及び個々の抗酸化剤の摂取 (ビタミン C、ビタミン E、β-カロテン、セレンウム、ルテイン、リコペン) と卵巣癌リスクとの間の関連を評価することにある。
- ニュージャージー州において集団ベース症例対照研究を実施した。ニュージャージー州の 6 つの郡のうちのいずれかに居住し、新たに上皮卵巣癌と診断された 21 歳以上の女性を症例とした。また、対照は同じ地理的領域に居住し、同じ年齢範囲にある女性とした。合計で 205 例の卵巣癌症例と 390 例の対照例が調査対象となった。
- 食事摂取は、Block の食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて確認した。TAC 指数は、FFQ から得られた推定値を 2 種類の標準化された抗酸化能に関するデータベース [USDA の Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) Database、オスロ大学の Antioxidant Food Database] と関連付けて構築した。主要な卵巣癌のリスクファクターについて調整を行うと同時に、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比と 95%信頼区間を計算した。
- 食物由来セレンウムとの強い逆相関が認められた (食事性セレンウム摂取の最高三分位を最低三分位と比較した OR : 0.41 ; 95% CI : 0.20~0.85)。しかしながら、食事性 TAC あるいは他の個々の抗酸化剤との関連性については殆ど証拠が得られなかった。対照的に、サプリメントの利用者では、非利用者とはべて全ての微量栄養素について有意なリスク上昇が認められたが、これら抗酸化剤のいずれについても、食品とサプリメントからの摂取量を組み合わせただけでは統計的に有意なリスク上昇は観察されなかった。
- 食物由来のセレンウムの消費と卵巣癌のリスクとの間に逆の関連が認められた一方、TAC あるいは他の各抗酸化剤との関連を示す証拠は殆ど存在しないことが今回の研究で明らかになった。これらの所見を確認するための追加研究が必要である。

Key ingredient: selenium

**2009**

**Jeong NH, Song ES, Lee JM, Lee KB, Kim MK, Cheon JE, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Hur SY, Kwon YI. Plasma carotenoids, retinol and tocopherol levels and the risk of ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(4):457-62.**

- 韓国人女性の血漿中のカロテノイド、レチノール、トコフェロール濃度と卵巣癌リスクとの関係を調査するために、韓国国内六ヶ所の三次医療施設で設定した院内症例対照研究を計画した。
- 上皮卵巣癌の 45 例と年齢を対応させた対照 135 例が調査対象となった。術前の β-カロテン、リコペン、ゼアキサンチン+ルテイン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールの血漿濃度を逆相 HPCL を用いて測定した。BMI、閉経、経産、経口避妊薬の使用、喫煙状況、アルコール摂取状況について調整を行った後、子宮内膜癌リスクに及ぼす微量栄養素の影響を評価するために三分位数で推定したオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95% CI) を主要評価項目とした。
- β-カロテン濃度が最高三分位の女性は、最低三分位の女性と比較して、卵巣癌のリスクは 0.12 倍であった (OR: 0.12; 95% CI: 0.04~0.36)。リコペン濃度 (OR: 0.09; 95% CI: 0.03~0.32)、ルテイン・ゼアキサンチン濃度 (OR: 0.21; 95% CI: 0.09~0.52)、レチノール濃度 (OR: 0.45; 95% CI: 0.21~0.98)、α-トコフェロール (OR: 0.23; 95% CI: 0.10~0.53)、γ-トコフェロール (OR: 0.28; 95% CI: 0.11~0.70) が最高三分位の女性は、最低三分位の女性と比較して、卵巣癌リスクが低いことが明らかになった。得られた結果は、社会疫学ファクターの各階層と一致を示した。
- 微量栄養素のなかでもとりわけ ss-carotene、リコペン、ゼアキサンチン、ルテイン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールは卵巣癌のリスク低減に一定の役割を果たしている可能性がある。



Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, retinol,  $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol

2007

Zhang M, Holman CD, Binns CW. Intake of specific carotenoids and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Nutr.* 2007 Jul;98(1):187-93.

- 癌の化学的予防に果たすカロテノイドの役割に対する関心には相当高いものがある。しかしながら、特定のカロテノイドの摂取と上皮性卵巣癌のリスクの関連を調査した研究は殆ど存在せず、また、カロテノイドについて得られた結果は決定的とはなっていない。
- $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペンの摂取が卵巣癌のリスクと逆の関連を示すか調査するために、1999年から2000年までの間、中国で症例対照研究を実施した。症例は組織学的に上皮性卵巣癌を認める254人の患者で、年齢を適合させた652人の対照を同時期に無作為に選択した。
- 妥当性を評価した信頼性の高いFFQを用いた対面インタビューにより、習慣的な食事摂取と生活習慣に関するデータを収集した。米国農務省の栄養成分組成に関するデータベースを用いて、特定のカロテノイドの摂取量を算出した。無条件のロジスティック回帰分析を用いて、オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した。その際、年齢、地域性、学歴、BMI、喫煙、茶摂取、バリテイ、経口避妊薬の服用、ホルモン補充療法、閉経の有無、卵巣癌の家族歴、身体活動、エネルギー摂取量を考慮に入れた。
- 摂取量の最高四分位を最低四分位と比較したとき、 $\alpha$ -カロテンの調整オッズ比は0.39(95% CI: 0.23~0.66)、 $\beta$ -カロテンで0.51(95% CI: 0.31~0.84)、 $\beta$ -クリプトキサンチンで0.51(95% CI: 0.31~0.83)、ルテイン・ゼアキサンチンで0.45(95% CI: 0.27~0.76)、総カロテノイドで0.33(95% CI: 0.20~0.56)で、傾向について統計的に有意な検定結果が得られた。
- カロテノイドの高摂取は中国人女性における上皮性卵巣癌のリスク低下と関連があると結論付けられる。

Key ingredients: total carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

2005

Czczuga-Semeniuk E, Wolczynski S. Identification of carotenoids in ovarian tissue in women. *Oncol Rep.* 2005 Nov;14(5):1385-92.

- ビタミンAとその誘導体(カロテノイドとレチノイド)は、卵巣腫瘍のリスクを低減し、卵巣癌を認める患者の代謝に一定の役割を担っている可能性のあることが疫学研究と臨床研究から明らかにされている。本研究の目的は、自然界に存在するカロテノイド、とりわけプロビタミンAのグループに属するカロテノイドについて、卵巣の異なる病変を認める患者から採取した組織における同定と量的評価を行うことにある。
- 分析用の組織は、学内の産婦人科で卵巣腫瘍の手術を受けた16歳から74歳まで100人の女性から採取した。カロテノイド色素は、カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィを用いて分離した。分析にかけた組織からは、プロビタミンAカロテノイドの $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、エキネノン、ヒドロキシエキネノンを含む14種類のカロテノイドが同定されたが、 $\alpha$ -カロテンは検出されなかった。
- 全群の病変で総カロテノイド含量は相対的に低く(平均1.717  $\mu$ g/g組織)で、プロビタミンAカロテノイドの平均含有率は17.28%であった。これらの結果は正常卵巣組織の群で得られた結果と類似している。良性粘液性腫瘍群(1.042  $\mu$ g/g組織)、きよ膜細胞腫・線維腫(1.328  $\mu$ g/g組織)と未分化胚細胞腫群(1.279  $\mu$ g/g組織)の群では総カロテノイド含量が低く、子宮内膜症の群でのみ高値が認められた(2.185  $\mu$ g/g組織)。ルテインエポキシド、ピオラキサンチン、ムタキサンチンのようなエポキシカロテノイドの占めるパーセントが大きかった。組織学的分類に関係なく、調査対象となった全ての組織で $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ルテインエポキシド、ピオラキサンチン、ムタキサンチンが同定された。
- 正常卵巣組織、悪性漿液性腫瘍、良性・悪性粘液性腫瘍、悪性類内膜腫瘍、類皮のう胞種、黄体のう胞、単純のう胞を除く全ての組織でアンテラキサンチンが分離された。ヒドロキシエキネノンは散発的に分離された。また、1症例にのみカプサンチンが分離された。
- カロテノイドは、最終的にビタミンAに変換されるかにかかわらず、化学予防剤としての役割を果たし、卵巣癌治療に対する化学療法アプローチを提供する強力な代替療法となる可能性がある。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, lutein epoxide, violaxanthin, mutatoxanthin

2001

Cramer DW, Kuper H, Harlow BL, Titus-Ernstoff L. Carotenoids, antioxidants and ovarian cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2001 Oct 1;94(1):128-34.

- いくつかの疫学調査とビタミンA類似体を用いた実験から、卵巣癌リスクとカロテノイド及び抗酸化ビタミンとの間に逆の関連が存在することが示唆されている。
- 妥当性を評価した食物摂取頻度調査票を用いて549人の卵巣癌症例と516人のコントロールを対象に行った症例対照研究に基づいて、ビタミンA、D、E、ビタミンC、及び $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンを含む種々のカロテノイドの消費量を推定した。乳癌について立証されている危険因子で調整したオッズ比を算定するために、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。
- 食品及び栄養補助食品に由来するカロテン、とりわけ $\alpha$ -カロテンの摂取には、主に閉経後の女性における卵巣癌のリスクと有意な逆の関連のあることが明らかになった。また、リコペンの摂取は、主に閉経前の女性における卵巣癌のリスクと有意な逆の関連を示した。
- 卵巣癌のリスク低下と最も強い関連のある食品は、生のニンジンとトマトソースであった。 $\alpha$ -カロテンやリコペンが豊富な野菜・果物と食品には卵巣癌のリスクを低下させる可能性がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lycopene

## 前立腺癌 Prostate cancer

2015

Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Albanes D, Alberg AJ, Barricarte A, Black A, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, Cook MB, Donovan JL, Galan P, Gilbert R, Giles GG, Giovannucci E, Goodman GE, Goodman PJ, Gunter MJ, Hamdy FC, Heliövaara M, Helzlsouer KJ, Henderson BE, Herberg S, Hoffman-Bolton J, Hoover RN, Johansson M, Khaw KT, King IB, Knekt P, Kolonel LN, Le Marchand L, Männistö S, Martin RM, Meyer HE, Mondul AM, Moy KA, Neal DE, Neuhauser ML, Palli D, Platz EA, Pouchieu C, Rissanen H, Schenk JM, Severi G, Stampfer MJ, Tjønneland A, Touvier M, Trichopoulos A, Weinstein SJ, Ziegler RG, Zhou CK, Allen NE; Endogenous Hormones Nutritional Biomarkers Prostate Cancer Collaborative Group. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr.* 2015 Nov;102(5):1142-57. doi: 10.3945/ajcn.115.114306.

- 血中カロテノイド、レチノールまたはトコフェロールが前立腺癌リスクと関連している可能性を個々の研究が示唆しているが、とりわけ病気のステージと程度による関連性について正確に推定するのに十分な規模の研究は存在しなかった。本研究の目的は7種類のカロテノイド、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロールおよび $\gamma$ -トコフェロールの濃度と前立腺癌リスクの関連についてプール解析を実施し、関連性が病気のステージ若しくは程度、または他の要因により異なるかについて述べることにあった。
- 前向き研究の治験責任医師が前立腺癌症例および対照例について個々の参加者のデータを提供した。研究毎の各バイオマーカの五分位に分けたリスクについて、

マッチさせた症例対照セットの多変量調整条件付きロジスティック回帰を用いて推定した。15の研究から症例 11,239 例（進行期の 1,654 例と侵襲性の 1,741 例を含む）および対照 18,541 例までのデータが利用可能となった。

- リコペンは全般的な前立腺癌リスクとは関連を示さなかったが、病気のステージ毎に統計的に有意な異質性を認めた。また、侵襲性の前立腺癌について、リコペンの最低五分位と比較した最高五分位のオッズ比 (OR) は 0.65 であった (95% CI: 0.46~0.91;  $p=0.032$ )。全般的な前立腺癌リスク、若しくは進行期または侵襲性の前立腺癌のリスクと有意な関連を示したカロテノイドは他に存在しなかった。レチノールについて、最低五分位と比較した最高五分位の OR は 1.13 であった (95% CI: 1.04~1.22;  $p=0.015$ )。α-トコフェロールについて、最低五分位と比較した最高五分位の OR は 0.86 で (95% CI: 0.78~0.94;  $p<0.001$ )、前立腺癌のステージ毎に有意な異質性を認めた。また、侵襲性の前立腺癌の OR は 0.74 であった (95% CI: 0.59~0.92;  $p=0.001$ )。γ-トコフェロールはリスクと関連を示さなかった。
- 全般的な前立腺癌リスクはレチノールと正の関連、α-トコフェロールと逆の関連を示した。侵襲性の前立腺癌のリスクはリコペンおよび α-トコフェロールと逆の関連を示した。これらの関連が因果関係を示しているかどうかは不明である。

Key ingredients: α-tocopherol, lycopene

**Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of Carotene and Lycopene on the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. PLoS One. 2015 Sep 15;10(9):e0137427. doi: 10.1371/journal.pone.0137427. eCollection 2015.**

- 多数の疫学調査がカロテノイド摂取と前立腺癌 (PCa) リスクの関連について検討を行ってきたが、決定的な結果は得られていない。PCa リスクに関連したカロテノイドの食事からの摂取量または血中濃度についてシステマティックレビューと用量反応メタ分析を行った。
- 適格とした 34 の研究 (内訳: コホート研究 10、コホート内症例対照研究 11、症例対照研究 13) を要約し、変量効果モデルを用いてリスク比 (RRs) と 95%信頼区間 (CIs) を推定した。
- β-カロテンは、食事からの摂取量も血中濃度も PCa リスク低下と関連を示さなかった。食事性 α-カロテンおよびリコペンの消費 (食事からの摂取量、血中濃度の両方とも) PCa リスク低下と関連を示した (食事性 α-カロテン摂取量の RR: 0.87, 95% CI: 0.76~0.99; 食事性リコペン摂取量の RR: 0.86, 95% CI: 0.75~0.98; 血中リコペン濃度の RR: 0.81, 95% CI: 0.69~0.96)。しかしながら、α-カロテンおよびリコペンいずれの血中濃度も進行性 PCa リスクを低下させなかった。
- 用量反応分析から、PCa リスク低下は食事からの α-カロテン摂取量 0.2 mg/日の増加毎に 2% (95% CI: 0.96~0.99)、また、食事からのリコペン摂取量 1 mg/日の増加毎に 3% (95% CI: 0.94~0.99) 低下することが明らかになった。
- β-カロテンではなく、α-カロテンとリコペンが PCa リスクと逆の関連を示した。しかしながら、α-カロテンとリコペンの両方とも進行性 PCa リスクは低下させなかった。

Key ingredients: α-carotene, lycopene

**Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, Qi M, Wang X, Zhang X. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Aug;94(33):e1260. doi: 10.1097/MD.0000000000001260.**

- 前立腺癌 (PCa) は通常、加齢男性に起因する病気である。リコペンは潜在的に抗癌性を有する抗酸化剤とされている。リコペンと PCa リスクの関係を調査した研究から得られた結果には不一致が認められる。本研究の目的は食事性リコペンの消費または血中濃度と PCa リスクとの可能な用量反応関係を判定することにある。
- 2014 年 4 月 10 日までに英語で発表された適格な研究を PubMed、Scencedirect Online および Wiley Online Library のデータベースならびにハンドサーチにより検索、特定した。
- 用量反応関係のメタ分析を行うために STATA (version 12.0) を用いた。プールした相対リスク (RRs) および 95%信頼区間 (CIs) を計算し、研究間の変動を取り込むためにランダム効果モデルを用いた。リコペンの摂取量または血中濃度のカテゴリーから得たデータを用いて線形および非線形用量反応関係を評価した。
- 対象となった 26 件の研究 (参加者 563,299 人) で報告のあった PCa 例は 17,517 例であった。全研究におけるリコペン消費と PCa リスクとの間で逆の関連性は見出されなかったが、リコペン摂取量増加による PCa 発生率の低下傾向は認められた ( $p=0.078$ )。
- 感度分析で中国人を対象とした 1 件の研究を除外した場合、または、サブグループ解析で質の高い研究のみから得たデータで再計算した場合、リコペン摂取増加が PCa リスクを有意に低下させることが明らかになった。さらに、我々の用量反応メタ分析はリコペン摂取増加 (閾値: 9~21 mg/日) が PCa リスク低下と線形の関連を示すことを実証した。
- 血中リコペン濃度上昇は PCa リスクを一貫して有意に低下させた。興味深いことに、2.17 μg/dl から 85 μg/dl の間の血中リコペン濃度は PCa リスクと直線的に逆の関連を示したが、85 μg/dl より上昇するとそのような線形連関は認められなくなった。加えて、年齢または BMI で調整した後、PCa 予防における血中リコペン濃度のより大きい効力が質の高い 10 年より長い追跡調査で認められた。
- 結論として、我々の新データはリコペンの消費量または血中濃度の上昇が PCa リスク低下と関連していることを実証している。しかしながら、リコペンが PCa リスクを低下させるメカニズム、および、潜在的に PCa のリスクおよび進行を低下させる可能性のあるトマト製品における他の因子の存在を決定するためにさらなる研究が必要とされる。

Key ingredient: lycopene

## 2012

**Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. Maturitas. 2012 Aug;72(4):269-76.**

- 前立腺癌は、世界的に男性に影響を及ぼす主要な癌とされている。良性前立腺肥大 (BPH) は加齢とともに男性に多くみられる前立腺の疾患であり、前立腺癌発症のリスクファクターの一つである。カロテノイドファミリーのメンバーで強力な抗酸化特性を有するリコペンは、BPH と前立腺癌の予防と治療の一助となる仮説が立てられている。本システマティックレビューの目的は、BPH と前立腺癌の予防と治療に対するリコペンの有効性を検証することにある。
- BPH と前立腺癌の治療においてリコペンをプラセボ (あるいは他の介入) と比較した既報の無作為化比較試験について、MEDLINE、EMBASE、AMED (Allied and Complementary Medicine)、the Cochrane Library のデータベースから検索を行った。
- 対象となった研究すべてについて、コクラン共同計画のバイアスリスクツールを用いて方法論の質の評価を行った。8 件の RCT が本システマティックレビューの採択基準を満たした。基準を満たした全ての研究はそれらの設計とリコペンの処理に関して異質であることが明らかになった。方法論の質について、3 件の研究は「高」バイアスリスクを、2 件の研究は「低」バイアスリスクを、残りの研究は「不明」バイアスリスクを引き起こすものとして評価した。
- 4 件の研究のメタ分析から、リコペンの摂取を受けるために無作為化された男性と比較群との間で、BPH [RR (相対危険度) = 0.95; 95% CI: 0.63~1.44] あるいは前立腺癌 (RR=0.92; 95% CI: 0.66~1.29) の発生における有意な低下は特定できなかった。2 件の研究のメタ分析から、リコペンの摂取を受けた前立腺癌の男性で PSA レベルの低下が認められた [MD (平均差) = -1.58; 95% CI: -2.61~-0.55]。
- 既報の RCT の数に限りがあること、また、既存研究の質にばらつきがあることをかんがみて、BPH ないしは前立腺癌の予防あるいは治療にリコペンの利用を支持することも否定することも不可能であると結論付けられる。

Key ingredient: lycopene

**Ford NA, Erdman JW Jr. Are lycopene metabolites metabolically active? Acta Biochim Pol. 2012;59(1):1-4.**

- リコペンはトマトにおいて最も豊富に存在が認められるカロテノイドであることから、前立腺癌のような慢性疾患のリスク低減のために生物活性を示す成分としてうたわれてきた。
- リコペンの代謝物は慢性疾患予防のバイオマーカーとリスクファクターの正交調に関与しているという仮説が、我々以外の研究者によっても立てられている。リコペン代謝物は血清中に循環し、生物活性のあるレチノイドに相当する濃度で組織に蓄積している。リコペン代謝物は、癌細胞の増殖減少、アポトーシス誘発、キャップ結合を介した細胞間コミュニケーションの増進、正常細胞の周期進行の変更、アンドロゲンのシグナル伝達経路の調節をもたらすことが最近の研究で報告されている。
- 本稿で我々は最近の文献について概説し、リコペン代謝物には生理学的濃度で生物活性を及ぼす可能性があることを示唆する新たな証拠の提示を行いたい。

Key ingredient: lycopene

**Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA, Kauhanen J. Serum  $\beta$ -Carotene in Relation to Risk of Prostate Cancer: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Nutr Cancer*. 2012 Apr;64(3):361-7.**

- 血中カロテノイド濃度と前立腺癌リスクの間の関係を調査した疫学研究から得られた結果には、まだ矛盾が認められる。我々は、血清中のカロテノイドの濃度が前立腺癌の発症リスクと関連しているか検討を行った。
- 本研究の対象集団は、Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) のコホートから選出した 997 人の中年フィンランド人男性 (56.1±6.6 歳) から構成された。血清カロテノイド濃度は、HPLC を用いて測定した。被験者は、各人の血清抗酸化剤濃度に従って三分位に分類した。相対危険度 (RR) は、コックスの比例ハザードモデルを用いて推定した。
- 平均 15 年の追跡期間中、合計で 68 例の前立腺癌症例が認められた。年齢、試験年数、癌に関する家族歴、BMI、喫煙年数 (バックイヤー)、アルコール消費量、最終学歴、身体活動、血清総コレステロール、血清  $\alpha$ -リリノ酸について調整を行った後、血清  $\beta$ -カロテン濃度が最高三分位の男性では、最低三分位の男性と比較して前立腺癌リスクが 2.3 倍高くなること明らかになった (RR=2.29, 95% CI: 1.12~4.66, p=0.023)。 $\alpha$ -トコフェロールとレチノールについては、前立腺癌との関連性は認められなかった。
- 本前向き研究から、血清  $\beta$ -カロテン濃度の高値は中年男性における前立腺癌のリスクを上昇させる可能性のあることが示唆される。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

**2011**

**van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, Yang Y, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M. Antioxidant Effects of Lycopene in African American Men with Prostate Cancer or Benign Prostate Hyperplasia: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 May;4(5):711-8.**

- トマト製品の消費は前立腺癌のリスク低下と関連のあることが明らかにされている。トマトに含まれる赤色のカロテノイドのリコペンは強力な抗酸化剤の一つであり、その化学的予防活性に寄与している可能性がある。
- 腫瘍検出のために前立腺生検を勧められているアフリカ系米国人の男性退役軍人 105 人を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施し、経口投与したリコペンが血液と前立腺組織におけるリコペン濃度を上昇させ、また、酸化ストレスのマーカーを低下させるかについて調査を行った。
- 無作為化された泌尿器科の患者は、トマト・オレオレジンとして 30 mg/日のリコペンあるいはプラセボの摂取を前立腺癌と診断される可能性のある前立腺生検前の 21 日間受けた。
- 合計 47 人の男性が前立腺癌と診断され、また、58 人が良性前立腺肥大と診断された。食事、喫煙、飲酒のような生活習慣について評価を行った。リコペンの摂取を受けた男性では、血漿中のリコペン濃度が平均で 0.74±0.39 から 1.43±0.61  $\mu$ mol/L まで (p<0.0001)、前立腺組織中では 0.45±0.53 から 0.59±0.47 pmol/mg まで (p=0.005) 上昇した。
- DNA 酸化物の 8-oxo-deoxyguanosine あるいは脂質過酸化物のマロンジアルデヒドについては、リコペン投与の結果として、前立腺組織、血漿のいずれにおいても有意な変化は認められなかった。

Key ingredient: lycopene

**Yang CM, Yen YT, Huang CS, Hu ML. Growth inhibitory efficacy of lycopene and  $\beta$ -carotene against androgen-independent prostate tumor cells xenografted in nude mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Apr;55(4):606-12.**

- 本研究の目的は、*in vivo* で前立腺癌細胞の増殖に対するリコペンの有効性を評価することにある。
- 無胸腺ヌードマウスの皮下にアンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株 PC-3 の移植を行った。低用量リコペン (4 mg/kg)、高用量リコペン (16 mg/kg)、 $\beta$ -カロテン (単回用量 16 mg/kg) を週 2 回、7 週間マウスに摂取させた。
- 実験終了時、腫瘍体積と腫瘍重量の減少から明らかのように、リコペンと  $\beta$ -カロテンの両方も腫瘍成長を強力に阻害することが明らかになった。高用量のリコペンと  $\beta$ -カロテンは腫瘍組織における増殖性細胞核抗原の発現を顕著に減少し、血漿中のインスリン様成長因子結合タンパク質-3 のレベルを低下させた。高用量リコペン補給により、血漿中の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) レベルが顕著に低下した。対照的に  $\beta$ -カロテン補給は、対照群と比較して VEGF レベルを顕著に上昇させた。
- 結論として、リコペンと  $\beta$ -カロテンの補給は前立腺腫瘍細胞の成長を抑制し、その効果はおそらく増殖の減少 (増殖性細胞核抗原発現の減弱) とインスリン様成長因子 1 シグナル伝達の妨害 (血漿中のインスリン様成長因子結合タンパク質-3 のレベル上昇) と関連がありそうである。さらに、リコペンによる VEGF 阻害から、リコペンの抗腫瘍機構は抗血管新生にも関与していることが示唆される。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene

**2010**

**Konijeti R, Henning S, Moro A, Sheikh A, Elashoff D, Shapiro A, Ku M, Said JW, Heber D, Cohen P, Aronson WJ. Chemoprevention of prostate cancer with lycopene in the TRAMP model. *Prostate*. 2010 Oct 1;70(14):1547-54.**

- ホールトマトに由来する他の成分との組合せからなる食事性リコペンは、ピーズ製剤で提供される精製リコペンと比べて、前立腺癌に対する化学的な予防効果が高いことが過去の研究で明らかにされている。
- トランスジェニックマウス前立腺癌 (TRAMP) マウスにおける化学予防効果は、トマトペーストのほうがピーズ製剤で提供される同量のリコペンよりも高いのではないかとする仮説を立てた。
- 59 匹の TRAMP マウスを対照餌、トマトペースト由来 (TP) あるいはピーズ製剤 (LB) 由来のリコペンを飼料 1 kg 当たり 28 mg 提供する餌のいずれかを摂取させるために無作為化し、20 週目に犠牲にした。前立腺の組織病理、重量、IGF-1 と IGF 結合タンパク質 3 の血清レベルを評価した。
- 前立腺癌の発生率は対照群と比べて LB 群で有意に低下した一方 (それぞれ 95% と 60%, p=0.0197)、TP 群と対照群の間に統計上の有意差は認められなかった (80% と 95%, p=0.34)。前立腺重量については群間で差異が認められなかった。血清総リコペン濃度と前立腺組織については、対照群と比べて LB 群と TP 群で同様の上昇が認められた。血清中の trans-lycopene に対する 5-cis-lycopene の比は、TP 群に比べて LB 群で有意に高いことが明らかになった (p=0.0001)。酸化 DNA 損傷は、対照群と比べて LB あるいは TP を給餌したマウスの肝臓で有意に減少した。

- 今回の前臨床試験から、リコペン・ピーズを高含有する飼料による有意な化学予防活性が示唆される。ピーズ由来リコペン対ホールトマト由来リコペンの化学予防効果については、前立腺癌の前臨床あるいは臨床モデルでさらなる検討を要する。

Key ingredients: 5-cis-lycopene, trans-lycopene

**Kristal AR, Arnold KB, Neuhouser ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, Thompson IM. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. 2010 Sep 1;172(5):566-77.**

- Prostate Cancer Prevention Trial (199年～2003年、米国、カナダ)に参加した9,559人の患者を対象に、前立腺癌に関する栄養上の危険因子について検討を行った。癌の有無を前立腺生検で測定した。この生検は試験中に前立腺特異抗原のレベル上昇あるいは直腸内触診での異常のために推奨され、試験終了時に全ての男性に提供されるものである。栄養素摂取量については、食物摂取頻度調査票とサプリメント使用に関する構造化問診票を用いて評価を行った。
- 1,703人の男性で癌が検出され、そのうちの127例が高悪性度前立腺癌であった (Gleasonスコア8～10)。いずれの栄養素あるいはサプリメントとも全体的な前立腺癌リスクとの関連性は認められなかった。高悪性度癌のリスクは多価不飽和脂肪酸摂取の高値との関連が認められた [第1四分位に対する第4四分位のオッズ比: 2.41、95%信頼区間 (CI) : 1.33～4.38]。食事性カルシウムは低悪性度癌と正の相関を示したが、高悪性度癌とは負の相関を示した。第1四分位に対する第4四分位のオッズ比は、それぞれ1.27 (95% CI : 1.02～1.57)、0.43 (95% CI : 0.21～0.89)であった。
- リコペン、長鎖 n-3 系脂肪酸、ビタミン D、ビタミン E、セレンウムのような前立腺癌に対する予防効果が頻りに示唆される栄養素の食事あるいはサプリメント由来の摂取はいずれも癌リスクとの有意な相関が認められなかった。n-6 系脂肪酸の高摂取には、その炎症と酸化ストレスに及ぼす作用から前立腺癌リスクを上昇させる可能性がある。

Key ingredient: lycopene

**Cassileth B. Lycopene. Oncology (Williston Park). 2010 Mar;24(3):296.**

- リコペンはトマトに加え、グレープフルーツ、スイカ、パパイアに存在が認められ、また食事からのみ得ることができるカロテノイドとされている。
- リコペンには抗酸化特性及び抗癌特性が認められている。何種類かの疫学調査の結果から、リコペン豊富な食事の高摂取と癌のなかでもとりわけ前立腺癌のリスク低下との間に強い関連のあることが示唆されている。しかしながら、適切に設計された臨床試験は殆ど実施されておらず、データは依然として不確定なままである。
- リコペンの補給は強力な抗酸化作用と関連のあることから、化学療法や放射線療法を妨害する可能性がある。癌患者が自身のリコペン摂取量を増やそうと考えるときは注意を要するであろう。

Key ingredient: lycopene

**2009**

**Neuhouser ML, Barnett MJ, Kristal AR, Ambrosone CB, King IB, Thornquist M, Goodman GG. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the Carotene and Retinol Efficacy Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Aug;18(8):2202-6.**

- Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)においてサプリメントの使用と前立腺癌のリスクについて調査を行った。CARETでは、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の計画で、肺癌予防の目的のために1日用量30mgのβ-カロテン+25,000IUのβ-カロチン酸レチノールが試験された (1985年から1996年まで。実際の追跡調査は2005年まで続いた)。
- CARETでは前立腺癌を含む副次アウトカムについても評価が行われた。参加者はサプリメント、健康歴、癌の家族歴、喫煙、生活習慣について質問を受けた。Cox比例ハザード回帰を用いて、高用量のCARETビタミン有り無しで、介入期間中と介入期間後のサプリメント使用者と非使用者における前立腺癌の多変量調整後相対危険度と95%信頼区間(95%CI)を推定した。
- 平均11年間の追跡調査後、890例の前立腺癌症例が報告された。CARETも他のサプリメントも総前立腺癌リスクとの関連が認められなかった。侵襲性前立腺癌については、他の全ての群と比較して、追加のサプリメントを使用したCARET介入群の男性で侵襲性前立腺癌 (Gleasonスコアが7以上あるいはステージIIIかIV)の相対危険度が1.52であった (95% CI: 1.03～2.24; p<0.05)。これらの関係は介入後の期間で消失した (0.75; 95% CI: 0.51～1.09)。反対に、非侵襲性前立腺癌とCARET+他のサプリメントとの間では他の全ての群と比べて関連性が認められなかった。
- いずれの解析においても喫煙あるいはCARET介入の時間による効果修飾は認められなかった。CARETでは喫煙者のみ含んだため、ここで報告した所見は非喫煙者にあてはめることはできないであろう。
- 本研究で得られた結果は、サプリメントが前立腺癌リスクに影響を及ぼす可能性があるとする他の研究と一貫性が認められる。

Key ingredients: β-carotene, retinyl palmitate

**Lewis JE, Soler-Vilá H, Clark PE, Kresty LA, Allen GO, Hu JJ. Intake of plant foods and associated nutrients in prostate cancer risk. Nutr Cancer. 2009;61(2):216-24.**

- 植物性食品とそれらに関連する栄養素には前立腺癌(PC)リスクとその生存率に影響を及ぼす可能性があることから、対照例382例とPC症例478例(発症例373例、既往例105例)を対象に、食品のなかでも特に植物性食品群の摂取について比較を行った。
- アフリカ系米国人と比較して白人の対照例のほうが、野菜、果物あるいはフルーツジュースの1日当りのサービング量が有意に多いことが明らかになった (それぞれ、3.4対2.5, p=0.002; 1.6対1.3, p=0.02)。
- 白人のPC発症例では、対照例あるいは既往例と比較して、食物繊維、ビタミンC、ビタミンA、α-カロテン、β-カロテン、クリプトキサンチン、葉酸、ゲニステイン、ダイゼイン、果物あるいはフルーツジュースの摂取量が少ないことが明らかになった。アフリカ系米国人の発症例では、対照例あるいは既往例と比較して、α-カロテンの摂取量が少ないことが明らかになった。
- クリプトキサンチン (OR: 0.51; 95% CI: 0.35～0.75)、食物繊維 (OR: 0.56; 95% CI: 0.35～0.89)、ビタミンC (OR: 0.60; 95% CI: 0.41～0.88)、果物あるいはフルーツジュース (OR: 0.46; 95% CI: 0.31～0.68)の最高三分位数で、PCリスクが低下する有意な線形傾向を認められた。タンパク質 (OR: 1.99; 95% CI: 1.05～3.79)の最高三分位数と穀類 (OR: 1.99; 95% CI: 1.23～3.22)の1日サービング量では、PCリスクが上昇する有意な線形傾向が認められた。
- 要約すると、本研究は植物性食品の摂取における人種あるいは民族間の差異を実証している。PC発症例と比較して既往例で認められた保護的な食物成分の有意に高い消費から、PCにおける生存率が食事変更の影響を受けている可能性があることを示唆される。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, cryptoxanthin, vitamin A, vitamin C

**2008**

**Ahn J, Moslehi R, Weinstein SJ, Snyder K, Virtamo J, Albanes D. Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study. Int J Cancer. 2008 Sep 1;123(5):1154-9.**

- 前立腺癌の家族歴は悪性度上昇のリスクとの関連が認められる。しかしながら、これまでの研究は後ろ向きで、思い出しバイアスの影響を受けやすい。また、他の重要な危険因子との相互作用を評価したデータには限りがある。

- フィンランド人の男性喫煙者を対象に行われた Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study のコホートにおける体格、微量栄養素の曝露、それ以外の曝露に関して、前立腺癌の家族歴と前立腺癌リスクの関係を調査した。癌の家族歴に関する情報は、1991 年の研究に一度行った自己報告から得られた。身体計測は熟練者によって行われた。
- 完全なデータを有する 19,652 人の男性のうち、最長 12.3 年の追跡期間中に 1,111 例の発症症例が確認された。前立腺癌に関する第一度の家族歴は、年齢と試験介入について調整した後、総相対危険度 (RR: 1.91; 95% CI: 1.49~2.47)、疾患の進行度 (ステージ 3 以上) の相対危険度 (RR: 4.16; 95% CI: 2.67~6.49) と関連していることが明らかになった。
- 本研究から得られたデータはまた、身長、BMI、血清中の  $\alpha$ -トコフェロールと  $\beta$ -カロテンが、それらの相互作用は統計的に有意ではないものの、家族歴と前立腺癌の関係をある程度修飾していることを示唆している。
- ビタミン E あるいは  $\beta$ -カロテンの補給は家族歴-前立腺癌関係に変更を及ぼさなかったが、本研究は家族歴が前立腺癌の重要な危険因子であるとする更なる証拠を提供している。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol

## 2007

**Key TJ, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, Egevad L, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Vineis P, Tumino R, Berrino F, Kiemeny L, Bueno-de-Mesquita HB, Quirós JR, González CA, Martínez C, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):672-81.**

- 血漿中の高濃度のカロテノイド、レチノールあるいはトコフェロールに前立腺癌のリスクを低下させる可能性のあることがこれまでの研究から示唆されている。血漿中の 7 種類のカロテノイド、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロールと前立腺癌リスクとの関連性を調査するのが本研究の目的である。
- 欧州 8 国から合計で 137,001 人の男性が試験に参加した。平均 6 年間の追跡後、996 例の前立腺癌症例の血漿を入手することができた。合計 1,064 人の対照を選出し、治験施設、年齢、試験参加日でマッチングした。前立腺癌の相対危険度は、喫煙状況、アルコール摂取、BMI、結婚歴、身体活動、最終学歴について調整した条件付ロジスティック回帰によって推定した。
- 全体としては、調査した微量栄養素のなかで前立腺癌リスクと有意な関連を示す栄養素は存在しなかった。リコペンと総カロテノイドについては、局在性疾患リスクとの関連、進行性疾患リスクとの関連において不均一性を示す証拠が存在した。これらのカロテノイドは局在性疾患リスクとは関連しないが、進行性疾患リスクとは逆の関連が認められた。
- 血漿濃度が最も高い五分位の男性を最も低い五分位の男性と比較した場合、進行性疾患リスクはリコペンで 0.40 (95% CI: 0.19~0.88)、総カロテノイドで 0.35 (95% CI: 0.17~0.78) となった。血漿中のカロテノイド、レチノールあるいはトコフェロールの濃度と全体的な前立腺癌リスクの間には関連性が認められなかった。
- リコペン、総カロテノイドと進行性疾患リスクとの間で認められた逆相関関係は、食事選択が前立腺癌検出の遅延、逆因果関係、あるいは他の要因と関連する何らかの予防効果に影響を及ぼしている可能性がある。

Key ingredients: total carotenoids, lycopene

**Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, Snyder K, Mannisto S, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jun;16(6):1253-9.**

- alpha-Tocopherol, beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC Study) で  $\alpha$ -トコフェロールの補給 (50 mg/日、5~8 年間) が前立腺癌の発生を 32%減少させた。血清中の  $\alpha$ -トコフェロールあるいはビタミン E (トコフェロール類とトコトリエノール類の 8 種類) の摂取が ATBC Study のコホートにおいて 19 年まで追跡した前立腺癌のリスクと関連があるか調査を行った。
- 本研究のために募集した 50 歳から 69 歳までのフィンランドの男性喫煙者 29,133 人のうち、1,732 人が 1985 年から 2004 年の間に前立腺癌と診断された。ベースライン時の血清  $\alpha$ -トコフェロール濃度を HPLC で測定し、さらに、摂取したビタミン E の成分について、276 品目の食物摂取頻度調査と食品化学分析に基づいて推定した。多変量調整相対危険度 (RR) と 95%信頼区間 (95% CI) を求めるために比例ハザードモデルを用いた。
- より高濃度の血清  $\alpha$ -トコフェロールは前立腺癌のリスク低下と関連を示し (最高五分位を最低五分位で比較した場合の RR: 0.80; 95% CI: 0.66~0.96、 $p=0.03$ )、進行性癌発生リスクとの逆の関係が強く認められた (RR: 0.56; 95% CI: 0.36~0.85、 $p=0.002$ )。この血清  $\alpha$ -トコフェロールと前立腺癌の逆の関連は、試験期間中  $\alpha$ -トコフェロールか  $\beta$ -カロテンいずれかの補給を受けた参加者で大きくなった。前立腺癌と個々の食事性トコフェロール及びトコトリエノールとの間に関連性は認められなかった。
- 要約すると、診断前の高濃度の血清  $\alpha$ -トコフェロールは前立腺癌、特に進行性前立腺癌の発生リスク低下と関連していたが、食事性ビタミン E ではそのような関連性は認められなかった。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -tocopherol, tocotrienols

**Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, Wang Y, Albanes D, Gelmann EP, Friesen MD, Riboli E, Hayes RB. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 May;16(5):962-8.**

- 幾つかの研究報告から、カロテノイド、特にリコペンが前立腺癌予防剤になりうる可能性が示唆されている。このことが、多大な商業的、公的関心に加え、広範な実験と臨床研究を促進した。しかしながら、疫学的証拠に決定的なものは依然として存在しない。
- 癌の早期検出と危険因子に関する方法を調査するために計画された多施設研究の一つである the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial における前立腺癌リスクと診断前の血清カロテノイド (リコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン) の間の関連性について調査した。
- 研究には、試験開始 1 年から 8 年後に診断された 692 例の前立腺癌発症症例が含まれた。また、局所・転移期 ( $n=90$ ) あるいは Gleason スコアが 7 以下 ( $n=235$ ) の 270 例の攻撃的癌症例、及び無作為に選択した 840 例の整合対照例が含まれた。
- 試験参加者は前立腺癌について標準化された年間のスクリーニングのために割り付けられた被験者から選ばれた。非試験条件下で得ることが困難とされる環境の一つである分別スクリーニングによって結果にバイアスがかかる可能性は低いと考えられる。
- 血清リコペンと前立腺癌全体 (五分位の最高群対五分位の最低群でみた OR: 1.14; 95% CI: 0.82~1.58;  $p=0.28$ ) あるいは攻撃的前立腺癌 (OR: 0.99; 95% CI: 0.62~1.57;  $p=0.433$ ) との間に関連は認められなかった。 $\beta$ -カロテンは攻撃的前立腺癌のリスク上昇との関連が認められ (五分位の最高群対五分位の最低群でみた OR: 1.67; 95% CI: 1.03~2.72;  $p=0.13$ )、特に局所・転移の病期で顕著であった (五分位の最高群対五分位の最低群でみた OR: 3.16; 95% CI: 1.37~7.31;  $p=0.02$ )。他のカロテノイドについては、リスクとの関連が認められなかった。
- この大規模前向き研究から、高濃度の血清  $\beta$ -カロテンが攻撃的かつ臨床的に妥当な前立腺癌とのリスク上昇と関連していることが明らかになった。リコペンと他のカロテノイドは、前立腺癌との関連が認められなかった。

- 最近の他の発表と一致して、これらの結果から、リコペンあるいはトマトベースの食事療法は前立腺癌予防に有効でない可能性が示唆される。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lycopene

## 2006

**Campbell JK, Stroud CK, Nakamura MT, Lila MA, Erdman JW Jr. Serum testosterone is reduced following short-term phytofluene, lycopene, or tomato powder consumption in F344 rats. J Nutr. 2006 Nov;136(11):2813-9.**

- 血清アンドロゲンの上昇は、前立腺癌のリスク増加と関連のあることが明らかにされている。トマトの消費も前立腺癌の発生率低下と関連を示し、主要なトマトカロテノイドであるリコペンには前立腺におけるアンドロゲン活性化を修飾する可能性が明らかにされているが、他のトマトカロテノイドについてはまだ殆ど知られていない。
- フィトフルエン、リコペンあるいはトマトパウダーの消費とアンドロゲン状態との相互関係を評価するために、8 週齢の雄性 F344 ラット（コントロール飼料 AIN 93G を給餌）について去勢あるいは偽手術を行い、続いてフィトフルエンあるいはリコペンの経口投与（約 0.7 mg/日）、あるいは 10% トマトパウダー添加飼料（AIN 93G）の給餌を 4 日間行った。
- フィトフルエン、リコペンあるいはトマトパウダーのいずれかを摂取させた偽手術ラットでは、コントロール飼料を摂取させた偽手術ラットと比較して、血清テストステロン濃度が約 40~50% 低いことが明らかになった。組織及び血清中のフィトフルエンとリコペンの濃度は偽手術ラットより去勢ラットで高く、このことは肝臓中の CYP 3A1 mRNA 発現とベンジルオキシレゾルフィン-O-デアシルラーゼ活性の低下に一部起因している可能性がある。
- 前立腺及び精巣中のステロイド産生酵素の mRNA 発現における変化が幾つか認められ、とりわけリコペンあるいはトマトパウダーを摂取させた去勢ラットにおける前立腺の 17  $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 4 の mRNA 発現は、コントロール飼料給餌群の偽手術ラットより 1.7 倍高いことが明らかになった。カロテノイドの短期摂取によるステロイド産生酵素の mRNA 発現における中等度の変化は、アンドロゲン合成の流れを効力の低い化合物へ変更している可能性がある。
- 全体として、トマトカロテノイドの短期摂取は、トマトの摂取による前立腺癌リスク低下のメカニズムの一部となり得るアンドロゲン状態を顕著に変化させることが得られた結果から明らかになった。

Key ingredients: tomato carotenoids, lycopene, phytofluene

## 2005

**Kotake-Nara E, Asai A, Nagao A. Neoxanthin and fucoxanthin induce apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells. Cancer Lett. 2005 Mar 18;220(1):75-84.**

- ネオキササンチンとフコキササンチンは 5,6-monoepoxide とアレノ結合を含んだ特徴的な構造を有し、ヒト前立腺癌細胞の生存率を 15 種類の食事性カロテノイドの中で最も強力に低下させることが過去に明らかにされている。
- 本研究では、PC-3 細胞を用いてこれら 2 種類カロテノイドによるアポトーシス誘導を形態変化、DNA 断片化、低二倍体の割合増加、カスパーゼ 3 と PARP の切断によって特徴付けた。
- 20  $\mu$ M のカロテノイドで 48 時間処理を行った後、アポトーシス細胞の割合が 30% を超えた。また、これらのカロテノイドは Bax と Bcl-2 タンパク質の発現を減少させたが、Bcl-xL タンパク質の発現は抑制しなかった。
- フコキササンチンは細胞中にネオキササンチンと同レベルの蓄積を示した。さらに、フコキササンチンで処理した細胞内でフコキササンチンの脱アセチル化反応生成物の一つであるフコキササンチノールが形成され、インキュベーション 24 時間後にはフコキササンチンに匹敵する程度の濃度にまで達していた。フコキササンチノール単独による処理もまた、PC-3 細胞株におけるアポトーシスを誘導した。
- 以上のことから、ネオキササンチンとフコキササンチンによる処理は、カスパーゼ 3 の活性化によってヒト前立腺癌細胞株 PC-3 のアポトーシスを誘導することが明らかになった。

Key ingredients: neoxanthin, fucoxanthin, fcoxanthinol

## 2002

**Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Nov;227(10):852-9.**

- 前立腺癌は米国人男性において最も一般的な癌とされているが、この悪性腫瘍に対する予防措置は確立されていない。潜在的に利益をもたらす可能性のある天然化合物に、主としてトマト製品に由来するカロテノイドのリコペンがある。このカロテノイドが前立腺癌、とりわけ致死性の高いタイプの癌のリスクに対して潜在的な利益をもたらす可能性のあることが、最近の疫学調査の結果から示唆されている。
- 5 件の研究が高用量のトマトあるいはリコペンの消費と関連した 30%~40% のリスク低下を裏づけ、また 3 件の研究が 30% のリスク低下との一致を示したが、得られた結果は統計的に有意ではなかった。7 件の研究は、関連性を裏づけることはなかった。
- 関連する食事についての大規模調査では、男性医療従事者を対象とした前向き研究から、週 2~4 サービングのトマトソースの消費は全ての前立腺癌で約 35% のリスク低下、進行性前立腺癌（前立腺外腫瘍）で 50% の減少と関連のあることが明らかになった。トマトソースは同研究において、血漿リコペン濃度の群を抜いて最強の予測因子であった。
- 大規模な血漿に基づいた研究では、リコペンの最低五分位に対する最高五分位で全ての前立腺癌と進行性前立腺癌の極めて類似した減少が観察された。そのほとんどが食事に関連した症例対照研究であった他の研究は、この仮説を支持するものではなかった。
- このような矛盾が生じた理由は不明であるが、7 件の研究のうちの 3 件で、トマト消費あるいは血清リコペン濃度が一定の効果を観察するには低すぎた可能性がある。リコペンの濃度と生物学的利用能は種々の食品の間で変わるため、食事アンケートは個人間の組織中リコペン濃度における真の変動を推定する有用性に大きなばらつきが生じてしまう。
- 今後得られる所見の解釈を至適化するために、母集団のリコペン濃度を測定する質問票の有用性を直接的に評価する必要がある。確定的ではないが、トマト・トマト製品の消費増加は賢明な方法となる可能性が得られたデータから示唆される。

Key ingredient: lycopene

**Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L, Kim HS, Christov-Tzelkov K, van Breemen R. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Nov;227(10):886-93.**

- 前立腺癌を認める男性における DNA 損傷に及ぼすリコペン補給の影響を評価する無作為化プラセボ対照試験の一部として、トマトソースを用いた 5 番目の非無作為化群を含めてここに報告する。
- 局限性前立腺癌を認める 32 人の患者が根治的前立腺摘出術予定前にトマトソースベースの Pasta の摂取を 3 週間受けた（リコペンとして 30 mg/日）。ベースライン時に生検として、また、前立腺摘出術時に切除組織として前立腺組織を入手した。ベースライン時と介入終了時に、血清・前立腺組織中のリコペンと血清中の前立腺特異抗原（PSA）の濃度、白血球 DNA の 8-OH-deoxyguanosine/deoxyguanosine (8OHdG) を測定した。前立腺生検と介入後切除組織のパラ

フィン切片における癌細胞について、8OHdG 染色とアポトーシスで比較を行った。

- トマトベースの前菜の連日摂取に対する遵守率は意図した用量の 81.6 %で、血清・前立腺組織中のリコペン濃度は、それぞれ 1.97 倍と 2.92 倍上昇した ( $p < 0.001$ )。トマトソース摂取後の血清 PSA 濃度は平均で 17.5% ( $p < 0.002$ )、白血球の 8OHdG は 21.3% ( $p < 0.005$ ) 低下した。トマトソースの補給を受けた患者から得た切除組織では、対照群と比較して前立腺組織の 8OHdG が 28.3%低いことが明らかになった ( $p < 0.03$ )。Gleason スコアをマッチさせた前立腺切除組織における癌細胞の 8OHdG 染色では、補給前の生検と比較して平均核密度で 40.5% ( $p < 0.005$ )、平均面積で 36.4% ( $p < 0.018$ ) 減少した。補給後の切除組織におけるアポトーシス指数は、過形成細胞と腫瘍細胞で高いことが明らかになった。
- 全体として、得られたこれらのデータはリコペンの前立腺組織への有意な取り込み、白血球と前立腺組織の両方における DNA 損傷の減少を示している。血清 PSA 濃度の低下は有望とされるものの、DNA 損傷低減が前立腺癌細胞に対して有益であるかについてはさらなる調査の実施が待たれる。

Key ingredient: lycopene

## 1999

### Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Sacks FM, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer*. 1999 Nov 1;86(9):1783-92.

- Physicians' Health Study は、無作為化を行った時点で 40 歳から 84 歳までの米国人男性医師 22,071 人を対象とした癌の一次予防における  $\beta$ -カロテン補給 (50 mg 隔日投与) を含む 2×2 要因配置を用いた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。
- 無作為化に先立ち、何らかの有益性がベースライン時の  $\beta$ -カロテンレベルが低い人々の間で大きくなるか、あるいはそれらの人々に限定されるものが評価するためにベースライン時に採血を行った。ベースライン時に 14,916 人の参加者から採血を行った。これらの試料をコホート内症例対照デザインに従って分析し、その後、12 年間の追跡期間中に癌と診断された男性 1,439 人 (631 人が前立腺癌と診断された)、年齢と喫煙習慣を適合させた対照被験者 2,204 人から得た試料について分析した。
- ベースライン時の血漿  $\beta$ -カロテンが最低四分位にあった男性では、最高四分位の男性と比較して、癌の僅かに有意な ( $p = 0.07$ ) リスク上昇が認められた [相対危険度 (RR) : 1.30 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.98~1.74]。  $\beta$ -カロテン補給に無作為に割り付けられた最低四分位の男性では、プラセボ群の男性と比較して全体の癌のリスクが低下する可能性はあるものの、非有意であった (RR : 0.83 ; 95% CI : 0.63~1.09)。このことは、主として同群における前立腺癌の有意なリスク低下に帰因する (RR : 0.68 ; 95% CI : 0.46~0.99)。追跡期間最初の 2 年間を除外した後、結果に事実上の変化は認められなかった。
- これらサブグループの事前明記解析は、 $\beta$ -カロテン補給にはベースライン時のレベルが低かったヒトにおいて前立腺癌リスクを低減させる可能性があるとする概念を裏づけているようである。同母集団のさらなる追跡調査は、これらの所見が妥当かどうかを決定するのに役立つであろう。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

### Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study. *Nutr Cancer*. 1999;33(2):159-64.

- 抗酸化カロテノイドの一つであるリコペンを含有するトマト・トマト製品の食事からの摂取は、癌のリスクを低減することが最近の研究から明らかにされている。本研究で癌症例と対照例における血清・前立腺組織中のリコペンと他の主要なカロテノイドの濃度を調査した。また、血清中の脂質過酸化とタンパク質酸化についても測定を行った。12 人の前立腺癌患者と 12 人の同年齢の被験者を調査対象とした。
- 癌症例群で対照群より有意に低い血清・組織中のリコペン濃度が認められた [それぞれ、44% ( $p = 0.04$ )、78% ( $p = 0.050$ )]。血清・組織中の  $\beta$ -カロテンと他の主要なカロテノイドは群間で差異が認められなかった (それぞれ、 $p = 0.395$ 、 $p = 0.280$ )。癌症例・対照間の血清脂質過酸化に差異は認められなかったが [それぞれ、 $7.09 \pm 0.74$ 、 $6.81 \pm 0.56 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0.760$ )]、血清タンパク質中のチオール濃度は癌症例において有意に低いことが明らかになった ( $p = 0.026$ )。
- 他のカロテノイドではなくリコペンの状態が前立腺癌症例と対照の間で異なることが本研究から実証された。生物分子の酸化的損傷の予防とそれによる前立腺癌のリスク低下に果たすリコペンの役割について、今後の研究でさらに評価が行われる必要がある。

Key ingredient: lycopene

## 1995

### Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Dec 6;87:1767-76.

- レチノール (ビタミン A) 摂取と前立腺癌リスクとの間の直接的な関連がいくつかのヒト試験で認められた。また他の研究は、 $\beta$ -カロテン (主要なプロビタミン A) 摂取が前立腺癌リスクと逆の関連にあることも、また関連がないことも明らかにしている。前立腺癌リスクについて  $\beta$ -カロテン以外のカロテノイドに関するデータは乏しい。
- 種々のカロテノイド、レチノール及び野菜・果物の摂取と前立腺癌リスクとの間の関係を調査する前向きコホート研究が終了した。1986 年、Health Professionals Follow-up Study の参加者に郵送した半定量的食物摂取頻度調査票の有効回答を用いて、開始時癌と診断されなかった 47,894 人の適格とみなされた参加者からなるコホートについて、1 年間の食事摂取を評価した。1988 年、1990 年、1992 年に、フォローアップ用の調査票をコホートの全員に送付した。特定の食品あるいは栄養素の摂取がそれぞれ上位のカテゴリについて、これらの各カテゴリの男性における前立腺癌発生率を、最低摂取レベルの男性における発生率で割ることにより相対危険度を算出した。全ての  $p$  値は、両側検定によって得た。
- 1986 年から 1992 年の間に、病期が A1 でない 773 人の症例を含む 812 人の新たな前立腺癌症例が明らかになった。 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、ルテイン、 $\beta$ -クリプトキサンチンといったカロテノイドは、A1 でない前立腺癌のリスクと関連しておらず、リコペン摂取のみがリスク低下と関連していた [年齢とエネルギーで調整した RR : 0.79 ; 摂取の低い四分位に対する高い四分位の 95%信頼区間 (CI) : 0.64~0.99 ;  $p = 0.04$ ]。46 種類の野菜・果物あるいは関連する食品のうち、4 種類が前立腺癌のリスク低下と有意に関連していた。その 4 種類の食品のうち、イチゴ以外のトマトソース ( $p = 0.001$ )、トマト ( $p = 0.03$ )、ピザ ( $p = 0.05$ ) はリコペンの主要な供給源であった。トマト、トマトソース、トマトジュース、ピザ (これらでリコペン摂取の 82%を占める) を組み合わせた摂取は、前立腺癌 (多変量 RR : 0.65 ; 週 1.5 サービング未満に対して 10 サービング以上の摂取頻度の 95% CI : 0.44~0.95 ;  $p = 0.01$ ) と病期が C、D の進行性前立腺癌 (多変量 RR : 0.47 ; 95% CI : 0.22~1.00 ;  $p = 0.03$ ) と逆の関連を示した。食事性レチノールと前立腺癌リスクとの間に首尾一貫した関連は認められなかった。
- これらの所見から、リコペン、あるいはトマトに含まれる他の化合物の摂取には前立腺癌のリスクを低下させる可能性はあるが、測定した他のカロテノイドはリスクと関連がないことを示唆される。今回の調査結果は、癌の発生を減少させるために野菜・果物の消費量を増やすべきとする提案を裏づけるものであるが、トマトベースの食品には、とりわけ前立腺癌のリスク低下と関連した有益効果をもたらす可能性のあることを示している。

Key ingredient: lycopene

## 咽頭癌 Pharyngeal cancer



**Polesel J, Negri E, Serraino D, Parpinel M, Barzan L, Libra M, Bosetti C, Garavello W, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. Dietary intakes of carotenoids and other nutrients in the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Italy. Br J Cancer. 2012 Oct 23;107(9):1580-3. doi: 10.1038/bjc.2012.413.**

- 鼻咽頭癌 (NPC) のリスクは食習慣と関連していることが指摘されているが、広範囲にわたる多量栄養素と微量栄養素に関する情報は、とりわけ低発生国のものについて依然として不足している。
- 我々は、イタリアの 18 歳から 76 歳までの白色人種を対象に組織学的に確認された 198 例の NPC 例について、病院ベースの症例対照研究を実施した。対照被験者は、急性の疾患で総合病院に入院している 594 人の癌を認めない白人患者であった。
- 栄養素の摂取については、検証済の食物摂取頻度調査票により評価を行った。調整されたオッズ比 (OR) とそれに対応する信頼区間 (CI) は、ロジスティック回帰により推定を行った。
- 食事由来のカロテノイド摂取には NPC リスクとの逆相関が認められ、とりわけカロテン (最低四分位に対する最高四分位の OR=0.46; 95% CI: 0.26~0.79)、 $\alpha$ -カロテン (OR=0.57; 95% CI: 0.33~0.97)、 $\beta$ -カロテン (OR=0.42; 95% CI: 0.24~0.75) で顕著であった。NPC リスクの上昇は、コレステロールの摂取量増加で認められた (OR=1.85; 95% CI: 1.12~3.05)。
- 本研究から得られた所見は、低リスク集団におけるカロテノイドの NPC に対する保護効果を示唆し、さらに頭部及び頸部の癌において野菜・果物を豊富に含む食事が果たし得る有益な役割を裏づけるものである。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

## 肺癌 Lung cancer

2013

**Takata Y, Xiang YB, Yang G, Li H, Gao J, Cai H, Gao YT, Zheng W, Shu XO. Intakes of Fruits, Vegetables, and Related Vitamins and Lung Cancer Risk: Results from the Shanghai Men's Health Study (2002-2009). Nutr Cancer. 2013 Jan;65(1):51-61.**

- 野菜・果物の摂取と肺癌リスクとの関連性を評価する疫学研究は、そのほとんどが北米及び欧州の国で実施されている。我々は、前向き集団ベースコホート研究の Shanghai Men's Health Study で募集した中国人男性 61,491 人を対象に、野菜・果物、食事性ビタミン A、C 及び葉酸の摂取と肺癌リスクとの関連性について調査を行った。
- ベースラインの食事摂取について、妥当性が確認された食物摂取頻度調査票を用いて往診時に評価を行った。食事摂取と関連する肺癌リスクのハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (CI) を推定するために、多変量 Cox 回帰分析を用いた。中央値 5.5 年のフォローアップ期間中、359 例の肺癌症例が最初の 1 年目に認められ、その内の 68.8% が現在喫煙者であった。
- 緑色野菜、 $\beta$ -カロテン豊富野菜、スイカ、ビタミン A 及びカロテノイドの摂取に肺癌リスクと逆の関連が認められ、最高三分位を最低三分位と比較した該当 HR (95% CI) はそれぞれ、0.72 (0.53~0.98)、0.69 (0.51~0.94)、0.65 (0.47~0.90)、0.63 (0.44~0.88)、0.64 (0.46~0.88) であった。全ての野菜・果物を組み合わせた摂取では、リスク低下と僅かな関連が認められた。
- カロテノイド豊富な野菜の消費は肺癌リスクと逆の関連のあることが今回の研究結果から示唆される。

Key ingredients: carotenoids

2012

**Palozza P, Simone R, Catalano A, Russo M, Böhm V. Lycopene modulation of molecular targets affected by smoking exposure. Curr Cancer Drug Targets. 2012 Jul;12(6):640-57.**

- トマトリコペンには喫煙への曝露に関連する癌リスクからの防御に理想的な候補となる可能性のあることを示す証拠が増えている。
- カロテノイドは煙草煙によって発生する活性酸素種 (ROS) を減少させ、タンパク質チロシンホスファターゼ、タンパク質キナーゼ、MAPK、転写因子を含むレドックス感受性細胞の標的を調節することにより、強力な酸化還元特性を示す。
- さらにカロテノイドは、煙草煙が癌原物質を生物学的に活性化させる酵素と細胞増殖、アポトーシス、炎症に関与する分子経路に及ぼす作用を中和する。また、リコペンは煙草煙によって刺激される IGF シグナル伝達と煙草煙によって誘発される DNA 付加物を阻害する。
- これらの作用のいくつかはリコペンの酸化代謝物により媒介され、また他の抗酸化栄養素の存在により相乗的に増大する可能性がある。
- 本総説では、実験モデルにおけるリコペンと煙草煙の相互作用に関する背景情報をまとめ、煙草煙に関連した病気におけるリコペンの役割についての最近の知見を紹介したい。

Key ingredient: lycopene

2009

**Veeramachaneni S, Wang XD. Carotenoids and lung cancer prevention. Front Biosci (Schol Ed). 2009 Jun 1;1:258-74.**

- 肺癌や他の組織部位の癌の予防を検討目的にカロテノイドを調査対象としたヒト試験において、カロテノイドの分子レベルでの作用を理解することは重要な意味を持っている。
- $\beta$ -カロテンによる介入試験を促した最初の仮説は  $\beta$ -カロテンが抗酸化活性によって有益な作用を及ぼすとするものであったが、 $\beta$ -カロテンの有害作用が認められた結果、動物あるいは細胞培養での試験がさらに行われ、フリーラジカルが多いにもかかわらず抗酸化物質の乏しい喫煙者の肺内環境が  $\beta$ -カロテン分子の安定性を低下させ、 $\beta$ -カロテンの酸化代謝物や分解生成物を増加させる可能性のあることが明らかになった。さらに、カロテノイドの有益作用と有害作用は、生体内に投与したカロテノイドの用量、カロテノイドとそれらの代謝物の組織内蓄積と関連のあることが明らかになった。
- 本総説では、喫煙に関連した肺癌に加え、カロテノイドの生物学的機能が複数の重要な細胞内シグナル伝達経路と分子ターゲットに及ぼす作用の結果生成されるカロテノイドの酸化代謝物によって媒介されるとする最近の理解について考察したい。

Key ingredients: carotenoids,  $\beta$ -carotene

**Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) study. Am J Epidemiol. 2009 Apr 1;169(7):815-28.**

- 高リスク患者への高用量の  $\beta$ -カロテン補給が肺癌リスク上昇と臨床試験で関連付けられているが、その作用は一般集団でも同じかは不明である。ワシントン州の VITamins And Lifestyle (VITAL) コホート研究に参加した 50 歳から 76 歳までの被験者における  $\beta$ -カロテン、レチノール、ルテイン、リコペンの補給と肺癌リスクとの関連性について検討を行った。
- 77,126 人の対象被験者は、2000 年から 2002 年の間に過去 10 年間のマルチビタミン、単独のサプリメントあるいは混合物のサプリメント使用 (期間、頻度、用量) に関する詳細な質問を含む 24 ページのアンケート調査の回答をベースライン時に済ませていた。Surveillance, Epidemiology, and End Results への癌登録と

連携して、2005年12月までに521例の肺癌の発症症例を確認した。

- β-カロテン、レチノール、ルテインの単独のサプリメントの長期使用（10年間の総平均用量ではない）が全肺癌と細胞の組織型のリスク上昇と統計的に有意な関連が認められた。例えば、4年より長いサプリメント使用とサプリメント未使用を比較した場合、ルテイン単独の補給と全肺癌のハザード比は2.02、95%信頼区間は1.28~3.17、β-カロテン単独と小細胞肺癌のハザード比は3.22、95%信頼区間は1.29~8.07であった。
- 性別あるいは喫煙状況による効果修飾を裏づける証拠は殆ど存在しなかった。β-カロテン、レチノールあるいはルテイン単独のサプリメントの長期使用は、特に喫煙者の肺癌予防に推奨するべきではないであろう。

Key ingredients: β-carotene, lutein, retinol

## 2008

**Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, Wu K, Burke AE, Hoffman SC, Norkus EP, Gross M, Cutler RG, Morris JS, Spate VL, Helzlsouer KJ. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acids, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxyl radical absorbing capacity. Am J Epidemiol. 2008 Oct 1;168(7):831-40.**

- 1975年から1993年までに肺癌と診断された症例と対応対照を1974年あるいは1989年に血清バンクに献血したメリーランド州ワシントン郡の居住者の名簿から特定した。1989年のプロジェクトの参加者から得た血漿を用いてアスコルビン酸を測定した。いずれかのプロジェクトの参加者の血清あるいは血漿を用いて、α-、β-カロテン、クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン、α-トコフェロール、セレンウム、ペルオキシラジカル吸収能を測定した。
- 合計258の症例と515の対照のうち、クリプトキサンチン、β-カロテン、ルテイン・ゼアキサンチンの血清・血漿濃度は症例のほうが対照よりも低く、その差はそれぞれ-25.5%、-17.1%、-10.1%であった。保護効果の傾向のみでみた症例と対照の差は、有意でないもののα-カロテンとアスコルビン酸で中等度認められた。リコペン、α-トコフェロール、セレンウム、ペルオキシラジカル吸収能については僅かな差のみ認められた。男性、女性、ベースライン時で非喫煙、過去喫煙、現在喫煙の参加者を対象として得られた所見について報告する。
- 本研究及び以前の研究で得られた結果から次のことが示唆される。β-カロテンは肺癌に対する幾つかの保護因子のマーカーとなる。クリプトキサンチン、α-カロテン、アスコルビン酸は、可能な保護因子あるいは保護因子の関連要素として更なる調査を要する。リコペン、α-トコフェロール、セレンウム、ペルオキシラジカル吸収能については、肺癌リスクと関連している可能性は低い。
- 特定の予防因子が確認されるまで、肺癌に対する最善の予防は、依然として空気によって運ばれる発癌物質（とりわけタバコの煙）の回避、その次に野菜・果物豊富な食事の消費となるであろう。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, cryptoxanthin, ascorbic acid

## 2007

**Stram DO, Yuan JM, Chan KK, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Beta-cryptoxanthin and lung cancer in Shanghai, China--an examination of potential confounding with cigarette smoking using urinary cotinine as a biomarker for true tobacco exposure. Nutr Cancer. 2007;57(2):123-9.**

- 食事は、多くの観察的研究で見出された野菜・果物と関連抗酸化物質の摂取による保護効果から、喫煙による癌のリスクの修飾因子である可能性が考えられている。中国人男性のコホートを対象に行った研究で、血清β-クリプトキサンチンが喫煙による肺癌発生率と逆の関係にあることを以前報告し、β-クリプトキサンチンと喫煙の間に存在する負の相関関係を注目した。
- 喫煙強度に関する自己報告に誤差が含まれていることに疑いの余地がない。それ故、この負の相関は、タバコ曝露に関する未測定（残余）部分との交絡により、β-クリプトキサンチンの影響を評価する際にバイアスが発生している可能性が考えられる。
- 喫煙の評価改善を図るために、診断前のスポットの尿サンプルにおけるコチニン濃度を測定した。尿中コチニン濃度は全般的にタバコと有意な相関を示し、コチニンは肺癌リスクの強力な予測因子であることが注目された。しかしながら、尿中コチニンはタバコ消費の自己報告ほど現在喫煙者における肺癌リスクの強い予測因子ではなく、自己報告について調整を行った後も、依然として肺癌リスクのわずかに有意な予測因子であるにすぎなかった。
- β-クリプトキサンチンの見かけ上の有益性は、尿中コチニン濃度と自己報告のタバコ消費量、統計モデルにおけるコチニン濃度の両方を含んでも依然として顕著であった。しかしながら、単一スポットの尿サンプルから測定したコチニン濃度は、タバコ消費で増強された自己報告では限界値でしかないようである。従って、本研究で明らかになったβ-クリプトキサンチンに関する見かけ上の保護効果は、現在のところ未確認とみなされようである。
- β-クリプトキサンチン（及び他の抗酸化剤）と肺癌リスク低下の関連性を評価する今後の疫学的研究で喫煙量に関する自己報告を増強するために改善されたバイオマーカーが用いられることであろう。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

## 2003

**Yuan JM, Stram DO, Arakawa K, Lee HP, Yu MC. Dietary cryptoxanthin and reduced risk of lung cancer: the Singapore Chinese Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Sep;12(9):890-8.**

- 最近行われた中国上海市に居住する中国人男性を対象としたコホート研究から、診断前の血清β-クリプトキサンチン濃度の高値が肺癌リスク低下と関連していることが明らかになった。肺癌と関連した食事性β-クリプトキサンチン、あるいは他の特定のカロテノイドや抗酸化剤に関するデータは、とりわけ非西洋諸国の人口集団では殆ど存在しない。本研究の目的は、肺癌発生に食事性抗酸化剤が果たす役割を評価することである。1993年4月から1998年11月までの間、シンガポールの45歳から74歳までの中国系の男女63,257人が食事と癌に関する前向き研究に参加した。
- ベースライン時に、日常の食生活、喫煙及び他の生活習慣要因に関する情報を得るための詳細な質問票を用いて対面談を行った。試験参加者のα-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチン、ビタミンA、C、E、葉酸の摂取量を推定するために、シンガポールの食品成分データベースを用いた。
- 追跡期間最初の8年間にコホートのメンバーの中で482例の肺癌症例が認められた。食事性β-クリプトキサンチン濃度の高値が肺癌リスク低下と関連を示した。すなわち、自己申告の喫煙で調整した最高五分位における相対危険度は、最低五分位と比較して、全参加者で0.73（95%信頼区間: 0.54~0.98）、現在喫煙者で0.63（0.41~0.99）であった。
- 喫煙について調整する前は、食事性ビタミンCが肺癌リスク低下と統計的に有意な関連を示したが、ビタミンC-肺癌の逆相関関係の大部分は、喫煙と食事性β-クリプトキサンチンによって説明することができた。他のカロテノイド（α-カロテン、β-カロテン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチン）、ビタミンA、E、葉酸は、喫煙について調整した後、肺癌との統計的に有意な関連は認められなかった。
- 喫煙における潜在的な測定誤差が食事性クリプトキサンチン-肺癌の関係に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。喫煙による残余交絡について統計モデルを用いて追加調整を行った後、食事性β-クリプトキサンチンの最高十分位を最低十分位と比較した場合、約15~40%の肺癌リスク低下が認められた。
- 本研究は、食事性β-クリプトキサンチンがヒトの肺癌に対する化学予防剤の一つとなる仮説を裏づける従来の実験及び疫学データにさらに信用を与えるものとなった。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

**Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Giovannucci E. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. Am J Clin Nutr. 2000 Oct;72(4):990-7.**

- カロテノイドは、それらが有する抗酸化特性によって肺の発癌を減少させる可能性があるが、個々のカロテノイドと肺癌リスクの関係を調査した研究は殆ど存在しない。肺癌リスクと  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取の間の関係を検討するために、2 種類の大規模コホート研究を実施した。
- 10 年のフォローアップ期間中、46,924 人の男性のうち 275 人が新たに肺癌と診断された。また 12 年のフォローアップ期間中、77,283 人の女性のうち 519 人が新たに肺癌と診断された。カロテノイドの摂取量は、ベースライン時とフォローアップ期間に行った食物摂取頻度調査で報告のあった野菜・果物の消費量から得た。データはコホートごと個別に解析し、結果は総合的な相対危険度 (RR) を計算するためにプールした。
- プールしたデータの解析結果から、 $\alpha$ -カロテンとリコペンの摂取がより低い肺癌リスクと有意に関連していることが明らかになった。また、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、 $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取とも逆の関連性が認められたが、統計的に有意ではなかった。肺癌リスクは、種々のカロテノイドが豊富な食事を消費している参加者でより低かった (総カロテノイドが最も高い五分位を最低五分位と比較した場合の RR: 0.68; 95% CI: 0.49~0.94)。食事の評価と診断日の間で認められた逆の関連は、4~8 年経過後に最も強く認められた。喫煙経験のない参加者において、 $\alpha$ -カロテンの摂取が最高五分位にある参加者を最低五分位の参加者と比べた場合、肺癌の発生率は 63% 低くなることが明らかになった (RR: 0.37; 95% CI: 0.18~0.77)。
- これら 2 種類のコホート研究から得られたデータは、幾つかのカロテノイドに肺癌のリスクを減少させる可能性があることを示唆している。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene, lutein

## 1996

**Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 6;88(21):1550-9.**

- $\beta$ -カロテン (抗酸化剤としての働きを示し、酵素によって腸管壁と肝臓でビタミン A に変換される紫色から黄色の植物色素) とレチノール (アルコール型のビタミン A) を豊富に含む野菜・果物を多く摂取しているヒト、また、血清中の  $\beta$ -カロテン濃度の高いヒトは肺癌になる割合が低くなるという証拠が観察研究の結果から蓄積されつつある。
- Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) では、肺癌の発生リスクの高い男女 18,314 人を対象に、1 日 30 mg の  $\beta$ -カロテンと 25,000 IU のパルミチン酸レチノール (ビタミン A) の組合せの摂取について、プラセボとの比較から検討を行った。
- CARET の介入は、有益性を示さない明らかな証拠と有害である可能性を示す実質的な証拠のために 21 ヵ月早く中止された。すなわち、実薬による介入群 (実薬: 1 日 30 mg の  $\beta$ -カロテンと 25,000 IU のパルミチン酸レチノールの組合せ) で肺癌が 28% 多く診断され、また死亡率が 17% 上昇したためである。CARET での実薬による介入中止を 1996 年 1 月 18 日に公示して間もなく、我々は癌、心臓病、全死亡に関して CARET で得られた予備的な調査結果を発表した。
- 事前に指定された解析方法、肺癌のリスクファクターに関する詳細、サブグループについての解析、介入の応答性に影響を及ぼしたと考えられる因子の解析に基づいた第一回目の結果を報告したい。
- CARET は無作為化プラセボ対照二重盲検による化学的予防試験であり、パイロット段階から始まり、次いで 6 か所の研究施設で 10 倍に拡張した。喫煙歴、喫煙状況、アルコール摂取について、参加者の自己報告によって評価を行った。血清をベースライン時と無作為化後定期的に参加者から採取し、 $\beta$ -カロテン濃度の分析を行った。組織標本の病理学的考察を含むエンドポイントの報告は、Endpoints Review Committee で評価した。
- 主要解析は、肺癌発生における介入の差異に関する層別コングラック検定である。相対危険度 (RR) は Cox 回帰モデルを用いて推定し、介入と喫煙状況あるいはアルコール摂取との間の量的・質的相互作用について検定を行った。暫定解析の停止基準のために O'Brien-Fleming 法を用いた。有意差の  $\alpha$  水準を 0.05 に設定し、全ての p 値を両側検定から得た。
- CARET 所定の解析結果によると、プラセボ群と比較した実薬による介入群の重みづけした肺癌発生率の RR は 1.36 [95% 信頼区間 (CI) : 1.07~1.73;  $p = 0.01$ ]、また、重みづけした肺癌死亡率の RR は 1.59 (95% CI : 1.13~2.23;  $p = 0.01$ ) であった。過去喫煙者を除く全てのサブグループで、肺癌の RR は 1.10 以上の推定値であった。
- 過剰肺癌発生率は、アルコール摂取の最高四分位 [RR : 1.99; 95% CI : 1.28~3.09; アルコール摂取の四分位間における RR の異質性の検定での p 値 : 0.01 (未調整の多重比較)]、大細胞の組織構造 [RR : 1.89; 95% CI : 1.09~3.26; 組織学的な分類区分間の異質性の検定での p 値 : 0.35] と関連のあることが示唆されたが、ベースライン時の血清  $\beta$ -カロテン濃度との関連性は示唆されなかった。
- CARET で  $\beta$ -カロテンとビタミン A の併用投与を受けた参加者では、化学予防的な有益性は存在せず、過剰な肺癌と死亡が認められた。
- 本研究から得られた結果は、フィンランドで 29,133 人の男性喫煙者を対象に行われた Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study における  $\beta$ -カロテンについての所見と一貫性の高いことが明らかになった。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

**Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 May 2;334(18):1145-9.**

- $\beta$ -カロテンを含有する野菜・果物を多く消費するヒトで癌や心血管疾患のリスクがいくらか低下することが観察研究で示唆され、また、妥当なメカニズムが初期の基礎研究で提案されている。長期間の大規模無作為化比較試験でこのような仮説を直接的に検証する必要があったため、我々は  $\beta$ -カロテンの補給試験を実施した。
- $\beta$ -カロテン (隔日で 50 mg) を投与する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験に米国の 40 歳から 84 歳までの男性医師 22,071 人が参加した。1982 年の試験開始時点で、参加者の 11% が現在喫煙者、39% が過去喫煙者であった。1995 年 12 月 31 日までに追跡不能となった参加者は 1% 未満で、また、 $\beta$ -カロテンの投与を受けた群における服薬遵守は 78% であった。
- 無作為に割り付けられた  $\beta$ -カロテン群の 11,036 人の医師とプラセボ群の 11,035 人の医師との間で、悪性新生物または心血管疾患の全般的発生率、全死亡率における初期あるいは後期の差異は事実上認められなかった。 $\beta$ -カロテン群で 1,273 人、プラセボ群で 1,293 人の男性に何らかの悪性新生物 (非黒色腫皮膚癌を除く) が認められた (相対危険度: 0.98, 95% 信頼区間: 0.91~1.06)。
- また、次の数値についても群間で有意差は認められなかった。肺癌の症例数 ( $\beta$ -カロテン群の 82 に対してプラセボ群の 88)、癌による死亡数 (386 に対して 380)、全死因の死亡数 (979 に対して 968)、心血管疾患による死亡数 (338 に対して 313)、心筋梗塞の患者数 (468 に対して 489)、卒中の患者数 (367 に対して 382)、前者三つのエンドポイントのうちいずれか一つを認める患者の数 (967 に対して 972)。現在喫煙者と過去喫煙者の間で、これらのエンドポイントのいずれにおいても初期あるいは後期に有意差は認められなかった。
- 健康男性を対象に行った本研究において、12 年間にわたる  $\beta$ -カロテン補給は、悪性新生物または心血管疾患の発生率、あるいは全死因死亡率に有益作用、有害作用のいずれももたらさないことが明らかになった。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

**Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 May 2;334(18):1150-5.**

- 肺癌と心血管疾患は米国における主要死因である。カロテノイドとレチノイドはこれらの病気を予防する可能性のある物質であることが提案されている。我々は、合計 18,314 人の喫煙者、過去喫煙者、アスベスト曝露労働者を対象に一次予防に関する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial を実施した。
- 1日 30 mg の  $\beta$ -カロテン、パルミチン酸レチノールの形で供される 25,000 IU のレチノール（ビタミン A）の組合せが主要エンドポイントである肺癌発生率に及ぼす影響をプラセボのそれと比較した。
- 73,135 人・年の追跡期間中（平均追跡期間 4.0 年）、合計で 388 の症例が新たに肺癌と診断された。プラセボ投与群と比較した実薬投与群の肺癌の相対リスクは 1.28 であった（95%信頼区間: 1.04~1.57;  $p=0.02$ ）。他の種類の癌のリスクにおいて統計上の有意差は認められなかった。実薬投与群における全死因による死亡の相対リスクは 1.17（95%信頼区間: 1.03~1.33）、肺癌による死亡の相対リスクは 1.46（95%信頼区間: 1.07~2.00）、心血管疾患による死亡の相対リスクは 1.26（95%信頼区間: 0.99~1.61）であった。これらの所見に基づいて、本研究は当初の予定より 21 ヶ月早く中止となり、追跡調査が 5 年間続けられた。
- 平均 4 年間の補給後、 $\beta$ -カロテンとビタミン A の組合せは、喫煙者とアスベスト曝露労働者における肺癌発生率と肺癌、心血管疾患、全死因による死亡リスクに有益性をもたらさず、有害作用を及ぼす可能性のあることが明らかになった。

Key ingredients: retinol,  $\beta$ -carotene

1994

**The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.**

- 血清中のビタミン E（ $\alpha$ -トコフェロール）と  $\beta$ -カロテンの高濃度に加え、カロテノイド豊富な野菜・果物の高摂取は肺癌リスク低下と関連のあることが疫学的証拠から示唆されている。 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -カロテン、あるいはそれら両方の連日補給が肺癌と他の癌の発生を減少させるか評価するために、一次予防に関する無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。
- フィンランド南西部に居住する 50 歳から 69 歳までの男性喫煙者 29,133 人を次の 4 種類の投与を受ける群のうちの一つに割り付けた。すなわち、 $\alpha$ -トコフェロール単独（50 mg/日）、 $\beta$ -カロテン単独（20 mg/日）、 $\alpha$ -トコフェロールと  $\beta$ -カロテンの両方、あるいはプラセボである。追跡調査は、5 年から 8 年間継続して行った。
- 試験期間中に新たに診断された 876 の肺癌症例のうち、 $\alpha$ -トコフェロールの投与を受けた男性では発生の減少は認められなかった（ $\alpha$ -トコフェロールの投与を受けなかった男性と比較した発生率の変化: -2%、95%信頼区間: -14%~12%）。予想に反して、 $\beta$ -カロテンの投与を受けた男性における肺癌発生率は、 $\beta$ -カロテンの投与を受けなかった男性より高いことが明らかになった（発生率の変化: 18%、95%信頼区間: 3%~36%）。肺癌発生率に関して、 $\alpha$ -トコフェロールと  $\beta$ -カロテンとの間に相互作用を示す証拠は認められなかった。
- $\alpha$ -トコフェロールの投与を受けた男性で診断された前立腺癌症例の数は、 $\alpha$ -トコフェロールの投与を受けなかった男性の場合より少ないことが明らかになった。 $\beta$ -カロテンは、肺癌以外の癌の発生に影響を殆どあるいは全く及ぼさないことが明らかになった。 $\alpha$ -トコフェロールは、その投与を受けた男性で出血性卒中による死亡が投与を受けなかった男性よりも多かったが、全死亡に明らかな影響は及ぼさなかった。
- $\beta$ -カロテンの投与を受けた男性における全死亡は、投与を受けなかった男性よりも 8% 高く（95%信頼区間: 1%~16%）、主として肺癌と虚血性心疾患による死亡が多いことが明らかになった。
- $\alpha$ -トコフェロールあるいは  $\beta$ -カロテンの食事性栄養補給後 5 年から 8 年間の肺癌発生率に減少は認められなかった。事実上、本研究はこのような補給が有益作用ばかりでなく有害作用も実際に及ぼす可能性のあることを提起している。

Key ingredients:  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene

1993

**Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst. 1993 Sep 15;85(18):1483-92.**

- 野菜・果物を豊富に含む食事は食道癌、胃癌をはじめとする何種類かの癌のリスク低減と関連のあることが疫学的証拠によって示されている。これらの食品に含まれるビタミンやミネラルが癌のリスク低減に寄与している可能性がある。
- 中国の林県（リンシャン）の住民は食道/胃噴門癌の発生率が世界で最も高い集団の一つであり、何種類かの微量栄養素の摂取量が遺伝的に少ないとされている。我々は特定の食事性ビタミン・ミネラルの補給がリンシャンにおける癌による死亡率あるいは癌の発生率を低下させるか、他の疾病による死亡率と同様に明らかにしようとした。
- 1985 年に 40 歳から 69 歳までの参加者をリンシャンの 4 つの集落から募った。1986 年 3 月から 1991 年 5 月までの間、ビタミン・ミネラルの補給を連日受けた参加者のうち 29,584 人に死亡あるいは癌の発生が認められた。
- 被験者を無作為に各介入群に割り付け、4 種類の栄養素の組合せが及ぼす影響について試験を行った。それらの組合せは、(A) レチノールと亜鉛、(B) リボフラビンとナイアシン、(C) ビタミン C とモリブデン、そして (D)  $\beta$ -カロテン、ビタミン E、セレンウムである。投与量は USRDA と同等から倍量までの範囲とした。
- 介入期間中、試験参加者のうち合計で 2,127 人の死亡が確認された。癌が第一の死因で、死亡全体の 32% が食道癌あるいは胃癌、次いで 25% が脳血管疾患によるものであった。
- $\beta$ -カロテン、ビタミン E、セレンウムの補給を受けた参加者で総死亡率が有意に低いことが明らかになった [相対危険度 (RR) : 0.91 ; 95%信頼区間 (CI) : 0.84~0.99 ;  $p = 0.03$ ]。死亡率低下は、主として癌罹患率の低下によるものであった (RR : 0.87 ; 95% CI : 0.75~1.00)。なかでも胃癌が顕著で (RR : 0.79 ; 95% CI : 0.64~0.99)、リスク低下はこれらのビタミン・ミネラルの補給開始後およそ 1~2 年で現れ始めた。
- 全死因死亡率に及ぼす有意な作用は、レチノールと亜鉛、リボフラビンとナイアシン、あるいはビタミン C とモリブデンの補給では認められなかった。1,298 例に基づいた癌の発生パターンは、概して癌による死亡のパターンに類似していた。
- リンシャンの成人に対するビタミン・ミネラル補給のなかでも、とりわけ  $\beta$ -カロテン、ビタミン E、セレンウムの組合せは同母集団における癌リスク低下に有効となる可能性が得られた所見から示唆される。
- 今回の結果だけでは確定的とはならないが、前途有望な所見によって、微量栄養素の補給がもたらし得る有益性を明確化するためのさらなる研究が促されることであろう。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, vitamin E, selenium

## 上部消化管の癌 Upper gastrointestinal cancer

2013

Ge XX, Xing MY, Yu LF, Shen P. Carotenoid intake and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(3):1911-8.

- カロテノイド摂取と食道癌リスクの関連性を評価するためにメタ分析を実施した。PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CNKI 及び CBM (2012年5月6日更新まで)を用いた系統的検索により、選択基準を満たした論文が10報特定され、食道癌症例が1,958、対照例が4,529となった。
- $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン及びゼアキサンチンの高摂取に食道癌のリスク低下が認められ、合併オッズ比はそれぞれ、0.58 (95% CI: 0.44~0.77)、0.81 (95% CI: 0.70~0.94)、0.75 (95% CI: 0.64~0.86)、0.80 (95% CI: 0.66~0.97)、0.71 (95% CI: 0.59~0.87)であった。
- $\beta$ -カロテンは、欧州と北米で実施された研究で食道腺癌に対して防御作用のあることがサブグループ解析から明らかになった。 $\alpha$ -カロテン、リコペン及び  $\beta$ -クリプトキサンチンでは、食道扁平上皮癌に対する防御が認められた。
- 本メタ分析から、カロテノイド ( $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン)の高摂取は食道癌のリスク低下と関連のあることが示唆された。異なるタイプの食道癌のリスクに関連したカロテノイドの可能な防御機構を一層明確にするために、大規模サンプルを用いた試験でさらなる検討を行う必要がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

Jiao L, Kramer JR, Rugge M, Parente P, Verstovsek G, Alsarraj A, El-Serag HB. Dietary intake of vegetables, folate, and antioxidants and the risk of Barrett's esophagus. *Cancer Causes Control.* 2013 May;24(5):1005-14. doi: 10.1007/s10552-013-0175-3.

- 食事はバレット食道 (BE) の潜在的に修正可能なリスクファクターの一つである。我々は、野菜・果物の摂取と BE のリスクとの関連性について検討を行った。
- 米国にある単一の在郷軍人病院 (VA Medical Center) で、2008年から2011年までに内視鏡検査を受けた1,859人の参加者から試験被検者を特定した。前年の食事摂取内容について、自記式 Block 食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて導き出した。BE のオッズ比 (OR) 及び 95%信頼区間 (CI) の推定には、ロジスティック回帰モデルを用いた。
- 合計で明らかな BE を認める症例 151 例及び対照例の 777 例が FFQ を終了した。アスピリン又はプロトンポンプ阻害薬の使用有無、胃食道逆流疾患症状、及び身体活動を含む複数の交絡因子を調整し、摂取量の最高三分位を最低三分位と比較した時の OR (95% CI) は、濃緑色野菜で 0.46 (0.26~0.81)、豆果類で 0.52 (0.30~0.90)、総食物繊維で 0.50 (0.28~0.90)、イソフラボンで 0.45 (0.25~0.81)、総葉酸で 0.52 (0.30~0.67)、ルテインで 0.45 (0.26~0.79) であった。濃緑色野菜との関連は、ルテイン、総食物繊維及び総葉酸について調整を行った後に弱まった (OR=0.82; 95% CI: 0.30~2.22)。
- 濃緑色野菜の高摂取は、退役軍人母集団における BE のリスク低下と関連のあることが明らかになった。このような逆関連には、ルテイン、食物繊維及び葉酸が一部介在している可能性がある。ルテイン、総葉酸又はイソフラボンの摂取と BE リスクの間の関連について新たに得られたこのような所見はさらなる確認を要する。

Key ingredients: lutein, folate, isoflavones

2008

Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Miura T, Ye W, Tsugane S; for the JPHC Study Group. Plasma levels of carotenoids, retinol, and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: A nested case-control study. *Carcinogenesis.* 2008 May;29(5):1042-8.

- 野菜・果物は、カロテノイドによく代表される抗酸化剤の効果によって、癌のような病気に対して防御作用を及ぼすことが示唆されている。カロテノイド、レチノール、トコフェロールが、既知のヘリコバクター・ピロリ感染状態にある日本人を対象とした大規模ネステッドケースコントロール研究で発生した胃癌に及ぼす影響を調査した。
- ベースライン時のアンケートに答え、1990年から1995年までに血液サンプルを提供した Japan Public Health Center-based Prospective Study の参加者のうち 40歳から69歳までの合計 36,745人について、2004年まで追跡調査を行った。
- 511人の胃癌症例と対応する511人の対照における血漿カロテノイド濃度を HPLC で測定した。オッズ比 (OR) とその 95%信頼区間 (CI) は、条件付ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。
- 血漿  $\beta$ -カロテン濃度は胃癌リスクと逆相関が認められた (最低四分位と比較した第2四分位の OR: 0.63, 95% CI: 0.31~0.75; 第3四分位の OR: 0.48, 95% CI: 0.31~0.75; 第4四分位の OR: 0.46, 95% CI: 0.28~0.75;  $p < 0.01$ )。  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンについては男性で明らかな逆相関が認められたが (それぞれ、 $p < 0.04$ ,  $p < 0.01$ )、女性では認められず、血漿濃度は男性と比較して相対的に高かった。ルテイン・ゼアキサンチン、リコペン、レチノール、 $\alpha$ -、 $\gamma$ -トコフェロールと胃癌リスクの間に統計上有意な関連性は認められなかった。
- $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの血漿濃度が低い参加者で胃癌のリスクがより高まることが今回の所見から示唆される。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

2007

Larsson SC, Bergkvist L, Naslund I, Rutegard J, Wolk A. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb;85(2):497-503.

- ビタミン A は、細胞の増殖と分化を調節する重要な役割によって、胃発癌に影響を及ぼしている可能性がある。しかしながら、胃癌リスクに関してビタミン A、レチノール (ビタミン A の予備形成体)、プロビタミン A カロテノイドを調査した疫学データからは一貫した結果が得られていない。ビタミン A、レチノール及び特定のカロテノイドの摂取と胃癌リスクの関連について、スウェーデンの成人を対象とした人口ベースの前向きコホート研究で調査を行うのが本研究の目的である。
- 試験コホートは、1997年に食物摂取頻度調査を終えた45歳から83歳までのスウェーデンの成人 82,002人から構成されていた。参加者は2005年6月まで追跡調査を受けた。
- 平均7.2年の追跡期間中、胃癌の発症症例が139例認められた。食品 (食事由来) 単独及び食品とサプリメントの組合せ (総摂取量) によるビタミン A とレチノールの高摂取、並びに  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの高摂取が胃癌のリスク低下と関連を示した。摂取量の最低四分位に対する最高四分位の多変量調整相対危険度は、総ビタミン A で 0.53 (95% CI: 0.32~0.89;  $p=0.02$ )、総レチノールで 0.56 (95% CI: 0.33~0.95;  $p=0.05$ )、 $\alpha$ -カロテンで 0.50 (95% CI: 0.30~0.83;  $p=0.03$ )、 $\beta$ -カロテンで 0.55 (95% CI: 0.32~0.94;  $p=0.07$ ) であった。 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチンあるいはリコペンの摂取については、有意な関連は認められなかった。
- ビタミン A、レチノール、プロビタミン A カロテノイドの高摂取には胃癌リスクを低下させる可能性がある。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, retinol, vitamin A

Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Joshipura K. Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer.* 2007 Mar 1;120(5):970-7.

- ビタミン A、E、C とカロテノイドが口腔前癌病変 (OPL) と口腔癌のリスクを低下させることを症例対照研究が示しているが、臨床研究では  $\beta$ -カロテンの保護効果を

見出すことができず、またビタミン E にリスクを上昇させる可能性のあることが示唆されている。

- 著者らは、ビタミン A、E、C、カロテノイドの摂取量と OPL 発症率の間の関連について前向きに評価を行った。参加者は Health Professionals Follow-up Study における 42,340 人の男性で、サプリメントの使用状況と 2~4 年毎に食物摂取頻度調査が行われた食事内容に関する情報を提供済みである。
- 医療記録による見直しにより 1986 年から 2002 年の間に 207 の OPL 事象を臨床的あるいは組織病理学的に認めた。OPL の多変量調整相対危険度 (RR) を比例ハザードモデルを用いて算出した。
- ビタミン A、C あるいはカロテノイドの総摂取量は OPL リスクとの有意な関連が見出されなかった。食事由来のビタミン C はリスク低下と有意な関連を示したが (最低五分位に対する最高五分位の RR=0.52; 95% CI: 0.31~0.85; p=0.04)、補給されたビタミン C との関連は認められなかった。β-クリプトキサンチンと α-カロテンの摂取量とは明らかな逆の関連が認められた。β-カロテン、リコペンあるいはルテイン・ゼアキサンチンとの関係は認められなかった。
- ビタミン E は、特に現在喫煙者 (最低五分位に対する最高五分位の RR=1.86; 95% CI: 1.06~3.19)、サプリメントによる摂取 (現在喫煙者でサプリメントの用量が最低三分位に対する最高三分位の RR: 3.07; 95% CI: 1.28~7.34; p=0.01) でリスク上昇との関連が認められた。
- 現在喫煙者では、β-カロテンもリスクを上昇させた。サプリメントではなく、食事に由来するビタミン C が OPL のリスク低下と関連していた。現在喫煙者におけるビタミン E あるいは β-カロテンの高摂取で観測されたリスク上昇はさらに調査する必要があるであろう。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin, vitamin E, vitamin C

## 2004

**Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Qu YH, Chu XD, Yu MC. Prediagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Nov;13(11 Pt 1):1772-80.**

- 特定のカロテノイドあるいはビタミンの血中濃度と胃癌に関するデータはごく僅かしか存在しない。β-カロテン以外のカロテノイドの診断前の血清濃度と、とりわけ非西洋諸国の人口集団における胃癌リスクとの関係については殆ど知られていない。中国上海市に居住する 18,244 人の中高齢男性からなるコホート内の症例 191 例と整合対照被験者 570 例を対象に、12 年の追跡期間中、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン・ゼアキサンチン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロール、ビタミン C の診断前の血清中濃度を測定した。
- α-カロテン、β-カロテン、リコペンの血清濃度の高値が胃癌発生リスク低下と有意な関連を示し (p≤0.05)、α-カロテン、β-カロテン、リコペンの最高四分位数を最低四分位数と比較したオッズ比はそれぞれ、0.38 (95%信頼区間: 0.13~1.11)、0.54 (0.32~0.89)、0.55 (0.30~1.00) であった。ビタミン C の血清濃度上昇は、喫煙歴なし、あるいは 1 日のアルコール消費が 3 drinks 以下と回答した男性において胃癌リスク低下と有意な関連を示し (p=0.02)、第 2、第 3、第 4 四分位数を最低四分位数と比較したオッズ比はそれぞれ、0.69 (0.28~1.70)、0.36 (0.14~0.94)、0.39 (0.15~0.98) であった。血清中の β-クリプトキサンチン、ルテイン・ゼアキサンチン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールの濃度と胃癌リスクとの間に統計的有意差は認められなかった。
- 本研究は、食事性のカロテン類、リコペン、ビタミン C がヒトの胃癌に対して化学予防剤となる可能性があることを示唆している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, vitamin C

## 2000

**De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary carotenoids and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. Eur J Cancer Prev. 2000 Oct;9(5):329-34.**

- ウルグアイにおいて食事が胃癌に果たす役割を調べるために、1997 年から 1999 年までに 120 の胃癌の症例を組織学的に確認し、年齢、性別、住居、都市あるいは地方の生活状況について 360 人の対照とマッチングした。主要な交絡因子を調整した後、胃癌の発生に果たすカロテノイドの役割に注目して調査を行った。
- ビタミン A、α-カロテン、リコペンが胃癌と強い逆の関係にあることが結果から明らかになった (α-カロテン高摂取における胃癌の OR: 0.34; 95% CI: 0.17~0.65)。α-カロテンとビタミン C の高摂取を組み合わせても、胃癌のリスク低下と強い関連が認められた (OR: 0.11; 95% CI: 0.03~0.36)。また、リコペンの高摂取は、野菜の摂取と関連した胃癌のリスク低下の大部分を説明していることが示唆されたのに対し、このような効果は果物の摂取では認められなかった。

Key ingredients: α-carotene, lycopene, vitamin A, vitamin C

## 1997

**Nomura AM, Ziegler RG, Stemmermann GN, Chyou PH, Craft NE. Serum micronutrients and upper aerodigestive tract cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 Jun;6(6):407-12.**

- 野菜・果物は上気道及び上部消化管の癌から防護することを食事に関する多数の研究が明らかにしている。β-カロテンと他の特定のカロテノイドの役割を評価するために、1971 年から 1975 年までに調査を行った 6,832 人の日系アメリカ人を対象にコホート内症例対照研究を行った。
- 20 年のサーベイランス期間中に、同コホートで 28 例の食道癌、23 例の喉頭癌、16 例の口腔・咽頭癌が確認された。69 の症例とマッチングした対照は 138 人であった。ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、リコペン、α-カロテン、β-カロテン、レチノール、パルミチン酸レチノール、α-、δ-、γ-トコフェロールの血清濃度を測定するために液体クロマトグラフィー法を用いた。
- 喫煙とアルコール摂取について調整した後、α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、総カロテノイド、γ-トコフェロールの濃度は、対照と比べて上気道及び上部消化管の癌を有する 69 人の患者で有意に低いことが明らかになった。
- 血清濃度の三分位数によるリスクの傾向は、これら 5 種類の微量栄養素で有意であった。これらの有意な傾向は、個別の 3 種類のカロテノイドと総カロテノイドを測定するために静脈切開してから 10 年以上経って診断された症例で持続した。
- 最も高い三分位のオッズ比は、α-カロテンで 0.19 (95% CI: 0.05~0.75)、β-カロテンで 0.10 (0.02~0.46)、β-クリプトキサンチンで 0.25 (0.06~1.04)、総カロテノイドで 0.22 (0.05~0.88) であった。症例を食道癌、喉頭癌、口腔・咽頭癌に分類すると、α-カロテンと β-カロテンの両方が一貫して各部位におけるリスク減少と強く関連していることが明らかになった。
- α-カロテンと β-カロテンを含む他のカロテノイドは、上気道及び上部消化管の癌の病因に関与している可能性のあることがこれらの所見から示唆される。

Key ingredients: total carotenoids, α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin, γ-tocopherol

## 下部消化管の癌 Lower gastrointestinal cancer

### 2014

**Okuyama Y, Ozasa K, Oki K, Nishino H, Fujimoto S, Watanabe Y. Inverse associations between serum concentrations of zeaxanthin and other carotenoids and colorectal neoplasm in Japanese. Int J Clin Oncol. 2014 Feb;19(1):87-97. doi: 10.1007/s10147-013-0520-2.**

- 本研究の目的は、日本人における血清カロテノイド濃度と大腸ポリープ・癌の有無との関連性について横断的に検討することにある。2001 年から 2002 年までの間に大腸内視鏡検査を受けた被験者 893 人から血清サンプル及びライフスタイル因子に関する情報を入手した。6 種類のカロテノイドの血清濃度について、ポリープの

ある患者、癌のある患者及び対照被験者の間で比較を行った。

- 男性では、年齢、体格指数、血清コレステロール、喫煙状況、アルコール摂取について調整した後、血清ゼアキサンチン濃度の高値がポリープ及び癌の発生率減少と関連を示した [それぞれ、オッズ比 (OR) = 0.48、95%信頼区間 (CI) : 0.27~0.87 ; OR = 0.35、95% CI : 0.12~1.06] 。女子では、ゼアキサンチン、ルテイン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンが癌発生と有意な逆の関連を示した (それぞれ、OR = 0.25、95% CI : 0.07~0.82 ; OR = 0.30、95% CI : 0.10~0.94 ; OR = 0.30、95% CI : 0.10~0.90 ; OR = 0.27、95% CI : 0.09~0.85) 。
- これらの関連は、男性における緑黄色野菜、ニンジン・カボチャ及び果物の摂取とポリープ発生との逆の関連を示す所見と一致した (それぞれ、OR = 0.44、95% CI : 0.23~0.84 ; OR = 0.46、95% CI : 0.25~0.86 ; OR = 0.53、95% CI : 0.30~0.94)。また、女性では、ニンジン・カボチャ、豆科植物及び海藻の摂取と癌発生との間に逆の関連が認められた (それぞれ、OR = 0.30、95% CI : 0.09~0.99 ; OR = 0.14、95% CI : 0.04~0.44 ; OR = 0.23、95% CI : 0.07~0.75) 。
- これらの結果は、緑黄色野菜及び果物に含まれるカロテノイドが日本人の大腸腫瘍に及ぼす防御作用をさらに裏づけている。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein, zeaxanthin

## 2013

**Jung S, Wu K, Giovannucci E, Spiegelman D, Willett WC, Smith-Warner SA. Carotenoid intake and risk of colorectal adenomas in a cohort of male health professionals. *Cancer Causes Control*. 2013 Apr;24(4):705-17. doi: 10.1007/s10552-013-0151-y.**

- カロテノイドはその抗酸化特性とプロビタミン A 特性により発癌を防止するという仮説が立てられている。特定のカロテノイドの摂取と結腸直腸腺腫のリスクとの間の関連性について検討を行った。
- Health Professionals Follow-up Study で、1986年から2006年までの間に下部消化管内視鏡検査を受診したことを報告した29,363人のうち、3,997例に結腸直腸腺腫が確認された。参加者は4年に一度、食物摂取頻度調査票への回答を済ませた。それにより、食事に関する情報が累進的に更新された。全体及び解剖部位毎の結腸直腸腺腫のリスク、病期、喫煙状況並びにアルコール消費とカロテノイド摂取との関連性について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて調査した。
- 総  $\beta$ -カロテン、食事性  $\beta$ -カロテン、リコペン及びルテイン・ゼアキサンチンの摂取、並びに総カロテノイドスコアが結腸直腸腺腫のリスクと逆の関連にあることが明らかになった。摂取量の最高五分位を最低五分位と比較したオッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれ、総  $\beta$ -カロテンで0.78 (0.69~0.88)、食事性  $\beta$ -カロテンで0.72 (0.64~0.81)、リコペンで0.83 (0.74~0.93)、ルテイン・ゼアキサンチンで0.86 (0.76~0.96)、総カロテノイドスコアで0.87 (0.77~0.97) であった。 $\alpha$ -カロテン及び  $\beta$ -クリプトキサンチンの摂取量との関連性は null であった。
- 各カロテノイドの摂取と解剖部位毎の結腸直腸腺腫リスク又は病期との間の関連性には有意差は認められなかった ( $p > 0.10$ )。腺腫リスクと総  $\beta$ -カロテン、食事性  $\beta$ -カロテン、リコペン及びルテイン・ゼアキサンチンの摂取量、並びに総カロテノイドスコアで認められた逆の関連性は、喫煙状況及びアルコール消費により変化することはなかった。
- 本研究により、カロテノイド類に富む食事が結腸直腸腺腫のリスク低下と関連のあることが明らかになった。

Key ingredients: carotenoids,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein/zeaxanthin

## 2012

**Kabat GC, Kim MY, Sarto GE, Shikany JM, Rohan TE. Repeated measurements of serum carotenoid, retinol and tocopherol levels in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Eur J Clin Nutr*. 2012 May;66(5):549-54. doi: 10.1038/ejcn.2011.207.**

- 血清中の抗酸化物質の濃度と大腸癌のリスクとの関係を調査する過去のコホート研究では、単回測定 (ベースライン時) のみが用いられてきた。本研究では、8種類の抗酸化栄養素の血清中濃度と大腸癌リスクの関連について反復測定を用いて評価を行った。
- 追跡期間中に反復測定したレチノール、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン+ゼアキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロールの血清濃度を含む Women's Health Initiative に参加した女性のサブサンプルのデータを解析対象とした。ハザード比 (HR) と95%信頼区間 (CI) の推定にはコックス比例ハザードモデルを用いた。
- ベースライン時の血清中抗酸化物質の濃度を測定した5,477人の女性のうち、中央値が12年の追跡期間中に大腸癌の発症例が88例認められた。ベースライン時に測定した血清中の抗酸化物質は概して大腸癌リスクとの関連性を示さなかったが、 $\beta$ -カロテンは単独で結腸癌との非有意な逆相関関係を示した。
- さらに、 $\beta$ -カロテンについて反復測定を行ったところ、全測定値の平均が大腸癌、結腸癌両方のリスクと逆の相関関係にあることが明らかになった。その時の最低三分位に対する最高三分位のHRはそれぞれ0.54、0.47、また、95% CIはそれぞれ0.31~0.96、0.25~0.88であった。この反復測定による解析で他の抗酸化栄養素との関連性は認められなかった。
- 本研究において、ベースライン時の抗酸化栄養素濃度は大腸癌あるいは結腸癌のリスクと関連が認められなかったが、反復測定を用いることによって、相対的に高い  $\beta$ -カロテンの血清中濃度 (全測定値の平均) が閉経後女性における結腸、大腸癌のリスクと逆の関係にあることが明らかになった。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

## 2009

**Chaiter Y, Gruber SB, Ben-Amotz A, Almog R, Rennert HS, Fischler R, Rozen G, Rennert G. Smoking attenuates the negative association between carotenoids consumption and colorectal cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2009 Oct;20(8):1327-38.**

- 野菜・果物の消費、身体活動、肥満、カロリー摂取は全て、結腸直腸癌 (CRC) のリスクと強く関係していることが明らかにされている。喫煙という背景におけるCRCリスクと野菜・果物に由来する食事性カロテノイド摂取との関連性について、栄養学的に多様な母集団を対象に調査を行った。
- 本研究では、北イスラエルの集団ベース研究から年齢、性別、居住地で対応させた1,817組の症例・対照ペアを調査対象とした。データは食物摂取頻度調査票を用いて収集した。個々のカロテノイド異性体の摂取量はイスラエルの食品成分データベースを用いて算出した。オッズ比 (OR) は既知の危険因子について調整した条件付ロジスティック回帰モデルを用いて計算した。
- 9-cis-beta-carotene (OR: 0.35; 0.26~0.47)、all-trans-beta-carotene (OR: 0.58; 0.44~0.76)、cis-beta-cryptoxanthin (OR: 0.67; 0.50~0.90)、all-trans-zeaxanthin (OR: 0.64; 0.48~0.86)、ルテイン (OR: 0.74; 0.57~0.96) の消費と強い逆の相関関係が認められた。リコペン (OR: 2.22; 1.71~2.89) とall-trans-beta-cryptoxanthin (OR: 2.01; 1.48~2.73) はCRCのリスク上昇と関連していた。非喫煙者で認められたCRCと殆ど全てのカロテノイドとの逆相関関係は、有意な相互作用項によって過去及び現在喫煙者で大きく減弱あるいは逆転することが明らかになった。殆どの食事性カロテノイドの消費はCRCのリスク低下と強い関連を示したが、喫煙がCRC発生で観察されたこの保護効果を有意に減弱あるいは逆転することが明らかになった。
- 喫煙は野菜・果物の高摂取がもたらす潜在的な健康増進効果を妨げることを喫煙者に忠告するべきであろう。

Key ingredients: 9-cis-beta-caroten, all-trans-beta-carotene, lycopene, lutein, cis-beta-cryptoxanthin, all-trans-beta-cryptoxanthin

**Park SY, Nomura AM, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Carotenoid intake and colorectal cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *J Epidemiol*. 2009;19(2):63-71.**



- 結腸直腸癌に対する野菜・果物の防御効果が多くの疫学調査によって裏づけられており、これらの食品から頻繁に見出されるカロテノイドが多発する癌の予防に一定の役割を担っていることが示唆されている。個々のカロテノイドあるいは総カロテノイドの摂取と結腸直腸癌リスクとの間の関連性を検討するために、Multiethnic Cohort Study から得られた前向き試験のデータの解析を行った。
- 本解析には、1993年から1996年までに定量的食物摂取頻度調査を終えた男性 85,898 人、女性 105,106 人が対象となった。参加者は、コホート登録時に 45 歳から 75 歳までのアフリカ系アメリカ人、先住ハワイ人、日系アメリカ人、ラテン系アメリカ人、白人であった。
- 平均 8.2 年間の追跡調査の後、男性、女性でそれぞれ 1,292 例、1,086 例の結腸直腸癌症例が確認された。結腸直腸癌の相対危険度を推定するためにコックスの比例ハザードモデルを用いた。
- 男性で軽度の防御効果が明らかになった β-クリプトキサンチンを除いて、男女いずれかにおける個々のカロテノイドあるいは総カロテノイドの摂取と結腸直腸癌リスクとの間に有意な関連は認められなかった。結腸癌と直腸癌を個別に調査した場合、男性でリコペン摂取が直腸癌のリスク上昇と関連していることが明らかになった。男性の現在喫煙者における総 β-カロテンでリスク低下が認められたが、喫煙状況との相互作用に関する検査では有意でないことが明らかになった。人種及び性別の各群における関連性は認められなかった。
- 全体として、本研究から得られた所見はカロテノイド摂取と結腸直腸癌との間の関連性を裏づけてはいないが、サブグループ解析では幾つかの関連が認められた。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

## 2007

**Mannisto S, Yaun SS, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, van den Brandt PA, Buring JE, Cerhan JR, Colditz GA, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci E, Goldbohm RA, Harnack L, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Schatzkin A, Virtamo J, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. Am J Epidemiol. 2007 Feb 1;165(3):246-55.**

- 食事性カロテノイドは上皮癌に対して防御するという仮説が立てられている。北米及びヨーロッパで実施された 11 のコホート研究から得られた主要なデータを用いて、特定のカロテノイド (α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、ルテイン+ゼアキサンチン、リコペン) の摂取と結腸直腸癌との間の関連性について分析を行った。
- カロテノイドの摂取量は各研究のベースライン時に行った食物摂取頻度調査から推定した。1980 年から 2003 年までの 6~20 年間に、参加者 702,647 人のうち結腸直腸癌と診断された発症例は 7,885 例であった。
- 研究に特異的な多変量調整相対危険度を算出し、変量効果モデルを用いてそれらを統合した。全般的には、特定のカロテノイドの摂取は結腸直腸癌のリスクと関連がなかった。摂取量が最も高い五分位を最も低い五分位と比較した結腸直腸癌のプールした多変量調整相対危険度は、ルテイン+ゼアキサンチンの 0.92 からリコペンの 1.04 の範囲まで及んだ。すなわち、ルテイン+ゼアキサンチンの摂取量だけが統計的に有意な結果のボーダーラインであった (95%信頼区間: 0.84~1.00)。
- 全研究を通じて、男女、結腸癌、直腸癌についてほぼ同様の関連が観測された。プールされたこれらのデータは、カロテノイドが結腸直腸癌の病因において重要な役割を果たしていることは示唆していなかった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2004

**Steck-Scott S, Forman MR, Sowell A, Borkowf CB, Albert PS, Slattery M, Brewer B, Caan B, Paskett E, Iber F, Kikendall W, Marshall J, Shike M, Weissfeld J, Snyder K, Schatzkin A, Lanza E. Carotenoids, vitamin A and risk of adenomatous polyp recurrence in the polyp prevention trial. Int J Cancer. 2004 Nov 1;112(2):295-305.**

- β-カロテンの補給が非喫煙者における腺腫性ポリープの再発に対して予防効果のあることがある試験で報告されている。低脂肪で食物繊維と野菜・果物を豊富に含む食事を用いた介入試験の Polyp Prevention Trial に参加した 834 人からなるサブコホートを対象に、血清・食事性カロテノイド及びビタミン A と腺腫性ポリープ再発の関係について検討を行った。
- ポリープ再発の多変量オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) をベースライン時あるいは試験開始後 3 年間におけるカロテノイドとビタミン A の共変量調整後の平均値から得た。
- ベースライン時における α-カロテン濃度の最低 4 分位と比較して、最高 4 分位における多発性ポリープ再発の OR は 0.55 (95% CI : 0.30~0.99) であった、また右側のポリープ再発の OR は 0.60 (95% CI : 0.37~0.95) であった。食品 (及びサプリメントの使用有り無し) に由来する α-カロテンとビタミン A のベースライン時における摂取量は、いずれのポリープ再発とも逆の関連を示した [線形傾向の p 値 = 0.03 (α-カロテン摂取) ; p = 0.004 と 0.007 (ビタミン A 摂取)]。
- β-カロテンの平均濃度の最低 4 分位と比較した最高 4 分位の多発性腺腫の OR は 0.40 (95% CI : 0.22~0.75) で、逆傾向を示した (p = 0.02)。平均化した α-カロテン濃度と右側ポリープ、α-カロテン摂取量といずれの (多発性、右側) ポリープの再発、β-カロテン摂取量と多発性腺腫再発、(サプリメントを含む) 食品由来のビタミン A と各評価項目において、リスクは逆の関係を示すことが明らかになった。
- 従って、α-カロテンとビタミン A は非喫煙者と非飲酒者におけるポリープ再発に対して保護作用を及ぼし、コンプライアンスの指標、あるいはリスク低減につながるもう一つの健康なライフスタイルの指標となる可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, vitamin A

## 2000

**Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. A case control study from the canton of Vaud, Switzerland. Eur J Cancer. 2000 Oct;36(16):2115-9.**

- 種々の微量栄養素の摂取と結腸直腸癌のリスクとの関連性について、1992 年から 1997 年まで、スイス、ボー州で実施された症例対照研究から得られたデータを用いて分析を行った。
- 症例の 223 人の被験者 [男性 142 人 (64%)、女性 81 人 (36%)、年齢中央値 63 歳] は、組織学的に結腸癌 (n = 119 ; 53%)、あるいは直腸癌 (n = 104 ; 47%) を認める患者であった。対照の 491 人の被験者 [男性 211 人 (43%)、女性 280 人 (57%)、年齢中央値 58 歳、範囲 27~74 歳] は、食事の長期変更とは関係のない広範囲にわたる急性、非腫瘍性病変により同じ大学病院に入院した患者であった。
- 食習慣について、妥当性を評価した食物摂取頻度調査票 (FFQ) を用いて調べた。年齢、性別、教育、喫煙、アルコール摂取、BMI、身体的活動、エネルギーと食物繊維の総摂取量についての許容量を求めた後にオッズ比 (OR) を得た。
- カルシウム、レチノール、葉酸、ビタミン D、E については、有意な関連性は認められなかった。結腸直腸癌リスクは、鉄摂取の指標と直接的な関連が [最も高い三分位についての OR : 2.43; 95%信頼区間 (CI) : 1.2~5.1]、ビタミン C と逆の関連が (OR : 0.45 ; 95% CI : 0.3~0.8)、総カロテノイドとは有意でない関連が (OR : 0.66 ; 95% CI : 0.4~1.1) 認められた。調査したカロテノイド類を個別に見た場合、α-、β-カロテン、ルテイン、ゼアキサンチンに逆の関連性が認められた。
- これらの所見は性別、年齢層を通じて首尾一貫しており、選択した微量栄養素が結腸直腸癌に好ましい効果を及ぼすという仮説を裏づけている。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, zeaxanthin, vitamin C, iron

**Narisawa T, Fukaura Y, Hasebe M, Ito M, Aizawa R, Murakoshi M, Uemura S, Khachik F, Nishino H. Inhibitory effects of natural carotenoids, alpha-carotene, beta-carotene, lycopene and lutein, on colonic aberrant crypt foci formation in rats. *Cancer Lett.* 1996 Oct 1;107(1):137-42.**

- ヒトの血液と組織に存在する 4 種類のカロテノイドが結腸における異常腺窩巢の形成を抑制する効果について、Sprague-Dawley ラットを対象に調査した。
- 第 1 週に 3 種類の異なる用量の N-methylnitrosourea を直腸内に投与した。第 2 週から第 5 週まで、用量を徐々に減らしながらカロテノイドを胃管栄養法により毎日摂取させた。
- 第 6 週に測定を行った結果、リコペン、ルテイン、 $\alpha$ -カロテン、パーム油カロテン ( $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、リコペンの混合物) は結腸の異常腺窩巢の発生を抑制したが、 $\beta$ -カロテンは抑制しないことが明らかになった。
- 低用量のリコペンとルテインに結腸癌を予防する可能性のあることが結果から示唆された。

Key ingredients: palm carotenes,  $\alpha$ -carotene, lycopene, lutein

## 肝臓癌 Liver cancer

2016

**Kataria Y, Deaton RJ, Enk E, Jin M, Petrauskaitė M, Dong L, Goldenberg JR, Cotler SJ, Jensen DM, van Breemen RB, Gann PH. Retinoid and carotenoid status in serum and liver among patients at high-risk for liver cancer. *BMC Gastroenterol.* 2016 Feb 29;16(1):30. doi: 10.1186/s12876-016-0432-5.**

- 全米で約 270 万人が慢性的な C 型肝炎 (HCV) に感染している。硬変を認める HCV 患者は、肝細胞癌 (HCC) の高リスクにある患者の最大グループを形成している。酸化ストレス増加が HCV 関連肝疾患進行の主要なメカニズムとみなされている。レチノイドおよびカロテノイドの抗酸化物質の欠乏が病状悪化における主要な修飾可能危険因子となっている可能性がある。
- 本研究の目的は、血清と肝組織のレチノイド・カロテノイド濃度における関係の検討、酸化ストレスと抗酸化状態の全身的尺度の間の関連性の定量化、およびレチノイドと星細胞活性化の関係の検討のために、HCV 患者の血清抗酸化レベルの鍵となる予測因子を同定することにある。
- 肝生検を受けた患者 (n=69) の空腹時血液、新鮮組織および新鮮尿を採取した。患者は自記式食事歴法質問票を記入した。健康人の血清と質問票に関するデータ (n=11)、公的な貯蔵施設および肝疾患のない患者から提供を受けた正常な肝組織 (n=11) も収集した。
- 尿中イソプロスタノールおよび血清・組織中レチノイドの濃度を UHPLC-MS-MS で測定した。 $\alpha$ SMA の免疫組織化学的検査を FFPE 切片について実施し、その後、デジタル画像解析により定量化した。尿中イソプロスタノール、 $\alpha$ SMA レベルおよびレチノイドの間の関連性についてスピアマンの相関係数を用いて評価した。疾患重症度別群間の差異を検査するためにノンパラメトリック検定を用いた。
- 線維化ステージの血清レチノール、リコペンおよび retinol-binding protein 4 (RBP4) 濃度の間に有意な逆の関連が認められた。血清 $\beta$ -カロテンとリコペンはそれぞれの組織中濃度と強力な関連を示した。線維化ステージ増加と共に組織中のパルミチン酸レチノールの弱い下降傾向が認められた。組織中のパルミチン酸レチノールは、肝星細胞活性化のマーカーである $\alpha$ SMA 発現と有意な逆相関を示した ( $r=-0.31$ ,  $p<0.02$ )。尿中イソプロスタノールレベルは血清レチノール、 $\beta$ -カロテンおよび RBP4 と逆相関を示した。
- 血清レチノール、 $\beta$ -カロテンおよび RBP4 の低下は初期 HCV と関連していることが明らかになった。レチノイドとカロテノイドのレベルは病気の進行に伴い低下し、この低下は病気の経過の初期に、線維化が明白になる前でさえ生じることを我々のデータは示唆している。酸化ストレスの尺度は線維化ステージ、および同時発生的な抗酸化物質欠乏と関連し、またビタミン A 損失は肝組織中の星細胞活性化を伴うと結論づけられる。

Key ingredients: retinol,  $\beta$ -carotene, lycopene

2009

**Liu CL, Huang YS, Hosokawa M, Miyashita K, Hu ML. Inhibition of proliferation of a hepatoma cell line by fucoxanthin in relation to cell cycle arrest and enhanced gap junctional intercellular communication. *Chem Biol Interact.* 2009 Dec 10;182(2-3):165-72.**

- フコキサンチンはワカメ (*Undaria pinnatifida*) に最も豊富に含まれているカロテノイドの一つで、*in vitro* で腫瘍増殖を抑制することが明らかにされている。しかしながら、フコキサンチンの抗癌作用の根底にあるメカニズムは不明である。
- 本研究で我々は、フコキサンチンにヒト肝癌細胞 (SK-HEP-1) の細胞周期停止を引き起こし、ギャップ結合細胞間コミュニケーション (GJIC) を促進する可能性があるという仮説を立てた。
- フコキサンチン (1~20  $\mu$ M) は 24 時間のインキュベーションで SK-HEP-1 の増殖を濃度依存的に強力に抑制する一方、マウス胎児性肝細胞 (BNL CL.2) の成長をインキュベーション 24 時間で促進し、48 時間では細胞増殖をごく僅かに遅延させることがデータから明らかになった。
- subG1 細胞の増加と DNA 鎖切断の誘発から明らかのように、SK-HEP-1 でフコキサンチンは G0G1 期の細胞周期を停止し、細胞のアポトーシスを引き起こした。Scrape loading dye transfer 法の使用により、フコキサンチンは BNL CL.2 に影響を及ぼすことなく SK-HEP-1 の GJIC を顕著に促進することが明らかになった。
- フコキサンチンはまた、SK-HEP-1 のコネクシン 43 (Cx43) と 32 (Cx32) のタンパク質と mRNA 発現を顕著に増大した。さらにフコキサンチンは、SK-HEP-1 の細胞内カルシウム濃度を顕著に上昇させることも明らかになった。
- 従って、フコキサンチンは SK-HEP-1 に対して特異的に顕著な抗増殖作用を及ぼし、その作用は SK-HEP-1 の GJIC を促進する Cx32、43 のアップレギュレーションと関連がある。
- フコキサンチンによって促進された GJIC は、それによって細胞周期停止とアポトーシスを引き起こす細胞内カルシウム濃度上昇に関連している可能性が示唆される。

Key ingredient: fucoxanthin

1992

**Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, Takayasu J, Hasegawa T, Tokuda H, Iwashima A, Okuzumi J, Okabe H, Kitano H, et al. Potent preventive action of alpha-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by alpha-carotene than by beta-carotene. *Cancer Res.* 1992 Dec 1;52(23):6583-7.**

- $\beta$ -カロテンは緑黄色野菜に含まれる重要な癌予防物質と考えられているが、 $\alpha$ -カロテンのような他の種類のカロテノイドもまた、通常  $\beta$ -カロテンと共存し、ヒトの血液と組織中に見出されることから、抗癌作用に寄与している可能性がある。
- 本研究では、パーム油由来の天然  $\alpha$ -カロテンが雄 C3H/He マウスにおける自発性肝発癌に及ぼす抑制作用について、 $\beta$ -カロテンとの比較から検討を行った。
- マウス 1 匹当たりの平均肝癌細胞数は、対照群と比較して、 $\alpha$ -カロテン投与群 (0.05%の濃度の  $\alpha$ -カロテンを含有する飲料水を経口で自由摂取させた) で有意に減少した ( $p<0.001$ )。他方  $\beta$ -カロテンは、 $\alpha$ -カロテンと同じ用量で対照群との有意差は認められなかった。
- マウスの 2 段階肺発癌 (イニシエーター: 4-nitroquinoline 1-oxide; プロモーター: グリセロール) に対する  $\alpha$ -カロテンの抗腫瘍促進活性について、 $\beta$ -カロテンとの比

較からさらに調査を行った。β-カロテンではなくα-カロテンが、マウス1匹当たりの肺の腫瘍数を対照と比べて約30%減少させた（スチューデント t-検定、 $p < 0.001$ ）。

- β-カロテンと比較して、α-カロテンの高い抗腫瘍促進作用が他の実験系で確認された。例えば、7,12-dimethylbenz[a]anthracene でイニシエートしたマウスの皮膚発癌に及ぼす12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetateの促進活性に対して、α-カロテンにはβ-カロテンよりも強い抑制作用のあることが明らかになった。
- これらの結果は、β-カロテンのみならず、α-カロテンのような他の種類のカロテノイドもまた、癌予防において重要な役割を果たしている可能性があることを示唆している。

Key ingredients: palm oil, α-carotene, β-carotene

1991

**Tan B, Chu FL. Effects of palm carotenoids in rat hepatic cytochrome P450-mediated benzo(a)pyrene metabolism. Am J Clin Nutr. 1991 Apr;53(4 Suppl):1071S-1075S.**

- 化学発癌のプロープとして benzo(a)pyrene (BaP) の代謝を用いて、ラット肝シトクロム P450 が介するモノオキシゲナーゼ系の BaP 代謝に及ぼすパーム油カロテノイド [β-カロテン (BC)、α-カロテン (AC)、あるいはカンタキサンチン (CTX)] の影響について *in vitro* と *in vivo* で調査を行った。
- 前駆発癌物質である 7,8-dihydrodiol BaP の生成に関する Michaelis-Menten 定数 (Km) は、14.4 (BC)、1.74 (AC)、0.7 (CTX) μmol/L で明らかに認められた。本研究で立証された抗発癌作用は、BC > AC > CTX の順に強かった。解毒性の中間体である 3-hydroxy BaP の生成増加は、カロテノイドの濃度上昇に伴って認められた。解毒作用は、BC > AC = CTX の順に強かった。カロテノイドは *in vivo* で BaP 代謝を抑制した。抑制の指標として 9,10-dihydrodiol BaP を用いて抗酸化活性を調査した結果、パーム油 (カロテノイド含有) > BC > CTX > パーム油 (カロテノイド非含有) の順に活性が強かった。
- BC と AC は、ラット肝ミクロソーム酵素を選択的に修飾し、これによって化学発癌に及ぼすパーム油カロテノイドの抑制作用に関する生化学的機構をもたらしている可能性があると考えられる。

Key ingredients: palm carotenoids, α-carotene, β-carotene, canthaxanthin

## 膵炎、膵臓癌 Pancreatitis, pancreatic cancer

2012

**Han X, Li J, Brasky TM, Xun P, Stevens J, White E, Gammon MD, He K. Antioxidant intake and pancreatic cancer risk: The Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. Cancer. 2012 Dec 21. doi: 10.1002/ncr.27936.**

- 酸化ストレスはヒトの細胞を構成する多くの成分 (すなわち、タンパク質、脂質、DNA) に損傷を引き起こし、発癌現象への関与が認められている。抗酸化特性を伴う栄養素には、酸化ストレスに対して防御する可能性がある。Vitamins and Lifestyle (VITAL) 研究の参加者を対象に、膵臓癌リスクに関して食事及びサプリメントからの抗酸化物質摂取について本研究で検討を行った。
- 参加者はワシントン州西部に在住し、2000年から2002年間のベースライン時に質問票に対する回答を済ませた50歳から76歳までの男女77,446人であった。人口統計学的因子及び生活習慣に関する因子に加え、参加者は過去1年間における通常の食事と過去10年間におけるサプリメントの使用状況について報告を行った。
- 7.1年間 (中央値) の追跡期間中、184人の参加者に膵臓癌の発生が認められた。7種類の抗酸化剤 (β-カロテン、ルテイン+ゼアキサンチン、リコペン、ビタミンC、ビタミンE、セレンウム、亜鉛) について多変量調整ハザード比 (HR) 及び95%信頼区間 (CI) を推定するために、コックスの比例ハザードモデルを用いた。
- 食事由来セレンウムと膵臓癌リスクとの間に逆の関連が認められたが [ (中レベル vs. 低レベルの摂取量) HR: 0.58; 95% CI: 0.35~0.94、(高レベル vs. 低レベルの摂取量) HR: 0.44; 95% CI: 0.23~0.85、 $p = 0.01$  ]、サプリメントと食事の曝露を組み合わせると、その関連性は統計上有意ではなくなった。
- 食事からのセレンウム摂取は膵臓癌リスクと逆の関連を示したが、観察された関連性はサプリメント由来のセレンウムによって減弱すると結論付けられた。

Key ingredient: selenium

**Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin A, Shah N. Antioxidant Therapy does not reduce pain in patients with Chronic Pancreatitis: The ANTICIPATE study. Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):655-63.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.046.**

- 抗酸化療法が慢性膵炎患者の疼痛を軽減し、生活の質 (QOL) を改善するか調査を行った。
- 慢性膵炎患者70人を対象に二重盲検無作為化比較試験を計画し、抗酸化療法の効果をプラセボとの比較から検討した。患者は1ヵ月間のベースラインデータを提供し、更に6ヵ月間の追跡調査を受けた。その間、Antox version 1.2 (抗酸化剤) あるいはプラセボの投与を受けた (2錠、1日3回)。
- 1次解析は、11ポイントからなる数値評価尺度で評価した6ヵ月の疼痛スコアにおけるベースラインで調整した変化である。2次解析には、診療所及び日記での疼痛スコア、QOL アンケートにおけるスコア (EORTC-QLQ-C30、QLQ-PAN28、EuroQOL EQ-5D、EQ-VAS)、抗酸化剤の濃度、アヘン剤の使用有無、有害事象に関する解析を含んだ。治療意図に基づいて報告された解析結果は、プロトコルに基づくものであることが予見された。
- 試験開始6ヵ月後、診療所に報告された疼痛スコアはプラセボ群で1.97、抗酸化剤群で2.33の低下を示したが、群間で有意差は認められなかった (-0.36、95% CI: -1.44~0.72、 $p = 0.509$ )。日記による1日の平均疼痛スコアはプラセボ群よりも有意差は認められなかった (プラセボ群 3.05、抗酸化剤群 2.93、差分 0.11、95% CI: 1.05~0.82、 $p = 0.808$ )。アヘン剤使用有無、入院と通院の数のような QOL の測定項目について、群間で差異は明らかにならなかった。ビタミンC、E、β-カロテン、セレンウムの血中濃度は、抗酸化剤群で顕著な上昇が認められた。
- その大部分がアルコール性の有痛性慢性膵炎患者において、今回の抗酸化療法は、血中の抗酸化物質濃度の持続的な上昇が認められたにもかかわらず、疼痛軽減あるいは QOL 改善をもたらすことはなかった。

Key ingredients: vitamin E, β-carotene, selenium

2011

**Bravi F, Polesel J, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Serraino D, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and the risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):202-6.**

- 目的: 野菜・果物の摂取と膵臓癌との間に逆の関係が存在することを幾つかの研究が明らかにしているが、そのような食品における特定の有益な成分の一貫した確認はなされていない。我々は、イタリア人を対象とした症例対照研究において選ばれた15種類のビタミン・カロテノイドと6種類のミネラルが膵臓癌リスクに果たす役割について検討を行った。
- 方法: 膵臓癌を認める326人の患者と急性の疾患で同じ病院に入院している652人の対照を被験者とした。微量栄養素の算出については、有効性と再現性のある食物摂取頻度調査に基づいて行った。オッズ比 (OR) と信頼区間 (CI) については、残差モデルに従って種々の交絡因子とエネルギー摂取量について調整した条件付きロジスティック回帰モデルを用いて推定した。
- 摂取量の最高五分位を最低五分位と比較した OR は、ビタミン E で 0.60 (95% CI: 0.36~0.98)、ビタミン C で 0.44 (95% CI: 0.27~0.73)、葉酸で 0.56 (95% CI: 0.34~0.93)、カリウムで 0.57 (95% CI: 0.35~0.92) であった。α-カロテン (OR=0.69、95% CI: 0.43~1.12)、β-カロテン (OR=0.64、95% CI:

0.39~1.06)、β-クリプトキサンチン (OR=0.66、95% CI: 0.39~1.09) については、有意な逆の関連性は認められなかった。検討を行った他の微量栄養素については、関係が見出せなかった。

- 本研究から得られた所見は、ビタミン E、C、何種類かのカロテノイド、葉酸が膵臓発癌に果たす好ましい役割を裏づけている。

Key ingredients: vitamin E, C, folate, α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin

1998

**Majima T, Tsutsumi M, Nishino H, Tsunoda T, Konishi Y. Inhibitory effects of beta-carotene, palm carotene, and green tea polyphenols on pancreatic carcinogenesis initiated by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in Syrian golden hamsters. Pancreas. 1998 Jan;16(1):13-8.**

- 急速な管の病変発現後の膵癌の進行段階に及ぼす α-カロテン、β-カロテン、パーム油カロテン、緑茶ポリフェノール (GTP) の影響について、ゴールデンハムスターを対象に調査した。
- 抑制効果の閾値は、β-カロテンで 25 ppm、パームカロテンでは 40 ppm で認められた。パームカロテンには β-カロテン (24 ppm) も含まれ、上皮内癌と浸食癌に加え、管内上皮及び非定型の過形成について推定される前癌病変の数も減少させた。GTP もまた、500 ppm、5,000 ppm の用量で過形成と管内病変の総数を有意に減少させた。同様に、パームカロテン 40 ppm と GTP 50 ppm の併用投与も病変発生を抑制した。しかしながら、α-カロテンは膵癌の発生に影響を及ぼさなかった。
- 結果は、上述のような β-カロテンと GTP の臨界量によって化学的予防効果がもたらされ、パームカロテンと GTP の併用投与がヒトの膵癌における化学的予防法の候補の一つとなる可能性があることを示唆している。

Key ingredients: palm carotenoids, β-carotene

## 腎臓癌 Renal cancer

2009

**Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, Buring JE, Cho E, English DR, Flood A, Freudenheim JL, Giles GG, Giovannucci E, Håkansson N, Horn-Ross PL, Jacobs EJ, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Virtamo J, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Jun;18(6):1730-9.**

- 野菜・果物の消費は腎細胞癌のリスクを低減するという仮説が提唱されている。13 件の前向き研究について統合解析を行った。それらの研究には、7~20 年間追跡を行った 530,469 人の女性と 244,483 人の男性における腎細胞癌の発症症例が 1,478 例 (女性 709 例、男性 769 例) 含まれていた。
- 参加者はベースライン時に検証済み食物摂取頻度調査票への記入を終えていた。各試験で得られた一次データから Cox 比例ハザードモデルを用いて試験特異的な相対危険度 (RR) を計算し、続いて変量効果モデルを用いてプールした。
- 野菜・果物の消費量と腎細胞癌リスクの低下との間に関連性が認められた。野菜・果物 1 日 200 g 未満の摂取量と比較して、600 g 以上の摂取量でプールした多変量調整 RR は 0.68 であった [95%信頼区間 (95% CI) : 0.54~0.87; 試験間の不均一性の p = 0.86; 傾向に対する p = 0.001]。
- 1 日 100 g 未満の摂取量と比較して 400 g 以上の摂取量でプールした多変量調整 RR (95% CI) は、果物全体で 0.79 (0.63~0.99; 傾向に対する p = 0.03)、野菜全体で 0.72 (0.48~1.08; p = 0.07) であった。特定のカロテノイドについて、その最高五分位と最低五分位を比較してプールした多変量調整 RR (95% CI) は α-カロテンで 0.87 (0.73~1.03)、β-カロテンで 0.82 (0.69~0.98)、β-クリプトキサンチンで 0.86 (0.73~1.01)、ルテイン・ゼアキサンチンで 0.82 (0.64~1.06)、リコペンで 1.13 (0.95~1.34) であった。
- 野菜・果物の消費量増加は腎細胞癌のリスク低下と関連を示し、野菜・果物に含まれるカロテノイドが一部この保護作用に寄与している可能性がある結論付けられる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## 膀胱癌 Bladder cancer

2012

**Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Aben KK, Büchner FL, Jansen EH, van Gils CH, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M, Perquier F, Kaaks R, Chang-Claude J, Weikert S, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Dilis V, Palli D, Pala V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Huerta JM, Barricarte A, Quirós JR, Sánchez MJ, Buckland G, Larrañaga N, Ehrnström R, Wallström P, Ljungberg B, Hallmans G, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham N, Brennan P, Riboli E, Kiemenev LA. Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2012 Oct;96(4):902-10.**

- 食事性カロテノイド及びビタミン C と膀胱癌のリスクについて発表された関連性には矛盾が認められる。栄養状態の正確な尺度は、バイオマーカーによって提供される可能性がある。
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition のコホート内症例対照研究において、血漿カロテノイド及びビタミン C と尿路上皮細胞癌 (UCC) のリスクとの関連性について調査を行った。
- 新たに UCC と診断された合計 856 人の患者を、性別、ベースライン時の年齢、研究施設、採血の日時、空腹時の状態により 856 人のコホートメンバーと一致させた。血漿カロテノイド (α-, β-カロテン、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン) を逆相 HPLC により、血漿ビタミン C を比色分析法により測定した。発生率比 (IRR) については、喫煙状況、期間、程度を調整した条件付きロジスティック回帰を用いて推定した。
- UCC のリスクは血漿総カロテノイド濃度の上昇に伴って低下した (最低四分位と比較した最高四分位の IRR: 0.64; 95% CI: 0.44~0.93; p=0.04)。血漿 β-カロテンは侵襲性 UCC と逆相関関係を示した (IRR: 0.51; 95% CI: 0.30~0.88; p=0.02)。血漿ルテインは非侵襲性 UCC のリスクと逆相関関係を示した (IRR: 0.56; 95% CI: 0.32~0.98; p=0.05)。血漿ビタミン C と UCC のリスクとの間に関連性は認められなかった。
- 喫煙あるいは他の因子による残余交絡は除外できないが、とりわけ侵襲性 UCC において、血漿総カロテノイド濃度の上昇が UCC のリスクを低下させる可能性がある。また、血漿ルテインには、非侵襲性 UCC のリスクを低下させる可能性のあることが明らかになった。

Key ingredients: carotenoids, β-carotene, lutein

2008

**Zhang Z, Zhang P, Hamada M, Takahashi S, Xing G, Liu J, Sugiura N. Potential chemoprevention effect of dietary fucoxanthin on urinary bladder cancer EJ-1 cell line. Oncol Rep. 2008 Nov;20(5):1099-103.**

- 膀胱癌は一般的な癌であるが悪性度が高いとされている。化学的予防法は再発率や罹患率を低下させるのに有効な方法となる可能性があることから広く受け入れられている。
- 食用の *Laminaria japonica* (マコンブ) に由来するフコキサンチンのヒト膀胱癌細胞株 EJ-1 に対する抗増殖活性とアポトーシス誘発活性を初めて測定した。
- フコキサンチンは細胞の生存率を用量時間依存的に著しく低下させた。EJ-1 細胞におけるアポトーシス誘発は、形態学的変化、DNA ラダー、低二倍体細胞のパーセンテージ増加、カスパーゼ 3 活性化によって特徴付けられた。アポトーシス細胞の割合は、20 μM のフコキサンチンで 72 時間処理した後に 93% を越えた。
- 本研究から得られた所見は、フコキサンチンが化学予防あるいは化学治療にかかわるカロテノイドとして細胞生存率を修飾して膀胱癌細胞に作用している可能性があることを示している。

Key ingredient: fucoxanthin

## 2006

### Hung RJ, Zhang ZF, Rao JY, Pantuck A, Reuter VE, Heber D, Lu QY. Protective effects of plasma carotenoids on the risk of bladder cancer. *J Urol.* 2006 Sep;176(3):1192-7.

- 血漿中の微量栄養素と膀胱癌リスクの関係を検討し、カロテノイドと喫煙の複合作用の評価を行った。
- 1993 年から 1997 年まで、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の膀胱癌症例 242 例と健常対照例 204 例を対象に症例対照研究を実施した。膀胱癌症例 84 例と対照例 173 例から疫学データと血液サンプルを収集した。
- ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、リコペン、α-カロテン、β-カロテン、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールを含む血漿中の微量栄養素を HPLC によって測定した。カロテノイド、トコフェロール、レチノールが膀胱癌リスクに及ぼす効果を評価するためにロジスティック回帰モデルを用いた。血漿中の微量栄養素濃度の四分位数と連続変数に基づいて、年齢、性別、最終学歴、喫煙年数を含む潜在的交絡因子のコントロール後、膀胱癌の調整オッズ比 (OR) を推定した。
- 連続変数に微量栄養素の血漿濃度を用いたとき、α-カロテンの調整 OR は 0.22 (95% CI: 0.05~0.92)、ルテインでは 0.42 (95% CI: 0.18~1.00)、ゼアキサンチンでは 0.16 (95% CI: 0.02~1.06)、リコペンでは 0.94 (95% CI: 0.89~0.99)、β-クリプトキサンチンでは 0.90 (95% CI: 0.18~1.00) であった。血漿カロテノイドと喫煙の複合的効果に関する調整 OR は、ルテインが低濃度の喫煙者で 6.22 (95% CI: 1.87~20.8)、ゼアキサンチン濃度の低い喫煙者で 5.18 (95% CI: 1.57~17.1) であった。
- 本研究の結果からカロテノイドの膀胱癌に及ぼす保護効果が明らかになった。膀胱癌は、特に喫煙者では栄養的介入によって予防可能な疾患であることが結果から示唆される。

Key ingredients: α-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

## 非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin's lymphoma

## 2012

### Ollberding NJ, Maskarinec G, Conroy SM, Morimoto Y, Franke AA, Cooney RV, Wilkens LR, Le Marchand L, Goodman MT, Hernandez BY, Henderson BE, Kolonel LN. Prediagnostic circulating carotenoid levels and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the Multiethnic Cohort. *Blood.* 2012 Jun 14;119(24):5817-23.

- 過去における報告の全てではないが、そのうちの何報かで認められた非ホジキンリンパ腫 (NHL) のリスク低下と野菜・果物に富む食事との関係を鑑みて、本解析では NHL とこれらの食品群に存在するカロテノイドの診断前の循環血中レベルとの関連性について検討を行った。
- 多民族コホート (Multiethnic Cohort) 内の 271 例の NHL 症例と性別、人種、場所 (ハワイカロスアンゼルス)、誕生日、採血した日時、採血に先立って行われた絶食の時間についてマッチングした 538 例の対照例について症例対照試験を実施した。
- 血清中のカロテノイドレベルを高圧液体クロマトグラフィー-フォトダイオードアレイ検出によって測定した。血清カロテノイドの三分位数と連続変数を用いた傾向検定に従った NHL リスクのオッズ比 (OR) を条件付きロジスティック回帰により算定した。
- 血清中の総カロテノイド [最高三分位 (T3) を最低三分位 (T1) で比較した OR = 0.66 (0.46~0.96) ; p = 0.02]、リコペン [OR = 0.54 (0.38~0.78) ; p = 0.003]、α-クリプトキサンチン [OR = 0.53 (0.36~0.78) ; p = 0.003] の濃度上昇が NHL のリスク低下と関連を示した。レチノール [OR = 0.90 (0.61~1.33) ; p = 0.04] については、統計的に有意な逆の線形傾向が検出された。
- NHL のリスクファクター調整後のリスク推定は依然として不変のまま、性別、人種別の分析でも同様であった。NHL サブタイプとの不均一性は β-カロテンについてのみ検出された。α-カロテン、β-カロテン、ルテイン、β-クリプトキサンチン、ゼアキサンチンを含む他のカロテノイドはリスクとの関連性が明らかにされなかった。
- これらのデータから、NHL の病因においてカロテノイド豊富な野菜・果物が果たす保護的役割が裏づけられている。

Key ingredients: total serum carotenoids, lycopene, α-cryptoxanthin

## 2010

### Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA, Cerhan JR. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-hodgkin lymphoma: The Iowa women's health study. *Int J Cancer.* 2010 Feb 15;126(4):992-1003.

- 野菜・果物や他の食品に存在する抗酸化栄養素は、発癌を抑制し、免疫状態に影響を及ぼすと考えられている。1986 年のベースライン時に 55 歳から 69 歳までであったアイオワ在住の女性 35,159 人からなる前向きコホートを対象に、これらの因子と非ホジキンリンパ腫 (NHL) 全体、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫のリスクとの関係の評価を行った。
- 食事内容については、有効な半定量食物摂取頻度調査票を用いて確認した。2005 年までに、415 例の NHL 症例 (184 例の DLBCL 症例と 90 例の濾胞性リンパ腫症例を含む) が確認された。年齢と総エネルギー量について調整を行った後、Cox 回帰法によって相対危険度 (RR) と 95% 信頼区間 (CI) を推定した。
- 抗酸化剤と NHL リスクの最も強い関係は (最低四分位と比較した最高四分位の RR、p 値)、食事性ビタミン C (RR: 0.78; p=0.044)、α-カロテン (RR: 0.71; p=0.015)、プロアントシアニジン (RR: 0.70; p=0.0024)、食事性マンガン (RR: 0.62; p=0.010) で認められた。複合ビタミン剤の利用、サプリメント由来のビタミン C、E、セレンウム、亜鉛、銅あるいはマンガンの摂取とは関連性が認められなかった。食品についてみた場合、野菜・果物全体 (RR: 0.69; p=0.011)、黄色・橙色野菜 (RR: 0.72; p=0.015)、アブラナ科野菜 (RR: 0.82; p=0.017)、ブロッコリ (RR: 0.72; p=0.018)、リンゴジュース・サイダー (RR: 0.65; p=0.026) の高摂取量が NHL の低リスクと関連を示した。穀物、チョコレート、茶あるいはナッツ類を含む他の抗酸化剤高含有食品との強い関連性は認められなかった。全体として、これらの関係は主に濾胞性リンパ腫で認められ、DLBCL とは弱いが明白ではなかった。
- 結論として、野菜とおそらく果物及び食品由来の関連抗酸化剤が NHL、とりわけ濾胞性リンパ腫の発生に対する保護因子として役割を果たしていることがこれらの結果から裏づけられる。

Key ingredient: α-carotene

## 2006

**Kelemen LE, Cerhan JR, Lim U, Davis S, Cozen W, Schenk M, Colt J, Hartge P, Ward MH. Vegetables, fruits, and antioxidant-related nutrients and risk of non-Hodgkin lymphoma: a National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based case-control study. Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6):1401-10.**

- 活性酸素種生成のような DNA 損傷や免疫反応の変化と関係のある要因は、非ホジキンリンパ腫 (NHL) のリスクと関連があると考えられている。本研究の目的は、NHL リスクについて野菜・果物及び抗酸化活性と関係のある栄養素の摂取から評価することにある。
- 4カ所の Surveillance, Epidemiology, and End Results への登録データを用いて、1998年から2000年までに米国国立癌研究所が後援した研究から、年齢が20歳から74歳までの症例被験者を特定した。無作為にダイアリング (<65 y) とメディケアファイル (≥65 y) から選出した対照被験者を、症例被験者の年齢、施設、人種、性別とマッチングした。参加した1,321人の症例と1,057人の対照被験者から、サブセット (症例466人、対照391人) の食事に関するデータを収集した。カロテノイド摂取は米国農務省の栄養に関するデータベースから更新された数値を基に推定した。オッズ比 (OR) と95% CIを推定するために、無条件ロジスティック回帰モデルを用いた。
- NHL リスクは次のような群と逆の関係にあることが明らかになった。すなわち、野菜全種類の週当たりサービング数が多い群 (最も高い四分位の被験者を最も低い四分位の被験者と比較した多変量 OR: 0.58; 95% CI: 0.35~0.95; p=0.04)、緑色の葉菜の週当たりサービング数が多い群 (OR: 0.59; 95% CI: 0.36~0.96; p=0.01)、アブラナ科の野菜の週当たりサービング数が多い群 (OR: 0.62; 95% CI: 0.39~1.00; p=0.05)、ルテインとゼアキサンチンの1日用量が多い群 (OR: 0.54; 95% CI: 0.32~0.91; p=0.06)、亜鉛の1日用量が多い群 (OR: 0.58; 95% CI: 0.36~0.91; p=0.02) であった。運動とNHLサブタイプによる有効な変化は、何種類かの食事及び栄養素群で認められた。
- 野菜・果物、ルテインとゼアキサンチン、亜鉛の高摂取量がNHLの低リスクと関連していることが研究結果から明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, zinc

## 母子の栄養と健康 Maternal nutrition and health

2017

**Jeon S, Neuringer M, Johnson EE, Kuchan MJ, Pereira SL, Johnson EJ, Erdman JW. Effect of Carotenoid Supplemented Formula on Carotenoid Bioaccumulation in Tissues of Infant Rhesus Macaques: A Pilot Study Focused on Lutein. Nutrients. 2017 Jan 10;9(1). pii: E51. doi: 10.3390/nu9010051.**

- ルテインは発育期の霊長類の脳および網膜における主要なカロテノイドで、重要な機能上の役割を担っている可能性がある。しかしながら、その発育初期の生体内蓄積パターンは理解されていない。本予備試験で我々は、乳児用調製粉乳へのカロテノイド補給がアカゲザルの乳児におけるルテインの組織蓄積を高めるか検討した。
- アカゲザル乳児を最初に母乳で育て、1か月齢から3か月齢でルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテンおよびリコペンを補充した調製粉乳、またはこれらカロテノイドを低レベル含有したコントロールの調製粉乳のいずれかで4か月間育てた (n=2/群)。すべてのサンプルを高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した。
- 補給群における最終の血清ルテイン濃度は非補給群より5倍高いことが明らかになった。補給群の乳児で、検査したすべての脳領域にルテイン蓄積の選択的増加が認められた。ルテインは全脳領域にわたり差次的に蓄積し、両群とも後頭皮質に最高濃度認められた。β-カロテンの蓄積も認められたが、ゼアキサンチンとリコペンはどの脳領域においても検出されなかった。補給群の乳児では、周辺部網膜のルテイン濃度が黄斑部網膜より高かった。脂肪組織の部位では腹部皮下脂肪組織が最高のルテインレベルを示し、補給群では3倍高かった。補充した調製粉乳は何種類かの他の組織でカロテノイド蓄積を高めることが明らかになった。
- アカゲザル乳児において、調製粉乳からのカロテノイド摂取増加が血清および多数の組織におけるカロテノイド蓄積を高め、また複数の脳領域におけるルテインを選択的に増加させることが明らかになった。

Key ingredients: β-カロテン、ルテイン

2014

**Kon IV, Gmshinskaya MV, Safronova AI, Alarcon P, Vandenplas Y. Growth and Tolerance Assessment of a Lutein-fortified Infant Formula. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2014 Jun;17(2):104-11. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.104.**

- 本研究の目的は、ルテイン、プレバイオティクス、プロバイオティクス、ヌクレオチドおよびβ-カロテンを強化した新規実験用スターター調製粉乳 (NESF) を生後数か月以内の乳児に与え、NESFの安全性、胃腸耐性および成長への影響を評価することにある。
- 非無作為化オープンラベル非対照の計画で2010年12月から2011年5月まで試験を実施した。生後10日から2か月までの健康な乳児23人を登録した。結果には胃腸耐性、身体発育および安全性を含めた。試験開始に先立ち、the Scientific Research Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciencesにより、NESFは安全性と栄養に関するすべてのパラメータを満たしていることが確認された。
- NESFは耐容性が良好であった。この調製粉乳の摂取を受けた大多数の乳児が半液状で黄色または黄褐色の便を排泄した。1日の平均排便回数は、試験開始14日目まで2.5±0.4回、28日目まで1.8±0.5回であった。フォローアップ28日間の1日平均体重増加量は30.9±3.8gおよび平均身長増加は3.1±0.8cmで、ロシアの乳児の生後数か月で通常認められる平均的な身体発育と一致した。6人の乳児について試験が中止された。調製粉乳の摂取を拒んだ者が1人、両親の転居により去った者が1人、製品とは無関係の有害事象による両親のインフォームドコンセント撤回に起因する者が1人であった。3人の乳児が製品とおそらく関係する有害事象 (発心、疝痛、腹痛、便秘) を示した。17人の乳児が試験を終了した。
- 本試験から、ルテイン強化調製粉乳は安全かつ耐容性が良好で、評価対象となった乳児の身体発育を後押ししていることが実証された。

Key ingredients: β-carotene, lutein

**Sherry CL, Oliver JS, Renzi LM, Marriage BJ. Lutein Supplementation Increases Breast Milk and Plasma Lutein Concentrations in Lactating Women and in Infant Plasma Concentrations but Does Not Affect Other Carotenoids. J Nutr. 2014 Aug;144(8):1256-63. doi: 10.3945/jn.114.192914.**

- ルテインは、母体の食事摂取状況により乳汁中の含量が変動するカロテノイドの一つである。食事性ルテインの補給が授乳期の母乳中のルテイン濃度及び母乳栄養児における後続の血漿ルテイン濃度に及ぼす影響に関するデータは不足している。
- 本研究は、ルテイン補給が授乳期の母乳と血漿、生後2~3か月の母乳栄養児の血漿に及ぼす影響を評価するために実施した。ルテインは、乳児脳において支配的なカロテノイドであると同時に眼の網膜に存在する主要なカロテノイドである。
- 出産後4~6週の授乳婦89人を0mg/日 (プラセボ)、6mg/日 (低用量) 又は12mg/日 (高用量) いずれかのルテイン摂取群に無作為に割り付けた。母親はサプリメントの摂取を6週間受けたと同時に通常の食事に従った。母乳中のカロテノイドをHPLCで毎週測定した。また、母体の血漿カロテノイド濃度を試験開始時及び終了時に測定した。乳児の血漿カロテノイド濃度は試験終了時に測定した。
- 食事性ルテイン・ゼアキサンチン摂取量と母乳及び血漿中のカロテノイド濃度又はベースライン時のBMIとの間に有意差は認められなかった。総ルテイン・ゼアキサンチン濃度は、プラセボ群より低用量及び高用量補給群の母乳 (それぞれ、140%、250%; p<0.0001)、母体の血漿 (同、170%、250%; p<0.0001)、乳児

の血漿（同、180%、330% ;  $p < 0.05$ ）で上昇を示した。

- ルテイン補給は、授乳婦とその乳児における他のカロテノイドに影響を及ぼすことはなかった。授乳婦はルテイン補給に高い反応性を示し、その結果、乳児の血漿ルテイン濃度に影響を及ぼすことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Perrone S, Tei M, Lonqini M, Santacroce A, Turrisi G, Proietti F, Felici C, Picardi A, Bazzini F, Vasarri P, Buonocore G. Lipid and protein oxidation in newborn infants after lutein administration. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:781454. doi: 10.1155/2014/781454.**

- 本研究の目的は、出生後数時間内の新生児へのルテイン補給が出生直後の期間における新生児の酸化ストレス（OS）を減少させるとする仮説を検証することにある。
- 産後 1 日目にルテイン補給を受けない対照群（ $n=47$ ）およびルテイン補給を受ける試験群（ $n=103$ ）のいずれかに割り付けられた 150 人の新生児を対象にランダム化対照二重盲検臨床試験を実施した。
- 血液標本を出生時にへその緒から、および産後 48 時間に採取した一方、新生児の日常的な代謝スクリーニングを行った。総ヒドロペルオキシド（TH）、タンパク質過酸化物質（AOPP）および抗酸化力（BAP）を分光光度法で測定した。また、ウィルコクソン順位和検定および多変量ロジスティック回帰によりデータを解析した。
- ルテイン補給前の試験群の AOPP、TH、および BAP の平均血中濃度は 36.10  $\mu\text{mol/L}$ 、156.75  $\text{mmol/H}_2\text{O}_2$ 、および 2361.04  $\mu\text{mol/L}$  であった。ルテイン補給後、試験群では対照群より有意に BAP 増加が高く、また、TH 増加が低いことが明らかになった。
- 出生後数時間以内の新生児へのルテイン補給は、未処置の新生児と比較して BAP を増加させ、TH を減少させた。出生時に発生するフリーラジカル誘発損傷はルテインにより減らせると結論づけられた。本研究は ClinicalTrials.gov NCT02068807 に登録されている。

Key ingredient: lutein

**Vishwanathan R, Kuchan MJ, Sen S, Johnson EJ. Lutein is the Predominant Carotenoid in Infant Brain: Preterm Infants Have Decreased Concentrations of Brain Carotenoids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Nov;59(5):659-65. doi: 10.1097/MPG.0000000000000389.**

- ルテインとゼアキサンチンは、視覚と認知の発達に影響を及ぼす可能性があると考えられる食事性カロテノイドである。本研究の目的は、小児の脳におけるカロテノイド分布に関する初めてのデータを提供し、早期産児と満期産児におけるカロテノイド濃度を比較することにある。
- 生後 1.5 年の間に死亡した小児 30 人から自発的に提供された脳組織を米国国立小児保健発達研究所（NICHD）の Brain and Tissue Bank から取得した。組織（海馬、及び前頭前野、前頭、聴覚並びに後頭皮質）から標準的な脂質抽出方法を用いて抽出し、逆相 HPLC を用いて分析した。
- ルテイン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン及び  $\beta$ -カロテンが小児の脳組織に存在する主要なカロテノイドであった。ルテインがその中で優勢であり、総カロテノイドのうちの 59% を占めていた。
- 早期産児（ $n=8$ ）の脳におけるルテイン、ゼアキサンチン及びクリプトキサンチンの濃度は、月経後週齢が同様であるにもかかわらず正常産児（ $n=22$ ）より有意に低かった。人工栄養児のうち、早期産児（ $n=3$ ）は正常産児（ $n=5$ ）と比べてルテイン及びゼアキサンチンの濃度が低かった。脳のルテイン濃度は、母乳栄養（ $n=3$ ）と人工栄養（ $n=5$ ）の正常産児の間で差異は認められなかった。対照的に、脳内に測定可能なクリプトキサンチン（調製粉乳中ではもともと濃度の低いカロテノイドの一つ）が存在する正常産児ではさらに高濃度のルテインが認められ、栄養補給のタイプが脳内のルテイン濃度の重要な決定因子であることが示唆された。
- これらのデータは、典型的な乳児食で不足しているにもかかわらず、ルテインの小児の脳における優先的蓄積と維持を明らかにしていると結論付けられる。ルテインが早期産児における神経の発達に及ぼす影響に関して更なる調査が必要とされる。

Key ingredient: lutein

## 2013

**Yajima M, Matsumoto M, Harada M, Hara H, Yajima T. Effects of constant light during perinatal periods on the behavioral and neuronal development of mice with or without dietary lutein. *Biomed Res.* 2013;34(4):197-204.**

- 恒明条件（LL）は、成長段階にある動物の体内時計を攪乱するリスクをもたらす。本研究の目的は、恒暗条件下（10~14 時間）（DL）で飼育した動物と比較して、胎生期後半及び授乳期に LL ストレスを受けた動物でどのような障害が発生するかを調査することにある。さらに、抗酸化剤としてのルテインの経口投与による障害の改善効果の検討も行った。
- LL は 15 日齢の幼若マウスにおいて脾臓の肥大を引き起こし、また、線条体及び海馬におけるセロトニン輸送体（5HTT）の高発現を誘発した。9 週齢の仔マウスを対象に行った高架式十字迷路試験で、LL により引き起こされる異常行動が認められた。LL 群のマウスの脳における 5HTT の発現レベルは、DL 群におけるそのレベルより低くなることが明らかになった。線条体ではルテイン給餌による 5HTT 発現レベルの変化は認められなかったものの、海馬における行動と 5HTT 発現の異常はルテインの経口投与により減少した。LL はまた、母マウスの脳に 5HTT 及びニューレグリン 1 の発現低下を伴う障害を引き起こすことが明らかになった。
- 周産期における LL は仔ラットと母ラットの両方に何種類かのニューロン異常を誘発し、それらは抗酸化剤としての食事性ルテインにより部分的に改善される可能性のあることが得られた結果から明らかになった。

Key ingredient: lutein

**Henriksen BS, Chan G, Hoffman RO, Sharifzadeh M, Ermakov IV, Gellermann W, Bernstein PS. Interrelationships between Maternal Carotenoid Status and Newborn Infant Macular Pigment Optical Density (MPOD) and Carotenoid Status. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul 9. pii: iovs.13-12331v1. doi: 10.1167/iov.13-12331.**

- 黄斑色素を構成するカロテノイドのルテインとゼアキサンチンのヒト網膜への蓄積は幼児期に始まっている。本研究では、母体のカロテノイド状態と新生児の黄斑色素レベル及び全身のカロテノイド状態との間の相互関係について検討を行った。副次評価項目として、子宮内発育制限（IUGR）が正常産新生児のカロテノイド状態に及ぼす影響についても評価を行った。
- 母子の皮膚カロテノイドは共鳴ラマン分光法を、血清と母乳中のカロテノイドは HPLC を用いて測定を行った。乳児の黄斑色素レベルは、非侵襲性の青色光反射を用いて測定した。健康正常産児 30 人及びその母親、並びに IUGR 児 10 人及びその母親が参加した。14 人の乳児からなるサブセットを対象に、黄斑色素光学濃度（MPOD）を測定した。
- 乳児の血清ゼアキサンチンレベルは、MPOD と相関を示した（ $r=0.68$  ;  $p=0.007$ ）。母親の血清ゼアキサンチンレベルは、乳児の MPOD と相関を示した（ $r=0.59$  ;  $p=0.032$ ）。乳児と母親の血清ルテインは、MPOD と相関を示さなかった。母親・乳児間の相関関係は、血清総カロテノイド（ $r=0.42$  ;  $p=0.020$ ）及び皮膚カロテノイド（ $r=0.48$  ;  $p=0.001$ ）で認められた。血清総カロテノイド又は皮膚カロテノイドについて、IUGR 児と対照児との間で差異は認められなかった。IUGR 児の母親は、対照群と比較して、血清総カロテノイド（ $p=0.019$ ）と母乳中のカロテノイド（ $p=0.006$ ）のレベルの低いことが明らかになった。
- 今回得られた所見から、母体のゼアキサンチン状態はルテイン状態よりも子宮内の黄斑色素蓄積に重要な役割を果たしている可能性のあることが示唆される。出産前の母体へのゼアキサンチン補給が乳児における黄斑色素上昇又は視機能改善をもたらすか決定するための比較試験が必要とされる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin



**Picone S, Ritieni A, Fabiano A, Troise AD, Graziani G, Paolillo P, Volti GL, D'Orazio N, Galvano F, Gazzolo D. Arterial cord blood lutein levels in preterm and term healthy newborns are sex and gestational age dependent. Clin Biochem. 2012 Dec;45(18):1558-63. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.109.**

- ルテインは眼の健康に重要な役割を果たす抗酸化性カロテノイドの一つであるが、周産期における基準曲線については未入手の状態である。我々は、在胎期間、性別、分娩方式に基づいて、早期産新生児 (n=40) と正常産新生児 (n=76) の臍帯血中のルテインとその代謝物である 3'-oxolutein の分布に関する前向き研究を実施した。
- 妊娠後期開始時におけるルテインと 3'-oxolutein のピーク時の濃度は正常産児より早期産児の群で高いことが明らかになった (共に  $p < 0.01$ )。36 週以降、ルテインと 3'-oxolutein の濃度は漸減し、第 41 週と第 42 週の間で最低値に到達した (共に  $p < 0.01$ )。ルテインと 3'-oxolutein は互いに有意な相関を示し ( $R=0.33$ ) (全てについて  $p < 0.01$ )、また、サンプリング時の在胎期間とも有意な相関関係が認められた (ルテインについて  $R=0.31$ 、3'-oxolutein について  $R=0.38$ ) (全てについて  $p < 0.001$ )。実際、ルテインと 3'-oxolutein の濃度は男性より女性で有意に高く (全てについて  $p < 0.05$ )、また、経膈分娩と比べて帝王切開で分娩した新生児で有意に低いことも明らかになった (共に  $p < 0.01$ )。
- 緻密斑と網膜はルテインの集積部位であることから、今回の所見により、未熟児網膜症の予防に果たすルテインの可能な役割について新たな手掛かりが切り開かれた。

Key ingredients: lutein, 3'-oxolutein

**Manzoni P, Guardione R, Bonetti P, Priolo C, Maestri A, Mansoldo C, Mostert M, Anselmetti G, Sardei D, Bellettato M, Biban P, Farina D. Lutein and Zeaxanthin Supplementation in Preterm Very Low-Birth-Weight Neonates in Neonatal Intensive Care Units: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Am J Perinatol. 2012 Jul 6.**

- 母乳育児は、未熟児網膜症 (ROP)、壊死性腸炎 (NEC)、気管支肺形成異常 (BPD) のような重篤な多因子性疾患を含む酸化ストレス誘発性損傷から早期産新生児を保護することが知られている。調製粉乳中に存在しないカロテノイドには、このような作用において重要な役割を果たしている可能性がある。
- イタリアの 3 か所の三次新生児集中治療室を対象に多施設二重盲検無作為化比較試験を計画した。在胎 32 週未満 (+6 週) の早期産新生児全員を適格とし、出生から補正週齢 36 週まで 1 日用量 0.5 mL のカロテノイド (ルテイン 0.14 mg + ゼアキサンチン 0.0006 mg) あるいはプラセボ (5% グルコース溶液) の単回経口投与を行うために無作為化した。閾値 ROP、第 2 ステージ以上の NEC、BPD を主要転帰とした。これらの疾患の検出及び不耐性と有害作用のためのサーベイランスを行った。
- 両群で臨床的及び人口統計学的特徴が類似した 229 名の調査対象となった乳児において、処置と関連した有害作用は認められなかった。閾値 ROP の発生率について、処置群 (6.2%) と非処置群 (10.3%) の乳児の間で有意差は認められなかった ( $p=0.18$ )。NEC (1.7% 対 5.1%;  $p=0.15$ )、BPD (4.5% 対 10.3%;  $p=0.07$ ) についても同様であった。注目すべき点は、初期 ROP のステージから閾値 ROP への進行速度が 50% 低下したことにあった (0.30 対 0.44;  $p=0.23$ )。
- 早期産新生児におけるルテイン・ゼアキサンチンの補給には良好な耐容性のあることが明らかになった。閾値 ROP、NEC あるいは BPD に及ぼす有意な作用は認められなかった。処置群におけるこれらの転帰の低下傾向について、さらに大規模なサンプルサイズで評価、確認を行う必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin a and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012 Jul;26 Suppl 1:36-54. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01284.x.**

- 妊娠期間中のビタミン A (VA) 欠乏は低所得国家では一般的であり、妊娠期の栄養補給が妊婦、周産期、乳児の健康アウトカムに及ぼす影響の検討を行う疫学調査の件数が増加している。我々は、妊娠期の VA あるいはカロテノイドの補給が妊婦、胎児、新生児、早期幼児の健康アウトカムに及ぼす影響を特定する研究を確認するために論文の系統的レビューを行った。
- 比較し得る 2 件以上の研究でのアウトカムについて効果の推定値をプールするためにメタ分析を用いた。個々の研究の質、各アウトカムについて入手可能な証拠のレベルを評価するために GRADE criteria を用いた。適格となった 23 件の試験のうち、メタ分析に適した特質を有する 17 件を特定した。
- 妊娠期の VA あるいは  $\beta$ -カロテン ( $\beta$ C) の補給は、全体として、出生体重の指標、早期産、死産、流産、あるいは胎児死亡に有意な影響を及ぼさなかった。HIV 陽性女性では、補給は低出生体重 (<2.5 kg) に対して防護作用を及ぼしたが [リスク比 (RR) = 0.79; 95% 信頼区間 (CI) : 0.64~0.99]、早産あるいは不当軽量に及ぼす有意な影響は認められなかった。
- 3 件の大規模無作為化試験で得られた結果のプール分析では、妊婦死亡の推定において高い異質性が認められたものの [I(2) = 74%;  $p = 0.02$ ]、VA 補給が新生児・乳児の死亡あるいは妊娠に関連した妊婦の死亡に及ぼす影響は見出されなかった [無作為-作用 RR = 0.86 (0.60~1.24)]。
- 妊娠期の VA 補給では、高い異質性も伴った [I(2) = 52%;  $p = 0.04$ ] ヘモグロビンレベルの改善と貧血症のリスク低下 (< 11.0 g/L) [無作為-作用 RR = 0.81 (0.60~0.94)] が認められた。
- 増加する可能性が幾つかの証拠で示唆されているが、プール分析では、VA・ $\beta$ C 補給が HIV の母子感染に及ぼす影響は認められなかった。
- 妊娠期の妊婦への VA あるいは  $\beta$ C の補給が妊婦あるいは乳児の死亡に及ぼす有益性に関して一貫した証拠はほとんど認められなかった。一定のアウトカムについて有益効果の存在する可能性がある一方、幾つかの集団では、HIV 感染増加による潜在的な危険性も存在することが明らかになった。

Key ingredients: vitamin A,  $\beta$ -carotene

**Rühl R. Non-pro-vitamin A and pro-vitamin A carotenoids in atopy development. Int Arch Allergy Immunol. 2013;161(2):99-115. doi: 10.1159/000345958.**

- カロテノイドはヒトの食事に含まれる重要な成分で、生体内に高濃度出される。種々のカロテノイドはまた、ヒトの母乳中に存在し、授乳した子供に移行する。授乳の代替として乳児用調製粉乳による補給があるが、このような調整粉乳には限られた種類のカロテノイドしか含まれていない。
- 「とりわけ小児発達とアトピーの発生において、ヒトの栄養に果たす種々のカロテノイドの機能は何か」というのが我々の疑問である。本レビューでは、最も重要な非プロビタミン A 及びプロビタミン A カロテノイドすなわち  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、レチノイドの作用機構について考察する。
- 要約すると、カロテノイドのなかでもとりわけリコペンとの組合せが非常に重要と考えられ、乳児用調整粉乳での  $\beta$ -カロテンの過剰利用は、皮膚、肺及び免疫担当細胞のような種々の標的器官で媒介されるアトピーの有病率上昇を引き起す可能性がある。
- アトピー発生時の異なる器官におけるさまざまなステージで、種々のカロテノイドの新たな生理活性代謝産物を測定することが、アトピー発生におけるカロテノイドの潜在的な重要性を理解する鍵となりそうである。

Key ingredients: retinoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS, Chan GM, Fulton AB, Johnson EJ, Landrum JT, Rubin LP. Position statement on lutein and its role in cognition and eye health. Poster abstract presented at the 16th International Symposium on Carotenoids, Krakow, Poland, 17-22 July 2011.**

- 黄斑色素 (MP) として知られるルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) は網膜に選択的に取り込まれて特定の結合タンパク質と結合する。L と Z は人体内で新たに合成されないため、食事から摂取しなければならない。L と Z は有害な青色光を吸収し、光受容体や網膜色素上皮 (RPE) に対する酸化防護という推定役割によって網膜を保護する。
- L と Z は新生児の血清や網膜に存在し、これは両物質が胎盤を通過することの証拠である。L と Z は初乳や母乳にも存在する。新生児及び網膜の初期発達期間中は、L が Z より多い。L 補給によって新生児の網膜感度が向上し、血漿 L 濃度は新生児の網膜反応の堅牢性と相関する。網膜内の Z 量は生後 3 年間に増加し、その一部は黄斑部内で L がゼアキサンチンに転換されることによる。この所見は、このようなキサントフィルが正常な網膜発達に不可欠であるという仮説を支持するものである。早期産児において L と Z の血清レベルが低いと進行性未熟児網膜症 (ROP) リスクが高いという新たなデータが得られている。キサントフィル補給は ROP を予防すると考えられる。
- 高齢者においては、MP 濃度が高いほど加齢黄斑変性リスクが低く、認知機能が良好である。L と Z は全生涯を通して網膜の健康にきわめて重要な役割を果たし、さらに、認知機能においても何らかの役割を果たしているらしいという所見が得られている。L 及び DHA 含有サプリメントを摂取している高齢女性 (60~80 歳) は、言葉の流暢性で測定した認知機能が高いことが明らかになっている。
- 最適な眼健康維持におけるキサントフィルと DHA の作用は成人データによって十分に裏づけられている。こうした物質は若年期の発達において重要な役割を果たしている可能性がある。それら物質の作用機序を解明するには、さらに大規模な研究を実施する必要がある。

文献

- Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS. 2011. *Biochemistry* 50: 2541-9  
Li B, Vachali P, Bernstein PS. 2010. *Photochem Photobiol Sci*. 9: 1418-25.  
Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. 2003. *Ann Rev Nutr*. 23: 171-201  
Landrum JT, Cao Y, Bone RA, Landauer N, Zimmer JP, Neuringer M. 2007. *Arvo Meeting Abstracts*. 48: 2126  
Yeum KJ, Ferland G, Patry J, Russell RM. 1998. *J Am Col Nutr*. 17: 442-447  
Bettler J, Zimmer JP, Neuringer M, Derusso PA. 2010. *Eur J Nutr*. 49: 45-51  
Rubin L et al. 2011. *J. Perinatology* (in press)  
Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung HY, Troen AM, Snodderly DM. 2008. *Nutr Neurosci*. 11, 75-83  
Key ingredients: lutein, zeaxanthin, DHA

2010

**Romagnoli C, Tirone C, Persichilli S, Gervasoni J, Zuppi C, Barone G, Zecca E. Lutein absorption in premature infants. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):760-1.**

- 本研究の目的は、早産児にルテインを経口投与した後の血漿中のルテインとゼアキサンチンの濃度を測定することにある。
- 平均で生後 52 時間の早産児 10 人に 0.5 mg/kg のルテインを経口単回投与した。ルテイン投与前、ルテイン投与後 6、24、48、120 時間に血漿中のルテインとゼアキサンチンを測定した。
- 処置前の血漿ルテインとゼアキサンチンは全ての乳児で検出可能な濃度であった。処置後のルテイン濃度は、6 時間で 13.5%、24 時間で 16.7% 上昇し、120 時間で基底レベルに戻った。ゼアキサンチンは試験期間中不変のままであった。早産児に経口投与したルテインの吸収は良好であることが明らかになった。
- 血漿ルテイン濃度の上昇が黄斑部の発達と視機能に及ぼす臨床的影響についてさらに調査する必要がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Capeding R, Gapanayao CP, Calimon N, Lebumfacil J, Davis AM, Stouffer N, Harris BJ. Lutein-fortified infant formula fed to healthy term infants: evaluation of growth effects and safety. *Nutr J*. 2010 May 21;9(1):22.**

- 母乳には母体の食事に由来するルテインが含まれている。このカロテノイドは今のところ乳児用調製粉乳に添加されておらず、固有の原料成分に由来する少量かつ可変的なルテインが含まれているだけである。ルテインを強化した調製粉乳で育てた乳児とルテインを強化していない調製粉乳で育てた乳児の発育の比較を行うのが本研究の目的である。
- 健康満期産児を対象に前向きに 16 週間調査を行う無作為化二重盲検並行群間比較試験を計画した。対照群 (Gold: Wyeth S-26 Gold 単独) あるいは試験群 (Gold + Lutein: Wyeth S-26 Gold に 200 µg/L のルテインを強化) のいずれかの群に乳児を割り付けた。
- 生後 14 日以下の乳児 232 人が無作為化され、そのうちの 94.8% に相当する 220 人が試験を完了した。試験開始 4、8、12、16 週目に体重 (g)、頭囲周囲長 (cm)、身長 (cm) の測定を行った。主要評価項目はベースライン時から 16 週目までの体重増加 (g/日) である。試験期間中に発生する事象のモニタリングと 16 週目に実施した血液生化学検査によって安全性の評価を行った。
- 両群の乳児とも適正な発育を示した。各測定時点におけるどの発育の尺度についても群間で差異は認められなかった。両群で使用した調製粉乳には十分な許容性があった。測定した全ての血液生化学パラメータの平均値は乳児用に改変した正常範囲内に収まり、両群で測定したパラメータの数値は同じであった。
- ルテインを強化した S-26 Gold で育てた乳児の発育は、ルテインを強化しない S-26 Gold で育てた乳児の発育に等しかった。

Key ingredient: lutein

2009

**Tacken KJ, Vogelsang A, van Lingen RA, Slootstra J, Dikkeschei BD, van Zoeren-Grobbe D. Loss of triglycerides and carotenoids in human milk after processing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Nov;94(6):F447-50.**

- ヒトの母乳 (HM) は早産児にとって最善の栄養と考えられる。しかしながら、貯蔵、加温、あるいは経管栄養補給により必須栄養素が減少する場合がある。それが酸化ビタミンの損失を招き、結果として酸素ラジカルによる疾患のリスク上昇を引き起す可能性がある。
- HM に存在するカロテノイドが酸化作用による早産児の保護に役割を果たしていることを最近見出した。本研究では、HM と乳児用調製粉乳 (IF) の加工がトリグリセリドとカロテノイドの濃度に及ぼす影響について評価を行った。早産児を出産した母親の成熟乳の 30 検体と IF の 10 検体におけるトリグリセリド、 $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、リコペンについて、新生児集中治療施設で日常行われている臨床栄養法を模倣しながら、冷凍、凍結、マイクロ波加熱、普通光と光線療法への曝露の有無による経管栄養補給の後に濃度測定を行った。
- 経管栄養補給後、トリグリセリド、ルテイン、 $\beta$ -カロテンの濃度は、それぞれ 33%、35%、26% 低下した。HM のトリグリセリド濃度低下は、新生児の総カロリー摂取量の 16% を占めていた。HM 中のトリグリセリドと冷凍、凍結後に低下したルテインを除くカロテノイドの濃度は、冷凍、凍結、低温マイクロ波加熱の後も一定に保たれた。IF 中では差異が認められなかった。ヒトの成熟乳は冷凍室に安全に保存でき、脂肪あるいはカロテノイドを損失することなく電子オーブンによる加温も可能である。

ことが結果から明らかになった。

- 経管栄養法における臨床的に重大な脂肪の損失がおそらく経管栄養補給中のルテインとβ-カロテン濃度の低下の最も重要な寄与因子と考えられるが、光曝露時の過酸化に果たす役割はごく小さいものであろう。

Key ingredients: β-carotene, lutein

**Kramer MS, Kahn SR, Platt RW, Genest J, Rozen R, Chen MF, Goulet L, Séguin L, Dassa C, Lydon J, McNamara H, Dahhou M, Lamoureux J, Evans RW. Antioxidant vitamins, long-chain fatty acids, and spontaneous preterm birth. *Epidemiology*. 2009 Sep;20(5):707-13.**

- 多量栄養素のサプリメントでも微量栄養素のサプリメントでも早産リスクの低減は明確に証明されていないにもかかわらず、カロテノイド類、トコフェロール類、n-3 系以外の長鎖多価不飽和脂肪酸が注目されることは殆どなかった。大規模多施設のコホート内症例対照研究 (n=5,337) で前向きに検討を行った。コホート内全ての女性が妊娠 24~26 週目に問診、検査、静脈穿刺を受けた。
- 自然早産児 (n=207) と症例 1 例につき約 2 例の対照の満期産児 (n=443) の凍結血漿サンプルから、カロテノイド、レチノール、トコフェロール、長鎖脂肪酸の分析を行った。新鮮な胎盤を固定、染色し、(妊娠成績に関する知見を持たずに) 感染あるいは炎症、脱落膜の脈管障害、梗塞に関する組織学的証拠について評価を行った。
- 中央値よりも高いα-、β-カロテン、α-、β-クリプトキサンチン、リコペン全ての血漿濃度が自然早産リスク低下と関連を示し、四分位間で用量依存的に影響を及ぼしていることが明らかになった。中等度のリスク上昇が一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、n-6 系長鎖多価不飽和脂肪酸の総濃度上昇に伴って認められた。
- 逆説的に高濃度のγ-トコフェロールが早産リスク上昇と関連を示した [調整オッズ比: 1.8 (95%信頼区間: 1.2~2.6)]。調査した微量栄養素のうち 1 種類 (ルテイン) だけに脱落膜の脈管障害のリスク低下と独立した関連が認められた [0.5 (0.3~0.9)]。
- カロテノイド、長鎖脂肪酸と早産との関係について、*in vitro*、実験動物、ヒトでの研究でさらなる調査を行う必要がある。

Key ingredient: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, α-cryptoxanthin, β-cryptoxanthin

**Perrone S, Longini M, Marzocchi B, Picardi A, Bellieni CV, Proietti F, Rodriguez A, Turrisi G, Buonocore G. Effects of Lutein on Oxidative Stress in the Term Newborn: A Pilot Study. *Neonatology*. 2009 Jul 7;97(1):36-40.**

- 酸化ストレス (OS) は新生児期早期の病的状態において重要な役割を果たしている。新生児は、代謝率の高さと抗酸化酵素レベルの低さから、酸化的損傷に対して感受性が高いと考えられている。ルテインは、抗酸化剤として成人のヒトで防護機能を有していることが明らかにされている。本研究は、ルテインが新生児における OS に及ぼす影響を評価することを目的に実施した。そこで、ルテインが抗酸化能増加と OS 抑制の両方で役割を果たしているかもしれないとする仮説の検証を行った。
- 単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験の設計で、分娩後 12 時間、36 時間にルテインあるいはプラセボの摂取を受けるために 20 人の新生児がそれぞれルテイン群、対照群に割り付けられた。OS のマーカーとして総ヒドロペルオキシド (TH)、抗酸化力のマーカーとして生物学的抗酸化能 (BAP) が生後 48 時間の全ての新生児の臍帯血中で検出された。
- TH は対照群で生後 48 時間まで有意に増加したが (p=0.02)、ルテイン群では有意な増加は認められなかった。ルテイン群では生後 48 時間に BAP が有意に上昇し (p=0.02)、ルテインによる抗酸化活性の増強が認められた。生後 48 時間、ルテインの摂取を受ける群に割り付けられた新生児は対照群の新生児と比較して、TH レベルが有意に低く、また BAP レベルが有意に高かった (それぞれ、p=0.04、0.028)。新生児へのルテイン投与は BAP のレベルを上昇させ、TH のレベルを低下させることが明らかになった。血漿中の抗酸化活性上昇は、新生児を周産期の OS から保護するという明確な結果に至った。
- 抗酸化剤による戦略に新たな寄与をもたらした今回の予備的結果を RCT で確認する必要性が強く求められる。

Key ingredient: lutein

## 2007

**Jackson JG, Zimmer JP. Lutein and zeaxanthin in human milk independently and significantly differ among women from Japan, Mexico, and the United Kingdom. *Nutr Res*. 2007 Aug; 27(8):449-53.**

- ヒトの母乳にはルテイン (L) やゼアキサンチン (Z) をはじめとする多数の食事性カロテノイドが含まれている。L と Z は母乳から眼へと能動的に運搬されることが提案されている。L と Z は青色光が引き起す損傷から網膜を保護するのに役立っていると考えられている。乳幼児は成人と比べ青色光による損傷に対して感受性が高いとされており、母乳に含まれる L と Z が母乳栄養で育てられる乳児にとって唯一の食事性供給源であることを理解することは重要である。
- 残念ながらヒト母乳中の L と Z を個別に測定したこれまでの少数の研究では、プールされたサンプル数が少なく、人口統計学的にも限りがあるのが現状である。本研究では、改良した高圧液体クロマトグラフィー法を用いて、三カ国の試験施設 [日本 (東京)、メキシコ (メキシコシティ)、英国 (カーディフ) ; 各 n = 20] から得られた母乳サンプルに含まれる L と Z を測定した。
- 母乳に含まれる L と Z の平均濃度は三カ国間で相違がみとめられ、ルテイン濃度は日本が英国より有意に高く (それぞれ、メキシコ 47.9±20.8 nmol/L, 日本 51.1±37.5 nmol/L, 英国 21.8±13.7 nmol/L; p<0.001)、またゼアキサンチン濃度はメキシコが英国より有意に高い (それぞれ、メキシコ 20.7±9.6 nmol/L, 日本 12.8±6.7 nmol/L, 英国 8.7±5.4 nmol/L; p<0.001) ことが明らかになった。ルテイン濃度は全データセットにおいてゼアキサンチン濃度と相関関係を示したが (r=0.79; p<0.001)、勾配は国によって異なっていた。
- これらの所見は、L と Z が能動的に母乳へ運搬されることを裏付けてはいないようである。しかしながら、母体由来の食事が最終的に乳児の目の濃度にどのような影響を及ぼすのかを理解するためのさらなる研究が必要であろう。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 1998

**Yeum KJ, Ferland G, Patry J, Russell RM. Relationship of plasma carotenoids, retinol and tocopherols in mothers and newborn infants. *J Am Coll Nutr*. 1998 Oct;17(5):442-7.**

- 健康な母親と新生児のペアを対象に、カロテノイド類、レチノール、トコフェロール類の母体血漿濃度と臍帯血漿濃度の間の関係について調査を行った。
- 健康妊婦 (n=10) をモントリオールの病院で募集した。分娩時に母親から静脈血を採取し、また、分娩後直ちに臍帯をクランプして臍静脈から臍帯血を得た。分娩は全て満期産で、新生児の出産時体重も全て正常であった。母体血と臍帯血のサンプルは同様の処理を行った。血漿をリパーゼで分解し、血漿カロテノイドを抽出して HPLC で測定した。
- 臍帯血漿中カロテノイド濃度は母体血漿中カロテノイド濃度よりも有意に低いことが明らかになった (p<0.001)。ルテイン (r=0.889; p=0.006) とクリプトキサンチン (r=0.912; p=0.0002) は、母体血漿濃度と臍帯血漿濃度との間に高い相関関係が認められた。α-カロテンやβ-カロテンのような炭化水素カロテノイドの濃度も母体血漿と臍帯血漿の間で相関が認められた (それぞれ、r=0.779; p=0.0133, r=0.782; p=0.0076)。非環状カロテノイドのリコペンの血漿濃度は血漿トリグリセリドについて調整した後に群間で相関が認められなかったが、母体血漿と臍帯血漿の間の相関では、調査した全てのカロテノイドのなかでリコペンが最も高いことが明らかになった (r=0.975; p=0.0001)。母体血漿中では 50%の濃度であったレチノールの臍帯血漿濃度も母体血漿濃度と相関していなかった。α-トコフェロール

の血漿濃度は群間で相関関係が存在しなかったが、 $\gamma$ -トコフェロールの臍帯血濃度と母体血濃度との間には高い相関が認められた ( $r=0.808$ ;  $p=0.0047$ )。

- 結論として、母親の栄養状態は新生児における特定の脂溶性栄養素の状態に影響を及ぼしていると考えられる。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein,  $\beta$ -cryptoxanthin,  $\gamma$ -tocopherol

1997

**Khachik F, Spangler CJ, Smith JC Jr, Canfield LM, Steck A, Pfander H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum. Anal Chem. 1997 May 15;69(10):1873-81.**

- 授乳中の3人の女性の母乳と血清に含まれる34種類のカロテノイド (13種類の幾何異性体と8種類の代謝物を含む) を HPLC/PDA/MS により単離、同定、定量化、比較した。
- 代謝物のうちで2種類の酸化生成物がリコペン、4種類の酸化生成物がルテイン・ゼアキサンチンに由来するものであった。さらに、胃と同様の酸性条件下でルテインが脱水化された結果、2種類の代謝物が血漿と母乳中で同定された。
- 新たに5員環からなる末端基を有するリコペンの酸化代謝物は、十分に特徴付けられた ( $^1\text{H}$  及び  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル) 合成化合物の酸化代謝物との HPLC/UV-VIS/MS による比較から、2,6-cyclolycopene-1,5-diol のエピマーとして同定された。
- 本試験で用いた HPLC の操作手順により、ビタミン A、2種類のビタミン E ( $\alpha$ -、 $\gamma$ -トコフェロール)、2種類の非カロテノイド系の食品成分 (ピペリン、カフェイン) も血清と母乳中から検出された。

Key ingredients: lycopene, lutein, zeaxanthin, vitamin A,  $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol

## 吸収不良症候群 Malabsorption syndrome

2009

**Luo M, Estívariz CF, Schleicher RL, Bazargan N, Leader LM, Galloway JR, Ziegler TR. Prospective analysis of serum carotenoids, vitamin A, and tocopherols in adults with short bowel syndrome undergoing intestinal rehabilitation. Nutrition. 2009 Apr;25(4):400-7.**

- カロテノイド、ビタミン A、トコフェロールは体内でキーとなる多くの機能に重要な役割を果たしている。しかしながら、野菜・果物の経口摂取量減少と腸管吸収低下あるいはそのいずれかにより、これら化合物の利用能は短腸症候群 (SBS) を認める患者で低下する可能性がある。
- 長期栄養輸液療法 (PN) 期間あるいは PN 離脱時のカロテノイド、ビタミン A、トコフェロールの血清濃度に関するデータは殆ど存在しない。12週間の集中的な腸のリハビリテーションプログラムを受けている SBS 患者における広範囲のカロテノイド、ビタミン A、トコフェロールの血清濃度を前向きに調査するために本研究を実施した。
- PN を受けている成人 21 人の SBS 患者が 12 週間の集中的な腸のリハビリテーションプログラムに参加した。プログラムには、患者個々の食事の変更、複合ビタミン製剤の補給に加え、プラセボ ( $n=9$ ) あるいはヒト成長ホルモン ( $0.1 \text{ mg/kg/日}$ ;  $n=12$ ) を皮下投与するための無作為化を含んだ。PN 離脱は 4 週間後に開始し、耐用性を示すまで進めた。カロテノイド、ビタミン A、トコフェロールの血清濃度は、ベースライン時、第 4 週、第 12 週に測定を行った。
- 試験開始時、相当なパーセンテージの被験者が血清カロテノイドと  $\alpha$ -トコフェロール濃度の低値を示した。また、少数 (5%) の被験者でレチノールの低濃度も認められた。カロテノイドとビタミン A の補給は経時的な改善をもたらさなかった一方、 $\alpha$ -トコフェロール濃度は上昇を示した。血清  $\alpha$ -トコフェロール濃度は PN による脂質の投与量と負の関係を示した ( $r=-0.34$ ;  $p<0.008$ )。
- SBS を認める患者は、腸のリハビリテーション及び PN 離脱時における経口、静脈内の複合ビタミン剤投与と食事調整にもかかわらず、食事由来のカロテノイドの減少を示した。PN による脂質注入量の低減は、血清中の  $\alpha$ -トコフェロール濃度を改善する可能性がある。

Key ingredients: carotenoids, retinol,  $\alpha$ -tocopherol

2008

**Ward MS, Zhao DY, Bernstein PS. Macular and serum carotenoid concentrations in patients with malabsorption syndromes. J Ocul Biol Dis Infor. 2008 Mar;1(1):12-18.**

- カロテノイド類のなかでルテインとゼアキサンチンは、青色光の吸収とフリーラジカルの消去によってヒトの黄斑部を保護していると考えられている。セリアック病やクローン病のような腸管の吸収不良は、脂溶性の栄養素の欠乏を引き起こすことが知られている。
- 吸収不良症候群を認める被験者では黄斑部と血液中のカロテノイド濃度が低くなり、これらの低値が早発性黄斑症と相関している可能性があるかと仮定した。吸収不良症候群の既往歴のある被験者とそうでない被験者を対象に、共鳴ラマン分光法 (RRS) による黄斑部のカロテノイド濃度の測定値に関するデータを収集した。
- カロテノイドを血清から抽出し、HPLC で分析した。吸収不良を認める被験者 ( $n=22$ ) は、対照群の被験者 ( $n=25$ ) と比較して、黄斑部のカロテノイド濃度が平均で 37% 低下していることが明らかになった ( $p<0.001$ )。吸収不良と血清カロテノイド濃度低下の関連は認められず、早発性黄斑症の徴候も確認されなかった。
- 腸管の吸収不良は黄斑部のカロテノイド濃度低下を引き起こすと結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 泌尿器系の健康 Urinary health

2011

**Maserejian NN, Giovannucci EL, McVary KT, McKinlay JB. Dietary, but not supplemental, intakes of carotenoids and vitamin C are associated with decreased odds of lower urinary tract symptoms in men. J Nutr. 2011 Feb;141(2):267-73.**

- 男性における下部尿路症状 (LUTS) は、酸化損傷防止あるいは細胞増殖・分化に関与する微量栄養素と関係している可能性がある。カロテノイド、ビタミン A、ビタミン C の摂取が全ての LUTS、排尿、蓄尿症状と逆の関連にあるとする仮説の検証を行った。
- 住民を対象とした無作為標本調査の一つである Boston Area Community Health 調査 (2002 年~2005 年) に参加した 30 歳から 79 歳までの男性 1,466 人について横断的な多変量解析を行った。データは対面インタビューと有効な FFQ によって収集した。中等度から重度の LUTS を American Urological Symptom Index を用いて定義し、多変量ロジスティック回帰を用いて分析した。
- 全体として、食事性リコペン、 $\beta$ -カロテン、総カロテノイドあるいはビタミン A の摂取の多い男性は、それらの摂取が最低四分位の男性と比較して、LUTS のオッズが 40~50% 低下することが明らかになった (例、 $\beta$ -カロテンと蓄尿症状:  $\text{OR}=0.56$ , 95%  $\text{CI}=0.39\sim 0.82$ ,  $p=0.02$ )。
- 食事由来の鉄とビタミン C あるいは  $\beta$ -クリプトキサンチンとの間に相互作用が認められた一方、LUTS の中でも、とりわけ排尿症状との逆の関連は中等度から高用量

の鉄摂取の男性で認められることが明らかになった (p 相互作用=0.001)。

- 高用量補給したビタミン C と総ビタミン C では、LUTS と正の関連が認められた (例、補給したビタミン C  $\geq 250$  mg/日 : OR=1.83、95% CI=1.21~2.77、 $p=0.02$ )。β-カロテンと喫煙状況との間の相互作用では、現在喫煙者で β-カロテン摂取量の高い場合に LUTS の高いオッズが認められた (p 相互作用=0.004)。
- カロテノイド類あるいはビタミン C の消費変更は男性における LUTS に影響を及ぼす可能性のあることが結果から示唆される。

Key ingredients: β-carotene, lycopene, β-cryptoxanthin, vitamin A, vitamin C

## テロメア長 Telomere length

2017

**Min KB, Min JY. Association between leukocyte telomere length and serum carotenoid in US adults. Eur J Nutr. 2017 Apr;56(3):1045-1052. doi: 10.1007/s00394-016-1152-x.**

- テロメア長は老齢化のバイオマーカーとされている。酸化ストレスがテロメア短縮を加速させる一方、抗酸化剤はその短縮を遅延させることが知られている。カロテノイドは抗酸化剤として酸化ストレスによる健康および加齢にかかわる病気との関連が認められているが、テロメアとの関連についてはあまり明確ではない。
- 我々は血中カロテノイドレベルと白血球のテロメア長との関連について米国の成人のサンプルデータを対象に検討を行った。全国健康栄養調査 (1999 年~2002 年) に参加した 20 歳以上の成人 3,660 人のデータについて分析した。
- カロテノイド——α-カロテン、β-カロテン (trans+cis)、β-クリプトキサンチン、ルテインとゼアキサンチンの組み合わせ、トランス型リコペン——のレベルを HPLC で測定した。白血球のテロメア長 (T/S 比) を定量的 PCR 法により定量した。
- 血中の α-カロテン、β-カロテン (trans+cis) および β-クリプトキサンチンの倍加は約 2%長いテロメアと関連していた。α-カロテン、β-カロテン (trans+cis) および β-クリプトキサンチンのカロテノイドの最低四分位と比較して最高四分位の成人のテロメアが 5~8%有意に伸長していることが明らかになった。
- 血中カロテノイドのレベル上昇は米国の成人における白血球のテロメア伸長と有意に関連し、カロテノイド豊富な食品の摂取増加がテロメアの保護とテロメア長の調節に重要な役割を果たしている可能性がある結論づけた。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin

2014

**Sen A1, Marsche G, Freudenberger P, Schallert M, Toeglhofer AM, Nagl C, Schmidt R, Launer LJ, Schmidt H. Association between higher plasma lutein, zeaxanthin, and vitamin C concentrations and longer telomere length: results of the Austrian Stroke Prevention Study. J Am Geriatr Soc. 2014 Feb;62(2):222-9. doi: 10.1111/jgs.12644.**

- 本研究の目的は、高齢者における抗酸化性微量栄養素の血漿濃度と白血球テロメア長 (LTL) との間の関連性を検討することにある。脳の老化に関する集団ベースコホート研究の Austrian Stroke Prevention Study から平均年齢 66±7 歳の参加者を対象に (n=786、うち女性 58%) 横断コホート研究を計画した。
- ビタミン C、ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、カンタキサンチン、リコペン、α、γ-トコフェロール、α、β-カロテン、レチノールの血漿濃度、血清中の酸化ストレスの尺度としてのタンパク質過酸化物質、および LTL を測定した。ビタミンとカロテノイドは高速液体クロマトグラフィー、タンパク質過酸化物質は分光光度測定法、テロメア長は定量的リアルタイム PCR 法を用いて測定した。
- 年齢および性別で調整した多重線形回帰分析から、高濃度のルテイン、ゼアキサンチンおよびビタミン C がテロメア長の延長と強く関連していた。その関連性は BMI、最大酸素摂取量および血管のリスクファクターとは無関係で、また、タンパク質過酸化物質含量により仲介されるものではなかった。
- 本研究は健康高齢者におけるルテイン、ゼアキサンチンおよびビタミン C の血漿濃度上昇が LTL 延長と関連を示す証拠を初めて提供し、これらビタミンのテロメア維持における保護的役割を示唆している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, vitamin C

## 身体活動 Physical activity

2014

**Thomson RL, Coates AM, Howe PR, Bryan J, Matsumoto M, Buckley JD. Increases in plasma lutein through supplementation are correlated with increases in physical activity and reductions in sedentary time in older adults. Nutrients. 2014 Mar 3;6(3):974-84. doi: 10.3390/nu6030974.**

- 血清ルテイン濃度と高レベルの身体活動性との間に正の関係が存在することが横断研究で報告されている。本研究の目的は、血漿ルテイン濃度の上昇が身体活動性を上昇させるかを判定することにある。
- オーストラリアの身体活動指針を満たしていない 44 人の高齢者 (BMI 25.3±2.6 kg/m<sup>2</sup>、年齢 68.8±6.4 歳) が 250 ml の full-cream milk と共に 1 日当たり 21 mg のルテインを含有するカプセルまたはプラセボのカプセルを 4 週間摂取するために無作為化され、同時に身体活動を増やすよう指示された。自己申告、歩数計および加速度計 (日常活動計数、坐位時間) により身体活動性を、また、質問票により運動中の自己効力感を評価した。
- 39 人の参加者が試験を終了した (ルテイン群 19 人、プラセボ群 20 人)。ルテインは血漿中のルテイン濃度をプラセボより上昇させることが明らかになった (p<0.001)。血漿ルテインの変化量および変化率は坐位時間におけるそれらの変化と逆の関連を示した (それぞれ、 $r=-0.36$ 、 $p=0.03$ ;  $r=-0.39$ 、 $p=0.02$ )。血漿ルテインの変化率は平均日常活動計数の変化率と正の関連を示した ( $r=0.36$ 、 $p=0.03$ )。運動の自己効力感は変化しなかった ( $p=0.16$ )。
- ルテインは高齢者における身体活動性上昇と坐位時間短縮に関連する血漿ルテイン濃度を上昇させることが明らかになった。より大規模の試験でルテインが長期間にわたり健康利益をもたらすか評価するべきであろう。<sup>v</sup>

Key ingredient: lutein

## リハビリテーション Rehabilitation

2012

**Bastani NE, Kostovski E, Sakhi AK, Karlsen A, Carlsen MH, Hjeltnes N, Blomhoff R, Iversen PO. Reduced antioxidant defence and increased oxidative stress in spinal cord injured patients. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Dec;93(12):2223-2228.e2. doi: 10.1016/j.apmr.2012.06.021.**

- リハビリテーション研究施設において、脊髄損傷 (SCI) の被験者を対象に、抗酸化剤と酸化ストレスのバイオマーカーの血漿・尿中レベルを評価するために、記述的研究デザインで 1 年間の追跡調査を行った。

- 脊髄損傷を受けた最初の1ヵ月までに37人のSCI患者（年齢範囲：18～70歳）が連続的に登録した。また、健康者も対照群に参加した（n=346）。介入を行わず、試験参加時、脊髄損傷後3ヵ月目と6ヵ月目に血液・尿中の抗酸化剤と酸化ストレスのバイオマーカーのレベルを主要評価項目として測定した。
- 損傷1ヵ月後、SCI被験者における血漿抗酸化剤（総グルタチオン、酸化グルタチオン、6種類のカロテノイド、 $\alpha$ -トコフェロール）レベルは、対照群と比較して19～71%低下した。酸化還元電位は、SCI被験者において7%低下した。SCI被験者における酸化ストレスバイオマーカーの尿中8-エピプロスタグランジンF2 $\alpha$ （8-epi-PGF2 $\alpha$ ）は、対照群と比較して161%上昇した。損傷後3ヵ月と12ヵ月に殆どの抗酸化剤バイオマーカーのレベルが対照群と比較して有意に低下した一方、尿中8-epi-PGF2 $\alpha$ は対照群と比較して208%上昇した。
- 結論として、対照群と比較してSCI被験者における抗酸化剤レベルが有意に低下する一方、酸化ストレスバイオマーカーは上昇することが明らかになった。今回の観察結果から、SCI患者で損傷1年後に酸化ストレスの上昇と抗酸化防御の低下が認められることが実証された。
- 我々が見出した所見は、SCI患者がリハビリテーションの一部として食事性抗酸化剤の支援を受ける介入研究で評価される必要がある。

Key ingredients: carotenoids

## 社会的支援 Social support

2012

**Nicklett EJ, Semba RD, Simonsick EM, Szanton S, Bandeen-Roche K, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP. Diet Quality and Social Support: Factors Associated with Serum Carotenoid Concentrations among Older Disabled Women (The Women's Health and Aging Study). J Nutr Health Aging. 2012;16(6):511-8.**

- 本研究の目的は、社会的支援（手段的支援、情緒的支援、社会的相互作用、社会空間、家族ネットワークを含む）と血清カロテノイドレベルで示された食事の質との関係について調査することにある。
- サンプルは、縦断的なカロテノイドデータを有するWomen's Health and Aging Studyの参加者から構成された（n=325）。社会的支援のベースライン時のレベルとレベルの変化、あるいはそのいずれかが血清カロテノイドレベルを予測するか評価するために、社会的支援のベースライン時の指標と社会的支援における変化について回帰分析を行った。社会的支援の変化については、調査開始後1年から追跡のラウンド1まで測定した。カロテノイドレベルの変化については、追跡のラウンド1からラウンド2まで測定した。
- ベースライン時、外出頻度とカロテノイドレベルとの間に関連性が認められた。外出頻度が高いとカロテノイドレベルの上昇が、また、活動参加頻度が低いとカロテノイドレベルの低下が予測された。高齢で障害のある地域在住の女性において、社会的支援のベースライン時のレベルから食事の質は一貫して予測されなかった。しかしながら、社会的支援の変化から食事の質における正と負両方の変化が予測され、ひいては社会活動と家族の相互作用が機能上の障害を認める高齢女性における食事の質維持に重要な役割を果たしている可能性のあることを裏づける証拠が提供された。
- 複数の形態の社会的支援が高齢者の食事の質に及ぼす影響を深く理解するために更なる研究が必要とされる。

Key ingredients: carotenoids

## 吸収・分布・代謝・排泄 ADME

2015

**Nishino A, Ichihara T, Takaha T, Kuriki T, Nihei H, Kawamoto K, Yasui H, Maoka T. Accumulation of Paprika Carotenoids in Human Plasma and Erythrocytes. J Oleo Sci. 2015 Oct 2;64(10):1135-42. doi: 10.5650/jos.ess15118.**

- パプリカ由来カロテノイドのヒト血漿および赤血球への蓄積（取り込み）について検討した。パプリカ由来カロテノイドのサプリメント（14 mg/日）を5人の健康な若年志願者（男性3人、女性2人）に4週間摂取させた。
- 同カロテノイドサプリメントの摂取2週間後、血漿および赤血球におけるカロテノイド濃度がそれぞれ1.2倍、2.2倍上昇した。パプリカに見出される特徴的なカロテノイド（カプサンチン、cucurbitaxanthin A、cryptocapsin）を血漿と赤血球の両方で検出した。カプサンチンの酸化代謝物であるカプサントン（capsanthone）の存在もまた血漿と赤血球の両方で認められた。<sup>5</sup>

Key ingredients: capsanthin, cucurbitaxanthin A, cryptocapsin

2013

**Sugiura M, Ogawa K, Yano M. Absorption, Storage and Distribution of  $\beta$ -Cryptoxanthin in Rat after Chronic Administration of Satsuma Mandarin (Citrus unshiu MARC.) Juice. Biol Pharm Bull. 2013;36(1):147-51.**

- 野菜・果物にはカロテノイドのような抗酸化剤が多数含まれている。カロテノイドに富む野菜・果物の高摂取、又は血清中のカロテノイド濃度上昇は、一定の癌、糖尿病及び心血管疾患のリスク低下をもたらすことが最近の疫学研究で実証されている。これらの結果は、吸収されたカロテノイドが様々な器官に蓄えられていることを示している。
- 我々は以前、ウンシュウミカン（Citrus unshiu MARC.）にとりわけ豊富に存在する $\beta$ -クリプトキサンチンが容易に吸収され、ヒト体内に比較的長時間残存することを見出したが、 $\beta$ -クリプトキサンチンの吸収、貯蔵及び生体内分布についてはほとんど知られていない。
- 本研究では、 $\beta$ -カロテン高含有ウンシュウミカン抽出物の慢性摂取後にラットの血清と何種類かの組織における $\beta$ -クリプトキサンチン濃度の測定を行った。ウンシュウミカン抽出物（飼料1 kg当たり $\beta$ -クリプトキサンチン11.7 mg含有）を添加した市販の標準飼料をラットに8週間摂取させた。3時間の絶食後、血清、肝臓、脾臓、腎臓、肺、心臓、精巣、脳及び精巣上体脂肪を採取した。血清及び組織中の $\beta$ -クリプトキサンチンの濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。
- 組織中の $\beta$ -クリプトキサンチン濃度の範囲は広く、肝臓が最高濃度（組織1 g当たり $\beta$ -クリプトキサンチン1,265.3 ng）を示し、脾臓、腎臓、肺、心臓、脳、精巣が続いた。精巣上体脂肪が最低濃度であった（組織1 g当たり同6.99 ng）。 $\beta$ -クリプトキサンチンはまた、血清中でも検出された（5.76 mg/mL）。
- $\beta$ -クリプトキサンチンは容易に吸収され、何種類かの器官に蓄積することが以上の結果から示された。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

2011

**Sakudoh T, Iizuka T, Honda N, Fujimoto H, Yamamoto K, Tsuchida K. The molecular mechanism of tissue specificity of carotenoid delivery. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

**Sakudoh T, Tsuchida K. Molecular machinery for the delivery of specific carotenoid to specific tissue in the silkworm. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- カイコ（Bombyx mori）の黄色い繭や肌色の繭は、紫外線による損傷や補食のリスクを下げる。黄色い繭や肌色の繭にはそれぞれルテインと $\beta$ -カロテンが含まれる

ため、血液リンパリポタンパク質からの組織特異的カロテノイド搬送を示す好例である。

- 3 つの遺伝子、すなわち、中部絹糸腺細胞内でカロテノイドを搬送する Y (黄色い血液)、中部絹糸腺内にルテインを侵入させて繭を黄色にする C (黄色い繭)、リポホリンから中部絹糸腺内に β カロテンを侵入させて繭を肌色にする F (肌色の繭) が、関与していると考えられる。
- Y 遺伝子は、ステロイド産生急性調節タンパク質ファミリー (StAR) のメンバーとしてカロテノイド結合タンパク質 (CBP) をコードし、それが細胞質内のカロテノイドを輸送する。C 遺伝子は CD36/SR-BI ファミリーに属する膜貫通タンパク質をコードし、それがルテイン特異輸送体かつ内部移行しないリポホリン受容体として機能すると考えられる。
- 一方、F 遺伝子の分子的同定は未だ不明瞭である。ポジショナルクローニング法によって、F 遺伝子が C 遺伝子のパラログをコードすることが明らかになり、それが β-カロテン特異的内部移行しないリポホリン受容体に関与すると考えられる。
- 我々の試験結果から、カロテノイド搬送の組織特異性には少なくとも次の 2 つの要素が必要であることが示唆される。1) 組織及び同組織細胞表面上にカロテノイド特異的内部移行しないリポホリン受容体が存在すること、2) 同組織細胞の細胞質にカロテノイド輸送体が存在すること。カロテノイドを選択的に輸送するユニークなシステムはこれに由来している。

Key ingredients: β-carotene, lutein

**Vishwanathan R, Neuringer M, Schalch W, Johnson EJ. Macular lutein concentration is related to brain lutein concentration in primates. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- ルテインとゼアキサンチンは血液脳関門を通過して神経網膜内で黄斑色素 (MP) を形成する。両物質は MP として加齢黄斑変性リスクを下げる可能性があり、カロテノイドの中でも、脳組織内に優先的に蓄積する。本試験では、非ヒト霊長類モデルにおける網膜内ルテイン・ゼアキサンチンと脳内ルテイン・ゼアキサンチンの関連性の検討を目的とした。
- キサントフィル欠乏アカゲザルに純粋ルテイン食餌 (2.2 mg/kg/day, n=6)、純粋ゼアキサンチン食餌 (2.2 mg/kg/day, n=6)、固形飼料 (ルテイン 0.26 mol/kg/day とゼアキサンチン 0.24 mol/kg/day, n=5) のいずれかを与えた後、網膜切片 (4 mm, 8 mm, 周辺部) と脳切片 (小脳、前頭皮質、後頭皮質、脳橋) をマッチングさせて採取し、標準的な脂質抽出法と逆相 HPLC 法でカロテノイドを分析した。SPSS version 19.0 を用いて、年齢、性別、ω3 の状態で調整した部分相関係数を求めた。
- 全てのサル (n=11) において、黄斑部 (4 mm パンチ) のルテイン量は小脳 (r=0.736, p=0.036)、前頭皮質 (r=0.743, p=0.035)、後頭皮質 (r=0.814, p=0.014) のルテイン量と有意に関連していた。一方、黄斑部のゼアキサンチン量と脳内のゼアキサンチン量には関連性が認められなかった。これは、脳組織がルテインを優先的に蓄積するためと考えられる。その証拠に、ルテイン群、ゼアキサンチン群とも同量を給餌したにもかかわらず、ルテイン群 (n=6) の脳内ルテイン量は 4 箇所全てにおいてゼアキサンチン群 (n=6) の脳内ゼアキサンチン量より有意に多かった。さらに、脳内にゼアキサンチンが取り込まれるメカニズムは網膜内のそれとは異なると考えられる。網膜内ルテイン量は脳内ルテインの状態を反映する。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2010**

**Li B, Vachali P, Bernstein PS. Human ocular carotenoid-binding proteins. Photochem Photobiol Sci. 2010 Nov;9(11):1418-25.**

- ルテインとゼアキサンチンの 2 種類の食源性カロテノイドは、ヒトの黄斑に特異的に供給され、体内のどの部位よりも高い濃度で集積している。ある組織で一定の化合物の高度選択的な取り込みが認められるときはいつも、その過程に 1 種類以上の特異的結合タンパク質が関与している可能性がある。
- 過去 10 年間にわたって我々の研究室は何種類かのカロテノイド結合タンパク質をヒト網膜から同定し、特徴付けを行ってきた。それらには、ゼアキサンチン結合タンパク質としてグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GSTP1)、ルテイン結合タンパク質として (ステロイドホルモン合成を調節する) steroidogenic acute regulatory domain (StARD) の構成メンバー、そして特異性は低くなるがカロテノイド蓄積でより高い能力を示す部位としてチュープリンがある。
- 本稿ではこれらカロテノイド結合タンパク質の精製と特徴付けについて概説し、黄斑色素カロテノイドのヒト網膜への供給で提案されている経路において、これら眼組織のカロテノイド結合タンパク質を血清中のリポタンパク質とスカベンジャー受容体タンパク質の輸送・取り込みにおける役割と関連付けている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Wang Y, Roger Illingworth D, Connor SL, Barton Duell P, Connor WE. Competitive inhibition of carotenoid transport and tissue concentrations by high dose supplements of lutein, zeaxanthin and beta-carotene. Eur J Nutr. 2010 Sep;49(6):327-36.**

- カロテノイド類は動物とヒトの吸収・輸送において異なる相互作用を示している可能性がある。高用量のルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテンの同時投与は、血漿濃度のみならず、網膜及び他の組織中の濃度に影響を及ぼすかもしれない。ルテイン、ゼアキサンチンあるいは β-カロテン高含有飼料を給餌したニワトリの血漿、網膜及び他の組織におけるルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテンの輸送、分布、相互作用について検討を行うのが本研究の目的である。
- 孵化したばかりのレグホン雄雛を 10 群に無作為に割り付けた。1 群はベースライン時のデータ用とした (1 日齢群)。他群は次の 6 種類の飼料を 14 あるいは 28 日間摂取させた。すなわち、ルテイン高含有飼料、ゼアキサンチン高含有飼料、β-カロテン高含有飼料 (3 種類)、対照飼料である。ベースライン時、給餌後 14 日、28 日に血漿、網膜を含む組織中のルテイン、ゼアキサンチン、β-カロテンについて濃度測定を行った。
- 全ての組織でルテイン高含有飼料給餌後のルテイン濃度、ゼアキサンチン高含有飼料給餌後のゼアキサンチン濃度の上昇が認められた。ルテイン (27.2 mg/kg)、ゼアキサンチン (15.3 mg/kg) を補給した雛の網膜における 28 日後のルテイン、ゼアキサンチン濃度は、対照飼料 (ルテイン 5.2 mg/kg、ゼアキサンチン 1.7 mg/kg) を給餌した雛と比較して、それぞれ 128%、116% 上昇した。飼料にゼアキサンチンを補給すると血漿、網膜以外の他の組織のルテイン濃度が低下を示した。同様に、ルテイン補給後の血漿、網膜以外の組織のゼアキサンチン濃度も低下した。ルテイン補給後の網膜中のゼアキサンチン濃度は上昇を示した。網膜中のルテイン濃度はゼアキサンチン補給後も維持された。高用量の β-カロテン補給により血漿、肝臓中の β-カロテン濃度はごくわずかな上昇を示した。β-カロテンは雛の網膜をはじめとする他のいかなる組織にも存在が認められなかった。より重要なこととして、β-カロテンは血漿と網膜を含む殆どの組織でルテインとゼアキサンチン両方の濃度を低下させることが明らかになった。
- 単一のカロテノイドを高含有する飼料の給餌は他のカロテノイドの同化作用を修飾する可能性がある。網膜にはルテインとゼアキサンチンを蓄積させる能力があるようだが、この能力は β-カロテンの摂取量が高い場合に低下することが明らかになった。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin

**2009**

**Chung HY, Ferreira AL, Epstein S, Paiva SA, Castaneda-Sceppa C, Johnson EJ. Site-specific concentrations of carotenoids in adipose tissue: relations with dietary and serum carotenoid concentrations in healthy adults. Am J Clin Nutr. 2009 Sep;90(3):533-9.**

- 食源性カロテノイドには特定の疾患リスク低減と関連のあることが明らかにされている。血清及び脂肪組織中のカロテノイド濃度がカロテノイド摂取のバイオマーカーとして用いられている。本研究の目的は、脂肪組織中のカロテノイドの部位特異的な濃度を評価し、食事、血清、脂肪組織中のカロテノイド濃度の間に存在する関係を検討することにある。



- 健康な成人（女性 12 人、男性 13 人）が本横断研究に参加した。過去に摂取した食事性カロテノイドの評価を食物摂取頻度調査票を用いて行った。カロテノイド濃度を HPLC で測定するために、血清と脂肪組織の生検標本を腹部、臀部、大腿内側から採取した。
- カロテノイドの中でリコペンだけが 3 種類全ての部位と逆の相関関係を示したが、脂肪組織に存在する多種類のカロテノイドで体脂肪率と逆の関連が認められた。殆どのカロテノイド濃度が大腿部より腹部の脂肪組織で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。α-カロテン、β-カロテン、5-cis-リコペン、総カロテノイドの濃度は大腿部より臀部で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。α-カロテン、cis-リコペン、ルテイン（単独あるいはゼアキサンチンと共存）の濃度は臀部より腹部で有意に高かった ( $p < 0.05$ )。食事からの摂取量は、血清中の α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、総カロテノイドの濃度と有意な相関関係を示した。カロテノイド摂取は脂肪組織中の α-カロテン、β-カロテン、β-クリプトキサンチン、cis-リコペン、総カロテノイドと有意な相関を示したが ( $p < 0.05$ )、部位の違いによる変動が認められた。評価を行った全ての脂肪組織部位のうち腹部の脂肪組織が長期の食事性カロテノイド摂取量と最も強い相関を示し、また短期指標としての血清濃度とは殆どのカロテノイドで相関が認められた。
- 体脂肪はカロテノイドの組織分布に影響を及ぼし、腹部脂肪組織におけるカロテノイド濃度がカロテノイドの摂取状態を知る上で有用な指標となる可能性があることと結論付けられる。

Key ingredients: total carotenoids, α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β-cryptoxanthin

**Hashimoto T, Ozaki Y, Taminato M, Das SK, Mizuno M, Yoshimura K, Maoka T, Kanazawa K. The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice. Br J Nutr. 2009 Jul;102(2):242-8.**

- 海産の褐藻類に存在するキサントフィルの一種である食事性フコキサンチンの薬物動態は殆ど知られていない。マウスにフコキサンチンを経口投与し、血漿、赤血球、肝臓、肺、腎臓、心臓、脾臓、脂肪組織におけるフコキサンチンとその代謝物であるフコキサンチノールとアマローシアキサンチン (amarouciaxanthin) A の分布と蓄積を本研究で測定した。
- フコキサンチン 160 nmol の単回経口投与後、今回の試験で検査対象となった全ての試料中でフコキサンチノールとアマローシアキサンチン A が検出されたが、フコキサンチンは検出されなかった。これら代謝物の脂肪組織における最高濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は 24 時間であった一方、他の試料における  $t_{max}$  は 4 時間であった。肝臓におけるフコキサンチノールの濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{inf}$ ) が検査した組織のなかで最高値を示した一方 (4,680 nmol/g x h)、アマローシアキサンチン A の  $AUC_{inf}$  は脂肪組織で最高値を示した (4,630 nmol/g x h)。フコキサンチン 1 日 160 nmol の経口投与を 1 週間行った後では、低濃度ながら組織中でフコキサンチンの検出も可能であった。フコキサンチノール量は心臓で 123 nmol/g、肝臓で 85.2 nmol/g であった。脂肪組織中のアマローシアキサンチン A は 97.5 nmol/g の濃度で分布を示した。
- これらの結果から、食事性フコキサンチンは心臓と肝臓にフコキサンチノールとして蓄積し、また脂肪組織中にアマローシアキサンチン A として蓄積することが確認された。

Key ingredients: fucoxanthin, fucoxanthinol, amarouciaxanthin A

**2007**

**Campbell JK, Engelmann NJ, Lila MA, Erdman JW Jr. Phytoene, phytofluene, and lycopene from tomato powder differentially accumulate in tissues of male Fisher 344 rats. Nutr Res. 2007 Dec;27(12):794-801.**

- トマト製品の消費は前立腺癌の発生と逆の関係にあり、リコペン (LYC) は前立腺癌のリスク低下に関与している。他のトマトカロテノイドであるフィトエン (PE) とフィトフルエン (PF) の前立腺癌リスクに対する寄与については適切な検討がなされていない。トマトカロテノイドの相対的な取込みと組織分布については知られていない。我々はトマトパウダー食あるいは精製された供給源に由来する PE と PF は生物利用度が高く、アンドロゲン感受性組織に蓄積するという仮説を立てた。本研究では、PE、PF、LYC（それぞれ、飼料中 0.015、0.012、0.011 g/kg）を含有する 10% トマトパウダーから構成される AIN-93G 粉末食を 4 週齢の Fisher 344 系雄性ラットに予備投与した。
- トマトパウダー給餌 30 日後、PF の肝中濃度 ( $168 \pm 20$  nmol/g) は PE ( $104 \pm 13$  nmol/g) あるいは LYC ( $104 \pm 13$  nmol/g) より高いことが明らかになった。対照的に、測定したカロテノイドのうち LYC、PF の順で前立腺葉と精囊における蓄積が高いことが明らかになった。トマトパウダー給餌ラットに PE あるいは PF のいずれかを約 2.7 mg 単回投与を行ったところ、測定した組織のうち副腎を除く全ての組織で投与したカロテノイドの濃度上昇が認められた。PF のパーセント増加は、肝臓、血清、脂肪組織で PE よりも高くなることが明らかになった（それぞれ、37,287 と 49%、16,179 と 23%）。
- トマトカロテノイドの相対的な体内分布は肝臓とアンドロゲン感受性組織とでは異なることから、カロテノイド構造における多数の逐次的な二重結合の軽微な変化がトマトカロテノイドの吸収あるいは代謝を変化させていることが結果から示唆される。

Key ingredients: phytoene, phytofluene

**Shafaa MW, Diehl HA, Socaciu C. The solubilisation pattern of lutein, zeaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differ characteristically in liposomes, liver microsomes and retinal epithelial cells. Biophys Chem. 2007 Sep;129(2-3):111-9.**

- 網膜色素上皮細胞（ヒト RPE 細胞株 D 407）、肝ミクロソーム、EYPC リポソームへのルテイン、ゼアキサンチン、カンタキサンチン、β-カロテンの取込み効率について調査を行った。
- PRE 細胞におけるカンタキサンチン・β-カロテンと比べルテイン・ゼアキサンチンの効率比は、他の細胞膜よりも高かった。PRE 細胞とのルテイン・ゼアキサンチンの優先的相互作用について、特殊なタンパク質結合特性を考慮しながら考察した。
- 取込み率は、カロテノイドの計算スペクトル (UV-vis スペクトル) から算出した。また、カロテノイドの膜調節効果については、一緒に取り込まれた Laurdan (6-dodecanoyl-2-dimethylaminonaphthalene) の蛍光スペクトルから算出した。
- カロテノイドと結合した膜の効率を消去する蛍光色素の Laurdan は、膜カロテノイド濃度を直接測定するためのアクセスを提供している。カロテノイドを取り込むキャリアとしてのウシ胎仔血清は、テトラヒドロフランよりも優れているようである。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, canthaxanthin

**Hosotani K, Kitagawa M. Measurement of individual differences in intake of green and yellow vegetables and carotenoids in young unmarried subjects. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007 Jun;53(3):207-12.**

- 本研究で、未婚の若齢被験者を対象に [労働者と学生; 男性 159 人と女性 160 人; 年齢: 18~19 歳 (17.2%)、20~24 歳 (56.2%)、25~29 歳 (18.6%)、30~34 歳 (6.7%)、35 歳以上 (1.3%)]、平日 3 日間の食生活調査を行った。
- 緑黄色野菜の摂取量を測定し、消費頻度の高い 15 種類の緑黄色野菜に含まれるカロテノイド (β-カロテン、α-カロテン、リコペン、β-クリプトキサンチン、ルテイン+ゼアキサンチン) を定量した。これらの野菜の摂取量とカロテノイドの含有量から各被験者のカロテノイド摂取量を算定した。さらに、タンパク質、脂肪、食物繊維の摂取量を調査し、野菜の摂取量との関係について検討した。
- 参加者全員における 1 日の緑黄色野菜の摂取量の平均値は  $60.5 \pm 58.7$  g で、推奨レベル [厚生労働省の『健康日本 21』が推奨する 120 g/日以上] よりはるかに低いことが明らかになった。緑黄色野菜の摂取量は、男性より女性、学生より労働者で高かった。参加者全員における 1 日の総カロテノイド摂取量の平均値は  $2,852.8 \pm 2,354.3$  μg であった。総カロテノイド摂取量については男女間での違いは認められなかったが、労働者と学生では、労働者の方が高かった。β-カロテンと α-

カロテンの摂取量は女性より男性で高かったが、β-クリプトキサンチン、リコペン、ルテイン+ゼアキサンチンは女性より男性で高かった。

- 緑黄色野菜の摂取量が低いグループでは、カロテノイドの摂取量が低いばかりでなく、タンパク質、脂肪、食物繊維の摂取量も低いことから、カロテノイド吸収はタンパク質、脂肪、食物繊維の低摂取量によって影響を受けている可能性のあることが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, β- cryptoxanthin, α-carotene, β-carotene, lycopene, protein, fat, dietary fiber

**Bhosale P, Serban B, Zhao da Y, Bernstein PS. Identification and metabolic transformations of carotenoids in ocular tissues of the Japanese quail *Coturnix japonica*. *Biochemistry*. 2007 Aug 7;46(31):9050-7.**

- ヒトやサル同様、ニホンウズラ (*Coturnix japonica*) の網膜にもルテイン [(3R,3'R,6'R)-beta,epsilon-carotene-3,3'-diol] とゼアキサンチン [(3R,3'R)-beta,beta-carotene-3,3'-diolと(3R,3'S-meso)-beta,beta-carotene-3,3'-diolの混合物] が相当量存在している。
- このことは、ウズラの網膜が、黄斑に存在する重要なカロテノイドの代謝変換を研究するうえで霊長類以外の優れた小動物モデルにしている。黄斑に存在するカロテノイドは、加齢黄斑変性 (AMD) でみられるような光誘発性の酸化傷害に対する防護の一翼を担っていると考えられている。
- 本研究で我々研究グループは、インライン式の質量スペクトル及びフォトダイオードアレイ検出器付き HPLC (C30 カラム) を用いてウズラの網膜に存在する一連のカロテノイドの同定を初めて行った。
- 食事性のルテイン (2.1%) とゼアキサンチン (11.8%) に加え、眼に存在する主要なカロテノイドとして、adonirubin (5.4%)、3'-oxolutein (3.8%)、メソゼアキサンチン (3.0%)、アスタキサンチン (28.2%)、galloxanthin (12.2%)、epsilon,epsilon-carotene (18.5%)、beta-apo-2'-carotenol (9.5%) を同定した。
- 次に、血清と眼組織における 2 種類の色素ルテインとゼアキサンチンの薬物動態と代謝変換を調査するための栄養補助食品として、重水素標識したルテインとゼアキサンチンを用いた。次いで、HPLC と連動した質量スペクトル法と非侵襲性の共鳴ラマン分光法の両方を用いて、眼組織における標識したカロテノイドの検出、定量を行った。
- 食事性ゼアキサンチンは 3'-oxolutein、beta-apo-2'-carotenol、adonirubin、アスタキサンチン、galloxanthin、epsilon,epsilon-carotene の前駆物質であるのに対し、食事性ルテインはメソゼアキサンチンの前駆物質であることが結果から明らかになった。
- 取込み、カロテノイド吸収、及び血清から眼組織への輸送に関する薬物動態パターンは、ヒトを対象に行った殆どの臨床試験で得られた結果と類似していることが研究で明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, astaxanthin, 3'-oxolutein, adonirubin, beta-apo-2'-carotenol, epsilon,epsilon-carotene, galloxanthin

**Wang Y, Connor SL, Wang W, Johnson EJ, Connor WE. The selective retention of lutein, meso-zeaxanthin and zeaxanthin in the retina of chicks fed a xanthophyll-free diet. *Exp Eye Res*. 2007 Mar;84(3):591-8.**

- ルテインとゼアキサンチンは植物由来の色素性の酸素を含むカロテノイド (キサントフィル) で、霊長類や鳥類の網膜に集積している。卵から孵化したばかりの雛にキサントフィルを含まない餌を摂取させ、血漿及び組織におけるルテインとゼアキサンチンの輸送、分布、喪失について調査を行った。
- 1 日齢のレグホン種の雛を無作為に二つの群に割り付けた。対照群の雛に、ルテインとゼアキサンチン (それぞれ、5.2、1.7 mg/kg 飼料) を含む飼料を 28 日間摂取させた。実験群の雛には、ルテインとゼアキサンチンを含まない飼料を 28 日間摂取させた。血漿及び組織中のルテインとゼアキサンチンの含量を 28 日目 (対照群) と 1、4、28 日目 (実験群) に分析した。
- 孵化時、ルテインとゼアキサンチンは血液と組織に存在する主要なカロテノイドであった。ルテインとゼアキサンチンの類似した質量含有率が示すように、それらのカロテノイドの卵黄から雛への完全な移動が認められた。キサントフィルを含まない餌を摂取させた雛の血漿と組織におけるルテインとゼアキサンチンの濃度は、殆どゼロまで急激に低下した (半減期 (T1/2): 7 日)。
- 対照的に網膜では、対照群と同様のルテインとゼアキサンチンの初期濃度が保持されていた。meso-zeaxanthin と cis-zeaxanthin は、網膜内でのみ同定されている。網膜にはゼアキサンチンのほうがルテインよりも多く集積している。キサントフィルを含まない飼料を摂取させた雛の網膜ではルテインとゼアキサンチンが選択的に保持された。対照的に、血漿や他の組織は、これらキサントフィル類のカロテノイドの初期濃度の 90%まで喪失していた。
- ルテインとゼアキサンチンはそれらが油滴中にエステル体の形で存在している錐体を多く含む網膜では相対的に安定であることを、これらのデータは強調している。組織中の喪失は、ルテインとゼアキサンチンが体内では急速に消費されてしまうため、それらのカロテノイドを食事から定期的に摂取する必要があることを示唆している。
- キサントフィル類に属するこれらのカロテノイドは、その選択的な保持が示すように、錐体が高濃度存在する雛の網膜において重要な役割を担っていることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, cis-zeaxanthin

**Breithaupt DE, Yahia EM, Velazquez FJ. Comparison of the absorption efficiency of alpha- and beta-cryptoxanthin in female Wistar rats. *Br J Nutr*. 2007 Feb;97(2):329-36.**

- ルテインやゼアキサンチンのようなキサントフィルは、その消費量と眼病予防との間に正の相関が認められることから近年注目を浴びているカロテノイドである。ルテインの生物学的利用能を評価するために多数のヒト介入試験が種々の処方を用いて行われている。本研究は、ルテイン、ゼアキサンチンに対応するモノヒドロキシン体、すなわち α-クリプトキサンチン、β-クリプトキサンチンの吸収効率に関する基礎データを得るために計画された。
- パパイアのピューレに由来する β-クリプトキサンチンとニンジン緑葉由来の α-クリプトキサンチンからなるコーン油ベースの飼料を 5 匹の Wistar 系雌ラットに、それぞれ 17.3 nmol/日と 9.2 nmol/日の割合で 8 日間連続摂取させた。飼料中のキサントフィルの同定は LC-APCI/MS 法により、肝臓・血漿サンプル中に存在するキサントフィルは HPLC-ダイオードアレイ検出器 (DAD) により測定した。
- 処置群のラットの肝臓中の β-クリプトキサンチン濃度は、基礎飼料を摂取させた対照群のラットの肝中濃度と統計的に区別可能であった (p<0.01)。飼料中に存在する二番目のキサントフィルである α-クリプトキサンチンは処置群のラットの肝臓中に存在しなかった。また、血漿サンプル中にはキサントフィルの存在が認められなかった。
- β-クリプトキサンチンは α-クリプトキサンチンよりも、少なくとも最小加工されたオイルベースのキサントフィルサプリメントにおいて、吸収効率が高いことを最初に報告した研究である。

Key ingredients: α-cryptoxanthin, β-cryptoxanthin

**2006**

**Khachik F, de Moura FF, Chew EY, Douglass LW, Ferris FL 3rd, Kim J, Thompson DJ. The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5234-42.**

- ルテイン 2.5、5.0 及び 10 mg/日、6 か月間の補給が、加齢黄斑変性 (AMD) を認める、あるいは AMD を認めない高齢者の血清中のカロテノイドとその代謝物の分布に及ぼす影響を調べ、ルテインの補給が他の食事性カロテノイド、レチノール及び α-トコフェロールの血清濃度と相互に作用するかを解明するのが研究の目的である。

- 45 人の参加者がルテインのサプリメント（5%のゼアキサントンを含有）の摂取を 6 か月間受け、補給後さらに 6 か月間追跡調査を受けた。さまざまな区間で採血を行い、血清中のルテイン、ゼアキサントン及びそれらの代謝物について、順相 HPLC-紫外可視検出器によって定量化を行った。他の食事性カロテノイド、レチノール、 $\alpha$ -トコフェロールについては、逆相（C18）カラムを用いて、同定・定量化を行った。
- ルテイン 10 mg/日、6 か月間の補給後、ベースライン時からの血清中の平均上昇濃度は、ルテインで 210 から 1,000 nM/L ( $p < 0.0001$ )、ゼアキサントンで 56 から 95 nM/L ( $p < 0.0001$ ) の範囲であった。同様に、カロテノイドの代謝物の平均濃度（nM/L）は、3-hydroxy-beta,epsilon-caroten-3'-one（3'-oxolutein）で 49 から 98（ $p < 0.0001$ ）、3'-hydroxy-epsilon,epsilon-caroten-3-one で 31 から 80（ $p < 0.0001$ ）、epsilon,epsilon-carotene-3,3'-dione で 19 から 25（ $p < 0.0001$ ）の範囲であった。これらのカロテノイドの血清濃度は、補給後 6 か月以内に徐々に低下していった。
- ルテイン・ゼアキサントンの血清濃度上昇は、これまでに眼組織内で同定されたそれらの代謝物の血清濃度と相関を示した。AMD を認める、あるいは AMD を認めない高齢参加者は、明らかな毒性あるいは副作用を示すことなく、10 mg/日までのルテイン含有サプリメントを 6 か月間安全に摂取することができた。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2005

### Khachik F. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17–22 July 2005.

- 一般に消費される野菜・果物に由来する抽出物の詳細な定性的・定量的 HPLC 分析により、40~50 種類のカロテノイドの存在が今日までに明らかにされている。これらは、carotenoid epoxides、mono-, dihydroxycarotenoids、hydrocarbon carotenoids、carotenol acyl esters に分類することができる。しかし、これらのなかで一定の選ばれたカロテノイドのグループだけしか日常的にヒトの血漿、母乳、主要な臓器及び眼組織に見出すことはできない。
- ヒト血漿中で all-E/Z (trans/cis) 異性体の混合物として存在する食事性カロテノイドは、(3R,3'R,6'R)-lutein、(3R,3'R)-zeaxanthin、lactucaxanthin、(3R,6'R)- $\alpha$ -cryptoxanthin、(3R)- $\beta$ -cryptoxanthin、リコペン、ニューロスポレン、 $\gamma$ -カロテン、 $\zeta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、フィトフルエン、フィトンであることが確認されている。さらに、ルテイン、ゼアキサントン、リコペンの幾つかの代謝物もヒト血漿中で認められ、特徴付けられている。ヒトで提唱されているルテインとゼアキサントンの代謝的変換には、一連の酸化還元反応と二重結合異性化反応が関与している。
- これらの経路は結果として、(3R,3'S,6'R)-lutein（3'-epilutein）、(3R,6'R)-3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -caroten-3'-one、(3R,6'S)-3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -caroten-3'-one、3'-hydroxy- $\epsilon,\epsilon$ -caroten-3-one、(6R,6'S)- $\epsilon,\epsilon$ -carotene-3,3'-dione、(6S,6'S)- $\epsilon,\epsilon$ -carotene-3,3'-dione、(6R,6'S)- $\epsilon,\epsilon$ -carotene-3,3'-dione、(6R,6'R)- $\epsilon,\epsilon$ -carotene-3,3'-dione の生成をもたらす。
- ルテインの 2 種類の脱水物は 3-hydroxy-3',4'-didehydro- $\beta,\gamma$ -carotene と 3-hydroxy-2',3'-didehydro- $\beta,\epsilon$ -carotene であり、食事に由来しないこれらの脱水物の存在はヒト血漿中でも確認されている。
- ヒトにおけるリコペンの代謝は、5、6 位でのエポキシ化に続き、2,6-cyclolycopene-1,5-diols I、II（これらの構造は部分合成と全合成により確認されている）を産生するために転位と開環反応が生じる。
- ヒトの主要な臓器と組織におけるカロテノイドとそれらの代謝物の分布は血漿における分布と類似しているが、眼組織におけるこれら化合物の分布プロファイルは独特である。
- ヒト眼組織 [網膜、網膜色素上皮 (RPE-脈絡膜)、黄斑、毛様体、虹彩、水晶体] における主要なカロテノイドとそれらの代謝物には、(3R,3'R,6'R)-lutein、(3R,3'R)-zeaxanthin、(3R,3'S; meso)-zeaxanthin、3'-epilutein、3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -caroten-3'-one、5Z-lycopene、all-E-lycopene（網膜、黄斑、水晶体には存在せず）がある。(3R,3'S; meso)-zeaxanthin はヒトの血漿と肝臓には存在しないが、黄斑、網膜、RPE-脈絡膜に存在が認められる。
- $\alpha$ -クリプトキサントン、 $\beta$ -クリプトキサントン、ニューロスポレン、 $\gamma$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテンのような広範囲の食事性カロテノイドがヒトの毛様体と RPE-脈絡膜でも検出されている。
- ヒト血漿中の E/Z-カロテノイド、それらの代謝物、光学異性体の分離と構造上の解明について検討を行っている。天然の供給源と生体サンプルから得た抽出物に存在するカロテノイドの詳細な定性的・定量的分析のための体系的な方法について述べ、カロテノイド抽出物の分析に適切な HPLC による方法を推奨したい。
- 食事性カロテノイドとそれらの代謝物は、癌、心血管疾患、加齢黄斑変性 (AMD) の予防に関与している。従って、慢性疾患の予防におけるこれら化合物の有効性を調査する臨床研究に用いことのできる栄養補助食品の開発がますます必要とされている。ヒトにおけるカロテノイドとそれらの代謝物の分布に基づいた栄養補助食品を開発する方法について検討を行ってほしい。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene,  $\gamma$ -carotene, lycopene, neurosporene, lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -cryptoxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

### Bernstein PS, Bhosale P, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD. A proteomic approach to the biochemistry of xanthophyll carotenoids in human and avian ocular and nonocular tissues. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17–22 July 2005.

- 網膜におけるキサントフィル類のカロテノイドの吸収、代謝、安定化及び抗酸化機能には、特定のキサントフィル結合タンパク質 (XBP) が介在している。我々は最近、ヒトの黄斑部においてゼアキサントンの抗酸化活性を相乗的に増大させるゼアキサントン結合タンパク質の一つとして、グルタチオン S-トランスフェラーゼ P1 (GSTP1) を同定し、特徴付けた<sup>1,2</sup>。本研究では、網膜中の GSTP1 の生理学的分布を調査し、さらに新規の XBP をウズラの肝臓から精製した。
- ヒトの網膜とウズラの肝臓から得たキサントフィル結合タンパク質を精製し、1-D 及び 2-D ゲル上の主要なタンパク質のスポットを LC-MS/MS 分析によって同定した。同定したタンパク質から、キサントフィル結合特性について調査した。GSTP1 の共焦点免疫学的局在決定も行った。
- 我々が最も高度に精製したキサントフィル結合タンパク質製剤における主要なタンパク質は、グルタチオン S-トランスフェラーゼの pi イソ型 (GSTP1) として同定された。ヒト組織換え GSTP1 を用いた結合及び分光の試験により、このタンパク質は高い特異性と親和性でゼアキサントンと結合し、ルテインとは結合しないことが証明された。GSTP1 に対する抗体を用いた免疫細胞化学に関する試験では、その組織分布が網膜中のゼアキサントンの既知の分布と一致することが実証された。
- ウズラの肝臓から 50 kDa XBP を精製した。この XBP は内因性のルテインとゼアキサントンに結合したとき、80 nm の強力な深色移動を示した。現在このタンパク質をさらに特徴付けし、ルテインに特異的な結合タンパク質としての潜在的な役割に特に注意を払いながら、その XBP としての役割を解明中である。
- 我々は、脊椎動物の組織において初めてキサントフィルと特異的に結合するタンパク質として GSTP1 を同定し、さらに新規の XBP がウズラの肝臓に存在する証拠も得た。GSTP1、ウズラの肝臓で新たに発見された XBP、及び他の関連したキサントフィル結合タンパク質は、ヒトの網膜及び他の組織におけるルテインとゼアキサントンの吸収と防護機能におそらく介在しているであろう。
- これらの XBP に欠陥が生じると、加齢黄斑変性、あるいは他の酸化的損傷と関連した全身性疾患による視覚喪失にかかりやすくなると考えられる。

1. Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS. J Biol Chem. 2004;279:49447-54.
2. Bhosale P, Bernstein PS. Biochim Biophys Acta. 2005. [in press].

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, XBP, GSTP1

## 2004

### Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS. Identification and characterization of a Pi isoform of glutathione

**S-transferase (GSTP1) as a zeaxanthin-binding protein in the macula of the human eye. J Biol Chem. 2004 Nov 19;279(47):49447-54.**

- 網膜におけるキサントフィル類のカロテノイドの吸収、代謝、安定化には、特定のキサントフィル結合タンパク質 (XBP) が介在していると考えられている。
- ヒトの黄斑部から膜に関連した XBP をイオン交換クロマトグラフィー、続いてゲル排除クロマトグラフィーを用いて精製した。二次元ゲル電気泳動により 23 kDa の顕著なスポット、5.7 の等電点が明らかになり、質量スペクトル配列決定法と公の NCBI データベースから、それをヒトグルタチオン S-トランスフェラーゼ P1 (GSTP1) のイソ型として同定した。
- 食事性(3R,3'R)-zeaxanthin は見掛け Kd が 0.33  $\mu\text{m}$ 、続いて(3R,3'S-meso)-zeaxanthin が 0.52  $\mu\text{m}$  で最も高い親和性を示した。しかしながら、(3R,3'R,6'R)-lutein は GSTP1 といかなる親和性も示さなかった。他のヒト組換えグルタチオン S-トランスフェラーゼの GSTA1 や GSTM1 は、キサントフィルと僅かに低い親和性しか示さなかった。
- これらの結果から、GSTP1 はヒト網膜に対して特異的な XBP であり、(3R,3'S-meso)-zeaxanthin 及び食事性(3R,3'R)-zeaxanthin と相互作用するが、(3R,3'R,6'R)-lutein とはわずかに弱い相互作用しか起さないことが示唆される。

Key ingredients: XBP, GSTP1, lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**2002**

**Khachik F, de Moura FF, Zhao DY, Aebischer CP, Bernstein PS. Transformations of selected carotenoids in plasma, liver, and ocular tissues of humans and in nonprimate animal models. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Nov;43(11):3383-92.**

- ヒトの眼組織に存在するカロテノイドの立体化学を血漿と肝臓の比較から調査を行い、眼組織における食事性の(3R,3'R,6'R)-lutein と(3R,3'R)-zeaxanthin の可能な変換を解明するのが本研究の目的である。同様に、ウズラとカエルの眼、血漿、肝臓におけるカロテノイドプロファイルの特徴付けるうえで、これらが代謝研究において適切な非霊長類モデルとして役立つかを調査した。
- プールしたヒトの血漿、肝臓、網膜色素上皮 (RPE-脈絡膜)、毛様体、虹彩、水晶体のカロテノイドの立体配置異性体とそれらの非食事性副産物について、キラル HPLC による特徴付けと定量化を行った。ウズラとカエルのプールした血漿、肝臓、網膜、RPE-脈絡膜、虹彩、水晶体の抽出物のカロテノイドとそれらの非食事性副産物についても同様に、特徴付けと定量化を行った。
- (3R,3'R,6'R)-lutein、(3R,3'R)-zeaxanthin、(3R,3'S; meso)-zeaxanthin、(3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein)、3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -carotene-3'-one、5Z-lycopene 及び all-E-lycopene の全種類が、試験した殆ど全てのヒトの眼組織で検出された。(3R,3'S; meso)-zeaxanthin はヒトの血漿と肝臓中には検出されなかったが、黄斑部、網膜、RPE-脈絡膜で存在が認められた。また、(3S,3'S)-zeaxanthin もヒト網膜中に微量検出された。
- ウズラとカエルの眼組織におけるカロテノイドプロファイルは、リコペンが欠如していることを除けば、ヒトのカロテノイドプロファイルといくらか類似していた。カエルの網膜、血漿、肝臓には、(3S,3'S)-zeaxanthin が存在していることが明らかになった。
- ヒトの眼組織におけるカロテノイドの最も考えられそうな変換は、一連の酸化還元反応と二重結合異性化反応を伴っているようである。ウズラとカエルは、ヒトで認められている食事性の(3R,3'R,6'R)-lutein と(3R,3'R)-zeaxanthin から非食事性副産物への変換に適切な酵素を有していると考えられるため、代謝研究における優れた非霊長類モデルとして役立つ可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin, (3S,3'S)-zeaxanthin

**2001**

**Yemelyanov AV, Katz NB, Bernstein PS. Ligand-binding characterization of xanthophyll carotenoids to solubilized membrane proteins derived from human retina. Exp Eye Res. 2001 Apr;72(4):381-92.**

- ヒトの網膜黄斑部に極めて高濃度存在するルテインとゼアキサンチンの吸収と安定化には、特定のキサントフィル結合タンパク質が媒介している可能性がある。
- そのような結合タンパク質を精製し、特徴付けるために、ヒトの黄斑あるいは周辺部網膜に由来するカロテノイド高含有膜フラクションを均質化、分画遠心分離及び清浄可溶化により調製した。内因性の関連キサントフィルをモニターする連続フォトダイオードアレイに運動したイオン交換クロマトグラフィーとゲルろ過クロマトグラフィーを用いてさらに精製を行った。
- 結合タンパク質の標品についての可視吸光スペクトルはヒト黄斑色素のスペクトル吸収率に非常に近く、有機溶媒に溶解させたルテインとゼアキサンチンのスペクトルから約 10 nm の深色移動が認められた。
- 今回の調査は、脊椎動物の網膜と黄斑における特定のキサントフィル結合タンパク質の存在についての直接証拠を初めて提供している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Bernstein PS, Khachik F, Carvalho LS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. Exp Eye Res. 2001 Mar;72(3):215-23.**

- 黄斑色素を構成するカロテノイドのルテインとゼアキサンチンが、加齢黄斑変性、白内障及び失明に至る他の病気の予防に重要な役割を果たす可能性があることを示す証拠が増えつつある。網膜や水晶体にこれらのカロテノイドが豊富に存在していることは良く知られているが、ブドウ膜系や他の眼組織におけるカロテノイド濃度については比較的知られていない。また、眼に存在するカロテノイドの酸化的代謝や生理的機能についても十分な理解がなされていない。
- そこで我々は、眼の生理学についてより優れた洞察を得るために、ヒトの全ての眼組織における食事性カロテノイドとそれらの酸化代謝物の全種類について、同定、定量化を行う試験を計画した。
- ドナーの眼を解剖し、眼組織 [網膜色素上皮-脈絡膜 (RPE-脈絡膜)、黄斑、周辺部網膜、毛様体、虹彩、水晶体、硝子体、角膜、強膜] から得たカロテノイド抽出物を HPLC で分析した。カロテノイドは、それらのクロマトグラフ及びスペクトルのプロファイルを標準品と比較して、同定・定量化を行った。
- 硝子体、角膜、強膜を除いて、試験したほぼ全ての眼組織に、食事性の(3R,3'R,6'R)-lutein、zeaxanthin、それらの幾何異性体(E-/Z-)、代謝物の(3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein)、3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -carotene-3'-one が定量可能なレベルで存在していた。また、ヒト毛様体には monohydroxycarotenoids と hydrocarbon carotenoids の存在が明らかになったのに対し、ヒト RPE-脈絡膜では後者のグループのみが検出された。
- ブドウ膜組織 (虹彩、毛様体、RPE-脈絡膜) は、眼に含まれる総カロテノイドの約 50%、ルテインとゼアキサンチンの約 30%を占めている。虹彩におけるこれらの色素は、光毒性のある短波長の可視光を濾過するうえで重要な役割を果たす一方、毛様体では抗酸化剤として作用している可能性が高い。RPE-脈絡膜では濾光と抗酸化両方の作用が、dihydroxycarotenoids を循環血液から網膜へ運搬する機能に加えて存在している可能性がある。
- 本報告は、ルテイン、ゼアキサンチン及び眼に存在する他のカロテノイドが光によって誘発される酸化的損傷と老化から眼を保護する上で果たす重要な役割をさらに裏づけている。

Key ingredients: ocular carotenoids, lutein, zeaxanthin

**1998**

**Faulks RM, Hart DJ, Scott KJ, Southon S. Changes in plasma carotenoid and vitamin E profile during supplementation with oil palm fruit carotenoids. J Lab Clin Med. 1998 Dec;132(6):507-11.**

- 単一のカロテノイド供給源による補給は食事由来のカロテノイドの血漿濃度に混乱を引き起し、これが罹患率とカロテノイドサプリメントの摂取の間に存在する関連性の欠如を説明している可能性があると推測されている。本稿では、β-, α-カロテン豊富なパーム（アブラヤシ）の果肉に由来する抽出物の補給が 15 人の健康な女性志願者の血漿カロテノイドプロファイルに及ぼす影響について述べたい。
- 志願者は総カロテノイドとして 1 日 15 mg の補給を 35 日間受けた。補給期間中、一定間隔で血液サンプルを採取し、カロテノイドの範囲を分析した。
- サプリメントに含まれる炭化水素カロテノイド成分は、吸収後、サプリメントにおける比率とは不釣り合いな濃度で血漿中に現れることが結果から明らかになった。ジヒドロキシカロテノイドの一つである食事性ルテイン [(3R,3S,6R)-β,ε-carotene-3,3'-diol] の濃度が抑制された一方、リコペン濃度は影響を受けなかった。また、血漿中の α-トコフェロールの濃度も補給に伴う影響は受けなかった。
- 単一の供給源によるカロテノイド補給はサプリメント組成の情報からでは予測不能な変化を血漿カロテノイドプロファイルにもたらし、健康に関する転帰にカロテノイド補給が及ぼす影響について推論するとき、このような変化についてよく調査を行い、熟考するべきであると結論付けられる。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein

## 1997

### Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Aug;38(9):1802-11.

- ヒト網膜における主要、微量カロテノイドとそれらの代謝物の全種類を完全に特徴付けし、ルテインとゼアキサンチンの酸化代謝物の存在を調査するのが本研究の目的である。
- ヒト及びサル 58 対の網膜における複合カロテノイドについて、それらの HPLC、紫外可視分光法（UV-VIS）、質量分析（MS）から得られたプロファイルを、有機合成によって調製した標準品のプロファイルとの比較から解明を行った。ルテインとゼアキサンチンに加え、それらの酸化生成物の存在がヒト網膜の抽出物中に幾つか認められた。ルテインの直接的酸化に起因する主要なカロテノイドとして 3-hydroxy-beta,epsilon-carotene-3'-one を、微量カロテノイドとして 3'-epilutein、epsilon,epsilon-carotene-3,3'-diol、epsilon,epsilon-carotene-3,3'-dione、3'-hydroxy-epsilon,epsilon-carotene-3-one、2,6-cyclolycopene-1,5-diol を同定した。
- ルテインとゼアキサンチンの幾何異性体もまた、低濃度で数種類検出することができた。それらには、9-cis-lutein、9'-cis-lutein、13-cis-lutein、13'-cis-lutein、9-cis-zeaxanthin、13-cis-zeaxanthin があつた。同様の結果は、新たに解剖したサルの網膜について行った HPLC 分析からも得られた。
- ヒト網膜におけるルテイン、ゼアキサンチン、3'-epilutein、3-hydroxy-beta,epsilon-carotene-3'-one は、我々が以前ヒトで提案したこれら化合物の代謝変換と同様、一連の酸化還元反応によって相互転換している可能性がある。ヒト網膜におけるルテインと 3'-epilutein（ルテインとゼアキサンチンの代謝物）の直接的な酸化生成物の存在は、ルテインとゼアキサンチンが黄斑部を短波長の可視光から防護する抗酸化剤として作用している可能性がある。
- 従って、ヒト網膜におけるルテインとゼアキサンチンについて提案されている酸化還元の経路は、加齢黄斑変性と白内障の予防において重要な役割を果たしている可能性がある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, 3'-epilutein

## 1995

### Kostic D, White WS, Olson JA. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and beta-carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses. *Am J Clin Nutr.* 1995 Sep;62(3):604-10.

- 油溶液中の等モル用量（0.5 μmol/kg 体重）のルテインあるいは β-カロテンを 8 人の成人被験者に単回投与し、13 点の血液試料をその後の 840 時間に採取した。
- ルテインの平均血清濃度は 16 時間で単一の最大ピークに達したのに対し、β-カロテンのそれは 6 時間と 32 時間に再びピークに達した。その後、ルテインと β-カロテンはほぼ同じ速度で血清から消失した。
- 最初の 440 時間におけるルテインと β-カロテンの平均（±SEM）曲線下面積（AUC）は有意に異なり、それぞれ 59.6±9.0、26.3±6.4 μmol·h/L であった（p<0.005）。AUC の数値は、これらカロテノイドの初期血清濃度あるいは投与レベルとの相関を示さなかった。
- 同用量で組み合わせた場合、β-カロテンはルテインの血清 AUC 値を規定値の 54~61%まで有意に低下させたのに対し（p<0.025）、ルテインは β-カロテンの AUC 値を 5 人の被験者で低下させ、3 人の被験者で上昇させた。
- ルテインが β-カロテンの AUC に及ぼす影響は、β-カロテン単独の場合の AUC と逆の関係にあることが明らかになった。したがって、カロテノイド個々の反応は著しく異なるものの、カロテノイド類は腸内吸収、代謝、血清消失の過程で相互作用を示すことが明らかになった。

Key ingredients: β-carotene, lutein

## 生物学的利用能 Bioavailability

### 2012

#### Takaishi N, Satsu h, Takayanagi K, Mukai K, Shimizu M. *in vivo* and *in vitro* studies on the absorption characteristics of β-cryptoxanthin in the intestine. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012 Nov 23;76(11):2124-8

- β-クリプトキサンチン（β-CRX）は、日本で最も普及している果物の一つであるウンシュウミカン（Citrus unshiu Marc.）に豊富な存在が認められ、幾つかの健康利益をもたらすことが報告されている。
- β-CRX は他のカロテノイドより生物学的利用能が高いと考えられているが、通常の 1 日摂取量は少なく、その生物学的利用能を改善するのに適した方法が求められている。それ故、乳化処理が β-CRX の腸内吸収特性に及ぼす影響について検討を行った。
- 血清中の移動効率新鮮なウンシュウミカンジュースよりも乳化処方における β-CRX のほうが顕著に高いことが、ヒトを対象とした試験で明らかにされている。Caco-2 細胞膜透過性試験では、乳化剤が非エステル型の β-CRX の吸収を選択的に促進することが明らかになり、遊離型 β-CRX にとって乳化処理は有効であることが示唆されている。
- これらの情報は、β-CRX の健康利益増大に加え、血清中の移動効率向上に有用となる可能性がある。

Key ingredient: β-cryptoxanthin

#### Yu B, Wang J, Suter PM, Russell RM, Grusak MA, Wang Y, Wang Z, Yin S, Tang G. Spirulina is an effective dietary source of zeaxanthin to humans. *Br J Nutr.* 2012 Aug;108(4):611-9. doi: 10.1017/S0007114511005885.

- ゼアキサンチンはヒトの眼に存在する主要なキサントフィルの一つで、白内障や加齢黄斑変性のリスクを低減する可能性がある。スピルリナはゼアキサンチンを高濃度含む藻類食品である。ヒトへの食事性成分の補給におけるスピルリナ由来ゼアキサンチンの生物学的利用能を測定するために、スピルリナをカロテノイド標識用の

2H2Oと共に培養液で生育させた。

- 14人の健康男性志願者（米国人4人、中国人10人）が2.6~3.7 mgのゼアキサンチンを含有する2H標識スピリリナ（4.0~5.0 g）の単回摂取を12 gの食事性脂肪と共に受けた。45日目に採血を行った。血清中の総ゼアキサンチン濃度をHPLC、標識したゼアキサンチンの富化をLC-大気圧化学イオン化-MS（LC-APCI-MS）により測定した。
- 内因的に標識された血中のスピリリナ由来ゼアキサンチンは、藻類食品摂取後45日までに総ゼアキサンチンの10%という低いレベルで検出された。米国人と中国人の志願者を対象とした今回の研究で、単回用量のスピリリナによりヒト血清中の平均ゼアキサンチン濃度は0.06~0.15 μmol/Lまで上昇することが明らかになった。スピリリナの単回用量に対する15日目の平均の血清ゼアキサンチン応答曲線下面積は、米国人の志願者で293 nmol×d/μmol（範囲：254~335）、中国人の被験者で197 nmol×d/μmol（範囲：154~285）であった。
- スピリリナ由来ゼアキサンチンの相対的な生物学的利用能は2H標識とLC-APCI-MSの方法論を用いることにより高度の感受性と特異性で試験することができ、また、スピリリナはヒトにおける食事性ゼアキサンチンの豊富な供給源としての役割を果たすことができると結論付けられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## 2011

**Thunham D, Loughman J, Howard AN, Beatty S, Nolan JM, Meagher KA. Comparison of serum response to supplements containing the macular carotenoids in normals and in patients with AMD. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 背景：黄斑カロテノイドであるルテイン（L）、ゼアキサンチン（Z）、メソゼアキサンチン（MZ）の視覚と加齢黄斑変性（AMD）に対する役割について研究がなされている。MZは中心窩でLやZより多く存在し、また、強力な抗酸化作用と短波長（青色）光のフィルタリング能力を有している点を鑑みれば、MZは重要であると考えられる。本試験では、健康被験者とAMD患者を対象に、3種類の黄斑カロテノイドサプリメント（MZを含む）に対する血清反応について検討した。
- 方法：眼疾患のない被験者（健康者）33人、AMD患者28人の計61人を本試験に組み入れた。以下の3つのカロテノイド介入群のいずれかに被験者を無作為に割り付け、8週間連日投与した。第1群：L 20 mg、Z 2 mg（健康者11人、AMD患者10人、計21人）、第2群：MZ 10 mg、L 10 mg、Z 2 mg（健康者11人、AMD患者11人、計22人）、第3群：MZ 18 mg、L 2 mg（健康者11人、AMD患者7人、計18人）。ベースライン時、4週間後、8週間後に血清試料を採取してL、Z、MZのHPLC分析を行った。
- 結果：Lの血清濃度は、第1群 [p = 0.000; 0.58 μmol/L (310%) 上昇] と第2群 [p = 0.000; 0.84 μmol/L (309%) 上昇] で有意に上昇したが、第3群 [p = 0.501; 0.02 μmol/L (6%) 上昇] では有意な変化はなかった。Zの血清濃度も、第1群 [p = 0.003; 0.03 μmol/L (76%) 上昇] と第2群 [p = 0.000; 0.03 μmol/L (67%) 上昇] で有意に上昇したが、第3群 [p = 0.187; 0.004 μmol/L (6%) 低下] では有意な変化はなかった。一方、MZの血清濃度は、第1群 (p = 0.014; 8週間後 0.0103 μmol/L) と第2群 (p = 0.003; 8週間後 0.088 μmol/L)、第3群 (p = 0.011; 8週間後 0.1081 μmol/L) のいずれも有意に上昇した。
- 結論：総合的に黄斑カロテノイド反応が最も良いのは第2群と考えられる。L 20 mg 補給後、血清中にMZの存在が認められたことから、MZは血清中で形成されるか、あるいは以前から推測されている通り、黄斑部で形成された後に拡散するのではないかと考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**Bone RA, Landrum J, Mendez V, Valenciaga A, Babino D. Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: effects on macular pigment and serum. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 目的：血清ルテイン濃度と黄斑色素光学濃度（MPOD）の変化を評価項目として、新しい食事性ルテイン剤であるジアセテートエステルと結晶性ルテインを比較する試験を実施した。ルテインジアセテート剤「Micro-Mic™ ルテイン」はミセル状に製造された。
- 方法：3群のいずれかに被験者各10名を割り付け、第1群にルテインジアセテート、第2群にルテイン、第3群にプラセボを含有したジェルカプセルを24週間投与した。ルテイン投与量は第1群、第2群とも1日あたり20 mgであった。ベースライン時、6、12、18、24週後に血清試料を採取してHPLCによる分析を行った。同時期に異色交照測光法でMPODを測定した。
- 結果：ベースライン値との比（±SD）として表した場合の6~24週後の平均血清ルテイン値は、第1群 5.52±2.88、第2群 4.43±1.61、第3群 1.03±0.25であった。各被験者の黄斑色素反応をMPOD変化率（ミリ吸光単位/週）として表したところ、第1群 1.92±1.43、第2群 1.69±1.75、第3群 0.75±3.03であった。血清ルテイン濃度とMPOD反応のいずれも、第1群と第3群、第2群と第3群（片側t検定）で有意差が認められたが、第1群と第2群（両側t検定）では有意差は認められなかった。
- 結論：第1群（ルテインジアセテート）の平均血清ルテイン反応は第2群（ルテイン）より約25%高く、それに伴って平均MPOD反応も第1群が第2群より14%高かった。この差は統計的に有意でなかったものの、ジアセテートエステルが結晶体よりバイオアベイラビリティが高いことを実証するために、この新しいルテイン剤を用いた大規模試験を実施する正当な根拠となる。

Key ingredients: lutein, lutein diacetate

**Burri BJ, Chang JS, Neidlinger TR. β-Cryptoxanthin- and α-carotene-rich foods have greater apparent bioavailability than β-carotene-rich foods in Western diets. Br J Nutr. 2011 Jan;105(2):212-9.**

- レチノールを生成するカロテノイドには、一般にβ-カロテン（BC）、β-クリプトキサンチン（CX）、α-カロテン（AC）が挙げられる。カロテノイド豊富な食品から生成されるレチノール（ビタミンA）の量は、主としてそれらの主要な食物供給源に由来するカロテノイドの生物学的利用能（体内における吸収と循環時間）とそれらカロテノイドに対するカロテン開裂酵素の選択性と反応性に依存している。
- 本研究の目的は、食事由来の主要なプロビタミンA（AC、BC、CX）供給源の見掛けの生物学的利用能について、これらカロテノイドの血中濃度を食事からの摂取量と比較を行って推定することにある。
- 食事摂取量は、FFQ [本研究室における3種類の試験（n = 86）、他の6種類の試験から計算した見掛けの生物学的利用能（n = 5,738）]、あるいは食物記録 [本研究室における2種類の試験（n = 59）、他の2種類の試験から計算した見掛けの生物学的利用能（n = 54）] から推定した。カロテノイドの濃度は、逆相HPLCを用いて測定した。見掛けの生物学的利用能は、血中濃度とカロテノイド摂取量の比から計算した。次に、AC及びCXの見掛けの生物学的利用能をBCと比較した。
- 比較可能な量のAC、CX、BC豊富食物の摂取は、血液中で53%高いAC（99% CI : 23~83）、72%高いCX（99% CI : 535~915）濃度をもたらした。
- 以上のことから、典型的な食事に由来するCXの見掛けの生物学的利用能はBCよりも高いことが示唆される。それ故、CX豊富な食品は当初予想された以上に良好なビタミンA供給源となる可能性がある。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin

**Meinke MC, Darvin ME, Vollert H, Lademann J. Bioavailability of natural carotenoids in human skin compared to blood. Eur J Pharm Biopharm. 2010 Oct;76(2):269-74.**

- 皮膚の機能と構造は栄養素による影響を著しく受けている。抗酸化剤は皮膚の支持層を照射による損傷効果やフリーラジカルの作用から保護していることが明らかにされている。適切な方法の欠如のために、全身性に塗付したカロテノイドが皮膚に移行した時の薬物動態について依然として十分な理解がなされていないままである。
- 本研究では、22 人の健康志願者を対象に天然のケール抽出物あるいはプラセボの 4 週間の経口投与を行った。カロテノイドの生体利用性について、非侵襲性の共鳴ラマン分光法を用いて手掌と前頭部の皮膚を対象に評価を行った。
- 血清の分析には標準的な HPLC 法を用いた。血液と皮膚におけるカロテノイド濃度は試験中有意な上昇を示したが、皮膚における濃度上昇は血液中と比較して遅く、その値はカロテノイドの種類に加え皮膚の領域に依存することが明らかになった。抽出物中の測定値が低いリコペン血中と比較して皮膚で高い上昇を示し、天然の抽出物に由来する混合物が皮膚における抗酸化ネットワークを安定化していることが明らかになった。
- 補給終了後、カロテノイドの減少は皮膚より血中のほうが速いことが明らかになった。皮膚における減少の遅延は、皮膚周辺にカロテノイドのための緩衝機能が存在している可能性を示している。

Key ingredient: lycopene

**Hervert-Hernández D, Sáyago-Ayerdi SG, Goñi I. Bioactive compounds of four hot pepper varieties (*Capsicum annuum* L.), antioxidant capacity, and intestinal bioaccessibility. J Agric Food Chem. 2010 Mar 24;58(6):3399-406.**

- トウガラシ果実 (*Capsicum annuum*) には既知の抗酸化特性を有する種々のフィトケミカルが含まれている。生理活性化合物は有益作用を発揮するうえでその生物学的利用能に依存していることから、食品マトリックスからの放出度合い、ひいてはその生物学的送達を推定することが極めて重要とされている。
- *in vitro* 胃腸管モデルを用いて、メキシコで多量に消費されている乾燥アカトウガラシの 4 種類の栽培品種 (*Capsicum annuum* L.) について個々のカロテノイド、フェノール含量とその抗酸化特性について評価し、ヒトの健康に重要とされる  $\beta$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ゼアキサンチンといったカロテノイド類の胃腸管内における生物学的送達度の推定を行った。
- 完熟期の乾燥アカトウガラシには生理活性化合物が高濃度存在し、顕著な抗酸化特性を示していることが明らかになった (26~80  $\mu\text{mol TE/乾物 100 g}$ )。ポリフェノールとカロテノイドの生物学的送達度が部分的に認められた (それぞれ、 $>2,000 \text{ mg/乾物 100 g}$ 、95~437  $\text{mg/乾物 100 g}$ )。消化酵素の作用による食品マトリックスからの放出量は、総ポリフェノールで約 75%、 $\beta$ -カロテンとゼアキサンチンは共に 49%まで、 $\beta$ -クリプトキサンチンは 41%までであった。
- 調査したカロテノイドの 50%から 80%までが発酵されるために大腸に到達するか、あるいは利用されないままであった可能性のあることが結果から示唆される。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

**2008**

**Thurnham DI, Trémel A, Howard AN. A supplementation study in human subjects with a combination of meso-zeaxanthin, (3R,3'R)-zeaxanthin and (3R,3'R,6'R)-lutein. Br J Nutr. 2008 Apr 11:1-8.**

- 黄斑色素を構成する成分の一つであるメソゼアキサンチン (MZ) のヒトでの生物利用能についてはまだ調査がすすんでいないため、本研究で MZ の血中への取込みについて測定を行った。
- 志願者 (男性 10 人、女性 9 人) は 1 日 1 カプセルの Lutein Plus<sup>®</sup> の摂取を受けた。ベースライン時、試験開始 10 日目、22 日目に採血を行った。Lutein Plus<sup>®</sup> 1 カプセル中に 10.8 mg のルテイン、1.2 mg の(3R,3'R)-ゼアキサンチン、8.0 mg の MZ が含まれていた。
- 血漿中のルテインと総ゼアキサンチンの濃度を無勾配液体クロマトグラフィーで定量化した後、溶離したキサントフィル画分を回収し、MZ の割合を評価するためにキラルカラムを用いて再びクロマトグラフィーにかけた。
- 試験開始後 22 日目、1 mg 用量当りの血漿濃度から、(3R,3'R)-ゼアキサンチン (1 mg 当り 0.088  $\mu\text{mol/L}$ ) は、ルテイン (1 mg 当り 0.056  $\mu\text{mol/L}$ ) よりも 50%以上 (女性では有意差認められず)、また MZ (1 mg 当り 0.026  $\mu\text{mol/L}$ ) よりも 2.5~3.0 倍多く体内で能動的に保持されることが明らかになった。
- 22 日目の MZ 濃度は、女性のほうが男性より 2.5 倍高かった。また、Lutein Plus<sup>®</sup>に含まれる(3R,3'R)-ゼアキサンチンの血漿中の応答は、純物質について述べられている文献値よりも低かった。すなわち、これらキサントフィル類のカロテノイドの血漿への取込みは、MZ の存在下で僅かに抑制されると考えられる。 $\beta$ -カロテンの血漿濃度は 10 日目で約 50%、22 日目で約 35%抑制された。
- (3R,3'R)-ゼアキサンチンより低い MZ の血漿中の応答は、おそらく MZ のほうが(3R,3'R)-ゼアキサンチンよりも吸収されにくいことを示しているが、血漿中の低い応答が Lutein Plus<sup>®</sup>中に含まれるルテイン量の多さによるものでないことを確認するための試験が必要であると結論付けられる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, (3R,3'R)-zeaxanthin, meso-zeaxanthin

**2007**

**Lakshminarayana R, Raju M, Krishnakantha TP, Baskaran V F. Lutein and zeaxanthin in leafy greens and their bioavailability: olive oil influences the absorption of dietary lutein and its accumulation in adult rats. J Agric Food Chem. 2007 Jul 25;55(15):6395-400.**

- 本研究で種々の緑葉野菜 (GLV) に含まれるルテイン量を測定し、あらかじめルテイン欠乏 (LD) を起させた成体ラットを対象に、食事性ルテイン給餌後の血漿と眼の反応に及ぼすオリーブ油とヒマワリ油の影響について評価を行った。
- 新鮮な GLV (n=35) に含まれるルテイン (L) とゼアキサンチン (Z) の濃度について、高速液体クロマトグラフィーと液体クロマトグラフィー質量分析によって評価を行った。分析にかけた GLV のなかで、マルバツユクサ (*Commelina benghalensis* L.) に高濃度の L+Z (183  $\text{mg/100 g 乾燥重量}$ ) が含まれていたため、給餌試験のルテイン供給源にはマルバツユクサを用いた。
- オリーブ油 (OO 群)、ヒマワリ油群 (SFO 群)、ラッカセイ油 (GNO 群) のいずれかに粉末化したマルバツユクサを含有する飼料 (飼料 1 kg 中ルテイン 2.69 mg) を LD ラットに 16 日間摂取させた。
- OO 群の血漿及び眼の L+Z 濃度は、SFO 群、GNO 群より有意に高いことが明らかになった (それぞれ、37.6%と 40.9%、22.7%と 30.8%) ( $p>0.05$ )。
- オレイン酸あるいは OO は、加齢黄斑変性を管理する食事性ルテインの吸収に変化を及ぼすのに適した脂肪供給源として利用し得ることが本研究から示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Tsukui T, Konno K, Hosokawa M, Maeda H, Sashima T, Miyashita K. Fucoxanthin and fucoxanthinol enhance the amount of docosahexaenoic acid in the liver of KKAY obese/diabetic mice. J Agric Food Chem. 2007 Jun 27;55(13):5025-9.**

- 肥満 2 型糖尿病モデル動物の KKAY マウスの肝臓に含まれる DHA 量に及ぼす食事性のフコキサンチンあるいはフコキサンチノールが及ぼす影響について本研究で検討を行った。
- 最初の実験では、マウスに未精製のフコキサンチンあるいはグリセロ糖脂質を含有する飼料を 4 週間摂取させた。
- 未精製のフコキサンチンを 0.53%含有する飼料を摂取させたマウスの肝臓総脂質の脂肪酸組成に占める DHA の割合は、対照マウスにおける 2.3%から 5.1%へと



有意に上昇することが結果から明らかになった。他方、未精製のグリセロ脂質を含有する飼料を摂取させたマウスでは、肝臓総脂質に占める DHA の割合に変化は認められなかった。

- 肝臓中の DHA レベル上昇を明確化するために、二番目の実験では精製したフコキサンチンあるいはその脱アセチル化誘導体のフコキサンチノールを含有する飼料を KKAY マウスに摂取させた。
- 内部標準を用いた定量分析の結果から、フコキサンチンを 0.2%含有する飼料を摂取させたマウスで肝臓中の DHA レベルが対照マウスより 2 倍増加したのに対し、小腸における DHA レベルは不変のままであることが明らかになった。さらに、フコキサンチノールを 0.2%含有する飼料を摂取させたマウスでは、対照マウスと比較して肝臓中の DHA とアラキドン酸のレベルがそれぞれ 1.8 倍、1.2 倍増加した。
- これらの結果から、食事性のフコキサンチンとフコキサンチノールが KKAY マウスの肝臓中の DHA 量を増加させることが初めて明らかになった。

Key ingredients: fucoxanthin, fucoxanthinol, DHA, arachidonic acid

## 2006

### Benzie IF, Chung WY, Wang J, Richelle M, Bucheli P. Enhanced bioavailability of zeaxanthin in a milk-based formulation of wolfberry (Gou Qi Zi; *Fructus barbarum* L.). *Br J Nutr.* 2006 Jul;96(1):154-60.

- カロテノイドであるゼアキサンチンは黄斑部に高濃度集積している。黄斑部のゼアキサンチン濃度上昇は加齢黄斑変性のリスクを低下させることが示唆されている。クコ (*Fructus barbarum* L., Gou Qi Zi, Kei Tze) として知られる小さな赤色の漿果は、ゼアキサンチンが豊富な天然の供給源の一つである。しかしながら、カロテノイドの生物学的利用能は低く、その利用率を増大させた食品ベースの製品に関心が寄せられている。
- 処方された 3 種類のクコの製剤におけるゼアキサンチンの生物学的利用能について調査を行った。粉末状に凍結乾燥したクコの実を、hot water (80°)、warm skimmed milk (40°) 及び hot skimmed milk (80°) でそれぞれホモジナイズし、製剤化した。
- 3~5 週間のウォッシュアウト期間を設けた並行群間試験に参加した 12 人の健康な参加者は、標準化したゼアキサンチン用量 (15 mg) を含む各製剤の摂取を無作為に受けた。摂取直前 (空腹時)、摂取後 2、4、6、7、8、10 時間に、静脈からマニキュールで採血を行った。トリアシルグリセロールを豊富に含む血漿リポタンパク質フラクションを HPLC で測定した。
- トリアシルグリセロール高含有リポタンパク質におけるゼアキサンチン濃度は全ての処方で摂取 6 時間後にピークに達することが結果から明らかになった。Hot milk 処方のゼアキサンチンの生物学的利用能は、他の処方と比べて有意に高いことが明らかになった ( $p < 0.001$ )。Hot milk、warm milk、hot water 製剤の濃度時間曲線下面積 ( $n=12$ ) の平均値は、それぞれ 9.73 (sem 2.45)、3.24 (sem 0.72)、3.14 (sem 1.09) nmol×h/L であった。
- クコの実を hot skimmed milk とホモジナイズした処方は、「古典的な」hot water あるいは warm skimmed milk で処理した場合と比べて、生物学的利用能が 3 倍高くなる結果が明らかになった。

Key ingredient: zeaxanthin

## 2005

### Rożanowska M, Rożanowski B, Boulton M, Cai J, Landrum JT, Czuba-Pelech B, Zareba M. Specific uptake of carotenoids to the retina. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17–22 July 2005.

- 通常、食事由来のカロテノイドはヒトの血液中に約 34 種類検出されるが、網膜にはルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物、例えば 3-hydroxy- $\beta,\epsilon$ -caroten-3'-one (デヒドロルテイン) だけが集積している。網膜のキサントフィルは、とりわけ黄斑の中心部で高濃度に達する。キサントフィルの約 25%が光受容体の外側部に存在するのに対し、網膜色素上皮 (RPE) に見出される濃度はそれよりも少ない。
- カロテノイドは抗酸化剤としての役割を果たし、加齢黄斑変性の発生と進行のリスクを低下させると考えられている。血清中でキサントフィルの濃度上昇が認められるにもかかわらず、黄斑色素濃度は、全てのヒトではないものの、多くのヒトは食事補給によって増加させることができる。
- 網膜におけるキサントフィルの選択的蓄積の機構は依然として不明確のままである。RPE は血液網膜関門を形成し、クラス B スカベンジャー受容体の CD36 と SR-BI を発現する。SR-BI は、リポタンパク質からのコレステリルエステルと  $\alpha$ -トコフェロールの選択的な取込みに関与している。ヒトのクラス B スカベンジャー受容体と同配列にある受容体は、*Drosophila* (*Drosophila*) におけるルテインとゼアキサンチンの取込みに関与していることが明らかにされている。カロテノイドの選択的吸収と光酸化が引き起す損傷からの防御に果たす RPE の役割について立てられている仮説を検証するのが本研究の目的である。
- ルテイン、デヒドロルテイン、ゼアキサンチン、アスタキサンチン、カンタキサンチン、 $\beta$ -カロテンのようなカロテノイドとコレステロールをウシ胎仔血清 (FCS) で 37°、1 時間インキュベートし、ゼアキサンチンの吸収に及ぼすコレステロールの影響、蓄積したカロテノイドの抗酸化能などを調査した。
- 細胞中に蓄積したルテイン、ゼアキサンチン、 $\beta$ -カロテンの濃度は同様の速度で経時的に着実な上昇を示し、補給 3 週間後に約 150 pmol/10<sup>6</sup>細胞まで達した。カンタキサンチンとアスタキサンチンの蓄積は、相対的に 3~4 倍少なかった。また、デヒドロルテインの蓄積はごくわずかであった。細胞中に蓄積したカロテノイドは、光が引き起す損傷に対して顕著な保護効果を及ぼさなかった。照射直前のカロテノイドの補給は細胞に大きな保護作用をもたらし、その効果はアスコルビン酸あるいは  $\alpha$ -トコフェロールの存在下でさらに増大した。
- ゼアキサンチンの蓄積はリソソーム画分中に認められた。コレステロールの存在下でゼアキサンチンの吸収は上昇し、ゼアキサンチン単独を補給した細胞と比較して、コレステロールとゼアキサンチン両方を補給した細胞で 6 倍のゼアキサンチン濃度上昇が認められた。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein, dehydrolutein, zeaxanthin, astaxanthin, canthaxanthin, cholesterol

### Cheng CY, Chung WY, Szeto YT, Benzie IF. Fasting plasma zeaxanthin response to *Fructus barbarum* L. (wolfberry; Kei Tze) in a food-based human supplementation trial. *Br J Nutr.* 2005 Jan;93(1):123-30.

- 加齢黄斑変性 (AMD) は、不可逆性の中心視覚喪失を招く病気であることが一般に知られている。抗酸化と青色光吸収の特性を有するカロテノイドのゼアキサンチンとルテインが網膜に蓄積していることから、ゼアキサンチンを含む食品の摂取量増加は AMD 予防に有効となる可能性が考えられている。
- *Lycium barbarum* L. は、西洋では *Fructus lycii* あるいは wolfberry (クコ) として、アジアでは Kei Tze あるいは Gou Qi Zi (枸杞子) として知られる小さな赤色の漿果である。クコはゼアキサンチンジパルミテートを豊富に含み、中国文化圏では視覚に良いものとされ大切に扱われている。
- 食事に由来するそのまのクコの補給がゼアキサンチンの空腹時血漿濃度に及ぼす変化に関するデータを得るために、ヒトを対象とした単純盲検プラセボ対照並行群間での介入試験を行った。
- 健康な参加者の空腹時血液を試験 1 日目と 29 日目に採取した。14 人の参加者は 1 日 15 g (ゼアキサンチンとして約 3 mg の含有量に相当) のクコの摂取を 28 日間受けた。年齢と性別をマッチングした対照群の 13 人の参加者はクコの摂取を受けなかった。試験終了後、補給群の血漿ゼアキサンチンは 2.5 倍上昇した。すなわち、補給群における試験 1 日目の平均値は 0.038  $\mu\text{mol/L}$  (sem 0.003)、29 日目の平均値は 0.096  $\mu\text{mol/L}$  (sem 0.009) であった ( $p < 0.01$ )。対照群では、それぞれ 0.038  $\mu\text{mol/L}$  (sem 0.003) と 0.043  $\mu\text{mol/L}$  (sem 0.003) であった ( $p > 0.05$ )。今回のヒトを対象に行った補給試験から、クコ全体に含まれるゼアキサンチンは生物学的に利用でき、適度な 1 日用量の摂取によってゼアキサンチンの空腹時血漿濃度を有意に上昇させることが明らかになった。
- 新たに得られたこれらのデータは、食事によって黄斑色素濃度の維持を図ろうとするアプローチに関する研究をさらに支持することになるであろう。

Key ingredient: zeaxanthin dipalmitate

**Chung HY, Rasmussen HM, Johnson EJ. Lutein bioavailability is higher from lutein-enriched eggs than from supplements and spinach in men. J Nutr. 2004 Aug;134(8):1887-93.**

- ルテインは加齢黄斑変性 (ARMD) のような病気に対して防護作用を及ぼす可能性がある。現在までのところ、種々の供給源に由来するルテインの生物学的利用能に関するデータは充分ではない。
- クロスオーバーデザインによる介入試験に健常男性 (n=10) の参加を募った。低カロテノイド食を消費する2週間のウォッシュアウト期間後、参加者は4種類のルテインの投与形態 (ルテインのサプリメント、ルテインエステルのサプリメント、ホウレンソウ、ルテイン高含有卵) のうちの1種類を9日間受けた。ルテインエステル (5.5 mg 相当のルテインを供給) を除く全ての形態のルテインの用量は6 mg であった。
- 試験開始14日前、試験開始1日 (ベースライン時)、2日、10日目に参加者から空腹時血清サンプルを採取し、ルテイン濃度の変化について分析を行った。トリアシルグリセロールに富むリポタンパク質 (TRL) を最初のルテイン投与後に採取した食後血液サンプル (0~24 時間) から単離し、ルテイン濃度について分析を行った。
- 参加者は今回の試験で用いた4種類の投与を順不同で全て終えた。反復測定一元 ANOVA 法により得られた結果から、ベースライン時と用量で調整したルテインの血清中の反応は、10日目のルテイン、ルテインエステル、ホウレンソウの消費より卵の消費後に有意に高くなることが明らかになった。TRL 反応については有意差が認められなかった。卵に由来するルテインの生物学的利用能は、ルテイン、ルテインエステルのサプリメントやホウレンソウのような他の供給源に由来するルテインの生物学的利用能よりも高いこと結論付けられた。ルテイン、ルテインエステルのサプリメント、ホウレンソウに由来するルテインの生物学的利用能に相違は認められなかった。
- 本研究から得られた所見は、例えば ARMD のような一定の病気のリスクを低減し得る食事の推奨に影響を及ぼす可能性がある。

Key ingredient: lutein

**Breithaupt DE, Weller P, Wolters M, Hahn A. Comparison of plasma responses in human subjects after the ingestion of 3R,3'R-zeaxanthin dipalmitate from wolfberry (*Lycium barbarum*) and non-esterified 3R,3'R-zeaxanthin using chiral high-performance liquid chromatography. Br J Nutr. 2004 May;91(5):707-13.**

- 加齢黄斑変性 (AMD) は、高齢者の間で最も一般的な眼病の一つである。ルテインとゼアキサンチンには AMD のリスクを低減する可能性のあることが示唆されている。非エステル化あるいはエステル化ゼアキサンチンの吸収に関する情報はどちらかといえば乏しい。また、植物には見出すことは出来ないが、黄斑中にその存在を認めるメソゼアキサンチン [(3R,3'S)-β,β-carotene-3,3'-diol] の生成経路についても、まだ特定されていない。
- 天然のクコ (*Lycium barbarum*) 由来の 3R,3'R-zeaxanthin dipalmitate、あるいは同量の非エステル化の 3R,3'R-zeaxanthin の単回投与後に達する 3R,3'R-zeaxanthin の濃度を評価することが本研究の目的である。
- 無作為化二重盲検クロスオーバー試験で、12人の志願者は、栄養バランスのとれた朝食と共にヨーグルトに懸濁させた 5 mg の非エステル化あるいはエステル化 3R,3'R-zeaxanthin の単回投与を受けた。二回の介入を行う日の間に3週間の消滅期間を設けた。夜間絶食後、投与前 (0 時間)、投与後 3、6、9、12、24 時間に採血を行った。非エステル化 3R,3'R-zeaxanthin の濃度をキラル HPLC で測定した。プールした血漿サンプルにおける 3R,3'R-zeaxanthin の出現を確認するために、キラル液体クロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析を最初に用いた。
- 消費した食事とは無関係に、3R,3'R-zeaxanthin の血漿中濃度は有意に上昇し (p=0.05)、9~24 時間後にピークに達した。濃度曲線について区別することはできなかったが、個々の血中濃度曲線下面積は、両側 F 検定、t 検定から区別することができた (p=0.05)。
- 本研究から得られた結果は、非エステル化型と比べて 3R,3'R-zeaxanthin dipalmitate の方が、生物学的利用能が高いことを示している。試験期間中、メソゼアキサンチンの生成は観測されなかった。

Key ingredients: 3R,3'R-zeaxanthin dipalmitate, 3R,3'R-zeaxanthin

**Hartmann D, Thürmann PA, Spitzer V, Schalch W, Manner B, Cohn W. Plasma kinetics of zeaxanthin and 3'-dehydro-lutein after multiple oral doses of synthetic zeaxanthin. Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):410-7.**

- ゼアキサンチンは加齢黄斑変性のリスクを減少させるという仮説が立てられているが、動力学的情報はわずかである。経口による反復投与後の合成ゼアキサンチンの血漿中の動力学を調査し、また、他のカロテノイドが血漿中のゼアキサンチン濃度に及ぼす可能な影響を評価するのが本研究の目的である。
- 20人の健常被験者を二つの群に割り付け、1日1 mg (1.76 μmol) あるいは10 mg (17.6 μmol) いずれかの用量のゼアキサンチンを経口で42日間投与した。試験開始1日目と42日目の血中濃度-時間プロファイル、試験期間中におけるゼアキサンチン摂取直前の濃度、摂取中止後から76日目までの濃度について観察を行った。
- all-E-ゼアキサンチンの濃度は、1日用量1 mg、10 mg で、それぞれベースライン時の 0.048±0.026 μmol/L から 0.20±0.07 μmol/L、0.92±0.28 μmol/L に上昇した。10 mg 投与後の all-E-ゼアキサンチンの生物学的利用能は、1 mg 投与後と比べて40%低いことが明らかになった (p<0.001)。他の動力学的パラメータについては、群間で有意差が認められなかった。投与17日以降に定常状態での濃度が90%超に達し、5日間の蓄積に関する有効半減期と一致した。最終消失半減期は12±7日であった (n=20)。all-E-3'-デヒドロルテインの血漿濃度の経時変化は、all-E-ゼアキサンチンのそれと類似していた。これらのデータは、all-E-3'-デヒドロルテインが all-E-ゼアキサンチンに由来するという証拠をもたらした。他のカロテノイドの濃度は影響を受けなかった。ゼアキサンチンは安定した動態を示した。
- ビーズの形態によるゼアキサンチン1、10 mg/日の長期経口投与は、血漿中のゼアキサンチン濃度をそれぞれ約4倍と20倍上昇させた。all-E-3'-デヒドロルテインがゼアキサンチンから形成されることを示す有力な証拠が得られた。

Key ingredients: 3'-dehydro-lutein, zeaxanthin

## 2003

**Pérez-Gálvez A, Martin HD, Sies H, Stahl W. Incorporation of carotenoids from paprika oleoresin into human chylomicrons. Br J Nutr. 2003 Jun;89(6):787-93.**

- カロテノイド豊富な食事の摂取は、心血管疾患、何種類かの癌、あるいは加齢黄斑変性といった種々の慢性疾患のリスク低下と疫学的に関連のあることが明らかにされている。レッドペッパー (*Capsicum annuum* L.) とその食品には様々なカロテノイドが含まれており、ヒトの血液や組織のカロテノイドパターンに寄与している可能性がある。
- 本研究の目的は、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、及びパプリカ特異的な含酸素カロテノイドであるカプサンチンとカプソルピンなどのパプリカオレオレジンに存在するカロテノイドの生物学的利用能を評価することにある。
- 一晚絶食後、志願者 (n=9) はゼアキサンチン 6.4 mg、β-クリプトキサンチン 4.2 mg、β-カロテン 6.2 mg、カプサンチン 35.0 mg、カプソルピン 2.0 mg を含有するパプリカオレオレジンの単回投与を受けた。カロテノイド吸収を評価するため、異なるタイムポイントでカイロミクロン分画におけるカロテノイドパターンを分析した。
- パプリカオレオレジンに存在する主要なカロテノイドのうち、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、β-カロテンのみが相当量で検出可能であった。パプリカオレオレジン中のキサントフィルは主としてモノあるいはジエステルとして存在するが、ヒトの試料では遊離のゼアキサンチンとβ-クリプトキサンチンのみが認められた。
- パプリカオレオレジンに由来するペッパー特異的なカロテノイドであるカプサンチンとカプソルピンの生物学的利用能は非常に低いことが明らかになった。しかしながら、オ

レオレジンとはプロビタミン A カロテノイドである  $\beta$ -カロテンと  $\beta$ -クリプトキサンチン、黄斑色素のゼアキサンチンに適した供給源である。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin, capsanthin, capsorubin

## 2002

### Bowen PE, Herbst-Espinosa SM, Hussain EA, Stacewicz-Sapuntzakis M. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans. *J Nutr.* 2002 Dec;132(12):3668-73.

- 加齢黄斑変性 (ARMD) は黄斑部のルテイン+ゼアキサンチンの蓄積と逆の関連にあるが、疫学研究におけるルテインの高摂取と ARMD のリスク低下の関連には一貫性が認められていない。有効性の決定には、ルテイン・サプリメントの薬物動態に関する知見により設計された臨床試験が待たれる。
- ルテインジエステル及び非エステル化ルテインがサプリメントに利用されていることから、これらの処方についてルテインの生物学的利用能の測定を行った。健康被験者 (n=18) が無作為に各処方での単回投与を受け (10 人及び 8 人の被験者にそれぞれ 0.5 又は 0.67  $\mu\text{mol/kg}$  体重のルテイン)、血清における遊離ルテイン+ゼアキサンチンの出現を 0~408 時間まで測定した。
- 生物学的利用能の尺度としての血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、性別、体格指数及びルテイン用量に対して非依存性であった。ルテインジエステル処方では非エステル化ルテイン処方より 61.6%高い生物学的利用能を示し、その平均 AUC、血清中最大濃度及び上行で高値が認められた ( $p<0.05$ )。ルテインジエステル処方の摂取を受けた 18 人の被験者のうち 14 人で AUC が高いことが明らかになった。
- 以前の研究データとの比較で、油性の非エステル化ルテイン製剤 (用量: 0.5  $\mu\text{mol/kg}$  体重) が我々の研究で用いた非エステル化ルテイン又はルテインジエステルいずれの処方と比べても平均ピーク濃度と AUC が高かったことから、溶解はルテインエステルの加水分解より生物学的利用能の限界が高いことが示唆された。
- 結論として、ルテインジエステル処方では試験した用量においてルテインの生物学的利用能の妨げにはならなかったが、処方の溶解性はルテインの生物学的利用能において重要な因子であり、サプリメントと用量を臨床試験で選択する前に検討されるべきであろう。

Key ingredients: lutein diester, unesterified lutein

## 2000

### Roodenburg AJC, Leenen R, van het Hof KH, Weststrate JA, Tijburg LBM. Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of $\alpha$ -carotene, $\beta$ -carotene, and vitamin E in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1187-93.

- ビタミン E とカロテノイドの補給後に、これら化合物の血漿濃度に及ぼす食事性脂肪の量の影響を評価した。1 回の試験を 7 日間とした 2 回の試験期間中に、14~15 人の志願者からなる 4 つのグループは、毎日低脂肪のホットミールと共に 4 種類の異なるサプリメント、ビタミン E (50 mg)、 $\alpha$ -カロテン+ $\beta$ -カロテン (8 mg)、ルテインエステル (ルテインとして 8 mg) もしくはプラセボのうち 1 種類の摂取を受けた。サプリメントは、2 回の試験のいずれかの期間中、低脂肪あるいは高脂肪のスプレッドで提供した。
- ビタミン E、 $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテン、ルテインの血漿濃度は、プラセボと比べてサプリメントを摂取したグループで有意に高かった。ホットミールと共に摂取した食事性脂肪の量 (3 g あるいは 36 g) は、ビタミン E の血漿濃度の増加 (低脂肪スプレッドで 20%、高脂肪スプレッドで 23%増加)、あるいは  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンの血漿濃度の増加 (低脂肪スプレッドで 315%と 139%、高脂肪スプレッドで 226%と 108%) に影響を及ぼさなかった。ルテインエステルについては、低脂肪スプレッド (88%増加) よりも高脂肪スプレッド (207%増加) と共に消費したとき、血漿ルテインの反応が高かった。
- ビタミン E と  $\alpha$ -、 $\beta$ -カロテンの最適摂取には限られた量の脂肪を要するが、ルテインエステルの腸からの最適摂取にはさらに多くの量の脂肪を必要とした。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lutein esters, vitamin E

## 1999

### van het Hof KH, Gartner C, Wiersma A, Tijburg LB, Weststrate JA. Comparison of the bioavailability of natural palm oil carotenoids and synthetic beta-carotene in humans. *J Agric Food Chem.* 1999 Apr;47(4):1582-6.

- パーム油カロテノイドは主に  $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンからなる混合物で、食品の着色料として用いられている。また、 $\alpha$ -カロテンと  $\beta$ -カロテンにはプロビタミン A 活性があること、それらが慢性疾患の予防に有益な役割を担っていることが提案されているため、機能性食品の成分としての応用可能性も有している。血漿カロテノイド濃度を上昇させる効果について、パーム油カロテノイドと合成の  $\beta$ -カロテンを比較するために、69 人の成人健康者を対象に行ったクロスオーバー試験の結果を検討した。
- 参加者は天然のパーム油カロテノイド ( $\alpha$ -カロテン 7.6 mg/日、オールトランス型  $\beta$ -カロテン 11.9 mg/日、シス型  $\beta$ -カロテン 7.5 mg/日)、あるいは合成の  $\beta$ -カロテン (オールトランス型  $\beta$ -カロテン 23.8 mg/日、シス型  $\beta$ -カロテン 4.4 mg/日) を添加した食事の摂取を 4 日間受け、低カロテノイド食を摂取した場合と比べて、有意な血漿カロテノイド濃度上昇を示した。すなわち、パーム油カロテノイド補給後では、 $\alpha$ -カロテンが 7.2 倍、オールトランス型  $\beta$ -カロテンが 3.5 倍上昇し、合成  $\beta$ -カロテン補給後では、オールトランス型  $\beta$ -カロテンが 6.9 倍上昇した。
- 処置群間でカロテノイド含量が異なっていたため、血漿中の相対レスポンスは  $\beta$ -カロテン摂取量のミリグラム数当りで算出した。これらは 2 種類のサプリメントで同じであったため、パーム油に存在する  $\alpha$ -カロテンは  $\beta$ -カロテンの生物学的利用能に影響を及ぼさないことが示唆される。
- パーム油カロテノイドあるいは合成  $\beta$ -カロテンの 4 日間の補給は血漿  $\beta$ -カロテンの状態を大幅に改善する一方、 $\alpha$ -カロテンはパーム油のサプリメントによってさらに供給されると結論付けられた。

Key ingredients: palm oil carotenoids,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene

### Handelman GJ, Nightingale ZD, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Blumberg JB. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:247-51.

- カロテノイドを含有する食品のマトリックスは、カロテノイドの生物学的利用能に影響を及ぼす。卵黄中に豊富に存在するルテインとゼアキサンチンは、網膜の黄斑部に蓄積し、視機能に影響を及ぼす可能性が示唆されている。血漿中のルテインとゼアキサンチンの濃度が、食事による卵黄の補給後に上昇するかを調査した。
- 中等度の高コレステロール血症の男女 11 人は、エネルギーの 29~33%を総脂肪として含有し、またエネルギーの 20%に牛脂かコーン油のいずれかを使用した 2 種類の基準食の摂取を受けた。これらの食事に、調理済の二ワトリの卵黄を追加した (10.4 MJ の摂取量につき卵黄 1.3/日)。
- 各参加者は 4 種類全ての食事を消費した。各食事は、次の食事に移行するまで 2 週間以上のウォッシュアウト期間をあけて 4.5 週間にわたり消費された。各食事の最後の朝に空腹時の血漿サンプルを採取し、HPLC によるカロテノイドの分析用に保存した。市販されている鶏卵についても、卵黄に含まれるカロテノイドとコレステロールを分析した。
- 牛脂を使用した食事への卵黄の補充では、血漿中のルテインが 28% ( $p<0.05$ )、ゼアキサンチンが 142% ( $p<0.001$ ) 増加した。コーン油を使用した食事への補充では、血漿中のルテインが 50% ( $p<0.05$ )、ゼアキサンチンが 114% ( $p<0.001$ ) 増加した。血漿中のリコペンと  $\beta$ -カロテンの変化は不定で一貫した傾向は認められなかった。卵黄の補充により血漿 LDL コレステロール濃度が 8~11%上昇した ( $p<0.05$ )。
- 卵黄は生物学的利用能が高いルテインとゼアキサンチンの供給源と考えられる。これらのカロテノイドを卵黄の補充によって食事に取り込む利点の一つは、付随する食事性コレステロールによる LDL コレステロール上昇の可能性が相殺されることにある。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**van den Berg H, van Vliet T. Effect of simultaneous, single oral doses of beta-carotene with lutein or lycopene on the beta-carotene and retinyl ester responses in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction of men. Am J Clin Nutr. 1998 Jul;68(1):82-9.**

- 12人の男性被験者を対象にルテインとリコペンがβ-カロテンの吸収と分解に及ぼす影響を調査した。15 mgのβ-カロテン単独投与後のトリアシルグリセロール豊富リポタンパク質（TRL）画分におけるカロテノイドとパルミチンレチノールの応答について、15 mgのβ-カロテンと15 mgのリコペンあるいはルテイン（天然の濃縮物あるいは抽出物として）の組合せ投与後の場合との比較から検討を行った。
- ルテインとの組合せ投与後のTRL画分中のβ-カロテンとパルミチン酸レチノールの曲線下面積（AUC）は、トリアシルグリセロール応答についての調整後、β-カロテン単独投与後の100%と比較してそれぞれ66%（ $p=0.019$ ）と74%（ $p<0.059$ ）であった。リコペンとの組合せ投与後のこれらの百分率は、それぞれ90%と101%（有意差なし）であった。レチノールエステルのAUCとβ-カロテンのAUCの比から推定したβ-カロテン変換（分解と見なす）は、β-カロテン単独、β-カロテンとリコペンの組合せ、β-カロテンとルテインの組合せによる処置で、それぞれ69%、71%、72%であった。
- 加えて、野菜（15 mgのカロテノイドに相当するニンジン、ホウレンソウ、トマトペースト）からのカロテノイド吸収を測定するTRL応答曲線の応用を評価するための予備研究を実施した。
- カロテノイド濃度を比較を行ったとき、トマトペースト単回投与後のリコペンとパルミチン酸レチノールを除き、応答は著しく低いか測定不可能であった（ニンジン投与後のβ-カロテンとパルミチン酸レチノール、ホウレンソウのルテイン）。
- 本研究の結果から、リコペンではなくルテインをβ-カロテンと同時に投与したとき、β-カロテンの分解には明らかな影響が認められないが、その吸収に負の影響が及ぶと結論付けられる。

Key ingredients: β-carotene, lutein

**Micozzi MS, Brown ED, Edwards BK, Bieri JG, Taylor PR, Khachik F, Beecher GR, Smith JC Jr. Plasma carotenoid response to chronic intake of selected foods and beta-carotene supplements in men. Am J Clin Nutr. 1992 Jun;55(6):1120-5.**

- 30人の男性参加者は、対照食の摂取を受けると同時に、食品（ブロッコリー、ニンジンあるいはトマトジュース）、あるいは精製β-カロテン（12 mgあるいは30 mg）含有カプセルから一定用量のカロテノイドの摂取を6週間受け、血漿中に存在する主要な4種類のカロテノイドフラクション（α-カロテン、β-カロテン、ルテイン/ゼアキサントフェン、リコペン）の連続的変化を測定した。
- ベースライン時と比べ、β-カロテンは12 mg、30 mgのカプセルとニンジンの摂取群で上昇したのに対し、α-カロテンはニンジン、ルテインはブロッコリーの摂取群でそれぞれ上昇した。β-カロテンカプセル摂取群で認められたルテインの低濃度から、これら2つのカロテノイドの間の相互作用が示唆された。トマトジュースを除く全ての群でリコペンの低下が認められた。総カロテノイドの濃度の変化は、β-カロテン濃度の大幅な上昇のみを反映しており、他のカロテノイドで認められた小さな変化ではなかった。
- 全体的に精製β-カロテンは、食品由来の同量のカロテノイドよりも大きな血漿反応を示した。しかしながら、幾つかの食品は一定のカロテノイドの血漿濃度を上昇させた。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

## 食品・製剤中のカロテノイド Food carotenoids

**Nolan JM, Meagher KA, Howard AN, Moran R, Thurnham DJ, Beatty S. Lutein, zeaxanthin and meso-zeaxanthin content of eggs laid by hens supplemented with free and esterified xanthophylls. J Nutr Sci. 2016 Jan 8;5:e1. doi: 10.1017/jns.2015.35. eCollection 2016.**

- キサントフィルカロテノイドのルテイン（L）、ゼアキサントフェン（Z）およびメソゼアキサントフェン（MZ）は網膜中心部の黄斑に存在し、そこでこれらのカロテノイドは黄斑色素（MP）と呼ばれている。MPはその視機能増進に果たす証明済みの役割および加齢黄斑変性に対する防護で推定されている役割からヒト被験者を対象に研究がすすめられている。これらの利点はおそらくMPの抗酸化特性と短波長フィルタリング特性に起因していると考えられる。
- 鶏卵はLとZの食事供給源として知られている。本実験は雌鶏へのL、ZおよびMZの補給に反応した卵黄中のカロテノイドを測定するために計画した。
- 合計40羽の雌鶏を試験に使い、8群に5羽ずつ割り付けた。各群にそれぞれ次のようなオイルベースのカロテノイド処方（飼料1 kgあたり約140 mgの活性キサントフィル）を6週間補給した。[第1群] 非エステル化L、[第2群] Lジアセテート、[第3群] 非エステル化Z、[第4群] Zジアセテート、[第5群] 非エステル化MZ、[第6群] MZジアセテート、[第7群] L-M (1:1) 混合物、[第8群] L-Mジアセテート (1:3) 混合物。卵黄中のカロテノイド含量を毎週（無作為に選んだ4つの鶏卵を対象に）HPLCで分析した。
- 我々はZジアセテートおよびMZジアセテートを補給した雌鶏がそれらに対応する遊離型のカロテノイドを補給した雌鶏よりカロテノイド濃度が有意に高い鶏卵を生むことを見出した。
- 今回得られた所見は、MPおよびMPを構成する血清カロテノイドの増加に適した新規食品（novel food）の開発につながる可能性がある。

Key ingredients: unesterified lutein, lutein diacetate, unesterified zeaxanthin, zeaxanthin diacetate, unesterified meso-zeaxanthin, meso-zeaxanthin diacetate

**Pasupuleti V, Kulkarni SG. Lycopene fortification on the quality characteristics of beverage formulations developed from pink flesh guava (Psidium guajava L.). J Food Sci Technol. 2014 Dec;51(12):4126-4131.**

- ピンク色の果肉を有するグアバ（*Psidium guajava* L.）は、インド各地で広く栽培されている重要な熱帯果樹である。その果実は、果肉の特徴的なピンク色に加え、アスコルビン酸、還元糖およびペクチンの優れた供給とされている。グアバのバルブのピンク色は、カロテノイド色素のリコペンの存在によるものである。
- トマトピューレーの形態でリコペンをグアバのバルブに取り込むと、グアバ飲料の処方の品質特性に変化をもたらした。グアバ飲料中のリコペンは、飲料の色と外観に加え、栄養価も改善した。トマトピューレーを6%含んだグアバ飲料は、色、風味および総合的な品質において容認できるものであった。飲料中のトマトピューレーのレベルを上げると、風味に影響が及び、官能受容性が低下した。飲料中のトマトピューレーの濃度上昇により、リコペン濃度は760 μg/100 gから2,010 μg/100 gまで上昇した。
- 室温で貯蔵した飲料中のアスコルビン酸とリコペンはそれぞれ25.7%、12.23%減少した。リコペン強化したグアバ飲料は、室温で6か月の貯蔵期間中安定であり、容認できる官能品質であることが明らかになった。

Key ingredient: lycopene

Murphy MM, Barraj LM, Spungen JH, Herman DR, Randolph RK. Global assessment of select phytonutrient intakes by level of fruit and vegetable consumption. *Br J Nutr.* 2014 Sep 28;112(6):1004-18. doi: 10.1017/S0007114514001937.

- 食事推奨で再三にわたり野菜・果物の消費増加の重要性が強調されてきたにもかかわらず、その摂取量は世界的規模で推奨値を下回っているのが現状である。必然的に、多くの人の食事には、様々な野菜・果物に富んだ食事に特有の栄養素・phytonutrients（植物栄養素）が欠如している可能性がある。
- 本研究で我々は、成人における植物栄養素の摂取量について、性別、野菜・果物の消費レベル（1日5サービング未満対5サービング以上）、及び地理学的にみた食事の集団（クラス）で分類して推定を行った。
- 選出した9種類の植物栄養素の摂取量について、2002年から2004年までのWorld Health Surveyのfruit and vegetable servings intake data (n=198,637)、国際連合食糧農業機関（FAO）のsupply utilisation accounts data、米国農務省（USDA）のデータベースから入手した植物栄養素の濃度に関するデータ、及び発表済みの文献を用いて推定した。各植物栄養素の摂取量に対する供給源の野菜・果物の寄与率についても推定した。
- 野菜・果物に由来する植物栄養素の推定摂取量は13のクラスにより異なり、消費した野菜・果物のサービング数と割合の両方における地域差、及び食事から取れる特定の野菜・果物のタイプを反映していた。
- 5サービング/日以上野菜・果物を消費する成人の植物栄養素の平均摂取量は、野菜・果物の消費量の低い（5サービング/日未満）成人の植物栄養素の平均摂取量のおおよそ2倍から6倍高くなることが明らかになった。あるクラスで5サービング/日以上野菜・果物を消費する成人の植物栄養素の摂取量が、他のクラスで5サービング/日未満と報告のあった成人の摂取量を下回るという事例が幾つか認められた。
- 今回の評価から得られた所見は、地理学的にみた食事の集団による植物栄養素摂取の主要な食形態について重要な情報を提供している。

Key ingredients: fruits and vegetables, nine select phytonutrients, geographic diet clusters

## 2013

McGhie TK. Secondary metabolite components of kiwifruit. *Adv Food Nutr Res.* 2013;68:101-24. doi: 10.1016/B978-0-12-394294-4.00006-7.

- グリーンキウイ、ゴールデンキウイ共にビタミンCが高濃度含まれており、キウイフルーツに関する大抵の「ヘルス・ストーリー」にこのビタミンが関わっている。キウイフルーツには他に、生物活性を示し、健康にベネフィットをもたらす化合物も含まれている。本章では、キウイフルーツの二次代謝産物組成について紹介する。
- 科学文献で発表されたキウイフルーツの組成に関するデータには限りがあるが、42種類の化合物の濃度が示されている。しばしば「健康に良いこと」と関連付けられる化合物には、ビタミン（A、E、K、葉酸、C）、カロテノイド（β-カロテン、ルテイン）及びフェノール系抗酸化化合物が含まれている。
- 代謝産物の発見は、「メタボミクス（metabolomic）」研究の導入に伴い急速に進行している。その最終目標は、サンプルの完全な代謝産物組成を特定し、測定することにある。液体クロマトグラフィー及び高分解能質量分析を用いたメタボミクス実験で、キウイフルーツ抽出物における500種類を超える代謝産物の測定が可能となった。現在検出可能な多数の代謝産物から、キウイフルーツにはまだ発見されていない代謝産物が豊富に存在していることが示唆される。
- このような研究からキウイフルーツの代謝産物組成についてより徹底した理解がもたらされ、それがヒトの健康との関連を含むキウイフルーツの代謝産物の機能と効果について改善された新仮説につながるはずである。

Key ingredients: β-carotene, lutein

## 2012

Nimalaratne C, Lopes-Lutz D, Schieber A, Wu J. Effect of domestic cooking methods on egg yolk xanthophylls. *J Agric Food Chem.* 2012 Dec 26;60(51):12547-52. doi: 10.1021/jf303828n.

- キサントフィル類は、加齢黄斑変性の予防に重要な役割を果たすことが知られている生理活性化合物のクラスに属している。卵黄はルテイン及びゼアキサンチンをはじめとす生物学的利用度の高いキサントフィルに富む供給源の一つとされている。
- 家庭での調理法（ボイル、フライ、電子レンジ）が卵黄のキサントフィル含量に及ぼす影響について調査を行った。新鮮な卵黄と調理済みの卵黄におけるルテイン、ゼアキサンチン、カンタキサンチン及びβ-apo-8'-carotenoid acid ethyl esterのall-E-異性体とall-Z-異性体を同定し、定量化するためにLC-(APCI)-MS/MS法を用いた。
- 新鮮、調理済み両方の卵黄とも同様のキサントフィルプロファイルを示したが、調理済み試料のほうがZ-異性体の含量が高かった。all-E-ルテインが最も影響を受け、ボイル、電子レンジ及びフライで調理した卵黄抽出物中、それぞれ22.5%、16.7%、19.3%減少することが明らかになった。総キサントフィルの損失は、6%から18%までの範囲であった。
- 今回の研究が示した結果は、キサントフィルの摂取量の計算に、また、卵含有製品のキサントフィルプロファイル及び含量の評価に有用となる可能性がある。

Key ingredients: xanthophylls

Christaki E, Bonos E, Giannenas I, Florou-Paneri P. Functional properties of carotenoids originating from algae. *J Sci Food Agric.* 2012 Sep 19. doi: 10.1002/jsfa.5902.

- カロテノイドは光合成する植物、菌類、藻類によって新たに合成されるイソプレノイド分子であり、種々の野菜・果物が呈する橙、黄及び何種類かの赤色に関与している。カロテノイドは親油性化合物で、そのうちの何種類かはプロビタミンAとしての役割を果たしている。これらの化合物は、キサントフィルとカロテンに分類される。大型藻類と微細藻類の多くは、太陽光の吸収に役立つこのようなカロテノイドを豊富に含んでいる。
- 産業面でこれらのカロテノイドは、とりわけ消費者の天然物への需要が高まっている今日において、食品用色素（乳製品、飲料等）や飼料添加物としての用途に加え、化粧品、医薬品においても利用されている。
- 藻類からのカロテノイド生産には、他の供給源と比べて多くの利点がある。例えば、生産コストが安価で環境に優しいこと、抽出が容易かつ高収率であること、また、原料不足や季節変動による制限を受けないことなどが挙げられる。
- 最近、抗酸化特性、及びフリーラジカルが関与する何種類かの慢性疾患の発生率を低下させる能力から、食事性カロテノイドに多大な関心が寄せられている。おそらくカロテノイドは、種々の機構と共に一重項酸素を消去し、細胞を酸化ストレスによる損傷から保護していると考えられている。したがって、藻類由来カロテノイドには、潜在的な機能性成分についての研究で主要な天然資源となる可能性がある。

Key ingredients: carotenoids derived from algae

Lashmanova KA, Kuzivanova OA, Dymova OV. Northern berries as a source of carotenoids. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(1):133-4.

- カロテノイドはヒトの食事に存在する生物活性物質である。本研究の目的は、4種類のベリー種に含まれるβ-カロテンとキサントフィル類を測定することにある。カロテノイド類の単離と定量化のために勾配溶出を用いたHPLCシステムを用いた。
- 調査対象となったベリー種の中で総カロテノイド含量が最も高かったのはクラウドベリー（2,840 μg/100 g 乾燥重量）で、その後ブルーベリー（2,140 g/100 g 乾燥重量）が続くことが明らかになった。
- 全てのベリー種にルテインが含まれていたが、そのうち主要なカロテノイドがルテインなのはブルーベリーであった。クラウドベリーには、最高濃度のβ-カロテンが含まれてい

ることが明らかになった（総カロテノイド含量の 83%）。クランベリーとコケモモは、調査したベリー種の中でカロテノイドの最も乏しい供給源であった、

- 今回得られたデータは、栄養価向上に寄与する資源に関する地域のデータベースに追加されることになる。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene, lutein

**Gellenbeck K, Salter-Venzon D, Lala R, Chavan J. A multicarotenoid beadlet for human nutrition - proof of concept of *in vitro* timed release. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):35-8.**

- ヒトの栄養に関する処方におけるカロテノイドの研究と用途の主たる焦点がもつばら  $\beta$ -カロテンに合わされていた 1980 年代以来、広範な種類のカロテノイドがヒトの健康に果たす役割を理解することを目的として実施された研究は着実な増加をみせてきた。研究で数多くのカロテノイドの利益が次第に実証され、栄養サプリメント（マルチカロテノイド）の形で供されるカロテノイドの数もそれに伴って増えてきた。
- ヒトと動物両方の研究で発表された多数の観察から、吸収と代謝過程におけるカロテノイド間の著しい相互作用と競合の結果、その取込みに障害が引き起こされることが示唆されている。この競合により、阻害されたカロテノイドの有益な作用が減少するという結果が最終的にもたらされる。そのような競合を制限し、カロテノイドの取込みを最大化するために、一定比のカロテノイド類を連続的に放出する層状ビーズ（layered beadlet）を設計した。
- 予備的に行った溶解試験を紹介し、天然の供給源に由来する  $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン、アスタキサンチンの組合せの溶出挙動を模擬消化条件下で示した。同様のカロテノイドの組合せを用いて、速放性ビーズの処方と比較を行った。
- これらの結果は、ヒトでの有効性に関する臨床試験でその概念を証明するために用いられることになろう。

Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, astaxanthin

**Liu YQ, Davis CR, Schmaelzle ST, Rocheford T, Cook ME, Tanumihardjo SA.  $\beta$ -Cryptoxanthin biofortified maize (*Zea mays*) increases  $\beta$ -cryptoxanthin concentration and enhances the color of chicken egg yolk. Poult Sci. 2012 Feb;91(2):432-8.**

- 採卵鶏にはその卵黄にカロテノイドを蓄積させる能力が元来備わっており、とりわけ、商業的に卵の色付けとして用いられているキサントフィルカロテノイドのルテインがその対象とされてきた。このカロテノイドを蓄積させる能力が卵黄のプロビタミン A 価を富化するために使用できるかを検討するのが本研究の目的である。
- 採卵鶏（n=24）に対し 10 日間のカロテノイド枯渇期間を設けた後、 $\beta$ -クリプトキサンチン高含有、 $\beta$ -カロテン高含有あるいは典型的な黄色トウモロコシ飼料による 20 日間の介入が色とカロテノイドプロファイルに及ぼす影響について、白色トウモロコシ飼料による影響との比較から検討を行った（n=6/処理群）。鶏卵を隔日で採取し、色空間を確定するために携帯用測色計を、またカロテノイドプロファイルを測定するために HPLC を用いて卵黄の分析を行った。
- $\beta$ -クリプトキサンチン高含有トウモロコシと黄色トウモロコシは、卵黄中の  $\beta$ -クリプトキサンチン濃度を上昇させることが明らかになった（それぞれ、 $0.55 \pm 0.08$  から  $4.20 \pm 0.56$  nmol/g、 $0.55 \pm 0.08$  から  $1.06 \pm 0.12$  nmol/g、 $p < 0.001$ ）。 $\beta$ -クリプトキサンチン高含有トウモロコシを給餌した採卵鶏では鶏卵中のプロビタミン A 当量が増加したが（ $p < 0.001$ ）、 $\beta$ -カロテン高含有トウモロコシではそのような変化は認められなかった。卵黄の色の評価（ $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$ ）により、 $\beta$ -クリプトキサンチン高含有トウモロコシ飼料群における赤～緑のスケール（ $a^*$ ）は上昇し（ $p < 0.001$ ）、明～暗のスケール（ $L^*$ ）は低下することが明らかになった（ $p < 0.001$ ）。黄～青のスケール（ $b^*$ ）については、 $\beta$ -クリプトキサンチン高含有トウモロコシ飼料群で感知し得る変化は認められなかったが、黄色トウモロコシ（ $p = 0.002$ ）と  $\beta$ -カロテン高含有トウモロコシ飼料群（ $p = 0.005$ ）では有意な変化が認められ、それらの変化は白色トウモロコシ飼料によるウォッシュアウト期間の最後で最も顕著になった。
- $\beta$ -クリプトキサンチンを強化したトウモロコシの給餌はプロビタミン A 当量と卵黄色を増大させる可能性のある手段と考えられ、これが広く採用されれば、ヒトの健康利益につながるかもしれない。

Key ingredients:  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin

**Zaini RG, Brandt K, Clench MR, Le Maitre CL. Effects of bioactive compounds from carrots (*Daucus carota* L.), polyacetylenes, beta-carotene and lutein on human lymphoid leukaemia cells. Anticancer Agents Med Chem. 2012 Jul 1;12(6):640-52.**

- 白血病に対する新たな治療法が緊急必要とされている。ニンジンには伝統医学において可能な療法として提案され、別の関係から抗癌剤の可能な供給源として過去に検討されたことがある。ニンジンには生理活性化合物が含まれ、それらの白血病療法における潜在的な可能性が示されている。
- 本研究では、3 種類のポリアセチレン（ファルカリノール、ファルカリンジオール、ファルカリンジオール 3-アセタート）と 2 種類のカロテノイド（ $\beta$ -カロテン、ルテイン）を含む *Daucus carota* L. に存在する 5 種類の精製生理活性化合物とともに、ニンジンジュース抽出物（CJE）に由来する 5 種類の分画がヒトリンパ性白血病細胞株に及ぼす影響について調査を行った。
- アポトーシス誘導に及ぼすそれらの化合物の作用についてはフローサイトメトリによって解析する Annexin V/PI と Caspase 3 活性測定を用いて、また細胞増殖抑制に及ぼす作用については Cell Titer Glo と細胞周期解析を用いて調査した。
- ポリアセチレンとカロテノイドを含むニンジン抽出物由来分画による 3 種類すべてのリンパ性白血病細胞株の処理は、他の 4 種類の分画より細胞傷害性が有意に高いことが明らかになった。精製ポリアセチレンによる処理はまた、用量と時間に応じてアポトーシスを誘導した。さらに、*Daucus carota* L. より単離したファルカリノールとファルカリンジオール 3-アセタートはファルカリンジオールよりも細胞傷害性が高いことも明らかになった。対照的に、カロテノイドは調査対象となつたどの細胞株においてもアポトーシスと細胞増殖のいずれにも有意な影響を及ぼさなかった。
- このことから、 $\beta$ -カロテンやルテインよりもむしろポリアセチレンが *Daucus carota* L. に存在する生理活性化合物であり、新規の白血病療法の開発に有用となる可能性のあることが示唆される。
- 本研究によって、ポリアセチレンの細胞傷害作用がアポトーシス誘導と細胞周期停止によって示されることが初めて明らかになった。

Key ingredients: polyacetylenes,  $\beta$ -carotene, lutein

## 2011

**Mendez V, Valenciaga A, Landrum J, Bone R. Comparison of serum and macular pigment responses between subjects taking two formulations of a lutein supplement. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 緒言：2 種類のチュアブルタイプの市販ルテインサプリメントに対する被験者の反応を検討する二重盲検プラセボ対照試験を実施して、両製品による血清反応と黄斑色素光学濃度（MPOD）反応の評価を行った。
- 方法：プラセボ（n=9）及び 2 種類のルテイン剤 L1 と L2 を比較した。ルテイン剤の投与量はいずれも 9 mg/day であったが、L1 には他の栄養素も含まれている点が異なっていた（各ルテイン群：n=10）。投与 0、6、12、18、24 週後に MPOD と血清ルテイン濃度を測定した。測定値の相対的上昇に基づいて各群の反応の評価を行った。
- 結果：試験開始時では、各ルテイン群とプラセボ群で、血清ルテインのベースライン値に有意差はなかった。全被験者における 0 日目の平均ルテインベースライン値は  $0.12 \pm 0.038$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。投与 6 及び 12 週後の各被験者の測定値から平均血清濃度を算出したところ、両ルテイン群ともベースライン時とプラセボ群より血清中ルテイン濃度が高かった。L1 群の平均ルテイン濃度（6～12 週後）の上昇幅はプラセボ群と比べて極めて有意であり（ $p = 0.005$ 、片側 t 検定）、ベースラインの 5.6 倍であった。一方、L2 群の平均血清ルテイン濃度（6～12 週後）はベースラインの 2.4 倍であった（ $p = 0.19$ ）。L1 群の MPOD の平均上昇率は  $2.4 \pm 0.2$  ミリ吸光単位/週（mAU/wk）であったのに対し、プラセボ群  $0.19 \pm 0.3$  mAU/wk、L2 群  $1.1 \pm 0.2$  mAU/wk であった。

- 結論：L1 チュアブル剤の血清ルテイン反応と MPOD 上昇率は、同量の油可溶化ルテイン剤で得られる結果と一致している。L1 と L2 で認められた MPOD 上昇率も血清ルテイン反応と相関する。両類似製剤の結果に差が認められたのは、製剤がカロテノイドのバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性があることを示している。

Key ingredient: lutein

## 2010

**Vishwanathan R, Gendron CM, Goodrow-Kotyla EF, Wilson TA, Nicolosi RJ. Increased consumption of dietary cholesterol, lutein, and zeaxanthin as egg yolks does not decrease serum concentrations and lipoprotein distribution of other carotenoids, retinol, and tocopherols. Nutr Res. 2010 Nov;30(11):747-55.**

- ルテインとゼアキサンチンを含む卵黄の 1 日 2 個ないしは 4 個、5 週間の消費がコレステロール低下作用のあるスタチン系薬剤を服用している高齢者の血清ルテイン・ゼアキサンチン濃度を上昇させることを我々は以前報告した。鶏卵あるいはルテインとゼアキサンチンの消費増加は、他のカロテノイドの吸収低下とビタミン A、E の吸収増大と相関を示し、ひいてはそれらの血清濃度とリポタンパク質の分布に影響を及ぼしている可能性があるという仮説を立てた。
- 60 歳以上の被験者 52 人が 1 日 2 個、5 週間の卵黄の摂取、次に 1 日 4 個、5 週間の卵黄の摂取を受けた。ベースライン時とこれら 2 種類の介入の間に鶏卵を摂取しない期間をそれぞれ 4 週間設けた。
- $\beta$ -クリプトキサンチン、リコペン、 $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -トコフェロール、レチノールの平均血清濃度は、卵黄 2 個と 4 個のフェーズで変化が認められなかった。 $\alpha$ -クリプトキサンチンと  $\gamma$ -トコフェロールの平均血清濃度は卵黄 2 個のフェーズ後で不変であったが、卵黄 4 個のフェーズ後では、それぞれ 47% ( $p < 0.001$ )、19% ( $p < 0.05$ ) 上昇した。高比重リポタンパク質 (HDL) と非 HDL のフラクション間のカロテノイドとトコフェロールの構成比については、ルテインとゼアキサンチンが HDL と非 HDL のフラクションで継続的に有意な上昇を示したにもかかわらず、ベースライン時と比較して卵黄のフェーズで有意差は認められなかった。
- 結論として、卵黄に由来するコレステロール、ルテイン、ゼアキサンチンの消費増加は他のカロテノイドの吸収を低下させず、それらの血清濃度とリポタンパク質濃度から明らかにならず、レチノールではなく  $\gamma$ -トコフェロールを上昇させることが明らかになった。
- 1 日 2 個あるいは 4 個の卵黄消費は、他のカロテノイド、トコフェロール、レチノールの血清状態を変化させることなく、血清と網膜におけるルテインとゼアキサンチンの濃度を上昇させることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Abdel-Aal el-SM, Young JC, Akhtar H, Rabalski I. Stability of lutein in wholegrain bakery products naturally high in lutein or fortified with free lutein. J Agric Food Chem. 2010 Sep 22;58(18):10109-17.**

- ルテインは日常の食品中に存在する黄色の色素で、眼や皮膚の健康を増進し、加齢性の黄斑変性や白内障のリスク低下と関連のあることが知られている。本研究では、粉の均一性を改善するために 2 種類のミルを用いて特定のルテイン高含有小麦とトウモロコシを全粒粉にした。ルテイン高含有全粒粉あるいはルテイン強化全粒粉をパン、クッキー、マフィンに加工し、焼成及びその後の貯蔵におけるルテインの安定性について調査を行った。
- 水飽和 1-ブタノールによる抽出後、液体クロマトグラフィー紫外可視吸光分析計 (LC-UV/VIS) と液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS) を用いてルテインとその異性体の単離、同定、定量化を行った。
- 焼成により all-trans-lutein の顕著な減少、また cis-lutein、cis-zeaxanthin のような異性体の生成が引き起こされた。続いて、周囲温度での貯蔵により all-trans-lutein の含量に僅かな影響が認められた。加工による影響はルテイン強化製品でより著名であり、ルテインの分解速度は濃度や調理方法の影響を受けることが明らかになった。ルテイン強化クッキーやマフィンでは、パンと比較してルテインの減少程度が大きいことが明らかになった。
- ルテインの顕著な減少にもかかわらず、強化されたベーカリー製品には 1 サービングあたりに 1 日摂取量と全粒食品の消費量を上昇させるだけの充分な量が依然含まれていることが明らかになった。

Key ingredient: lutein, zeaxanthin

**Garcia AL, Mohan R, Koebnick C, Bub A, Heuer T, Strassner C, Groeneveld MJ, Katz N, Elmadfa I, Leitzmann C, Hoffmann I. Plasma beta-carotene is not a suitable biomarker of fruit and vegetable intake in German subjects with a long-term high consumption of fruits and vegetables. Ann Nutr Metab. 2010;56(1):23-30.**

- $\beta$ -カロテンは野菜・果物の消費量のマーカーとしてしばしば用いられるが、被験者の習慣的 (長期的) 食事が異なる植物由来の食品の量によって特徴付けられる血漿  $\beta$ -カロテン濃度については殆ど知られていない。植物由来の食品の消費量が異なる食事を習慣的にとっている女性を対象に食事性  $\beta$ -カロテン摂取量と血漿濃度の比較を行った。
- 平均的な西洋型食事をとっている女性 ( $n=172$ )、予防上の推奨に従った栄養摂取を行っている女性 ( $n=238$ )、あるいは生食品からなる食事をとっている女性 ( $n=104$ ) における食事性  $\beta$ -カロテン摂取量と血漿  $\beta$ -カロテン濃度の比較を行った。
- 西洋型食事をとっている女性、予防上の推奨に従った栄養摂取を行っている女性、あるいは生食品をとっている女性の食事性  $\beta$ -カロテン摂取量はそれぞれ、5.5、9.3、14.7 mg/日であった ( $p < 0.001$ )。対応する多変量調整血漿  $\beta$ -カロテン濃度はそれぞれ、1.07、1.65、1.16  $\mu\text{mol/L}$  であった ( $p < 0.001$ )。食事性  $\beta$ -カロテンの摂取量は、予防上の推奨に従った栄養摂取を行っている女性と比較して、西洋型食事をとっている女性と生食品をとっている女性において対応する多変量調整血漿  $\beta$ -カロテン濃度の低下を招いた。
- 血漿  $\beta$ -カロテン濃度は群間で異なり、予防上の推奨に従った栄養摂取を行っている女性で最高値が認められた。血漿  $\beta$ -カロテン濃度は、 $\beta$ -カロテン摂取量と野菜・果物の消費量を反映していない可能性がある。

Key ingredient:  $\beta$ -carotene

## 2009

**Izuchi R, Takahashi H, Inada Y. Preparing a carotenoid polyphenol-enriched extract from the peel of persimmon, Diospyros kaki L.f. Biosci Biotechnol Biochem. 2009 Dec;73(12):2793-5.**

- 可能な機能性食品素材としてのカキ (Diospyros kaki L.f.) の利用は広く普及していない。
- カキの果皮から得られる脂溶性の抽出物に多量のカロテノイド類が含まれており、 $\beta$ -クリプトキサンチンは確認した総カロテノイドのうちの 50%以上に相当することが本研究で明らかになった。この抽出物にはまた、6 種類のポリフェノール (アグリコン型) が含まれていた。

Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

**Al-Duais M, Hohbein J, Werner S, Böhm V, Jetschke G. Contents of vitamin C, carotenoids, tocopherols, and tocotrienols in the subtropical plant species Cyphostemma digitatum as affected by processing. J Agric Food Chem. 2009 Jun 24;57(12):5420-7.**

- イエメン中央部で亜熱帯植物種の *Cyphostemma digitatum* (ブドウ科) は調理用のハーブとして、また食品香料の原料として、伝統医学に使用されている。ビタミン C、ビタミン E、カロテノイドの含量及び通常の加工処理による変化について調査した。



- カロテノイドは逆相 C30 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 及び波長 470 nm のダイオードアレイ検出器を使用して測定し、トコフェロールとトコトリエノールは順相 HPLC 及び蛍光検出器 (励起波長 292 nm、放射波長 330 nm) によって解析した。アスコルビン酸は DNP との反応後、分光光度計により吸光波長 520 nm で測定した。
- 原材料及び加工後の食品製品は両者とも乾燥した形態で測定し、原材料には以下のように適量のカロテノイドが検出された: ルテイン 18.89 ± 0.73 mg/100 g、ゼアキサントシン 9.46 ± 0.30 mg/100 g、カンタキサントシン 0.21 ± 0.01 mg/100 g、β-クリプトキサントシン 0.67 ± 0.03 mg/100 g、β-カロテン 14.60 ± 0.46 mg/100 g。家庭での調理によってカロテノイド含量は劇的に減少し、β-カロテン量だけが調理後も維持された。同様に、ビタミン C も調理によって含量が減少し、原料中では 49.50 ± 0.01 mg/100 g であったのに対し調理後は 20.30 ± 0.02 mg/100 g となり、調理後は 41%しか維持されなかった。対照的に、ビタミン E は原材料中で 82.74 ± 0.63 mg/100 g と顕著に含量が高く、調理後は 101.20 ± 1.38 mg/100 g に増加した。調理後のビタミン E は他の形態で検出され、その形態は他の原料ではまれであった。

Key ingredients: β-carotene, lutein, zeaxanthin, canthaxanthin, β-cryptoxanthin

**Ampomah-Dwamena C, McGhie T, Wibisono R, Montefiori M, Hellens RP, Allan AC. The kiwifruit lycopene beta-cyclase plays a significant role in carotenoid accumulation in fruit. J Exp Bot. 2009;60(13):3765-79.**

- Actinidia 属 (キウイフルーツ) にみられる独特な色の範囲には、アントシアニンやクロロフィルに加えて、カロテノイドの組成が起因している。ルテインと β-カロテンは果実の発生過程で最も豊富に見出されるカロテノイドであり、なかでも β-カロテンの濃度は果実の成熟・熟成期間中に急速に上昇する。さらに、β-カロテンとルテインの蓄積は、収穫果実の貯蔵温度によって影響を受ける。
- 異なる遺伝子型あるいは果実発生過程におけるカロテノイド生合成遺伝子の発現解析から、総カロテノイドと β-カロテン両方の蓄積と関連があると思われる発現パターンを有する遺伝子として、Actinidia からリコペン β-シクラーゼ (LCY-β) が同定された。
- フイトエンデサチユラーゼ (PDS) の発現は異なる遺伝子型間で最も変動が少なかった一方、ζ-カロテンデサチユラーゼ (ZDS)、β-カロテンヒドロキシラーゼ (CRH-β)、ε-カロテンヒドロキシラーゼ (CRH-ε) は遺伝子発現においてある程度の変動を示すことが明らかになった。LCY-β 遺伝子についてバクテリア中で機能的な検査を行った結果、リコペンは β-カロテンに、δ-カロテンは α-カロテンにそれぞれ変換することが明らかになった。
- 以上のことから、これら Actinidia 属のキウイフルーツに存在する主要なカロテノイドの一つである β-カロテンの蓄積は LCY-β の遺伝子レベルによって制御されていると考えられる。

Key ingredients: total carotenoids, β-carotene

**2008**

**O'Sullivan L, Ryan L, Aherne SA, O'Brien NM. Cellular transport of lutein is greater from uncooked rather than cooked spinach irrespective of whether it is fresh, frozen, or canned. Nutr Res. 2008 Aug;28(8):532-8.**

- ホウレンソウに相当なレベルで存在するカロテノイドのルテインは、青色光が及ぼす酸化作用に対する遮へい剤としての機能を有することが報告されており、多大な注目を集めている。それ故、ヒト腸管モデル Caco-2 細胞株を併用した *in vitro* の消化方法を用いて、種々の食品加工と調理法がホウレンソウ (Spinacia oleracea) に由来するルテインの生物利用能に及ぼす影響について調査することを本研究の目的とした。
- 生、冷凍、缶詰のホウレンソウを未調理時、煮込み調理後、電子レンジ調理後に分析した。未調理、調理済の消化された食品 (digestate) とそれらのミセルのルテイン含量を測定した。試料のホウレンソウから得たミセル化ルテインを 0.1 μm/L に調製して、Caco-2 細胞に添加した。細胞のルテイン吸収と分泌 (細胞輸送) を測定した。
- 未調理の缶詰ホウレンソウ由来する digestate には、未調理の生、冷凍ホウレンソウよりもはるかに多量のルテインが含まれていた (p<0.05)。
- 煮込み調理ではなく、電子レンジ調理は、缶詰ホウレンソウの digestate とミセルに含まれるルテインを未調理の場合と比較して有意に低下させることが明らかになった。興味深いことに、調理と加工法の間でミセル化の違いは認められなかった。ルテインの細胞輸送は、煮込み調理、電子レンジ調理のホウレンソウより未調理ホウレンソウのミセルで増加した。結論として、digestate とミセルにおけるルテイン含量は変化するが、そのミセル化は試験した調理法あるいは加工法で大きな変化は認められなかった。
- 概してルテインの細胞輸送は、生か、冷凍か、缶詰かにかかわらず、未調理のホウレンソウで最多であることが明らかになった。

Key ingredient: lutein

**Isaksson C, Johansson A, Andersson S. Egg yolk carotenoids in relation to habitat and reproductive investment in the great tit Parus major. Physiol Biochem Zool. 2008 Jan-Feb;81(1):112-8.**

- 母体から卵黄への抗酸化物質の供与が胎児の初期発育と生存率に影響を及ぼすことが明らかにされている。人為的な汚染度が高レベルの環境下では、カロテノイドのような抗酸化物質が体を酸化ストレス上昇から保護するために重要とされている。従って、雌鳥から卵黄への抗酸化物質供与と自己維持はトレードオフ関係にあるのかもしれない。
- 本研究で我々は、都市部と農村部のシジュウカラ Parus major における雌鳥の状況とカロテノイド状態に関連しながら、卵黄中のカロテノイドの濃度と組成から母体の繁殖上の供与について調査を行った。
- 卵黄中の総カロテノイド、産卵量、一巣卵数、孵化成功あるいは雌鳥のカロテノイド状態について、都市部と農村部の群間に差異は認められなかった。しかしながら、農村部の卵にはルテインよりも抗酸化作用が強いとされるゼアキサントシンが多く含まれていたことが興味深い点であり、農村部の胎児は都市部の胎児よりも良好な抗酸化剤によって保護作用を受けていることが明らかになった。
- 農村部の雌鳥はより多くのゼアキサントシンを活発に卵黄に運んでいるか、それが餌へのアクセスまたは吸収における差異を受動的に反映しているかについては、さらに調査を行う必要がある。このことが、カロテノイドの生理機能、生態学、信号伝達に関する今後の研究におけるカロテノイドの特定と組成の重要性を強調している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2007**

**Zulueta A, Esteve MJ, Frigola A. Carotenoids and color of fruit juice and milk beverage mixtures. J Food Sci. 2007 Nov;72(9):C457-63.**

- フルーツジュースと牛乳の混合液から構成される市販の栄養強化されたインスタント飲料 17 種類について、商品として有効な期間中のカロテノイドプロファイル (Z・E 異性体を含む) と色度を評価するために分析を行った。
- 明度は混合液中の牛乳の含量と相関を示した一方 (r=0.649)、赤〜黄色は果物が供給する α-カロテン、β-クリプトキサントシン、β-カロテンの含量と相関を示した。冷凍保存 (4±2°C) した飲料では、高い光度及び色度と黄色度の高飽和率が明らかになった。
- カロテノイドの濃度差が飲料間で認められた (p<0.05)。リンゴ、レモン、セイヨウナシ、イチゴ、キーウイフルーツ、パイナップル、バナナのような一般の果物はカロテノイド濃度が低かった。しかしながら、オレンジ、アプロコット、マンゴ、モモは、β-クリプトキサントシンと β-カロテンの濃度上昇に有意な影響を及ぼした (p<0.05)。パッションフルーツは ζ-カロテンを供給し、また、ニンジンの存在は α-カロテンと β-カロテンのレベルを上昇させた。

- all-E-β-カロテンとβ-クリプトキサンチンのZ異性体への変換はそれぞれ、α-カロテンを含有する17種類のサンプルのうちの8種類、β-クリプトキサンチンを含有する13種類のうちの9種類で発生し、プロビタミンA活性と栄養価のある程度の損失を招いた。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin

**Granado F, Blazquez S, Olmedilla B. Changes in carotenoid intake from fruit and vegetables in the Spanish population over the period 1964-2004. Public Health Nutr. 2007 Oct;10(10):1018-23.**

- 1964年から2004年までのスペインの人口集団における生鮮野菜・果物の消費量の変動に基づいてカロテノイド摂取量の変化を評価するのが本研究の目的である。
- 1964年、1980年、1990年、2004年に実施されたFamily Budget Surveyから得られた生鮮野菜・果物の消費量に関するデータを用いた。消費量データ(g/人/日)は、各タイムポイントで調査した野菜・果物の消費量の90%以上を占めていた。スペインの野菜・果物のカロテノイド組成を分析するために、品質を管理されたHPLCを用いた。スペイン国内から民間の家庭を無作為に選出した(1964年20,800世帯、1980年30,311世帯、1990年21,155世帯、2004年6,000世帯)。生鮮野菜・果物の総摂取量の89~96%に相当する12種類の野菜、16種類の果物を調査対象とした。
- 野菜・果物の個人消費はこの期間中に変わり、総カロテノイドと個々のカロテノイドの摂取量に変化を及ぼした。総カロテノイド摂取量は、1964年の2.5 mg/人/日から1990年の4.1 mg/人/日まで上昇し、2004年に3.3 mg/人/日まで低下した。この増分はリコペン、α-カロテン、β-カロテンの摂取量増加による一方、減分は過去10年間に観測されたルテインとゼアキサンチンの摂取量減少によるものであった。食事中ルテインの相対寄与の継続的で一貫した減少は、試験を実施した期間中観測された。
- 野菜・果物の摂取は依然として地中海沿岸型の食事パターンと一致を示しているが、野菜・果物の個人消費の変更が、ヒトの健康と潜在的に関連する総カロテノイド及び特定のカロテノイドの摂取量に変化を引き起している。

Key ingredients: α-carotene, β-carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin

**2006**

**Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, Vishwanathan R, Scollin PA, Handelman G, Nicolosi RJ. Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. J Nutr. 2006 Oct;136(10):2519-24.**

- ルテインとゼアキサンチンは網膜の黄斑部に蓄積し、加齢黄斑変性の罹患率減少と関連していることが報告されている。米国の食事におけるルテインとゼアキサンチンの豊富な供給源の一つに鶏卵が挙げられる。
- それ故に、1日1個、5週間の鶏卵の消費が60歳以上の参加者におけるルテインとゼアキサンチン、脂質及びリポタンパク質コレステロールの血清濃度に及ぼす影響を調査することを研究目的とした。
- 33人の男女が無作為化クロスオーバー法による18週間の研究に参加した。本研究では、1日1個の鶏卵あるいは卵代用品(egg substitute)のいずれかを消費する2回の介入期間(5週間)の前及び間に、卵を消費しないrun-in期間とwashout期間を1回設けた。
- 1日1個の鶏卵を5週間消費した後、血清中のルテインとゼアキサンチンの濃度は鶏卵消費前の段階と比べてそれぞれ26% (p<0.001)と38% (p<0.001)上昇したが、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの濃度は影響を受けなかった。
- これらの所見は、高齢者による1日1個、5週間の消費が血清中の脂質及びリポタンパク質コレステロールの濃度を上昇させることなしにルテインとゼアキサンチンの濃度を上昇させることを示している。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Khachik F. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. Pure Appl Chem. 2006; 78(8): 1551-7.**

- 米国の典型的な食事で一般的に消費される野菜・果物にはおよそ40~50種類のカロテノイドが存在する。これらのカロテノイドは、carotenoid epoxides、monohydroxycarotenoids、dihydroxycarotenoids、hydrocarbon carotenoids、carotenol acyl estersに分類される。
- しかしながら、これらのうち選択されたカロテノイド群だけが日常的にヒトの血漿、母乳、主要臓器、眼組織に見出される。さらに、数種類のカロテノイド代謝物もまた、ヒトの血漿、体内組織、眼組織から単離され、特徴付けされている。ヒトの体内に存在するカロテノイドについて提案されている代謝変換について検討したい。
- 食事性カロテノイドとそれらの代謝物は、癌、心血管疾患、加齢黄斑変性(AMD)の予防に密接に関係している。ヒトの体内におけるカロテノイドとそれらの代謝物の分布に基づいた栄養補助剤の開発アプローチについても検討したい。

Key ingredients: carotenoid epoxides, monohydroxycarotenoids, dihydroxycarotenoids, hydrocarbon carotenoids, carotenol acyl esters

**2005**

**Peng Y, Ma C, Li Y, Leung KS, Jiang ZH, Zhao Z. Quantification of zeaxanthin dipalmitate and total carotenoids in Lycium fruits (Fructus Lycii). Plant Foods Hum Nutr. 2005 Dec;60(4):161-4.**

- Lycium属のさまざまな種のFructus Lyciiに含まれる主要なカロテノイドの一つであるゼアキサンチンジパルミテートの含有量を定量的に分析するために、多波長検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-DAD)を開発した。
- 定量はアセトニトリル-ジクロロメタン(42:58)からなる移動相を装着したAlltima C18カラムを用いて行った。これらの試料における総カロテノイド含量は、紫外線分光光度法でも測定を行った。
- 異なるFructus Lyciiに含まれる総カロテノイドの濃度は0.03~0.5%の範囲内であった。ゼアキサンチンジパルミテートは、Fructus Lycii中の総カロテノイドのうち31~56%を占める主要なカロテノイドである。
- 本研究は異なるLycii種の実に含まれるカロテノイドについて初めて系統的な定量化を行い、これらの方法が生薬や植物由来の栄養補助食品におけるカロテノイドの迅速分析に信頼性があり、かつ簡便な方法であることを明らかにした。

Key ingredient: zeaxanthin dipalmitate

**Gilchrist SECM, Woodside JV, Chakravarthy U, Young IS. Frequency of fruit and vegetable consumption and carotenoid status in the EUREYE study. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- 人口ベースの多施設横断研究であるEUREYE研究において、欧州の高齢母集団を対象に加齢黄斑変性(AMD)の有病率とAMDの危険因子について調査が行われた。
- ヘルファストはEUREYE研究の一施設で、この地域から65歳より上の高齢者684人が参加した。参加者は、異なる48種類の野菜・果物に関する食物摂取頻度調査を含む生活習慣に関するアンケートと食後の採血に応じた。ルテイン、ゼアキサンチン、β-クリプトキサンチン、α-カロテン、β-カロテン、リコペンの濃度について、

Craft らの方法に従って HPLC により分析を行った<sup>1</sup>。

- ピアソンの相関係数を用いて、野菜・果物の消費とカロテノイドの状態を比較した。測定したカロテノイドのうち次のような野菜・果物に最も強い相関が認められた。  
ルテイン: ビートの根 ( $r=0.197, p<0.001$ )、リンゴ ( $r=0.18, p<0.001$ )、マロー (カボチャの一種) ( $r=0.163, p<0.001$ )、ブロッコリー ( $r=0.139, p=0.001$ )、カリフラワー ( $r=0.129, p=0.002$ )  
ゼアキサンチン: ビートの根 ( $r=0.200, p<0.001$ )、リンゴ ( $r=0.188, p<0.001$ )、トウモロコシ ( $r=0.168, p=0.001$ )、ブロッコリー ( $r=0.140, p=0.001$ )、キャベツ ( $r=0.133, p=0.001$ )  
 $\beta$ -クリプトキサンチン: リンゴ ( $r=0.203, p<0.001$ )、オレンジ ( $r=0.198, p<0.001$ )、クレメンタイン (小型オレンジ) ( $r=0.158, p<0.001$ )、メロン ( $r=0.150, p<0.001$ )、キーウフルーツ ( $r=0.148, p<0.001$ )  
 $\alpha$ -カロテン: ニンジン ( $r=0.167, p<0.001$ )、トウガラシ (赤、オレンジ) ( $r=0.139, p=0.001$ )、メロン ( $r=0.133, p=0.001$ )、カリフラワー ( $r=0.131, p=0.001$ )、ブロッコリー ( $r=0.131, p=0.001$ )  
 $\beta$ -カロテン: コールスロー ( $r=0.114, p=0.005$ )、カリフラワー ( $r=0.105, p=0.010$ )、ブロッコリー ( $r=0.085, p=0.036$ )、ニンジン ( $r=0.080, p=0.050$ )、クレメンタイン ( $r=-0.108, p=0.008$ )  
リコペン: マロー ( $r=0.104, p=0.0011$ )、コールスロー ( $r=0.102, p=0.012$ )、パースニップ (アメリカボウフウ) ( $r=-0.094, p=0.022$ )、西洋ナシ ( $r=-0.103, p=0.011$ )、クレメンタイン ( $r=-0.107, p=0.009$ )
- 本研究から得られた結果は、高齢者におけるカロテノイドの状態が果物・野菜の消費に関連していることを示している。
  1. Craft NE, Wise SA, Soares JH. *J Chromatograph*. 1992;589:171-6.  
Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

## 2004

### Sugiura M, Matsumoto H, Kato M, Ikoma Y, Yano M, Nagao A. Seasonal changes in the relationship between serum concentration of beta-cryptoxanthin and serum lipid levels. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004 Dec;50(6):410-5.

- $\beta$ -クリプトキサンチン (beta-CRX) は、主に日本で生産されている果物の Satsuma mandarin (Citrus unshu Marc.) にとりわけ豊富に存在するカロテノイド色素である。我々は以前、Satsuma mandarin の消費頻度増加に伴って、血清中の beta-CRX 濃度が最大レベルまで上昇することを見出した。
- 本研究では、非喫煙の女性志願者 94 人を対象に、Satsuma mandarin の収穫期ではない 9 月と収穫期である翌年 1 月における血清中の beta-CRX 濃度と血清中の脂質濃度との関係について評価を行った。
- 9 月から 1 月までの血清 beta-CRX 濃度の増分値の平均は  $95.9 \pm 84.0 \mu\text{g/dl}$  (平均値  $\pm$  SD) であった。血清脂質濃度の変化は血清 beta-CRX 濃度の変化と相関が認められなかったが、9 月から 1 月までの血清 beta-CRX 濃度の増分値が最も高い四分位における血清中の HDL コレステロール値とアポリポタンパク質 A1 濃度は、9 月と 1 月両方の月で増分値が最も低い四分位におけるこれらの数値と比べて有意に高いことが明らかになった。横断解析の結果、血清 beta-CRX 濃度は 9 月に LDL コレステロールとアポリポタンパク質 B の濃度と正の相関を示したが、1 月にはこのような相関は認められなかった。対照的に、血清 beta-CRX 濃度は 1 月の HDL コレステロールとアポリポタンパク質 A1 の濃度と正の相関を示した。
- これらの結果から、収穫期にある Satsuma mandarin の習慣的な摂取は、年間を通じて脂質代謝に影響を及ぼしている可能性のあることが示唆される。  
Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

### Sugiura M, Matsumoto H, Kato M, Ikoma Y, Yano M, Nagao A. Multiple linear regression analysis of the seasonal changes in the serum concentration of beta-cryptoxanthin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004 Jun;50(3):196-202.

- $\beta$ -クリプトキサンチン (beta-CRX) は、日本で大量に生産されている果物、Satsuma mandarin (Citrus unshu Marc.) に存在するカロテノイド色素である。
- 本研究で血清中の beta-CRX 濃度の季節変動を評価し、血清 beta-CRX 濃度の予測因子を多重直線回帰分析によって調査した。血液検査と自己管理質問表によるアンケートを隔月で 1 年間行った。志願者は健康な男性 15 人と女性 12 人であった。
- 血清 beta-CRX 濃度は Satsuma mandarin の消費量増加に伴って劇的に上昇し、最大増加は 1 月に認められた。多重直線回帰分析を行ったところ、次のようなことが明らかになった。すなわち、男性の血清 beta-CRX 濃度は Satsuma mandarin の摂取量、年齢、血液検査を行った月から予測でき、飲酒、喫煙習慣とは逆の関連が認められた。女性の血清 beta-CRX 濃度は Satsuma mandarin の摂取量、血液検査を行った月、年齢から予測でき、体格指数と逆の関連が認められた。
- 多重直線回帰分析で得られた結果から、血清 beta-CRX 濃度が Satsuma mandarin の摂取量の測定に利用可能であることが示唆されている。
- beta-CRX はまた、疫学調査において Satsuma mandarin 摂取の有益な作用を評価するのに役立つバイオマーカーであると考えられる。  
Key ingredient:  $\beta$ -cryptoxanthin

### Ishida BK, Turner C, Chapman MH, McKeon TA. Fatty acid and carotenoid composition of gac (Momordica cochinchinensis Spreng) fruit. *J Agric Food Chem*. 2004 Jan 28;52(2):274-9.

- 本研究で、ベトナムでガック (gac) として知られる Momordica cochinchinensis Spreng の種子 (油分を多く含んだ明赤色の仮種皮に囲まれた状態で存在する) を含む果実組織における脂肪酸とカロテノイドの組成を分析した。
- カロテノイド含量は C30 カラムを用いた逆相 HPLC によって、また、本果実中に存在する主要なカロテノイドについては cis、trans 異性体を分離する方法を用いた。
- 仮種皮組織から得られた平均値は、1 g 新鮮重当り、trans-lycopene で  $1,342 \mu\text{g}$ 、cis-lycopene で  $204 \mu\text{g}$ 、総リコペンとして  $2,227 \mu\text{g}$ 、trans- $\beta$ -カロテンで  $597 \mu\text{g}$ 、cis- $\beta$ -カロテンで  $39 \mu\text{g}$ 、総  $\beta$ -カロテンとして  $718 \mu\text{g}$ 、 $\alpha$ -カロテンで  $107 \mu\text{g}$  であった。中果皮には 1g 新鮮重当り trans- $\beta$ -カロテンが  $11 \mu\text{g}$ 、cis- $\beta$ -カロテンが  $5 \mu\text{g}$ 、 $\alpha$ -カロテンが微量含まれていたが、リコペンは含まれていなかった。ガック仮種皮には脂肪酸が重量で 22%含まれており、その組成はオレイン酸 32%、パルミチン酸 29%、リノール酸 28%であった。
- 種子には主としてステアリン酸 (60.5%) が含まれ、それより少ない量でリノール酸 (20%)、オレイン酸 (9%)、パルミチン酸 (5~6%) が、さらに微量のアラキジン酸、cis-バクセン酸、リノール酸、パルミトレイン酸、eicosa-11-enoic acid、eicosa-13-enoic acid (1 果実中のみ) が含まれていた。  
Key ingredients:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -carotene, lycopene

## 2003

### Weller P, Breithaupt DE. Identification and quantification of zeaxanthin esters in plants using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2003 Nov 19;51(24):7044-9.

- ルテインとゼアキサンチンには加齢黄斑変性リスクを低減する可能性のあることが示唆されているが、意外にもゼアキサンチン高含有オレオレジンはまだ市販されていない。安定性を向上させたエステル化キサントフィルに関する報告が何人かの著者によってなされている。そこで、持続的なオレオレジン生産に有用となりうる供給源を確立するために、ゼアキサンチンエステルを含有する植物について調査を行った。

- 標準的な混合物及び何種類かの植物抽出物からゼアキサンチンを明確に同定するために液体クロマトグラフィー/大気圧化学イオン化質量分析 [LC-(APCI)MS] を用いた。ゼアキサンチンの検定により、ゼアキサンチンエステルの定量化を個別の分子量に基づいて行い、抽出物の分割量をけん化した後、総ゼアキサンチンの定量を行った。
- その結果、乾燥したクコ (*Lycium barbarum*)、ホオズキ (*Physalis alkekengi*)、オレンジペッパー (*Capsicum annuum*) 及びスナチグミ (*Hippophae rhamnoides*) がゼアキサンチンエステルの有用な供給源であることが明らかになった。
- 今回採用した LC-MS により、ゼアキサンチンエステルの分析について、以前の報告よりもさらに詳細に行うことが可能になった。

Key ingredients: zeaxanthin esters

**Humphries JM, Khachik F. Distribution of lutein, zeaxanthin, and related geometrical isomers in fruit, vegetables, wheat, and pasta products. J Agric Food Chem. 2003;51:1322-7.**

- 野菜・果物、小麦、パスタ製品に含まれるルテイン (L)、ゼアキサンチン (Z) 及びそれらの (E-/Z-) 異性体の定性的・定量的分布を順相クロマトグラフィーによって測定した。
- 緑色野菜に含まれる L と Z の濃度が最も高く、また L/Z 比は 12~63 の範囲であった。黄~橙色の野菜・果物は、カボチャ (butternut 種) を例外として、緑色野菜よりもルテインの濃度がはるかに低かったが、ゼアキサンチンは高濃度含まれていた。北米産の 2 種類のパン用小麦 (Pioneer と Catoctin) における L/Z 比は、それぞれ 11、7.6 であったのに対し、オーストラリア産の輸入小麦 (Freekeh) では 2.5 であった。ラザニアと卵麺の 2 種類のパスタ製品では、後者のほうが L と Z の濃度が高かった。ルテインとゼアキサンチンの Z-異性体もまた、ライマメ、グリーンピース、トウモロコシのような缶詰食品のみならず、生の野菜・果物にも存在していた。緑色野菜と黄~橙色の野菜・果物では、ルテインの Z-異性体の濃度は all-E-異性体の濃度に比例しているようである。
- 緑色野菜と黄~橙色の野菜・果物において、ルテインでは all-E-異性体が優位を占めるが、ゼアキサンチンについては必ずしもこのことは当てはまらない。食品中に検出されるゼアキサンチンの唯一の幾何異性体である 9Z-zeaxanthin は、数種類の食品において all-E-異性体よりも高い濃度を示している。小麦、パスタ製品におけるルテインとゼアキサンチンの all-E-異性体もまた、(all-E-異性体と 9Z-zeaxanthin がほぼ同量存在するラザニアを例外として) それらに相当する Z-異性体よりも高い濃度を示している。
- オーストラリア産の小麦 (Freekeh) におけるルテイン・ゼアキサンチン濃度は、北米産の 2 種類の小麦 (Pioneer と Catoctin) よりもはるかに高かった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2000**

**Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. Crit Rev Food Sci Nutr. 2000 Jan;40(1):1-42.**

- リコペンは、主として成熟したトマトの実やその加工食品が呈する特徴的な深紅色に関与している色素である。リコペンはその生物学的、物理化学的特性、とりわけ天然抗酸化剤としての作用に関連した特性から注目されている。
- リコペンにはビタミン A 活性がないものの、一重項酸素に対して  $\beta$ -カロテンのほぼ二倍の物理的な消去速度定数を示すことが明らかにされている。このことから、食事中のリコペンの存在に相当高い関心が寄せられている。
- リコペンは広範囲の上皮性癌に対して防護作用をもたらすと考えられていることから、重要な健康利益に係る微量栄養素の一つとしてのリコペンの役割を裏づける臨床証拠が増えつつある。
- トマトとトマト製品はリコペン化合物の主要な供給源とされている。また、ヒトの食事におけるカロテノイド類の重要な供給源としても考えられている。リコペンの望ましくない劣化は最終製品の官能品質のみならず、トマト製品がヒトの身体にもたらす健康利益にも影響を及ぼす。新鮮なトマトの果実に含まれるリコペンは、基本的に all-trans の立体配置で存在が認められる。加工中のトマトリコペン変性の主たる原因は、異性化と酸化によるものとされている。
- 異性化は付加的なエネルギー入力により all-trans 異性体を cis 異性体に変換し、不安定な高エネルギー状態をもたらす結果となる。加工中のリコペン異性化の程度を測定することにより、トマト製品に潜在的に存在する健康利益の尺度を規定することができるかもしれない。
- 熱的工程 (ブリーチング、レトルト処理、凍結処理) は概して、トマト製品中のリコペンをある程度損失させる原因になっている。加熱により all-trans 体から cis 体への異性化が誘発される。cis 異性体は温度と加工時間により増加する。
- 脱水、粉末化されたトマトに含まれるリコペンの安定性は一般に、慎重に加工処理され、気密密閉の不活性雰囲気下で即時保存されない限り乏しくなる。異なる脱水方法を用いて得られた脱水トマト試料で、all-trans 異性体の減少を同時に伴う cis 異性体の顕著な増加が観察された。冷凍食品と加熱殺菌した食品では、常温での貯蔵寿命期間中にリコペンの優れた安定性が認められた。
- リコペンの生物学的利用能 (吸収率) は多くの因子によって影響を受ける。食品中の cis 異性体の生物学的利用能は、all-trans 異性体のそれよりも高いとされている。加工されたトマト製品中のリコペンの生物学的利用能は、未加工の新鮮なトマトの場合と比べて高いことが明らかにされている。
- 食品の組成と構造もまたリコペンの生物学的利用能に影響し、トマトの組織マトリックスからのリコペン放出に影響を及ぼしている可能性がある。食品加工はリコペン・組織マトリックス間の結合力を弱める細胞壁破壊によりリコペンを到達しやすくし、cis 異性化の増大によりリコペンの生物学的利用能を向上させる可能性がある。
- しかしながら、リコペンの生物学的利用能に関する多くの情報が必要とされている。特にリコペンの薬物動態特性については、依然として理解が乏しいままである。ヒトの食事に存在するリコペンのメカニズムと *in vivo* でのリコペンの代謝を明らかにするために、生物学的利用能、薬理学、生化学、生理学についてさらなる研究が行われなくてはならないであろう。
- 健康的な食品に対する消費者の要求が、新規ニュートラシューティカル製品としての食品・医薬品グレードのリコペン同様、機能性食品としての新たなリコペン高含有食品の開発機会をもたらしている。
- 生物活性低下を最小限にとどめた産業規模の環境に優しいリコペンの抽出・精製法が食品、飼料、化粧品及び医薬品業界にとって非常に望ましい。食品安全性に関する規則に合致した高品位リコペン製品が食品産業に潜在的な利益をもたらしてくれるに違いない。

Key ingredient: lycopene

**1998**

**Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC, van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. Br J Ophthalmol. 1998 Aug;82(8):907-10.**

- ルテインとゼアキサンチンが豊富な緑色の葉菜の摂取による加齢黄斑変性のリスク低下の可能性が示唆されている。どの食品にルテイン、ゼアキサンチンが含まれているかを明らかにするために、種々の野菜・果物の分析を行い、これらの食事性カロテノイドで考えられる補給が果たす役割を検討するのが本研究の目的である。
- 33 種類の野菜・果物、2 種類の果汁及び卵黄のホモジネートをヘキサンによるカロテノイドの抽出に用い、異なる種類のカロテノイドとそれらの異性体を HPLC により分析した。
- 卵黄とトウモロコシに最も高いモルパーセントのルテイン・ゼアキサンチンが含まれていた (総カロテノイドの 85%以上)。トウモロコシはルテイン含量が最も高い野菜であり (全体の 60%)、オレンジペッパーはゼアキサンチン含量が最も高い野菜であった (全体の 37%)。キーウィフルーツ、ブドウ、ホウレンソウ、オレンジジュース、スツ

キーニ（セイヨウカボチャ）、また異なる種類のカボチャにも相当量のルテイン・ゼアキサンチンの存在が認められた（30～50%）。さまざまな色彩を有する野菜・果物に比較的多量のルテインとゼアキサンチンが含まれていることを結果は示している。より多くのルテイン・ゼアキサンチン摂取のために以前から推奨されている濃緑色の葉菜の殆どは、15～47%のルテインを含んでいるが、ゼアキサンチン含量は低い（0～3%）。

- さまざまな色彩を有する野菜・果物の消費によって、ルテインとゼアキサンチンの食事性摂取量の増加を図ることができることを研究は明らかにしている。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## カロテノイド合成 Carotenoid synthesis

2012

**Khachik F. Partial synthesis of serum carotenoids and their metabolites. Acta Biochim Pol. 2012;59(1):75-8.**

- ヒトの血清と組織には 12 種類を超える食事性カロテノイドと何種類かの代謝物が含まれており、それらは野菜・果物の消費に由来する。
- ヒドロキシカロテノイドの中には、(3R,3'R,6'R)-lutein (1)、(3R,3'R)-zeaxanthin (2)、(3R,6'R)- $\alpha$ -cryptoxanthin (3)、(3R)- $\beta$ -cryptoxanthin (4) が含まれる。
- さらに、1 に由来する何種類かの脱水生成物の存在もヒト血清中に認められる。それらは、(3R,6'R)-3-hydroxy-3',4'-didehydro- $\beta$ , $\gamma$ -carotene (5)、(3R,6'R)-3-hydroxy-2',3'-didehydro- $\beta$ , $\epsilon$ -carotene (6)、(3R)-3-hydroxy-3',4'-didehydro- $\beta$ , $\beta$ -carotene (7) である。
- 1 と 2 あるいは、それらのいずれかの代謝物、すなわち、(3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein, 8) と (3R,3'S;meso)-zeaxanthin (9) もまた、ヒトの血清あるいは眼組織において特徴付けられている。
- 7 を経由して 1 から 4 へ、また、1 から 8 へと別個に変換する半合成過程も開発され、商業的に入手可能となっている。8 は塩基触媒による異性化により 2 に変換される一方、7 は位置選択的ヒドロホウ素化により 2 とその立体異性体である 9 に変換される。

Key ingredients: dietary carotenoids and the metabolites

2007

**Khachik F, Chang AN, Gana A, Mazzola E. Partial synthesis of (3R,6'R)- $\alpha$ -cryptoxanthin and (3R)- $\beta$ -cryptoxanthin from (3R,3'R,6'R)-lutein. J Nat Prod. 2007 Feb;70(2):220-6.**

- (3R,3'R,6'R)-lutein (1)、(3R,3'R)-zeaxanthin (2)、(3R,6'R)- $\alpha$ -cryptoxanthin (3)、(3R)- $\beta$ -cryptoxanthin (4)は、ヒトの血清、母乳、眼組織中で同定された食事性 hydroxycarotenoid である。(2)を 6%含む(1)は商業的に入手可能となっている一方、光学活性な(3)と(4)の工業的生産はまだ成し遂げられていない。
- (1)を(3)、(4)及び少量の(3R,5'RS,6'R)-3',4'-didehydro-5',6'-dihydro-beta,beta-caroten-3-ol (5) [(3)の位置異性体] に変換する方法が複数開発されている。そのうちの一つは、(1)のルテインを室温、トリフルオロ酢酸 (TFA)、Me3N.BH3 存在下できれいに脱酸素化し、約 90%の収率で得る方法である。
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF、TBME のような溶媒中でルテイン(1)をルイス酸 (AlCl<sub>3</sub>、ZnBr<sub>2</sub>、ZnI<sub>2</sub>) と水素化物供与体 (Me3N.BH<sub>3</sub>、Na[BH<sub>3</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)], NaCNBH<sub>3</sub>) で反応させる方法でも同様の結果が得られた。
- 二段階からなる方法では、(1)の高温化で酸触媒を用いた脱水 (プロパノール/水/酸、90°C) により、anhydrolutein (6、7、8) の混合物が 86%の収率で得られた。第二段階で、これら脱水生成物について CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の TFA/Me<sub>3</sub>N.BH<sub>3</sub> により水素化を行い、(3)と(4)の混合物を約 80%の収率でもたらしたが、(5)はわずか 1%しか含まれていなかった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin,  $\alpha$ -cryptoxanthin,  $\beta$ -cryptoxanthin

2003

**Khachik F. An efficient conversion of (3R,3'R,6'R)-lutein to (3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein) and (3R,3'R)-zeaxanthin. J Nat Prod 2003 Jan;66(1):67-72.**

- 2 種類の食事性カロテノイド (3R,3'R,6'R)-lutein (1)と(3R,3'R)-zeaxanthin (2)、及びそれらの代謝物 (3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein) (3) は、ヒトの血清、乳汁、眼組織に蓄積する。化合物 1 と 2 が加齢黄斑変性の予防に重要な役割を果たしていることを示す証拠が増えつつある。それ故に、これらのカロテノイドに関する代謝研究と臨床試験の実施が不可欠である。
- 化合物 1 はマリゴールド (Tagetes erecta L.) の花の抽出物から単離され、市販されている一方、2 は長期にわたり全合成の製品のみ入手可能となっている。3 については、実行可能な合成法がまだ開発されていない。本報告では、3 を経由した 1 から 2 への効率的な変換について述べる。
- 化合物 1 の酸性触媒によるエピマー化は、1 と 3 が等分子量のジアステレオマー混合物をもたらす。この混合物は、リパーゼ AK による酵素介在性のアシル化によって分離される。この酵素は Pseudomonas fluorescens に由来し、3 を優先的にエステル化し、アルカリ加水分解後、90%以上のジアステレオマー過剰 (de) のカロテノイドをもたらした。
- 3 はまた、56～88% de の 1 から、溶媒抽出、低温結晶化、ソックスレー抽出、あるいは超臨界流体抽出によっても分離することができた。3 の塩基触媒による異性化は優れた収率で 2 を生じ、この重要な食事性カロテノイドの全合成の製品に対して利便性のある代替手段をもたらした。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, (3R,3'S,6'R)-lutein (3'-epilutein)

## 毒性・副作用 Toxicity and side effects

2016

**Choi RY, Chortkoff SC, Gorusupudi A, Bernstein PS. Crystalline Maculopathy Associated With High-Dose Lutein Supplementation. JAMA Ophthalmol. 2016 Dec 1;134(12):1445-1448. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.4117.**

### 症例報告

- 緑内障はあるが加齢黄斑変性はないアジア系の 60 代の女性が網膜の診療所で両側の「中心窩の輝き (foveal sparkles)」について診察を受けた。彼女の眼科疾患、病歴、家族歴および薬歴から寄与因子は明らかにならなかった。彼女には視覚上の愁訴がなく、視力は右眼、左眼ともに正常 (20/20) で、求心性瞳孔障害も認められなかった。外眼運動および対座法視野検査は両眼で十分な結果であった。前眼部の細隙灯検査から、両眼とも顕著な結果は認められなかった。
- 散瞳眼底検査から、両側網膜内に円形状の黄色い光沢のある沈着物が中心窩で認められた。光干渉断層撮影 (OCT) から、これらの結晶は中心窩領域の内層に存在していることが明らかになった。
- 過去 8 年間にわたり、彼女は毎日 20 mg のルテインを含有するサプリメントと 4 g の魚油を摂取していることが明らかになった。サプリメントからのルテイン摂取としては異常に高い量であるが、彼女はさらにブロッコリ、ケール、ホウレンソウおよびアボガドのスムージーを毎朝飲んでた。彼女のカロテノイド状態を 3 種類の客観的方法により評価した。

- 偏心率 9°以内の両眼における彼女の総黄斑色素レベルをスペクトリス（Heidelberg Engineering 社）の二波長自家蛍光イメージングで計測した結果、右眼 30,750、左目 30,215 で、当クリニックの未補充集団（UCP；平均値[SD]: 9,662 [3,961]）より約 3.1 倍高いレベルであった。共鳴ラマンスペクトル法による彼女の皮膚中のカロテノイドレベルは 110,770 Raman counts で、UCP 平均（平均値[SD]: 41,668 [14,736] Raman counts）より 2.7 倍高いレベルであった。
- 最後に、高速液体クロマトグラフィーで測定した彼女の血清ルテインレベルは 519 ng/mL で、UCP（平均値[SD]: 182 [196] ng/mL）より 2.9 倍高いレベルであった。彼女はルテイン・サプリメントの摂取中止に応じたが、他のサプリメントの摂取については変更しなかった。
- 7 か月目の再受診後、彼女の右眼の結晶は消散しつつあったが、左眼にはまだ結晶が明らかに認められた。彼女の皮膚中のカロテノイド濃度は大幅に低下した（72,798 Raman counts）、同時に彼女の黄斑色素レベルも低下した（右眼 24,828、左眼 25,245）。血清ルテインレベルも UCP の平均値近くまで低下した（191 ng/mL）。

#### 考察

- AREDS2 のような大規模臨床試験が眼の健康と機能におけるルテインのベネフィットに注意を向けてきたために、今では加齢黄斑変性（AMD）による視覚喪失の予防にサプリメントが広く推奨されている。このような理由から、眼科診療でルテイン・サプリメントを取っている多数の患者に出会うことは一般的になっている。残念ながら、一般集団は多く取ればそれだけ良いと考えることがしばしばあり、結局、AMD と診断されていなくてもルテイン推奨値の 10 mg を上回る量を消費してしまう。
- ルテインは非常に安全な化合物であると考えられ、以前の報告では毒作用を認めないとされている。しかしながら、我々はサプリメントと食事から異常なレベルのルテインを消費した患者で認められた網膜の結晶の症例を報告した。網膜に発生した結晶は、ルテインサプリメントの使用中止後に片眼で軽微になった。
- これらの所見は、症状が現れる前の 8 年間に極めて高用量のルテインを摂取した患者に結晶性黄斑症（crystalline maculopathy）が発生することを示している可能性がある。カンタキサンチン網膜症（canthaxanthin retinopathy）や西アフリカ結晶性黄斑症（West Africa crystalline maculopathy）を暗示する結晶が中心窩内層に認められた。この結晶は彼女の視力に影響を及ぼさず、他の視覚的病徴も引き起こさなかった。
- サプリメントによる 20 mg のルテイン補給を中止した後、右眼中心窩の結晶は消散し始め、同時に皮膚中カロテノイド、血清ルテインおよび黄斑色素のレベルも低下した。左眼中心窩の結晶は存続した。
- ルテイン含有サプリメントは AMD による視覚喪失の予防のために考慮されている一方、AREDS2 における用量の 10 mg/日を過度に超えたレベルでルテインを漫然と消費することは必ずしも好ましいことではない。

Rene Y. Choi, MD, PhD  
Susan C. Chortkoff, MD  
Aruna Gorusupudi, PhD  
Paul S. Bernstein, MD, PhD

Key ingredient: lutein

**Edwards JA. Zeaxanthin: Review of Toxicological Data and Acceptable Daily Intake. J Ophthalmol. 2016;2016:3690140. doi: 10.1155/2016/3690140.**

- ゼアキサンチンは栄養性のカロテノイドであり、その安全性の基礎を形づくる規制上の試験に基づいた安全データが相当量存在する。高純度の合成ゼアキサンチンを 1,000 mg/kg 体重/日までの用量で飼料中に処方したビードレットを摂取させたマウスおよびラット、ならびに 400 mg/kg 体重/日を超える用量を摂取させたイヌを対象とした OECD ガイドラインの亜急性試験で有害作用または組織病理学的変化は認められていない。
- 発生毒性試験でそれぞれ 1,000 mg/kg 体重/日まで、または 400 mg/kg 体重/日の用量でラットまたはウサギにおいて胎仔毒性または催奇形性を裏づける証拠は存在しない。遺伝毒性に関する一連の *in vitro* および *in vivo* 試験で処方されたゼアキサンチンは変異原性または染色体異常誘発性でないことが明らかにされている。
- 主として霊長類の眼への蓄積と作用を評価するために設計された 52 週間の経口投与慢性毒性試験で 0.2 および 20 mg/kg 体重/日の用量を投与したカニクイザルに有害作用は認められなかった。
- ラットの 2 世代試験で NOAEL は 150 mg/kg 体重/日であった。2012 年、本用量が体重 70 kg の成人に対する 53 mg/日に相当する 1 日摂取許容量を提案するための 200 倍の安全率に関連して EFSA（NDA 委員会）により採用された。
- 要求された使用基準値 2 mg/日が欧州委員会により批准された。

Key ingredient: zeaxanthin

#### 2012

**Firdous AP, Kuttan R. Chemo protective activity of carotenoid meso-zeaxanthin against doxorubicin-induced cardio toxicity. J Exp Ther Oncol. 2012;10(2):101-6.**

- Wistar ラットを対象に、ドキシソルビシン（DOX）誘発性心毒性に対するメソゼアキサンチン（MZ）の防御効果について評価を行った。MZ の経口投与をドキシソルビシン注射（30 mg/kg 体重、腹腔内、単回投与）の 15 日前に開始した。ドキシソルビシン投与後 24 時間に全群のラットを犠牲にした。
- ドキシソルビシン処理により急激に上昇した心損傷の血清マーカー（LDH、CPK、SGOT、SGPT）のレベルは、MZ の前処理により正常レベルまで低下した。MZ は、DOX により誘発されるグルタチオン（GSH）欠乏に加え、心臓におけるスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、カタラーゼ（CAT）及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）の活性低下を顕著に軽減した。MZ の前処理により、心組織における脂質過酸化（LPO）、ヒドロペルオキシド（HP）及び共役ジエン（CD）のような酸化ストレスマーカーの DOX 誘発性上昇が著しく防止された。加えて、心電図における不整脈及び伝導異常（ST セグメントと QT 間隔の増加、ST 上昇）により明らかになった DOX 誘発性心筋障害が、MZ の前処理により顕著に逆転することが明らかになった。
- 病理組織学的検討により、本カロテノイドによる心保護作用の可能性がさらに確認された。

Key ingredient: meso-zeaxanthin

**Firdous AP, Kuttan R. Amelioration of cisplatin-induced toxicity in mice by carotenoid meso-zeaxanthin. Hum Exp Toxicol. 2012 Jul;31(7):710-7.**

- Swiss albino マウスを対象に、カロテノイドのメソゼアキサンチン [(3R, 3'S)-β, β-carotene-3,3'-diol: MZ] のシスプラチン誘発腎毒性に対する防御効果について評価を行った。シスプラチン注射（16 mg/kg 体重、腹腔内、単回投与）より 5 日前に MZ の経口投与を開始した。シスプラチン処置後 72 時間に全群のマウスを犠牲にした。
- シスプラチン処置した対照マウスで急激に増加する尿素やクレアチニンのような血清中の腎機能マーカーは、MZ の前処理により顕著に減少することが明らかになった。シスプラチン誘発骨髄抑制もまた、MZ により顕著に改善することが明らかになった。このことは、シスプラチン単独処理した対照マウスと比較した MZ 処理マウスにおける白血球数、骨髄細胞充実性、成熟過程にある単球の数の増加から明らかである。
- 腎臓中のグルタチオン濃度に加え、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼのような抗酸化酵素の濃度は、シスプラチン処理後に低下した。しかしながら、そのレベルはカロテノイド処理により用量依存的に顕著な上昇を示した。
- MZ の添加により、*in vitro* でトリジンブルーによる一重項酸素の産生が抑制されることが明らかになった。さらに、MZ のマウスへの投与により、シスプラチン投与で腎

臓中に形成される脂質過酸化、共役ジエン、ヒドロペルオキシドの増加が阻害された。

- 病理組織学的検討の結果から、MZによるシスプラチン誘発毒性に対する防御効果の可能性が裏づけられた。

Key ingredient: meso-zeaxanthin

## 2011

**Beatty S, Loughman J, Howard AN, Nolan JM, Connolly EE. Supplementation with all three macular carotenoids: response, stability and safety. Poster abstract presented at Macular Carotenoids & AMD, Downing College, Cambridge, England, 12-15 July 2011.**

- 目的：Meso-zeaxanthin Ocular Supplementation Trial in Normals (MOST-N)の目的は、メソゼアキサンチン（MZ）、ルテイン（L）、ゼアキサンチン（Z）の補給に対する血清及び黄斑部の反応と安全性を検討することであった。
- 方法：MOST-Nは44人の被験者を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験であった。MZ 10.6 mg、L 5.9 mg、Z 1.2 mgを含有する錠剤を1日1錠（介入、I群）もしくはプラセボ（P群）を被験者に投与した。MP 光学濃度（0.25°、0.5°、1°、1.75°のMPOD）の空間プロファイルとL・Zの血清濃度をHPLCで定量した。評価はベースライン時、3ヵ月後、6ヵ月後に実施した。血液試料を別途採取して臨床病理学的分析を行った。
- 結果：L・Zの血清濃度はI群では有意な上昇が認められたが（それぞれ  $p=0.001$ 、 $P=0.003$ ）、P群では安定していた（L・Z両方： $P>0.05$ ）。I群では、中心部（網膜偏心度 0.25°と0.5°）のみMPODが有意に上昇したが（それぞれ  $p=0.000$ 、 $P=0.001$ ）、P群ではMPODに有意な変化はみられなかった（全ての偏心度： $p>0.05$ ）。臨床病理学的分析を行ったところ、検討した25変数のうち、ベースライン時から6ヵ月後までに統計的に有意な変化が認められたのは、I群では8変数、P群では9変数であった。ただし、両群とも、補給前のベースライン値が既に許容基準範囲外であったLDLを除き、全ての変数が基準範囲内に留まっていた。
- 結論：全3種類の黄斑部カロテノイドを補給された被験者は、6ヵ月後にL・Zの血清濃度と中心部MPODが有意に上昇していることが本試験で明らかになった。さらに、補給後の病理学的分析の結果、有害な臨床影響はないと考えられる。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin, meso-zeaxanthin

## 2009

**Beppu F, Niwano Y, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K. Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin (FX), a marine carotenoid, in mice. J Toxicol Sci. 2009 Oct;34(5):501-10.**

- キサントフィルカロテノイドの一つであるフコキサンチン（FX）は食用褐藻に存在する橙色の色素である。安全性評価の一部として、FXの単回・反復経口投与と毒性試験を実施した。
- 単回投与試験では、海藻から精製したFXを1,000あるいは2,000 mg/kgの用量でICRマウス雌雄に経口投与した。反復投与試験では、500あるいは1,000 mg/kgのFXを経口で30日間投与した。
- 両方の試験とも肉眼的所見から死亡あるいは異常は認められなかった。反復投与試験では、組織学的観察から、いかなるFX処理マウスの肝臓、腎臓、脾臓、生殖腺組織においても異常な変化は認められなかった。しかしながら、血漿の生化学分析から、全てのFX処理マウスで総コレステロール値の著しい上昇が認められた。総ビリルビン値がFX処理によって上昇したが、FXの主要代謝物であるフコキサンチノールの存在が血漿中のビリルビン測定への妨げとなっていることが明らかになった。
- FXの安全性のさらなる確認のために、マウスにおいてFXが高コレステロール血症を誘発するメカニズム及び高コレステロール血症誘発における種間差を解明する必要があるであろう。

Key ingredients: fucoxanthin, fucoxanthinol

## 2006

**Khachik F, London E, de Moura FF, Johnson M, Steidl S, Detolla L, Shipley S, Sanchez R, Chen XQ, Flaws J, Luty G, McLeod S, Fowler B. Chronic ingestion of (3R,3'R,6'R)-lutein and (3R,3'R)-zeaxanthin in the female rhesus macaque. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Dec;47(12):5476-86.**

- 高用量のルテイン（L）、ゼアキサンチン（Z）、あるいはこれら2種類の組合せによるサルへの補給がそれらのカロテノイドと代謝物の血漿濃度及び眼組織への蓄積にどのような影響を及ぼすかを経時的に調べ、これらカロテノイドの高用量の補給が眼毒性を引き起こすかを明らかにするのが本研究の目的である。
- 18頭のメスのアカゲザルを対照群（ $n=3$ ）、L補給群（ $n=5$ 、ルテイン 9.34 mg/kg、ゼアキサンチン 0.66 mg/kg）、Z補給群（ $n=5$ 、ゼアキサンチン 10 mg/kg）、L・Z補給群（ $n=5$ 、ルテインとゼアキサンチン各 0.5 mg/kg）にそれぞれ割り付けた。
- 補給12ヵ月後に対照群から1頭、L補給群から2頭、Z補給群から2頭、L・Z補給群から全頭を、残りのサルについては、補給を中止してさらに6ヵ月間飼養した後に犠牲にし、血漿と眼組織中のカロテノイド分析、眼底撮影及び網膜の組織病理学的検査を行った。
- LとZの両方あるいはいずれか一方のサルへの補給は、それらのカロテノイドと代謝物の血漿及び眼組織中の平均濃度を上昇させた。L補給群とZ補給群のサルの網膜におけるL及びZの平均濃度は、ベースライン時から1年後に著しく上昇した。高用量のLあるいはZのサルへの補給は眼毒性を引き起こさず、また、腎毒性に関連したバイオマーカーにも影響を及ぼさなかった。アカゲザルの血漿及び眼組織中のLとZの平均濃度は補給に伴って上昇し、殆どの場合、それらのカロテノイドの代謝物の濃度と相関を示した。
- 高用量のL、Z、あるいはこれら2種類のカロテノイドの組合せによるサルへの補給は眼毒性を引き起こさないことが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

## 2005

**Khachik F, London E, de Moura F, Johnson M, Steidl S, Detolla L, Shipley S, Sanchez B, Chen XQ, Flaws J, Fowler B, Luty G, McLeod S. Chronic ingestion of (3R,3'R,6'R)-lutein and (3R,3'R)-zeaxanthin in female rhesus macaque primates. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- 低用量のルテインとゼアキサンチンをヒトに短期間補給する試験がこれまでに幾つか実施されている。これらには、AMDの参加者あるいはAMDでない参加者45人を対象に1日10 mgまでのルテイン補給を6ヵ月間行った最近の試験も含まれている（Khachikらの要約参照）。
- 米国国立眼科研究所（NEI）は、AMD予防におけるルテインとゼアキサンチンの有効性を調査するために多施設共同臨床試験の実施を計画中である。このNEIの支援による研究の目的は、1) 高用量（10 mg/kg体重）のルテインあるいはゼアキサンチン、またはこれらが1:1の組合せによる霊長類への長期投与が、それらのカロテノイドと代謝物の血清濃度及び組織への蓄積に及ぼす経時的な影響を調査すること、2) これらのカロテノイドの霊長類への高用量の補給が、毒性に関連したバイオマーカーへの影響に加え、眼毒性と副作用、あるいはそのいずれかを引き起こすかどうかを明らかにすることであった。
- 体重2.6~3.2 kgのメスのアカゲザル（*Macaca mulatta*）18頭を、A（ルテイン群）、B（ゼアキサンチン群）、C（ルテイン/ゼアキサンチン群）の3群に割り付けた。A群では対照に3頭と処置に5頭を割り付けたのに対し、B、C群では5頭全てを処置に割り付けた。A群とB群で処置に割り付けたサルにルテインあるいはゼ



アキサンチンをそれぞれ 1 日 10 mg/kg 体重、12 か月間摂取させた。C 群のサルについては、ルテインとゼアキサンチン（1 日用量がそれぞれ 0.5 mg/kg 体重）の補給を 12 か月間行った。12 か月後、A 群から対照の 1 頭と処置を受けた 2 頭を、また B 群からは 2 頭のサルを犠牲にし、網膜全体の組織病理と組織中のカロテノイド分析を行った。A 群と B 群の残りのサルは、補給後 6 か月に犠牲にした。C 群のサルについては、全頭を 12 か月目の最後に犠牲にした。0、6、12 か月目及び 18 か月目（C 群）に採血を行い、ルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物を HPLC により分析した。さらに、網膜の多焦点 ERG（網膜電位図）に加え、眼底検査と眼底撮影をベースライン時、6 か月目、12 か月目に行った。

- A 群で処置に割り付けたサルのベースライン時におけるルテインの平均血漿濃度（12.66±3.5 µg/DL）は、6 か月目（32.57±3.5 µg/DL; p<0.0001）及び 12 か月目の平均濃度（40.06±3.5 µg/DL; p<0.0001）と有意差が認められた。処置を受けたサル（A 群）の網膜と毛様体におけるルテイン濃度は、対照と比べてそれぞれ 2.8 倍と 1.4 倍上昇した。B 群で処置を受けたサルのベースライン時におけるゼアキサンチンの平均血漿濃度（13.08±4.3 µg/DL）は、6 か月目（46.68±4.3 µg/DL; p<0.0002）と 12 か月目の平均濃度（52.15±4.3 µg/DL; p<0.0001）と有意差が認められた。処置を受けたサルの網膜と毛様体におけるゼアキサンチン濃度は、対照と比べて約 2 倍上昇した。A 群と B 群のサルへの補給は、処置を受けたサルの血漿と組織（肝臓、肺、結腸、腎臓、乳房、卵巣、子宮頸管、脂肪組織、脾臓、脳）におけるルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物の濃度を有意に上昇させた。
- 毒性と眼毒性に関連したバイオマーカーの分析から、このような高用量のルテインとゼアキサンチンの霊長類への補給は、毒性と副作用あるいはそのいずれかを引き起さないことが示唆される。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**Khachik F, de Moura FF, Chew E, Douglass LW, Csaky K, Ferris III F, Dabas K, Sran P. Dose ranging study of lutein supplementation in elderly with and without age related macular degeneration. Abstract presented at the 14th International Symposium on Carotenoids, Edinburgh, Scotland, 17-22 July 2005.**

- ヒトの黄斑部に蓄積する 2 種類のカロテノイドのルテインとゼアキサンチンの摂取量が多いヒトは、加齢黄斑変性（AMD）のリスクが低いことを疫学研究が示している。AMD 予防におけるルテインとゼアキサンチンの可能な役割は、それらの抗酸化剤としての機能と光学フィルターとしての能力に起因している。
- 本研究の目的には次の二つがある。すなわち、1) 経口摂取した 3 種類の用量のルテインサプリメントと AMD の高齢者あるいは AMD でない高齢者におけるこのカロテノイドの血清濃度との関係を調査すること、2) これらの用量でのルテイン補給が血清中の他のカロテノイド、レチノール、α-トコフェロールの濃度と相互に作用するかを調査することである。
- 60 歳以上の参加者 45 人を、AMD を認めない群、AMD が中等度の群、AMD が末期の群の 3 群にそれぞれ割り付けた。各群の参加者は、ルテインが 2.5、5、10 mg/日（ゼアキサンチンを 5%含む）いずれかの用量の摂取を無作為に 6 か月間受けた。従って参加者は、ルテインに加えて、それぞれ 0.13、0.25、0.50 mg/日のゼアキサンチンの摂取も同時に受けた。0、1、4、12、26、38、52 週目に血液を採取した。血清から得た抽出物におけるルテイン、ゼアキサンチン及びそれらの代謝物の定性的、定量的プロファイルを測定した。
- 全ての参加者における血清中の平均ルテイン濃度は補給によって上昇した。10 mg/日のルテインの摂取を受けた参加者では血清ルテイン濃度が 3~4 倍上昇した一方、2.5 及び 5 mg/日の用量のルテイン摂取を受けた参加者では約 2 倍の上昇であった。ルテインとゼアキサンチンの血清濃度上昇は、それらの代謝物の血清濃度上昇と相関関係を示した。それらの代謝物は、3-hydroxy-β,ε-caroten-3'-one (3'-oxolutein)、3'-hydroxy-ε,ε-caroten-3-one、ε,ε-carotene-3,3'-dione、3'-epilutein と同定された。全てのカロテノイドの血清濃度は、補給後 6 か月に次第にそれらのベースライン値に戻っていった。ルテインの血清濃度は用量依存性であり、AMD の有無がこのカロテノイドの血清濃度の妨げにならないと考えられる。ルテイン補給は、他の食事性カロテノイド、レチノール、α-トコフェロール、γ-トコフェロールと相互作用しないことが明らかになった。
- AMD を認めない、あるいは AMD を認める高齢者に対して、ルテインを 10 mg/日（ゼアキサンチン 5%含有）まで明らかな毒性ないしは副作用を及ぼすことなく安全に補給できることが明らかになった。

Key ingredients: lutein, zeaxanthin

**2004**

**Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. Toxicol Lett. 2004 Apr 15;150(1):57-83.**

- 植物同様、ヒトにおいても、キサントフィルのルテインは 2 種類の重要な方法で機能していると考えられている。すなわち、高いエネルギーを有する青色光のフィルター、そして、光線によって誘発される活性酸素種（ROS）を捕捉・消去する抗酸化剤としての作用である。
- ルテインの消費が加齢黄斑変性（AMD）や白内障のような眼疾患と反比例することを、これまでの証拠が示唆している。これは、ルテイン（及び立体異性体のゼアキサンチン）が水晶体と黄斑に集積していることを見出した所見によって裏づけられている。黄斑は網膜に位置する部位で、中心視と鋭敏な視覚に関与している。
- ヒトを対象とした介入試験は、ルテインの補給が AMD あるいは他の眼疾患を認める患者の黄斑色素濃度上昇と視覚改善をもたらすことを明らかにしている。ルテインにはまた、紫外線によって誘発される損傷から皮膚を保護するために働いたり、心血管疾患のリスク減少を助けたりする可能性がある。
- 結晶性のルテインは食品や栄養補助食品から容易に吸収されて血流中に入るのに対し、ルテインエステルの場合は、事前に腸内酵素による脱エステル化の過程が必要とされる。
- LDL 画分に主として存在する炭化水素カロテノイドとは異なり、ルテインやゼアキサンチンのようなキサントフィルは HDL と LDL 両方に取り込まれる。
- 今日ルテインは、栄養補助食品、またごく最近では機能性食品を含む幾つかの異なる形態で食事から摂取することが可能である。栄養素としてのルテインの安全性を確立するために動物毒性試験が幾つか行われ、精製結晶ルテインが GRAS に分類されることに寄与した。この成果は、精製ルテインの品質と安全性を直接的に示すものである。

Key ingredients: lutein, lutein esters, zeaxanthin

**1995**

**Masuda M, Haresaku M, Takei T, Nakamura T. Mutagenicity studies with palm fruit carotene. J Toxicol Sci. 1995 Nov;20(5):619-27.**

- パーム果実カロテンの変異原性について、バクテリアを用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、マウスを対象とした小核試験によって調査を行った。
- パーム果実カロテンは、Salmonella typhimurium (TA98, TA1537, TA100, TA1535) と Escherichia coli (WP2uvrA) における復帰突然変異も、チャイニーズハムスターの線維芽細胞系 (CHL) における染色体構造異常と染色体数異常（倍数性）も引き起さなかった。さらに、雄 CD-1 (ICR) マウスを対象とした小核試験において、小核多染性赤血球の出現頻度の増加も起らなかった。
- これらの *in vitro*、*in vivo* での試験で、パーム果実カロテンには変異原作用は認められないと結論付けられた。

Key ingredient: palm fruit carotene

ここに記載した情報につきましてはできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認及び解釈のために原文を参照されることをおすすめいたします。

株式会社 **光洋商会**

[www.koyojapan.jp/](http://www.koyojapan.jp/)

東京本社 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 銀座一丁目イーストビル3F  
Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

大阪支店 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F  
Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732