

タモギタケセラミド含有飲料の安全性及び肌質改善効果の検討

関口博太^{1,2)}, 鈴木健^{3,4)}, 酒井祥太⁵⁾, 高橋環奈^{3,4)}, 林田茂^{3,4)},
須藤慶太^{1,2)}, 宇住晃治²⁾, 勝又亨祥⁶⁾, 五十嵐靖之⁵⁾

¹⁾株式会社エル・エス コーポレーション*, ²⁾株式会社ライフ・サイエンス研究所**, ³⁾日生バイオ株式会社***,

⁴⁾NPO 法人遺伝子栄養学研究所***, ⁵⁾北海道大学先端生命科学研究院****, ⁶⁾株式会社エクサム*****

**A Study of Safety and Skin Improvement Effect of Beverage
Containing Extracted Glucosylceramide from *Tamogitake*
(*Pleurotus cornucopiae* var. *citrinopileatus*)**

Hiroataka SEKIGUCHI^{1,2)}, Takeshi SUZUKI^{3,4)}, Shota SAKAI⁵⁾, Kanna TAKAHASHI^{3,4)}, Shigeru HAYASHIDA^{3,4)},
Keita SUTOH^{1,2)}, Koji USUMI²⁾, Yukiyo KATSUMATA⁶⁾, Yasuyuki IGARASHI⁵⁾

¹⁾L·S Corporation Co. Ltd., ²⁾Life Science Institute Co. Ltd., ³⁾Nisseibio Co., Ltd.,

⁴⁾Nonprofit Organization Gene Trophology Institute Inc.,

⁵⁾Laboratory of Biomembrane and Biofunctional Chemistry,

Graduate School of Advanced Life Science, and Frontier Research Center
for Post-Genome Science and Technology, Hokkaido University, ⁶⁾EXAM Co., Ltd.

Summary

Glucosylceramide extracted from *Tamogitake* (*Pleurotus cornucopia* var. *citrinopileatus*) is expected to lead to skin improvement effect. Therefore, we have developed at 50 mL beverage containing 0.6 mg glucosylceramide extracted from *Tamogitake*. Its final purpose is to clarify the safety and efficacy for human in this developed beverage. As a first step, we were carried out a trial to 33 Japanese women of the 40–60 years old to be troubled with skin roughness by an open trial system.

During 12-week trial period, it was drunk this developed beverage of 50 mL/day to 33 subjects. The subjects were allowed to visit the drinking start day (0 week), 6 weeks and 12 weeks. And, we performed medical examination, laboratory tests and skin checks by instruments to the visited subjects.

As a result, this developed beverage which contained 0.6 mg glucosylceramide was suggested to be safety by 50 mL/day drinking of 12 weeks. In addition, it was also suggested that it might be useful for arranging disturbed epidermal turnover rate.

Key Words: *Tamogitake*, Glucosylceramide, Epidermal turnover rate

表皮の乾燥やくすみ等の肌荒れに悩む女性は多く、これ
に対処する様々な方法が現在では世の中に出ている。肌荒
れは、顔面、口唇、体幹、手指などに見られ、睡眠不足、
不規則な生活、暴飲暴食、日焼け、水仕事、乾燥、寒冷、
外因性化学物質の接触、老化、皮膚生理機能の変調、ホル

モンバランスの変化、疾病などの多種多様なストレスによ
り惹起される¹⁾。肌荒れの発生から消失までの過程では、
皮膚表面の角質層が乾燥・落屑し、肌理の乱れを特徴とす
る皮膚状態が存在し、皮膚の保湿機能とバリア機能の低下
が観察される^{1,2)}。肌荒れに対処する機能性素材の1つと

*所在地：東京都中央区日本橋人形町3-10-1 かしきち人形町ビル3F (〒103-0013)

**所在地：東京都中央区日本橋堀留町2-6-6 ライフサイエンスビル8F (〒103-0012)

***所在地：北海道恵庭市恵み野北3-1-13 (〒061-1374)

****所在地：北海道札幌市北区北21条西11丁目 (〒001-0021)

*****所在地：北海道札幌市中央区北1条西5丁目2番地 興銀ビル5F (〒060-0001)

†連絡先 (Corresponding Author), Tel: 03-3662-5841, E-mail: sekiguchi@ls-corporation.co.jp

して、植物および真菌由来のスフィンゴ脂質が利用されているが、これらは保湿性向上や美肌効果を促す生理活性を有することが知られている³⁻⁶⁾。

ヒラタケ科に属する食用キノコであるタモギタケ (*Pleurotus cornucopia* var. *citrinopileatus*) は、北海道及び東北地方に分布するキノコであり、人工栽培技術の確立が既に行われており、タモギタケおよびその抽出エキスが健康食品原料として広く普及している。

タモギタケ抽出エキスは、抗腫瘍作用、血糖上昇抑制作用、血圧抑制作用、保湿作用等の様々な機能的な作用が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。富山らは、アトピー性皮膚炎マウスを用い、タモギタケ抽出エキス無摂取群と比較し、タモギタケ抽出エキス摂取群で、摂取4週目から増加していた経表皮水分蒸散量 (TEWL) の抑制が認められ、6週目でマウスの掻痒回数が低下し、皮膚炎症症状の改善が認められたことを明らかにしている¹⁰⁾。そのため、ヒトでの肌質改善効果が期待できるものと考えられたため、タモギタケ抽出エキスを含む飲料の開発を行った。

本研究は、開発した飲料のヒトへの安全性および肌質改善効果を明確にすることを最終目的としている。今回、その第一歩として肌荒れに悩む40代～60代の日本人女性33名を対象として3ヶ月間の連続摂取によるオープン試験の結果について述べる。

実験方法

1. 試験デザイン

試験品摂取群のみとした、12週間連続摂取1群オープン試験で本試験を実施した。

2. 試験実施期間

同意説明、同意取得およびスクリーニング検査は2014年3月に実施し、試験品の摂取期間は2014年4月～6月であった。

3. 試験品

タモギタケより抽出したグルコシルセラミド0.6 mgを含む、透明な液状の50 mL飲料を試験品として供試した。

4. 被験者および倫理

自由意思による試験参加の文書同意が得られた40歳以上65歳未満の日本人女性で前腕内側部および頬部に乾燥の自覚があり、Table 1に示した除外基準に抵触しておらず、医師所見および生活習慣アンケートにて問題のない33名を被験者とした¹¹⁾。

なお、試験実施前にNPO法人北海道活性化センターTACTICS倫理委員会で試験計画の倫理性等に審議され、2014年3月3日に承認を得た後、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的規則を順守し、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠して試験を実施した^{12, 13)}。

Table 1 The Exclusion Criteria¹¹⁾

Exclusion Ceriteria
1. Medicine, allergy to foods, atopic dermatitis, contact dermatitis and the one of skin hyperesthesia.
2. Person who develops hay fever or the person taking medicine to hay fever.
3. A person of great surgical history in the digestive system, also those who have failed to respiratory and heart.
4. Person who has an extreme sunburn, the person who can't avoid a sunburn and the person who plays golf in the test duration.
5. The person who cares facially especially.
6. Those who had regular use can affect this study drugs and quasi-drugs, supplements, health foods, etc.
7. Person who plans to go to overseas travel and sea bathing, etc, in the test duration.
8. If you are scheduled to be 400 mL blood donation during the test period. Who was 200 mL blood donation within four weeks. Those who carried out the component blood donation within two weeks.
9. Who or pregnant breast feeding. Or, those who wish to become pregnant during the study period.
10. Others, those who investigators and test implementation chief is determined to be ineligible.

5. 方法

試験期間中、被験者に対し、入院等の拘束は行わなかったが、過激な運動、暴飲暴食を慎んでもらい、指定した日時に来所の指示を行い、検査を実施した。また、試験期間中は新規薬剤の使用は禁止とし、やむを得ず薬剤を使用する場合には、試験責任医師または試験実施責任者に連絡の上、日誌に使用した薬剤、使用時間、使用量を記載することとした。更に、被験者に対して、試験期間中は使用している化粧品等の変更および追加を禁止する指導を行った。

5.1 試験品の摂取

被験者は、12週間連続で試験品を1日1本 (50 mL) 摂取し、摂取開始日、6週目 (±3日) および12週目 (±3日) に試験実施施設である(株)エクサム デルマラボ (北海道札幌市) に来所し検査を受けた。

被験者が来所し洗顔を行った後に、検査を実施した。まず、体重測定を行い、15分以上安静後、開始日および12週目では採尿、採血を行った。その後、医師診察を実施した。機器測定による肌質測定は、医師診察後、恒温恒湿室 (室温 20±1℃、湿度 50±2%) 内で15分以上安静にした後に実施した。

5.2 臨床検査

採血、採尿後の臨床検査項目の測定は(株)保健科学研究所札幌ラボラトリー (北海道札幌市) で行った。測定した臨床検査項目はTable 2に示した。

5.3 医師診察

医師の診察は、顔の肌状態を左右半顔における「乾燥」、「落屑」、「丘疹・小水疱」、「刺激感」および「そう痒感」

においての有無および問診を実施し、症状が認められた場合には、荒川らの方法に従って判定した¹³⁾。

5.4 肌質測定の測定部位および測定方法

5.4.1 VISIA Evolution (Canfield Scientific Inc. USA)

VISIA Evolution の撮影は、恒温恒湿室（室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 3\%$ ）で 15 分以上馴化させた後に右半顔の撮影を行った。測定項目はシミ、シワ、キメ、毛穴、紫外線シミ、茶色のシミ、赤い部分およびポルフィリンのスコア値とした。

5.4.2 角質水分量・経表皮水分蒸散量および弾力 (RO 値)

角質水分量・経表皮水分蒸散量および弾力 (RO 値) の測定は、右頬部および前腕内側部で VISIA Evolution 撮影後に実施した。角質水分量は、コルネオメーター CM 825 (Courage + Khazaka electronic GmbH, DE)、経表皮水分蒸散量はテヴァメーター TM300 (Courage + Khazaka electronic GmbH, DE)、弾力はキュートメーター MPA580 (Courage + Khazaka electronic GmbH, DE) を用いて行った。

5.4.3 マイクロスコープ

マイクロスコープによる皮膚表面形態評価は、ドライマイクロスコープ MC50-T (株)インテグラル、東京) を用いて左頬部の皮膚表面形態を撮影しキメ評価に用いた。キメ評価は Table 3 に示した 5 段階 (-2.0 ~ 2.0) のスコアに従って 0.5 刻みで評価した¹⁴⁾。

5.5 自覚アンケート

開始日、6 週目および 12 週目に肌質、体調に関する自覚アンケートを被験者に対し実施した。肌質に関する項目は、潤い感、ツヤ、ハリ、柔軟性、なめらかさ、キメ、明るさ、シミ、毛穴、化粧のりの 10 項目、体調は、便秘、むくみ、疲労感、冷え、こり、貧血、膨満感の 7 項目について、-4 (非常に悪い) から 4 (非常に良い) までの 9 段階で被験者から回答を得た。

5.6 評価方法

試験実施終了後に、試験品摂取率 (%) などのコンプライアンス遵守の確認を行い、解析対象者の固定を実施した。解析対象者の固定後に安全性評価ならびに有効性評価を実施した。

5.6.1 安全性評価

医師による診察、問診、体重、BMI 値および臨床検査値の推移、有害事象の有無などから安全性の評価を実施した。

体重、BMI 値、臨床検査値は来所毎に平均値及び標準誤差を求めた。

医師による診察結果は、評価項目毎に頻度 (人) 分布表を求め、開始日との頻度の比較を χ^2 検定で実施した。体重の推移は開始日との比較を paired-*t* 検定、BMI 値は開始日との比較を Wilcoxon 符号付順位和検定で行った。臨床検査項目では、生化学的検査項目、血液学検査項目および尿比重、尿 pH については、開始日との比較を paired-*t* 検定を実施した。尿定性検査項目では頻度 (人) 分布表を

Table 2 Clinical Laboratory Test

Biochemical Test	Hematology Test	Urinary Qualitative / semi-quantitative Examination
<ul style="list-style-type: none"> · Total protein (TP) · Albumin (Alb) · Total bilirubin (T-Bil) · Total cholesterol (TC) · HDL cholesterol (HDL-C) · LDL cholesterol (LDL-C) · Triglyceride (TG) · Blood urea nitrogen (UN) · Creatinine (Cre) · Uric acid (UA) · Aspartate amino-transferase (AST) · Alanine aminotransferase (ALT) · γ-Glutamyltransferase (γ-GT) · Alkaline phosphatase (ALP) · Sodium (Na) · Potassium (K) · Chlorine (Cl) · Fasting blood glucose (BS) 	<ul style="list-style-type: none"> · White blood cell (WBC) · Red blood cell (RBC) · Hemoglobin (Hb) · Hematocrit (Ht) · MCV · MCH · MCHC · Platelet (Plt) 	<ul style="list-style-type: none"> · Urinary specific gravity · Urine pH · Urinary protein · Urinary sugar · Urinary ketone body · Uric blood · Urine bilirubin · Urinary urobilinogen

() within the abbreviation.

Table 3 Evaluated Table for Determine of Skin Texture¹⁴⁾

Score	Contents
-2.0	Loss of the skin groove and the crista cutis, Exfoliation of a wide range of the stratum corneum.
-1.0	Obscuring the skin groove and the crista cutis, Exfoliation of partial stratum corneum.
0.0	The skin groove is recognized but there is a flat state, Ambiguous form of crista cutis.
1.0	A clear state the skin groove and crista cutis.
2.0	The state that the skin groove and crista cutis are complete clearly.

求め、開始日との頻度の比較を χ^2 検定で評価した。

5.6.2 有効性評価

VISIA Evolution による各項目のスコア値の変化量 (Δ 値)、肌質測定値およびキメ評価値および開始日測定・評価値との 6 週目、12 週目における変化量 (Δ 値) を求め、来所毎に平均値および標準誤差を求めた。

VISIA Evolution による各項目のスコア値と Δ 値、肌質測定値と Δ 値は、一元配置分散分析 (対応あり) 後、Sidak の多重比較検定を実施した。キメ評価値および Δ 値については、クラスカルワリス検定後、Steel-Dwass の多重比較検定を実施した。

5.6.3 使用ソフトおよび有意水準

表およびグラフの作成は Microsoft Office Excel 2010 (マイクロソフト株) を用いて行い、各検定は PASW

Statistics 19 (日本IBM(株)), エクセル統計2012 for Windows(R) (株社会情報サービス) を用いて実施した。

有意水準はいずれの検定においても, 両側 5%水準とした。

結 果

1. 被験者の固定および解析対象

試験実施終了後, 中止, 脱落例の確認, 摂取率 (%) やコンプライアンス事項の遵守の確認を行った。

中止, 脱落例において, 被験者 1 名 (ID No.008) が 6 週目の来所時に自己都合による試験参加の中止を申し出たため, これを了承した。また, 摂取率 (%) では, 被験者 1 名 (ID No.020) が 79.8% であった。その他の被験者に関しては, コンプライアンス事項の逸脱は認められなかった。

その為, 安全性評価では, 開始日および 6 週目では全被験者 33 名とし, 12 週目では中止例 1 名を除いた 32 名の

Table 4 Changes in Body Weight and BMI Values by 12 weeks Intake.

	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
<i>n</i>	33	33	32
Body Weight (Kg)	53.45 ± 1.60	53.62 ± 1.59	53.05 ± 1.62
BMI Values	21.56 ± 0.63	21.61 ± 0.62	21.44 ± 0.64

Mean±Standard Error

Table 5 Changes in Biochemical Test by 12 weeks Intake.

Biochemical Test	Unit	Reference Value	Start Intake date (<i>n</i> = 33)	12 weeks (<i>n</i> = 32)
TP	g/dL	6.7-8.3	7.14 ± 0.06	7.03 ± 0.06 [#]
Alb	g/dL	3.8-5.3	4.43 ± 0.03	4.38 ± 0.04
UN	mg/dL	8-22	13.2 ± 0.5	13.7 ± 0.6
Cre	mg/dL	M0.61-1.04 F0.47-0.79	0.578 ± 0.013	0.586 ± 0.013
UA	mg/dL	M3.7-7.0 F2.5-7.0	4.72 ± 0.17	4.44 ± 0.20
TC	mg/dL	130-219	216.6 ± 5.6	208.2 ± 5.3 [#]
LDL-C	mg/dL	70-139	123.8 ± 4.6	126.9 ± 5.2
HDL-C	mg/dL	M40-86 F40-96	74.8 ± 3.3	74.8 ± 3.6
TG	mg/dL	35-149	80.6 ± 5.8	70.6 ± 5.3 [#]
T-Bil	mg/dL	0.2-1.1	0.64 ± 0.04	0.66 ± 0.05
AST (GOT)	U/L	10-40	21.30 ± 1.20	23.00 ± 2.20
ALT (GPT)	U/L	5-45	21.20 ± 2.70	22.80 ± 3.70
ALP	U/L	110-360	194.00 ± 11.80	191.40 ± 11.40
γ-GT	U/L	M≥75 F≥45	29.90 ± 5.00	29.60 ± 6.00
Na	mEq/L	135-147	141.60 ± 0.30	139.90 ± 0.20 ^{##}
K	mEq/L	3.6-5.0	4.06 ± 0.05	4.16 ± 0.06
Cl	mEq/L	98-108	103.8 ± 0.3	103.1 ± 0.3 [#]
BS	mg/L	70-109	88.2 ± 1.6	88.4 ± 1.4

Mean±Standard Error

#: Compared with start intake date in paired-*t* test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with start intake date in paired-*t* test, significant difference ($p < 0.01$).

被験者で評価を行うこととした。有効性評価では, 中止例 1 名および摂取率 (%) が 80.0% 未満であった 1 名の計 2 名を解析対象除外例とし, 31 名で評価を行った。

2. 安全性評価項目

2.1 体重および BMI 値の推移

体重および BMI 値は開始日と比較し試験期間中, 有意な推移は示さなかった (Table 4)。

2.2 臨床検査値の推移

2.2.1 生化学的検査項目

TP, T-Cho, TG, Na および Cl で摂取開始日と比較し 12 週目では有意 (Na のみ $p < 0.01$, 他項目は $p < 0.05$) な推移が認められたが, 全ての検査項目において, 摂取開始日および 12 週目では基準値範囲内の推移であった (Table 5)。

2.2.2 血液学的検査項目

平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 血小板数で摂取開始日と比較し 12 週目では有意 (血小板数のみ $p < 0.05$, 他項目 $p < 0.01$) な推移が認められたが, 全ての検査項目において, 摂取開始日および 12 週目では基準値範囲内の推移であった (Table 6)。

2.2.3 尿定性検査項目

比重・pH に関して, 摂取開始日および 12 週目で基準値以内の数値であった (Table 7)。尿蛋白および潜血にお

Table 6 Changes in Hematology Test by 12 weeks Intake.

Hematology Test	Unit	Reference Value	Start Intake date (<i>n</i> = 33)	12 weeks (<i>n</i> = 32)
WBC	/ μ L	M 3900-9800 F 3500-9100	5284.8 \pm 205.6	5396.9 \pm 263.3
RBC	$\times 10^4$ / μ L	M 427-570 F 376-500	442.2 \pm 4.4	438.2 \pm 5.1
Hb	g/dL	M 13.5-17.6 F 11.3-15.2	12.61 \pm 0.21	12.66 \pm 0.25
Ht	%	M 39.8-51.8 F 33.4-44.9	39.11 \pm 0.52	38.39 \pm 0.58
MCV	fL	M 83-102 F 79-100	88.5 \pm 0.9	87.7 \pm 0.9 [#]
MCH	pg	M 28.0-34.6 F 26.3-34.3	28.51 \pm 0.41	28.88 \pm 0.42 [#]
MCHC	%	M 31.6-36.6 F 30.7-36.6	32.18 \pm 0.17	32.91 \pm 0.19 [#]
Plt	$\times 10^4$ / μ L	13.0-36.9	25.80 \pm 1.03	25.07 \pm 1.07 [#]

Mean \pm Standard Error

#: Compared with start intake date in paired-*t* test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with start intake date in paired-*t* test, significant difference ($p < 0.01$).

いて、基準値から逸脱した被験者が認められたが、生理期間等による逸脱であった (Table 8)。

2.3 医師診察

Table 9 に医師診察結果頻度 (人) 分布表を示す。「乾燥」で左右半顔共に摂取開始日と比較し、6 週目で有意 (右 $p < 0.01$, 左 $p < 0.05$) な改善頻度分布を示すことが認められた。その他の症状に関しては、有意な頻度分布を示す事象は認められなかった。異常の有無については摂取期間中に異常が認められた被験者はなかった。

3. 有効性評価項目

3.1 VISIA Evolution スコア値変化量 (Δ 値) の推移

Table 10 に VISIA Evolution スコア値変化量 (Δ 値) の推移を示す。「紫外線シミスコア」で 6 週目に Δ 値 = -0.212 ± 0.062 を示し、開始日と比較し有意 ($p < 0.05$) に減少することが認められた。また、12 週目では Δ 値 = -0.453 ± 0.097 を示し、開始日および 6 週目と比較し有意 (開始日 $p < 0.01$, 6 週目 $p < 0.05$) に減少していることが認められた。他の項目は有意な推移は認められなかった。

3.2 角質水分量および Δ 値の推移

Table 11, 12, Fig. 1, 2 に頬部および前腕内側部における角質水分量 (AU Units) および Δ 値の推移を示す。頬部では、角質水分量および Δ 値共に開始日から有意な推移は認められなかった。前腕内側部では開始日に角質水分量 29.595 ± 1.087 , 6 週目では 28.817 ± 1.071 (Δ 値 = -0.777 ± 0.817) を示すことが認められ、摂取開始日と比較し有意 ($p < 0.01$) な減少が認められた。12 週目では、角質水分量 33.490 ± 1.014 (Δ 値 = 3.895 ± 1.026) を示し、6 週目と比較し有意 ($p < 0.01$) な増加が認められた。

3.3 経表皮水分蒸散量 (g/hm^2) および Δ 値の推移

Table 11, 12 に頬部および前腕内側部における経表皮水分蒸散量 (g/hm^2) および Δ 値の推移を示す。頬部および

前腕内側部では、経表皮水分蒸散量 (g/hm^2) および Δ 値共に開始日から有意な推移は認められなかった。

3.4 弾力 (R0 値) および Δ 値の推移

Table 11, 12 に頬部および前腕内側部における弾力 (R0 値: 皮膚の力に対する受動的な反応パラメーター) および Δ 値の推移を示す。頬部および前腕内側部では有意な推移は認められなかった。

3.5 キメ評価値および Δ 値の推移

Table 13 にマイクロスコープによるキメ評価値および Δ 値の推移を示す。 Δ 値の推移において、6 週目および 12 週目に開始日と比較し、有意 (6 週目 $p < 0.05$, 12 週目 $p < 0.01$) に改善していた。

Fig. 3 にキメ評価顕著改善例 2 例 (ID No.016 (45 歳), ID No.035 (50 歳)) のマイクロスコープによるキメ画像を示す。ID No.016 では、開始日にキメ (皮溝・皮丘) が消失していたが、12 週目では平坦で不均一であるが、キメ (皮溝・皮丘) の存在が認められた。ID No.035 では、開始日に不明瞭な皮溝であったが、12 週目ではやや粗いものの皮溝が明確に認められた。

3.6 自覚アンケートの推移

Table 14 に自覚アンケートの推移を示す。肌質に関する質問全項目において、6 週目および 12 週目で有意に改善を実感していた。特に、6 週目で、潤い感、ツヤ、柔軟性、キメ、白さ、シミおよび毛穴では開始日と比較し有意 ($p < 0.01$) に改善を実感していることが認められた。体調に関する質問項目では、開始日と比較した有意な改善の実感を持っていることは認められなかったが、むくみ、疲労感、冷え、こりでは、12 週目で改善をしている傾向が示された (Table 14)。

Table 7 Changes in Urinary Qualitative / semi-quantitative Examination (Urine specific gravity and Urine pH) by 12 weeks Intake.

Urinary Qualitative	Reference Value	Start Intake date (<i>n</i> = 33)			12 weeks (<i>n</i> = 32)		
Urinary specific gravity	1.005-1.030	1.020	±	0.008	1.019	±	0.002
Urine pH	5.0-8.0	6.23	±	0.15	5.94	±	0.13

Mean±Standard Error

Table 8 Changes in Frequency Distribution of Urinary Qualitative / semi-quantitative Examination (Urine urobilinogen, Urinary protein, Urinary sugar, Urine bilirubin, Urine ketone and Uric blood) by 12 weeks Intake.

Urinary Qualitative (Reference value)	Urinary urobilinogen (±)		Urinary protein (-)		Urinary sugar (-)	
	Start Intake date	12 weeks	Start Intake date	12 weeks	Start Intake date	12 weeks
-	0	0	23	20	33	32
±	33	32	7	12	0	0
+	0	0	2	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	1	0	0	0

Urinary Qualitative (Reference value)	Urine bilirubin (-)		Urinary ketone body (-)		Uric blood (-)	
	Start Intake date	12 weeks	Start Intake date	12 weeks	Start Intake date	12 weeks
-	33	32	33	32	25	26
±	0	0	0	0	1	2
+	0	0	0	0	5	2
2+	0	0	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	2	1
4+	0	0	0	0	0	0

考 察

タモギタケセラミド飲料（グルコシルセラミド 0.6 mg 含有）を 33 名の被験者を対象とし、1 日夕食後 1 本を 3 ヶ月間連続摂取した際の、安全性および肌質改善効果の確認を目的に試験を実施した。

体重・BMI 値の推移においては、顕著な体重の増減は認められなかった。臨床検査値の推移において、生化学検査項目のうち、TP、T-Chol、TG、Cl および Na、血液学的検査で、MCV、MCH、MCHC および Plt で摂取開始日と比較し 12 週目で有意に推移することが認められたが、いずれも基準値内の変動であり、医師問診において異常は認められなかった。また、試験品に起因する重篤な副作用も認められていないことから、試験品である、タモギタケセラミド飲料（グルコシルセラミド 0.6 mg 含有）50 mL を 1 日 1 本 3 ヶ月間の摂取による安全性は高いものと示唆された。

産生されたメラニンは、健全な状態の皮膚ターンオーバーでは順次体外へ排出されるが、VISIA による紫外線シミスコア値の増加は、メラニン排出の遅延や皮膚内での

蓄積を意味する。産生されたメラニン排出遅延や蓄積は、色素沈着（シミ）の要因となる¹⁾。本試験実施の結果、得られた VISIA 紫外線シミスコアの 6 週目および 12 週目で有意な減少は、試験品摂取により、産生されたメラニンあるいは蓄積したメラニンの排出を促した結果である可能性が推察された。また、マイクロスコープにおけるキメ評価でも、6 週目および 12 週目で摂取開始日と比較しキメが整う方向に推移していることから、試験品摂取により、皮膚のターンオーバーを整える作用があるものと推察された。

角質の保湿メカニズムは自然保湿因子（NMF）、細胞間脂質および皮脂が水分を保持し、皮膚内部からの水分蒸散を防ぎ、外部環境の悪影響から皮膚を防御している^{1,2,15)}。細胞間脂質の主な成分は、スフィンゴ脂質の 1 種であるセラミド、コレステロール、コレステリルエステル、遊離脂肪酸である^{15,16)}。水分蒸散の程度は、角質の厚さよりむしろ角質細胞間脂質の量と良い相関を持っており、なかでもスフィンゴ脂質の抽出量と水分蒸散量バリアーの低下の程度はよい相関を示すことが明らかとなっている¹⁷⁾。今回我々は、前腕内側部において角質水分量が 12 週目に有意に増加することを明らかとしたが、頬部では角質水分量の

Table 9 Changes in Frequency Distribution of Doctor's Observation by 12 weeks Intake

	Drying						Erythema						Desquamation								
	Right half face			Left half face			Right half face			Left half face			Right half face			Left half face					
	Start Intake day	6 weeks weeks ^{##}	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks [#]	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks			
0: None	9	21	15	10	19	18	31	30	31	31	30	31	31	31	20	19	25	20	21	25	
1: Slight	22	12	17	21	14	14	1	3	1	1	2	2	2	2	9	14	7	9	12	7	
2: Mild	2	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0	4	0	0	
3: Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4: Advanced	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Papules and small Blisters						Irritating sensation						Itching								
	Right half face			Left half face			Right half face			Left half face			Right half face			Left half face					
	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks	Start Intake day	6 weeks weeks	12 weeks weeks
0: None	30	31	30	28	30	31	33	32	32	32	32	32	32	32	33	33	32	32	32	33	32
1: Slight	2	0	1	4	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2: Mild	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3: Moderate	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4: Advanced	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#: Compared with start intake date in χ^2 test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with start intake date in χ^2 test, significant difference ($p < 0.01$).

Table 10 Changes in the Change Quantity Value of VISIA® Evolution Score on Right Face

	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
Change Quantity Value of Spots Score	0.000 ± 0.000	-0.047 ± 0.048	0.038 ± 0.048
Change Quantity Value of Wrinkles Score	0.000 ± 0.000	0.170 ± 0.146	0.002 ± 0.182
Change Quantity Value of Texture Score	0.000 ± 0.000	-0.032 ± 0.071	-0.116 ± 0.089
Change Quantity Value of Pores Score	0.000 ± 0.000	-0.020 ± 0.042	-0.086 ± 0.061
Change Quantity Value of UV Spots Score	0.000 ± 0.000	-0.212 ± 0.062 [#]	-0.453 ± 0.097 ^{##§}
Change Quantity Value of Brown Spots Score	0.000 ± 0.000	0.188 ± 0.099	0.096 ± 0.108
Change Quantity Value of Red Arias Score	0.000 ± 0.000	-0.063 ± 0.046	-0.022 ± 0.040
Change Quantity Value of Porphyrins Score	0.000 ± 0.000	0.041 ± 0.040	-0.031 ± 0.054

$n = 31$

Mean ± Standard Error

※: The Change quantity value = (measurement score of 6 or 12weeks) – (measurement score of intake start date)

#: Compared with intake start date in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with intake start date in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

§: Compared with 6 weeks in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.05$).

Table 11 Changes in Measurement Value and the Change Quantity Value of Skin Surface Hydration (AU Units), the Transepidermal Water Loss (TEWL, g/hm²) and Elasticity (R0 Value) on Right Cheek by 12 weeks Intake.

	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
Skin Surface Hydration	41.461 ± 2.332	44.402 ± 2.638	44.673 ± 2.684
TEWL	10.13 ± 0.83	10.71 ± 0.92	10.58 ± 0.61
Elasticity (R0 Value)	0.173 ± 0.009	0.179 ± 0.009	0.176 ± 0.010
Change Quantity Value of Skin Surface Hydration	0.000 ± 0.000	2.941 ± 2.061	3.212 ± 2.621
Change Quantity Value of TEWL	0.00 ± 0.00	0.58 ± 0.71	0.45 ± 0.75
Change Quantity Value of Elasticity (R0 Value)	0.000 ± 0.000	0.006 ± 0.004	0.004 ± 0.005

$n = 31$

Mean ± Standard Error

※: The Change quantity value = (measurement value of 6 or 12weeks) – (measurement value of intake start date)

Table 12 Changes in Measurement Value and the Change Quantity Value of Skin Surface Hydration (AU Units), the Transepidermal Water Loss (TEWL, g/hm²) and Elasticity (R0 Value) on Right Forearm inner part by 12 weeks Intake.

	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
Skin Surface Hydration	29.595 ± 1.087	28.817 ± 1.071 ^{##}	33.490 ± 1.014 ^{§§}
TEWL	4.47 ± 0.36	4.40 ± 0.20	5.02 ± 0.19
Elasticity (R0 Value)	0.202 ± 0.011	0.192 ± 0.011	0.205 ± 0.011
Change Quantity Value of Skin Surface Hydration	0.000 ± 0.000	-0.777 ± 0.817 ^{##}	3.895 ± 1.026 ^{§§}
Change Quantity Value of TEWL	0.00 ± 0.00	-0.06 ± 0.33	0.55 ± 0.29
Change Quantity Value of Elasticity (R0 Value)	0.000 ± 0.000	-0.010 ± 0.006	0.001 ± 0.006

$n = 31$

Mean ± Standard Error

※: The Change quantity value = (measurement value of 6 or 12weeks) – (measurement value of intake start date)

##: Compared with intake start date in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

§§: Compared with 6 weeks in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

Table 13 Changes in Skin Texture Evaluation Value and the Change Quantity Value of Skin Texture Evaluation with MC-50T Dry Micro Scope on Left Cheek by 12 weeks Intake

	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
Skin Texture Evaluation	-1.03 ± 0.12	-0.69 ± 0.16	-0.65 ± 0.15
Change Quantity Value	0.00 ± 0.00	0.34 ± 0.10 [#]	0.39 ± 0.14 ^{##}

$n = 31$

Mean ± Standard Error

※: The Change quantity value = (measurement value of 6 or 12weeks) – (measurement value of intake start date)

#: Compared with intake start date in Steel-Dwass's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with intake start date in Steel-Dwass's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

Table 14 Transition of subjective questionnaire assessment by 12 weeks Intake

Subjects	Start Intake date	6 weeks	12 weeks
Q1: Moisture sense of skin	-1.4 ± 0.2	-0.2 ± 0.2 ^{##}	0.0 ± 0.2 ^{##}
Q2: Gloss sense of skin	-1.6 ± 0.2	-0.5 ± 0.2 ^{##}	-0.2 ± 0.2 ^{##}
Q3: Sense of firmness of skin	-1.5 ± 0.2	-0.6 ± 0.3 [#]	-0.5 ± 0.3 ^{##}
Q4: Pliability of skin	-1.2 ± 0.2	-0.3 ± 0.2 ^{##}	-0.1 ± 0.2 ^{##}
Q5: Smoothness of skin	-1.3 ± 0.2	-0.4 ± 0.2 [#]	-0.3 ± 0.3 [#]
Q6: Texture of skin	-1.8 ± 0.3	-0.7 ± 0.3 ^{##}	-0.6 ± 0.3 ^{##}
Q7: Brightness of skin	-1.5 ± 0.2	-0.7 ± 0.2 [#]	-0.6 ± 0.3 [#]
Q8: Whiteness of skin	-1.6 ± 0.2	-0.6 ± 0.2 ^{##}	-0.6 ± 0.2 [#]
Q9: Blotches of skin	-2.5 ± 0.2	-1.4 ± 0.3 ^{##}	-1.3 ± 0.3 ^{##}
Q10: Pores	-2.3 ± 0.3	-1.1 ± 0.2 ^{##}	-1.2 ± 0.3 [#]
Q11: Cosmetic glue feeling	-1.3 ± 0.2	-0.5 ± 0.2 [#]	-0.2 ± 0.2 ^{##}
Q12: Bowel movement	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3
Q13: Edema of face and body	-0.4 ± 0.3	-0.2 ± 0.3	0.3 ± 0.3
Q14: Feeling of exhaustion of body	-0.6 ± 0.3	-0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.3
Q15: Cold in body	-0.4 ± 0.4	0.0 ± 0.3	0.3 ± 0.4
Q16: Stiffness of neck and shoulder	-1.1 ± 0.4	-1.0 ± 0.4	-0.3 ± 0.3
Q17: Anemia	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.5 ± 0.3
Q18: Feeling of fullness	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3

$n = 31$

Mean ± Standard Error

Assessment score

- 4: Baddest or Awfully, -3: Bad, -2: Somewhat Badly, -1: As bad if anything

0: Normally, 1: As good if anything, 2: Somewhat Goodly, 3: Good, 4: Very good or Absolutely

#: Compared with intake start date in Stel-Dwass's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.05$).

##: Compared with intake start date in Stel-Dwass's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

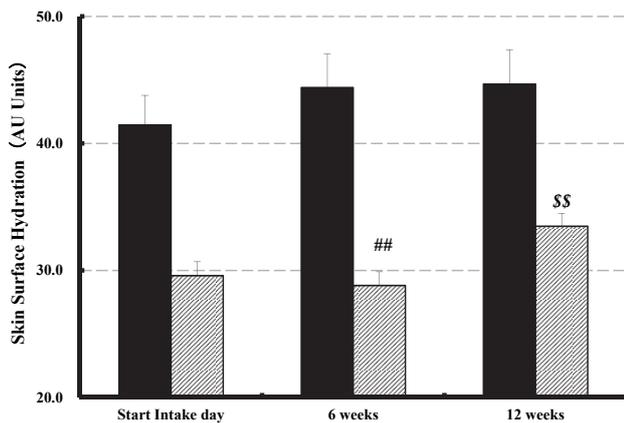


Fig. 1 Changes in Skin Surface Hydration on right Cheek and right Forearm.

■: Right Cheek ▨: Right Forearm Inner Part
 $n = 31$
 Bar: Standard Error
 ##: Compared with start intake date in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).
 \$\$: Compared with 6 weeks in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

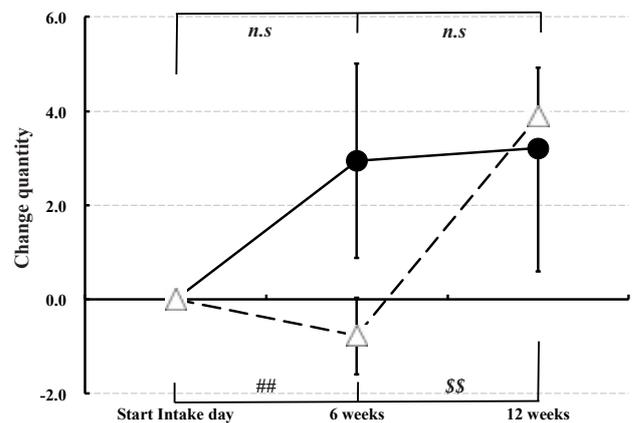


Fig. 2 The Change quantity Value of Skin Surface Hydration on right Cheek and right Forearm.

●: Right Cheek △: Right Forearm Inner Part
 $n = 31$
 Bar: Standard Error
 The Change quantity value = (measurement value of 6 or 12weeks) - (measurement value of intake start date)
 ##: Compared with intake start date in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).
 \$\$: Compared with 6 weeks in Sidak's multiple comparison test, significant difference ($p < 0.01$).

参考文献

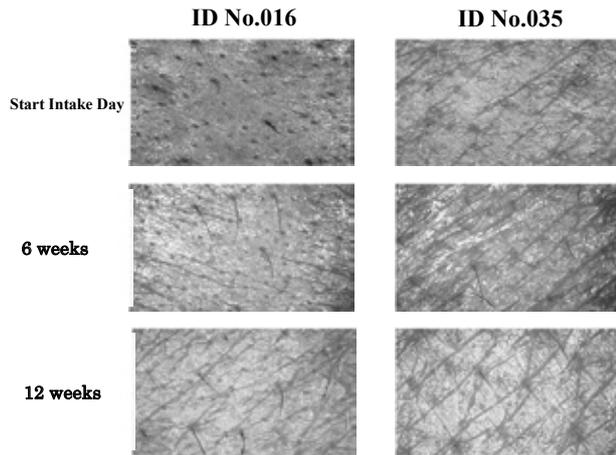


Fig. 3 Noticeable Improvement 2 Subjects of Skin Texture by MC-50T Dry Micro Scope on Left Cheek.

Upper: Start Intake Day

Middle: 6 weeks

Lower: 12 weeks

Left Image: ID No. 016 (45years old)

Right Image: ID No. 035 (50years old)

増加は認められない結果を得た。この要因として、外気に曝されている頬部ではキメ改善が認められるものの水分量を改善する程度ではなかった可能性が考えられた。事実、6週目ではキメ評価値 -0.69 ± 0.16 、12週目では -0.65 ± 0.15 であり、摂取開始日よりは改善をしているものの「やや悪い」状態であるため、角質水分量は、有意に改善しなかったものと考えられた。そのため、今後の課題として、ドリンクのタモギタケより抽出したグリコシルセラミド含有量と頬部の角質水分量改善効果の相関性を明らかにしていく必要があるものと考えられた。また、自覚アンケートでは本試験品摂取による体質改善質問項目（むくみ・疲労感等）は、摂取開始日と比較し変化が認められなかったが、肌質は改善している実感を被験者はもっている結果が得られた。今回実施した試験系では摂取群のみのオープン試験系であったため、今後、プラセボ摂取群との比較検討が必要となろう。

以上の結果、タモギタケセラミド飲料（グリコシルセラミド0.6mg含有）は、3ヶ月間1日1本50mLの摂取での安全性は高いものと示唆された。また、肌質改善効果では乱れた皮膚ターンオーバーを整える作用を保有している可能性が示唆された。

謝辞

本研究は平成25、26年度北海道中小企業応援ファンド事業産業クラスター形成促進事業、地域イノベーション戦略推進事業さっぽろヘルスイノベーション‘Smart-H’の支援を受けた。

- 1) 福田實 (2001) 皮膚科学と化粧品. 色材 74 : 308-316.
- 2) 西山聖二, 小松正明 (1993) 保湿剤. 色材 66 : 371-379.
- 3) 間和彦 (2007) 植物由来グリコシルセラミドの食品機能性評価とその応用 — 植物および真菌由来スフィンゴ脂質による大腸ガン予防効果 —. オレオサイエンス 7 : 141-149.
- 4) 大西正男 (2009) : 植物および真菌の脂質, 特にスフィンゴ脂質の分子種特性と機能解析に関する研究. オレオサイエンス 9 : 543-551.
- 5) 高畑浩之, 荒木美和子, 向井克之 (2008) コンニャク製品摂取による皮膚の保水性向上効果の検証. 群馬県農業技術センター研究報告 5 : 40-41.
- 6) 石川 (高野) 裕子 (2008) 小麦・小麦加工品等の機能性とその活用. 日本食生活学会誌 19 : 116-123.
- 7) 三崎旭, 松井元子, 浜田澄子 (1991) キシメジ科食用茸 (ヒタラケ, タモギタケ) の多糖の化学的性質および抗腫瘍作用. 大阪市立大学生活科学部紀要 39 : 1-8.
- 8) 藤野正行, 何普明 (1998) タモギタケ熱水抽出物によるⅡ型糖尿病モデルマウスの血糖値抑制. 日本食品化学工学会誌 45 : 618-623.
- 9) S. Hagiwara, M. Takahashi, Y. Shen, S. Kaihou, T. Tomiyama, M. Yazawa, Y. Tamai, Y. Sin, A. Kazusaka, M. Terazawa (2005) A Phytochemical in the Edible Tamogi-take Mushroom (*Pleurotus cornucopiae*), D-Mannitol, Inhibits ACE Activity and Lowers the Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 69: 1603-1605.
- 10) 富山隆広, 海方忍, 石田真己, 西川英俊, 山崎則之, 辻潔美, 光武進, 五十嵐靖之 (2008) タモギタケエタノール抽出物のアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いた保湿作用およびアトピー様症状に対する作用. 日本栄養・食糧学会誌 61 : 21-26.
- 11) 荒川ゆかり, 溝口亨, 加藤まどか, 根本治 (2014) クロレラ (*Chlorella pyrenoidosa*) エキス含有クリーム抗シワ効果. FRAGRANCE JOURNAL 42 : 42-50.
- 12) 世界医師会 (WMA) ヘルシンキ宣言 : 2013年10月19日改訂
- 13) 臨床研究に関する倫理指針 : 平成20年7月31日全部改正
- 14) 熊谷広子 (2006) 肌状態の評価法. 「新化粧品学」(光井武夫編), 南山堂, 東京 : pp. 29-31.
- 15) 坂貞徳 (2007) 皮膚角層の構造解析. 表面科学 28 : 164-168.
- 16) 河野善行 (2002) 保湿・肌荒れ防止用化粧品の有効性と製品開発. 日本化粧品技術者会誌 36 : 253-261.
- 17) 芋川玄爾 (1995) 皮膚角質細胞間脂質の構造と機能. 油化学 44 : 751-766.