

【第105回生涯教育講座】

網膜疾患と黄斑色素の役割

おお ひら あき ひろ
大 平 明 弘

キーワード：加齢黄斑変性，黄斑色素，ルテイン，ブルーライト

はじめに

黄斑は中心窩を中心とした直径 1.5–2.0 mm の範囲をさし、視力にとって重要な働きをしている。また臨床で使用される黄斑部とは黄斑を含む直径 6.0 mm の範囲をいう（図 1）。ものの形、大きさ、色、立体性、距離などの光の情報の大半を識別している。この部分に異常が発生すると、視力が低下したり、ものの見え方に支障がでたりする。

黄斑には光が集光する。キサントフィルとして知られる黄斑色素が存在し、その構成成分はルテイン、メゾゼアキサントフィル、ゼアキサントフィルの 3 種類からなる。これらの色素には光に対するフィルター効果と、光により生じる singlet oxygen を消去する抗酸化作用がある¹⁾。色素の減少が各種の網膜疾患で見られることが分かってきた。

黄斑色素は体内で合成されないため、食餌性に摂取しなければならない。色素量の測定方法には現在、4 種類の機種があるが、それぞれの長所・短所がある²⁾³⁾。共鳴ラマン分光法は客観的に測定可能な機種で他の方法と異なる³⁾。これまでの研究で低黄斑色素を示す状態は、加齢、喫煙、日光

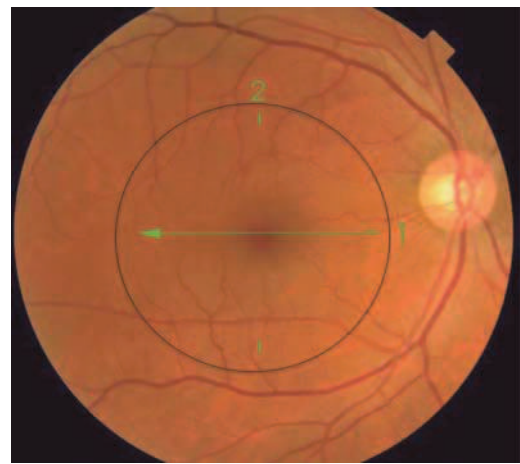


図 1

曝露、低ルテイン摂取に加え、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、高度近視、中心性網脈絡症などで生じる。

白内障手術後に眼内レンズの種類によっても、黄斑色素の変移が明らかになってきた⁴⁾。これまで行ってきた網膜光障害の基礎的データとともに、臨床成績を提示し、黄斑色素と網膜疾患の重要性について解説する。

ルテインの吸収経路

ルテインは野菜や果実などから摂取され、他のカロテノイドと同様に消化管内で分散され、小腸上皮細胞の scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) を介して腸管上皮細胞から吸収され、おもに高比重リポ蛋白 (HDL) と結合して血中

Akihiro OHIRA

島根大学医学部眼科学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

を輸送される⁵⁾。脈絡膜毛細血管からルテイン、ゼアキサントンは網膜色素上皮細胞の SR-B1 より、Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) を介して視細胞に取り込まれる。ゼアキサントンは glutathione S transferase P1 (GSTP1) と結合し、黄斑の外網状層である Hele 線維層に最も多く内網状層にも分布する⁶⁾。ルテインの特異的結合蛋白は steroidogenic acute regulatory domain (StARD) protein family の一種である⁷⁾。他のカロテノイドの蓄積は見られない。

食品中のルテインは、フリー体が約80%を占めるが、赤ピーマンやカボチャなどの一部の野菜・果実では、脂肪酸エステルとして存在する。サプリメントとして利用されるマリーゴールドのルテインもエステル体として花卉に存在する。ルテインエステルとして摂取しても体内で加水分解され、脂肪酸とフリールテインに分解される。エステル体とフリー体の吸収性が比較されているが一定の見解には至っていない^{8),9)}。

β カロテンなどのプロビタミンAカロテノイドは開裂酵素によってビタミンAに変化される事がよく知られている。しかしその他のカロテノイドの代謝変換はよく分かっていない。ヒトでのルテインの半減期はおよそ10日という¹⁰⁾。ルテインは活性酸素との反応により化学的に酸化分解されていくと考えられていたが、ルテイン代謝産物が多種類にわたって存在する事から、生体はルテインを積極的に利用する仕組みが存在し、重要なカロテノイドの1つと認識されて来ている。

黄斑色素測定器

HFP (ヘテロクロマチック)、反射法、自家蛍光法はいずれも黄斑色素自体からの信号を検出す

るものではない。このため、それぞれの仮定にたって解釈される。条件により精度低下の可能性がある。

共鳴ラマン分光法は唯一、黄斑色素自体の信号を検出する装置である。カロテノイドは3つの原子間結合 C-CH₃, C-C (9個), C=C (10個)に起因する 1008, 1159, 1525 cm⁻¹ のラマン散乱光を出す。照射光にルテインの最大吸収に近い 488 nm を使用すると共鳴ラマン散乱による比較的強い光がでるので出しやすい。同様の分子構造をもつアスタキサントニンもカロチノイドで、同じシフトを示すが、黄斑部にはルテインとゼアキサントニン以外のカロテノイドは存在しないので、これらの信号はルテイン、ゼアキサントニンに相当し、黄斑色素密度を測定することができる^{1),3),4)}。

この方法はカロテノイドからの信号を検出するので、リポフスチン分布の異常な眼や、出血、滲出を伴う病的眼でも測定が可能であり、測定時間も短い。しかし励起光 (488 nm) が白内障など中間透光体の混濁や瞳孔径の影響を受けやすい。また現在、市販されていない^{1),3),4)}。

すべての装置とも、結局色素量の絶対値は不明なこと、青色光を使用するので白内障の影響がでること、信号が弱いので精度が落ちること、ばらつきが大きいこと、これらから同一個体の経過観察の信頼性は比較的高いものの、個体間の比較が難しいことがあげられる。また、同一被験者に対して、それぞれの測定値が相関しないことがある。

黄斑色素が減少する病態と疾患

加齢、喫煙、日光曝露、低ルテイン摂取に加え、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、高度近視、中心性網脈絡症などの報告がある。

加齢性黄斑変性症とは

加齢性黄斑変性症は黄斑部の網膜色素上皮および視細胞の機能障害を来す進行性の疾患である(図1)。

加齢黄斑変性は黄斑の変性によって、視力低下、中心暗点、歪視、コントラスト低下などの自覚症状を来す。加齢黄斑変性の危険因子のうち、50歳以上の年齢、遺伝、性差、皮膚の色、民族などは自分では修正できない因子である。環境因子として、喫煙、心疾患、アルコール消費量、日光曝露量、栄養などである。栄養は重要な因子で、本症の危険の低減に関与している栄養素として、抗酸化ビタミン、微量ミネラル、多価不飽和脂肪酸、カロテノイドなどが重要とされている。

分類は、表1のようなものが一般的で、各病型によって治療効果や予後が異なるため鑑別は重要である。

患者数は全世界で2,900万人以上と推定されている。この患者数は、人口高齢化に伴い、今後20年のうちに2倍になると予測されている。加齢黄斑変性患者の約90% (2,600万人) がドライ型加齢黄斑変性である。治療法はないと言われていたが、現在、米国では臨床試験が開始されている。

「滲出型」は日本では多く、欧米とは逆に92%を占める。この10年あまり、様々な治療法が施行され、抗 VEGF 製剤の硝子体注射が多用されている。しかし感染の発症率は低いものの侵襲性は高く、一旦、発症すれば重篤な視力低下を来す。脈絡膜に生じる新生血管の閉塞を来す治療法は画期的ではあったが、再発の抑制は容易ではないし、すでに失われた視機能を回復させることはできない。現在、本邦や欧米で行われている抗 VEGF 製剤の硝子体注射は高額な治療費を要し、医療経

表1 加齢黄斑変性の分類

- | |
|--|
| 1. 初期黄斑症：軟性ドルーゼン，網膜色素上皮の色素異常あるいは脱色素
2. 加齢黄斑変性：
(1) 滲出型加齢黄斑変性
① 狭義の加齢黄斑変性
② PCV (加齢黄斑変性の特殊型)
③ RAP (網膜血管腫様増殖)
(2) 萎縮型加齢黄斑変性 |
|--|

済に大きな影を映している。

本邦の疫学調査

1998年に福岡県久山町において行われた50歳以上の住民を対象にした調査では少なくとも1眼に滲出型を有する人は0.67%，萎縮型を有する人は0.2%であり、全国に滲出型は約35万人，萎縮型は10万人になると推定される。我が国では欧米と異なり、男女比は3：1で男性に多い。5年発症率は滲出型0.6%，萎縮型0.3%と報告されている¹¹⁾。2007年に同じ久山町で行われ、有病率は1.4%に上昇し、滲出型1.4%，萎縮型0.04%だった¹²⁾。滲出型が急増している。

欧米の疫学調査

Beaver Dam Eye Study, Blue Mountains Eye Study, Rotterdam Study から6,953人を解析したメタアナリシスによると20年以上追跡し、5年毎に検査を行った結果、初期の加齢黄斑変性に至った平均5年間の発症率はBeaver Dam Eye Studyで8.1%，Blue Mountains Eye Studyで15.1%，Rotterdam Studyで13%だった。加齢黄斑変性の発症および進行にコレステロール対策、スタチン使用の履歴、または脂質経路遺伝子の関連は全くなかった¹³⁾。

抗酸化ビタミンと微量ミネラル による予防的治療

1992年から1998年にかけて、55-85歳、3,640人を対象に、6.3年に渡って行われた米国の大規模前向き試験 AREDS が2001年に報告された¹⁴⁾。この研究により、高用量の抗酸化ビタミン（ビタミンC 500 mg, ビタミンE 400国際単位, β カロテン 15 mg）と亜鉛 80 mg, 銅 2 mg からなる抗酸化ビタミンと微量ミネラルの投与を行うと、視力が20/30以上で加齢性黄斑変性前段階の所見（広範囲の中型、大型のドルーゼン：我が国の診断基準の前駆病変）を有する人、あるいは対側眼がすでに進行期の加齢黄斑変性である人では、滲出型加齢黄斑変性への進行が、プラセボ群では27.8%であったのに対し、抗酸化ビタミンと微量ミネラルの投与群では20.2%で、進行の危険率は25%減少させ、病気を遅延させるのに有用であった¹⁴⁾。この報告以来、多数のサプリメントやマルチビタミンの投与が行われるようになった。

National Eye Institute: NEI（米国国立眼研究所）主導で行われた AREDS2 は、2006年から2012年にかけて加齢黄斑変性の進行リスクがある4,203人を対象に実施された。2013年5月にその第1報が公表された¹⁵⁾。AREDS2 では、ルテイン、ゼアキサンチン、オメガ3系脂肪酸（EPA, DHA）の有効性を調べる研究だった。しかしその結論は、プラセボ群に比べ加齢黄斑変性の有意な進行抑制はなかったという衝撃的なものだった。

最近、AREDS2 Report No.3 が報告され、ルテイン/ゼアキサンチンの投与群では、非投与群に比べ、晩期加齢黄斑変性に進展する危険率は統計学的有意差を示し、抑制することが判明した¹⁵⁾（ハザード比 0.90, 95%信頼区間 0.82-0.99 p=0.04）。またルテイン/ゼアキサンチンの投与群と β カロテン投与群は対照群に比べて晩期加齢黄斑変性に進展する危険率は抑制された（ハザード比 0.82, 95%信頼区間 0.69-0.96 p=0.02）。新生血管を伴う加齢黄斑変性への進展はやはり抑制さ

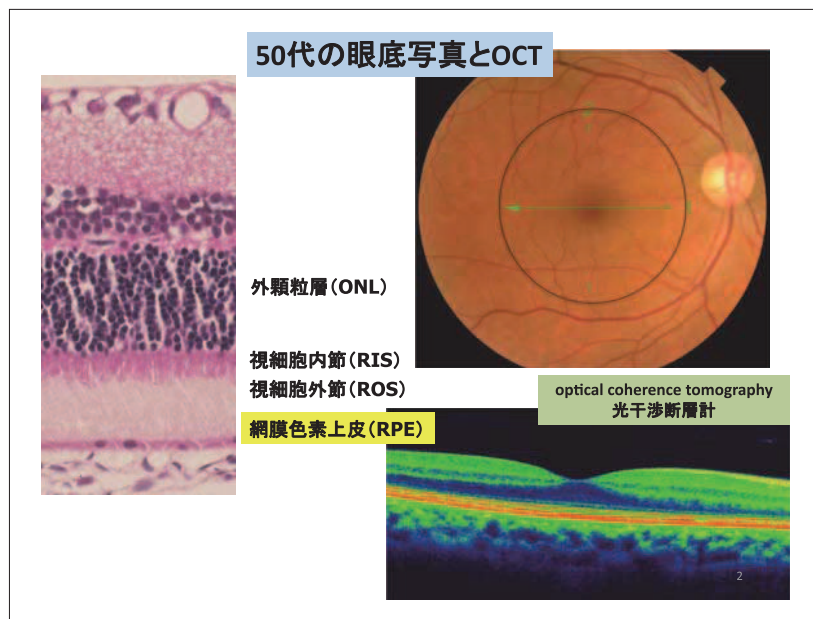


図2

れて (ハザード比 0.78, 95%信頼区間 0.64-0.94 $p=0.01$)。しかし萎縮型での進展は抑制されなかった (ハザード比 0.94, 95%信頼区間 0.70-1.26 $p=0.67$)。

両眼の大型ドルーゼンを伴う眼では、ルテイン/ゼアキサントンの投与群と β カロテン投与群は対照群と比べて晩期加齢黄斑変性に進展する危険率は抑制された (ハザード比 0.70, 95%信頼区間 0.61-0.96 $p=0.02$)。新生血管を伴う加齢黄斑変性への進展はやはり抑制されて (ハザード比 0.65, 95%信頼区間 0.49-0.85 $p=0.02$)。しかし萎縮型での進展は抑制されなかった (ハザード比 0.98, 95%信頼区間 0.69-1.39 $p=0.91$)。

普段からルテインやゼアキサントンを摂取不足な参加者ほど顕著に現われた。AREDS2で劇的な酸化ビタミン剤と微量ミネラルの効果が出なかった背景には、AREDSの発表以降、米国でこれらのサプリメントを服用する患者や健康人が増えたため、また対象者が比較的裕福で、ビタミン剤などの服用者が多かったことなどがあげられている¹⁵⁾。

ルテインと加齢黄斑変性については1994年に Seddon らによって報告された¹⁶⁾。356名の進行した加齢黄斑変性 (55-80歳) と健康者520名を対象に、過去の食事摂取の状況を5段階に分けた。その結果、ルテインとゼアキサントンを最も多く摂取する群は最も少ない群より加齢黄斑変性発症リスクが57%低いことがわかり、ルテイン/ゼアキサントンは加齢黄斑変性に関して最も有用性の高いカロチノイドということがわかった。カロチノイド高摂取群 (3.5 mg/日) は低摂取群 (0.7 mg/日) より滲出型 AMD のオッズ比が0.65, 萎縮型は0.45になると報告された¹⁷⁾。また前向き研究でも、ルテイン高摂取群の滲出型 AMD 発症の

相対危険度は0.35との報告がある。

我々¹⁾の共鳴ラマン分光法を用いた健常日本人100名の測定でも加齢に伴い黄斑色素量の減少がみられた。一方、ルテインの血漿濃度は逆に若年者ほど低い傾向があり、血漿濃度と黄斑色素量に相関はない。黄斑色素は蓄積物なので血清濃度に直接左右されにくいシステムになっていると考えられる。早期加齢黄斑症や加齢黄斑変性に既に罹患している僚眼で検眼鏡的に正常に見える眼では、黄斑色素が低値であることから、黄斑色素の減少が加齢黄斑変性の発症要因の1つである可能性がある。

健常なヒトにルテインを投与すると3ヶ月で、黄斑色素密度は上昇するが、ゼアキサントンは増加しない³⁾。ルテイン摂取量と黄斑色素密度の上昇には個体差が大きく、また屈折度が -4.0 D以上の近視のヒトでは黄斑色素密度は上がらないという結果がある³⁾。また喫煙との関係も調査され、喫煙者でルテイン/ゼアキサントンを最も少ない群は、非喫煙者でルテイン/ゼアキサントンを多くとる群と比べると約6倍加齢黄斑変性のリスクがあることがわかった¹⁶⁾。Stringham et al. は2008年に、健康人40例の黄斑色素密度を高い群、中等度群、低い群の3つに分類し、ルテイン10 mg, ゼアキサントンを2 mgを6ヶ月間投与して、黄斑色素密度の上昇率を検討した。それによると、元々、黄斑色素密度の低いヒトほど、服用後の上昇率が高いことが分かった¹⁸⁾。Bone et al. は100名の非喫煙者で健康な人を対象に、140日間のルテイン量と黄斑色素密度の上昇率をみた。服用するルテイン量が増えると黄斑色素密度の上昇率も増加するという¹⁹⁾。タバコ (10本/日以上) 喫煙者では黄斑色素密度は低下する。また女性では13%低く、虹彩の色が明るい色のヒトほどブラウン

色のヒトに比べて18%低いことが報告されている²⁰⁾。過去に喫煙歴のないヒトや現在は禁煙しているヒトに比べて、喫煙者の黄斑色素は有意に低下している²¹⁾。またBMIが高い程、黄斑色素は下がる傾向が示されている^{22),23)}。

白内障術後における太陽光の 網膜への影響

地上に降り注ぐ太陽光は紫外線、可視光線、赤外線である。紫外線は核酸、タンパク質、脂肪に吸収される。可視光線は共役二重結合を有するメラニン、フラボノイド、ポルフィリンなどに吸収される。網膜障害を惹起する分光特性は435 nmの青色光によるものが最も生じやすい。

紫外線照射はDNA損傷を来し、遺伝子の変異を起こす。一部はp53タンパクのような物質が転写因子として働き、損傷を受けたDNAの修復タンパクの活性化を促進したり、DNAが修復不可能な障害を受けた場合、アポトーシスを誘導する。光は網膜に照射されると、さまざまな生体応答を示し、過度の光照射は視細胞、網膜色素上皮細胞の変性を招きアポトーシスを起こす。

光はある閾値を越えれば、不可逆性の変化に至る。環境光の内、紫外線の割合は低く、主に角膜、水晶体への影響が強い。網膜に関しては可視光の影響が大きい。白内障術後には有水晶体眼に比べて、紫外線の網膜への影響が懸念されている。現在広く行われている白内障手術では混濁水晶体を除去するため、可視光域のうち、短波長光が術前よりも網膜へ曝露される。混濁水晶体の除去後には通常、眼内レンズ移植術が行われている。眼内レンズの多くは400 nm以下の波長をカットしているが、400-450 nmの紫から青色光は網膜光障害の波長特性として重要で、ブルーライトハ

ザードと指摘されている²⁴⁾。

以前から加齢黄斑変性や網膜色素変性では白内障手術を行うと網膜病変が進行すると言われてきた。Blue Mountains Eye Studyによれば白内障術後に加齢黄斑変性は進行し、眼内レンズ挿入眼のヒトは有水晶体眼者に比べて加齢黄斑変性の危険が3倍に及ぶ²⁵⁾。この原因には紫外線よりも青色光の障害が影響している可能性がある。

光による網膜障害は慢性の経過をたどるため、動物実験などの急性実験やin vitroの実験結果をそのままヒトに置き換えることは出来ないが、サル眼の実験では、青色光による網膜光障害を算出すると、有水晶体眼に比べ、無水晶体眼では約2.7倍の危険と指摘されている。ヒトでも同じような障害が網膜に、特に黄斑に障害が起こることが懸念される。ラットに眼内レンズと同じ素材のゴーグルを装着し、青色光照射を行うと、クリアレンズに比べて、イエローレンズでは網膜の萎縮、アポトーシスが抑制される²⁶⁾。

クリアレンズに比べてイエローレンズは青色から紫色の波長をカットし、網膜の黄斑部に到達する青色光を軽減している。しかし、50代の水晶体ほど、青、紫領域の光をカットできないため、白内障術後の患者は日差しの強い場所ではサングラスの着用を勧めている²⁷⁾。臨床的にも、白内障手術後に、長期的には眼内レンズのクリアーもイエローも双方を問わず、ともに黄斑色素密度の減少が明らかとなった。

おわりに

黄斑色素密度を検出する器機はそれぞれの器機により、バラツキが大きく、測定方式による相関が不十分である。したがって標準装置の開発が必要となる。

黄斑色素は網膜のさまざまな疾患に関係していると考えられ、その変動は病気の進行や予防の観

点からも興味深い。

参 考 文 献

- 1) 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. *Ophthalmology*. 2008 Jan; 115(1): 147-57. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.02.028.
- 2) Hogg RE1, Anderson RS, Stevenson MR, Zlatkova MB, Chakravarthy U. In vivo macular pigment measurements: a comparison of resonance Raman spectroscopy and heterochromatic flicker photometry. *Br J Ophthalmol*. 2007 Apr; 91(4): 485-90. Epub 2006 Jul 6.
- 3) Tanito M, Obana A, Gohto Y, Okazaki S, Gellermann W, Ohira A. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Sep; 56(5): 488-96. doi: 10.1007/s10384-012-0157-0. Epub 2012 Jun 15.
- 4) Obana A, Tanito M, Gohto Y, Gellermann W, Okazaki S, Ohira A. Macular pigment changes in pseudophakic eyes quantified with resonance Raman spectroscopy. *Ophthalmology*. 2011 Sep; 118(9): 1852-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.017.
- 5) Sato Y, Suzuki R, Kobayashi M, Itagaki S, Hirano T, Noda T, Mizuno S, Sugawara M, Iseki K. Involvement of cholesterol membrane transporter Niemann-Pick C1-like 1 in the intestinal absorption of lutein. *J Pharm Pharm Sci*. 2012; 15(2): 256-64.
- 6) 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. Epub 2004 Sep 7.
- 7) Li B1, 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. doi: 10.1021/bi101906y. Epub 2011 Mar 4.
- 8) Bowen PE1, Herbst-Espinosa SM, Hussain EA, Stacewicz-Sapuntzakis M. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans. *J Nutr*. 2002 Dec; 132(12): 3668-73.
- 9) Norkus EP, Norkus KL, Dharmarajan TS, Schierle J, Schalch W. Serum lutein response is greater from free lutein than from esterified lutein during 4 weeks of supplementation in healthy adults. *J Am Coll Nutr*. 2010 Dec; 29(6): 575-85.
- 10) Burri BJ1, Neidlinger TR, Clifford AJ. Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets. *J Nutr*. 2001 Aug; 131(8): 2096-100.
- 11) Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*. 2001 Oct; 85(10): 1153-7.
- 12) Yasuda M1, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study. *Ophthalmology*. 2009 Nov; 116(11): 2135-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.017. Epub 2009 Sep 10.
- 13) Klein R1, Myers CE2, Buitendijk GH3, Rohtchina E4, Gao X5, de Jong PT6, Sivakumaran TA7, Burlutsky G4, McKean-Cowdin R8, Hofman A9, Iyengar SK10, Lee KE2, Stricker BH11, Vingerling JR3, Mitchell P12, Klein BE2, Klaver CC3, Wang JJ13. Lipids, Lipid Genes and Incident Age-Related Macular Degeneration: The Three Continent Age-Related Macular Degeneration Consortium. *Am J Ophthalmol*. 2014 May 28. pii: S0002-9394(14)00299-2. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.027. [Epub ahead of print]

- 14) 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.
- 15) Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. *JAMA*. 2013 May 15; 309(19): 2005-15. doi: 10.1001/jama.2013.4997. Erratum in: *JAMA*. 2013 Jul 10; 310(2): 208.
- 16) Seddon JM1, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *Eye Disease Case-Control Study Group*. *JAMA*. 1994 Nov 9; 272(18): 1413-20.
- 17) Age-Related Eye Disease Study Research Group1, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007 Sep; 125(9): 1225-32.
- 18) Stringham JM1, Hammond BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci*. 2008 Feb; 85(2): 82-8. doi: 10.1097/OPX.0b013e318162266e.
- 19) Bone RA1, Landrum JT. Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Dec 1; 504(1): 50-5. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.019. Epub 2010 Jun 22.
- 20) Billy R. Hammond, Jr. 1 and Mary Caruso-Avery2. Macular Pigment Optical Density in a Southwestern Sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 1492-1497
- 21) Nolan JM1, Stack J, O' Donovan O, Loane E, Beatty S. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res*. 2007 Jan; 84(1): 61-74. Epub 2006 Nov 1.
- 22) Hammond BR Jr, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Jan; 43(1): 47-50.
- 23) Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, Mellerio J, Beatty S. Macular pigment and percentage of body fat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Nov; 45(11): 3940-50.
- 24) Young RW. Sunlight and age-related eye disease. *J Natl Med Assoc*. 1992 Apr; 84(4): 353-8.
- 25) Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Nov; 113(11): 2020-5.
- 26) Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Protective effects of soft acrylic yellow filter against blue light-induced retinal damage in rats. *Exp Eye Res*. 2006 Dec; 83(6): 1493-504.
- 27) Mainster MA. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jun; 90(6): 784-92.