

—総説—

ビルベリー由来アントシアニンが目に与える機能性 —ヒト臨床試験と機能性表示食品—

小川健二郎, 原 英彰*

要約： わたし達の目は、日常的に太陽の紫外線や酸素などの影響を受けている。加えて、スマートフォンやパソコンなど電子端末機器の普及が進む現代社会において、目に関するトラブルの増加が懸念される。視機能の維持は我々の QOL に大きく関わるため、薬剤による治療や進行の抑制とともに、食品の機能性による予防も重要である。健康食品素材として広く利用されるビルベリーは、ブルーベリーの近縁種にあたる果実であり、果皮および果実内部にポリフェノールの一環であるアントシアニン色素を多く含んでいる。ビルベリー由来アントシアニンが目に与える機能性としては、*in vitro* および *in vivo* 試験において、網膜神経節細胞保護作用や光刺激に対する網膜視細胞保護作用、血管新生抑制作用、網膜炎症の軽減による視機能低下抑制作用などが報告されている。一方で、ヒト臨床試験の報告が少ないことが課題とされていたが、2015 年 4 月より新たな食品表示基準として機能性表示食品制度が施行されたことにより、ヒト臨床試験の報告が増えてきている。ビルベリーエキスに含まれるアントシアニン（以下、ビルベリー由来アントシアニン）においても新たな報告がなされている。ビルベリー由来アントシアニンを健常人が接種することで得られる機能性として、物の遠近を見る近見視力や毛様体筋の緊張状態、眼精疲労の客観的指標であるフリッカー値、および目の疲労感の主観的指標である visual analogue scale (VAS) スコアや自覚症状アンケートにおいて、プラセボ接種群と比較して有意な改善が示されている。そのため、機能性表示食品として、目のピント調節力を改善すること、目の疲労感を和らげることが表示されている。今後もさらにヒト臨床試験が実施されることで、新たな機能性が明らかになることが予想される。

索引用語： ビルベリー、アントシアニン、網膜、機能性、ヒト臨床試験

The beneficial effects of anthocyanins derived from bilberry on the eye

Kenjiro OGAWA, Hideaki HARA*

Abstract: Eyes are organs, which protrude outside the body, exposed to ultraviolet rays from the sun and oxygen. Furthermore, the disorders of the eyes have increased due to the widespread use of electronic terminal equipment, such as smartphones and personal computers. Visual function is very important for our quality of life. Prevention of diseases by using drugs and beneficial food-derived substances is important. Bilberry, which is a species related to blueberry, contains large amounts of anthocyanin in the peel and fruit. The beneficial effects of anthocyanins derived from bilberry on eye health, such as their protective effects on retinal ganglion cells against oxidative stress and on photoreceptor cells against light-induced damage, inhibitory effect against angiogenesis, and inhibitory effect on visual function decline by reducing inflammation in the retina, have been reported from *in vitro* and *in vivo* studies. However, few human clinical trials on the intake of anthocyanins derived from bilberry are present. In Japan, the new system of functional display of foods started from April 2015, thereby resulting in some new results from human clinical trials with a supplement containing anthocyanins derived from bilberry. The beneficial effects of anthocyanins derived from bilberry in humans have been reported including improvement of factors such as near visual acuity, tension of the ciliary body, flicker fusion frequency indicative of eye strain, and visual analogue scale (VAS) score or subjective symptoms evaluation using questionnaires compared to placebo. The beneficial effects of anthocyanins derived from bilberry have also been indicated in the improvement of eye focusing and reduction of eye fatigue. In the future, new beneficial functions related to eye health may emerge by conducting further human clinical trials with bilberry.

Key phrases: Bilberry, Anthocyanin, Retina, beneficial effects, human clinical trials

1. はじめに

1-1. 日本人の生活と目の健康

近年、生活スタイルや食生活の変化、社会的ストレスの影響により、生活習慣病を初めとするさまざまな疾患において罹患者の増加が社会問題になっている。さらに、高齢化社会が進む中では、加齢とともに増える疾患リスクに対し、自らの生活を改善することで健康寿命を延ばすことも重要と考えられている。目は老化が密接に関係する器官であり、加齢に伴う視機能の低下や眼疾患の発症が問題視されている。さらに、若者を中心にスマートフォンやパソコンなどの電子端末機器の利用者が増えることで、若年層における目のトラブルが増えてきている。視覚は人が外部から得る情報のおよそ 8 割を占めるといわれるため、QOL (Quality of life) の観点から目の健康維持は重要であると考えられる。

眼疾患に関する最近の調査は、2014 年の若生らによる報告がある¹⁾。若生らは、2007 年 4 月から 2010 年 3 月までに国内の一部の地域で身体障害者診断書・意見書に基づいて新規に視覚障害認定を受けた 18 歳以上の 4,852 名を対象に失明原因を調査している。その結果、上位の失明原因眼疾患は 2006 年に厚生労働省より発表された調査結果と変わっておらず、一位が緑内障 (21.0%)、二位が糖尿病網膜症 (15.6%)、三位が網膜色素変性症 (12.0%)、四位に加齢黄斑変性症 (9.5%)、五位に脈絡網膜萎縮 (8.4%) と続いている (図 1)。

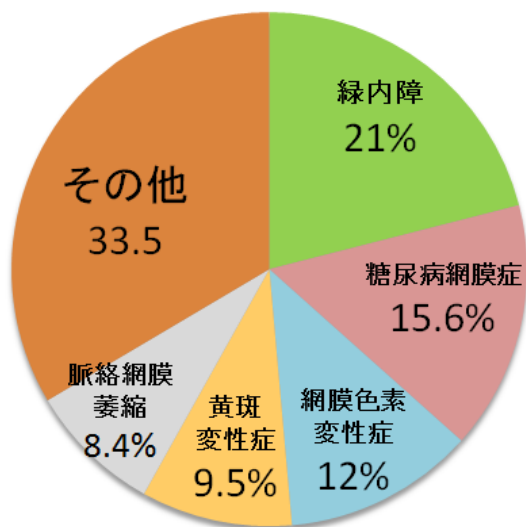


図 1. 日本人の失明原因疾患の割合 (2014 年)

上位の眼疾患はいずれも網膜で起こる疾患である。これ

ら眼疾患に対する治療薬の開発が行われる一方で、食品成分による予防の可能性も研究されている。

1-2 アントシアニンを含有する素材

ポリフェノールの一種であるアントシアニンは、ブルーベリー (英名: Blueberry、学名: *Vaccinium angustifolium* Aiton) やビルベリー (和名: セイヨウスノキ、英名: Bilberry、学名: *Vaccinium myrtillus*)、カシス (和名: クロスグリ、仏名: cassis、英名: Black currant、学名: *Ribes nigrum* L.) に代表されるベリー類は、または黒米 [英名: purple rice plant、学名: *Oryza sativa* L.] に多く含まれている。

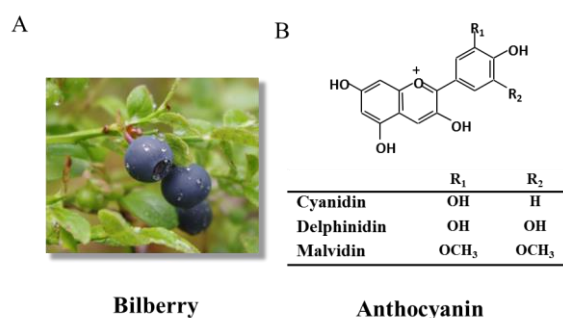


図 2. ビルベリー果実(A)および主要なアントシアニンの構造(B)

アントシアニンは、高い抗酸化作用を有するほか、血糖上昇抑制作用 (α -グルコシダーゼ阻害作用)²⁾、動脈硬化予防作用³⁾、抗腫瘍作用⁴⁾、アルツハイマー病の発症遅延⁵⁾など、多岐にわたる機能がすでに報告されている。さらに、眼疾患に対する研究も成されていることから、目に関するサプリメント素材として利用されている。中でもビルベリーは、ブルーベリーの近縁種に当たる果実であり、特に北ヨーロッパ地方で自生する果実である。白夜の時期に太陽光に長時間暴露されることで果実内部にまでアントシアニン色素を蓄え、一般栽培のブルーベリーよりアントシアニンが高含有されている。ビルベリー果実より抽出したエキスは、これまで血小板凝集抑制作用 (血流改善作用)⁶⁾、毛細血管保護作用⁷⁾、抗腫瘍作用⁸⁾、抗潰瘍作用⁹⁾が報告されているが、日本では主に眼疾患予防

効果や視機能改善作用に対する有用性が期待され、広く目の健康食品素材として用いられている。

一方で、ビルベリーが目に与える機能性については、これまで動物や細胞を用いた *in vitro* や *in vivo* 試験を中心とする基礎研究が多く報告されてきており、ヒトにおける機能性については、さらなる知見が必要とされていた。そのような中において、2014年4月より始まった食品の新たな表示基準である機能性表示食品制度とともに、ビルベリーと目に関するヒト臨床試験が新たに実施されてきている。

1-3 目に関する機能性表示食品

機能性表示食品は、これまで培われた研究のエビデンスに加えてヒト臨床試験による機能性情報、並びに食品の安全性情報を消費者庁へ届出することにより、企業責任にて食品やサプリメントの機能性、すなわち効果効能を表示できる制度である。2016年3月時点において、消費者庁へ届出された商品はすでに200商品を超えている。これまで特定保健用食品では認められていなかった目の分野においても、機能性表示食品ではすでに届出および販売がなされている。主な成分として、ヒトの目の黄斑部に元々備わっている「ルテイン」、魚介類に含まれる天然赤色素成分の「アスタキサンチン」、そして「ビルベリーエキス（ビルベリー由来アントシアニン）」の商品が存在している。それぞれの主な機能性として、ルテインは目の黄斑部の色素密度を上昇させ、ブルーライトなどの光の刺激から黄斑部を守り、コントラスト感を改善することで目の調子を整えることが表示され、アスタキサンチンは目の疲労感を和らげ、目のピント調節力を改善することが表示されている。ビルベリー由来アントシアニンは、疾患に対するエビデンスが表示できない機能性表示食品の制度においては、目の疲労感を和らげ、目のピント調節力を改善するとの表示がなされている。

近年、機能性表示食品の制度の施行とともに、ビルベリーの新たなヒト臨床試験の知見が得られている。そこで、本総論では、ビルベリーと目に関する基礎研究情報をはじめ、ヒト臨床試験における最近の知見を踏まえて考察する。

2. ビルベリーエキスおよびアントシアニンの網膜障害に対する基礎研究

ビルベリーエキスやアントシアニンの視機能改善作用に関する研究は、ロドプシンの再合成促進作用¹⁰⁾をはじめとし、網膜を中心に視機能改善作用が検討されてきた。

松永らは、緑内障モデルで知られる興奮性アミノ酸 NMDA 誘発マウス網膜障害モデルを用いて、ビルベリーエキスの網膜保護作用を検討している¹¹⁾。その結果、NMDA 投与により惹起される網膜組織障害に対し、ビルベリーエキスの投与により網膜層の厚みの減少が抑制された。さらに松永らは、網膜神経節細胞培養系を用いた *in vitro* 試験にて、ペルオキシナイトライト誘発網膜神経節細胞障害に対するビルベリーエキスの細胞保護作用を検討しており、細胞障害が軽減されることを示している。

松永らは、次にビルベリーエキスの血管新生に対する抑制作用を検討している¹²⁾。目における血管新生は、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症、未熟児網膜症などでみられる症状であり、脆弱な血管が出血すると失明の原因となる。高酸素負荷マウスモデルにて網膜に血管新生を惹起させ、事前にビルベリーエキスを投与することでその抑制作用を検討した。その結果、ビルベリーエキスを投与したマウスの網膜では、血管新生の総面積の減少が示された。さらには、血管内皮細胞を用いた管腔形成試験において、ビルベリーエキスおよび主要なアントシアニンを添加することで、有意な管腔形成抑制作用が示された。ビルベリーエキスのアントシアニンは、異常な血管新生の発生を抑制する作用を有していることが示唆された。

Yao らは、網膜炎疾患で知られるブドウ膜炎に対するビルベリーエキスの網膜保護作用を、lipopolysaccharide (LPS) 誘発マウス網膜炎モデルを用いて検討している¹³⁾。ビルベリーエキスは、LPS にて炎症を惹起する前の5日間経口投与しており、炎症を惹起させた24時間後に、眼球組織ホモジネートにおける一酸化窒素(NO) レベル、脂質過酸化物質(malondialdehyde : MDA) 量や、各種抗酸化関連因子を測定し、ビルベリーエキスの有効性を評価している。その結果、ビルベリーエキスを投与したマウスグループでは、LPS によって誘発される NO 上昇が有意に抑制され、MDA 量の増加が抑制され、さらにはラジカル補足能(oxygen radical absorbance capacity : ORAC)、グルタチオン(GSH) レベル、ビタミンC レベル、および抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ(superoxide dismutase : SOD) とグルタチオンペルオキシダーゼ(glutathione peroxidase : GPx) の活性の低下などが有意に改善している。同じく、LPS 誘発マウスブドウ膜炎モデルを用いて網膜炎に対するビルベリーエキスの網膜保護作用を検討している三宅らの研究が存在する¹⁴⁾。三宅らは、ビルベリーエキスを経口投与することで、網膜組織障害ならびに網膜組織における酸化障害が軽減すること、さらにはロドプシンの減少ならびに視機能の低下を抑制することを明らかにした。

著者らは、日常的に浴びる紫外線やブルーライトなどの光の影響(図3)に対するビルベリーエキスおよびビル

ベリーエキスに主要なアントシアニン(デルフィニジン、シアニジン、マルビジン)の網膜視細胞保護作用を検討した¹⁵⁾。

マウス由来視細胞: 661W cell を 96 プレートに播種し、ビルベリーエキスまたはデルフィニジン、シアニジン、マルビジンを添加した後、紫外線(UVA)を4J照射し、細胞障害を惹起した。ビルベリーエキスまたはアントシアニジンの細胞保護作用の評価として、細胞代謝活性の測定、

タンパク質の発現量変化の測定を行った。その結果、ビルベリーエキスおよびアントシアニンの添加により、青色LED光の照射による視細胞の細胞代謝活性の低下ならびに死細胞数の増加が抑制され、その理由としてROS産生抑制、ストレス応答タンパク質の発現上昇の抑制が関わっている可能性が示された(図6)。

以上、ビルベリーと目に関する基礎研究の結果を総括すると、ビルベリーエキスまたはビルベリーに含まれるアン

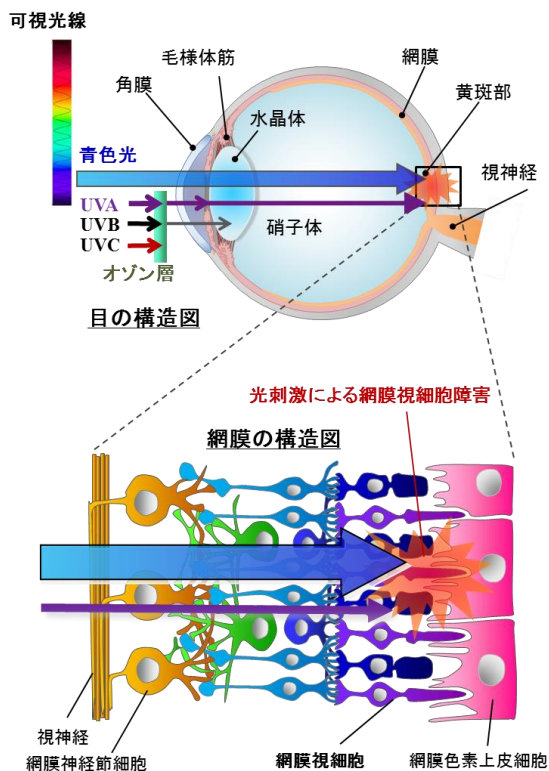


図3. 光刺激による網膜組織障害

死細胞数のカウント、活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)の測定および細胞ストレス応答タンパク質の発現変化を測定した。その結果、ビルベリーエキスおよび主要なアントシアニンを添加することで、UVAの照射による細胞代謝活性の低下、ならびに死細胞数の増加が有意に改善された。その作用機序として、UVA照射により細胞内で発生するROSの産生抑制、ストレス応答タンパク質の活性化抑制が示唆された(図4)。

さらに著者らは、可視光線の1つであるブルーライト(380~500 nmの波長の光)の影響に対するビルベリーエキスの効果を検討した¹⁶⁾。同じく、マウス由来視細胞: 661W cell を 96 プレートに播種し、ビルベリーエキスまたは主要なアントシアニンを添加した後、青色LED光(およそ470 nmの波長の光)を照射することで細胞障害を惹起させた(図5)。ビルベリーエキスまたはアントシアニンの細胞保護作用の評価として、細胞代謝活性、死細胞数のカウント、ROS産生量の測定、ストレス応答

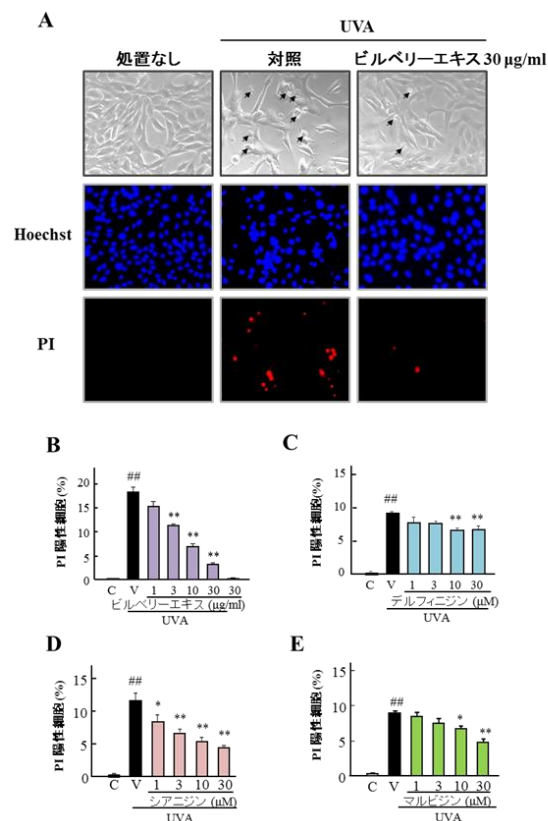


図4. 紫外線(UVA)照射によるマウス由来網膜視細胞障害に対するビルベリーエキスおよびアントシアニンの細胞保護作用。(A)網膜視細胞の細胞写真およびHoechst、PI蛍光画像。(B)ビルベリーエキス、(C)デルフィニジン、(D)シアニジン、(E)マルビジン添加によるROS産生抑制作用。実験結果は平均値±標準誤差(n=6)で表している。##, p < 0.01 vs. control, **, p < 0.01, *, p < 0.05 vs. vehicle (Paired t-test). 文献15より改変引用。

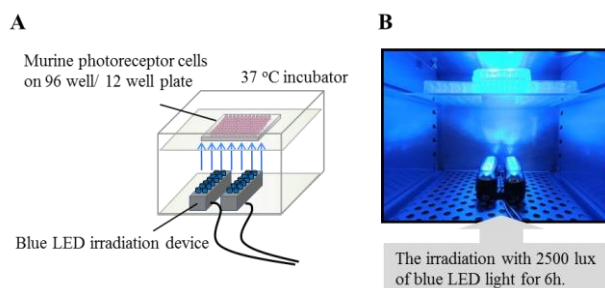


図5. 青色LED光照射によるマウス由来網膜視細胞障害モデルの実験イメージ

トシアニンが有する抗酸化作用や抗炎症作用が主な作用機序として関わることで、網膜組織または網膜細胞培養系において惹起される様々な障害が抑制されるとともに、各種抗酸化酵素量の低下や、視機能の低下を抑制し得ることが示唆された。

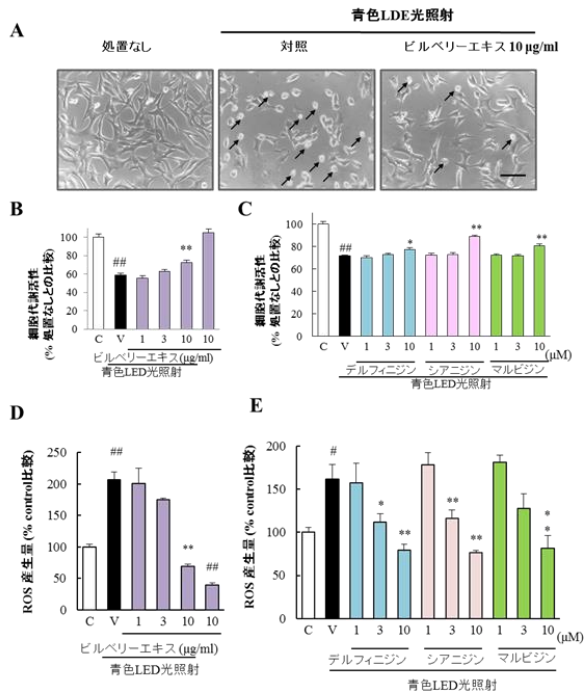


図 6. 青色 LED 光照射によるマウス由来網膜視細胞障害に対するビルベリーエキスおよびアントシアニンの細胞保護作用。(A) 網膜視細胞の細胞写真。(B) ビルベリーエキス、(C) 主要なアントシアニン添加による細胞代謝活性保護作用。(D) ビルベリーエキス、(E) 主要なアントシアニン添加による ROS 産生抑制作用。実験結果は平均値±標準誤差 (n=6) で表している。##, p<0.01 vs. control, **, p<0.01, *, p<0.05 vs. vehicle (Paired t-test). 文献 16 より改変引用。

3. ビルベリー由来アントシアニンの摂取によるヒト臨床試験

ビルベリーエキスのアントシアニン (以下、ビルベリー由来アントシアニン) を摂取したヒト臨床試験においては、これまでに眼疾患に対する予防効果が検討されており、糖尿病網膜症における網膜出血の減少¹⁷⁾、緑内障予防作用 (松樹皮エキスまたは薬剤との併用)¹⁸⁾、白内障予防作用 (ビタミン E との併用による)¹⁹⁾などが報告されている。しかしながら、日本の新たな食品表示基準として機能性表示食品制度が開始されたことで、機能性として表示が許

されない眼疾患予防効果の検討から、健常人を被験者とするプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が行われるようになってきている。これまで健常人を対象に行われたビルベリー由来アントシアニンと目に関するヒト臨床試験結果を次ページ表 1 に示す。

Kawabata らは、ビルベリーエキス 240 mg (および、魚油、ルテイン、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸) を日常的にパソコンなどの visual display terminal (VDT) 作業に従事する 20~34 歳の 22 名の日本の健康な成人男女に 4 週間、毎日摂取させる試験を行っている²⁰⁾。その結果、ビルベリーエキスを含むカプセルを摂取した群は、プラセボカプセルを摂取した群と比較して、アンケート結果において、精神的な疲労感を軽減するとともに、肩や背中への痛みやイライラといった目の疲労感が軽減したと報告している。

瀬川らは、ビルベリーエキス (ミルトセレクト®) を 1 日 160 mg を VDT 作業に従事する 30~60 歳未満の日本の健康な成人男女 22 名に 4 週間、毎日摂取させた²¹⁾。連続近点計 KOWA NP アコモドメーター (興和株式会社製) を用いて VDT 作業後の近点距離および調節力を測定したところ、ビルベリーエキス摂取により VDT 作業後の低下が有意に抑制された。また、visual analog scale (VAS) スコアにて VDT 作業後の自覚的な目の疲労感を評価したところ、ビルベリーエキス摂取による有意な改善が示された。さらに、血清中抗酸化力を Biological Antioxidant Potential (BAP) 値による評価において、ビルベリーエキス摂取による有意な改善が示された。

濱館らは、ビルベリーエキス 480 mg と 25 種類の生理活性物質または食品成分を含む食品を、40~65 歳未満で眼精疲労症状を自覚する日本の健康な成人男女 42 名に対し 12 週間、毎日摂取させた²²⁾。結果として、VDT 作業負荷後の目の疲れや目のかすみなどの眼疲労症状が改善するとともに、日常的に自覚する「眼の疲れ」「眼の痛み」「暗くなると見えにくくなる」「近くのものが見えにくいと感じる」などの目の疲労感が摂取開始時と比べて改善していた。

Ozawa らは、1 日当たりビルベリーエキス 480 mg を、VDT 作業に従事しており目の疲労感の自覚をもつ 20~40 歳までの日本の健康な成人男女 88 名に対して 8 週間、毎日摂取させていた²³⁾。その結果、ビルベリーエキスを摂取していた群は、プラセボ接種群と比較して、VDT 作業負荷前後の VAS スコアの変化量において有意な差が示された。さらに、視神経や網膜の状態、ならびに眼精疲労をハンディフリッカー HF-II (株式会社ナイツ製) を用いて測定し評価したところ、中心フリッカー値 [critical flicker fusion : CFF (Hz)] において、プラセボ群では VDT 作業前後の変化量に有意な変動が示されなかったのに対し、ビルベリーエキス摂取群では、8 週目にて変化

表 1. 健康人を対象とした目に関するビルベリーエキス (ビルベリー由来アントシアニン) 摂取によるヒト臨床試験

著者名	雑誌名	論文タイトル	研究デザイン	被験者	介入食品	摂取期間	主要アウトカム	副次アウトカム
Kawabata F. et al. (2011)	Research	Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス20 mgに加え、ルテイン、DHA、EPAを含有するカプセルを1日12粒 (ビルベリーエキス340 mg/日)	4週間	1. VDT作業による眼疲労の症状に対する自覚的改善が得られた。 2. VDT作業後の目の疲労感が改善された。	1. VDT作業による精神疲労が改善された。
須川泰ら (2013)	薬理と治療	VDV作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能低下に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護効果	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	① ビルベリーエキス (ミルトセレント) ② 80 mg (ビルベリー由来アントシアニン28.8 mg) を含有するカプセルを1日2粒 (ビルベリーエキス160 mg/日)	4週間	1. VDT作業によるピント調節力 (近点距離、調節力) の低下が改善された。 2. VDT作業負荷後の自覚的な目の疲労感が改善された (VASによる評価)。	1. 血清中抗酸化力 (BAP値) が上昇した。
濱部直史ら (2014)	Progress in Medicine	ビゾオプティクスプロレイド端末光への曝露に起因する眼精疲労自覚症状に対するビルベリー果実抽出物含有食品の保護効果	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス160 mgに加え、25種 122種類の成分を含有するカプセルを1日3粒 (ビルベリーエキス480 mg/日)	12週間	1. VDT作業後の自覚的な眼疲労症状が改善された。	1. 日常の眼疲労症状が改善された。
Ozawa Y. et al. (2015)	The Journal of nutrition, health & aging	Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス160 mgを含有するハードカプセルを1日3粒 (ビルベリーエキス480 mg/日)	8週間	1. VDT作業負荷後の目の疲労感に関する症状が改善された (VASによる評価)。 2. VDT作業負荷後のフリッカー値 [CFF (Hz)] の変化量が有意に改善された。 3. VDT作業負荷後のピント調節力 [近点調節 (mm)] の低下は改善されなかった。	
小塚平麻里衣ら (2015)	薬理と治療 (43巻, 9号)	濃縮ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス (ミルトアルゴス) ① 160 mg (ビルベリー由来アントシアニン59.3 mg) を含有するハードカプセルを1日1粒	4週間	1. VDT作業負荷後のピント調節力 (縮瞳率) が改善された。 2. VDT作業負荷前およびVDV作業負荷後の自覚的な目の疲労感が改善された。	
小塚平麻里衣ら (2015)	薬理と治療 (43巻, 9号)	ビルベリー果実由来アントシアニン摂取によるVDV作業負荷による眼疲労改善効果	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス107 mg (ビルベリー由来アントシアニン40 mg) を含有するカプセルを1日1粒	4週間	1. VDT作業負荷後のピント調節力 (HFC-1値) が改善された。 2. 日常的なVDV作業による自覚的な目の疲労感が改善された (VASによる評価)。	
小塚平麻里衣ら (2015)	薬理と治療 (43巻, 12号)	濃縮ビルベリーエキス含有食品摂取による眼精疲労抑制効果	プラセボ対照無作為二重盲検試験	VDV作業に従事する健康者	ビルベリーエキス (ミルトアルゴス) ① 90.0 mg、香料5.50 mg、アサイー粉5.0 mg、クロロゲン酸3.34 mg、β-カロテン2.25 mg、ルテイン1.25 mg、リコピン0.28 mg、中鎖脂肪酸5.91 mg、およびビタミン類2.22 mgを含むカプセルを1日2粒 (ビルベリーエキス180 mg/日)。プラセボはビルベリーエキスのみ含まない。	7日間	1. 自覚的なアンケーターによる目の疲労感の軽減において、摂取前に比べ摂取後に改善傾向が認められた。 2. ピント調節力 (HFC-1変化量) (7日目の変動値-0日目変動値) が改善された。	1. 血中アントシアニン濃度は、シアンジン、マルビジン、デルフィニジン、ペオニン、ペオニンの順に高かった。 2. 血中アントシアニン濃度の高さはHFC-1変化量、自覚的なアンケーターに相関がみられた。

量が有意に減少しており、VDT作業負荷による眼精疲労症状が軽減することが示唆された。

小齊平ら（薬理と治療、43巻、3号、2015年）²⁴⁾は、VDT作業に従事し、眼疲労の自覚をもっている20～60歳未満の日本の健康な成人男女30名に対し、ビルベリーエキス（ミルトアルゴス®）160 mg（ビルベリー由来アントシアニンとして59.2 mg）を28日間、毎日摂取させた。その結果、自覚的アンケートによる目の疲労感の評価において、ビルベリーエキスを摂取した群はプラセボ摂取群と比較して、28日後のVDT作業負荷およびVDT作業負荷休息後で有意な疲労感の軽減が示された。さらに、TriIRIS C9000®（トライイリス；浜松ホトニクス株式会社製）を用いて測定した縮瞳率（%）の測定において、ビルベリーエキス摂取群はプラセボ摂取群と比較して、VDT作業負荷前後の変化量で有意な差が示されたのに加え、VDT作業負荷休息後でも有意な改善が示された。縮瞳率は、目が近くに焦点を合わせる際に収縮する瞳孔の直系距離の比率にて算出される値であるが、目の疲労により低下することが知られている。したがって、目の縮瞳率が改善したことは、目のピント調節力や目の疲労感の改善ととらえることができる。

次いで、小齊平ら（薬理と治療、43巻、9号、2015年）²⁵⁾は、さらなる試験として、日常的にVDT作業に従事する目に疲労感を自覚する20～60歳未満の日本の健康な成人男女24名に対し、ビルベリーエキス（ミルトアルゴス®）107 mgを4週間、毎日摂取させた試験を実施している。結果として、VASスコアによる目の疲労感の自覚症状の評価において、プラセボ群では有意な変化が表れなかったのに対し、ビルベリーエキスを摂取した群は3、4週目に摂取前との比較で有意に低いレベルに達し、目の疲労感が徐々に軽減することが示された。さらに、目の疲労感と関係のある毛様体筋の緊張状態を、オートレフケラトメーターARK-560A（株式会社ニデック社製）および眼調節機能解析ソフトウェアAA-2（株式会社ニデック社製）を用いた調節微動高周波成分[HFC-1 (Hz)]の値の評価において、ビルベリーエキス摂取群はプラセボ摂取群と比較して、VDT作業負荷前から作業負荷休息30分後におけるHFC-1の変化量の有意な低下が示された。したがって、ビルベリーエキスの摂取により、毛様体筋の痙攣や緊張状態を緩和することで、目のピント調節力を改善することが示唆された。

最後に、小齊平ら研究グループ（薬理と治療、43巻、12号、2015年）²⁶⁾は、ビルベリーエキス摂取が有効性を示すまでの所要日数を調べるため、摂取期間を7日間と短期間に設定した検討を行っている。VDT作業に従事して日常的に眼疲労の自覚がある20～45歳までの日本の健康な成人男女23名に対し、ビルベリーエキス（ミルトアルゴス®）180 mgおよびアサイー粉末、クロセチン、β-

カロテン、ルテイン、リコピン、中鎖脂肪酸油、グリセリン脂肪酸エステル、ビタミン類を含む食品を7日間、毎日摂取させた。その結果、自覚的アンケートによる目の疲労感の評価において、摂取前に比べ7日接種後に改善傾向が認められた。さらに、HFC-1値の変化量（7日目のVDT作業前後における変動値-0日目のVDT作業前後における変動値）では、プラセボ摂取群と比較して有意な改善が示された。興味深いことに、小齊平らは同試験において血中アントシアニン濃度を測定しており、血漿中アントシアニン濃度が高い被験者ほどHFC-1変化量および自覚的アンケートの結果が良好であるとの相関を示している。

以上のヒト臨床試験結果を総括すると、ビルベリーエキスとして1日107 mg以上、ビルベリー由来アントシアニンとして40.0 mg以上を日常的に摂取することで、VDT作業による目の疲労感や毛様体筋の緊張状態、縮瞳率、近点視力、調節力が改善する可能性が示唆された。さらに、ビルベリー由来アントシアニンを摂取することで、血中の抗酸化力が改善されることが示された。目の疲労感の原因として、毛様体筋において起こる炎症や活性酸素の関与が知られているため、抗酸化作用を有するビルベリー由来アントシアニンの摂取は有効である可能性が考えられる。また、血中アントシアニン量と目の疲労感の改善に相関があるとの新たな知見が得られたことから、より体内に取り込みやすく、長い間体内で安定に保持されるアントシアニンが今後開発されれば、眼疲労のさらなる改善効果が期待できる。

4. 総括

ビルベリーを原材料として市販されている「ブルーベリー健康食品」は、これまでの食経験から目に対する機能性が一般消費者の間でイメージとして定着しつつあった。機能性表示食品制度の施行とともに、ヒトにおける有効性を実証する研究の数は増えてきているが、一方でそのメカニズムにおいては不明な点が残されている。今後は、ヒト臨床試験の結果に紐づく作用機序の解明、ならびに将来的な増加が予想される眼疾患に対するビルベリー由来アントシアニンの有効性を証明するヒト臨床試験の実施が強く望まれる。

5. 引用文献

- 1) 若生里奈, 安川 力, 加藤亜紀, 大森豊緑, 石田 晋, 石橋 達朗, 小椋 祐一郎, *日眼会誌*, **118**, 495-501 (2014年)
- 2) Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. alpha-Glucosidase inhibitory action of natural acylated

- anthocyanins. 1. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity, *J Agric Food Chem*, **49**, 1948-51, (2001).
- 3) Ellingsen I, Hjerkin EM, Seljeflot I, Arnesen H, Tonstad S., Consumption of fruit and berries is inversely associated with carotid atherosclerosis in elderly men, *Br J Nutr*, **99**, 674-81, (2008).
- 4) Lazzè MC, Savio M, Pizzala R, Cazzalini O, Perucca P, Scovassi AI, Stivala LA, Bianchi L. Anthocyanins induce cell cycle perturbations and apoptosis in different human cell lines, *Carcinogenesis*, **25**, 1427-33 (2004).
- 5) Iwasa H, Kameda H, Fukui N, Yoshida S, Hongo K, Mizobata T, Kobayashi S, Kawata Y. Bilberry anthocyanins neutralize the cytotoxicity of co-chaperonin GroES fibrillation intermediates. *Biochemistry*, **23**, 9202-11 (2013).
- 6) Morazoni, PM, M J. Activity of myrtocyan®, an anthocyanoside complex from *Vaccinium myrtillus* (VMA), on platelet aggregation and adhesiveness, *Fitoterapia*, **61**, 13-21 (1990).
- 7) Colantuoni A, Bertuglia S, Magistretti MJ, Donato L., Effects of *Vaccinium Myrtillus* anthocyanosides on arterial vasomotion, *Arzneimittelforschung*, **41**, 905-9 (1991).
- 8) Lazzè MC, Savio M, Pizzala R, Cazzalini O, Perucca P, Scovassi AI, Stivala LA, Bianchi L. Anthocyanins induce cell cycle perturbations and apoptosis in different human cell lines, *Carcinogenesis*, **25**, 1427-33 (2004).
- 9) Magistretti MJ, Conti M, Cristoni A. Antiulcer activity of an anthocyanidin from *Vaccinium myrtillus*, *Arzneimittelforschung*, **38**, 686-90, (1988).
- 10) Bastide P, Rouher F, Tronche P. [Rhodopsin and anthocyanosides. Apropos of various experimental facts], *Bull Soc Ophthalmol Fr*, **68**, 801-7 (1968).
- 11) Matsunaga N, Imai S, Inokuchi Y, Shimazawa M, Yokota S, Araki Y, Hara H. Bilberry and its main constituents have neuroprotective effects against retinal neuronal damage *in vitro* and *in vivo*. *Mol Nutr Food Res*. **53**, 869-77 (2009).
- 12) Matsunaga N, Chikaraishi Y, Shimazawa M, Yokota S, Hara H. *Vaccinium myrtillus* (bilberry) extracts reduce angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Evid Based Complement Alternat Med*, **7**, 47-56 (2010).
- 13) Yao N, Lan F, He RR, Kurihara H. Protective effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract against endotoxin-induced uveitis in mice. *J Agric Food Chem*, **58**, 4731-6 (2010).
- 14) Miyake S, Takahashi N, Sasaki M, Kobayashi S, Tsubota K, Ozawa Y. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism. *Lab Invest*, **92**, 102-9 (2012).
- 15) Ogawa K, Tsuruma K, Tanaka J, Kakino M, Kobayashi S, Shimazawa M, Hara H. The protective effects of bilberry and lingonberry extracts against UV light-induced retinal photoreceptor cell damage *in vitro*. *J Agric Food Chem*, **61**, 10345-53 (2013).
- 16) Ogawa K, Kuse Y, Tsuruma K, Kobayashi S, Shimazawa M, Hara H. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage *in vitro*. *BMC Complement Altern Med*, **14**, 120 (2014).
- 17) Morazoni, PB. *Vaccinium myrtillus*, *Fitoterapia*, **67**, 3-29 (1996).
- 18) Steigerwalt RD, Gianni B, Paolo M, Bombardelli E, Burki C, Schönlaui F. Effects of Mirtogenol on ocular blood flow and intraocular hypertension in asymptomatic subjects, *Mol Vis*, **14**, 1288-92 (2008).
- 19) G, Bravetti, Preventive medical treatment of senile cataract with vitamin E and anthocyanosides: Clinical evaluation, *Ann Ottalmol Clin Ocul*, **115**, 109 (1989).
- 20) Kawabata F, Tsuji T. Effects of dietary supplementation with a combination of fish oil, bilberry extract, and lutein on subjective symptoms of asthenopia in humans. *Biomedical Res*, **32**, 387-93 (2011).
- 21) 瀬川 潔, 橋本賢次郎, 川田 晋, 八木さえ子, 山口英世. VDT 作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果. *薬理と治療*, **41**, 155-65 (2013).
- 22) 濱館直史, 松本祥幸, 四倉磨美, 水上知江美, 瀬戸加代子, 山本哲郎, 山口英世, 清水良樹, 山本悦司, 東 孝先, 矢澤一良. ビデオディスプレイ端末光への曝露に起因する眼精疲労自覚症状に対するビルベリー果実抽出物含有食品の保護的効果. *Prog Med*, **34**, 155-65 (2014).
- 23) Ozawa Y, Kawashima M, Inoue S, Inagaki E, Suzuki A, Ooe E, Kobayashi S, Tsubota K. Bilberry extract supplementation for preventing eye fatigue in video display terminal workers. *J Nutr Health Aging*, **19**, 548-54 (2015).
- 24) 小齊平麻里衣, 北市伸義. 標準ビルベリー果実抽出物による眼疲労改善効果. *薬理と治療*, **43**, 3, 397-403 (2015).
- 25) 小齊平麻里衣, 高尾久貴, 葉山隆一, 堀江幸弘, 北市伸義. ビルベリー果実由来特定アントシアニン摂取による VDT 負荷眼疲労の回復効果. *薬理と治療*, **43**, 9, 1339-46 (2015).
- 26) 小齊平麻里衣, 影山将克, 蒲原聖司, 北市伸義. 標準ビルベリーエキス含有食品摂取による眼疲労抑制効果—ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—. *薬理と治療*, **43**, 12, 1741-49 (2015).

6. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 109 号）の内容を中心にまとめたものである。