

## Studies on intestinal absorption and skin-improving effects of dietary sphingolipids

(スフィンゴ脂質の消化管吸収と皮膚改善効果に関する研究)

応用生物科学専攻 海洋生物生産利用学分野 太田知志

### 緒言

スフィンゴ脂質は長鎖アミノアルコールのスフィンゴイド塩基を共通の構成要素として含む脂質群の総称である。スフィンゴイド塩基と脂肪酸が結合したセラミドは、スフィンゴ脂質の基本骨格であり、糖やリン酸などの極性基と結合してスフィンゴ糖脂質やスフィンゴリン脂質といった複合スフィンゴ脂質を構成する。真核生物において、複合スフィンゴ脂質は生体膜を形成する主要な脂質成分として普遍的に存在する。一方で、スフィンゴイド塩基の化学構造は生物種によって異なり、脂肪酸部分と極性基の違いを含めると、複合スフィンゴ脂質をはじめとするスフィンゴ脂質には多様な構造の分子種が存在することが知られている。

あらゆる食品に含まれるスフィンゴ脂質は日常的に摂取されている食品成分であるといえるが、体内で合成でき、欠乏症状も確認されていないため、栄養学的には重要視されてこなかった。しかし、スフィンゴ脂質の食品機能性が近年は注目を集め、食品用途での研究開発が進んでいる。スフィンゴ脂質の経口摂取による健康作用として、大腸がん予防効果や脂質異常症の改善効果などが報告されており、特に皮膚改善効果が注目されている。これまでに、様々な食品素材に由来するスフィンゴ脂質において皮膚機能の改善効果が報告されており、ヒト試験でも有効性が認められている。

一方で、スフィンゴ脂質の消化管吸収や代謝や体内分布などの生体利用性に関する知見は十分に得られていない。動物素材に由来するスフィンゴミエリンや植物素材に由来するグルコシルセラミドなどの一部の複合スフィンゴ脂質は、消化酵素による分解を受けて構成要素のスフィンゴイド塩基となり、少なくとも一部はリンパや血中に吸収されることが報告されている。しかし、スフィンゴ脂質の吸収率は極めて低く、消化管吸収機構の詳細や代謝や体内分布については未だ不明な点が多く残されている。そこで、摂取したスフィンゴ脂質の血中動態や皮膚への影響を解明し、スフィンゴ脂質の食品機能性の理解に繋げることを目的として研究を行った。

### 1. 遊離セラミドおよびグルコシルセラミドの消化管吸収評価

経口摂取したスフィンゴ脂質が消化管に到達すると、消化酵素によって構成要素のスフィンゴイド塩基にまで分解されることが知られている。一方で、先行研究において乳由来スフィンゴミエリンを投与したラットの血中から、投与したものと同一構造のセラミドが検出され、セラミド構造は消化を受けずに吸収されることが示唆されている。セラミドが直接吸収される経路について興味もたれるが、これまで遊離のセラミドの消化管吸収について評価した報告はなかった。そこで、新たに開発された醤油粕から調製された遊離セラミド(醤油粕由来セラミド)と、コメ由来グルコシルセラミドを用いて、スフィンゴ脂質の消化管吸収について調べた。

ICR マウスに醤油粕から調製した醤油粕由来セラミドあるいはコメ由来グルコシルセラミドを単回経口投与(3mg/匹)し、1,3,6時間後の血漿に含まれるセラミドおよびグルコシルセラミドをトリプル四重極リニアイオントラップ質量分析計(Q-TRAPMS)

の MRM モードによって定量分析した。その結果、経口投与後の血漿から、投与したものと同一化学構造のセラミドおよびグルコシルセラミドが検出された。さらに、コメ由来グルコシルセラミド投与後の血漿から投与したものと同一構造のセラミドが検出された。以上の結果から、経口摂取した遊離セラミドおよびグルコシルセラミドの少なくとも一部は直接吸収されることが示唆された。

## 2. 遊離セラミドの皮膚への影響

ヒトをはじめとする哺乳動物の皮膚には体外からの異物の侵入および体内からの過度な水分蒸散を防ぐために物質透過バリアが存在しており、セラミドがこの皮膚バリア機能に重要な役割を果たすことが知られている。これまでに、グルコシルセラミドやスフィンゴミエリンなどの複合スフィンゴ脂質の経口摂取によって、皮膚バリア機能を低下させたヘアレスマウスのアトピー性皮膚炎様の症状が改善することが報告されており、正常な皮膚においても皮膚バリア機能を向上させることが先行研究において示されている。一方、遊離セラミドについては、食品中の主要なスフィンゴ脂質である複合スフィンゴ脂質と比べると含有量は極めて少なく、食品成分としての知見がほとんどないため、皮膚への影響については知られていない。そこで、醤油粕由来セラミドと、これまでに皮膚機能の改善効果が報告されているトウモロコシ由来グルコシルセラミドを用いて、正常なヘアレスマウスの皮膚への影響を評価した。

0.1%醤油粕由来セラミドまたは 0.1%トウモロコシ由来グルコシルセラミド配合食をヘアレスマウスに2週間自由摂食させ、経皮水分蒸散量、角層水分量を測定した。試験終了後には、皮膚の遺伝子発現や表皮に含まれるセラミドについて解析した。その結果、セラミド摂取群において2週間飼育したヘアレスマウスの経皮水分蒸散量が、コントロール群に比べて有意に低下し、皮膚バリア機能の向上が確認された。この効果は、グルコシルセラミド摂取群と比較して同等かそれ以上であった。一方、遺伝子発現の変動についてはセラミド合成酵素 *Cers4* や皮膚バリアの形成に関わるインボルクリン *Ivl* の mRNA 発現量が有意に減少した。表皮に含まれるセラミド量については、一部の内因性セラミドで有意な増加が認められたが、摂取したスフィンゴ脂質に由来するセラミド分子種は検出されなかった。以上の結果から、遊離セラミドの経口摂取による皮膚バリア機能向上作用が確認された。作用メカニズムについては、摂取したスフィンゴ脂質が間接的に表皮組織に作用してバリア機能に寄与することが示唆された。

## 結論

本研究では、マウスを用いた消化管吸収評価によって、遊離セラミドやグルコシルセラミドが消化を受けずに直接吸収されて血中へ移行することが示唆された。また、グルコシルセラミドが分解されて生じたセラミドも血中へと移行することが示唆された。皮膚への影響については、遊離セラミドの経口摂取による皮膚バリア機能向上作用が確認されたが、摂取したセラミドの表皮への蓄積は確認されず、一部の内因性セラミドが

増加していたことから、スフィンゴ脂質が間接的に作用することが示唆された。本研究の成果は、醤油粕由来セラミドの食品機能性成分としての有用性を示すだけでなく、スフィンゴ脂質の生体利用性や食品機能性の作用メカニズムの解明に貢献し、スフィンゴ脂質の食品機能研究の発展に寄与することが期待される。