

明 細 書

発明の名称：角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤

関連出願の参照

[0001] 本願は、先行する日本国特許出願である特願 2014-158811 号（出願日：2014 年 8 月 4 日）に基づくものであって、その優先権の利益を主張するものであり、その開示内容全体は参照することによりここに組み込まれる。

技術分野

[0002] 本発明は、角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤に関する。より詳しくは、本発明は、乳由来のスフィンゴリン脂質を含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤に関する。これらは、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善に有用である。

背景技術

[0003] 表皮の角層は、表皮角化細胞（ケラチノサイト）が終末分化した角層細胞と、それを取りまく角層細胞間の脂質より構成されている。この細胞間脂質は、セラミド、コレステロール、脂肪酸などから構成され、脂質層と水分子層とによって、ラメラ構造を形成している。これにより、外部からの異物の侵入と、体内からの水分の蒸散とを防止するバリア機能が働くこととなる。

[0004] 表皮角化細胞は、基底膜細胞、有棘細胞、顆粒細胞、角層細胞と順次、外部に向かって角化しながら、各層を形成する。そして、有棘層上層から顆粒層にかけてコーニファイドエンベロープ（cornified envelope, CE）を構成する蛋白質が合成されている。角層に至る過程で酵素トランスグルタミナーゼによって、表皮角化細胞の細胞膜にインボルクリン、ロリクリン、シスタチン等の基質蛋白質が結合し、不溶化した CE が形成される。不溶化した CE には、セラミド等が共有結合し、結合型セラミド（角層細胞共有結合セラミド）が形成される。これらによって、角層バリア機能の基礎が形成されている。

[0005] 角層セラミドは、長鎖のスフィンゴシン塩基に脂肪酸が酸アミド結合した構造を持ち、そのスフィンゴシン塩基と脂肪酸の種類によって、少なくとも12種類に分類できる（J Lipid Res 2008年 49巻 1466-1476頁）。角層細胞共有結合セラミドは、これら角層セラミドのうち、オメガヒドロキシセラミドがCEと共有結合したものであって、角層において、脂質層と水分子層とによるラメラ構造を形成しているセラミドのうち、特に、角層細胞膜と結合しているセラミドをいう。

[0006] 皮膚のバリア機能には、角層のセラミドの量が重要な因子として関与していることが知られている。このため、例えば、特開平9-208419号公報には、荒肌改善効果、角質改善効果、美肌効果を目的として、メバロン酸と、セラミド類とを含む皮膚外用組成物を使用することが開示されており、従来は、皮膚に直接、セラミドを塗布することで、角層にセラミドを供給することが検討されていた。

[0007] ところが、角層のセラミドの量が正常であるにも拘わらず、紫外線の照射下において、皮膚のバリア機能が低下する現象が観察された（例えば、本願の実施例）。これは、皮膚のバリア機能の保持のためには、角層のセラミド全体の量ではなく、角層細胞共有結合セラミドの量が重要であると、本発明者らは考えた。コーニファイドエンベロープの形成成熟促進という観点からは、例えば、特開2008-303185号公報に、特定のピロリドン誘導体の使用について開示されているが、本発明者らの知るかぎり、角層細胞共有結合セラミドの改善により、皮膚のバリア機能の改善することの検討は、あまり進んでいない。そして、本発明者らの知るかぎり、中でも、そのために、スフィンゴ脂質を経口摂取することについては、これまで知られていない。

[0008] 特開2005-281257号公報には、スフィンゴミエリンを有効成分とする美肌剤が開示されており、スフィンゴミエリンを経口摂取することにより、肌の保湿、美肌、肌荒れ防止、しわ防止等の美容効果が得られることが開示されている。また、国際公開公報WO2008/093657Aパン

フレットには、同様に、スフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質を有効成分とする美肌剤が開示されている。

[0009] しかしながら、これら文献にも、乳由来のスフィンゴ脂質を経口摂取することによって、角層細胞共有結合セラミドの産生を促進こと、およびそれによって皮膚のバリア機能の低下を改善できることについては、記載も示唆もされていない。

発明の概要

[0010] 本発明者らは今般、スフィンゴ脂質、特にスフィンゴミエリンを経口摂取することで、角層細胞共有結合セラミドの産生を促進できることを予想外にも見出した。そして、これによって、皮膚の悪化した状態が改善され、中でも、紫外線の照射下における皮膚のバリア機能の低下を抑制できることも見出した。本発明はこれら知見に基づくものである。

[0011] よって、本発明は、角層細胞共有結合セラミドの産生を促進する産生促進剤の提供をその目的とする。また、本発明は、紫外線の照射下などによる皮膚のバリア機能の低下を、安全かつ簡易で、経済的に、予防、抑制または改善するための組成物、および飲食品の提供もその目的とする。

[0012] すなわち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

[0013] <1> スフィンゴ脂質を有効成分とする、角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤。

[0014] <2> 前記<1>の産生促進剤において、スフィンゴ脂質が、乳由来のスフィンゴリン脂質であるのがよい。

[0015] <3> 前記<1>または<2>の産生促進剤において、スフィンゴリン脂質が、スフィンゴミエリンであるのがよい。

[0016] <4> 前記<1>～<3>のいずれかの産生促進剤において、角層細胞共有結合セラミドが、オメガヒドロキシd18:1-C28:0、d18:1-C30:1、d18:1-C30:0、d18:1-C32:0、d18:1-C32:1、d18:1-C34:0、d18:1-C34:1、d18:1-C36:1、d17:1-C32:0、d17:1-C32:1、d17:1-C34:0、d17:1-C34:1、およびd17:1-C36:1からなる群より選択される1以上の分子種を含むものであるのがよい。

- [0017] <5> 前記<1>～<4>のいずれかの産生促進剤において、経口摂取用または経腸投与用であるのがよい。
- [0018] <6> 前記<1>～<5>のいずれかにおける有効成分を含んでなる、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用組成物。
- [0019] <7> 前記<6>の組成物において、皮膚の状態の悪化が、皮膚のバリア機能の低下であるのがよい。
- [0020] <8> 前記<7>の組成物において、皮膚のバリア機能の低下が、角層における角層細胞共有結合セラミドの産生低下によるものであるのがよい。
- [0021] <9> 前記<7>または<8>の組成物において、皮膚のバリア機能の低下が、紫外線の照射によるものであるのがよい。
- [0022] <10> 前記<6>～<9>のいずれかの組成物において、1日当たり0.5～1500mg摂取可能な量のスフィンゴ脂質を含むのがよい。
- [0023] <11> 前記<1>～<5>のいずれかの角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなる、飲食品。
- [0024] <12> 前記<6>～<9>のいずれかの皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用組成物を含んでなる、飲食品。
- [0025] <13> 前記<11>または<12>の飲食品において、一包装形態当たり0.2～45000mg摂取可能な量のスフィンゴ脂質を含むのがよい。
- [0026] <14> 前記<11>～<13>のいずれかの飲食品において、機能性食品、健康栄養食品、サプリメント、機能性表示食品、特定保健用食品、または疾病リスク低減の表示付き食品であるのがよい。
- [0027] <15> 前記<1>～<5>のいずれかの角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなる、ヨーグルト。
- [0028] <16> 追加的なスフィンゴ脂質を含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進を有するヨーグルト。
- [0029] <17> 前記<15>または<16>のヨーグルトにおいて、コラーゲンをさらに含んでなることが好ましい。
- [0030] <18> 前記<15>～<17>のいずれかのヨーグルトにおいて、スフ

インゴリン脂質が、スフィンゴミエリンであることが好ましい。

[0031] <15B> 前記<11>~<14>のいずれかの飲食品において、飲食品がヨーグルトであることが好ましい。

[0032] <16B> 前記<11>~<14>および<15B>のいずれかの飲食品において、コラーゲンをさらに含んでなることが好ましい。

[0033] <17B> 前記<11>~<14>、<15B>および<16B>のいずれかの飲食品において、スフィンゴリン脂質がスフィンゴミエリンであることが好ましい。

[0034] <19> 前記<1>~<5>のいずれかの角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤と、ヨーグルトとを含んでなる、経口摂取用または経腸投与用組成物。

[0035] <20> 追加的なスフィンゴ脂質と、ヨーグルトとを含んでなる、経口摂取用または経腸投与用組成物。

[0036] <21> 前記<19>または<20>に経口摂取用または経腸投与用組成物において、コラーゲンをさらに含んでなることが好ましい。

[0037] <22> 前記<19>~<21>のいずれかの経口摂取用または経腸投与用組成物において、スフィンゴリン脂質が、スフィンゴミエリンであることが好ましい。

[0038] <23> 前記<19>~<22>のいずれかの経口摂取用または経腸投与用組成物において、角層細胞共有結合セラミドの産生促進用であるであることが好ましい。

[0039] <24> 角層細胞共有結合セラミドの産生を促進するための、スフィンゴ脂質。

[0040] <25> スフィンゴ脂質を、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した対象に、経口摂取させるか、または経腸投与することを含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進方法。

[0041] <26> スフィンゴ脂質を、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した対象に、経口摂取させるか、または経腸投与することを含む、皮膚の状態の

悪化の予防、抑制または改善方法。

[0042] <27> 角層細胞共有結合セラミドの産生促進のため、スフィンゴ脂質の使用。好ましくは、前記使用は、角層細胞共有結合セラミドの産生促進の経口摂取用または経腸投与用組成物の製造のため、スフィンゴ脂質の使用であることができる。またここで、使用は、非治療的使用であることができる。

[0043] <28> 皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用の、スフィンゴ脂質の使用。好ましくは、前記使用は、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用の経口摂取用または経腸投与用組成物の製造のため、スフィンゴ脂質の使用であることができる。またここで、使用は、非治療的使用であることができる。

発明の効果

[0044] 本発明の産生促進剤によれば、角層細胞共有結合セラミドの産生を促進することができる。特に、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した状態の表皮における、角層細胞共有結合セラミドの産生を促進することができる。角層細胞共有結合セラミドの産生を促進することで、皮膚の状態の悪化を、効果的に、予防、抑制または改善することができる。特に、本発明の産生促進剤、および組成物は、紫外線の照射下における皮膚のバリア機能の低下の予防、抑制または改善を効果的に行うことができる。さらに、本発明の産生促進剤および組成物は、経口または経腸ルートで摂取するものであり、また、原料は従来食品として使用経験のあるものを由来とするため、安全かつ簡易であり、経済性にも優れたものである。

図面の簡単な説明

[0045] [図1]試験1における角層水分量の推移を示したグラフである（異なる英数字間に有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図2]試験1における経皮水分蒸散量の推移を示したグラフである（異なる英数字間に有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図3]試験1における角層セラミド量の推移を示したグラフである（異なる英数字間に有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図4]試験2における角層水分量の推移を示したグラフである（*有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図5]試験2における経皮水分蒸散量の推移を示したグラフである（*有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図6]試験2における角層細胞共有結合セラミド量の推移を示したグラフである（*有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図7]試験2における角層セラミド量の推移を示したグラフである（有意差なし）。

[図8]試験3における角層セラミド量の推移（分子種毎）を示したグラフである（*有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

[図9]試験3における角層セラミド量の推移（分子種毎の値の合計値）を示したグラフである（*有意差（ $p < 0.05$ ）あり）。

発明を実施するための形態

[0046] 以下、本発明の実施形態について説明する。

[0047] 角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤

本発明による角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤は、前記したように、スフィンゴ脂質を有効成分とするものである。

[0048] 本明細書において、角層細胞共有結合セラミドとは、角層セラミドのうち、オメガヒドロキシセラミドがコーニファイドエンベロップ（CE）と共有結合したものであって、角層において、脂質層と水分子層とによるラメラ構造を形成しているセラミドのうち、角層細胞膜と結合しているセラミドをいう。角層細胞共有結合セラミドは、結合型セラミドと称することもある。

[0049] 本発明の好ましい態様によれば、角層細胞共有結合セラミドがオメガヒドロキシd18:1-C28:0、d18:1-C30:1、d18:1-C30:0、d18:1-C32:0、d18:1-C32:1、d18:1-C34:0、d18:1-C34:1、d18:1-C36:1、d17:1-C32:0、d17:1-C32:1、d17:1-C34:0、d17:1-C34:1、およびd17:1-C36:1からなる群より選択される1以上の分子種を含むものである。前記角層細胞共有結合セラミドは、より好ましくは、前記した群から選択される3以上の分子種を含むものであり、さら

により好ましくは、前記した群から選択される5以上の分子種を含むものである。

[0050] スフィンゴ脂質

本発明において使用可能なスフィンゴ脂質は、天然由来のものであり、例えば、牛乳、ヤギ乳、羊乳、馬乳などの乳由来のもの、卵黄由来のもの、米、トウモロコシ、穀物由来のもの、コンニャク由来、ビート由来などが挙げられ、好ましくは、乳由来のものであり、より好ましくは牛乳由来のものである。スフィンゴ脂質は、好ましくはスフィンゴリン脂質であり、より好ましくは、スフィンゴミエリンである。これらは、天然原料より慣用の方法により調製することもできるが、市販品を使用しても良い。

[0051] 本発明で使用可能な乳由来のスフィンゴミエリンは、好ましくは、ミリスチルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C14:0)、トリコサニルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C23:0)、パルミチルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C16:0)、トリコセノイルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C23:1)、ステアシルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C18:0)、リグノセリルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C24:0)、アラキジルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C20:0)、ネルボニルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C24:1)、ベヘニルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C22:0)、およびセロチルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C26:0) からなる群より選択される1以上の分子種を含むものである。前記乳由来のスフィンゴミエリンは、より好ましくは、前記した群から選択される3以上の分子種を含むものであり、さらにより好ましくは、前記した群から選択される5以上の分子種を含むものである。

[0052] 本発明のより好ましい態様によれば、乳由来のスフィンゴミエリンは、トリコサニルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C23:0)、パルミチルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C16:0)、リグノセリルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C24:0)、アラキジルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C20:0)、およびベヘニルスフィンゴシルホスホリルコリン (

d18:1-C22:0) からなる群より選択される 1 以上の分子種を少なくとも含むものである。前記乳由来のスフィンゴミエリンは、さらに好ましくは、前記した群から選択される 2 以上の分子種を含むものであり、さらにより好ましくは、前記した群から選択される 3 以上の分子種を含むものであり、特に好ましくは、前記した群の 5 つの分子種を少なくともすべて含むものがある。本発明のさらに好ましい態様によれば、乳由来のスフィンゴミエリンは、パルミチルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C16:0)、および／またはベヘニルスフィンゴシルホスホリルコリン (d18:1-C22:0) の分子種を少なくとも含むものである。

[0053] 本発明の好ましい態様によれば、本発明による産生促進剤は、経口摂取用（すなわち、経口摂取剤）または経腸投与用（すなわち、経腸投与剤）である。

[0054] 本発明による産生促進剤は、好ましくは、状態の悪化した皮膚、バリア機能が低下した皮膚、または、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した皮膚に用いられるものである。

[0055] 後述する実施例で示されているように、本発明によれば、角層のセラミド量が変わらない、またはセラミド量が増加するような皮膚バリア機能の低下状態において、角層細胞共有結合セラミド産生促進して皮膚バリア機能を保つか、または改善することができる。このため、本発明による産生促進剤は、より好ましくは、角層のセラミド量が変わらない、またはセラミド量が増加するような、状態の悪化した皮膚、バリア機能が低下した皮膚、または、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した皮膚に用いられる。

[0056] 本発明の角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤によれば、後述するように、角層水分量の保持や増加、経皮水分蒸散量の保持や低減が期待できることから、本発明は、スフィンゴ脂質を有効成分とする角層水分量の保持剤または増加剤、スフィンゴ脂質を有効成分とする経皮水分蒸散量の保持剤または低減剤も提供する。

[0057] 用途

本発明における有効成分であるスフィンゴ脂質は、角層細胞共有結合セラミドの産生促進活性を有し（後述する実施例）、また皮膚の状態の悪化の予防、抑制もしくは改善効果を有する。

[0058] ここで、角層細胞共有結合セラミドの産生促進には、角層細胞共有結合セラミドの産生の促進、産生の維持、産生の低下した状態の回復もしくは改善を含む。

[0059] ここで、皮膚の状態の悪化とは、例えば、皮膚のバリア機能の低下、皮膚の乾燥、皮膚のかさつき、角層の水分量の低下、アトピー性皮膚炎などが包含される。皮膚のバリア機能の低下には、バリア機能の維持も包含される。また、皮膚のバリア機能の低下は、好ましくは、紫外線の照射下における皮膚のバリア機能の低下である。

[0060] また、ここで、悪化した状態の「予防、抑制または改善」は、そのような状態の、調節、進行の遅延、緩和、発症予防、再発予防などを包含する意味で使用される。

[0061] 本発明の別の態様によれば、角層細胞共有結合セラミドの産生促進により、治療、予防または改善しうる状態の治療、予防または改善を図ることができる。

[0062] 組成物および飲食品

前記したように、本発明によれば、本発明の有効成分、すなわち、スフィンゴ脂質、を含んでなる、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用組成物が提供される。この組成物は、本発明による角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなるということもできる。また、本発明によれば、本発明による角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなる、飲食品が提供される。

[0063] このような組成物および飲食品は、例えば、本発明による産生促進剤を、組成物および飲食品の材料成分に添加することを含んでなる製造方法によって製造することができる。

[0064] 本発明による皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用組成物は、一つ

の好ましい態様としては、医薬組成物である。

[0065] 本発明において、医薬組成物とは、製剤化のために許容されうる添加剤を併用して、常法に従い、経口製剤または非経口製剤として調製したものである。経口製剤の場合には、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤などの固形製剤、溶液、懸濁液、乳濁液などの液状製剤の形態をとることができる。また、非経口製剤の場合には、注射剤や座剤の形態をとることができる。簡易性の点からは、経口製剤であることが好ましい。製剤化のために許容されうる添加剤としては、例えば、賦形剤、安定剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味料、着色料、香料、緩衝剤、酸化防止剤、pH調整剤などが挙げられる。

[0066] 本発明の飲食品には、必要に応じて、任意の成分を加えることができる。このような任意の添加可能な成分としては、特段の制限はないが、通常、飲食品に配合される成分、甘味料、酸味料、野菜や果物や種実の汁やそのエキス、ビタミン、ミネラル、アミノ酸などの栄養素、乳酸菌、ビフィズス菌、プロピオン酸菌などの有用な微生物やその培養物、オリゴ糖などの機能性をもつ糖類、ローヤルゼリー、コラーゲン、セラミド、グルコサミン、アスタキサンチン、ポリフェノールなどの既存の機能性素材、香料、pH調整剤、賦形剤、酸味料、着色料、乳化剤、保存料などを配合することができる。

[0067] 本発明の一つの好ましい態様においては、飲食品(好ましくはヨーグルト)に加える任意成分として、コラーゲンを使用する。

[0068] 本発明において、飲食品とは、医薬組成物以外のものであって、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、固体成形物など、経口摂取可能な形態であればよく特に限定されない。具体的には、例えば、乳飲料、ヨーグルト類、乳酸菌飲料、発酵乳、アイスクリーム類、クリーム類、チーズ類などの乳製品；清涼飲料、果汁飲料、野菜飲料、豆乳飲料、コーヒー飲料、茶飲料、ゼリー飲料、ココア、スムージーなどの粉末飲料やスポーツ粉末飲料、栄養強化の粉末飲料、美容用の粉末食品、粉末スープ、蒸しパンのもと、濃縮飲料、アルコール飲料などの飲料類；パン、パスタ、麺、ケーキミックス、唐揚げ粉、パン

粉などの小麦粉製品；チョコレート、ガム、飴、クッキー、グミ、スナック、和菓子、ゼリー、プリンなどのデザート菓子などの菓子類；加工調味料、風味調味料、調理ミックスなどの調味料；カレー、バスタソース、ポトフ、シチュー、和風食品のレトルト食品；加工油脂、バター、マーガリン、スプレッド、マヨネーズなどの油脂類；フリーズドライ食品などの即席食品類；農産缶詰、ジャム・マーマレード類、漬け物、煮豆、シリアル、雑炊などの農産加工品；水産加工品；畜産加工品；ピッツア、ドリア、グラタン、惣菜、フライなど冷凍食品；流動食、さらには動物の飼料、タブレット、口腔内に使用する化粧品などが挙げられる。

[0069] 本発明の一つの好ましい態様によれば、飲食品は、乳飲料（加工乳を含んでもよい）、発酵乳、清涼飲料、ゼリー飲料、タブレット、美容用の粉末食品、粉末飲料、流動食、液状の調製粉乳であり、より好ましい態様によれば、飲食品は、乳飲料、発酵乳、清涼飲料、ゼリー飲料、タブレット、美容用の粉末食品であり、さらに好ましい態様によれば、飲食品は、乳飲料（加工乳を含んでもよい）、発酵乳（ヨーグルト）である。

[0070] また、飲食品には、機能性食品、健康栄養食品、サプリメント、健康食品、機能性表示食品、特定保健用食品、栄養機能食品、病者用食品、乳幼児用調製粉乳、妊産婦もしくは授乳婦用粉乳、または疾病リスク低減表示を付した飲食品のような分類のものも包含される。本発明の一つの好ましい態様によれば、飲食品は、機能性食品、健康栄養食品、サプリメント、機能性表示食品、特定保健用食品、または疾病リスク低減表示付き食品である。

[0071] なお、ここで、疾病リスク低減の表示とは、疾病リスクを低減する可能性のある飲食品の表示であって、F A O／W H O合同食品規格委員会（コーデックス委員会）の定める規格に基づいて、またはその規格を参考にして、定められた表示または認められた表示であることができる。

[0072] よって、本発明による飲食品は、例えば、皮膚状態の悪化の改善または緩和を期待する消費者に適した食品、皮膚の状態悪化の改善に適した食品、すなわち、所謂、特定保健用食品、として提供することができる。

- [0073] 本発明の別の態様によれば、角層細胞共有結合セラミドの産生促進による、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善をする機能が表示された飲食品が提供されうる。
- [0074] 飲食品および組成物における有効成分の含有量は、組成物の種類、形態や、予防・改善の目的などによって変化させることができるため、一律に規定することは難しいが、本発明の組成物では、成人（体重60kg）が1日当たり、スフィンゴ脂質（好ましくは乳由来のスフィンゴ脂質、より好ましくは、乳由来のスフィンゴミエリン）を、0.5～1500mg、好ましくは1～1000mg、より好ましくは5～500mgで摂取可能な有効量に調整されたものであることができる。
- [0075] スフィンゴ脂質の測定方法は、慣用の方法により行うことができるが、例えば、液体クロマトグラフィーを用いて、カラムとして、AQUASIL SP100（4.6×250mm、センシュー科学社）を用い、測定することができる。
- [0076] このとき、移動相としては、例えば、0.5mMリン酸－クエン酸緩衝液（pH3.0）とメタノールを5対95の割合で混合させた溶液を用いるとよい。測定時間を、20分間に設定し、移動相の流速を0.6mL／分、カラム温度を40℃に設定し、吸光度205nmで検出することができる。標準物質としては、例えば、スフィンゴミエリン（乳由来、長良サイエンス社製）を用いることができ、面積比により定量することができる。
- [0077] 本発明の別の態様では、飲食品および組成物における有効成分の含量は、一包装形態当たりで規定することもでき、例えば、飲食品の場合、スフィンゴ脂質の含量は5～1500mg、好ましくは6～1000mg、より好ましくは7～500mgで含むものであり、また、組成物の場合、スフィンゴ脂質の含有量は0.5～1500mg、好ましくは1～1000mg、より好ましくは5～500mgで含むものであることができる。また、一包装形態当たりの量は、1回の摂取量に限らず、複数回分または複数日分（例えば、30日分）の摂取量を包括した量としてもよく、例えば、飲食品の場合、ス

フィンゴ脂質の含量は5～45000mg、好ましくは6～30000mg、より好ましくは7～15000mgで含むものであり、また、組成物の場合、スフィンゴ脂質の含有量は0.5～45000mg、好ましくは1～30000mg、より好ましくは5～15000mgで含むものであることができる。

[0078] 従来の一般的な乳飲料、発酵乳では、脂質の1g当たり、リン脂質が20mgで含まれるが、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質の1g当たり、リン脂質が25～3000mgで含まれ、好ましくは30～2500mg、より好ましくは40～2000mg、さらに好ましくは、50～1500mgで含まれるものであることができる。また、従来の一般的な乳飲料、発酵乳では、脂質の1g当たり、スフィンゴミエリンが6mgで含まれるが、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質の1g当たり、スフィンゴミエリンが7～1500mgで含まれ、好ましくは8～1250mg、より好ましくは9～1000mg、さらに好ましくは、10～750mgで含まれるものであることができる。すなわち、本発明の一つの好ましい態様においては、リン脂質（特にスフィンゴ脂質）の含量（好ましくはスフィンゴミエリン含量）が意図的に高められた乳飲料や発酵乳を使用する。

[0079] 従って、本発明の一つの好ましい態様によれば、追加的なスフィンゴ脂質を含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進を有するヨーグルトが提供される。ここでいう「追加的なスフィンゴ脂質」とは、ヨーグルトに本来的に含まれるスフィンゴ脂質ではなく、ヨーグルトに対してスフィンゴ脂質を別途加えて、意図的にスフィンゴ脂質の濃度が高められたヨーグルトを作る際に加えられる、別途加えるスフィンゴ脂質をいう。

[0080] 本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質を通常量で含む（例えば、脂質を3重量%で含む）場合、リン脂質が1～300mg/gで含まれ、好ましくは1.5～250mg/g、より好ましくは2～200mg/g、さらに好ましくは、2.5～150mg/gで含まれるものであることができる。また、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質を通常量で含む場合、スフィンゴミエリ

ンが0.2～60mg/gで含まれ、好ましくは0.25～50mg/g、より好ましくは0.3～40mg/g、さらに好ましくは、0.35～30mg/gで含まれるものであることができる。

[0081] 一方、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質を少量で含む（例えば、脂質を1重量%で含む低脂肪の）場合、リン脂質が0.5～300mg/gで含まれ、好ましくは0.6～250mg/g、より好ましくは0.7～200mg/g、さらに好ましくは、0.8～150mg/gで含まれるものであることができる。また、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質を少量で含む場合、スフィンゴミエリンが0.05～60mg/gで含まれ、好ましくは0.1～50mg/g、より好ましくは0.15～40mg/g、さらに好ましくは、0.2～30mg/gで含まれるものであることができる。

[0082] そして、本発明の乳飲料、発酵乳、清涼飲料、ゼリー飲料、タブレット、美容用の粉末食品では、脂質を殆ど含まない（無脂肪の）場合、リン脂質が0.2～300mg/gで含まれ、好ましくは0.3～250mg/g、より好ましくは0.4～200mg/g、さらに好ましくは、0.5～150mg/gで含まれるものであることができる。また、本発明の乳飲料、発酵乳では、脂質を殆ど含まない場合、スフィンゴミエリンが0.02～60mg/gで含まれ、好ましくは0.04～50mg/g、より好ましくは0.06～40mg/g、さらに好ましくは、0.08～30mg/gで含まれるものであることができる。

[0083] 本発明の別の対応によれば、スフィンゴ脂質を、角層細胞共有結合セラミドの産生が低下した対象に、経口摂取させるか、または経腸投与することを含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進方法が提供される。

[0084] なお、ここで、好ましくは、前記方法は、医療用途を除いたものである。また、前記の対象とは、好ましくは、ヒト、またはヒト以外の哺乳類である。

[0085] そして、前記方法は、好ましくはスフィンゴ脂質を2日以上で継続して経口摂取させるか、または経腸投与する、角層細胞共有結合セラミドの産生が

減少した対象のための角層細胞共有結合セラミドの産生促進方法であることができる。

実施例

[0086] 以下において、本発明を下記の実施例によって詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0087] 使用したスフィンゴ脂質

スフィンゴ脂質として、乳由来のスフィンゴミエリンを16.0重量%で含むリン脂質濃縮物（PC700、フォンテラ社）を使用した。

[0088] 下記の表1に、実際に使用したリン脂質濃縮物のスフィンゴミエリン分子種の組成を示した。

なお、スフィンゴミエリン分子種組成の測定を以下の通りに行った。

[0089] スフィンゴミエリン分子種組成の測定

リン脂質濃縮物を2%トリトンX-100入りトリス緩衝液（pH7.4）に溶解した。1Uスフィンゴミエリナーゼ（シグマ社）を加え、37℃で2時間反応させ、スフィンゴミエリンをセラミドへ加水分解した。加水分解したセラミド分子種をクロロホルム・メタノール混合液（2:1、v/v）で抽出した。

抽出したセラミド分子種は、液体クロマトグラフィー質量分析装置LC/MS/MS（Quattro premier XE（Waters社））を用いて、カラムとして、ACQUITY UPLC BEH C18（2mm×100mm、粒径1.7μm、Waters社）を用い、測定した。

このとき、移動相Aとしては、酢酸アンモニウム（5mM）／アセトニトリルを、移動相Bとしては、酢酸アンモニウム（5mM）／メタノール（95%）を用いた。そして、移動相Aを100%から開始し、30分後に、移動相Bを100%になるようにグラジエントしてから、移動相Bを100%にして2分間で保持し、さらに3分後に、移動相Aが100%になるように切り替えた。つまり、LC/MS/MSの1試料の測定時間を、35分間に設定した。なお、移動相の流速を0.4mL/分、カラム温度を40℃に設

定し、ポジティブモードで、エレクトロ スプレーイオン化を用いて検出した。LC/MS/MSの分析変数として、キャピラリーの電圧を3000V、ソースの温度を120℃、脱溶媒の温度を400℃、脱溶媒ガスの流速を850L/h、コーンガスの流速を50L/h、コーン電圧を30eV/hに設定した。

得られたセラミド分子種のもル濃度から、スフィンゴミエリン分子種量を計算した。

[0090] [表1]

表1: スフィンゴミエリン分子種の組成

分子種	含量 [mg/g]	分子種	含量 [mg/g]
d18:1-C14:0	1.14	d16:1-C16:0	3.62
d18:1-C16:0	15.10	d16:1-C22:0	10.07
d18:1-C18:0	1.06	d16:1-C23:0	15.85
d18:1-C20:0	0.31	d16:1-C24:0	10.15
d18:1-C22:0	7.43	d17:1-C16:0	2.60
d18:1-C23:0	12.05	d17:1-C22:0	2.01
d18:1-C23:1	2.31	d17:1-C23:0	3.04
d18:1-C24:0	7.80	d17:1-C24:0	2.06
d18:1-C24:1	2.15		
d18:1-C25:0	0.38		
d18:1-C26:0	0.14		

[0091] 試験1: 乾燥肌（ドライスキン）に対するスフィンゴ脂質の影響

ヘアレスマウスに、乾燥肌（ドライスキン）を誘導する飼料を摂取させ、リン脂質濃縮物の経口摂取の影響を調べた。

[0092] (1-1) ドライスキンの誘導

ヘアレスマウス（H o s : H R - 1、雌、4週齢）を1週間で馴化させた後に、ドライスキンを誘導する飼料（特殊飼料H R - A D、日本農産工業社製）を8週間で自由摂取させた。

[0093] (1-2) 評価群の構成

ドライスキンモデル動物の試験系を用いて、リン脂質濃縮物（PC700）の経口摂取による皮膚の状態への影響を評価した。このとき、各群のマウスを10匹ずつとした。

動物実験の群構成（評価群の構成）とスフィンゴミエリンの含量の関係を、下記表2に示した。

[0094] [表2]

表2：動物実験の群構成とスフィンゴミエリンの含量の関係

群	飼料	スフィンゴミエリンの 含量 [g/kg]
Normal	通常飼料（FR-2 飼料）	0
HR-AD	特殊飼料（HR-AD 飼料）	0
L- MPL	PC700：7g/kg 配合 HR-AD 飼料	1.1
H- MPL	PC700：41g/kg 配合 HR-AD 飼料	6.7

[0095] (1-3) 評価試験方法

各実験動物群について、角層水分量、経皮水分蒸散量（TEWL）、および角層細胞共有結合セラミド量を測定し、これらより、皮膚のバリア機能を評価した。

[0096] (a) 角層水分量

角層水分量は、コルネオメーター（Corneometer、Courage and Khazaka Electronic GmbH製）を用いて、5回／匹で測定した。このうち、最大値と最小値を除いた3回の測定値の平均を採用し、角層水分量とした。

[0097] (b) 経皮水分蒸散量（TEWL）

経皮水分蒸散量は、テヴァメーター（Tewemeter MPA580、Courage and Khazaka Electronic GmbH製）に、29℃に保温したプローブを20秒間で用いて測定した。これら得られた測定結果について、3回の平均を採用、経皮水分蒸散量とした。

[0098] (c) 角層細胞共有結合セラミド量

角層細胞共有結合セラミド量は、液体クロマトグラフィー質量分析装置LC/MS/MS (Quattro premier XE (Waters社)) を用いて、カラムとして、ACQUITY UPLC BEH C18 (2 mm×100 mm、粒径1.7 μm、Waters社) を用い、測定した。

このとき、移動相Aとしては、酢酸アンモニウム (5 mM) /アセトニトリルを、移動相Bとしては、酢酸アンモニウム (5 mM) /メタノール (95%) を用いた。そして、移動相Aを100%から開始し、30分後に、移動相Bを100%になるようにグラジエントしてから、移動相Bを100%にして2分間で保持し、さらに3分後に、移動相Aが100%になるように切り替えた。つまり、LC/MS/MSの1試料の測定時間を、35分間に設定した。なお、移動相の流速を0.4 mL/分、カラム温度を40℃に設定し、ポジティブモードで、エレクトロスプレーイオン化を用いて検出した。LC/MS/MSの分析変数として、キャピラリーの電圧を3000 V、ソースの温度を120℃、脱溶媒の温度を400℃、脱溶媒ガスの流速を850 L/h、コーンガスの流速を50 L/h、コーン電圧を30 eV/hに設定した。

[0099] (d) 角層セラミド量

角層セラミド量は、液体クロマトグラフィー質量分析装置LC/MS/MS (Quattro premier XE (Waters社)) を用いて、カラムとして、ACQUITY UPLC BEH C18 (2 mm×100 mm、粒径1.7 μm、Waters社) を用い、測定した。

このとき、移動相Aとしては、酢酸アンモニウム (5 mM) /アセトニトリルを、移動相Bとしては、酢酸アンモニウム (5 mM) /メタノール (95%) を用いた。そして、移動相Aを100%から開始し、30分後に、移動相Bを100%になるようにグラジエントしてから、移動相Bを100%にして2分間で保持し、さらに3分後に、移動相Aが100%になるように切り替えた。つまり、LC/MS/MSの1試料の測定時間を、35分間に

設定した。なお、移動相の流速を0.4 mL/分、カラム温度を40℃に設定し、ポジティブモードで、エレクトロスプレーイオン化を用いて検出した。LC/MS/MSの分析変数として、キャピラリーの電圧を3000V、ソースの温度を120℃、脱溶媒の温度を400℃、脱溶媒ガスの流速を850 L/h、コーンガスの流速を50 L/h、コーン電圧を30 eV/hに設定した。

[0100] 角層セラミド量は、パルミチルスフィンゴシン (d18:1-C16:0)、ステアリスフィンゴシン (d18:1-C18:0)、アラキジルスフィンゴシン (d18:1-C20:0)、ベヘニルスフィンゴシン (d18:1-C22:0)、トリコサニルスフィンゴシン (d18:1-C23:0)、トリコセノイルスフィンゴシン (d18:1-C23:1)、リグノセリルスフィンゴシン (d18:1-C24:0)、ネルボニルスフィンゴシン (d18:1-C24:1)、および、セロチルスフィンゴシン (d18:1-C26:0) の総和を求めた。それぞれのセラミドの標準物質はAvanti Polar Lipids社製のものを使用し、面積比により定量した。

[0101] (1-4) 評価結果

結果は、下記の通りであった。

[0102] (a) 角層水分量

結果は、図1に示した通りであった。

図1において、Normal群の角層水分量に比べて、HD-AD群の角層水分量は低値であった。一方、HD-AD群の角層水分量に比べて、L-MPL群とH-MPL群の角層水分量は高値であった。このことから、L-MPL群とH-MPL群において、皮膚のバリア機能の悪化が抑制されたといえる。

[0103] (b) 経皮水分蒸散量 (TEWL)

結果は、図2に示した通りであった。

図2において、Normal群のTEWLに比べて、HD-AD群のTEWLは高値であった。一方、HD-AD群のTEWLに比べて、L-MPL群とH-MPL群のTEWLは低値であった。このことから、L-MPL群

とH-MPL群において、皮膚のバリア機能の悪化が抑制されたといえる。

[0104] (c) 角層細胞共有結合セラミド量

結果は、下記表3に示した通りであった。

[0105] [表3]

表3： 角層細胞共有結合セラミドの含量比 [重量%]

分子種	Normal	HR-AD	L-MPL	H-MPL
d18:1 - C30:0	100.0 ± 14.4 a	8.3 ± 0.8 c	14.2 ± 1.2 c	43.4 ± 3.6 b
d18:1 - C32:0	100.0 ± 7.9 a	11.4 ± 1.0 c	16.6 ± 1.1 c	59.1 ± 4.7 b
d18:1 - C32:1	100.0 ± 4.7 a	28.3 ± 2.0 d	45.0 ± 1.5 c	63.7 ± 2.9 b
d18:1 - C34:0	100.0 ± 11.5 a	9.1 ± 0.9 c	11.8 ± 1.0 c	66.3 ± 6.5 b
d18:1 - C34:1	100.0 ± 4.2 a	34.9 ± 2.2 d	49.8 ± 1.7 c	84.8 ± 3.3 b
d18:1 - C36:1	100.0 ± 6.8 a	24.6 ± 1.8 b	33.1 ± 1.8 b	97.3 ± 5.4 a
d17:1 - C32:0	100.0 ± 7.1 a	3.9 ± 0.4 c	5.6 ± 0.5 c	50.0 ± 4.4 b
d17:1 - C32:1	100.0 ± 5.2 a	14.3 ± 1.1 c	22.0 ± 1.7 c	69.1 ± 3.2 b
d17:1 - C34:0	100.0 ± 8.5 a	3.5 ± 0.4 c	4.2 ± 0.5 c	59.6 ± 5.9 b
d17:1 - C34:1	100.0 ± 4.0 a	17.7 ± 1.2 c	24.1 ± 1.6 c	83.7 ± 3.9 b
d17:1 - C36:1	100.0 ± 6.2 a	12.2 ± 1.1 b	15.9 ± 1.4 b	95.7 ± 6.6 a

[0106] 表3には、角層細胞共有結合セラミドの含量比を示した。角層細胞共有結合セラミドの含量比は、試験終了時（試験食の8週間の摂取後）におけるNormal群の各角層細胞共有結合セラミド量を100として、その他の各角層細胞共有結合セラミド量を相対値で示した。

ここで、Normal群の角層細胞共有結合セラミドの含量比に比べて、HD-AD群の各角層細胞共有結合セラミドの含量比は低値であった。一方、HD-AD群の各角層細胞共有結合セラミドの含量比に比べて、H-MPL群の各角層細胞共有結合セラミドの含量比は高値であった。このことから、L-MPL群とH-MPL群において、皮膚のバリア機能の悪化が抑制さ

れたといえる。

[0107] (d) 角層セラミド量

結果は、図3に示した通りであった。

結果から分かるように、Normal群の角層セラミド量に比べて、HD-AD群の各角層セラミド量は変わらないか、むしろ増加していた。これに対して、上述したように、Normal群の角層細胞共有結合セラミドの含量比に比べて、HD-AD群の各角層細胞共有結合セラミドの含量比は低下していた。

すなわち、皮膚の状態が悪化しても、角層セラミド量の低下は起こらず、正常値かむしろ増加するのに対して、角層細胞共有結合セラミドの量はそれとは独立した傾向が見られ、皮膚の状態の悪化に伴い、量が減少していることが分かった。

[0108] (e) その他

各群のマウスの皮膚表面を目視観察したところ、HD-AD群は明らかにドライスキンによる皮膚が荒れた状態が観察されたが、H-MPL群は、Normal群と同レベルの良好な皮膚状態であった。

[0109] また、各群の皮膚表面組織を採取してHD染色して顕微鏡によって観察した組織学的所見によれば、H-MPL群は、Normal群と同レベルの良好な皮膚状態であった。

[0110] 試験2： 紫外線の照射下における皮膚のバリア機能の悪化に対するスフィンゴ脂質の影響

ヘアレスマウスに、紫外線を照射することによって、皮膚のバリア機能を低下させ、この状態に対するリン脂質濃縮物の経口摂取の影響を調べた。

[0111] (2-1) 紫外線の照射による皮膚のバリア機能低下状態の誘導

ヘアレスマウス(Hos:HR-1、雌、4週齢)を1週間で馴化させた後に、20 mJ/cm²の条件で、紫外線(UV-B(GL20SE、三共電気株式会社製))を照射した。

[0112] (2-2) 評価群の構成

ドライスキンモデル動物の試験系を用いて、スフィンゴミエリン（純度：98%、長良サイエンス社製）の経口摂取（経口投与）による皮膚の状態への影響を評価した。このとき、各群のマウスを10匹ずつとした。動物実験の群構成（評価群の構成）とスフィンゴミエリンの含量の関係を、下記に示した。

[0113] Control群： 通常飼料を摂取する群

SM群： スフィンゴミエリン（純度：98%）を146mg/kg/dayで経口投与する群

[0114] (2-3) 評価試験方法

試験1の(1-3)項と同様にして、各実験動物群について、角層水分量、経皮水分蒸散量（TEWL）、角層細胞共有結合セラミド量、および角層セラミド量を測定し、これらより、皮膚のバリア機能を評価した。

[0115] (2-4) 評価結果

結果は、下記の通りであった。

[0116] (a) 角層水分量

結果は、図4に示した通りであった。

試験の2日目と3日目では、Control群の角層水分量に比べて、SM群の角層水分量は高値であった。

[0117] (b) 経皮水分蒸散量（TEWL）

結果は、図5に示した通りであった。

ここで、試験の2日目と3日目では、Control群のTEWLに比べて、SM群のTEWLは低値であった。

[0118] (c) 角層細胞共有結合セラミド量

結果は、図6に示した通りであった。

ここでは、角層細胞共有結合セラミド量（d18:1-C34:1）の推移を示した。角層細胞共有結合セラミド量は、試験開始時のControl群における角層細胞共有結合セラミド量を100として、その他の角層細胞共有結合セラミド量を相対値で表現した。ここで、Control群の角

層細胞共有結合セラミド量に比べて、S M群の角層細胞共有結合セラミド量は高値であった。

[0119] (d) 角層セラミド量

結果は、図7に示した通りであった。

紫外線の照射下によっても、角層セラミド量の低下は起こらず、正常値かむしろ増加するのに対して、角層細胞共有結合セラミドの量はそれとは独立した傾向が見られ、皮膚の状態の悪化に伴い、量が減少していることが分かった。

[0120] スフィンゴミエリンを経口摂取することで、紫外線に基づく皮膚のバリア機能の悪化が抑制されることが示唆された。さらに、スフィンゴミエリンを2日間以上で継続して摂取する程、皮膚のバリア機能の悪化が抑制されやすいことが示唆された。

[0121] 試験3：乾燥肌のヒトに対するスフィンゴ脂質の影響

自覚的な乾燥症状のある女性に対する、リン脂質濃縮物を含有する食品摂取の影響を調べた。

[0122] (3-1) 試験食品の調製

脱脂粉乳8.8部、砂糖5.3部、乳タンパク質1.7部、コラーゲンペプチド1.7部、加工デンプン0.2部、増粘多糖類0.1部、リン脂質濃縮物0.04部、香料0.05部、酸味料0.01部、アルギニン0.01部、甘味料0.0001部、および水82.0部を調合し、95℃で1分間の条件にて殺菌した。そして、この原料乳に、ヨーグルトスターターとして、Lactobacillus bulgaricusおよびStreptococcus thermophilusの混合スターターを0.15%で添加し、37℃から45℃で発酵させて、試験食品であるヨーグルトを製造した。

この試験食品の75gには、コラーゲン1000mg（新田ゼラチン社）、およびリン脂質濃縮物（PC700、フォンテラ社）（スフィンゴミエリンを10mg含む）が含まれる。

[0123] (3-2) 評価試験方法

自覚的な乾燥症状のある32名の女性（パネリスト）に対し、スフィンゴミエリンを含有する試験食品を4週間、1日当たり75g（スフィンゴミエリンとして10mg）摂取させた。

[0124] （3－3）評価指標

摂取前後に前腕内側部からPPSテープ（PPSフィルム粘着テープ、寺岡製作所）を用いて同部位から計3枚角層を採取し、角層細胞共有結合セラミド量（d18:1-C28:0、d18:1-C30:0、d18:1-C30:1、d18:1-C32:0、d18:1-C32:1、d18:1-C34:0、d18:1-C34:1、d18:1-C36:0、d18:1-C36:1、およびその総和）を評価した。

[0125] （3－4）評価結果

結果は、下記の通りであった。

[0126] 角層細胞共有結合セラミド量

結果は、図8および図9に示した通りであった。

[0127] 角層細胞共有結合セラミド量の総和は摂取前に比べて、摂取後高値であった。また、各角層細胞共有結合セラミド量においても、摂取前に比べて、摂取後高値であった。このことから、スフィンゴミエリンを含む食品を継続して摂取することにより、角層細胞共有結合セラミドが増加することが示された。

請求の範囲

- [請求項1] スフィンゴ脂質を有効成分とする、角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤。
- [請求項2] スフィンゴ脂質が、乳由来のスフィンゴリン脂質である、請求項1に記載の産生促進剤。
- [請求項3] スフィンゴリン脂質が、スフィンゴミエリンである、請求項1または2に記載の産生促進剤。
- [請求項4] 角層細胞共有結合セラミドが、オメガヒドロキシd18:1-C28:0、d18:1-C30:1、d18:1-C30:0、d18:1-C32:0、d18:1-C32:1、d18:1-C34:0、d18:1-C34:1、d18:1-C36:1、d17:1-C32:0、d17:1-C32:1、d17:1-C34:0、d17:1-C34:1、およびd17:1-C36:1からなる群より選択される1以上の分子種を含むものである、請求項1～3のいずれか一項に記載の産生促進剤。
- [請求項5] 経口摂取用または経腸投与用である、請求項1～4のいずれか一項に記載の産生促進剤。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか一項に記載の有効成分を含んでなる、皮膚の状態の悪化の予防、抑制または改善用組成物。
- [請求項7] 皮膚の状態の悪化が、皮膚のバリア機能の低下である、請求項6に記載の組成物。
- [請求項8] 皮膚のバリア機能の低下が、角層における角層細胞共有結合セラミドの産生低下によるものである、請求項7に記載の組成物。
- [請求項9] 皮膚のバリア機能の低下が、紫外線の照射によるものである、請求項7または8に記載の組成物。
- [請求項10] 1日当たり0.5～1500mg摂取可能な量のスフィンゴ脂質を含む、請求項6～9のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項11] 請求項1～5のいずれか一項に記載の角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなる、飲食品。
- [請求項12] 請求項6～9のいずれか一項に記載の皮膚の状態の悪化の予防、抑

制または改善用組成物を含んでなる、飲食品。

[請求項13] 一包装形態当たり0.2～45000mg摂取可能な量のスフィンゴ脂質を含む、請求項11または12に記載の飲食品。

[請求項14] 機能性食品、健康栄養食品、サプリメント、機能性表示食品、特定保健用食品、または疾病リスク低減表示付き食品である、請求項11～13のいずれか一項に記載の飲食品。

[請求項15] 請求項1～5のいずれか一項に記載の角層細胞共有結合セラミドの産生促進剤を含んでなる、ヨーグルト。

[請求項16] 追加的なスフィンゴ脂質を含む、角層細胞共有結合セラミドの産生促進を有するヨーグルト。

[請求項17] コラーゲンをさらに含んでなる、請求項15または16に記載のヨーグルト。

[請求項18] スフィンゴリン脂質が、スフィンゴミエリンである、請求項15～17のいずれか一項に記載のヨーグルト。