

2007 FloraGLO® ルテインシンポジウム講演録



ルテインは、抗酸化作用と青色光を吸収する特性を持つカロテノイドの一種で、緑黄色野菜に豊富に含まれている。食事やサプリメントから摂取されるルテインは目の健康維持に関与している。近年、皮膚の健康にも重要な働きをしている可能性が示唆されており、ますます関心が高まってきている。現在、ルテインを含むさまざまなサプリメントが開発されているが、多くの製品に採用されているのがFloraGLO®ルテインである。

FloraGLO®ルテインに関するシンポジウムが去る2007年6月11日、東京において開催された。ルテインに関する最新知見の紹介を中心に、FloraGLO®ルテインの開発に携わる関係者も交えたパネルディスカッションが行われ、200名を超える参加者が熱心に耳を傾けた。本誌では、その内容についてまとめる。

CONTENTS

FloraGLO® ルテインの価値、安全性、差別化 _____ 2

Zoraida DeFreitas, Ph.D.
ケミン・ヘルス社研究開発部門 Vice President

基調講演

10mg ルテイン研究結果と最新のルテイン研究 _____ 4

Stuart P Richer, OD, PhD, FAAO
ノースシカゴ退役軍人メディカルセンター
眼科クリニックチーフ

パネルディスカッション

アイケアサプリメントのメイン素材としてのルテイン _____ 7

Question & Answer



FloraGLO® ルテインの 価値、安全性、差別化

Zoraida DeFreitas, Ph.D.

ケミン・ヘルス社研究開発部門 Vice President

基調講演に先立ち、ケミン・ヘルス社のDeFreitas氏がFloraGLO®ルテインの品質管理、供給プロセスや顧客サービス体制を説明し、FloraGLO®ルテインの確かな品質と高い信頼性をアピールした。



FloraGLO® ルテインとは

FloraGLO®ルテインは、特許を取得した製法により製品化されている。この結晶化ルテインは純度が高く、ルテイン以外のカロテノイドは10%未満で、化学的な不純物は含まれていない。(米国特許番号5382714/日本特許番号2790212)。ルテイン製品にはFloraGLO®ルテインと同一でないエステル体のものが存在するが、体内に吸収可能な成分としての性質、そしてその原料の品質を理解することが重要である(表1)。

安全性と品質を確保する原料の供給プロセス

FloraGLO®ルテインの原料は、マリーゴールドオレオレジンである。現在、世界で流通しているマリーゴールドオレオレジン

のうち80%は飼料用すなわち動物用で、残留農薬や保存料などの厳しい基準をクリアした食品用となる高品質のものは20%にすぎない。ケミン社では、マリーゴールドの栽培地および加工施設を実際に訪問して品質を常に確認し、食品用途の信頼できる原料だけを仕入れている(表2)。マリーゴールドのおもな栽培地の中でケミン社の条件を満たすのはインドとタイにある契約農場のみで、中国、ペルー、メキシコなどからは一切仕入れていない。原料の品質については第三者施設による検査も行っており、原料からFloraGLO®ルテインの製造まで100%トレーサビリティが担保されている。

各国の機関が認証した製品の安全性と品質

FloraGLO®ルテインは、製造において最高レベルの工程、

表1 FloraGLO®ルテインとは

- 米国特許番号5382714に記述されていること
 - ・カロテノイドに占めるルテインの割合
 - ・カロテノイドに占める他の割合
 - ・毒性化合物は含まない
- 世界各国で特許を取得

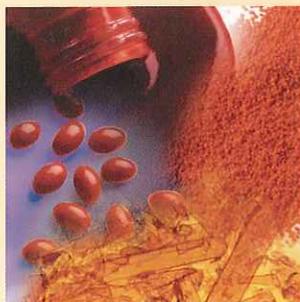


表2 FloraGLO®ルテインの原料の保証

- ケミン社は、世界で最大のマリーゴールドユーザー
 - ・FloraGLO®ルテイン
 - ・家禽用色素製品
- マリーゴールドオレオレジンの仕入れ先はインドとタイのみ
- 中国産のものはない
- 製品の製造と包装は米国で行っている



品質管理を実現している(表3)。HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point)、GMP (Good Manufacturing Practice) を満たしているのはもちろんのこと、ISO9001:2000 を取得しており、フランス経済・財政・産業大臣の下部機関である競争・消費・不正防止総局 (DGCCRF)/フランス食品衛生安全局 (AFSSA) の認証を受けている。米国薬局方 (USP) は FloraGLO® ルテインの製品規格に基づいてルテインのモノグラフを制定した。国際連合食糧農業機関 (FAO) および世界保健機関 (WHO) の合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) により、1日当たりの許容摂取量は体重 1kg 当たり 2mg まで (体重 70kg として、140mg まで) と設定された。さらに 2001 年には、GRAS (食品および飲料として用いる上で一般に安全と認められる物) として認定されている。

表3 FloraGLO®ルテインの品質

<p>FloraGLO®ルテイン品質の保証</p> <ul style="list-style-type: none"> ○原料の検査 ○完成品の検査 ○ISO (国際標準化機構) 9001:2000 認証取得 ○HACCP (危害要因分析に基づく必須管理点) 認証取得 ○年1回の第三者機関による抜き打ち検査 ○GMP (製造管理及び品質管理規則) 適合 ○JECFA (国際連合食糧農業機関/世界保健機関 合同食品添加物専門家委員会) 認定 ○USP (米国薬局方) 認定 ○DGCCRF (フランス経済財務省競争・消費・不正防止総局) / AFSSA (フランス食品衛生安全局) 認定 ○GRAS (一般的に安全と認識されている物質) 認定
<p>FloraGLO®ルテイン=品質と安全</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ISO 9001:2000 <ul style="list-style-type: none"> ・ Global audits ○JECFA ○USP ○DGCCRF/AFSSA ○GRAS <ul style="list-style-type: none"> ・ Self-affirmation : 2001年6月 ・ Received FDA Letter of Non-objection : 2004年6月 ・ Increased inclusion levels and categories

表4 ルテインに関する文献報告

分野	2007年4月	2001年
眼の健康	193	76
皮膚の健康	39	13
心血管の健康	77	33
女性の健康	48	16
乳癌	31	16
他の癌	301	75
免疫反応	19	5
糖尿病	14	6

特許を有し科学的研究での使用も多い

FloraGLO® ルテインの安全性および品質に関する評価は、FloraGLO® ルテインに対するものであり、すべてのルテイン製品にあてはまるものではない。マリーゴールドオレオレジンからフリー体を精製・結晶化する工程は、ケミン社が特許を所有している。同一の製品規格を示している他社製品については、採用する前に十分な評価が必要である。

高い安全性と確かな品質ゆえに FloraGLO® ルテインは科学の分野で支持されており、FloraGLO® ルテインや食事由来のルテインを使用したさまざまな研究がなされ、学術専門誌に発表されている(表4)。現在、NEI (米国国立眼研究所) がキサントフィル (ルテイン/ゼアキサントフィル) および、オメガ3脂肪酸 (ドコサヘキサエン酸/エイコサペンタエン酸) の加齢黄斑変性に対する有効性を検討する多施設無作為化プラセボ対照比較試験 AREDS (Age-related Eye Disease Study)-2 を行っている。この研究は黄斑変性を有する 4,000 人を対象とし、期間は 5 年である。この研究でも FloraGLO® ルテインが使用されている。

充実した顧客支援サービス

ケミン社は顧客支援サービス体制も整えている。FloraGLO® ルテインの技術的、科学的サポートを行う専門チームがあり、製剤設計や分析方法、安定性試験などに関する相談から、規制に関するサポートまで、最高レベルのサービスを提供している。

DeFreitas 氏は最後に、「FloraGLO® ルテインは知的財産で守られている」ことを強調し、「ルテインはみな同じではない。ルテインを選択する際には、品質、純度、安全性および科学的根拠を比較することが重要である」と締めくくった。





■基調講演

10mg ルテイン研究結果と最新のルテイン研究

Stuart P Richer, OD, PhD, FFAO

Chief, Optometry Section, DVA Medical Center, Associate Professor-Family and Preventive Medicine, Rosalind Franklin University of Medicine & Science / Chicago Medical School

続いて、長年にわたり眼病のプライマリーケアにおける検眼と抗酸化薬の研究に携わっているRicher氏が基調講演を行った。今回は、ルテインの摂取が加齢黄斑変性患者の視覚機能に有用性があることを初めて明らかにしたLAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) 研究を中心に、2007年に発表された最新の研究について報告した。



加齢黄斑変性の三大危険因子は加齢、喫煙、栄養成分を含む環境因子

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration; AMD) は、網膜の中央部に位置し、物を鮮明にとらえる機能をつかさどる黄斑部が加齢とともに異常をきたし、視力の低下、変視症 (物体がゆがんで見える)、中心暗点 (中心部が暗く見える) などの症状が現れる疾患である (図1)。失明に至ることもあり、米国では高齢者における中途失明原因のトップを占める。

加齢黄斑変性の最大の危険因子は加齢であるが、血液中のカロテノイドや抗酸化物質を減少させる喫煙と、微量栄養素を含む野菜・果物やオメガ3脂肪酸を含む魚の摂取不足などの環境因子も大きく関与している。米国では1890年以降、甘味炭酸飲料や精製小麦粉のパンの摂取が増加し、野菜といえばフレンチフライポテトが一般的なものとして認識されるよ

うになったことから、果物や野菜の1日あたりの摂取量が減り、オメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸の割合が20:1とアンバランスで、摂取カロリーに対するトランス型脂肪酸の割合が5~10%にも上るようになった。2000年に発表された米国の15万人以上を対象とした電話調査では、喫煙をしない、野菜や果物を1日に5品目以上食べる、週5日30分以上運動するなどの基本的な健康習慣に従っている人はわずか3%であることが明らかになった。一卵性双生児の遺伝子研究により、このような環境因子が遺伝子差異の発現にも影響することが証明されている。

1990年代に加齢黄斑変性の進行抑制に抗酸化物質が有用であることを報告

加齢黄斑変性と栄養成分に関する研究は、1990年前後から盛んに行われるようになった。NEI (米国国立眼研究所) でも1992年より大規模無作為比較試験 AREDS (Age-Related Eye Disease Study) を開始。平均追跡期間6.3年で、中等度の加齢黄斑変性を有する患者は抗酸化物質+亜鉛 (ビタミンC 500mg、ビタミンE 273mg、βカロテン 15mg、酸化亜鉛 80mg、銅 2mg) の摂取により加齢黄斑変性の進行が遅延し失明のリスクが低減することが示された。

この結果は2001年に論文発表されたが、その5年前にRicher氏らは同様の結果を既に報告していた。萎縮型加齢黄斑変性患者を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験において、マルチビタミン/ミネラル/抗酸化物質配合サプリメントの1.5年間の投与により臨床的に良好な視機能が維持さ

図1 加齢黄斑変性見え方



れたのである。Richer氏らは1日6mg相当のルテインを食事から摂取していた人は加齢黄斑変性の発症リスクが低いという1994年のSeddon氏らの報告もふまえ、ルテインを豊富に含むほうれん草を用いて症例研究を行った。ほうれん草を用いたのは、当時はまだ精製ルテインを入手できなかったためである。その結果、中心暗点の改善、視力・コントラスト感度およびグレア回復機能などの視機能の短期的な改善が認められたことから、二重盲検プラセボ対照比較試験としてルテインの利点をさらに評価するためにLAST研究が設計された。

LAST研究においてはじめてルテインの眼への効果が確かめられた

LAST研究の対象は、萎縮型加齢黄斑変性患者90名(男性86名、女性4名、平均年齢約75歳)で、ルテイン単独(FloraGLO®ルテイン10mg/日)、ルテイン併用(FloraGLO®ルテイン10mg、抗酸化物質、ビタミンおよびミネラル等の各種成分を含むサプリメント製剤)、またはプラセボを12カ月間摂取させた。その結果、ルテイン摂取により黄斑色素光学密

度(MPOD)が向上し、グレア回復機能(図2)、コントラスト感度(図3)および視力が改善した。また、ルテイン単独群では変視症および中心暗点の有意な改善も認められた(図4)。

このようなルテインの効果は、パドバ大学(イタリア)のSartore氏らが行った研究でも裏付けられている。ルテインを含む抗酸化物質+亜鉛(ルテイン10mg、ゼアキサンチン1mg、アスタキサンチン4mg、ビタミンC 180mg、ビタミンE 30mg、亜鉛22.5mg、銅1mg)は、プラセボと比較してEDTRSスコアならびにVFQスコアを有意に改善し視力の安定が認められることが、2006年に開催されたARVO(視覚と眼科学研究協会会議)において報告された。

摂取前の黄斑色素光学密度(MPOD)が低いほどルテインの効果が高いことが明らかに

LAST研究の最初の結果は2004年に発表されたが、その後、ルテインがMPODに及ぼす効果について追加解析が行われ、ルテイン摂取により経時的にMPODが増加すること、その増加速度はプラセボ群と比較しルテインを摂取した両群(ルテイン

図2 グレア回復機能

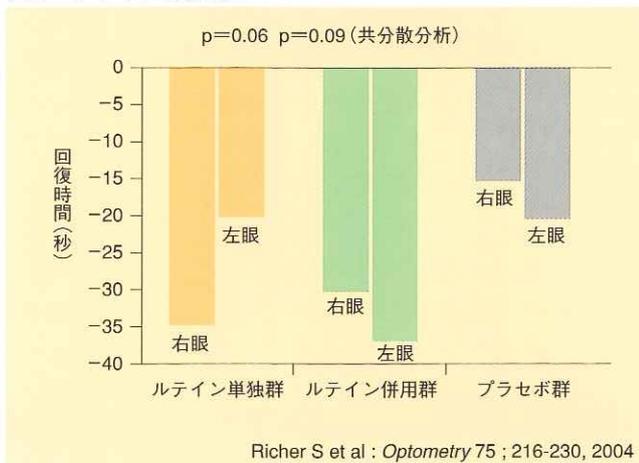


図4 変視症または中心暗点の改善

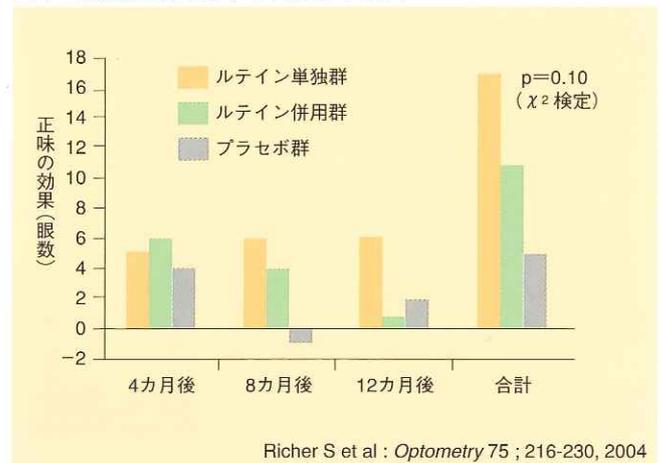
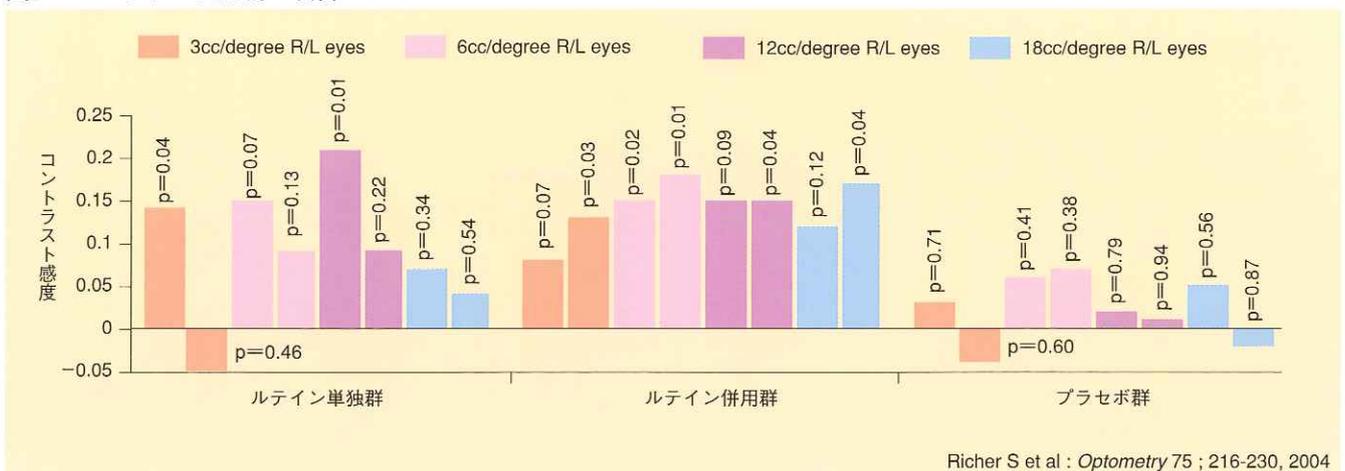


図3 コントラスト感度の改善



ン単独、ルテイン併用群)で有意に大きいことが明らかになった(図5)。また、ベースライン時のMPOD値別にMPODの変化率を検討すると、ルテイン単独群およびルテイン併用群いずれもMPODのベースラインが低いほど変化率が大きいことがわかった(図6)。別の角度から解析すると、ベースライン

図5 ルテイン摂取によるMPODの経時変化

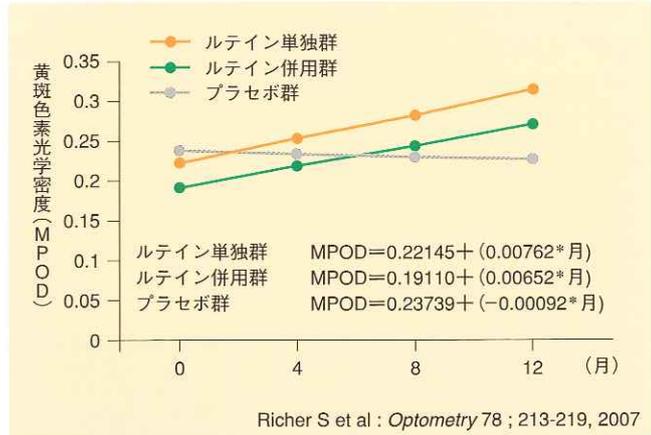


図6 摂取開始時から12カ月後におけるMPODの変化

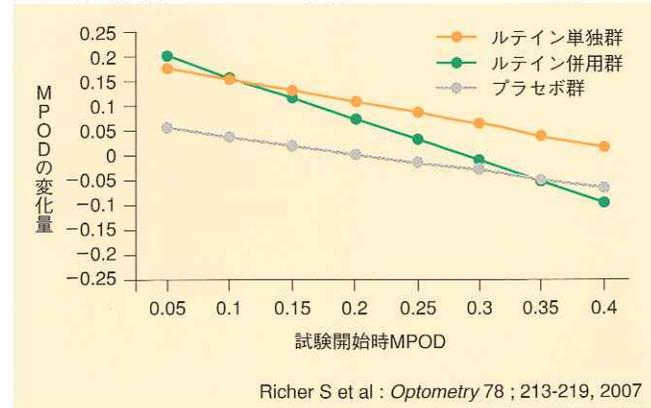
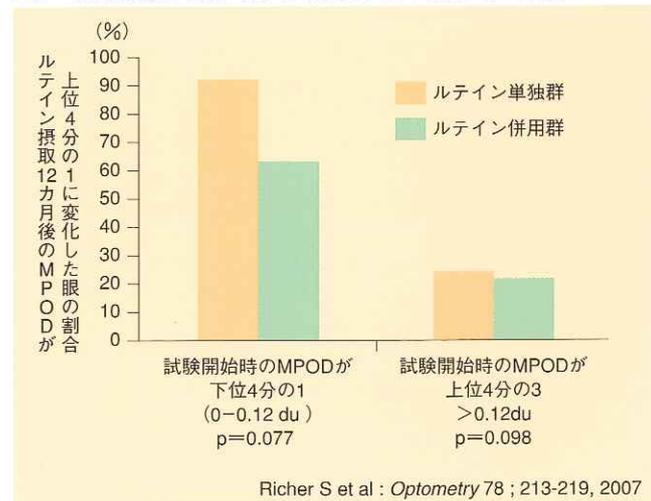


図7 試験開始時MPODと12カ月後の変化との関係



時のMPODが下位4分の1であった場合、ルテイン10mg摂取後に変化した割合が高く、その割合はルテイン単独の方が併用より高い傾向にあることが認められた(p=0.077)(図7)。これらの結果は、Optometry誌2007年5月号に発表された。

加齢黄斑変性の発症メカニズムは心血管疾患と共通している

最近の研究では、炎症反応のマーカーで心疾患リスクの増加と関連していることが知られているC反応性蛋白(CRP)が加齢黄斑変性でも高いことから、CRPは加齢黄斑変性の独立した危険因子であり炎症がその病因となっている可能性が報告されている。また、ホモシステインも心疾患リスクの増加に参与しているが、AREDSでは進行した加齢黄斑変性症患者において、ホモシステイン値の上昇が認められた。喫煙、肥満、果物や野菜を介したビタミンや抗酸化物質の摂取不足は、CRPやホモシステイン値の上昇を招くことが報告されており、食事やライフスタイルが心血管疾患同様、加齢黄斑変性の発症に影響していると考えられる。

眼の健康維持には食事やライフスタイルの改善と、ルテインサプリメントを

まとめとしてRicher氏は、「禁煙、運動、血圧をコントロールする、ほうれん草などの野菜やオメガ3脂肪酸の摂取を心がけるなどの生活習慣の改善が重要である」ことを指摘した上で、「食事からのルテイン摂取が不足しているようであれば、ルテインサプリメントを考慮する必要がある」と述べた。また、前出のLAST IIの結果をふまえ、「黄斑色素はルテイン摂取開始1年後も増加を続けることから、1年を超えても摂取を継続する」ことが望ましく、さらに、「現在は予防として6~10mgのルテイン摂取を提案しているが、治療のためには10~20mgを摂取し視力が改善した後に10mgに減量するのが望ましい」と付け加え、講演を終えた。



パネルディスカッション

アイケアサプリメントのメイン素材としてのルテイン

- Stuart P Richer, OD, PhD, FAAO:
Chief, Optometry Section, DVA Medical Center
Associate Professor, Family and Preventive Medicine, Rosalind
Franklin University of Medicine & Science / Chicago Medical School
- Zoraida DeFreitas, Ph.D.:
ケミン・ヘルス社研究開発部門 Vice President
- 橋本正史:ケミン・ジャパン株式会社栄養部門 国際事業開発部長

最後に、橋本氏の進行のもと、FloraGLO®ルテインを利用した製品の今後の製品企画や研究開発を中心としたパネルディスカッションが行われた。また、パネルディスカッション後の質疑応答では会場から多くの質問が寄せられ、関心の高さがうかがえた。

■視機能の低下で日常生活に大きな影響が

—グレア回復機能やコントラスト感度が低下すると日常生活でどのような影響があるのか。

Richer氏:わかりやすい例では、車の運転や読書が挙げられる。夜は見えにくいから運転はしたくない、ヘッドライトがまぶしい、読書をする時に明るくないとよく見えない、といった症状が見られる。

—加齢黄斑変性と股関節骨折の関係が示唆されているが。

Richer氏:加齢黄斑変性と股関節骨折に直接の相関関係が認められているわけではないが、暗い所でのコントラスト感度が高齢者における股関節骨折のリスク増加と相関していることが報告されている。

■加齢黄斑変性は白内障とも関連

—白内障と加齢黄斑変性は関係があるか。

Richer氏:両方とも加齢が関与しており、加齢黄斑変性の患者は白内障になりやすく、逆もまた然りである。

—眼科に行かなくても自分で白内障かどうかを判断できる方法はあるか。

Richer氏:白内障になるとコントラスト感度が下がるが、在宅でできる検査法はない。コントラスト感度が低下している場合は、加齢黄斑変性と白内障の鑑別が必要となる。

■ルテインの使用方法について

—ルテインの摂取方法として、高用量(20mg)から開始し改善が見られた後に維持量まで減少するのがよいというのは、なぜか。

Richer氏:低用量では、効果が得られるまでに時間がかかるためである。

—ルテインは、小児にも奨められるか。

DeFreitas氏:ルテインは体内でつくれないため、食事などで摂取する必要がある。乳児は母乳を介して摂取することがで

きるが、母親が摂取不足の場合はそれが困難となることが予想され、現在は新しい動きとしてルテインを粉ミルクに混ぜることなども検討されはじめている。つまり、小児の段階からルテインを摂取すること、子ども達に緑黄色野菜をきちんと食べさせることが重要である。小児におけるルテインサプリメント摂取の長期的な影響については、まだ調査は行われていない。

—ルテインの過剰摂取は何か問題があるか。

DeFreitas氏:JECFAでは1kgあたり2mgまで、つまり体重が70kgの人は140mgまでは安全としている。摂取量は多くても20~40mgであるため、過剰摂取はそれほど問題にならないと思われる。

—ルテインは薬との相互作用があるか。

DeFreitas氏:長年使用されているが、そのような問題が起きたことはない。

■ルテインの認知度を高めるためには

—ルテインの価値を眼科医に認知してもらおうとともに、一般消費者におけるルテインの認知度を高めるにはどうしたらよいか。

橋本氏:米国では、米国オプトメトリック協会に対して低視力に関する教育資料の提供や、栄養とアイケアの関連について情報提供などを行っている。患者向けのパンフレットも英語とスペイン語で作成し配布した。まだ医療関係者の多くにとって栄養と目の健康についての知識は充分ではない段階であり、一般消費者に対してはさらに時間を要するかもしれない。

—米国では、眼科医に対して栄養学的なアプローチの教育はどのように行われているか。

Richer氏:残念ながら医学部での栄養学についての教育は通常少ないか最低限のものである。しかも、眼科医は基本的に、加齢黄斑変性でも進行した症例を診ることが多いため予防にまでは目が行き届かない。家庭医や眼科医など医療関係者や一般消費者の認知度を高めることが重要と考えられる。

Question & Answer

Q サプリメントとしての処方で、ルテインと相性のいい素材があれば教えていただきたい。

A 現在、世界的にはオメガ3脂肪酸をルテインと組み合わせようという方向にあり、米国ではNIH（米国国立衛生研究所）が主体となり4,000人規模のヒト臨床試験としてAREDS2（Age-Related Eye Disease Study 2）などでその評価が現在進行中である。ビタミンC、E、亜鉛についてはすでに最初のAREDSにて検討された通りである。

Q ルテインにはフリー体とエステル体があるが、なぜフリー体の方が吸収されやすいのか。

A ルテインが体内に吸収されるためにはフリー体でなければならない。エステル体はフリー体のルテインに脂肪酸がエステル結合したものである。エステル体に結合した脂肪酸は体内で吸収される際には、除かれフリー体とならなければならない。この過程には消化酵素が関与していると考えられている。しかしながら、この消化酵素による分解率は明らかになっておらず、それは食事に含まれる脂質や年齢などの多くの要素が消化酵素の分泌や活性に影響しているためである。理論的にはエステル体はフリー体の2倍の分子量である。この変換率は試

験管レベルでの検査に基づいており、消化酵素によって100%分解された場合を前提としており、ヒトの体内での事実は明確になっていない。

Q 米国では高齢者の施設などでルテインのサプリメントを推奨しているか。

A 今のところ、例えば老人ホームなどにおいて、ある基準でルテインの使用を推奨するというものはないが、視覚機能の向上および股関節骨折の予防を促進する意味で使用することが望ましい。

Q 高齢者に多い変形性関節炎に対するルテインの作用についてデータはあるか。

A 疫学調査で、カロテノイドなどの抗酸化物質の摂取により変形性関節症の進行を遅延させるという報告はあるが、残念ながらルテインに関するデータはない。日本では、温州みかんに含まれるβ-クリプトキサンチンの研究が進んでいると聞いている。β-クリプトキサンチンは骨吸収を緩和するとともに骨形成を促進する可能性が報告されている。



KEMIN ケミン・ジャパン株式会社

ケミン・ジャパン株式会社 栄養部門
〒107-0052 東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館1号館 5F Tel : 03-5545-7857 Fax : 03-5545-7858
URL : www.keminjapan.co.jp/health

©Kemin Japan KK 2010 All rights reserved. ©Kemin Industries, Inc. 2010 All rights reserved.
®™Trademarks of Kemin Industries, Inc., U.S.A.