

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：〇〇〇(商品名)に含まれる機能性関与成分ルテインの継続的な摂取による網膜（黄斑部）色素の増加に関する研究レビュー

商品名：〇〇〇(未定)（例：ほうれんそう）

機能性関与成分名：ルテイン

表示しようとする機能性：本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。

作成日：〇年〇月〇日

届出者名：〇〇〇〇

抄 録

「目的」

ルテインなどの網膜色素は網膜の中心に位置する黄斑部に存在し、その活性酸素消去能および青色光吸収作用により光酸化損傷から黄斑部を保護する効果があるとされている。本研究レビューでは、健常者（眼の疾患等疾病に罹患していない）においてルテインを含む食品の継続的な摂取が網膜（黄斑部）の色素量を増加させるかを検証するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

（公財）日本健康・栄養食品協会（以下、日健栄協）の職員3名が、リサーチクエスション「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか？」に基づいて、検索式を設定し、3つのデータベース（PubMed、JDreamⅢ、医中誌 Web）より文献検索を実施した。なお、本レビューについては18～19歳は、医学、栄養学的観点（内臓機能の発達程度および食事摂取基準）から成人（20歳以上）と同等と判断し、採用した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）がある文献を採用文献とした。網膜（黄斑部）の色素量の評価に広く採用されている黄斑色素光学密度（以下 MPOD）または、黄斑色素レベル（以下 MPL）を効果指標として定性的研究レビューを実施した。エビデンスの総合評価は、6名の学識経験者からなる国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（以下、農研機構）の農林水産物機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A～E の5段階で評価した。

「結果」

適格基準に合致するエビデンスとして6報の文献を採用した。うち3報（文

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

献 3、4、5) はルテインを含む食品の継続的な摂取により、対照群と比べ、MPOD に有意な上昇が確認され、2 報 (文献 1、6) は、摂取前と比べ MPOD に有意な上昇が確認されたものの対照群との有意差は認められず、1 報 (文献 2) は MPL に変化がなかった。群間差が認められた 3 報におけるルテイン摂取量 (1 日当たり) は 10mg~20mg、摂取期間は 12 週間 (3 ヶ月間) ~40 週間であった。一方、群内差は認められるものの群間差が認められなかった 2 報におけるルテイン摂取量と摂取期間は、文献 1 でルテイン 4.3mg、12 週間、文献 6 でルテイン 12mg、4 ヶ月であった。摂取期間などさらなるエビデンスの充実は必要なものの、以上 total of evidence の観点から、ルテイン 10mg 以上/日を含む食品を 4 ヶ月以上摂取することで網膜 (黄斑部) の色素量の増加が認められる肯定的な結果が得られた。農研機構の農林水産物機能性評価委員会における評価結果は、【科学的根拠レベル総合評価】: B、【「研究タイプ、質、数」の目安】: B、【一貫性の目安】: B であった。

「結論」

採用文献数が 6 報で、効果指標 (MPOD または MPL) の上昇機能についてさらなるエビデンスの充実が必要ではあるが、ルテイン 10mg 以上/日を含む食品の 4 ヶ月以上の継続的な摂取は、光による刺激から目を保護するとされる網膜 (黄斑部) の色素量の増加に対して示唆的な科学的根拠を有すると判断した。

はじめに

(1) 論拠

ルテインなどの網膜色素は、網膜の中心に位置する黄斑部に存在しその抗酸化作用と青色光吸収作用により、光の刺激から目を保護し視機能の維持など目の健康維持に寄与すると考えられる (参考文献1)。高齢者の失明原因の一つである黄斑変性症の患者の黄斑色素密度 (網膜色素量の評価指標) は健常者より低く、健常者においても加齢に伴い低下するとの報告もある (参考文献2)。

(2) 目的

本研究レビューでは、健常者においてルテインを含む食品の継続的な摂取が、対照と比較して網膜 (黄斑部) の色素量を増加させるかを検証するため、定性的研究レビューを実施した。

リサーチクエスチョン: 疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) において、ルテインを含む食品の継続的な摂取は、対照群と比較して、黄斑部色素量を増加させるか?

Participants (P): 疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)

Intervention (I): ルテインを含む食品の継続的な摂取

Comparison (C): ルテインを含まない対照食 (プラセボなど) の摂取、または、摂取しない

Outcome (O): 黄斑部色素量

効果指標: 黄斑色素光学密度 (MPOD) または黄斑色素レベル (MPL)

Study design (S): ランダム化比較試験 (RCT)、コホート研究

方法

(1) プロトコールと登録

2011年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、日健栄協の職員3名が文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、6名の学識経験者からなる農研機構農林水産物機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

(2) 適格基準

日本語または英語で記載され、査読付き雑誌として投稿されたランダム化比較試験（RCT）、コホート研究を対象とし、リサーチクエスチョン及びPICOSを設定した。検索対象期間は、各データベースの検索日時点において検索可能な全期間を対照とした。

スクリーニングにおける除外は以下の基準で行った。

【除外基準】

- ・病者および投薬者が含まれるもの
- ・黄斑部での色素量を指標にしていないもの
- ・ルテインが主たる機能性関与成分でないもの
- ・他の成分との組み合わせでの試験のためルテイン単独での効果が評価出来ないもの
- ・特に抽出成分において、精製されたルテインを対象としていないもの（95%に満たないもの）

(3) 情報源

3つのデータベースを情報源として用いた。すなわち、PubMed（最終検索日：2017年9月13日）、JDreamIII（最終検索日：2017年9月13日）、医中誌Web（最終検索日：2017年9月13日）を用いて検索し、ハンドサーチは実施しなかった。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究についてはUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR、最終検索日：2017年8月11日）を用いて検索した。

(4) 検索

リサーチクエスチョンに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTRでは「自由記載語」欄に「黄斑色素」と記入し、検索結果は別紙様式（V）-9に記載した。

PubMed

#	検索式
1	(food OR supplement)
2	#1 AND lutein
3	(MPOD OR macular pigment)

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

4	(Clinical Trial) OR cohort study
5	#2 AND #3 AND #4

JDreamIII

#	検索式
1	(food OR supplement OR 食品 OR サプリメント)/ALE
2	(lutein OR ルテイン)/ALE
3	#1 AND #2
4	(MPOD OR MPL OR macular pigment OR 黄斑色素 OR 黄斑)/ALE
5	#3 AND #4
6	RCT OR cohort OR 臨床試験 OR 比較試験 OR 観察研究
7	#5 AND #6

医中誌 Web

#	検索式
1	(食物/TH or 食品/AL) or サプリメント/AL
2	(Lutein/TH or lutein/AL) or (Lutein/TH or ルテイン/AL)
3	#1 and #2
4	MPOD/AL or macular/AL and (生物由来色素/TH or pigment/AL) or (黄斑色素/TH or 黄斑色素/AL) or (黄斑/TH or 黄斑/AL)
5	#3 and #4
6	(ランダム化比較試験/TH or RCT/AL) or (コホート研究/TH or コホート研究/AL) or (臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or 比較試験/AL
7	#5 and #6

(5) 研究の選択、データの収集過程

各データベースで特定された文献について、適格基準、除外基準に基づいて

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

日健栄協の職員3名が採用文献と除外文献に分別した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式（V）-7、除外文献には除外理由を付して別紙様式（V）-8に記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTR臨床試験登録情報を確認し、別紙様式（V）-9に記載した。採用された文献より、日健栄協の職員3名が、別紙様式（V）-7及び別紙様式（V）-11a-2に基づいて、データを収集した。

（6）データ項目

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文のCOI情報を別紙様式（V）-7に記載した。各文献における効果指標（黄斑色素）は、別紙様式（V）-11a-2に記載した。

（7）個々の研究のバイアス・リスク

採用文献の質の評価は、「臨床試験論文の質」の評価採点表（日健栄協作成、添付資料参照）に基づいて、QL1～QL4の4段階で評価を実施した。なお、QL1～4の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）であるものを採用文献とした。

QL1：質が高い（いずれの評価視点においても適切）

QL2：質は中程度（一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切）

QL3：質が低い（多くの視点において不適切）

QL4：著しく質が低い（総合評価においては考慮しない）

さらに、別紙様式（V）-11a-1に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高（-2）、中/疑い（-1）、低（0）の3段階で実施した。なお、まとめについては、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・選択バイアス（ランダム化、割り付けの隠蔽）
- ・盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）
- ・症例減少バイアス（ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ）
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス
- ・まとめ

2) 非直接性の評価

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

(8) 要約尺度

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

(9) 結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(10) 全研究のバイアス・リスク

別紙様式（V）-13aに従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

(11) 追加的な解析

定性的研究レビューのため追加的な解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けてRCT/RCT以外の別、QL1~QL3の別を一覧にして別紙様式（V）-16（総合評価用集計表）に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は下記の通りとした。

効果あり：効果指標（黄斑色素）の上昇で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の差のいずれか又はその両方で有意確率が5%未満の場合をいう。

効果なし：効果指標（黄斑色素）の上昇で介入群と対照群の群間差及びベースラインと介入後の差のいずれも有意確率が5%以上の場合をいう。

判定保留：「効果あり」とも「効果なし」ともいえない場合をいう。

負の効果あり：効果指標（黄斑色素）の低下で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の差のいずれか又はその両方で有意確率が5%未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会にて行った。日健栄協が作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA~Eの5段階で評価した。なお、A~Eの基準は下記の通りとした。

【科学根拠レベル総合評価】

A：機能性について明確で十分な根拠がある（High）

B：機能性について肯定的な根拠がある（Moderate）

C：機能性について示唆的な根拠がある（Low）

D：機能性について根拠が不十分

E：機能性について否定的な根拠がある

【「研究タイプ、質、数」の目安】

A：効果があるとされる質の高いRCT論文が5報以上

B：効果があるとされる質が中程度以上のRCT論文が3報以上

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）

C：効果があるとされる RCT 論文が 1 報以上

（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）

D：効果があるとされる介入試験がある

E：効果がないとされる論文しかない

【一貫性の目安】

A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している

B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る

C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る

D：結果に一貫性がみられない

E：効果がないとされる結果でほぼ一貫している

結果

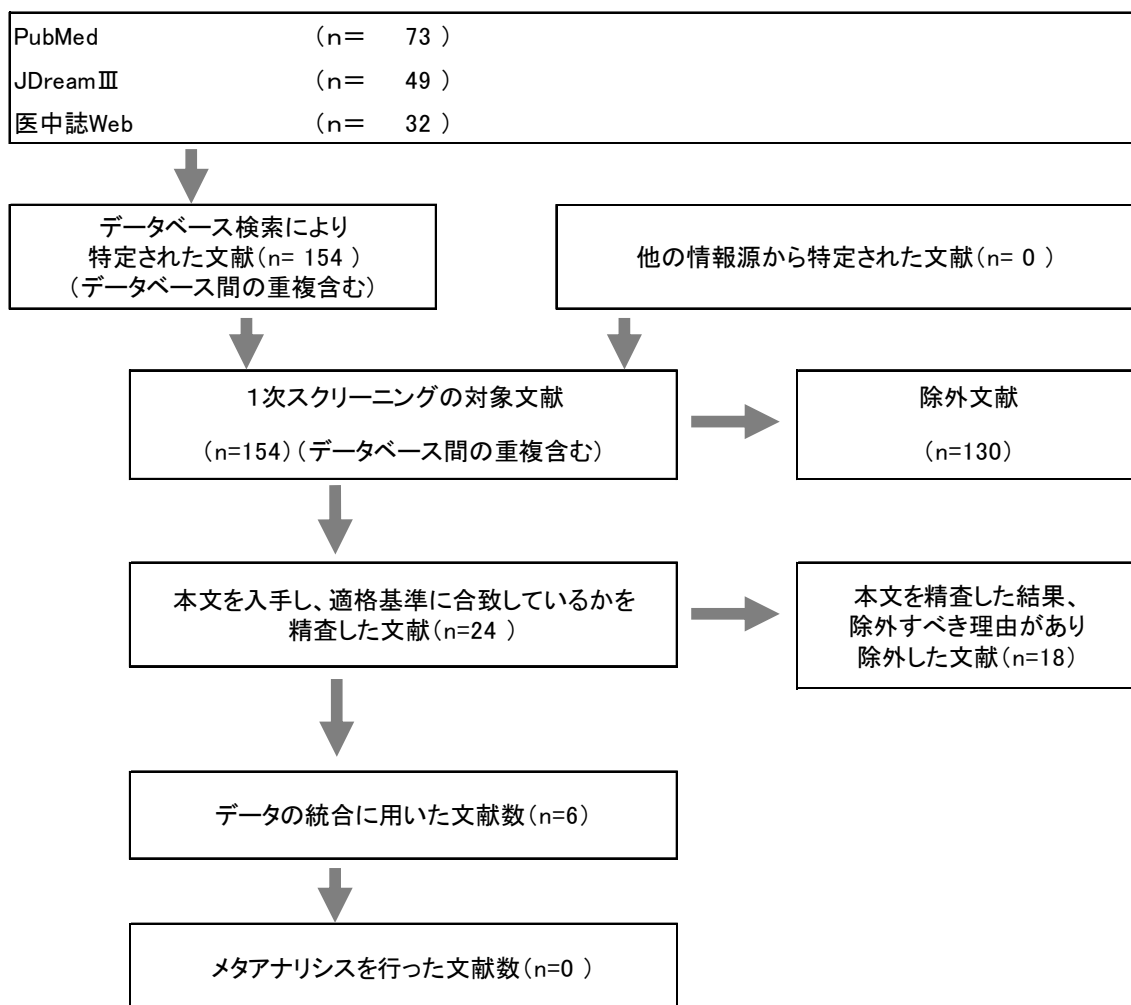
(1) 研究の選択

PubMed、JDreamIII、医中誌 Web の 3 つのデータベースにおける検索の結果、PubMed からは 73 報、JDreamIII からは 49 報、医中誌 Web からは 32 報の文献が選定され、1 次スクリーニングの対象となった文献は 154 報（データベース間の重複を含む）であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献、査読のない文献及び重複文献を除外した結果、130 報の文献が除外された。残り 24 報の文献については、該当文献を入手した上で、本文の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。

その結果、さらに 18 報の文献を除外し、最終的に 6 報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、6 報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記及び別紙様式（V）-6 に、採用文献は別紙様式（V）-7 に、除外文献は別紙様式（V）-8 にそれぞれ記載した。なお、未報告研究については UMIN-CTR 臨床試験登録情報を確認したところ 12 報が抽出されたが、本レビューの PICOS に適合する未報告研究は確認されなかったため、別紙様式（V）-9 にその旨記載した。

文献検索フローチャート（別紙様式（V）-6）

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】



(2) 研究の特性

採用された文献 6 報は、いずれも英語で記載された無作為化比較試験 (RCT) であり、ホウレンソウの摂取試験は 2 報 (文献 1、2)、ルテインサプリメントの摂取試験が 4 報 (文献 3、4、5、6) であった。

試験デザインは、6 報のうち、二重盲検試験が 3 報 (文献 3、4、6)、非盲検試験が 3 報 (文献 1、2、5) であった。効果指標が MPOD のものが 5 報 (文献 1、3、4、5、6)、MPL が 1 報 (文献 2) であった。

ホウレンソウの摂取試験 2 報は、米国の健常な 21~60 歳の成人男女 (文献 1)、英国の健常な 18~75 歳の男女 (文献 2)、サプリメントの摂取試験 4 報は、日本の 23~58 歳の健常成人男女 (文献 3)、米国の大学に所属する人 (文献 4)、英国の 18~77 歳の健常男女 (文献 5)、米国の 60~80 歳の非喫煙健常女性 (文献 6) を対象としたものであった。論文の報数のまとめは以下の通り。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト試験	合計	5 報		0 報		1 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 6 報	QL1:	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	5 報	0 報	0 報	0 報	1 報	0 報	0 報	0 報
	QL3:	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報

各文献における PICO 等の詳細については、別紙様式（V）-7 に記載した。

(3) 研究内のバイアス・リスク

各論文の質（QL1～QL4）、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式（V）-11a-1 に記載した。論文の質を評価した結果、採用文献 6 報が QL2 であった。

「選択バイアス」は、ランダム化を具体的に記載した 3 報（文献 2、3、5）を低（0）と評価し、その他 3 報は中/疑い（-1）とした。隠蔽化の方法に関しては記載不足がほとんどであり、記載があった文献 5 を低（0）と評価した以外は評価を中/疑い（-1）とした。

「盲検性バイアス（参加者）」は、ホウレンソウの摂取試験 2 報（文献 1、2）とサプリメント試験 1 報（文献 5）は非盲検であるため高（-2）と評価した。

「盲検性バイアス（アウトカム評価者）」については記載不足の 2 報（文献 1、2）を、中/疑い（-1）とした。

「症例減少バイアス」は、6 報ともに、RCT 論文であったが ITT 解析を実施した 2 報（文献 2、5）を低（0）と評価し、解析方法が不明の 2 報（文献 1、4）については中/疑い（-1）、PPS 解析の 2 報（文献 3、6）については高（-2）と評価した。

選択的アウトカム報告及びその他のバイアスは、いずれも低（0）と評価した。

以上の結果、6 報とも半数前後の項目において、「中程度」のバイアスリスクが認められたため、「まとめ」としては、6 報ともバイアスリスクは中（-1）と評価した。

非直接性は、2 報（文献 4、5）については、計画に従い群間での有意差検定がなされおり低（0）と評価し、その他 4 報は「アウトカム」を中/疑い（-1）と評価した。尚、文献 3 については強度近視の被験者を除外した解析のため、文献 4 については記載不足のため、それぞれ「対象」の評価を中/疑い（-1）とした。

「まとめ」では 1 報（文献 5）を低（0）、他の 5 報を中（-1）と評価した。

(4) 個別の研究の結果

採用された文献 6 報で、黄斑色素の上昇において「効果あり」としたものが 5 報、「効果なし」としたものは 1 報であった。各文献で用いられた効果指標及びその結果を別紙様式（V）-11a-2 に示した。また、採用された文献 6 報の研究結果の概略及び「論文の質の評価」の結果をそれぞれ下記に示した。採用文献 6 報の内容は以下の通り。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【文献1】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差なし、群内差あり）」

ルテイン高含有ホウレンソウ摂取群（ホウレンソウ 50g を週 5 回、12 週間摂取、ルテインとして 4.3mg/日）ではベースラインに比べ網膜偏心度 30' (0.5°) で黄斑色素光学密度 (MPOD) の有意な上昇が見られた。ホウレンソウを摂取しない群およびルテイン低含有ホウレンソウ摂取群（ルテインとして 3mg/日）ではベースラインに比べ有意な変化は見られなかった。いずれの群においても対照群（ホウレンソウを摂取しない群）と比較して MPOD の有意な上昇は認められなかった。

【文献2】論文の質の評価：QL2 「効果なし（群間差なし、群内差なし）」

ルテイン含有ホウレンソウ粉末摂取群（ホウレンソウ粉末 10.4g を 8 週間摂取、ルテイン 14.25mg、ゼアキサンチン 0.75mg/日）では、ベースラインに比べ、黄斑色素レベル (MPL) のわずかな上昇が見られたが有意な変化ではなかった。ルテイン含有ホウレンソウ粉末摂取群は、対照群と比較して MPL に有意差は認められなかった。対照群ではベースラインに比べわずかに MPL が低下していたが有意な変化ではなかった。

【文献3】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（ルテイン 10mg、ゼアキサンチン 0.08mg/日、3 ヶ月間摂取）は、対照群（ゼアキサンチン摂取群：ゼアキサンチン 10mg/日）と比較して摂取後はルテイン群の方が MPOD は高い値を示したものの群間で有意差は認められなかったが、強度近視の者を除いた解析（各群 n=6）では、ルテイン群のみでベースラインに比べ MPOD の有意な上昇が見られ、対照群との群間においても有意差が見られた。なお、ルテインサプリメントに含まれるゼアキサンチンは、精製残渣と考えられる。

【文献4】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（結晶ルテイン 20mg、24 週間摂取）では、ベースラインに比べ、MPOD の有意な上昇が見られた。対照群ではベースラインに比べ低下していたが有意な変化ではなかった。ルテインサプリメント摂取群は、対照群との比較において、MPOD の変化率 (mAU/週) で有意な上昇を認めた。

【文献5】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（ルテイン 12mg、ゼアキサンチン 0.6mg/日、40 週間摂取）では、摂取開始後 20 週および 40 週においてベースラインに比べ MPOD の上昇が見られたが、対照群では 20 週で変化なく 40 週で減少した。ルテイン摂取群は、対照群と比較し、40 週において MPOD の有意な上昇を認めた。

【文献6】論文の質の評価：QL2 「効果あり（群間差なし、群内差あり）」

ルテインサプリメント摂取群（ルテイン 12mg、ゼアキサンチン 0.5mg/日、4 ヶ月間摂取）の MPOD は各網膜偏心度 (0.4°、1.5°、3°) でベースラインからの上昇傾向を示し、網膜偏心度 3° では有意な上昇を示した。プラセボ群と比較においては、有意な上昇は認められなかった。

(5) 結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(6) 全研究のバイアス・リスク

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式（V）-13a 及び別紙様式（V）-14 にまとめた。

バイアスリスクは、ランダム化や割付の隠蔽化等の記載方法が不足している点や症例減少（PPS 解析が2報）の点を考慮し、「まとめ」の評価が、採用文献6報中6報が中（-1）であり、エビデンス総体のバイアスリスクは中（-1）と評価した。

非直接性については、3報（文献3、4、5）は対照群との有意差検定がなされていた。文献3は当初計画になかった強度近視者を除外した解析に基づき MPOD に有意な上昇が見られたとの判断がなされおり、中/疑い（-1）と評価した。

不精確は特に問題が確認されなかったので低（0）と評価した。

非一貫性は、採用文献6報中5報が「効果あり」、1報が「効果なし」であった。3報（文献3,4,5）については、対照群との群間差が認められた。2報（文献1、6）については、群間差は認められなかったが、群内での上昇が認められた（摂取期間が3~4ヵ月）。効果なしの1報（文献2）については、対照群の減少傾向に対して、上昇傾向を示した。また、その摂取期間が8週間と短い点を考慮すれば一貫性を否定するものではないと判断し、低（0）と評価した。

出版バイアスは、UMIN-CTR に登録された研究報告には本レビューの PICOS に適合する未報告研究は確認されなかったが可能性は否定できないため（別紙様式（V）-9）、中/疑い（-1）と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、バイアスリスクの否定は出来ないもののエビデンス総体に影響を与える重大なリスクではないと判断した。

(7) 追加的解析

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

研究レビューの総合評価

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカム「網膜（黄斑部）色素の増加」に対する評価結果は、以下の通りであった。

科学的根拠レベルの総合評価（エビデンスの強さ）：B

「研究タイプ、質、数」の目安：B

一貫性の目安：B

考察

(1) エビデンスの要約

【研究レビューの結果】

採用された文献6報とも RCT であり、論文の質は6報（「効果あり」は5報）とも QL2 であった。6報中ハウレンソウの摂取試験が2報（文献1、2）、その他はルテインサプリメントであった。網膜（黄斑部）色素の指標である黄斑色素光学密度（MPOD）において、対照群との比較で有意な上昇が見られた論文が3

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

報 (文献 3、4、5)、群間差はなかったが、群内 (摂取前後) 比較において有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が 2 報 (文献 1、6)、「効果なし」とした論文が 1 報 (文献 2) あることから、エビデンスとして限界があった。効果があった 5 報の摂取量、摂取期間は以下の通りであった。

(群間での有意差あり) 文献 3: ルテイン 10mg、ゼアキササンチン 0.08mg/日、3 ヶ月。文献 4: ルテイン 20mg/日、24 週間。文献 5: ルテイン 12mg、ゼアキササンチン 0.6mg/日、40 週間。

(群内での有意差あり) 文献 1: ルテイン 4.3mg/日、12 週間。文献 6: ルテイン 12mg、ゼアキササンチン 0.5mg/日、4 ヶ月。

(群内での上昇傾向はあるが有意差なし) 文献 2: ルテイン 14.25mg、ゼアキササンチン 0.75mg /日、8 週間。

以上、ルテイン 10mg 以上/日を含む食品を 4 ヶ月以上摂取することで網膜 (黄斑部) の色素量の増加が認められる肯定的な結果が得られた。total of evidence の観点からルテインを含む食品の継続的な摂取は網膜 (黄斑部) 色素の増加の根拠があると考えられた。

【対象者】

本研究レビューで採用された文献 6 報は、米国人 (3 報)、英国人 (2 報)、日本人であった。尚、表示しようとする機能性に関して、日本人への外挿性を否定するような科学的根拠は見当たらなかった。

【食品の性状】

採用された文献 6 報は、ホウレンソウの摂取試験は 2 報 (文献 1、2)、ルテインサプリメントの摂取試験が 4 報 (文献 3、4、5、6) であった。

ホウレンソウなどの野菜中のルテインは脂肪酸とのエステル体として存在するが、ホウレンソウに含まれるルテインとサプリメント中のルテイン (フリー体、エステル体) の血中への移行を比較した研究がこれまで行われている。

ホウレンソウ中のルテインの血液への移行率は、サプリメント中のフリー体ルテインやエステル体ルテインと同等であったとの報告がある (参考文献 3)。

一方、サプリメントとして摂取したルテインは、ホウレンソウなどの野菜から摂取したルテインよりも吸収性が高く、フリー体とエステル体では前者が優れていたとする報告 (参考文献 4) もある。しかし、フリー体のルテインとエステル体のルテインの吸収性に関して、後者が優れていたとの報告 (参考文献 5) もあるため更なる研究が求められると考えられる。これら評価が分かれた要因としてフリー体であるかエステル体であるか以外に、調理や摂取の仕方などによっても影響されると考えられるため、本レビューにおいては、食品中に含まれるルテインの含量と純度 (カロテノイドに対するルテインの含有率) が明確である、ルテイン (純度約 99%が最大である) を対象とした論文について評価を行った。なお、ホウレンソウの摂取試験で用いられた試験食は、文献 1 は、油で調理したものであり、文献 2 は、乾燥粉末であった。『ほうれんそう (生、冷凍など)』は、加熱の仕方によってルテインの含量が変化することが知られている。

(参考文献 7) 特に、電子レンジによる加熱については変化が激しい。そのため調理法については、茹でることを基本とすることが望ましい。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【1日当たりの摂取目安量】

群間差が認められ「効果あり」とした文献より、ルテインとしての1日当たりの摂取目安量は、10～20mg（文献3、4、5）であった。そのため、1日当たりの摂取目安量は10mg以上となる。本品として、一般に流通している『ほうれんそう』を対象とする場合には、市販の一束（200～270g）相当が目安（100g中ルテイン含量4.51mg：参考文献6）と考えられるが、ルテイン含量にはかなりの幅があると思われる。表示にあたっては、ルテインの1日当たりの摂取量と本品のルテイン含有量など、適切な情報提供が必要である。

【摂取期間】

群間差が認められ「効果あり」とした3報（文献3、4、5）における摂取期間は12週間（3ヵ月間）～40週間であり、群内差が認められ「効果あり」とした2報（文献1、6）における摂取期間は12週間～4ヵ月間であり、「効果なし」とした文献（文献2）では8週間であった。

今後、ホウレンソウに含まれるルテインの摂取と長期間におけるMPODの経時的な変化を検証するためのランダム化比較試験（RCT）、コホート研究が望まれる。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューにおけるアウトカム「網膜（黄斑部）色素の増加」の指標としての黄斑色素光学密度（MPOD）または、黄斑色素レベル（MPL）が、黄斑部色素量の評価として国内外で広く用いられている。ルテインなどの網膜色素は網膜の中心に位置する黄斑部に存在しその抗酸化作用と青色光吸収作用により、光の刺激から目を保護し視機能の維持など目の健康維持に寄与すると考えられる（参考文献1）。従って、アウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

(2) 限界

採用された文献6報ともRCTであり、論文の質は6報（「効果あり」は5報）ともQL2であった。6報中ホウレンソウの摂取試験が2報（文献1、2）、その他はルテインサプリメントであった。網膜（黄斑部）色素の指標である網膜色素光学密度（MPOD）において、対照群との比較で有意な上昇が見られた論文が3報（文献3、4、5）、群間差はなかったが群内（摂取前後）比較において有意な上昇が見られ「効果あり」とした論文が2報（文献1、6）、「効果なし」とした論文が1報（文献2）ありエビデンスとして限界があるが、効果なしとした論文については、試験食群の上昇傾向に対し対照群は減少傾向である点、摂取期間が8週間と短い点から一貫性を否定することはできない。

(3) 結論

採用された試験で用いられた試験食品はホウレンソウ（2報）、ルテインサプリメント（4報）であったが、食品の性状で述べたように一定レベルの同等性があり総合的に評価する上で妥当性を欠くものではないと判断した。

採用文献の対象者は、疾病に罹患していない健常人（18歳以上）であり、本機能性表示が想定する主な対象者との同等性は高いと考えられた。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

本研究レビューで採用された文献の対象者の背景、試験食品の摂取形態、摂取量等を考慮した結果、日本人への外挿性を否定するような科学的根拠は見当たらなかった。

以上の結果、ルテインの10mg以上/日の継続的な摂取は、「網膜（黄斑部）色素の増加」に対して total of evidence の観点から科学的根拠（エビデンスの強さ：B）を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはルテインが含まれています。ルテインは、光による刺激から目を保護するとされる網膜（黄斑部）色素を増加させることが報告されています。」は適切であると考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、農研機構の委託により日健栄協が実施した。

各レビューワーの役割

役割：文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成

担当：日健栄協職員3名（A、B、C）

役割：研究レビューの総合評価

担当：農研機構の農林水産物機能性評価委員会（学識経験者6名）

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。