

mirtoselect®

an  indena product

独自のビルベリーエキス

技術に裏打ちされた
標準化工キス広範な臨床・薬理データが
その効果を裏付け

Mirtoselect®

ミルトセレクト®

■ バクシニウム・ミルティルスL. (Vaccinium myrtillus 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¹⁻⁵。Vacciniumという名の起源については定かではないが、ラテン語のvacca (牝牛) またはbacca (ベリー) に由来する可能性がある。一方、myrtillusという名称はこれがmyrtle (ギンバイカ) の果実と葉に似ていることに由来する^{3,4,6}。バクシニウム属の植物**450種**⁷の中で、バクシニウム・ミルティルスは医薬品として伝統的に使用されていることが中世の頃から記録されており、当時、その果実は月経を促すために推奨されていた。16世紀以降、この植物は薬草に関する全ての主要な論文に系統的に記述されている。化学分類を異にする何種類かの成分がバクシニウム・ミルティルスのベリー類から分離されており、特に**アントシアニン類 (別名アントシアノシド類)** は広く学術論文に記録がある。

アントシアニン類は数多くの食物で天然に見出される。赤ワイン、各種シリアル、および一部の葉菜と根菜 (ナス、キャベツ、豆類、玉ねぎ、ラディッシュ) に見出されるが、ビルベリーのような有色果実に最も豊富に含まれている⁸。1日の正確な摂取量は算定が困難であるものの、アントシアニン類の摂取量を推定するいくつかの試みが欧州⁹⁻¹³、米国¹⁴、豪州¹⁵および日本¹⁶の人々について行われてきた。最も新しい欧州での試験⁹で総アントシアニン類の平均摂取量の範

囲は19.83~64.88 (SE 1.86) mg/日であったが、これよりはるかに低い値が米国、豪州および日本で報告されており、アントシアニン類の摂取量は米国で3.1mg/日¹⁴、豪州で2.9 mg/日¹⁵、日本で11.3 mg/日¹⁶と算定されている。70年代初頭にインデナ社は標準化ビルベリーエキスを開発し、血管の健康維持におけるその効果が広く臨床試験で評価されており、少なくとも25件の対照比較試験または二重盲検試験を含む50件以上の試験でポジティブな結果が示されてきた¹⁷。

ビルベリー： 革新と伝統の結合

UV分析によるアントシアニン類の含有量をさす当初の実値係数「ビルベリー25%」は、ビルベリーエキスの世界的に認知された標準となった。この10年間に「ビルベリー25%」の規格はインデナ社製ビルベリーエキスの品質に適合しない製品に適用されてきた¹⁸⁻²⁰。こうした理由から、インデナ社はビルベリーのアントシアニン類とアントシアニン類を同定し、定量するための特異的で確かな分析手法を開発した。これは当初インデナ社がイタリア国内で最初に登録した製品の出荷判定用に使用されたものであるが、その後、市場用に公開された¹⁸。このHPLCに基づく方法は、標準化ビルベリーエキスのアントシアニン類含有量を**36%アントシアニン類** (グリコシキル化合物) と規定しており、この実値係数は、アントシアニン類 (アグリコン類) に基づくUV分析による「旧」25%の規格に対応する。

この方法はアントシアノシド類の含有量を正確に定量し、ビルベリーのプロファイルを示す上でより適切であり、今日では欧米諸国の大部分の薬局方で標準的検査法となっている²¹⁻²⁴。

この文書は世界各国で配布されているため、自国に当てはまらない記述や製品分類が含まれて可能性があります。記述されている効能効果は成分に関するものに限られており、最終製品については述べていないため、EC規則n.1924/2006に適合しない可能性があります。いずれかの成分を含む最終製品のマーケティング担当者は当該製品の発送先および当該最終製品について謳われる効能効果が合法的であり、当該製品が販売される当該国 (または国々) の全ての適用法規則に確実に適合するようにする責任を負います。

主な臨床使用

アントシアニン類が豊富なビルベリーエキスは様々な健康状態に対してプラスの影響をもたらすことが研究で示されている。おそらく最も知られている一般の人々に対する作用は、第二次世界大戦の際にビルベリージャム（バクシニウム・ミルティルスベリーが材料）の摂取により、夜間戦闘における英国空軍パイロットの視力が向上したと伝えられている話である。

この話の真相は定かではないが、視力の改善におけるアントシアニン類の効果はコンピュータ制御視野計測のような器械技術により妥当性が確認されており、36%アントシアニン類を含む標準化ビルベリーエキス（ミルトセレクト®）は網膜感度の向上に重要な役割を果たしうることが示唆されている^{25,26}。

目の領域の作用の説明となるようなその他の作用について深く研究が行われてきた。数多くの薬理試験でまず36%アントシアニンビルベリーエキスがもつ微小血管の健康維持および静脈の脆弱性に対する効果が確認され、さらに静脈に関連する症状の治療におけるその効果が、何百人もの患者に対して実施された複数のランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験で確認されている²⁷⁻³³。

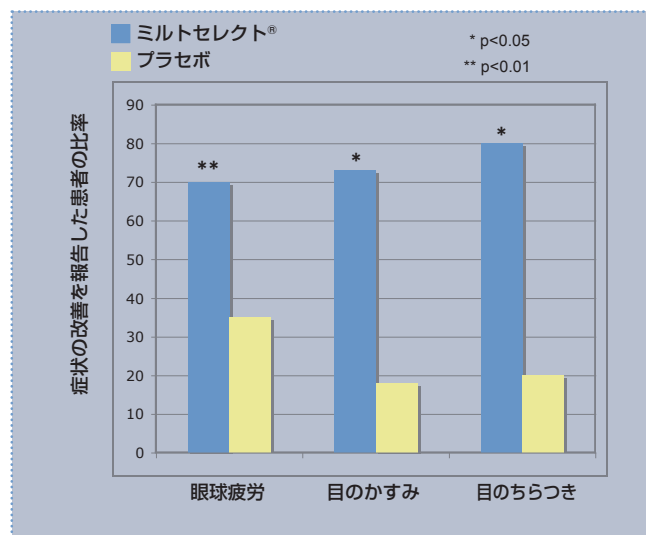
さらに、ビルベリーのアントシアニン類は健康的な血糖値レベルをサポートし、また炎症や酸化ストレスに付随する合併症に対する代替的食餌戦略として台頭しつつある³⁴。

眼科領域におけるミルトセレクト®に関する臨床研究

■ ミルトセレクト® と眼の疲れ

ミルトセレクト® は眼の疲れに対して正常な視覚機能をサポートする助けとなることが示されてきた。患者20名に対する1件の交差二重盲検プラセボ対照試験において³⁵、ミルトセレクト® 250mgの毎日4週間の投与で自覚的症状の改善が、例えば、ちらつき、（被験者の80%）、目のかすみ（被験者の73%）および眼球疲労（被験者の70%）の発生にコンピュータオペレーターで見られたことが示された。その他に改善をみた症状は流涙および頭重感であった。

ビルベリーアントシアニン類の投与後、フリッカー（ちらつき）値は有意に改善し、眼精疲労の全般的改善が立証されたと言えよう。

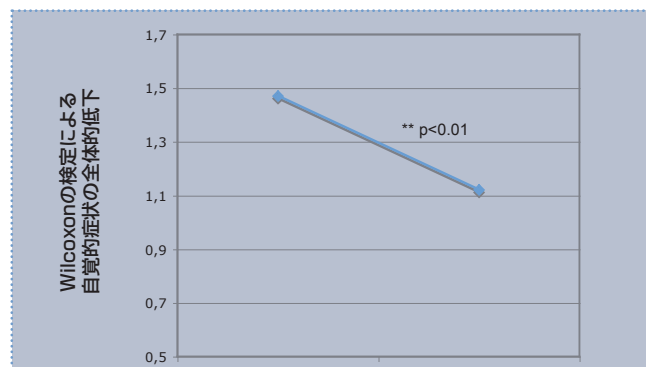


眼の疲れに付随する症状の改善におけるミルトセレクト®の効果（プラセボ群との比較）

■ ミルトセレクト® と正常視力

ミルトセレクト® の長期摂取は視力の著明な変化を伴った。ミルトセレクト® 150 mg/日の投与量で8週間に亘る治験が学童63名に実施された³⁶。このことはミルトセレクト® が、学校教育の典型的活動である長時間の読書やコンピュータ作業に伴う目の遠近調節の増大に関して目の健康をサポートする強力なツールとなりうることを示唆している。

ミルトセレクト® 中のアントシアニン類は微小血管への親和性があり、眼球組織内の血流を改善し栄養補給を賦活化することが示されてきた。



仮性近視の学童におけるミルトセレクト® の視力回復効果

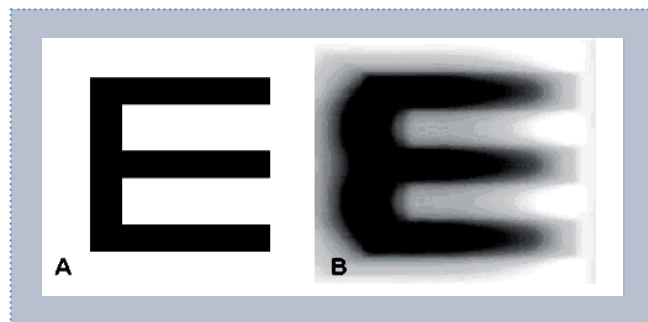
アントシアニン類は網膜のロドプシンの正常な合成を維持し、遠近調節とその筋肉負荷に付随するフリーラジカルの影響を軽減する助けとなることが報告されている³⁷。

■ 正常な視覚機能のサポートにおけるミルトセレクト®

数件の臨床試験がインデナ社のビルベリーエキスで実施された³⁸⁻⁴¹。特に、ある多施設試験で³⁸、ミルトセレクト® が投与量 510mg/日（170 mg 3カプセル/日）で1年間に患者88名に投与された。その結果、コントラスト感度の著明な改善および視力の安定が認められ、視覚のクオリティ改善につながった³⁸。

さらに患者132名におけるミルトセレクト® の長期投与（6～53か月、120 mg/日を60 mg、2カプセルで分服）の結果⁴²、当初の状態と比べて最良矯正視力（logMARで測定）および視野（Humphrey視野検査）に一定の改善がもたらされた。

さらに、最良矯正視力の改善は対照群（97例）およびイチョウ（Ginkgo biloba）（103例）投与群と比べて統計的に有意であったが、視野の拡大はイチョウ投与群との比較で統計的に有意な改善に達しなかった。



コントラストの違いによる画像の比較
A: 高コントラスト感度の画像 B: 低コントラスト感度の画像

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に関する様々な条件について広く調査されている。

このエキスは単独もしくはベータカロチンおよびビタミンEとの併用で健常な患者に投与したとき、**暗視能力、暗闇に対する迅速な順応性に著明な改善**をもたらし、またフラッシュライトを浴びた後の視力のすばやい回復をもたらした⁴³⁻⁴⁷。

航空管制官、パイロット、および車やトラックの運転者で行った試験では、ビルベリーアントシアニン類含有エキスは、暗視能力および暗闇への順応性を改善できることが示された⁴⁸⁻⁵¹。

薄明りの状態における既存の臨床試験（1964～2001年）のクリティカルレビューが近年発表されたが⁵²、そのネガティブな結果は以下に挙げるいくつかの因子により交絡している。すなわち異なる植物化学物質成分をもつ異なる製品が分析対象となった試験間で使用されていた、投与されたアントシアニン量に試験間でかなりのばらつきがあった、そしてネガティブな結果は総体的に見て最小の投与量と結びついていた。これらの検討材料は**ビルベリーエキスの標準化**およびこれらを**臨床上有効量**で使用することが妥当であることを強調している。

薬物動態

ラットに400mg/kgの単回経口投与後⁵³、インデナ社の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C_{max}値、すなわち血漿中アントシアニン値2.5µg/mLに達した。アントシアニン類は、2時間以内に血液循環から消失し、アントシアニン類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的親和性により、高度に血管化された組織内で急速に分布した。ビルベリーアントシアニン類は24時間後に主として胆汁を通じて排泄される。同様の結果がアントシアニン類を用いたヒト薬物動態試験でも認められ、アントシアニン類は摂取から5時間後に門脈血内で検出されたが、8時間後には検出レ

ベルに達しなかった⁵⁴。一方、胃はヒトにおけるミルトセレクト® アントシアニン類の主な吸収部位であることが報告されている⁵⁵。36%アントシアニンビルベリーエキスの腹膜内単回投与（200mg/kg）の後、アントシアニン類はラットの腎臓、皮膚、肝臓、および心臓でそれぞれ検出され⁵⁶、一方、ヒト家族性線種様ポリープをモデル化したマウスを用いた別の試験で、アントシアニン類はミルトセレクト® の経口投与後、腸粘膜内に8.1 ng/mLの濃度で検出された⁵⁷。

化学的プロフィール

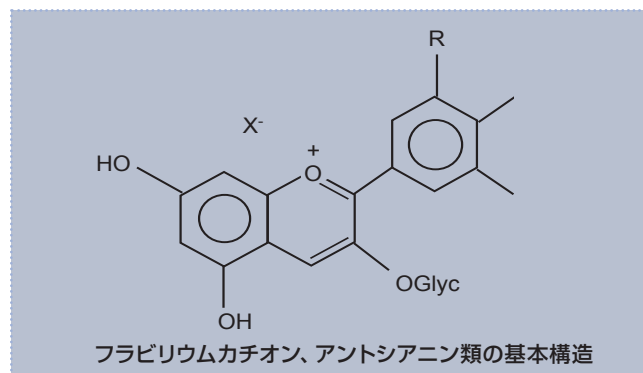
ミルトセレクト® は36%アントシアニン類を含有する標準化ビルベリーエキスであり、当該エキスの「指紋」を表すきわめて**特異的かつ均一なHPLCプロフィール**を特徴とする。ミルトセレクト® は7月から9月にかけての成熟期に収穫されたビルベリー（バクシニウム・ミルティルスL）の生果実からしか得られない。

アントシアニン類とアントシアニジン類

アントシアニン類（アントシアノシド類）⁵⁸、すなわちベリーの濃紺色の元である水溶性色素はミルトセレクト® の数多くの**生物学的特性**の主な活性成分である。

アントシアニン類は、本来は**グリコシド類**として発生し、そのアグリコン類、すなわちアントシアニジン類は2-フェノールベンゾピリリウムカチオン、もっと一般的な別称である**フラビリウムカチオン**に由来する。この名称は、アントシアニン類も所属する天然産物の分類クラスの一つである**フラボノイド**と密接な関係があることを強調している。ビルベリー**アントシアニン類**は5種のアントシアニジン類（シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、ペオニジン、ペチュニジン）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。

アントシアニジン類は糖成分を含まないアントシアニン類で、ミルトセレクト® の微量成分（≤1%）であり、アントシアニン類の分解産物と考えるべきである。アントシアニジン類は当該エキスの不適当な製造や保存の診断手段となる。



V. ミルティルスの主要なアントシアニン類

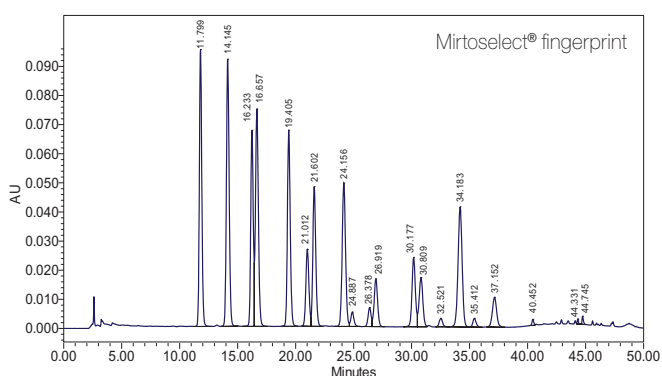
アントシアニン	R	R ₁	R ₂
シアニジン3-Oグルコシド	OH	OH	H
デルフィニジン3-Oグルコシド	OH	OH	OH
マルビジン3-Oグルコシド	OCH ₃	OH	OCH ₃
ペオニジン3-Oグルコシド	OCH ₃	OH	H
ペチュニジン3-Oグルコシド	OH	OH	OCH ₃

分析法

新しい**高速液体クロマトグラフィー法**が開発され、ビルベリーエキスおよびその製品中に存在するアントシアニン類とアントシアニジン類の両方の同定および定量の妥当性が確認されている¹⁸。

定量法ではシアニジン3-Oグルコシドを外部標準品として用い、個々のアントシアニン含有量を重量補正ファクターにより評価する。

ミルトセレクト® の規格	
HPLC法による総アントシアニン類（アントシアノシド類）の含有量	≥36.0%
分光光度法によるアントシアニジン類としてのアントシアノシド類の含有量	≥25.0%
HPLC法によるフリーアントシアニジン類の含有量	≤1.0%



この方法は再現性が高く、またその高度の特異性により、原材料の確かな同定およびビルベリーエキスの植物化学物質パターンの評価に適しており、製品の高度の**均一性と品質**を保証する。

この革新的なHPLCに基づく方法の信頼性は高く、欧州薬局方、イタリア薬局方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²²⁻²⁴。

薬理学

ビルベリーの果実の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明確に確立されており、主としてそれらの持つ強力な抗酸化作用と関連しているが、これのみに限定されるわけではない。この特性は基本的に、あるいは少なくともかなりの程度で、これらの化合物で報告されている血管活性化作用に寄与している。これまで大部分のヒト臨床試験は、血管の健康、眼の健康および消化管の健康のサポートのような潜在的応用に焦点を当て、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きた。

■ 抗酸化保護作用

数多くの研究で、ビルベリーアントシアニン類はスーパーオキシドアニオン^{59,60}およびその他の活性酸素種 (ROS) ⁶¹ などフリーラジカルの強力なスカベンジャーであることが報告されている。動物試験⁶²でもミルトセレクト[®] が正常な腎機能をサポートすることが示されている。臭素酸カリウム (KBrO₃) は飲料水のオゾン処理による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。KBrO₃は腎臓に有害なフリーラジカルを形成することがあり、ミルトセレクト[®] の保護特性はこれらもつ腎臓組織の抗酸化能を改善する能力から生じている。フリーラジカルを除去し、脂質過酸化反応を防止することにより、ミルトセレクト[®] はマウスにおいて酸化ストレスにより誘発される肝臓の損傷にも対処することができた⁶³。ミルトセレクト[®] はマウスにおける目の健康へのダメージに有効であるように見え⁶⁴、眼内の一酸化窒素濃度およびマロンジアルデヒド濃度を低下し、眼内のORAC (活性酸素消去能)、グルタチオン、ビタミンC、スーパーオキシドディスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼの活性を亢進することが示されている。さらに、銅/亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ、マンガンスーパーオキシドディスムターゼ、およびグルタチオンペルオキシダーゼmRNAの発現増加は、ミルトセレクト[®] の投与が抗酸化物質濃度の上昇により目の健康をサポートする可能性を示している。

ミルトセレクト[®] の投与が抗酸化物質濃度の上昇により目の健康をサポートする可能性を示している。

■ 血管保護作用

ビルベリーアントシアニン類の血管保護作用は、いくつかの機序を通じて毛細血管透過性を低下させ、また毛細血管抵抗性を高めるその能力と関連がある。この機序にはムコ多糖体合成促進作用⁶⁵、血管の管外マトリックス構成成分の分解に関するタンパク分解酵素の抑制⁶⁶、およびコラーゲン代謝との相互作用⁶⁷が含まれる。ムコ多糖体は血管周囲組織の生理機能において決定的に重要な役割を果たすため、多糖体の産生促進は血管保護作用にとって決定的に重要とみなされる。

■ 細動脈血管運動に対する効果

微小血管ネットワークにおいて細動脈直径の律動的変動をもたらす細動脈血管運動は、間質液形成の基礎にある機序を調節する。インデナ社の36%アントシアニンビルベリー標準化エキスは細動脈血管運動を誘発し、血管運動の頻度を増加することが証明されており⁶⁸、ビルベリーエキスが間質液の形成を防止または制御し、微小血管ネットワークへの血流の再分布の全般的改善を伴う可能性があることを示している。

■ 炎症反応機能

マイクロアレイベースの遺伝子発現に関する最近の研究は⁶⁹、炎症反応機能モデルで、ミルトセレクト[®] アントシアニン類は数多くの関連遺伝子の発現レベルを弱め、同時に、その他の関連遺伝子の発現レベルをサポートできることを示している。このような観察結果は、ビルベリーアントシアニン類の健全な炎症反応機能を裏付ける根拠となる。

結語

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[®] がもつ以下の効果が明らかになった。

- 毛細血管抵抗性の増強
- 血管透過性の低下
- 血管レベルで抗酸化作用の発揮
- 細動脈血管運動の改善
- 健全な炎症反応機能の発揮

ミルトセレクト[®] に関してこれまで研究された主な応用分野は、血管の健康維持および眼科領域 (網膜レベルにおける目の保護) であるが、動物モデルおよび予備的臨床試験の結果はアントシアニン類がもつより幅広い臨床プロフィールを示唆し、記憶力の改善⁷⁰、心臓血管系の健康^{71,72}を包含している。特に、ミルトセレクト[®] に関する新たな臨床試験でメタボリック症候群およびグルコース代謝疾患の管理の可能性^{73,74}が示されている。ミルトセレクト[®] は世界中で機能性成分として使用されており、韓国では固有の効能効果を謳った機能性食品として認可されている。

引用文献

- Tutin T.G. Diapensiaceae to Myoporaceae, *Flora Europaea* Vol. 3, Cambridge University Press, Cambridge, **1972**, pp 12-13.
- Hutchinson J. *British Wild Flowers* Vol. 1, David and Charles, Newton Abbot, **1972**, p 226.
- Benigni R. *Plante Medicinali - Chimica, farmacologia e terapia* Vol. II, Inverni della Befia, Milano, **1962**, pp 951-958.
- Hegi G. *Illustrierte Flora von Mittel Europa* Band 5/3 Teil, C. Hanser Verlag, Munchen, **1927** (Reprint 1966), pp 1667-1681.
- Upton R. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium - Bilberry Fruit* **2001**.
- Grieve M. *A Modern Herbal* Vol.II, Hafner Publishing Co., New York and London, **1967**, pp 99-100.
- Maberly D.J. *The Plant-Book* II Ed., Cambridge University Press, **1997**.
- Nutrient U.S. Department of Agriculture, A.R.S., USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.0. **2011**.
- Zamora-Ros, R., et al., Estimation of the intake of anthocyanidins and their food sources in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr.* **2011**, 106(7): p. 1090-9.
- Zamora-Ros, R., et al., Estimation of dietary flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *J Am Diet Assoc.* **2010**, 110(3): p. 390-8.
- Ovaskainen, M.L., et al., Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *J Nutr.* **2008**, 138(3): p. 562-6.
- Drossard, C., et al., Anthocyanins in the diet of infants and toddlers: intake, sources and trends. *Eur J Nutr.* **2011**, 50(8): p. 705-11.
- Lagiou, P., et al., Flavonoid intake and liver cancer: a case-control study in Greece. *Cancer Causes Control.* **2008**, 19(8): p. 813-8.
- Chun, O.K., S.J. Chung, and W.O. Song, Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *J Nutr.* **2007**, 137(5): p. 1244-52.
- Johannot, L. and S.M. Somerset, Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr.* **2006**, 9(8): p. 1045-54.
- Melby, M.K., M. Murashima, and S. Watanabe, Phytochemical intake and relationship to past health history in Japanese women. *Biofactors.* **2004**, 22(1-4): p. 265-9.
- Morazzoni P. Vaccinium myrtillus L. *Fitoterapia* **1996**, 67, 3-29.
- 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.
- Artaria C. Different brands of bilberry extract - A comparison of selected components. *NUTRAfoods* **2007**, 6 (4), 13-18.
- Penman K.G. Bilberry adulteration using the food dye amaranth. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54 (19), 7378-7382.
- Baj E. Qualitative and quantitative evaluation of Vaccinium myrtillus anthocyanins by HPLC and HPLC. *J. Chromatogr.* **1983**, 279, 365-372.
- European Pharmacopoeia 6th Ed. Suppl. 6.2 Fresh bilberry Fruit Dry Extract Refined and Standardised, 3745-3747.
- FU Mirtillo Nero Estratto Secco Purificato e Titolato XI Ed. Suppl. **1**, **2005**, 1469-1472.
- USP 31-NF 26 - Second Supplement Powdered Bilberry Extract (Identification and Assay).
- Vimo M. Antocianosidi di mirtillo e permeabilità dei vasi del corpo ciliare. *Boll. Ocul.* **1986**, 65, 789-795.
- 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.
- Ghiringhelli C. Attività capillarotropica di antocianosidi ad alto dosaggio. *Minerva Cardiangiol.* **1978**, 26 (4), 255-276.
- Tori A. Gli antocianosidi da Vaccinium Myrtillus nella cura delle flebopatie da stasi degli arti inferiori. *Gaz. Med. It.* **1980**, 139, 217-224.
- 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.
- Grismondi G.L. Contributo al trattamento delle flebopatie da stasi in gravidanza. *Minerva Ginecol.* **1980**, 32, 1-10.
- Corsi C. Contributo allo studio dell'attività degli antocianosidi sul microcircolo: valutazioni flussometriche nell'insufficienza venosa cronica. *Fitoterapia* **1985**, 56 (Suppl 1), 23-31.
- Gatta L. Gli antocianosidi del mirtillo nel trattamento della stasi venosa: studio clinico controllato su sessanta pazienti. *Fitoterapia* **1998**, 49 (Suppl 1), 19-26.
- 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.
- F. M. Campbell, P. F. Nicol, K-M. Moar, M. Cruickshank and N. Hoggard, Lower levels of damaged protein biomarkers in the plasma of overweight type 2 diabetic men following supplementation with a standardised bilberry extract. *Proceedings of the Nutrition Society* **2012**, (71) (OCE2), E130
- Kajimoto O. Clinical Evaluation of the Oral Administration of Vaccinium Myrtillus Anthocyanosides (VMA) in Mental Fatigue and Asthenopia. *Scientific Report Collection* **1998**, 19, 143-150.*
- Kajimoto S. Recovery effect of VMA intake on visual acuity of pseudomyopia in primary school students. *J. New Rem. Clin.* **2000**, 49, 72-79.
- Tirupula K.C. pH-dependent interaction of rhodopsin with cyanidin-3-glucoside. 2. Functional aspects. *Photochem. Photobiol.* **2009**, 85 (2), 463-470.
- 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.
- Orsucci P.L. Trattamento della retinopatia diabetica con antocianosidi. Indagine preliminare. *Clin. Ocul.* **1983**, 5, 377-381.
- 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.
- Repossi P. Influenza degli antocianosidi sulle malattie vasali da alterata permeabilità. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1987**, 113 (4), 357-361.
- Shim, S.H., et al., Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. *J Med Food*, **2012**, 15(9): p. 818-23.
- Jayle G.E. Action des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal. *Therapie* **1964**, 19, 171-185.
- Jayle G.E. Study on activity of anthocyanosides extracted from Vaccinium myrtillus on night vision. *Ann. Ocul. (Paris)* **1965**, 556-562.
- Fiorini G. Modificazioni perimetriche ed adattometriche dopo indigestione di mirtilina associata a betacarotene. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1965**, 91, 371-386.
- Urso G. Azione degli antocianosidi del Vaccinium Myrtillus associati a betacarotene sulla sensibilità luminosa. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1967**, 93, 931-938.
- Zavarise G. Sull'effetto del trattamento prolungato con antocianosidi sul senso luminoso. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1968**, 94, 209-214.
- Belleoud L. Etude des effets des glucosides d'anthocyanes sur la vision nocturne des conducteurs d'approche d'aerodrome. *Rev. Med. Aero. Spat.* **1966**, 5, 3-7.
- 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.
- Rouher F. Peut-on ameliorer la vision nocturne des conducteurs automobiles?. *Ann. Med. Accidents Traffic*, **1965**, (3-4).
- Forte R. Phytoterapia in ophthalmologia: considerations on the effects of dynamised myrtillus on retina evaluated with low luminance visual acuity. *Ann. Ottal. Clin. Ocul.* **1996**, 122, 325-333.
- 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.
- Morazzoni P. Vaccinium myrtillus anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneim.-Forsch.* **1991** 41(2), 128-131.
- Thomasset S. Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev. Res. (Phila Pa)* **2009**, 2 (7), 625-633.
- Cai H. Determination of anthocyanins in the urine of patients with colorectal liver metastases after administration of bilberry extract Biomed Chromatogr **2011** Jun; 25(6), 660-3
- Lietti A. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. II. Aspects of anthocyanins pharmacokinetics in the rat. *Arzneim.-Forsch.* **1976**, 26 (5), 832-835.
- 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.
- Yoshida K. Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26 (7), 884-915.
- Salvayre R. *Flavonoids and Bioflavonoids* **1981**, L. H. Wagner (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1982, pp 437-442.
- Acquaviva R. Cyanidin and cyanidin 3-O-beta-D-glucoside as DNA cleavage protectors and antioxidants. *Cell Biol. Toxicol.* **2003**, 19 (4), 243-252.
- Ichiyanagi 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.
- Bao L. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract on KBrO3-induced kidney damage in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56 (2), 420-425.
- 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.
- Yao N. Protective effects of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract against Endotoxin-induced uveitis in mice. *J. Agric. Food Chem.* **2010** [ahead of print]
- 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.
- 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.
- 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.
- Colantuoni A. Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzneim. Forsch.* **1991**, 41 (II), 905.
- Chen J. Expression profiling of genes targeted by bilberry (Vaccinium myrtillus) in macrophages through DNA microarray. *Nutrition and Cancer* **2008**, 60 (1), 43-50.
- Krikorian R. Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J. Agric. Food Chem.* **2010** Jan 4 - ahead of print.
- 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.
- Mink, P. J. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, 85, 895-909.
- Campbell, F. M., et al., Decrease in plasma protein markers of oxidative stress and inflammation in overweight/obese type 2 diabetics after supplementation with bilberry extract. In : *Obesity facts* **2012**, 5 (s1) p198.
- Hoggard N. et al., A single supplement of a standardised bilberry (Vaccinium myrtillus L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. *Journal of Nutritional Science*, **2013** vol. 2, e22
- http://hfoods.kfda.go.kr