

# AREDS 2 とその研究結果がルテインとゼアキサントリンにもたらす影響

——ルテイン・ゼアキサントリンに関する臨床科学のレビューと加齢性眼疾患における栄養補給の展望——

ユタ大学モーラン・アイ・センター ポール S. バーンスタイン, MD, PhD

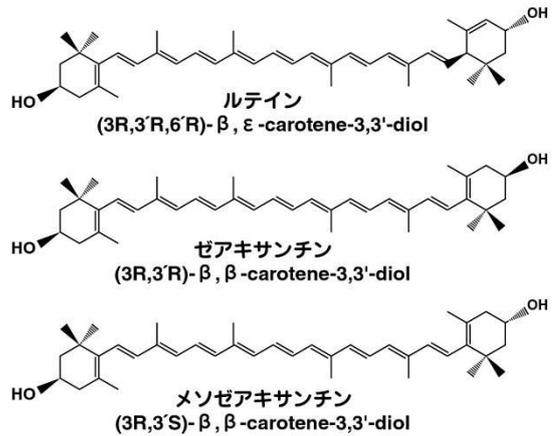


図 2. 黄斑カロテノイドの構造図

## 食事性カロテノイド——ルテインとゼアキサントリン——の AMD に対する保護的役割に関連した研究

加齢黄斑変性 (AMD) は通常 50 歳より上の高齢者によくみられる病態で、視野の中央部 (黄斑部) の視力喪失を引き起こします (図 1)。AMD は先進諸国における失明の主因とされ、長寿化の結果として、その有病数は増加するおそれがあります。このことが、将来における視覚機能障害の懸念を強めています。キサントフィルと呼ばれる含酸素カロテノイド (oxygenated carotenoid) のルテインとゼアキサントリンは、この疾患の発生率の低下及び進行の遅延にきわめて重要な役割を果たす主要な色素であることがよく知られています。これらカロテノイドのサプリメントの消費、血清濃度の上昇、及び体組織、とりわけ網膜における特異的分布により眼の健康にもたらされるベネフィットを裏付けるだけの十分な証拠が集められてきました。黄斑色素濃度の上昇が AMD の遅延にとどまらず病状の好転とさえ関連している可能性のあることが明らかにされています<sup>1</sup>。

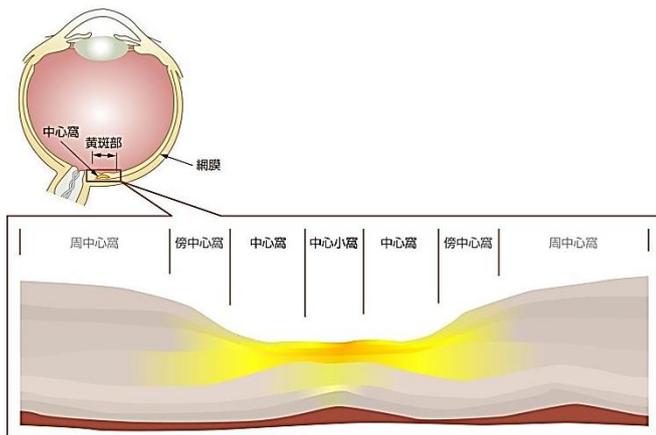


図 1. 眼と黄斑部の断面模式図

黄斑色素を構成するカロテノイドのうち、もっぱら食事に由来するものとしてはルテインとゼアキサントリンがあります。ルテインは、ケール、チリメンキヤベツ、ホウレンソウといった濃緑色葉菜に豊富に含まれる一方、ゼアキサントリンは、パプリカ、トウモロコシ、柿のような植物供給源に加え、動物性の鶏卵にも野菜・果物と比べて遜色ない濃度で存在が認められています。黄斑カロテノイド (図 2) の商業上の利用は、マリーゴールド (*Tagetes erecta*) の花弁やクコ (*Lycium barbarum*) の実からの抽出・精製により達成されてきました。

人体及び食事の両方においてルテインのほうがゼアキサントリンより広く行き渡っていますが、ゼアキサントリンのほうが化学的により強力な抗酸化剤のようです<sup>2</sup>。長期間のルテイン・ゼアキサントリン欠乏と眼疾患、皮膚老化、アテローム性動脈硬化症及びある種の癌との関連が認められています<sup>3-5</sup>。これは、ヒトの組織、とりわけ眼におけるフリーラジカルの攻撃に対する防御能力低下に起因している可能性があります。黄斑色素には、このような抗酸化保護に加え、有害な高エネルギー光線のブルーライトを吸収するはたらきのあることが明らかにされています (図 3)。

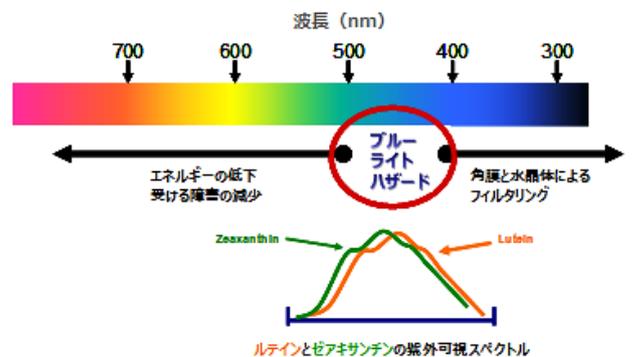


図 3. ブルーライトの波長域と黄斑色素の紫外可視スペクトル

本講演では、ルテイン、ゼアキサントリン、メソゼアキサントリンが AMD に及ぼす影響に関する広範な臨床試験と *in vitro* 試験の中でもとりわけ、加齢性眼疾患研究 (Age-Related Eye Disease Study ; AREDS) 、及びゼアキサントリン又はルテインとの相互作用により、これらカロテノイドの抗酸化作用を増強するグルタチオン S-トランスフェラーゼの pi アイソフォーム (GSTP1) やステロイド産生急性調節ドメインタンパク質 3 (StARD3) のようなキサントフィル結合タンパク質に関する生化学的研究について報告します。

## 加齢性眼疾患研究 AREDS & AREDS2

AMD は網膜及び網膜色素上皮 (RPE) の高度不飽和脂肪酸に損傷を及ぼす酸化ストレスの疾患であるという認識から、眼科分野の臨床医は抗酸化サプリメントを用いて試験を行うようになりました。米国国立眼科研究所 (NEI) がスポンサーとなり、全米で 3,500 人を超える

被験者を対象に実施された大規模多施設共同研究 Age-Related Eye Disease Study (AREDS) の結果から、抗酸化物質（ビタミン C、E、β-カロテン）及びミネラル（亜鉛、銅）からなる処方が進行的 AMD の高リスクにある患者さんの視覚喪失のリスク低減に役立つことが明らかになりました<sup>6,7</sup>。

代表的な AREDS 処方、ビタミン C（500 mg）、ビタミン E（400 IU：国際単位）、β-カロテン（15 mg：5,000 IU のビタミン A に相当）、亜鉛（酸化亜鉛として 80 mg）、銅（酸化第二銅として 2 mg）から構成されていました。

AREDS で達した結論で重要な点をまとめると以下のようになります<sup>7</sup>。

- カテゴリー3（広範囲の中等度ドルーゼン、非中心性地図状萎縮又は最低1つの大きなドルーゼンを認める）及びカテゴリー4（片眼が進行的 AMD 又は AMD による 20/32 に満たない視力）で高用量の亜鉛、ビタミン C・E 及びβ-カロテン補給による AMD 進行の有意な遅延が認められた
- 白内障の進行については、有意な抑制は認められなかった
- 処方を最適化する必要性が明らかになった
- **ルテイン、ゼアキサンチン、ω-3 系脂肪酸**及び他の抗酸化剤の役割は確定されていない

AREDS では、一定の成果を収めた抗酸化サプリメントにβ-カロテンが配合されました。しかしながら、高用量のβ-カロテン補給が現在・過去喫煙者において肺癌リスクを上昇させた過去の所見から、このカロテンよりも有効性と安全性の面で潜在的に優れた適切な抗酸化剤——ルテインとゼアキサンチン——に置き換える興味が刺激されました。

AREDS2 では、全米 85 か所の施設で合計 4,200 人の AMD の患者さんが5年間にわたる追跡調査の対象となり、AREDS 開始時点から得られた眼の栄養に関する新しい知見を取り込む試みが行われました。そこで、私たちの黄斑部に特異的な局在を示すルテイン及びゼアキサンチン、並びに魚油由来のω-3 系脂肪酸（EPA と DHA）の新規追加が当初の AREDS 処方でも得られた結果に改善をもたらすか調査が行われました。

さらに、患者さんの安全性向上に寄与するかもしれない AREDS 処方の変更についても検討が行われました。とりわけ、高用量のβ-カロテン摂取に現在及び過去喫煙者において肺癌を助長する可能性が、高用量の亜鉛摂取に消化管又は尿路に問題を引き起す可能性が懸念されました<sup>7,8</sup>。

AREDS2 では、AREDS で得られたベネフィットをさらに 25%増大させようとする当初の野心的な主要目的はかありませんでしたが、幾つかの重要な結果と指針が新たにもたらされました。まず、ルテイン・ゼアキサンチン群に割り当てられた被験者は、そうでない被験者と比較して、進行的 AMD のリスクがさらに 10%低下することが明らかになりました。この改善度合いは、処方からβ-カロテンを除いた場合に倍加しました。その理由はたぶんβ-カロテンがルテインとゼアキサンチンの吸収を阻害したためと考えられます。

残念ながら、魚油のサプリメントは AMD による失明のリスクに有益な効果をもたらさませんでした。また、サプリメントのなかで白内障の発症を予防した組み合わせはありませんでした<sup>7,8</sup>。

AMD 用抗酸化サプリメントについて、AREDS 2 研究グループでは、次のように推奨しています（表 1）。

表 1. AMD 用抗酸化サプリメントの 1 日推奨量

**AREDS 2 Formulation**

- ビタミン C (500 mg)
- ビタミン E (400 IU)
- ~~β-カロテン (15 mg)~~
- **ルテイン (10 mg) + ゼアキサンチン (2 mg)**
- 亜鉛 (酸化亜鉛として 80 mg)
- 銅 (酸化第二銅として 2 mg)
- ~~ω-3 系脂肪酸 (DHA, EPA)~~

また、この推奨の補足として、次のことにご留意ください<sup>7</sup>。

- **ルテインとゼアキサンチンについては、これより高い用量も可能**
- **ビタミン E については、これより高い用量を摂取しないこと**
- **亜鉛は、酢酸亜鉛のような他のタイプでも 25 mg の低用量であれば可能\***
- **銅は、亜鉛によって引き起こされる銅の欠乏症を相殺するために必要\***

\*各国の定める規則に従って適切な形態をご検討ください。

### AREDS 以外の研究

ウオーターフォード工科大学（Waterford Institute of Technology）の John M. Nolan 教授率いるアイルランドの研究グループは、3 種類の黄斑カロテノイドの組み合わせが、非定型の黄斑色素（MP）プロファイル（網膜中心部すなわち中心窩で典型的な MP ピークを示さない）を有するヒトに及ぼす影響について検討を行った結果を 2012 年の Experimental Eye Research 誌に発表しました。対象となった 31 人の健常な参加者は、以下の 3 種類いずれかの介入を受けるために無作為に割り付けられました（表 2）。

表 2. 各補給群における黄斑カロテノイドの 1 日用量 [単位：mg]

	ルテイン	ゼアキサンチン	メソゼアキサンチン
グループ I	20	2	0
グループ II	10	2	10
グループ III	3	2	17

補給 8 週間後、グループ I において、黄斑色素（MP）分布の有意な増加あるいは変化は認められませんでした。グループ II 及び III では、網膜の選択部位（網膜中心から周辺部までの 5 か所：0.25°、0.5°、1°、1.75°、5°）の中でもとりわけ中心部（0.25°～0.5°）で MP 濃度が有意な上昇を示しました。これにより、典型的な MP の中心ピークが認められないヒトにおいて MP 分布の正常化にメソゼアキサンチンが役割を果たしている可能性が示唆され、同研究グループはルテイン、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチン 3 種類すべての黄斑カロテノイドを補給することを推奨しました<sup>9</sup>。

### キサントフィル結合タンパク質

先に述べた臨床試験 AREDS が進行中であった時期に、別の *in vitro* 研究が、眼組織に存在するキサントフィルカロテノイドと結合するタンパク質の役割を理解するために実施されました<sup>10</sup>。

食事に由来するカロテノイドのヒト体内の標的組織への蓄積は、親和性の高い結合タンパク質により媒介、調節されます。これらのタンパク質は、細胞表面上の受容体として、代謝酵素として、生物作用のための細胞内メディエーターとして、また、カロテノイドの蓄積と安定化のための部位として作用しています。

網膜におけるキサントフィルの取り込み、代謝及び安定化には、特定のキサントフィルに結合するタンパク質が介在していると考えられています。一連の精製段階を経て、グルタチオン S-トランスフェラーゼの pi アイソフォーム (GSTP1) が同定され、ゼアキサンチンと特異的に結合するタンパク質として特徴付けられました。GSTP1 に対してゼアキサンチンが、次いでメソゼアキサンチンが高い結合親和性を示した一方、ルテインには感知できるほどの親和性は認められませんでした (図 4)。

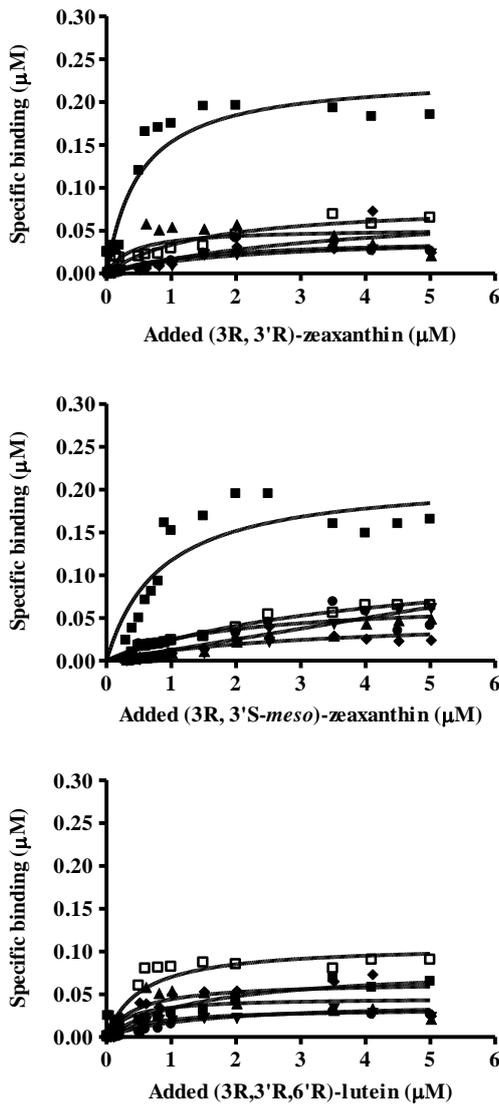


図 4. ゼアキサンチン及びメソゼアキサンチンと特異的に結合する唯一のタンパク質 GSTP1 [上段: ゼアキサンチン、中段: メソゼアキサンチン、下段: ルテイン]

■ GSTP1、▲ チューブリン、□ アルブミン、▼ HDL、◆ LDL、● ラクトグロブリン

別のタンパク質——ヒトのステロイド産生急性調節ドメインタンパク質 (StARD) ファミリーの 15 のメンバーの一つである StARD3——がヒト網膜におけるルテイン結合タンパク質として同定され、ゼアキサンチンよりもむしろルテインに結合する選択性が実証されました (図 5) <sup>11</sup>。

従って、ゼアキサンチン、メソゼアキサンチン、ルテインのようなキサントフィルカロテノイドに対して選択性と親和性の高い結合タンパク質である

GSTP1 と StARD3 は、現在では黄斑部の色素強化に欠かすことのできない物質であると認識されています。眼組織におけるこのようなキサントフィル結合タンパク質は、次の事項に関連している可能性があります。

- ルテインやゼアキサンチンの血流から黄斑部への取り込み
- 色素の安定化
- 代謝的相互変換
- 抗酸化作用増強

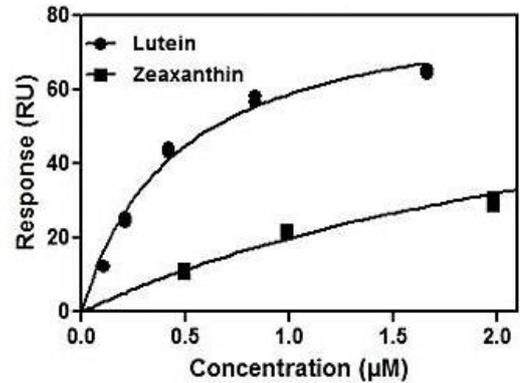


図 5. ルテインとゼアキサンチンの StARD3 への結合応答の違い  
● ルテイン、■ ゼアキサンチン

### 黄斑カロテノイドの割合の重要性

ヒトの体内でルテイン・ゼアキサンチン濃度が最も高い部位は黄斑である一方、水晶体、毛様体、虹彩、網膜色素上皮-脈絡膜、及び網膜周辺部における黄斑カロテノイド濃度は極めて低いことが明らかにされています。血清及び肝臓で 3 : 1 : 0、網膜周辺部で 2 : 1 : 0.5 であったルテイン : ゼアキサンチン : メソゼアキサンチン比は黄斑部で 1 : 1 : 1 になります。このことから、眼組織に特異的な未同定の酵素がルテインをメソゼアキサンチンに変換し、GSTP1 あるいは StARD3 がその反応をさらに促進している可能性のあることが示唆されます。

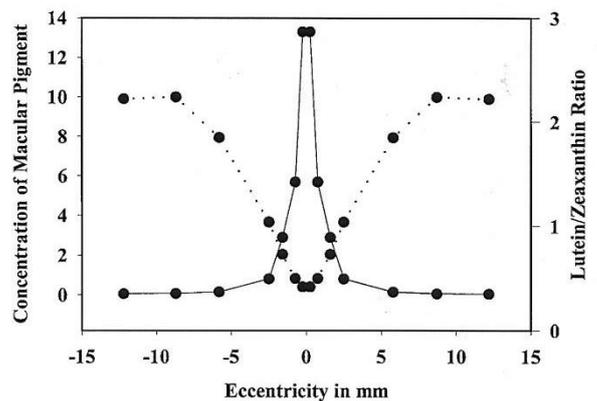


図 6. 中心窩 (網膜中心からの隔たり: 0 mm) から周辺部 (同: ± 15 mm) までの黄斑色素濃度の変化

点線: ルテイン濃度、一重線: ゼアキサンチン濃度

100 人を超える被験者の網膜から得た抽出物について HPLC 分析を行った結果、ゼアキサンチンはルテインをはるかにしのぐ濃度で中心窩に局在していることが明らかになり、ルテイン/ゼアキサンチン比は中心小窩から中心窩までの約 0.2 から網膜周辺部の 2.2 近くへ上昇する所見が得られました (図 6) <sup>12,13</sup>。これにより、ルテインからメソゼアキサンチンへの生体内変換が部分的に説明でき、ルテインに対するゼアキサンチンの比の上昇に眼組織への黄斑色素運搬を促進する可能性のあることが示唆されます。

## 結論

AREDS2 において、黄斑の健康増進のために設計されたサプリメントでルテインとゼアキサンチンの2種類のキサントフィルカロテノイドがβ-カロテンに対する最も適切な抗酸化剤の代替物となり、β-カロテンとω-3系脂肪酸(DHA、EPA)はもはや推奨されなくなりました。キサントフィル結合タンパク質に関する研究において、GSTP1とStARD3が黄斑部のキサントフィル濃度上昇及び抗酸化作用増強に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになりました。栄養補助食品(dietary supplement)におけるルテインとゼアキサンチンの組み合わせでゼアキサンチン濃度を高めることは、黄斑色素の増加に有利となる可能性があります。メソゼアキサンチンは黄斑色素光学濃度を選択的に上昇させる可能性があり、AMDから防御するためにルテイン・ゼアキサンチンを超えた重要な追加成分として幾人かの臨床医により推奨されています。市販のカロテノイドサプリメントは、ルテインとゼアキサンチンを多様な濃度で幅広く提供しています。マリーゴールドの花に由来する製品におけるルテインとゼアキサンチンの比は、一般に95:5です。しかしながら、技術的調整が90:10から80:20の範囲でゼアキサンチン比を引き上げる開発に役立てられ、網膜の健康状態を最適化するさらなる機会がもたらされました。メソゼアキサンチンの追加が健康利益を一層増大するかについては、今後のさらなる検討を要します。

本書は、米国ネバダ州ラスベガスで開催された国際展示会 SupplySide® West 2013 の VendorBrief Presentations (2013年11月15日)において、ユタ大学モラン・アイ・センター(Moran Eye Center, University of Utah)のポール・S・バーンスタイン教授(Paul S. Bernstein, MD, PhD)が発表された講演内容をもとにスポンサーのカトラ・フィトケム社(Katra Phytochem Pvt. Ltd.)がまとめた英文資料の日本語版です。

## 参考文献等

1. Koushan K, Rusovici R, Li W, Ferguson LR, Chalam KV. The role of lutein in eye-related disease. *Nutrients*. 2013 May 22;5(5):1823-39.
2. 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.
3. Semba RD, Dagnelie G. Are lutein and zeaxanthin conditionally essential nutrients for eye health? *Med Hypotheses*. 2003 Oct;61(4):465-72.
4. 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.
5. Dwyer JH, Paul-Labrador MJ, Fan J, Shircore AM, Merz CN, Dwyer KM. Progression of carotid intima-media thickness and plasma antioxidants: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):313-9.
6. 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.
7. Paul S. Bernstein (No date) *Nutrition and Macular Degeneration* [Online] University of Utah Health Care. Available: [http://healthcare.utah.edu/moran/news/08\\_14\\_13\\_Bernstein\\_ARE\\_DS2.php](http://healthcare.utah.edu/moran/news/08_14_13_Bernstein_ARE_DS2.php) [accessed 12 March 2014]
8. 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.
9. Nolan JM, Akkali MC, Loughman J, Howard AN, Beatty S. Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment. *Exp Eye Res*. 2012 Aug;101:9-15.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Landrum JT, Bone R, Neuringer M, Cao Y. Macular pigment: From discovery to function. In: Landrum JT and Nolan JM, eds. *Carotenoids and Retinal Disease*. CRC Press; 2013. 9-11.

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