



(特集：教育講演Ⅱ (第33回年次学術集会より))

グルコシルセラミドの腸内細菌及び腸内環境における役割 —食餌性グルコシルセラミドの健康機能性の作業仮説—

北垣 浩志^{1,2)}、戴鳳凰²⁾

The roles of glucosylceramide in intestinal microbes and their environment —A working hypothesis of the health benefits and functions of dietary glucosylceramide—

Hiroshi Kitagaki^{1,2)}, Huanghuang Dai²⁾

Summary Dietary glucosylceramide reportedly prevents colon, head and neck cancer, and increases the skin barrier function. Several studies have hypothesized that degraded products of dietary glucosylceramide are absorbed in the small intestine and subsequently delivered to the dermis. However, the degradation of glucosylceramide in the small intestine is very low, and its delivery rate to the dermis is unknown. Another research hypothesized that dietary glucosylceramide is degraded in the colon by intestinal microbes, and the ceramide produced ameliorates inflammation. However, the presence or amount of these bacteria in humans has not yet been elucidated in detail. Here, we propose a new working hypothesis: dietary glucosylceramide functions through its attachment to intestinal bacteria and alteration of their physiological characteristics, and reduces the hardness of intestinal feces. We present direct evidence for this working hypothesis. This hypothesis should be verified in future studies.

Key words: glucosylceramide, intestinal microbes, health function, colon cancer

I. スフィンゴ脂質研究の歴史

脂質の研究はもっとも早くには1719年に Hensingが脳脂質にリン含有物質を発見してから始まったが、本格的には1800年前後にラボアジェやゲーリュサック、ドルトンらが化学の体

系を整理してから学問の対象になるようになった。その後、1814年のシュヴルールによるコレステロールやトリグリセリドの発見、1819年のプラウトによる三大栄養素の提唱により栄養学や医化学の一部門を構成するようになったと言えるだろう。

¹⁾佐賀大学 〒840-8502 佐賀市本庄町1

²⁾鹿児島大学大学院連合農学研究科
〒890-8580 鹿児島市郡元1丁目21番24号

¹⁾Saga University 1, Honjo-cho, Saga city, Saga840-8502, Japan

²⁾The United Graduate School of Agricultural Sciences, Kagoshima University, 1-21-24, Korimoto, Kagoshima 890-0065, Japan

連絡先：北垣浩志

佐賀大学農学部生物資源科学科

Tel: +81-952-28-8766

E-mail: ktgkhrs@cc.saga-u.ac.jp

スフィンゴ脂質とはスフィンゴイド塩基を構成要素とする脂質の総称である。トリグリセリドやリン脂質は脂肪酸とその他がエステル結合しているのに対してスフィンゴ脂質は基本的には脂肪酸とその他がアミド結合しているのが大きな違いである。スフィンゴ脂質はコレステロールやトリグリセリド、リン脂質の発見から少し遅れて、1874年にThudicumにより発見された¹⁾。その後1930年代に入り遺伝性神経病の患者の脳でスフィンゴ脂質が多いことが発見され、多くの病理学者、生化学者の注目を集めることになった。1960年代にはそれらの神経病でスフィンゴ脂質の生合成や分解の酵素の欠損が起きていることが生化学的手法により解明された。また1980年代に入りPKCを阻害する²⁾ことやアポトーシスを起こす³⁾ことが発見され、がん治療の観点からの研究も始まった。1990年代に入り酵母遺伝学を使ってスフィンゴ脂質の生合成経路が同定されていった。これによりやはり脳の病気の原因がスフィンゴ脂質の生合成もしくは分解経路の遺伝子の変異であることが明らかにされていった。1991年には芋川らにより皮膚のセラミド量減少がアトピー性皮膚炎の原因であることが提唱され^{4,7)}、スフィンゴ脂質が皮膚科学における重要な物質となっていった。スフィンゴ脂質はセリンとパルミトイルCoAを縮合してNADPHで還元することでスフィンゴイド塩基になり、脂肪酸とアミド結合してセラミドになり、1位の水酸基にリン酸がエステル結合したり糖がアセタール結合して複合スフィンゴ脂質になる。このうち1位の水酸基にグルコースがアセタール結合したのがグルコシルセラミドである (Fig. 1)。植物のグルコシルセラミドは動物のものに比べてスフィンゴイド塩基

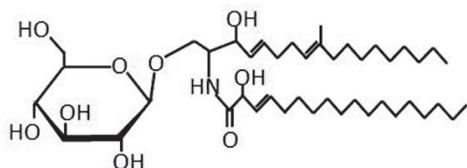


Fig. 1 Chemical structure of koji glucosylceramide. Glucosylceramide is one form of sphingolipids. This scheme represents glucosylceramide derived from koji, which is the base for Japanese fermented foods.

の部分に不飽和結合が多かったり真菌のものはスフィンゴイド塩基の9位にメチル基があったり、糖の部分も生物種によっては2個以上結合しているものもあり、1個でもガラクトースのものがあつたりするなど、分子構造には多様性がある。また脂肪酸の長さも全般にリン酸結合の複合スフィンゴ脂質よりも短いものが多い (C18が中心)。

II. スフィンゴ脂質の栄養学的研究の始まり

トリグリセリドが栄養学の研究の対象になったのは1819年のプラウトからと歴史が長いですが、スフィンゴ脂質が栄養学の対象になったのは1990年代からである。穀物や豆類に10-40 mg/100 gの濃度で含まれていることが報告された^{8,9)}。またスフィンゴ脂質は食べて大腸がんや首や顔のがんを防いだり肌の保湿機能が増加すると動物実験での報告が相次ぎ、2010年代にはヒトで肌の保湿効果を検証した報告が行われ、スフィンゴ脂質は特定機能保健食品や機能的食品として一定の市場を形成するようになった¹⁰⁾。

同時に、スフィンゴミエリンを摂食するとデキストラン硫酸ナトリウムで誘起した腸炎のマウスで大腸がんが抑制されることが示され^{11,12)}、食べるスフィンゴ脂質という概念が始まったと言える。しかしスフィンゴミエリンの摂食はかえって腸炎を促進するという報告もあり^{13,14)}、

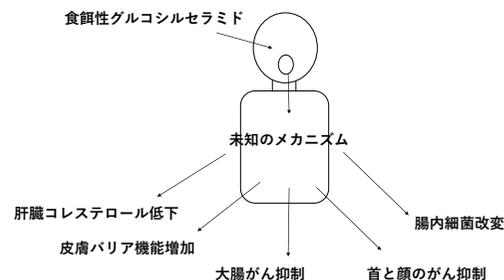


Fig. 2 Health benefits and functions of dietary glucosylceramide in vivo.

Dietary glucosylceramide has several health benefits and functions, including lowering liver cholesterol, reinforcing skin barrier function, preventing colon cancer, preventing head and neck cancer, and altering intestinal microbial flora through an unknown mechanism.

統一した見解は得られていない。

一方、グルコシルセラミドの摂食が腸炎の抑制^{15,16}や首や顔のがんの抑制¹⁷、大腸がんの抑制¹⁸、皮膚炎の減少^{19,20}、皮膚のバリア機能増加^{21,22}を起こしたことが報告されている。ヒトを使った研究でも1.8mg/日のサプリメントの摂食で肌の水分量が増加するという効果が観察されている^{23,24}。実際に日本人の標準的な食事には50 mgのグルコシルセラミドが含まれているという報告もあり²⁵、その健康機能が注目されるようになった (Fig. 2)。

Ⅲ. グルコシルセラミドは小腸もしくは大腸で分解・吸収されるか？

しかしこうした摂食性スフィンゴ脂質の機能性のメカニズムには不明な点が多い。そもそも小腸でのスフィンゴミエリンやグルコシルセラミドの分解酵素の活性は弱く²⁶、これらのスフィンゴ脂質の大半は糞に排出されるとRIを使った実験で報告されている²⁷。特に植物や真菌のグルコシルセラミドは小腸でほとんど吸収されない²⁸。吸収されたとしても植物性のスフィンゴイド塩基はP-糖たんぱく質により排出され、動物性のスフィンゴイド塩基よりもはるかに吸収率が低いことが報告されている^{29,30}。真菌のスフィンゴイド塩基が小腸でどれくらい吸収されるかについての報告はないが、植物性のものと一部同じものも含まれていることを考えると、同様であると考えても無理はないだろう。

摂食されたグルコシルセラミドが小腸で分解も吸収もほとんどされないのであれば、*in vivo*で効果があったという結果はどのように解釈すればいいのだろうか。ひとつの説明は、ほんのわずかな割合の、吸収されたグルコシルセラミドが皮膚に到達し、効果を発揮したというものである。事実、分解したスフィンゴイド塩基で培養細胞のセラミド合成系が増加するという知見は多い³¹⁻³³。また、グルコシルセラミドを摂食したマウスで皮膚のバリア機能の遺伝子発現を調べ、上昇したという報告もある^{34,35}。しかし発現の減少した脂質合成遺伝子もあり、その解釈は難しい。しかしスフィンゴイド塩基が実際に皮膚に到達しているかどうかについての情

報はなく、まだ仮説の段階である。

グルコシルセラミドの一部は大腸で腸内細菌である*Blautia glucerasei*などによりセラミドに分解され、大腸での炎症を防いでいるという報告もある³⁶。確かに一定割合はこうした分解を受けている可能性はあるが、ヒトでどれくらいの割合で分解されているのかについての情報はこれまでない。

これらのことから、こうしたスフィンゴ脂質は、少なくとも一定割合は、小腸を通過して大腸で機能を発揮しているのではないかという仮説が考えられた。

Ⅳ. 発酵食品の健康機能性とそのメカニズムの候補としてのグルコシルセラミド

発酵食品は、穀物に微生物を繁殖させたものであり、西洋でも東洋でも有史以前から多くの発酵技術が開発されてきた。東洋の発酵食品の西洋と比べた時の大きな特徴は、細菌以外にも真菌を使うことである。もちろん厳密には西洋のパンの発酵に使う酵母も真菌ではあるが、酵母は糖が豊富な液状環境に特化して適応した真菌であり、遺伝的にも他の真菌とはやや遠いグループに属する。酵母以外では西洋では真菌を食べ物の発酵に使ってきた例は極めて少ない。従って真菌を使った発酵こそが東洋の発酵食品の特徴であると言える。東洋の中でも特に日本は、いくつかの真菌、特に麹菌を使って発酵技術を多く開発してきた。麹菌は*Aspergillus oryzae*に属するもので、もともとは植物に感染する病原菌がそのルーツであると考えられる。7世紀前半から書かれた万葉集やAD701年に書かれた大宝律令にも麹菌を使ったと考えられる発酵食品はあるので、恐らく1300年以上日本人の手で家畜化されてきた真菌であると言えるだろう。麹の作成に使う麹菌にはグルコシルセラミドが含まれること、および一部(約3割)はその糖の部分がガラクトースであることが我々のグループも含めて報告されていた³⁷⁻³⁹。

V. 麴グルコシルセラミド摂取による腸内細菌改善と肝臓コレステロール減少

そこで、日本の発酵食品に特徴的な機能性成分がないか調べるために、麴菌およびそれで作る麴に含まれるグルコシルセラミドの含量を調べたところ、穀物や豆類に10-40 mg/100 gの濃度で含まれている⁴⁰⁾のに対し、一部の麴を含んだ発酵食品に100-300 mg/100 gで含まれている⁴¹⁾ことを見出した。

従ってグルコシルセラミドの機能性を明らかにすれば麴及び日本の発酵食品の機能性のひとつを明らかにすることにつながると考え、その機能性を調べることにした。

まず麴からグルコシルセラミドを抽出・粗精製してマウスに摂食させ、糞の腸内細菌叢を次世代シーケンス (NGS) 解析した。その結果、特に善玉菌の候補と考えられている *Blautia coccoides* などの腸内細菌が増加していることが明らかとなった⁴²⁾。*B. coccoides* を含む *Blautia* 属は特に日本人の糞便に多く含まれていることが報告されており⁴³⁾、炎症を抑制する IL-10 発現の増加に関連があること⁴⁴⁾が報告されている。さらに、*B. coccoides* は肝硬変⁴⁵⁾や大腸がん⁴⁶⁾、炎症性腸疾患⁴⁷⁾、過敏性腸症候群⁴⁸⁾などの患者で減少していることが報告されている。

また病態肥満マウスに同様に麴から抽出精製した糖セラミドを摂食させたところ、肝臓における胆汁酸代謝の遺伝子発現が増加し、肝臓のコレステロールが有意に減少し、糞便の胆汁酸が増加することがわかった⁴⁹⁾。

しかし以上は *in vivo* での結果であり、本当にグルコシルセラミドが *B. coccoides* に作用したかの証明はなかった。麴菌のグルコシルセラミドには 9-methyl 基があるなど独自の構造があり、その植物との違いを明らかにしたいと思ったが、そもそもグルコシルセラミド自体の *in vivo* での機能性のメカニズムさえわかっていない状態であることから、まずは入手が可能な穀物由来のグルコシルセラミドでその機能性のメカニズムを探ることにした。

VI. グルコシルセラミドの腸内細菌への作用メカニズム

グルコシルセラミドがどのような腸内細菌に影響を与えるかを調べるため、再現性が確認できると考えられるモデル腸内細菌として製品技術評価機構が販売している微生物カクテルを用いた試験を行った⁵⁰⁾。

デオキシコール酸などの含まれた腸内環境を模した条件下で細菌を培養し、穀物由来グルコシルセラミドの有無で菌量が変化するかを調査した。階層クラスター解析および主成分分析 (PCA) の結果、control 群と穀物由来糖セラミド添加群では明確な分離がみられた。さらに、グルコシルセラミド添加群において、*Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium XIVa* の 5 属の細菌が有意に増加し、*Acinetobacter* 属が有意に減少したことが示された。グルコシルセラミドを添加したこれらの細菌は二次胆汁酸に対して耐性を示した。グルコシルセラミド添加により増加が示された *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium XIVa* の 5 属は全てグラム陽性菌である。これに対して減少が示された *Acinetobacter* 属はグラム陰性菌である。グラム陽性菌は細胞壁が厚く、外膜がないという特徴を持ち、グラム陰性菌は細胞壁が薄く、外膜を有するという特徴を持つ。またグラム陰性菌がもつ細胞外膜は、環境から細胞を保護する働きがあるため、グラム陰性菌は胆汁酸への耐性のある程度持っている。これらのことから、本実験においてグラム陽性菌が増加、グラム陰性菌が減少したのは、グルコシルセラミドが細菌の膜構造の違いで異なる結合機構をもち、多様な細菌種が存在する腸内環境下では選択的にグラム陽性菌と結合し二次胆汁酸への耐性を高めたためだと示唆された。

さらにグルコシルセラミドが小腸を通過して大腸内で糞便をやわらかくしているのがグルコシルセラミドの健康効果のメカニズムのひとつではないかと仮説し、牛の糞便にグルコシルセラミドを *in vitro* で添加してその硬さを測定した。硬さの測定は fall cone を用いて行った。その結果、40 µg/mL の濃度でグルコシルセラミドを加えると糞便の硬さが有意に低下することが

示された⁵¹⁾ことから、グルコシルセラミドは小腸を通過して大腸に到達した後に、糞便をやわらかくして便通を改善している可能性が考えられた。

Ⅶ. グルコシルセラミドの健康機能性メカニズムの作業仮説

以上の結果から、グルコシルセラミドは小腸で一部がセラミドに水解されるものの、大部分は大腸に到達し、一部は腸内細菌によりセラミドに水解されて腸炎を減少させるが、一定割合

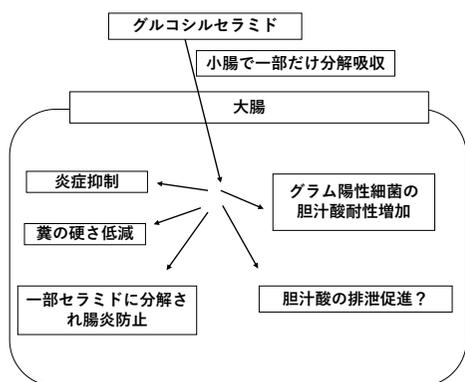


Fig. 3 A working hypothesis of the role of dietary glucosylceramide in the intestine.

Dietary glucosylceramide might exert its physiological functions through ameliorating inflammation, degradation to ceramide by intestinal microbes, augmenting the tolerance of intestinal gram-positive bacteria towards bile acids, decreasing the hardness of feces, and promoting the secretion of bile acids.

はそのままの形でグラム陽性細菌に働きかけて生存率を上げ、なんらかのメカニズムで胆汁酸の再吸収を阻害して糞便への排泄を促し、糞自体もやわらかくし、他のメカニズムと合わせてなんらかのメカニズムで大腸がんや首や顔のがんの抑制、皮膚バリア機能強化、肝臓コレステロール低減につながっているという作業仮説が考えられた (Fig. 3)。麴にも一定程度グルコシルセラミドは含まれていることから、発酵食品の健康機能性の一部にも寄与していることも考えられた。グルコシルセラミドの分子構造は生物種によって違うので、分子構造によって機能性差があることも考えられるが、現在のところ分子構造の差による腸内細菌への作用の有意差は得られていない。従って麴菌や発酵食品をはじめ、他の穀物などに含まれる個別のグルコシルセラミドの効果はこれからの研究課題であろう。このモデルが現在観察されている *in vivo* の現象、大腸がんや首や顔のがんの減少、肌の保湿量の増加、肝臓コレステロール低減などによつてつながっているかは現時点では不明である (Table 1) が、今後のひとつの説明仮説として取り扱っていただければ幸いに思う。

Ⅷ. ヒトを使った甘酒の飲用の腸内細菌への影響

上記の効果がヒトで認められるかを調べるため、グルコシルセラミドを含有する甘酒をヒトに飲用させ、その腸内細菌を解析した研究があるが、甘酒飲用群では *Blautia* 属の割合は3週間では有意に減少、5週間では減少傾向だった⁵²⁾。

Table 1 Hypothetical mechanisms of the health benefits and functions of dietary glucosylceramide.

メカニズム	良い点	改善点
大腸炎症抑制説	大腸がん抑制を支持する	腸管免疫細胞への接触濃度
分解物皮膚到達説	皮膚バリア機能増加を支持する	本当に皮膚に到達しているのか
腸内細菌分解説	大腸がん抑制を支持する	分解腸内細菌の存在濃度
腸内細菌作用説 (本説)	大腸がん抑制支持可能性	メカニズムが間接的

Several hypothetical mechanisms of the health benefits and functions of dietary glucosylceramide include ameliorating colon inflammation, absorbing the degraded products and reaching the skin, degrading in the colon by intestinal microbes, and augmenting tolerance to bile acids through attachment to intestinal microbes.

精製したグルコシルセラミドと混合状態の甘酒という飲用形態の違い、グルコシルセラミド以外の成分の違い（甘酒にはグルコシルセラミド以外にも多くの成分が含まれる）、マウスとヒトの違いなどいろいろな要因が考えられるが、今後この差を明らかにするためにはヒトへの精製グルコシルセラミドの飲用による腸内細菌の違いを解析する必要があると考えられる。

IX. 結語

食餌性グルコシルセラミドが*in vivo*で大腸がんや首・顔のがんの抑制、皮膚バリア機能増加、肝臓コレステロール低減などの効果を持つことは報告されてきたが、そのメカニズムは明らかではなかった。本研究により、グルコシルセラミドが小腸を通過して大腸に到達し、そこでグラム陽性の腸内細菌に作用してその性質を変え、二次胆汁酸への耐性を高め、糞の硬さを柔らかくするという作業仮説が考えられた。

謝辞：文章の一部の推敲にchat GPTを用いた。

本論文内容に関連する著者らの利益相反：なし

文献

- 1) 花田賢太郎、平林義雄:セラミド研究略史、セラミド研究の新展開。2-21, 食品化学新聞社, 東京。(2019)
- 2) Hannun YA and Bell RM: Lysosphingolipids inhibit protein kinase C: implications for the sphingolipidoses. *Science*, 235(4789): 670-674, 1987.
- 3) Obeid LM and Hannun YA: Ceramide: a stress signal and mediator of growth suppression and apoptosis. *J Cell Biochem*, 58(2): 191-198, 1995.
- 4) Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M and Hidano A: 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.
- 5) Akimoto K, Yoshikawa N, Higaki Y, Kawashima M and Imokawa G: Quantitative analysis of stratum corneum lipids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol*, 20(1): 1-6, 1993.
- 6) Motta S, Monti M, Sesana S, Caputo R, Carelli S and Ghidoni R: Ceramide composition of the psoriatic scale. *Biochim Biophys Acta*, 1182(2): 147-151, 1993.
- 7) Motta S, Monti M, Sesana S, Mellesi L, Ghidoni R and Caputo R: Abnormality of water barrier function in psoriasis. Role of ceramide fractions. *Arch Dermatol*, 130(4): 452-456, 1994.
- 8) Sugawara T and Miyazawa T: Separation and determination of glycolipids from edible plant sources by high-performance liquid chromatography and evaporative light-scattering detection. *Lipids*, 34: 1231-1237, 1999.
- 9) Takakuwa N, Saito K, Ohnishi M and Oda Y: Determination of glucosylceramide contents in crop tissues and by-products from their processing. *Bioresour Technol*, 96(9): 1089-1092, 2005.
- 10) 菅原達也: 食事性スフィンゴ脂質の機能. *生化学*, 92(5): 649-657, 2020.
- 11) Dillehay DL, Webb SK, Schmelz EM and Merrill AH Jr: Dietary sphingomyelin inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in CF1 mice. *J Nutr*, 124(5): 615-620, 1994.
- 12) Furuya H, Ide Y, Hamamoto M, Asanuma N and Hino T: Isolation of a novel bacterium, *Blautia glucerasesi* sp. nov., hydrolyzing plant glucosylceramide to ceramide. *Arch Microbiol*, 192(5): 365-372, 2010.
- 13) Sakata A, Ochiai T, Shimeno H, Hikishima S, Yokomatsu T, Shibuya S, Toda A, Eyanagi R and Soeda S: Acid sphingomyelinase inhibition suppresses lipopolysaccharide-mediated release of inflammatory cytokines from macrophages and protects against disease pathology in dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Immunology*, 122(1): 54-64, 2007.
- 14) Fischbeck A, Leucht K, Frey-Wagner I, Bentz S, Pesch T, Kellermeier S, Krebs M, Fried M, Rogler G, Hausmann M and Humpf HU: Sphingomyelin induces cathepsin D-mediated apoptosis in intestinal epithelial cells and increases inflammation in DSS colitis. *Gut*, 60(1): 55-65, 2011.
- 15) Arai K, Mizobuchi Y, Tokuji Y, Aida K, Yamashita S, Ohnishi M and Kinoshita M: Effects of dietary plant-origin glucosylceramide on bowel inflammation in DSS-treated mice. *J Oleo Sci*, 64(7): 737-742, 2015.
- 16) Zigmund E, Preston S, Pappo O, Lalazar G, Margalit M, Shalev Z, Zolotarov L, Friedman D, Alper R and Ilan Y: Beta-glucosylceramide: a novel method for enhancement of natural killer T lymphocyte plasticity in murine models of immune-mediated disorders. *Gut*, 56(1): 82-89, 2007.
- 17) Yazama H, Kitatani K, Fujiwara K, Kato M, Hashimoto-Nishimura M, Kawamoto K, Hasegawa K, Kitano H, Bielawska A, Bielawski J and Okazaki T: Dietary

- glucosylceramides suppress tumor growth in a mouse xenograft model of head and neck squamous cell carcinoma by the inhibition of angiogenesis through an increase in ceramide. *Int J Clin Oncol*, 20(3): 438-446, 2015.
- 18) Symolon H, Schmelz EM, Dillehay DL and Merrill AH Jr: Dietary soy sphingolipids suppress tumorigenesis and gene expression in 1,2-dimethylhydrazine-treated CF1 mice and ApcMin/+ mice. *J Nutr*, 134(5): 1157-1161, 2004.
 - 19) Duan J, Sugawara T, Hirose M, Aida K, Sakai S, Fujii A and Hirata T: Dietary sphingolipids improve skin barrier functions via the upregulation of ceramide synthases in the epidermis. *Exp Dermatol*, 21(6): 448-452, 2012.
 - 20) Yeom M, Kim SH, Lee B, Han JJ, Chung GH, Choi HD, Lee H and Hahm DH: Oral administration of glucosylceramide ameliorates inflammatory dry-skin condition in chronic oxazolone-induced irritant contact dermatitis in the mouse ear. *J Dermatol Sci*, 67(2): 101-110, 2012.
 - 21) Kuwata T, Hashimoto T, Ohto N, Kuwahara H, Lee JW, Bamba T and Mizuno M: A metabolite of dietary glucosylceramide from pineapples improves the skin barrier function in hairless mice. *J Funct Foods*, 30: 228-236, 2017.
 - 22) Tsuji K, Mitsutake S, Ishikawa J, Takagi Y, Akiyama M, Shimizu H, Tomiyama T and Igarashi Y: Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice. *J Dermatol Sci*, 44(2): 101-107, 2006.
 - 23) 平河聡、佐藤綾、服部祐子、松本剛、横山浩治、金井周: 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: 1051-1059, 2013.
 - 24) 野嶋潤、村上敏之、桑原浩誠、竹田竜嗣、渡邊泰雄: パイナップル由来セラミド経口摂取による日本人女性の皮膚機能改善効果. *応用薬理*, 87: 81-85, 2014.
 - 25) Yunoki K, Ogawa T, Ono J, Miyashita R, Aida K, Oda Y and Ohnishi M: Analysis of sphingolipid classes and their contents in meals. *Biosci Biotechnol Biochem*, 72(1): 222-225, 2008.
 - 26) Larson G, Falk P and Hoskins LC: Degradation of human intestinal glycosphingolipids by extracellular glycosidases from mucin-degrading bacteria of the human fecal flora. *J Biol Chem*, 263(22): 10790-10798, 1988.
 - 27) Nilsson A: Metabolism of cerebroside in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta*, 187(1): 113-121, 1969.
 - 28) Sugawara T, Kinoshita M, Ohnishi M, Nagata J and Saito M: Digestion of maize sphingolipids in rats and uptake of sphingadienine by Caco-2 cells. *J Nutr*, 133(9): 2777-2782, 2003.
 - 29) Sugawara T, Kinoshita M, Ohnishi M, Tsuzuki T, Miyazawa T, Nagata J, Hirata T and Saito M: Efflux of sphingoid bases by P-glycoprotein in human intestinal Caco-2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 68(12): 2541-2546, 2004.
 - 30) Sugawara T, Tsuduki T, Yano S, Hirose M, Duan J, Aida K, Ikeda I and Hirata T: Intestinal absorption of dietary maize glucosylceramide in lymphatic duct cannulated rats. *J Lipid Res*, 51(7): 1761-1769, 2010.
 - 31) Shirakura Y, Kikuchi K, Matsumura K, Mukai K, Mitsutake S and Igarashi Y: 4,8-sphingadienine and 4-hydroxy-8-sphingenine activate ceramide production in the skin. *Lipids in health and disease*, 11: 108, 2012.
 - 32) Esaki S, Nagasawa T, Tanaka H, Tominaga A, Mikami D, Usuki S, Hamajima H, Hanamatsu H, Sakai S, Hama Y, Igarashi Y, Kitagaki H, and Mitsutake S: The fungal 9-methyl-sphingadiene is a novel ligand for both PPAR γ and GPR120. *J Food Biochem*, 42: e12624, 2018.
 - 33) Tsuji K, Satoh S, Mitsutake S, Murakami I, Park JJ, Li Q, Chang YT, Chung SK and Igarashi Y: Evaluation of synthetic sphingolipid analogs as ligands for peroxisome proliferator-activated receptors. *Bioorg Med Chem Lett*, 19: 1643-1646, 2009.
 - 34) Ideta R, Sakuta T, Nakano Y and Uchiyama T: 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.
 - 35) Takatori R, Le Vu P, Iwamoto T, Satsu H, Totsuka M, Chida K and Shimizu M: Effects of oral administration of glucosylceramide on gene expression changes in hairless mouse skin: comparison of whole skin, epidermis, and dermis. *Biosci Biotechnol Biochem*, 77(9): 1882-1887, 2013.
 - 36) 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*, 65: 83-93, 2016.
 - 37) Fujino Y and Ohnishi M: Structure of cerebroside in *Aspergillus oryzae*. *Biochim Biophys Acta*, 486: 161-171, 1976.
 - 38) Tani Y, Amaishi Y, Funatsu T, Ito M, Itonori S, Hata Y, Ashida H and Yamamoto K: Structural analysis of cerebroside from *Aspergillus* fungi: the existence of galactosylceramide in *A. oryzae*. *Biotechnol Lett*, 36: 2507-2513, 2014.

- 39) Hamajima H, Fujikawa A, Yamashiro M, Ogami T, Kitamura S, Tsubata M, Tan S, Matsunaga H, Sawada K, Kumagai S, Hayashi N, Nagao K, Yanagita T, Oka T, Mitsutake S and Kitagaki, H: Chemical analysis of the sugar moiety of monohexosylceramide contained in Koji, Japanese traditional rice fermented with *Aspergillus*. *Fermentation*, 2(1): 2, 2016.
- 40) Sugawara T and Miyazawa T: Separation and determination of glycolipids from edible plant sources by high-performance liquid chromatography and evaporative light-scattering detection. *Lipids*, 34(11): 1231-1237, 1999.
- 41) 阪本真由子、酒谷真以、Jannatul Ferdouse、浜島浩史、松永陽香、柘植圭介、西向めぐみ、柳田晃良、永尾晃治、光武進、北垣浩志: 麴で造られる醸造食品のグリコシルセラミド含量定量手法の検討とそれを用いた定量. *日本醸造学会誌*, 112: 655-662, 2017.
- 42) Hamajima H, Matsunaga H, Fujikawa A, Sato T, Mitsutake S, Yanagita T, Nagao K, Nakayama J and Kitagaki H: Japanese traditional dietary fungus koji *Aspergillus oryzae* functions as a prebiotic for *Blautia coccoides* through glycosylceramide: Japanese dietary fungus koji is a new prebiotic. *SpringerPlus*, 5(1): 1321, 2016.
- 43) Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H and Hattori M: The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*, 23(2): 125-133, 2016.
- 44) Tuovinen E, Keto J, Nikkilä J, Mättö J and Lähteenmäki K: Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal *Clostridium* species. *Anaerobe*, 19: 70-76, 2013.
- 45) Bajaj J, Hylemon P, Ridlon J, Heuman D, Daita K, White M, Monteith P, Noble N, Sikaroodi M and Gillevet P: Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303(6): G675-G685, 2012.
- 46) Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X and Xiang C: Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PloS one*, 7(6): e39743, 2012.
- 47) Suchodolski JS, Markel ME, Garcia-Mazcorro JF, Unterer S, Heilmann RM, Dowd SE, Kachroo P, Ivanov I, Minamoto Y, Dillman EM, Steiner JM, Cook AK and Toresson L: The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS one*, 7(12): e51907, 2012.
- 48) Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S and de Vos WM: Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 141(5): 1792-1801, 2011.
- 49) Hamajima H, Tanaka M, Miyagawa M, Sakamoto M, Nakamura T, Yanagita T, Nishimukai M, Mitsutake S, Nakayama J, Nagao K and Kitagaki H: Koji glycosylceramide commonly contained in Japanese traditional fermented foods alters cholesterol metabolism in obese mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 83(8): 1514-1522, 2019.
- 50) Dai H, Otsuka A, Tanabe K, Yanagita T, Nakayama J and Kitagaki H: Glucosylceramide changes bacterial metabolism and increases Gram-positive bacteria through tolerance to secondary bile acids *in vitro*. *Int J Mol Sci*, 23(10): 5300, 2022.
- 51) 戴鳳凰、江原史雄、稲葉繁樹、近藤文義、永尾晃治、北垣浩志: 麴糖セラミドが糞便の状態に及ぼす影響の*in vitro*解析. *日本栄養・食糧学会年次大会*, P0609, 2024.
- 52) Kurahashi A, Enomoto T, Oguro Y, Kojima-Nakamura A, Kodaira K, Watanabe K, Ozaki N, Goto H and Hirayama M: Intake of koji amazake improves defecation frequency in healthy adults. *J Fungi (Basel)*, 7(9):782, 2021.