

作用機序に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	セラミド モイスチュア d
機能性関与成分名	米由来グルコシルセラミド
表示しようとする機能性	本品には、米由来グルコシルセラミドが含まれます。米由来グルコシルセラミドには、肌が乾燥しがちな方の肌のうるおいを維持し、保湿力を高める機能（バリア機能）が報告されています。

2. 作用機序

表皮は体内の水分保持（保湿）、外界へのバリアとしての役割を担っている。セラミドはバリア機能を維持するために重要な構成成分のひとつであるが、加齢とともに減少する^[1]。

ヒト試験において米由来グルコシルセラミドの経口摂取により皮膚中のセラミド量が増加し、TEWL（経皮水分蒸散量）の低下及び角層水分量が増加することが報告されている^[2-3]。動物試験においてもグルコシルセラミドのマウスへの経口投与により、同様に TEWL の改善および、セラミド量の増加が確認されている^[4-5]。

グルコシルセラミドは経口摂取した後、小腸管内にて加水分解されてスフィンゴ塩基となり吸収される^[6]。米由来グルコシルセラミドを構成するスフィンゴ塩基は明らかにされており^[7]、これらのスフィンゴ塩基は表皮細胞においてセラミド関連合成酵素の発現増強^[8-9]だけでなく、セラミドと同様にバリア機能に重要なタイトジャンクション、コーニファイドエンベロープの機能を高める作用^[10-13]が報告されている。

真皮は外界からの物理的な力に対するクッションとしての役割を持つ。しかし加齢や紫外線により、コラーゲン、弾性線維が減少してクッション性が低下する。こうした脆弱な皮膚は過度の外力の負荷により傷つきやすくなり、からだ内部の保護機能の減弱化の原因となる。この皮膚の脆弱性は Cutometer にて力学的な指標である粘弾性や塑性などを測定することにより容易に評価可能であり、皮膚の裂傷リスクが高い人は肌の粘弾性が低いことが報告されている^[14-16]。また、肌の粘弾性や一過性の外力負荷により変形させた肌の復元力は加齢により低下することが明らかになっている^[17-18]。

ヒト皮膚においてグルコシルセラミドの経口摂取により肌弾力が改善することが報告されている^[19-20]。老化マウスを用いた試験においてもグルコシルセラミド経口投与により皮膚コラーゲンの増加が認められている^[21]。さらに皮膚線維芽細胞において、スフィンゴ塩基が細胞増殖を促進すること、コラーゲン産生を高めることが報告されている^[22-23]。

以上のことから、経口摂取された米由来グルコシルセラミドは腸管にて分解

別紙様式 (Ⅶ) - 1 【添付ファイル用】

され、スフィンゴ塩基として吸収され肌まで届いたのち、表皮細胞にセラミド合成促進など働きかけることによりバリア機能（保湿力）を高め、皮膚線維芽細胞においてはコラーゲン産生を高めることにより、真皮機能（弾力性）を高めると考えられる。

食事摂取基準における栄養素としての「脂質」「糖類」は生体内で分解されエネルギー源として利用される。一方、米由来グルコシルセラミドは小腸で分解されたのち、スフィンゴ脂質として吸収され^[6]、皮膚の表皮細胞ではセラミド合成促進^[8-9]、タイトジャンクション及びコーニファイドエンベロープの形成を促進し^[8-9]、表皮バリア機能を高めることが報告されている。加えて皮膚線維芽細胞ではコラーゲン産生を促進し^[22-23]、肌の弾力を向上させる^[21]。すなわち米由来グルコシルセラミドは、健康増進法（平成14年度法律第103号）第16条の2条1項の規定に基づき厚生労働大臣が定める食事摂取基準に基準が策定されている栄養素としての「脂質」「糖類」とは異なる作用機序であり、これら栄養素には該当しないと考えられる。

〈参考文献〉

1. Imokawa G. et al., Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin?. J Invest Dermatol. 96(4):523-526 (1991).
2. 平河聡ら, 米胚芽エキス配合粉末顆粒の摂取による全身の皮膚バリア機能に対する改善効果, 薬理と治療, 41(11):1051-1059 (2013).
3. 張 慧利, 米由来セラミド(スフィンゴ糖脂質)含有食品における美肌効果の臨床的検討 三次元的画像解析による客観的評価. 新薬と臨床, 51(9): 890-900 (2002).
4. Shimoda H. et al., Changes in ceramides and glucosylceramides in mouse skin and human epidermal equivalents by rice-derived glucosylceramide. J Med Food. 15(12):1064-1072 (2012).
5. 坪井誠, 天然成分を利用した機能性活性成分の開発, オレオサイエンス, 11(5):155-160 (2011)
6. Sugawara T. et al., Digestion of maize sphingolipids in rats and uptake of sphingadienine by Caco-2 cells. J Nutr. 133(9):2777-2782 (2003).
7. Aida K., et al., Properties and Physiological Effects of Plant Cerebroside Species as Functional Lipids. Advanced Research on Plant Lipids. pp 233-236 (2003).
8. Duan J. et al., Dietary sphingolipids improve skin barrier functions via the upregulation of ceramide synthases in the epidermis. Exp Dermatol. 21(6):448-452 (2012).
9. Shirakura Y. et al., 4,8-Sphingadienine and 4-hydroxy-8-sphingenine activate ceramide production in the skin. Lipids Health Dis. 11:108 (2012).
10. Hasegawa T. et al., Dietary glucosylceramide enhances cornified envelope

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- formation via transglutaminase expression and involucrin production. *Lipids*. 46(6):529-535 (2011).
11. Kim S. et al., Phytosphingosine stimulates the differentiation of human keratinocytes and inhibits TPA-induced inflammatory epidermal hyperplasia in hairless mouse skin. *Mol Med*. 12(1-3):17-24 (2006).
 12. Ideta R. et al., Orally administered glucosylceramide improves the skin barrier function by upregulating genes associated with the tight junction and cornified envelope formation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 75(8):1516-1523 (2011).
 13. Kawada C. et al., Dietary glucosylceramide enhances tight junction function in skin epidermis via induction of claudin-1. *Biosci Biotechnol Biochem*. 77(4):867-869 (2013).
 14. Iizaka S. et al., Frailty and body mass index are associated with biophysical properties of the skin in community-dwelling older adults. *Journal of Tissue Viability*. 27:141-145. (2018).
 15. Janine S. et al., Everett, et al. *Skin Viscoelasticity: Physiologic Mechanisms, Measurement Issues, and Application to Nursing Science*. *Biol Res Nurs*. 15(3):338-346 (2013).
 16. Koyano Y. et al., Exploring the prevalence of skin tears and skin properties related to skin tears in elderly patients at a long-term medical facility in Japan. *Int Wound J*. 13(2):189-197 (2016).
 17. Ohshima H. et al., Use of Cutometer area parameters in evaluating age-related changes in the skin elasticity of the cheek. *Skin Res Technol*. 19(1):e238-242 (2013).
 18. Ryu HS et al. Influence of age and regional differences on skin elasticity as measured by the Cutometer. *Skin Res Technol*. 14(3):354-358 (2008).
 19. 向井 克之, こんにゃくセラミド含有食品の摂取による肌の保湿性をはじめとする肌諸症状改善試験 無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較, 薬理と治療, 46(5):781-799(2018).
 20. Hori M et al., Double-Blind Study on Effects of Glucosyl Ceramide in Beet Extract on Skin Elasticity and Fibronectin Production in Human Dermal Fibroblasts. *Anti-Aging Medicine* 7(11):129-142(2010).
 21. 向井 克之, 食品セラミドの美容・保湿作用, セラミド-基礎と応用-, 81-89 (2011)
 22. 菊池 可菜子ら, こんにゃくセラミドによるコラーゲン産生促進作用について, *BIOINDUSTRY*. 27(4):47-52 (2010).
 23. 菊池 可菜子ら, こんにゃくスフィンゴイドによるコラーゲン産生促進. *FREGRANCE J*. 37(8):68-71 (2009).