総 説

REVIEW ARTICLE

眼と皮膚における非侵襲的カロテノイド計測

尾花 明^{1,2,3}¹聖隷浜松病院眼科²浜松医科大学光先端医学教育研究センター フォトニクス医学研究部バイオフォトニクスイノベーション寄附研究室³大阪市立大学医学部眼科

(2021 年 1 月 14 日受付, 2021 年 2 月 3 日掲載決定, 2021 年 5 月 8 日 J-STAGE 早期公開)

Non-invasive Measurement of Carotenoids in Human Eye and Skin

Akira Obana^{1,2,3}¹*Department of Ophthalmology, Seirei Hamamatsu General Hospital*²*BioPhotonics Innovation Chair, Institute for Medical Photonics Research, Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine*³*Department of Ophthalmology, Osaka City University School of Medicine*

(Received January 14, 2021, Accepted February 3, 2021, Advance Publication released online May 8, 2021)

要 旨

カロテノイドは抗酸化物質で、酸化ストレスから生体を守る働きをする。網膜のカロテノイドは黄斑色素を形成し、心理物理学的方法、眼底反射光測定法、眼底自発蛍光分光法、共鳴ラマン分光法の4つの方法で非侵襲的に計測できる。加齢黄斑変性との関係が指摘され、ルテイン、ゼアキサンチン含有サプリメントの加齢黄斑変性予防効果が報告されている。皮膚カロテノイド量は反射光測定法で非侵襲的に測定できる。カロテノイド血中濃度と強く相関し、食事摂取量を反映するので食育に有用である。

キーワード：黄斑色素，眼底自発蛍光分光法，加齢黄斑変性，ベジメータ，野菜摂取

Abstract

Carotenoids, which are anti-oxidative agents, protect the human body from various oxidative stresses. Carotenoids exist as macular pigment in the retina and they are measured non-invasively by four methods; heterochromatic flicker photometry, fundus reflectometry, fundus autofluorescence spectroscopy, and resonance Raman spectroscopy. The relation between carotenoids and age-related macular degeneration (AMD) has been studied and the prophylactic effects of supplement containing lutein and zeaxanthin to AMD was reported. Skin carotenoids are measured non-invasively by reflectometry. They are highly correlated with blood concentration of carotenoids and the measurement of carotenoids is useful for food education since it reflects dietary intake.

Key words: Macular pigment, Fundus Autofluorescence Spectroscopy, Age-related macular degeneration, Veggie Meter, Vegetable intake

1. はじめに

カロテノイドは植物や海藻、微生物が産生する天然色素で、自然界には約 1,000 種類が見つかった。カロテノイドは一般に 8 個のイソプレン単位が結合して構成された C₄₀H₅₆ の基本骨格を持つ (Fig.1)。9~10 個の共役二重結合が抗酸化に働き、酸化ストレスによる老化や発がんを抑制する。ヒト体内では約 30 種類のカロテノイドが確認されている。カロテノイドは体内で合成されないため経口摂取を必要とする。一般的に緑黄色野菜に多く含まれ、ニンジン¹⁾のβ-カロテン、ホウレンソウのルテイン、パプリカのゼアキサンチン、トマトのリコピン、みかんのβ-クリプトキサンチンなどが有名である。生活習慣病予防のための一日の野菜摂取推奨量は 350 g だが、厚生労働省が実施した「国民健康・栄養調査」では、すべての年代で男女を問わずこの推奨量を満たしていない (平成 30 年度国民健康栄養調査では平均 269.2 g/日)。とくに若年者の摂取不足が顕著である。カロテノイド以外にもビタミン、ミネラル、食物繊維を多く含む野菜は、がん、脳卒中、心筋梗塞の予防に有効とされ、野菜不足を解消しこれらの疾患が抑制できれば、健康寿命の延長と医療費抑制に効果的である。

2. 眼球に存在するカロテノイド

光受容器である眼は常に光酸化ストレスを受ける。短波長光ほど単一光子当たりのエネルギーが高いため生体への作用が強い。角膜・結膜・水晶体には紫外線が、網膜には可視光線 (380~780 nm) の中でもブルーライト (380~500 nm) がフリーラジカルや一重項酸素を産生しやすく組織に障害を及ぼす。しかし、眼は光障害を抑制する機構を有する。その一つが黄斑色素と呼ばれる黄色色素で、網膜の中央部に多く存在し、光のレセプターである視細胞を光酸化ストレスから守っている。水晶体にはルテインが含まれ、ビタミン C などとともに光障害を抑制している。その他、ブドウ膜にもルテインの存在が確認されている。

2.1 黄斑色素とは

網膜中央の直径 1.5~2 mm の部位を黄斑とよぶ (Fig.2)。この部位が黄色く見えるのは黄斑色素があるからで、その成分はキサントフィルに属するルテイン ((3R, 3'R,6'R)-β,ε-カロテン-3,3'-diol)、ゼアキサンチン ((3R, 3'R)-β,β-カロテン-3,3'-diol)、メソゼアキサンチン ((3R, 3'S)-β,β-カロテン-3,3'-diol) の 3 種類である^{2,3)}。

経口摂取されたルテイン、ゼアキサンチンは小腸で吸収されてから主に高比重リポたんぱく質 (HDL) に結合して輸送され、脈絡膜毛細血管から網膜色素上皮細胞を介して視細胞外節に取り込まれた後、特異的結合タンパクに結合した形で網膜内に蓄積する。なお、メソゼアキ

Fig.1 Molecular structure of lutein

サンチンは一般的な食品中には含まれず、網膜色素上皮細胞内で RPE-65 酵素によってルテインから変換される。これらが神経細胞内に存在するのか神経膠細胞であるミューラー細胞内に存在するのかははっきりしていないが、最近の我々の研究からはミューラー細胞内に存在する可能性が高い^{4,5)}。網膜全体に存在するが、特に中心窩のミューラー細胞と内外網状層に多く集積する (Fig.2)。ただし、色素分布を 3 次元的にみると、中心窩にもっとも多く周辺に向かって減少する一峰性のパターンや、中心とその周囲にピークを持つ二峰性パターン、平坦型、中心窩陥凹型など個体差がある。我々は中心窩陥凹の形態が分布パターンに関係していると考えている⁶⁾。

2.2 黄斑色素の役割

2.2.1 フィルター作用

ルテインの光吸収ピークは 460 nm で、ゼアキサンチンのピークはそれよりやや長波長側にある。網膜の深層に存在する視細胞よりも表層側に存在することで、視細胞に到達するブルーライトを効率よく吸収し、いわば網膜内にあるサングラスと言える。例えば、我々の研究 (平均年齢 40.2 ± 9.0 歳) で中心窩から 0.25° の位置の黄斑色素光学密度は 0.51 であるが、この場合、この部位では 69% の青色光がカットされることになる。

2.2.2 抗酸化作用

カロテノイドの共役二重結合は活性酸素やフリーラジカルのエネルギーを吸収して熱に変換する。ルテインの

Fig.2 Fundus photograph of the left eye. Dotted-circle indicates the macula. The center of the macular forms umbo clinically called fovea. Cone cells concentrate in the fovea which is important for vision. Inset is a section specimen of the macula of monkey eye (modified from Snodderly¹⁾). Yellow pigments represent macular pigment. Macular pigment locates at the superior layer of photoreceptor cells and absorbs blue light transmitting to the photoreceptors.

一部は視細胞外節に存在し、視細胞や色素上皮細胞で生じた活性酸素等の消去に働くと考えられる。

2.2.3 コントラスト感度の向上とグレアの軽減

網膜内の青色光散乱を抑制することで、白黒や色味の識別能を上げて物がくっきり見えることに役立つ。また、光を見たときのにじみやまぶしさ（グレア）を抑制し、見え方の質の向上に役立つ。

2.3 黄斑色素密度の測定

色素量は光学密度 optical density (吸光度) で表す。入射光強度 I_0 、出射光強度 I とすると Lambert-Bear の法則 ($I = I_0 e^{-\alpha x}$, α は測定光に対する色素の吸収係数, x は色素の厚み) から、光学密度 $= -\log_{10}(I/I_0) = -\log_{10} e^{-\alpha x}$ となる。正確には光学密度は吸収、散乱、反射のすべてを含むので吸収のみではない。測定方法は原理的に4種類に分けられる。それぞれの特徴を Table 1 に記す。

2.3.1 心理物理学的方法 Heterochromatic Flicker Photometry (HFP)

黄色を凝視した直後に青色をみると視野の中央に赤紫色の暗点が見える。これを Maxwell's spot という。黄色視によって中・長波長感受性錐体機能が飽和して短波長（青色）感受性錐体機能だけが残った状態（青に敏感な状態）で青色をみた時、青色光は黄斑色素に吸収されて暗く感じる。この原理を発展させ、黄斑色素に吸収される青色光と吸収されない緑色光の自覚的な明るさの差から色素密度を計算する。緑と青を交互に点灯すると、青は黄斑色素で吸収されて減弱するので明るさに差ができ点滅を自覚する。徐々に青の強度を上げると、青と緑の自覚的強度が同じになり点滅を自覚しなくなる。これが等輝度点である。さらに青を強くしていくと、今度は緑を暗く感じてちらつきを自覚する。ちらつきは周波数に依

存し、低周波数（遅い点滅）では明るさの差が小さくてもちらつきがわかるが、高周波数（早い点滅）ではわからない。そこで、明るさと周波数を変化させて等輝度点を求める。黄斑色素スクリーナー MPS2（エムイーテクニカ）が国内で販売されている（Fig.3）。465 nm と 518 nm 光を使用し、中心窩から 0.5 度の部位の色素密度を測定できる。詳細は既報⁷⁾参照。欧米では Macular Metrics II densitometer（Macular Metrics, MA, USA）が多く使用されている。こちらは 460 nm と 539 nm 光を使用し、0.25, 0.5, 1.0, 1.75 度の4点の色素密度を測定できる。両機種の測定値は高い相関を示すが、同一値にはならないので両機種に互換性はない⁸⁾。被検者の理解と協力を要するので、特に高齢者では測定不能例が多くなる。

2.3.2 眼底反射光測定法 (Fundus Reflectometry)

青色光を眼底に投射した際の強膜反射光は、黄斑色素によって励起光と反射光の両方が減弱する。黄斑の反射光強度を $I_{\min}$ 、周辺部の強度を $I_{\max}$ とすると、MPOD $= -1/2 \log(I_{\min}/I_{\max})$ となる。反射光が散乱によって減弱する分、真の値より低値になる欠点がある。白内障などの中間透光体に混濁があれば正確な測定が行えないので、主に、新生児や小児への使用に適する。VISCUM200, 500（カールツァイスメディテックジャパン）が販売されていたが、現在は製造終了になった。我々は未熟児の眼底撮影装置 RetCam3[®]（Clarity Medical System Inc., Pleasanton, CA）の青色光撮影写真から色素密度を測定している（Fig.4）^{9,10)}。

2.3.3 眼底自発蛍光分光法 (Fundus Autofluorescence Spectroscopy)

網膜色素上皮細胞にあるリポフスチン色素は 400～590 nm（ピークは 490～510 nm）の光を吸収して、520～800 nm（ピークは 590～630 nm）の蛍光を発する。青色

Table 1 Methods to measure macular pigment optical density

	type	Advantages	Disadvantages	Instrument
Heterochromatic Flicker Photometry (HFP)	Subjective	<ul style="list-style-type: none"> Low light intensities Non-mydratic Inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> Time consuming Limited to measurements at a few eccentricities Difficult or impossible to perform for elderly and subjects with pathology 	Macular pigment screener MPS2 [®] (M.E. Technica, K.K)
Fundus Reflectometry	Objective	<ul style="list-style-type: none"> Imaging of pigment distribution Quick examination 	<ul style="list-style-type: none"> High light intensity Affected by cataract Attenuation by light scattering in the retina Difficult to perform for subjects with pathology Mydratic 	VISCAM [®] (Carl Zeiss, Co., Ltd) RetCam3 [®] (Clarity Medical System Inc., Pleasanton, CA)
Fundus Autofluorescence Spectroscopy)	Objective	<ul style="list-style-type: none"> Imaging of pigment distribution Quick examination 	<ul style="list-style-type: none"> High light intensity Affected by cataract Difficult to perform for subjects with pathology Mydratic 	SPECTRALIS-MPOD module (Heidelberg Engineering, Inc.) (unapproved)
Resonance Raman Spectroscopy	Objective	<ul style="list-style-type: none"> Highly specific Absolute measurement Quick examination 	<ul style="list-style-type: none"> Affected by cataract Mydratic 	No commercial products

Fig.3 Macular pigment screener MPS2®

Fig.4 Examination of macular pigment on a premature baby using RetCam3®. Right is a distribution image of macular pigment. The central protrusion indicates the area having much pigment.

Fig.5 SPECTRALIS OCT® equipped with a module for macular pigment measurement (left). Macular pigment optical density is obtained by a logarithmic subtraction of autofluorescence image by 468 nm excitation (upper middle) from the image by 518 nm excitation (upper right). Green circle indicates the reference area at 9° eccentricity from the fovea, and red and purple circles indicate 0.25° and 2° eccentricities from the fovea, respectively (lower right). Macular pigment distribution image from 0° to 9° eccentricities (lower middle). Red line indicates the mean macular pigment optical density at the given radius around the center. Green bars indicate standard deviations and blue bars indicate maximum and minimum values.

励起光の自発蛍光写真は黄斑色素の存在部位が励起光の吸収により暗くなる。緑色励起光は吸収されないで均一な明るさになる。両者の差分の対数をもって色素の光学密度を求める。スペクトラリス OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) に 2 波長自発蛍光分光法を用いた専用測定モジュールがあるが、臨床使用未承認である (Fig.5)。当科の装置は 486 nm と 518 nm の 2 波長を使用している。結果は色素分布画像と中心から任意の距離の同心円上の平均吸光度が得られる。当科では中心から 9 度 (約 2.7 mm) の部位を色素がゼロとみなす基準点にしているが、施設により 6 度や 7 度を採用するなど決まりはない。本装置の精度を Macular Metrics II densitometer と比較したところ、アジア人の色素の多い眼でも正確に測定できることが示された¹¹⁾。この方法の欠点は加齢黄斑変性のようにリポフスチン分布の不均一な眼では測定が難しいことと、白内障などの中間透光体混濁の影響を受けることである。我々は白内障の影響を補

正する方法を報告したが¹²⁾、さらに AI による補正法を検討している¹³⁾。

2.3.4 共鳴ラマン分光法 (Resonance Raman Spectroscopy)

カロテノイドに青色光を照射すると、3 つの原子間結合 (C-CH₃, C-C, C=C) に起因する散乱光の波長シフト (波数 1,008 cm⁻¹, 1,159 cm⁻¹, 1,525 cm⁻¹) を生じる。この波長がシフトしたラマン散乱光は物質固有であり、その強度からカロテノイド密度を評価できる¹⁴⁾。カロテノイド自体の信号を測定することから特異度が高く、加齢黄斑変性にも応用できるが、信号が微弱で測定が難しく市販機はない。

2.4 黄斑色素と加齢黄斑変性

2.4.1 加齢とともに減少する黄斑色素

黄斑色素の分布パターンや色素量は個人差が大きい。色素量に影響する要因として、カロテノイド摂取量、性

別 (女性が少ないとの報告が多い), 虹彩色素の量 (薄い個体は低値), 喫煙歴 (喫煙者は低値), 胴回りサイズ (肥満者は低値), 中心窩陥凹の形態などが挙げられているが, これらは差の 25% 程度を説明するもので, 大半の要因は不明で, 結合タンパクの多寡や遺伝要因の関与が大きいとされる。また, 年齢の影響も未だ一致した見解がないが, 最近は加齢により減少するという意見が多く, 我々の共鳴ラマン分光法を用いた健常日本人の測定でも加齢に伴い黄斑色素量の減少がみられた。

2.4.2 加齢黄斑変性の黄斑色素

摘出眼による研究では, 加齢黄斑変性眼の中心 3 mm のキサントフィル量は健常眼の 63% との報告¹⁵⁾がある。共鳴ラマン分光法を用いた我々の研究¹⁶⁾でも加齢黄斑変性は健常者より黄斑色素量が有意に少なかった。色素の低値が原因か結果かはわからないが, 病態進行の要因になる可能性がある。

Age-related Eye Disease Study (AREDS) の調査¹⁷⁾では, 食事アンケートからルテイン, ゼアキサンチン摂取量を判定し, ルテインおよびゼアキサンチン最高摂取群 (中央値 3.5 mg/日) は最小摂取群 (同 0.7 mg/日) より, 滲出型加齢黄斑変性のオッズ比が 0.65, 萎縮型加齢黄斑変性のオッズ比が 0.45 であったと報告されている。また, ルテイン, ゼアキサンチン, ビタミン C, ビタミン E, 亜鉛, 銅を組み合わせたサプリメントの投与により, 食事によるルテイン, ゼアキサンチンの最低摂取量群においてサプリメント摂取群が対照群より加齢黄斑変性発症率が有意に低値であったことから, 加齢黄斑変性の予防に有用と考えられている¹⁸⁾。

3. 皮膚に存在するカロテノイド

ヒトの皮膚には紫外線やブルーライトから皮膚を防御するためのカロテノイドが存在する。眼球と異なり多種類のカロテノイドが存在し, カロテン類の α , β , γ , δ -カロテンとリコピンが多く, キサントフィル類の β -クリプトキサンチン, ルテイン, ゼアキサンチンは比較的小さい。

3.1 皮膚カロテノイド測定の意義

野菜・果実摂取が健康の維持・増進に有益なことは明らかだが, 前述のごとく国民の野菜摂取は十分とは言えない。マスコミ, 自治体, 企業イベントなどで野菜の重要性が紹介されているにも関わらず多くの人が野菜不足になっている。また, 栄養教育・指導により野菜摂取が一時的に増加しても継続が困難なことがわかっている¹⁹⁾。これらの要因の一つとして, 自分の摂取量が適正か否かがはっきりわからないことが挙げられる。野菜摂取の評価は, 栄養士による食事内容の分析や血中カロテノイド濃度の測定によって行われるが, 前者は時間と労力を要し, 後者は侵襲と費用の問題からだれでもが受けられる検査ではない。

経口摂取されたカロテノイドは血中に入り皮膚に集積する。カロテノイド摂取量 (野菜・果実摂取量) は血中カロテノイド濃度と強く相関し, 血中濃度は皮膚カロテノイド密度と高い相関を示すことから, 皮膚カロテノイ

ド測定は血液検査の代替として野菜・果実摂取量評価に有用となる。

3.2 光学的皮膚カロテノイド測定法

皮膚カロテノイド測定装置としては約 20 年前からラマン分光法を使用した装置 (Biophotonic Scanner, Longevity Link Corporation, Salt Lake City, UT) が市販され, 栄養学分野やサプリメント販売促進に使用されている²⁰⁾。この方法は特異度が高いが, 微弱なラマン信号を検出するために高出力の狭帯域励起光, 高解像度分光器, 高感度検出器を必要とし, やや大型で価格も高い。これに対して反射光分光法を使用した小型で低価格の皮膚カロテノイド測定装置, ベジメータ® (Longevity Link Corporation) が開発された²¹⁾ (Fig.6)。本装置は 487 nmLED 光源を使用する。皮膚で青色光の吸収体は主に酸化・還元ヘモグロビン, メラニン, カロテノイドである。励起光がこれらの chromophore で吸収された後の反射光強度を測定する (Fig.7)。ベジメータ®は指尖のカロテノイドを測定するが, その際にヘモグロビンの影響を除くため, 測定時に指尖を圧迫阻血する。また, メラニンの影響は分光により取り除かれる。ラマン分光法より特異度は低い, ベジメータ®の測定値は血漿カロテノイド濃度と高い相関を示し (相関係数 0.81, $p < 0.001$), 繰り返し精度も高いことが証明されている。測定時間は 10 秒で, 手軽に, 非侵襲で測定できるメリットは非常に大きい。国内では (株)アルテックが輸入販売代理を行い, 現在, 医学・栄養学研究機関, 食品関係企業, 自治体等での野菜摂取と健

Fig.6 The appearance of Veggie Meter®. Skin carotenoid levels of the finger tip can be objectively measured in a non-invasive rapid fashion using a reflection spectroscopy approach

Fig.7 Absorption spectra of the major chromophores in the skin (left). Schematics of pressure mediated reflectance spectroscopy. Blood is pushed away from skin surface by the convex contact lens with the help of a spring-loaded lid. The device uses LED (maximum peak; 489 nm).

Fig.8 Changes in mean skin carotenoid levels (left) and macular pigment optical volume (right) after supplementation. Mean carotenoid levels at week 4, 8, 12, and 16 are significantly higher than that at baseline. Mean macular pigment volume at week 8, 12, and 16 are significantly higher than that at baseline. Bar represents standard deviation (modified from Obana A et al.²³⁾).

康維持に関する研究や食育に使用されている。我々は国内で最初にベジメータ®を使用した臨床試験を行い日本人の基準値を検討した²²⁾。

3.3 皮膚カロテノイド測定の実用

ルテイン含有サプリメントの効果ベジメータ®とスペクトラリスの黄斑色素測定モジュールを使用して検討した²³⁾。健康人にルテイン 20 mg、ゼアキサンチン 4 mg にビタミン C、ビタミン E、亜鉛、銅を含むサプリメント (オプトエイド ML, わかもと製薬, 東京) を 4 か月間投与したところ、皮膚カロテノイド量は 4 週後から有意な増加を示し、投与終了まで徐々に増加した。一方、黄斑色素は 8 週後から有意な増加を示した (Fig.8)。血中カロテノイドの網膜内集積量は少ないため、皮膚よりも効果発現に時間がかかると考えられた。このように血中濃度測定に代替として皮膚カロテノイド測定は有用である。

我々はいくつかの健康イベントやドラッグストアでベジメータ®測定会を行っているが、参加者に野菜不足の気づきを与えることは有益で、自身の状態を知り、また、他者と比較することで野菜摂取意欲が形成される。さらに、繰り返し測定はモチベーション維持に有効と考えられ、今後はさらにベジメータ®活用を広げ、国民の野菜不足解消に役立ちたいと考えている。

4. おわりに

カロテノイドは生体に有害な青色光を吸収するとともに抗酸化作用をもち、光による酸化ストレスを受けやすい眼と皮膚では、その恒常性維持に重要な働きをしている。黄斑色素と加齢黄斑変性などの疾患との関連が研究されており、色素量を正確に測定することの意義は大きい。また、皮膚カロテノイドは野菜・果実摂取量をよく反映することから、皮膚カロテノイド量の計測は摂取量の評価に使用できる。反射光測定法により簡単に測定で

きる装置が開発されたので、今後、野菜・果実摂取と健康維持・疾患予防に関する研究がさらに進展することが期待できる。

利益相反の開示

利益相反なし

引用文献

- 1) Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. I Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984; 25: 660-673.
- 2) Bone RA, Landrum JT, Hime GW, Cains A, Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 2033-2040.
- 3) Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 385: 28-40.
- 4) Obana A, Sasano H, Okazaki S, Otsuki Y, Seto T, Gohto Y. Evidence of carotenoid in surgically removed lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 5157-5163.
- 5) Obana A, Nakazawa R, Noma S, Sasano H, Gohto Y. Macular pigment in eyes with macular hole formation and its change after surgery. *Translational Vision Science & Technology.* 2020; 9: 28.
- 6) Obana A, Gohto Y, Sasano H, Gellermann W, Sharifzadeh M, Seto T, Bernstein PS. Spatial distribution of macular pigment estimated by autofluorescence imaging in elderly Japanese individuals. *Jpn J Ophthalmol.* 2020; 64: 160-170.
- 7) 尾花 明. 黄斑色素スクリーナー MPS2. *眼科.* 2017; 59: 275-280.
- 8) Obana A, Gohto Y, Moriyama T, Seto T, Sasano H, Okazaki S. Reliability of a commercially available heterochromatic flicker photometer, the MPS2, for measuring the macular pigment optical density of a Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2018; 62: 473-480.
- 9) Bernstein PS, Sharifzadeh M, Lie A, Ermakov I, Nelson K, Sheng X, Panish C, Carlstrom B, Hoffman RO, Gellermann W. Blue-light reflectance imaging of macular pigment in infants and children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 4034-4040.
- 10) Sasano H, Obana A, Sharifzadeh M, Bernstein PS, Okazaki S, Gohto Y, Seto T, Gellermann W. Optical detection of macular pigment formation in premature infants. *Translational Vision Science & Technology.* 2018; 7: 3.
- 11) Obana A, Gellermann W, Gohto Y, Seto T, Sasano H, Tanito M, Ikazaki S. Reliability of a two-wavelength autofluorescence technique by Heidelberg Spectralis to measure macular pigment optical density in Asian subjects. *Exp Eye Res.* 2018; 168: 100-106.
- 12) Obana A, Gohto Y, Sasano H, Gellermann W, Sharifzadeh M, Seto T, Bernstein PS. Grade of cataract and its influence on measurement of macular pigment optical density using autofluorescence imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: 3011-3019.
- 13) Obana A, Ote K, Hashimoto F, Asaoka R, Gohto Y, Okazaki S, Yamada H. Correction for the influence of cataract on macular pigment measurement by autofluorescence technique using deep learning. *Transl Vis Sci Technol.* 2021; 10: 18.
- 14) Gellermann W, Ermakov IV, Ermakova M, McClane RW, Zhao DY, Bernstein PS. In vivo resonant Raman measurement of macular carotenoid pigments in the young and the aging human retina. *J Opt Soc Am A.* 2002; 19: 1172-1186.
- 15) Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez S, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 235-240.
- 16) Obana A, Hiramitsu T, Gohto Y, Ohira A, Mizuno S, Hirano T, Bernstein PS, Fujii H, Iseki K, Tanito M, Hotta Y. Macular carotenoid levels of normal subjects and age-related maculopathy patients in a Japanese population. *Ophthalmol.* 2008; 115: 147-157.
- 17) Age-related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *AREDS Report 22. Arch.* 2007; 125: 1225-1232.
- 18) Age-Related Eye Disease Study 2 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; 309: 2005-2015.
- 19) 信田 幸大, 前田 泰宏, 曾根 智子, 衛藤 久美. 勤労者を対象とした栄養教育プログラムが野菜摂取行動に及ぼす効果. *栄養学雑誌.* 2020; 78: 210-222.
- 20) Hata TR, Scholz TA, Ermakov IV, McClane RW, Khachik F, Gellermann W, Pershing LK. Non-invasive raman spectroscopic detection of carotenoids in human skin. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 441-448.
- 21) Ermakov IV, Gellermann W. Dermal carotenoid measurements via pressure mediated reflection spectroscopy. *J Biophotonics.* 2012; 5: 559-570.
- 22) Obana A, Gohto Y, Gellermann W, Ermakov I, Sasano H, Seto T, Bernstein PS. Skin Carotenoid Index in a large Japanese population sample. *Sci Rep.* 2019; 9: 9318.
- 23) Obana A, Gohto Y, Nakazawa R, Moriyama T, Gellermann W, Bernstein PS. Effect of an antioxidant supplement containing high dose lutein and zeaxanthin on macular pigment and skin carotenoid levels. *Sci Rep.* 2020; 10: 10262.

著者紹介

尾花 明 (Akira Obana)

1983 年 大阪市立大学医学部卒業

1987 年 大阪市立大学大学院医学研究科外科系眼科学修了

1999 年 大阪市立大学医学部眼科助教授

2003 年 浜松医科大学光量子医学研究センター (現: 浜松医科大学光先端医学教育研究センター) 客員教授

2004 年 聖隷浜松病院眼科部長

2018 年 島根大学医学部眼科学講座臨床教授

2018 年 大阪市立大学医学部眼科客員教授

日本眼科学会専門医, 日本レーザー医学会理事, 日本光線力学会幹事