



セラミドおよび亜麻仁油含有食品 「製品名：ツバメ美人」摂取による肌への影響： プラセボ対照・二重盲検ランダム化並行群間比較試験

若命浩二¹⁾ / 吉崎裕一²⁾ / 三浦直樹³⁾ / 河崎祐樹^{4)*}

● 要旨

目的：本研究は、セラミドを含有するトウモロコシ抽出物と α -リノレン酸を含有する亜麻仁油を中心に配合した健康食品である「商品名：ツバメ美人」を摂取することによる肌への効果を検証することを目的として実施した。

試験デザイン：ランダム化・二重盲検・プラセボ対照比較試験。成人女性42名を2群に割り付け、被験食品もしくはプラセボを12週間摂取させた。4週間毎に顔の肌検査を実施し、肌検査の値の変化量について群間比較した。

結果：42名のうち、40名を解析対象者とした。シワレプリカによる最大シワ最大深度は12週間後までの変化量において、また、シワグレードは4週間および12週間後までの変化量において、プラセボ群に対して被験食品群が有意に改善していた。シワレプリカによる最大シワ平均深度も、被験食品群のほうで、改善傾向が見られた。また、有害事象は観察されなかった。

結論：ツバメ美人を12週間継続摂取することによる安全性に問題はなく、顔のシワが改善されることが示唆された。

キーワード：トウモロコシ抽出物、亜麻仁油、シワ改善、ヒト試験

背 景

皮膚は人体で最大の臓器であり、その重さは体重の約8%を占めるといわれる¹⁾。皮膚の構造は、表面から表皮、真皮、皮下組織の3層構造になっている。これらの構造や構成成分は、加齢に伴う内因性老化および紫外線による光老化などにより徐々に正常な機能が損なわれてゆく。皮膚は筋肉の収縮や関節の動きに伴い、シワが生じる。若い皮膚では、筋肉の弛緩とともに早期にシワが消失するが、年を重ねるにつれて消えにくくなり、いわゆるシワが残った状態となる。

女性にとって、「美容と健康」は常に高い関心を示す対象である。加齢に伴い、肌のバリア機能や保水力といった機能面だけでなく、シワやしみ、くすみといった美容面での衰えも目立つようになる。美容面での肌の衰えに対して、化粧品により肌をケアする手段だけでなく、食事や生活習慣などの改善による体質改善を行うことが重要である。肌質に影響する要因として、紫外線や湿度、気温といった外的な要因と、食事やストレス、疲労といった内的な要因^{2) 3)}が考えられる。したがって、これらを改善することで肌質の衰えを緩やかにすると期待できる。近年では、肌質を改善することを目的とする素材や

1) 北海道科学大学薬学部 (〒006-8590 札幌市手稲区前田7条15丁目4番1号)

2) 株式会社ツバキ薬粧 (〒663-8204 兵庫県西宮市高松町7-26-2F)

3) みうらクリニック (〒530-0044 大阪市北区東天満1-7-17 東天満ビル9F)

4) 食品アカデミックライティング (〒125-0052 東京都葛飾区柴又3-36-1-802)

*連絡先：food.academic.writing@gmail.com

表1 Fitzpatrick のスキントタイプ

| スキントタイプ | 紫外線(日やけ)に対する反応パターン |
|---------|-----------------------------|
| I | 非常に日やけしやすい(赤くなる)が、決して黒くならない |
| II | 容易に日やけし(赤くなる)、のち少し黒くなる |
| III | 日やけ(赤くなる)した後、黒くなる |
| IV | あまり日やけ(赤くなる)せず、すぐ黒くなる |
| V | ほとんど日やけせず(赤くならず)、非常に黒くなる |
| VI | 決して日やけせず(赤くならず)、非常に黒くなる |

* Robert (2009)

いわゆる健康食品が多く製品化されており、ヒト臨床試験も実施され、そのエビデンスも蓄積されつつある^{4) 5)}。

本研究では、健康食品である「製品名：ツバメ美人」(株式会社ツバキ薬粧：本社兵庫)に着目してヒト臨床試験を実施した。ツバメ美人は、トウモロコシ抽出物と亜麻仁油を中心に配合したソフトカプセルタイプの健康食品である。トウモロコシ抽出物にはグルコシルセラミドが、亜麻仁油には ω -3の一つである α -リノレン酸が含まれている。先行するヒト臨床試験において、植物由来セラミドを経口摂取することで、皮膚表皮セラミド含量が増加し、シワが改善したことが報告されていることから^{6) 7)}、シワ改善効果が期待される。また、野菜・果物由来 α -リノレン酸と光老化との間に逆相関の関係がある⁸⁾ことから、ツバメ美人を摂取することでシワ改善が期待される。

そこで本研究では、トウモロコシ抽出物および亜麻仁油を含むツバメ美人を用いて、ヒトの肌に与える影響を検証することを目的として、ランダム化比較試験を実施した。

試験デザイン

1. 被験者の選定

以下の選定基準を満たしており、かつ除外基準に抵触していない日本人女性を、被験者の候補とした。

選定基準は、次の3項目すべてを満たす者とした。

- (1)同意取得時に年齢が20歳以上59歳以下
- (2)肌乾燥やシワに悩んでいる者
- (3)FitzpatrickのスキントタイプIIおよびIIIに該当すると試験責任医師により判断された者⁹⁾

(表1)

2. 目標症例

各群20名とした場合の脱落を見込み、各群21名、合計42名を目標症例数とした。

3. 試験内容

本研究はランダム化・二重盲検・プラセボ対照比較試験として実施した。選定基準に合致し、除外基準に該当しない60名に対し、書面による同意を取得した後、問診および肌測定等を行った(week-0検査)。Week-0検査の結果から、試験の目的に適したシワグレードが1から3の42名を選抜し、乱数を用いてランダムに、セラミド群とプラセボ群のどちらかに割り付けた。

本試験の試験参加者には、割り付けられた群の被験食品を12週間摂取させた。摂取4週後(week-4)、摂取8週後(week-8)および摂取12週後(week-12)に来院させ、問診および肌検査等を行った。

また、week-4およびweek-8検査の前日にも来院させ、紫外線照射(スキンプロ：ウシオ電機社製)を行った。Week-4検査前日は、被験部位と逆の上腕部内側に紫外線照射した。照射箇所は6カ所とし、1カ所につき0.5 cm²以上の照射面積とした。また、照射強度は17.9 mJ/cm²、20.6 mJ/cm²、23.7 mJ/cm²、27.2 mJ/cm²、31.3 mJ/cm²、36.0 mJ/cm²とした。4週目(照射16時間から24時間後)に、最小紅斑量(MED：Minimal Erythema Dose)を目視判定した。Week-8検査前日に被験部位に1.5 MEDを照射し、2カ所に紅斑を生じさせた。1カ所につき、0.5 cm²以上の照射面積とし、2カ所の照射中心部の距離間隔を2 cm以上とした。8週目(照射16時間から24時間後)に紅斑を目視判定した。

4. 健康食品とプラセボの介入

セラミド群に割り付けられた試験参加者にはセラミドおよび亜麻仁油含有食品（製品名：ツバメ美人，株式会社ツバキ薬粧）を1日1カプセル（ソフトカプセル，290 mg）摂取させた。ツバメ美人1カプセルには，トウモロコシ抽出物 40.0 mg（グルコシルセラミドとして 1.2 mg），亜麻仁油 193.808 mg を含む。プラセボ群の試験参加者はプラセボを1日1カプセル（ソフトカプセル，280 mg）を摂取させた。プラセボの内容物はすべて綿実油とした。飲用方法は，夕食後に水またはぬるま湯とともに摂取するよう指導した。

5. 検査項目

＜主要アウトカム＞

主要アウトカムは，化粧品機能評価法ガイドライン¹⁰⁾に基づき，目視および写真にて評価したシワグレードとした。各グレードの標準写真（グレード0～7の8段階）に当てはまらない場合は，1/4 値のスコアを採用し，評点付けした。

試験部位である目尻の皮膚表面レプリカを，レプリカ剤 SILFLO（Flexico 社）を用いて採取した。採取したレプリカは反射用レプリカ解析システムを用いて解析した。

＜副次アウトカム＞

角層水分量：試験部位内（目尻）を，SKICON-200EX（アイ・ビー・エス社）を用いて7回測定し，その最高値，最低値を除いた5回の平均値を皮膚角層水分値（単位： μS ）とした。

経表皮水分蒸散量：試験部位〔目尻および鼻頭の交点付近，上腕部内側4カ所（照射部位2カ所，非照射部位2カ所）〕を，Tewameter TM300（CK社）を用いて1分間測定し，標準偏差値が最小となる蒸散量をその部位の水分蒸散値（単位： $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ ）とした。

皮膚粘弾性：Cutometer MPA580（CK社）のプローブ面を試験部位（目尻および鼻頭の交点付近）に一定の力で軽く押し当て，2秒間，300 mb で陰圧吸引し，皮膚粘弾性を測定した。試験部位範囲 4 cm^2 内を同様の方法で5回測定し，R7の5回の平均値をその部位の皮膚粘弾性測定値とした。なお，R7（戻り率）は，弾力性の部分を完全な波形（弾力性100%）と比較した値 1.00（100%）に接近した値がより弾力のある値となり，以下の式で求めら

れる。

$$R7 = U_r / U_f$$

ただし， U_r = 解除 0.1 秒後の元に戻った高さ， U_f = 皮膚が引き込まれた高さである。

6. 統計解析

得られた結果について平均値 \pm 標準偏差で表した。摂取前からの変化量 Δ を群間で比較した。変化量は，角層水分量・経表皮水分蒸散量・皮膚粘弾・シワレプリカは Student の t 検定，シワグレードは Wilcoxon の順位和検定で行った。

統計解析は JMP10 を用いて行った。有意水準を 5% とし，10% 未満の場合を有意傾向とした。

7. 倫理委員会と倫理的配慮

本試験は，ヘルシンキ宣言（1964年採択，2013年フォルタレザ修正）の趣旨に則り，また，ヒトを対象とした医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して行った。本試験は，みうらクリニック倫理審査委員会（承認番号：R1504）を得て実施された。

試験責任医師が，被験者が事前検査に参加する前に，被験者に対して本試験の目的や内容等について書面および口頭にて十分に説明を行った。試験参加者が内容を十分に理解し，納得したことを確認した上で，本試験への参加について自由意志による同意を，試験参加者本人より文書で得た。

結 果

1. 分析対象者

図1に，被験者の追跡フローチャートを示した。被験者の募集は，みうらクリニックで行った。選定基準に該当し，除外基準に該当しない60名が試験参加に同意し，スクリーニング検査として問診および検査を行った。シワグレードが1～3の42名を本試験へ参加させ，セラミド群とプラセボ群のどちらかに，ランダムに割り付けた。被験者の追跡は2016年2月2日から，4月26日まで行った。セラミド群の2名が個人的な都合により脱落した。セラミド群の摂取率は $96.0 \pm 5.1\%$ ，プラセボ群は $97.9 \pm 2.7\%$ であり，全員が70%以上であったため，試験を完遂した40名を解析対象者とした。

解析対象者の平均年齢（表2）は，セラミド群 40.2 ± 6.3 歳，プラセボ群 40.1 ± 7.7 歳であり，有意ではなかった。また，角層水分量・経表皮水分

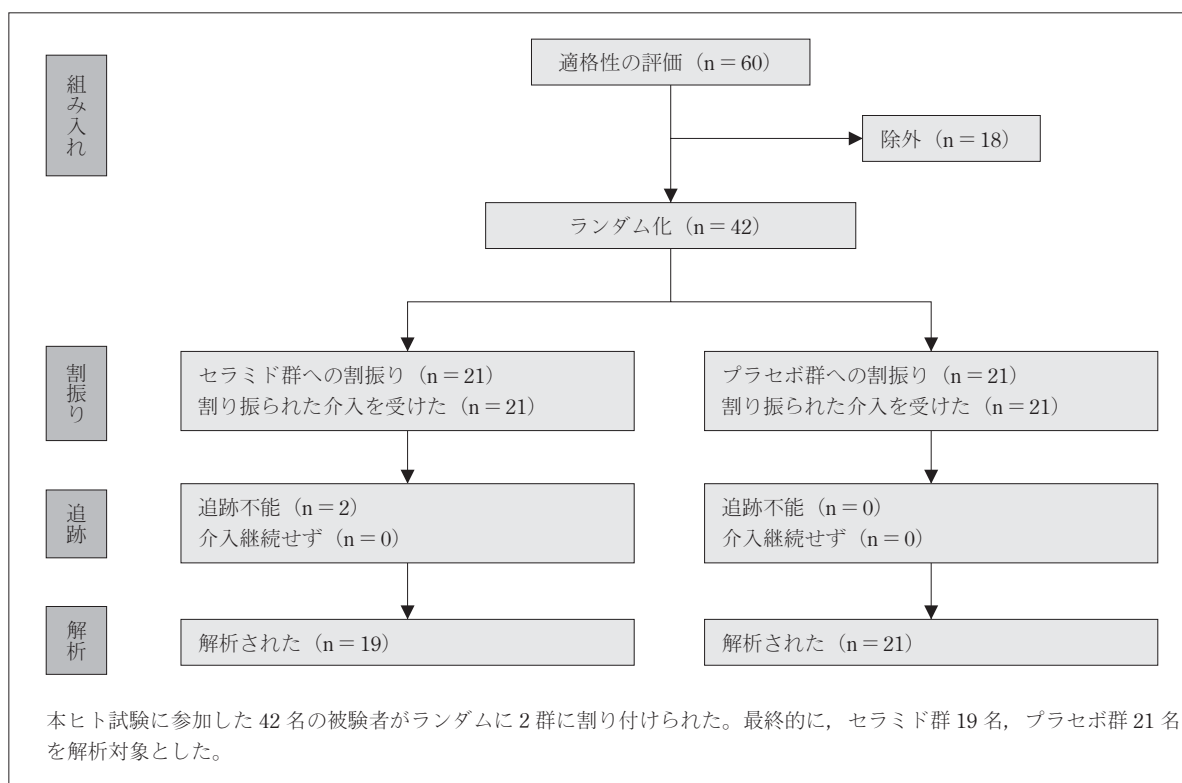


図 1 被験者のフローチャート

表 2 解析対象者の背景データ

| 項目 | 単位 | セラミド群 | プラセボ群 | P 値 |
|-------------|--------------------|----------------|----------------|-------|
| 年齢 | 歳 | 40.2 ± 6.3 | 40.1 ± 7.7 | |
| 性別 | — | 女性：19 名 | 女性：21 名 | |
| シワ面積率 | % | 3.13 ± 1.46 | 3.73 ± 1.70 | 0.234 |
| 総シワ平均深度 | μm | 146.10 ± 12.36 | 150.50 ± 13.10 | 0.281 |
| 最大シワ平均深度 | μm | 152.40 ± 17.14 | 155.18 ± 19.22 | 0.632 |
| 最大シワ最大深度 | μm | 318.94 ± 39.48 | 316.96 ± 48.08 | 0.887 |
| シワグレード (目視) | — | 1.941 ± 0.290 | 1.935 ± 0.501 | 0.754 |
| シワグレード (写真) | — | 1.789 ± 0.333 | 1.792 ± 0.511 | 0.662 |
| 角層水分量 | μS | 229.9 ± 94.3 | 229.8 ± 95.3 | 0.999 |
| 経表皮水分蒸散量 | g/h/m ² | 16.612 ± 5.565 | 16.190 ± 5.299 | 0.808 |
| 皮膚粘弾性 | R7 | 0.336 ± 0.042 | 0.336 ± 0.041 | 0.986 |

蒸散量・皮膚粘弾性・シワレプリカ・シワグレードのすべての week-0 の検査結果が、群間が有意ではなかった (表 2)。したがって、2 群はほぼ同一の背景を持つ集団であったと判断した。

2. 主要アウトカム

1) シワレプリカ

図 2 a ~ d にシワレプリカの結果を示した。シワ面積率および総シワ平均深度 (図 2 a, b) では、変化量において群間に有意差は認められなかった。

最大シワ平均深度 (図 2 c) は、Δweek-12 にお

いてセラミド群で $-4.86 \pm 8.33 \mu\text{m}$ 、プラセボ群では $-0.36 \pm 5.67 \mu\text{m}$ と、プラセボ群よりセラミド群の変化量が負の方向に大きい傾向であった ($p = 0.057$)。

最大シワ最大深度 (図 2 d) は、Δweek-12 においてセラミド群で $-17.75 \pm 32.14 \mu\text{m}$ 、プラセボ群で $11.99 \pm 25.53 \mu\text{m}$ と、プラセボ群よりセラミド群の変化量が負の方向に有意に大きかった ($p = 0.003$)。

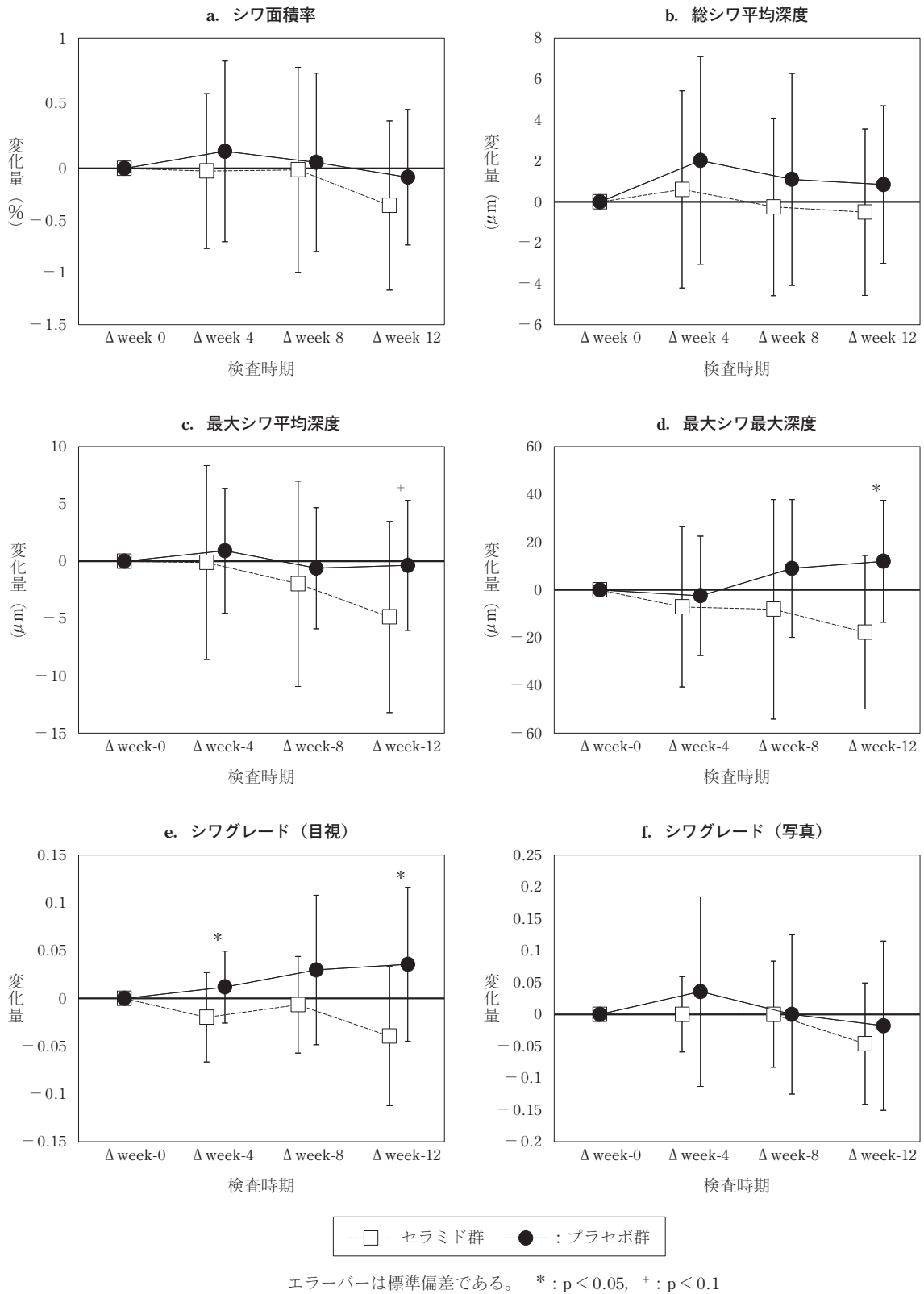


図2 シワ評価に関する変化率の群間比較

表3 副次評価項目の変化量の群間比較

| 項目 | 単位 | 群 | n | Δ week 4 | Δ week 8 | Δ week 12 |
|----------|--------------------|-------|----|--------------------|--------------------|--------------------|
| 角層水分量 | μ S | セラミド群 | 19 | 27.8 \pm 70.0 | 50.8 \pm 113.9 | 44.3 \pm 82.0 |
| | | プラセボ群 | 21 | 10.7 \pm 83.5 | 19.0 \pm 118.0 | 36.7 \pm 115.0 |
| | | P 値 | | 0.486 | 0.392 | 0.810 |
| 経表皮水分蒸散量 | g/h/m ² | セラミド群 | 19 | -1.500 \pm 4.751 | -1.727 \pm 5.200 | -1.964 \pm 4.758 |
| | | プラセボ群 | 21 | -0.684 \pm 3.672 | -1.110 \pm 4.458 | -2.128 \pm 4.667 |
| | | P 値 | | 0.551 | 0.691 | 0.913 |
| 皮膚粘弾性 | R7 | セラミド群 | 19 | 0.007 \pm 0.031 | 0.010 \pm 0.028 | 0.009 \pm 0.033 |
| | | プラセボ群 | 21 | 0.007 \pm 0.027 | 0.008 \pm 0.029 | 0.014 \pm 0.028 |
| | | P 値 | | 0.941 | 0.875 | 0.602 |

2) シワグレード

図2 e, f にシワグレードの結果を示した。目視によるシワグレード (図2 e) は、 Δ week-4においてセラミド群で -0.020 ± 0.047 、プラセボ群で 0.012 ± 0.038 と、プラセボ群よりセラミド群の変化量が負の方向に有意に大きかった ($p = 0.03$)。 Δ week-12においてセラミド群で -0.039 ± 0.073 、プラセボ群で 0.036 ± 0.080 と、やはりプラセボ群よりセラミド群の変化量が負の方向に有意に大きかった ($p = 0.004$)。

写真判定によるシワグレード (図2 f) については、群間で有意差は認められなかった。

3. 副次アウトカム

副次アウトカムの結果は、表3へ示した。

1) 角層水分量

角層水分量の変化量は、 Δ week-4、 Δ week-8、 Δ week-12のいずれにおいても、群間で有意ではなかった。

2) 経表皮水分蒸散量

経表皮水分蒸散量は、 Δ week-4、 Δ week-8、 Δ week-12のいずれにおいても、群間で有意ではなかった。

3) 皮膚粘弾性

皮膚粘弾性は、 Δ week-4、 Δ week-8、 Δ week-12のいずれにおいても、群間で有意ではなかった。

4. 有害事象

試験期間中に有害事象は観察されず、いずれの被験者からも体調不良等の訴えはなかった。

考 察

本研究では、ツバメ美人を摂取することによる肌のシワへの影響を検証することを目的とし、ランダム化・二重盲検・プラセボ対照比較試験を行った。成人女性60名から選抜した42名を2群 (各群21名) に割り付け、12週間、プラセボもしくはツバメ美人を摂取させた。摂取前、4週間後、8週間後および12週間後に検査を行った。最終的に、40名を解析対象者とした。

12週間のツバメ美人摂取によって、シワ最大深度およびシワレプリカを用いたシワグレードで、プラセボ群に対して有意に改善し、最大シワ平均深度で改善傾向が認められた。したがって、ツバメ美人を12週間摂取することで、シワの改善が期待できると考えられる。シワは特に女性にとっての大きな悩みの一つと言え、加齢に伴い、その数は増えたり、深くなったりする。本研究で明らかとなったツバメ美人のシワ改善効果は、女性の肌の悩みを改善するための手段の一つとして、今後、活用されることを期待する。

本品はシワ改善効果を標榜する外用剤と異なり、健康食品である点が注目される。化粧品等を塗布する製品の場合、その効果は塗布した箇所に限定される。例えば、顔もしくは首周りが主要な使用範囲となる。一方で、ツバメ美人は食品であるため、経口摂取された後、消化・吸収され、全身に運ばれると期待される。ツバメ美人に含まれる α リノレン酸は、生体内で代謝されることでEPAやDHAへと合成される¹¹⁾。その後、EPAから、生物学的活性

を持たないトロンボキサン A3 やロイコトリエン 5 系が生合成される。これらの生合成経路は、リノール酸から始まる炎症伝達物質エイコサノイドの合成経路と競り合い阻害したり、炎症作用を拮抗的に抑制したりすることが知られている¹²⁾。さらに、 α リノレン酸は脂質メディエーターの前駆体となり、生体内で積極的に抗炎症効果に携わっている¹³⁾。また、植物性スフィンゴ脂質であるグルコシルセラミドをマウスに経口投与することで、炎症性サイトカインの生成の遺伝子レベルでの抑制により、皮膚の炎症が抑えられることが明らかになっている^{14) 15)}。 α リノレン酸やグルコシルセラミドに由来するこれらの抗炎症作用がシワ改善に関わっている可能性が考えられる。今後、ツバメ美人のシワ改善に対する作用機序を検討する必要があるだろう。

ツバメ美人を 12 週間摂取させた結果、有害事象の報告はなかった。一般的にセラミドや亜麻仁油は安全な食品であるが、それらを用いたツバメ美人も、少なくとも本品を 1 日 2 カプセル、12 週間の継続摂取の範囲では安全であると考えられる。

以上のことより、本研究によってツバメ美人を 12 週間継続摂取することは安全であり、シワが改善されることが示唆された。

謝 辞

本研究は、株式会社ツバキ薬粧の資金により実施した。本試験にご協力いただいた試験参加者の皆様に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 桑水流理, 吉川暢宏: 肌のシワ発生メカニズムに関する基礎的力学的考察. 生産研究 2005; **57**: 497-500.
- 2) 平尾直靖: スキンケアの心理的な効果について 皮膚感覚, 情動, 肌改善効果の視点から. 日本化粧品技術者会誌 2002; **36**: 1-9.

- 3) 野田艶子, 藤井亜希子: 女子大学生の肌水分率からみた生活習慣の問題点. 相模女子大学紀要 B 自然系 2012; **76**: 101-112.
- 4) 河崎祐樹, 鈴木直子, 和泉達也: シスチン・システインペプチド酵母エキス混合物含有サプリメントの摂取が女性の肌に及ぼす影響: 二重盲検ランダム化比較試験. 日本栄養・食糧学会誌 2015; **68**: 157-163.
- 5) 河崎祐樹, 八木(田村)香奈子, 後藤純平, 他: 黒ニンニク含有サプリメント摂取による肝機能保護作用—プラセボ対照・二重盲検・ランダム化比較試験—. 日本栄養・食糧学会誌 2017; **70**: 109-115.
- 6) 坪井 誠: 植物セラミドのセラミド産生による肌に対する有効性. 食品と開発 2005; **40**: 61-63.
- 7) 富山隆広, 海方 忍, 石田真己, 他: 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 2008; **61**: 21-26.
- 8) Latreille J, Kesse-Guyot E, Malvy D, et al: Association between dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and severity of skin photoaging in a middle-aged Caucasian population. J Dermatol Sci 2013; **72**: 233-239.
- 9) Roberts WE: Skin type classification systems old and new. Dermatologic Clin 2009; **27**: 529-533.
- 9) 抗老化機能評価専門委員会: 新規効能取得のための抗シワ製品評価ガイドライン. 日本化粧品学会誌 2006; **30**: 316-332.
- 11) Arita M: Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. The J Biochem 2012; **152**: 313-319.
- 12) 鳥居新平: 多価不飽和脂肪酸とアレルギー. 臨床栄養 1993; **83**: 625-631.
- 13) Schwab JM, Chiang N, Arita M, et al: Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. Nature 2007; **447**: 869-74.
- 14) Tsuji K, Mitsutake S, Ishikawa J, et al: Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice. J Dermatol Sci 2006; **44**: 101-107.
- 15) 川田実生, 浅沼成人: 食事性グルコシルセラミドによる皮膚バリア機能の改善と大腸炎の緩和・抑制. 明治大学農学部研究報告 2016; **64**: 83-93.