

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	えんきん a
機能性関与成分名	ルテイン・アスタキサンチン・シアニジン-3-グルコシド・DHA
表示しようとする機能性	本品にはルテイン・アスタキサンチン・シアニジン-3-グルコシド・DHAが含まれます。本品は手元のピント調節機能を助けると共に、目の使用による一時的な肩・首筋への負担を和らげます。また、ルテインは光の刺激から目を保護するとされる黄斑部の色素を増やすことや、コントラスト感度が改善する（ぼやけの緩和によりはつきりと見る力を助ける）ことが報告されています。

2. 作用機序

【ピント調節機能、肩・首筋への負担を和らげる】

日常生活での目の使用とピント調節力の低下による目への負担は、目の疲れを引き起こす。目の疲れは、さらなるピント調節力の低下を引き起こし一層目の負担を大きくする悪循環となり、目の疲れ、肩こり、頭痛など関連する症状が生じることもある。

目のピントは毛様体筋が収縮、弛緩し水晶体の厚さを変化させることで調節されている。ピント調節機能の低下原因には、水晶体の弾力性の低下と、水晶体の厚みを調節する毛様体筋の筋力低下が関与していると考えられている。近くのものを見る際、毛様体筋は収縮(緊張)するが、この状態が長く続くと疲労が蓄積して血流が滞り、様々な症状を引き起こす。毛様体筋の持続的緊張は、骨格筋の持続的緊張を増大し肩こりへと至る[1]。つまり、この肩こりは、頸部、肩周辺の筋の緊張に由来するので[2]、肩・首筋の負担として現れると考えられる。

これらのことから、ピント調節力の低下により、近くのものへピントを合わせることに困難となる。その結果として、目の疲れ、肩・首筋のこりや負担、目のかすみなどの愁訴に繋がっていると考えられる。

アスタキサンチンは、サケ、エビ、カニなどにみられる赤褐色のカロテノイドであり、高い抗酸化能を持つことが知られている[3]。アスタキサンチンのピント調節能改善効果については、毛様体筋の弛緩作用により調節力改善効果が発揮されたものと考えられる[2]。アスタキサンチンは、網膜毛細血管血流量の増加作用と毛様体におけるNF-κBシグナル伝達系の抑制作用が報告されている[3,5]。網膜毛細血管血流の増加は、同じ血管系から分岐する網膜中心動脈と毛様動脈においても起こっていると考えられ、毛様筋への血流増加により栄養素や酸素などの供給を高めると考えられる。さらに毛様体に達したアスタキサンチンは、毛様体でのNF-κBシグナル伝達系によるTNF-αの増加を抑制し、毛様体筋機能低下を防ぐことが、ピント調節機能の改善の作用機序と考えられ

別紙様式 (VII) -1 【添付ファイル用】

る。

シアニジン-3-グルコシドを含有するビルベリーエキス及び黒大豆種皮エキスは、アントシアニンが豊富に含有されている。このアントシアニンには血管の弛緩作用や毛様体筋の弛緩効果が知られている[6,7]。また、本試験と比較してより多いビルベリーエキスまたは、黒大豆種皮エキスの配合量で眼のピント調節機能に対する改善効果の報告が複数されている[8,9,10]。抗酸化力により、目の疲れを緩和しピント調節能改善効果を発揮しているものと考えられる。

また、ビルベリーエキスは、目の網膜上に存在するロドプシンの再合成促進効果が報告されており、その機能成分としては、黒大豆種皮エキスにも多く含有するシアニジン-3-グルコシドが示唆されている[11,12]。ロドプシンの再合成促進によっても目の疲労を緩和しピント調節能改善効果を発揮しているものと考えられる。

DHA は、網膜の主要な脂質であるが、同時に毛様体の構成成分に寄与し、毛様体の状態を健全に保つことが考えられる[13,14]。

ルテインについては、黄斑部や水晶体で抗酸化作用を発揮することが報告されているように[15]、眼でのアスタキサンチンの抗酸化力を増強し、ピント調節力の改善効果を示していることが考えられる。

以上より、当該製品はアスタキサンチンと他の機能性関与成分（ルテイン・シアニジン-3-グルコシド・DHA）が相加・相乗的に作用していると考えられる。臨床試験で改善が認められた自覚症状のうち、「目のかすみ」「肩や首筋がこる」は、老視や眼精疲労の諸症状として多く訴えられやすい **QOL** であり、ピント調節機能の改善により **QOL** が向上したものと考えられる。当該臨床試験において、試験担当眼科医が確認し、慢性的な眼精疲労の自覚症状を訴える疾病者は除外されており、これらの作用機序によって、当該製品は眼の疲れを感じる中高年者に対して、ピント調節機能を改善し、さらに「肩・首筋への負担」の自覚症状を改善させたと考えられる。

【黄斑色素の増加】

ルテインは、ヒトの視覚機能に重要な役割を担うことが知られている。ルテインは、カロテノイドのうちのキサントフィルの一種で[16]、目の水晶体や、網膜の中心部にある黄斑に多く存在する成分である。体内では合成されないため、黄斑色素は食事やサプリメントからの摂取に依存している[17]。食事から摂取したルテインは、カイロミクロンに取り込まれ血中に入り、肝臓に取り込まれた後各臓器に送られる。血液中に複合体ミセルとして存在しているルテインは、ヒト網膜のキサントフィル結合タンパク質 **GSTP1** および **StARD3** を介し、選択的に黄斑部へ送られ蓄積される[18]。このように、特異的なメカニズムによって目の黄斑部に蓄積され、黄斑色素を形成している。

実際に、ヒト試験においてルテインを摂取すると血中のルテイン量が用量依存的に増える、黄斑色素の指標である網膜の「黄斑色素光学密度 (MPOD)」を上昇させるという報告がされている[19,20]。しかし、加齢により **MPOD** は減少することが国内外で報告されている[21,22]。このことより、ルテインは特異的に黄斑部に蓄積されることで、

年齢と共に減少する黄斑部の色素を増やす作用があると考えられる。

【光刺激からの保護】

ヒトは外界で散乱している光を角膜や水晶体で屈折させ、網膜に集めることで視覚を得る。黄斑は、目に入る光が像を結ぶ場所であり、紫外線やブルーライトという高エネルギーの刺激によりダメージを受ける。ルテインは、460nm 付近に吸収波長をもつため、黄斑部に到達する光（可視光の短波長光（400-500nm））の刺激を吸収・遮断することができる[23]。また、ルテインは一重項酸素やラジカルの反応性を消失させる抗酸化作用を有し、光の刺激によって発生する活性酸素を消去することが報告されている[17]。このことより、黄斑部を光刺激から保護する働きがあると考えられる。

【コントラスト感度の改善】

コントラスト感度とは、日常生活における形態覚を定量的に表そうとしたものであり、はっきりとした輪郭を持たず、しかも濃淡のはっきりしない模様を識別できる能力ともいわれている[24]。コントラスト感度は黄斑中心窩の中心部分の機能の一つであり、コントラスト感度が低下すると、モノの輪郭や色の濃淡が分かりにくくなり、ぼやけやかすみを感じることもある[25]。コントラスト感度を低下させる原因としては、色収差と呼ばれる色ずれや光の散乱が一因と考えられる[26]。黄斑色素を形成するルテインは、短波長を吸収する働きにより、この色ずれや光の散乱を抑えることによってコントラスト感度を改善してぼやけを解消し、はっきりと見る力を助けると考えられる。実際にヒト試験において、中心窩に近いMPODとコントラスト感度には正の相関があることが報告されている[27]。また、ルテインを摂取すると、血中ルテイン量の増加とともに「コントラスト感度」の改善が見られた報告がある[28]。

以上より、ルテインは年齢と共に減少する黄斑部の色素を増加させることにより、抗酸化作用や短波長光の吸収・遮断して光の刺激から保護し、コントラスト感度を改善してぼやけを緩和しはっきりと見る力を助けることにより、目の調子を整えると考えられる。

《参考文献》

- [1] 伊比 健児. 眼精疲労からみた肩こり. CLINICIAN, 1997, 44, 544-545.
- [2] 佐々木和郎. 肩凝りの定義およびメカニズム, 全日本鍼灸学会雑誌, 1994, 44(4), 361-363
- [3] Hashimoto, H.; Arai, K.; Hayashi, S.; Okamoto, H.; Takahashi, J.; Chikuda, M.; Obara, Y. Effects of astaxanthin on antioxidation in human aqueous humor. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2013, 53(1),1-7.
- [4] 岩崎常人; 田原昭彦. アスタキサンチンの眼疲労に対する有用性. *あたらしい眼科*, 2006, 23(6), 829-834.
- [5] 長木泰典, 三原美春, 高橋二郎, 北村晃利, 堀田良晴, 杉浦友梨, 湊貞正. アスタキサンチンの網膜血管血流量におよぼす影響, *臨床医薬*, 2005, 21(5), 537-542.

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- [6] 竹原良記. ブルーベリー抽出エキスおよびアントシアニンによる内皮依存性血管弛緩と抗酸化能, *食品工業*, 2004, 47(4), 26-31.
- [7] 松本均; 飯田博之; カシスアントシアニン摂取による眼の屈折機能改善効果とその作用機序. *薬理と治療*, 2007, 35(5), 447-455.
- [8] 小出良平; 植田俊彦. 視機能に及ぼすホワートルベリーエキスの効果.. *あたらしい眼科*, 1994, 11(1), 117-121.
- [9] :瀬川潔; 橋本賢次郎; 川田晋; 八木さえこ; 山口英世. VDT 作業負荷による眼精疲労自覚症状および調節機能障害に対するビルベリー果実由来アントシアニン含有食品の保護的効果. *薬理と治療*, 2013, 41(2), 155-165,.
- [10] 崎元卓; 小嶋康詞; 柏原幸代; 築井千恵子. 黒大豆種皮エキス含有食品の眼機能に及ぼす臨床検討. *眼科臨床医報*, 2005, 98(11), 982-986.
- [11] Miyake, S.; Takahashi, N.; Sasaki, M.; Kobayashi, S.; Tsubota, K.; Ozawa, Y.; Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism, *Lab. Invest.* 2012. 92(1):102-109.
- [12] Matsumoto, H.; Nakamura, Y.; Tachibanaki, S.; Kawamura, S.; Hirayama, M. Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin, *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51: 3560-3563.
- [13] Jensen, C.L.; Lapillonne, A. Docosahexaenoic acid and lactation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2009, 1(2-3):175-178.
- [14] Nguyen, C.T.; Bui, B.V.; Sinclair, A.J.; Vingrys, A.J. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007, 48(2), 756-762.
- [15] Tanito, M.; Obana, A.; Gohto, Y.; Okazaki, S.; Gellermann, W.; Ohira, A. Macular pigment density changes in japanese subjects supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2012, 56(5), 488-496.
- [16] Khachik F *et al.* Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997, 38(9), 1802-11.
- [17] Semba RD, Daquellie G. Are lutein and zeaxanthin conditionally essential nutrients for eye health? *Med Hypotheses*. 2003, 61(4), 465-72.
- [18] Li B, *et al.* Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*. 2011, 50(13), 2541-9.
- [19] Tanito M, *et al.* Macular pigment density changes in japanese subjects supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2012, 56(5), 488-496.
- [20] Huang YM, *et al.* Serum and macular responses to multiple xanthophyll supplements in patients with early age-related macular degeneration. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013, 29(2), 387-392.
- [21] Nolan JM, *et al.* Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

macular pigment. *Exp Eye Res.* 2007,84(1),61-74.

[22] Obana A, *et al.* Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. *Ophthalmology.* 2008,115(1),147-157.

[23] Snodderly DM, *et al.* The Macular Pigment. II. Spatial Distribution in Primate Retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984,25(6),674-85.

[24] 金澤正継, 魚里博. CGT-2000 を用いたコントラスト感度測定の実現性. *あたらしい眼科.* 2015,32(1),159-162.

[25] ビッセン宮島弘子ら. 回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討. *あたらしい眼科.* 2013,30,1629-1632.

[26] Loskutova E, *et al.* Macular Pigment and its contribution to vision. *Nutrients.* 2013,5,1962-1969.

[27] Loughman J, *et al.* The relationship between macular pigment and visual performance. *Vision Res.* 2010,50(13),1249-56.

[28] Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R. A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure. *Br J Nutr.* 2009,102(2),186-190.