

独自のビルベリーエキス

技術に裏打ちされた  
標準化エキス

広範な臨床・薬理データが  
その効果を裏付け

副作用のない安全な製品

# ミルトセレクト®

■ **バクシニウム・ミルティルスL.** は、中欧および北欧の険しい荒野やヤブに自生する落葉性の小灌木である<sup>1-5</sup>。バクシニウムという名前の起源については、確かではないが、ラテン語のvice = cowまたはBaca = berryに由来している可能性がある。ミルティルスという名前は、myrtle(ギンバイカ)の果実と葉に似ていることに由来する<sup>3,4,6</sup>。バクシニウム・ミルティルスの果実はその栄養価が高いため主食と考えられていたが、今日では、主として貴重な珍味とされている。バクシニウム属は、世界中では**450種**もある<sup>7</sup>。V. ミルティルスの医薬品としての使用は、その果実が月経を促進するとしてその使用が推奨された中世の時代から立証されており、また、16世紀からは、植物に関するあらゆる主要論文に定期的に記述されている。

インデナが積極的に関与してきたビルベリーモノグラフは、現在、欧州薬局方、イタリア薬局方および米国薬局方に収載されている<sup>8-10</sup>。

各種化学分類に属する化合物の幾つかは、V. ミルティルスのベリー類から分離されており、それらの主要な成分である**アントシアニン(別名アントアノシド)**が有する薬理、臨床作用は学術文献で十分立証されている。**ミルトセレクト®** は、**熟した時期に収穫されたバクシニウム・ミルティルスL.**の新鮮な果実からのみ得られ、また、その生産には何ら化学的処理は施されていない。

## ビルベリー：長期継続の経緯

70年代の初めにインデナは、「ビルベリー25%乾燥エキス」と呼ばれる標準化エキスを開発した<sup>11</sup>。この規格は、好評で、世界的に認められ、ビルベリーエキスの標準品となった。インデナによるこの標準化ビルベリーエキスは、血管保護に対するその効果で広く臨床的に評価され、少なくとも25件の比較試験または二重盲験を含む50件を超える試験が実施されている。

過去10年間に、「ビルベリー25%」規格は、インデナによるビルベリーエキスの品質に適合しない製品に応用されていることが少なくないことが明らかとなった<sup>12-14</sup>。

こうした理由から、インデナは、改良された分析法を開発した。これは元々インデナがイタリア国内で最初に登録した医薬品用として使われていたものである<sup>15</sup>、その後市場用に公開された<sup>12</sup>。アントアノシド含量とビルベリーのプロフィールを正確に定量化するのにより適したこの方法は、現在、西欧諸国の大半の薬局方で標準基準となっている<sup>8-10</sup>。このHPLCをベースとした方法は、標準化ビルベリーエキスのアントシアニン含量を**36%アントシアニン**(グリコシル化合物)として定めている、この実値係数はUV分析による“旧”25%規格に相当する。



## 臨床使用

第二次世界大戦中に(バクシニウム・ミルティルスベリーから作った)ビルベリージャムを食べた英国空軍のパイロットの視力が改善されたと言えられる話からビルベリーの眼科領域への利用に対する関心が高まった。この話の真相はともかく、視力を改善する上でのアントシアニンの効果については、コンピュータ視野計測等の機器装置で立証済みであり、36%アントシアニンを含有する標準化ビルベリーエキス(ミルトセレクト®)が近視患者における網膜感受性の改善に重要な役割を果たしていることを示唆している<sup>16,17</sup>。更に、多くの薬理試験で、静脈学における微小血管障害に対する36%アントシアニンビルベリーエキスの効果が確認されている。また、静脈不全に伴う症状の治療における同エキスの効果についても何百人もの患者を用いて実施された無作為、二重盲プラセボ対照臨床試験で証明されている<sup>18-24</sup>。

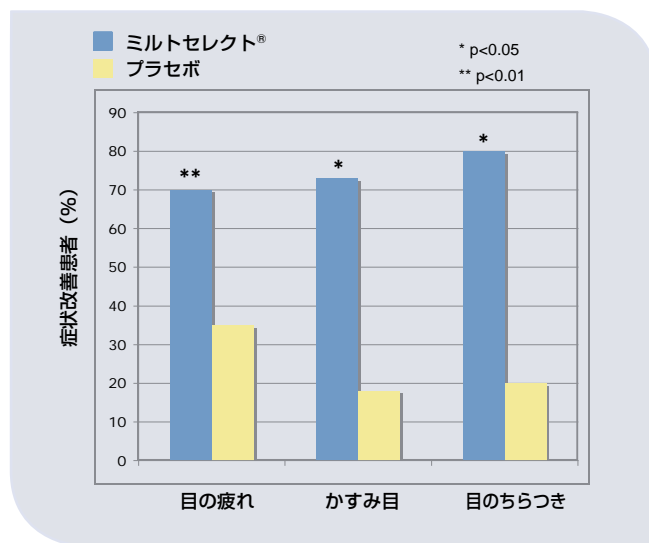
### 眼科領域でのミルトセレクト®に関する臨床研究

#### ■ ミルトセレクト® と視力疲労<sup>25</sup>

ミルトセレクト® 投与は、眼精疲労による視覚機能の回復に役立つ。ビルベリーエキス250 mgを28日間投与された患者20名についての二重盲、プラセボ対照交叉試験において、ちらつき、目のかすみ、視覚疲労といった自覚症状の改善がコンピュータオペレータで認められた。

このグラフは、視力疲労に伴う症状の改善を認めた患者の割合を示している。即ち、患者の70%が視覚疲労の減少を、73%が目のかすみの改善、そして、80%がちらつきの減少を報告している。その他改善を見た症状としては、流涙、目の痛み、頭痛または頭重感であった。

ビルベリーアントシアニンの投与後フリッカー(ちらつき)値は、有意に改善した。

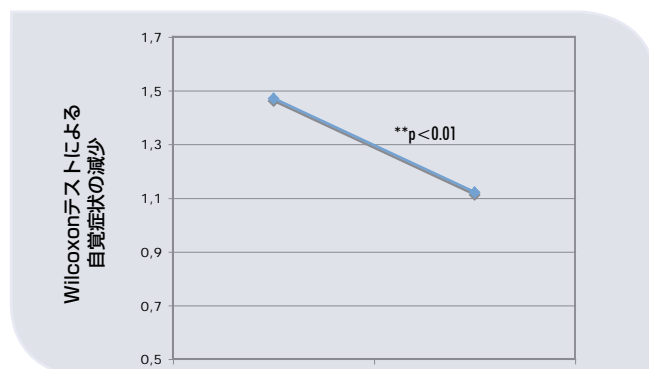


プラセボ群との比較における視力疲労に伴う諸症状の改善に対するミルトセレクト® の効果

#### ■ ミルトセレクト® と視力の回復<sup>26</sup>

更に、仮性近視の学童63名についての治験がミルトセレクト® 150 mg/日の投与量で8週間に渡って実施された。その結果、ミルトセレクト® の長期摂取は、学校教育において典型的な活動である読書やコンピュータ作業の負担に伴う目の調節機能の上昇に関連する目のトラブルの予防に役立つことが示唆された。

36%アントシアニンビルベリーエキスは、栄養供給を賦活化し、調節異常から軸性近視への移行を予防して、近視の初期段階における眼球組織内への血流を改善しうる。



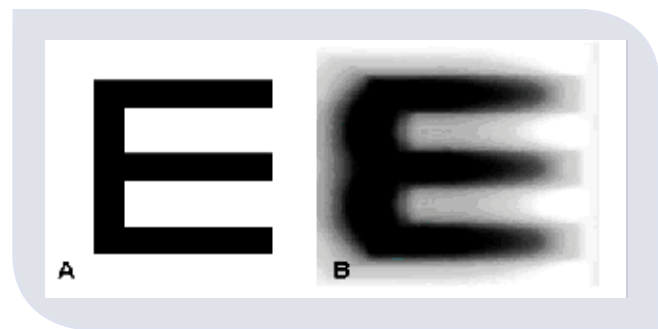
仮性近視の学童における視力回復に対するミルトセレクト® の効果

アントシアニンは、網膜ロドプシンの再合成を促進させ、調節とその筋肉負担に伴うフリーラジカルダメージを軽減させると報告されている<sup>27</sup>。



## ■ 糖尿病性網膜症におけるミルトセレクト® 28

糖尿病性網膜症は、失明の主要原因の一つであり、その発症率は糖尿病患者の加齢とともに急速に高まる。インデナのビルベリーエキスを用いた各種の治験が実施されており<sup>29-31</sup>、特に、ある多施設試験では、ミルトセレクト® は、投与量510 mg/日(170mg 3カプセル/日)で1年間、88名の患者に投与された。その結果、顕著なコントラスト感受性の改善、更には、視力と黄斑浮腫の安定が認められた。従って、ミルトセレクト® による治療は、非増殖性糖尿病患者での視覚クオリティーと満足度の改善に繋がった。



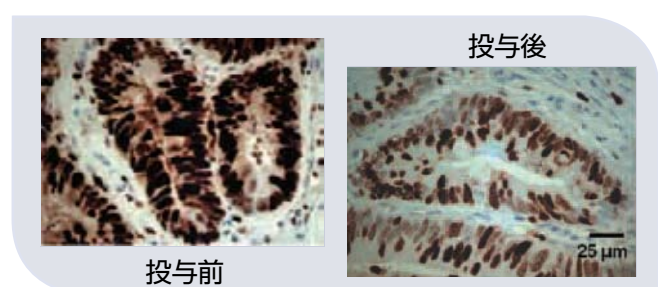
異なるコントラスト感受性を有する画像の比較

A: 高コントラスト感受性の画像、B: 低コントラスト感受性の画像

## 化学予防におけるミルトセレクト® に関する臨床試験

### ■ 化学予防におけるミルトセレクト® 32

ビルベリーアントシアニンは、げっ歯類モデルで、結腸直腸ガン化学予防特性を示す<sup>33</sup>。これらのデータに基づいて、結腸直腸ガン化学予防を目的としたミルトセレクト® に関する臨床試験が原発腫瘍または肝転移の切除を受ける予定の25名の結腸直腸患者で実施された。患者は、術前に7日間、一日当たり1.4 g、2.4 gないし5.6 gのミルトセレクト® 投与を受けた。その結果、腫瘍組織では、増殖は、治療介入前値と比較して、7%減少した。アントシアニンの尿、血液、標的組織レベルも測定され、結果は、げっ歯類モデルで検出されたレベルと同じであった<sup>34</sup>。



36%アントシアニンビルベリーエキス1.4g投与前後にけるKi-67染色後の代表的患者から採取した結腸直腸腫瘍組織の免疫組織図

## ビルベリーエキスと暗視能力

60年代にビルベリーエキスは、視覚機能障害に関連する各種症状について広く調査されている。同エキスは、単独ないしベータカロテンとビタミンEとの併用で健常な視覚障害患者に投与された場合、**暗視能力の有意な改善、暗闇に対する急速な順応性**とフラッシュ暴露後における視力の早い回復が得られた<sup>35-39</sup>。航空管制官、パイロット、および車やトラック運転者で行った治験では、ビルベリーアントシアニン含有エキスは、暗視能力と暗闇への適応性を改善させた。光を落とした状態で実施した臨床試験(1964年~2001年)

に関する臨床総説が最近刊行されたが<sup>43</sup>、その幾つかのファクターでのマイナスの成績が混乱を招いた。即ち、異なった植物化学組成の各種製品が分析対象となった治験では用いられており、投与されたアントシアニンの量にもかなりバラツキがあり、また、マイナスの成績は、一般的には最低用量と関連していた。これらの検討は、**ビルベリーエキスを標準化**することと、それらを**臨床的に有効な投与量**で使用することの妥当性にスポットを当てている<sup>40-42</sup>。

## 薬物動態学

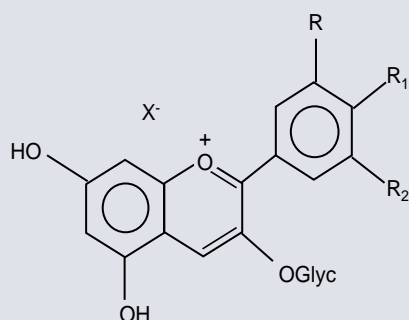
ラットにおいて400mg/kgの単回経口投与後に<sup>44</sup>、36%アントシアニンビルベリーエキスは、急速に胃腸管から吸収され、15分以内にCmax値、血漿中2.5 mcg/mLアントシアニンに達した。アントシアニンは、2時間以内に血液循環から消失し、アントシアニンが持つ血管保護作用と関連の深い特性である内皮細胞膜に対する特異親和性により高度に血管化された組織内で急速な分布を受けた。ビルベリーアントシアニンは24時間後に主として胆汁から排泄された。また、同様の成績がアントシアニンを用いたヒト薬物動

態試験で認められ、アントシアニンは摂取5時間後に門脈血内で検出され、8時間後は、検出レベル内であった<sup>32</sup>。36%アントシアニンビルベリーエキス(200mg/kg)の腹腔内単回投与後、アントシアニンは、ラットにおいて腎臓、皮膚、肝臓および心臓でそれぞれ検出され、他方、ヒト家族性腺腫様ポリープをモデル化したマウスを用いた他の試験では、ミルトセレクト® 経口投与後、アントシアニンは、8.1 ng/mLの濃度で腸粘膜内で検出された<sup>33</sup>。

## 化学的プロフィール

ミルトセレクト® は、36%アントシアニン含有する標準化ビルベリーエキスであり、当該エキスの「**指紋**」を意味する非常に**特異的で、均一なHPLCプロフィール**を特徴とする。ミルトセレクト® は、7月～9月の熟した時期に収穫されたビルベリー(バクシニウム・ミルティルスL)の新鮮な果実からのみ得られる。

### アントシアニンとアントシアニン



フラビリウムカチオン、アントシアニン基本構造

ミルトセレクト® の持つ様々な**生物学的特性**を占める主な主成分は、**アントシアニン**(アントアノシド)である。

元々ヤグルマソウの色(ギリシャ語の花を意味する anthos、青を意味する kuanos から由来する)の基となる物質を指定するために作られた造語であるアントシアニンという用語は、大半の花と果実の赤、ピンク、薄紫、紫、青および赤紫の基である水溶性色素の一分類を指している<sup>46</sup>。アントシアニンは、本来は**グリコシド**であり、それらのアグリコン(アントシアニン)は、2-フェノールベンゾピリリウムカチオン(更に一般的には、**フラビリウムカチオン**と呼ばれる)に由来する。この名称は、アントシアニンも属している天然の物質の一分類である**フラボノイド**との密接な関係を強調している。

ビルベリー**アントシアニン**は、5種のアントシアニン(シアニン、デルフィニン、マルビジン、ペオニン、ペチュニン)の**3-O-グルコシド**、ガラクトシドおよびアラビノシドである。

アントシアニンは、ミルトセレクト® の微量成分(≤1%)であり、糖成分を持たないアントシアニンである。アントシアニンは、エキスの誤った製造および・または保存によるアントシアニンの分解産物と考えるべきである。

主要V.ミルティルスアントシアニン			
アントシアニン	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
シアニン3-O-グルコシド	OH	OH	H
デルフィニン3-O-グルコシド	OH	OH	OH
マルビジン3-O-グルコシド	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
ペオニン3-O-グルコシド	OCH <sub>3</sub>	OH	H
ペチュニン3-O-グルコシド	OH	OH	OCH <sub>3</sub>

ミルトセレクト® の規格	
HPLC法による総アントシアニン類(アントアノシド類)含量	≥ 36.0%
分光光度法によるアントシアニンとしてのアントアノシド含量	≥ 25.0%
HPLC法によるフリーアントシアニン含量	≤ 1.0%

新たな**高速液体クロマトグラフィー法**が開発され、ビルベリーエキスと製品に含まれるアントシアニンとアントシアニンの同定と定量が実証された<sup>12</sup>。

定量化の手順にはシアニン3-O-グルコシドが外部標準として使用され、各個別のアントシアニンの含量は、重量修正係数を用いて評価された。

当該分析法は、**再現性に優れ**、また、特異性が高いため、ビルベリーエキスの製造と植物化学パターンの評価に用いられる植物原料の一義的同定に適しており、製品の高度な**不変性**と**品質**を確保させる。

この革新的な分析法は信頼性がこのように高いため、欧州、イタリアおよび米国薬局方において、ビルベリーの公定法となっている<sup>8-10</sup>。

## 薬理学

ビルベリーの果実のうち最も特徴的な化合物は、アントシアニン部類およびプロアントシアニン部類に属する色彩に富んだポリフェノール類である。これらの化合物の薬理学的特性は、今日、確立されており、主として、しかし全くそのみと言う訳ではないが、それらの持つ強力な抗酸化作用と関連がある。この特性は、少なくともこれら化合物について報告されている抗炎症作用、血管作動作用、脂質低下作用、血糖降下作用および化学予防作用に有意に寄与している。これまで大部分のヒト臨床試験は、ほんの限られた潜在用途に焦点を当て(各種の血管障害、網膜疾患および消化管の潰瘍)、また細胞モデルおよび動物モデルで得られた結果を確認している。

### ■ 抗酸化保護

多くの研究がビルベリーアントシアニンは、スーパーオキシドアニオンやその他の活性酸素種<sup>49</sup>のような**フリーラジカルの強力なスカベンジャー**であると報告している<sup>47,48</sup>。

最近の動物試験でもミルトセレクト<sup>®</sup>が臭素酸カリウム誘発によるダメージから腎臓を保護することができることを明らかにしている。KBrO<sub>3</sub>は、飲料水のオゾンベースとした精製過程で発生する副産物として形成される環境汚染物質である。KBrO<sub>3</sub>は、腎臓組織内において、有害な変性過程を誘発するフリーラジカルを形成し、また、ミルトセレクト<sup>®</sup>の保護特性は、**腎臓組織の改善された抗酸化能**の結果である。

フリーラジカルを捕捉し、更に、脂質過酸化反応を防ぐことにより、ミルトセレクト<sup>®</sup>は、マウスでの酸化ストレス誘発による**肝臓のダメージ**を軽減している<sup>51</sup>。マウスエンドトキシシン誘発**ブドウ膜炎**(EIU)<sup>52</sup>を対象とする最近の研究では、ミルトセレクト<sup>®</sup>は、眼球中の一酸化窒素濃度とマロンジアルデヒド濃度を低下させ、眼球中の酸素ラジカル吸収能(ORAC)、グルタチオン、ビタミンC、スーパーオキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性を増大させることが示されている。さらに、ミルトセレクト<sup>®</sup>は、銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ、マンガンスーパーオキシドジスムターゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼmRNAの発現量を増大させ、このことから、ミルトセレクト<sup>®</sup>は、抗酸化物質の濃度を増大させることにより、EIUでの炎症誘発性酸化ストレスを減弱している可能性のあることが示された。

## 結語

ビルベリーアントシアニンの薬理学的作用を評価する多くの研究がなされ、36%アントシアニンビルベリーエキスであるミルトセレクト<sup>®</sup>の持つ効果を明らかにした。

- 毛細血管抵抗性の強化
- 異常な血管透過性の減少
- 血管レベルで抗酸化作用の発揮
- 細動脈血管運動の改善
- 化学予防作用の発揮
- 抗炎症作用の発揮

### ■ 血管保護

ビルベリーアントシアニンの血管保護作用は、**ムコ多糖体生合成に対する刺激作用**<sup>53</sup>、タンパク分解酵素の抑制<sup>54</sup>、コラーゲン代謝との相互作用等<sup>55</sup>、幾つかの機序を用いて**毛細血管透過性を減少**させ、また、毛細血管抵抗性を高めるその能力に関係している。多糖体産生に対する刺激はこの血管保護作用にとって決定的に重要な意味を持つ。何故なら、血管周囲組織の生理機能においてムコ多糖体は、重要な役割を果たすからである。

### ■ 細動脈血管運動に対する作用

間質液形成の基礎にある機序を調節する微小血管ネットワークにあって細動脈血管運動は、細動脈直径の律動的変動である。Colantuoniらは<sup>56</sup>、頬袋細動脈における血管運動の誘発および骨格筋細動脈ネットワーク内での血管運動頻度の増加という異なった2種の実験モデルにおいて、細動脈血管運動に対する36%アントシアニンビルベリー標準化エキスの作用を検討した。これらの結果は、ビルベリーエキスが微小血管ネットワークへの血流の再分散に対し、その全面作用を通じて間質液の形成を防止または制御しうることを示している。

### ■ 化学予防

ビルベリーアントシアニンの化学予防特性に関する最近の研究では<sup>53</sup>、ミルトセレクト<sup>®</sup>が用量依存的に、げっ歯類において腸腺腫の増殖を減少させることを明らかにしている。こうした作用は、血漿中で認められた全身濃度は極めて低かったのとは全く対照的に標的臓器内での濃度は高く、このアントシアニンの高濃度が関係していた。最近、可能性のある作用機序として提案されている考え方は<sup>57</sup>、発ガン性と腫瘍増殖において決定的な役割を果たすと考えられている幾つかのチロシンキナーゼとアントシアニンの相互作用に基づいている。ミルトセレクト<sup>®</sup>は、広範なチロシンキナーゼ抑制作用を示し、化学予防作用を潜在的に有していることを示唆している。

### ■ 炎症

マイクロアレイベースの遺伝子発現に関するごく最近の研究は<sup>58</sup>、炎症モデルで、ミルトセレクトアントシアニンは、多くの前炎症遺伝子の発現レベルを弱め、同時に、抗炎症遺伝子レベルを回復させえたことを示している。こうした観察結果は、ビルベリーアントシアニンの抗炎症作用の論理的根拠となる。

ミルトセレクト<sup>®</sup>に関してこれまで調べられた主な適用分野は、血管病変(慢性静脈不全)および眼科領域(網膜レベルでの目の保護)であるが、しかし、動物モデルおよび予備的臨床試験の結果は、記憶の改善<sup>59</sup>、心臓血管系の健康<sup>60-61</sup>、メタボリック症候群および肥満<sup>62</sup>を含むアントシアニンの幅広い臨床プロフィールを示唆している。

# 引用文献

1. Tutin T.G. Diapensiaceae to Myoporaceae, *Flora Europaea* Vol. 3, Cambridge University Press, Cambridge, **1972**, pp 12-13.
2. Hutchinson J. *British Wild Flowers* Vol. 1, David and Charles, Newton Abbot, **1972**, p 226.
3. Benigni R. *Piante Medicinali - Chimica, farmacologia e terapia* Vol. II, Inverni della Befra, Milano, **1962**, pp 951-958.
4. Hegi G. *Illustrierte Flora von Mittel Europa* Band 5/3 Teil, C. Hanser Verlag, München, **1927** (Reprint 1966), pp 1667-1681.
5. Upton R. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium - Bilberry Fruit* **2001**.
6. Grieve M. *A Modern Herbal* Vol.I, Hafner Publishing Co., New York and London, **1967**, pp 99-100.
7. Mabberly D.J. *The Plant-Book* II Ed., Cambridge University Press, **1997**.
8. *European Pharmacopoeia* 6th Ed. Suppl. 6.2 Fresh bilberry Fruit Dry Extract Refined and Standardised, 3745-3747.
9. FU Mirtillo Nero Estratto Secco Purificato e Titolato XI Ed. Suppl. 1, **2005**, 1469-1472.
10. USP 31-NF 26 - Second Supplement Powdered Bilberry Extract (Identification and Assay).
11. Morazzoni P. Vaccinium myrtillus L. *Fitoterapia* **1996**, 67, 3-29.
12. Cassinese C. New liquid chromatography method with ultraviolet detection for analysis of anthocyanins and anthocyanidins in Vaccinium myrtillus fruit dry extracts and commercial preparations. *J. AOAC Int.* **2007**, 90 (4), 911-919.
13. Artaria C. Different brands of bilberry extract - A comparison of selected components. *NUTRAfoods* **2007**, 6 (4), 13-18.
14. Penman K.G. Bilberry adulteration using the food dye amaranth. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54 (19), 7378-7382.
15. Baj E. Qualitative and quantitative evaluation of Vaccinium myrtillus anthocyanins by HPLC and HPLC. *J. Chromatogr.* **1983**, 279, 365-372.
16. Virno M. Antocianosidi di mirtillo e permeabilità dei vasi del corpo ciliare. *Boll. Ocul.* **1986**, 65, 789-795.
17. Gandolfo E. Monitoraggio perimetrico di soggetti miopi in trattamento farmacologico a lungo termine con un'associazione tra antocianosidi e vitamine. *Boll. Ocul.* **1990**, 69 (1), 57-71.
18. Ghiringhelli C. Attività capillarotropica di antocianosidi ad alto dosaggio. *Minerva Cardioangiol.* **1978**, 26 (4), 255-276.
19. Tori A. Gli antocianosidi da Vaccinium Myrtillus nella cura delle flebopatie da stasi degli arti inferiori. *Gaz. Med. It.* **1980**, 139, 217-224.
20. Berta V. Esperienza clinica sull'uso degli antocianosidi del mirtillo (Tegens 160) nell'insufficienza venosa degli arti inferiori. *Fitoterapia* **1988**, 59 (Suppl 1), 27-31.
21. Grismondi G.L. Contributo al trattamento delle flebopatie da stasi in gravidanza. *Minerva Ginecol.* **1980**, 32, 1-10.
22. Corsi C. Contributo allo studio dell'attività degli antocianosidi sul microcircolo: valutazioni flussometriche nell'insufficienza venosa cronica. *Fitoterapia* **1985**, 56 (Suppl 1), 23-31.
23. Gatta L. Gli antocianosidi del mirtillo nel trattamento della stasi venosa: studio clinico controllato su sessanta pazienti. *Fitoterapia* **1998**, 49 (Suppl 1), 19-26.
24. Signorini G.P. Ruolo delle moderne tecnologie strumentali angiologiche della diagnostica non invasiva delle angio-flebopatie periferiche, Parte I-II. *Fitoterapia* **1983**, 54 (Suppl 5), 3-30.
25. Kajimoto O. Clinical Evaluation of the Oral Administration of Vaccinium Myrtillus Anthocyanosides (MMA) in Mental Fatigue and Asthenopia. *Scientific Report Collection* **1998**, 19, 143-150.\*
26. Kajimoto S. Recovery effect of VMA intake on visual acuity of pseudomyopia in primary school students. *J. New Rem. Clin.* **2000**, 49, 72-79.
27. Tirupula K.C. pH-dependent interaction of rhodopsin with cyanidin-3-glucoside. 2. Functional aspects. *Photochem. Photobiol.* **2009**, 85 (2), 463-470.
28. Kim E.S. Clinical evaluation of patients with nonproliferative diabetic retinopathy following medication of anthocyanoside: multicenter study. *J. Korean Ophthal. Soc.* **2008** 49 (10), 1629-1633.
29. Orsucci P.L. Trattamento della retinopatia diabetica con antocianosidi. Indagine preliminare. *Clin Ocul.* **1983**, 5, 377-381.
30. Perossini M. Studio clinico sull'impiego degli antocianosidi del mirtillo (Tegens) nel trattamento delle microangiopatie retiniche di tipo diabetico ed ipertensivo. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1987**, 113 (12), 1173-1190.
31. Repposi P. Influenza degli antocianosidi sulle malattie vasali da alterata permeabilità. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1987**, 113 (4), 357-361.
32. Thomasset S. Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev. Res. (Phila Pa)* **2009**, 2 (7), 625-633.
33. Cooke D. Effect of cyanidin-3-glucoside and an anthocyanin mixture from bilberry on adenoma development in the ApcMin mouse model of intestinal carcinogenesis-Relationship with tissue anthocyanin levels. *Int. J. Cancer* **2006**, 119 (9), 2213-2220.
34. Jayle G.E. Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal. *Therapie* **1964**, 19, 171-185.
35. Jayle G.E. Study on activity of anthocyanosides extracted from Vaccinium myrtillus on night vision. *Ann. Ocul. (Paris)* **1965**, 556-562.
36. Fiorini G. Modificazioni perimetriche ed adattometriche dopo indigestione di mirtillo associata a betacarotene. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1965**, 91, 371-386.
37. Urso G. Azione degli antocianosidi del Vaccinium Myrtillus associati a betacarotene sulla sensibilità luminosa. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1967**, 93, 931-938.
38. Zavarise G. Sull'effetto del trattamento prolungato con antocianosidi sul senso luminoso. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1968**, 94, 209-214.
39. Belleoud L. Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne des contrôleurs d'approche d'aerodrome. *Rev. Med. Aero. Spat.* **1966**, 5, 3-7.
40. Belleoud L. Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne du personnel navigant. *Rev. Med. Aero. Spat.* **1967**, 6 (5), 1-6.
41. Rouher F. Peut-on améliorer la vision nocturne des conducteurs automobiles?. *Ann. Med. Accidents Traffic*, **1965**, (3-4).
42. Forte R. Phytotherapy in ophthalmology: considerations on the effects of dynamised myrtillus on retina evaluated with low luminance visual acuity. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1996**, 122, 325-333.
43. Canter P.H. Anthocyanosides of Vaccinium myrtillus (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv. Ophthalmol.* **2004**, 49 (1), 38-50.
44. Morazzoni P. Vaccinium myrtillus anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneim.-Forsch.* **1991** 41(2), 128-131.
45. Lietti A. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. II. Aspects of anthocyanins pharmacokinetics in the rat. *Arzneim.-Forsch.* **1976**, 26 (5), 832-835.
46. Yoshida K. Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26 (7), 884-915.
47. Salvyre R. *Flavonoids and Bioflavonoids* **1981**, L. H. Wagner (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1982, pp 437-442.
48. Acquaviva R. Cyanidin and cyanidin 3-O-beta-D-glucoside as DNA cleavage protectors and antioxidants. *Cell Biol. Toxicol.* **2003**, 19 (4), 243-252.
49. Ichihayagi T. Kinetic comparisons of anthocyanin reactivities towards 2,2'-azobis(2-amidinopropane) (AAPH) radicals, hydrogen peroxide and tert-butylhydroperoxide by capillary zone electrophoresis. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2004**, 52 (4), 434-438.
50. Bao L. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract on KBrO<sub>3</sub>-induced kidney damage in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (2), 420-425.
51. Bao L. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract on restraint stress-induced liver damage in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (17), 7803-7807.
52. Yao N. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract against Endotoxin-induced uveitis in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2010** [ahead of print]
53. Mian E. Antocianosidi e parete dei microvasi nuovi aspetti sul modo d'azione dell'effetto protettivo nelle sindromi da abnorme fragilità capillare. *Minerva Med.* **1977**, 68 (52), 3565-3581.
54. Jonadet M. Anthocyanosides extracted from Vitis vinifera, Vaccinium myrtillus and Pinus maritimus. I. Elastase-inhibiting activities in vitro. II. Compared angioprotective activities in vivo. *J Pharm Belg.* **1983**, 38 (1), 41-46.
55. Robert A. M. Action of anthocyanosides on the permeability of the blood-brain barrier. *Frontiers of Matrix Biology*; Vol. 7, L. Robert Ed., Karger, Basel, **1979**, pp 336-349.
56. Colantuoni A. Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzneim. Forsch.* **1991**, 41 (II), 905.
57. Teller N. Suppression of the kinase activity of receptor tyrosine kinases by anthocyanin-rich mixtures extracted from bilberries and grapes. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57 (8), 3094-3101.
58. Chen J. Expression profiling of genes targeted by bilberry (Vaccinium myrtillus) in macrophages through DNA microarray. *Nutrition and Cancer* **2008**, 60 (1), 43-50.
59. Krikorian R. Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J. Agric. Food Chem.* **2010** Jan 4 - ahead of print.
60. Karlsen A. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J. Nutr.* **2007**, 137, 1951-1954.
61. Mink, P. J. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, 85, 895-909.
62. Tsuda T. Regulation of adipocyte function by anthocyanins; possibility of preventing the metabolic syndrome. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (3), 642-646.

**mirtoselect**<sup>®</sup>  
an  **indena** product

本文書の内容は、我々の得た情報、公表された出版物、文献および一般的な科学データから集められたもので、現時点で我々が提供できる最高の知識ですが、あくまでも参考資料としての利用を目的としております。インデナ社は製品の最終的な使用になんらの責任を負いません。特に各国及び各地域の法律・規制の順守については最終製品のメーカーの責任となります。

 **indena**<sup>®</sup>

**インデナジャパン株式会社**

東京都千代田区大手町1丁目8番1号  
KDDI大手町ビル21F 〒100-0004  
TEL:03(3243)9924 FAX:03(3243)9925

[www.indena.com](http://www.indena.com)