

皮膚に対する作用に注目した食品機能成分の評価

菅原 達也

(京都大学大学院 農学研究科*)

Evaluation of Functional Food Components Focused by Skin Function

Tatsuya SUGAWARA

Graduate School of Agriculture, Kyoto University

1. はじめに

65歳以上の老年人口が25%にも達し、世界でもまれにみる超高齢社会を迎えている我が国において、高齢者のQOL (Quality of Life) 向上は、解決すべき重要な課題といえる。その方策として、疾病予防と健康維持に資する食品機能成分の研究が精力的に進められている。一方で、外面的な若々しさを保つこともまた、QOL 向上には重要な要素といえる。そこで著者らは、いわゆる外面的な見栄えに直接影響する皮膚の性状やバリア機能に対する食品機能成分の効果に注目した研究を推進している。本稿では、その研究成果の一部としてスフィンゴ脂質とカロテノイドについて、これまで得られた知見を中心に紹介する。

2. スフィンゴ脂質による皮膚バリア向上機能

2.1 スフィンゴ脂質について

スフィンゴ脂質の骨格部分であるセラミドは、表皮層の細胞間脂質の主要成分であり、皮膚バリア機能に重要である。そのため、スフィンゴ脂質の経口摂取による皮膚バリア機能向上作用が期待されており、動物実験などで有効性も報告されている。しかしながら、食品に含まれるスフィンゴ脂質の化学構造は、我々の皮膚のものとは厳密には異なる。したがって、その機能性を正確に理解するためには、消化管吸収機構や機能性の作用メカニズムを明らかにする必要がある。

Fig. 1 に一般的なスフィンゴ脂質の化学構造を示す。スフィンゴ脂質の種類と組成は、その由来となる生物種によって大きく異なるため、我々は様々なスフィンゴ脂質を日常的に摂取しているといえる。一般的に畜産食品中には、スフィンゴリン脂質であるスフィンゴミエリンとスフィンゴ糖脂質であるグリコシルセラミド (グルコースの結合したグリコシルセラミドやガラクトースの結合したガラクトシルセラミド) が含まれており、さらには、ガングリオシ

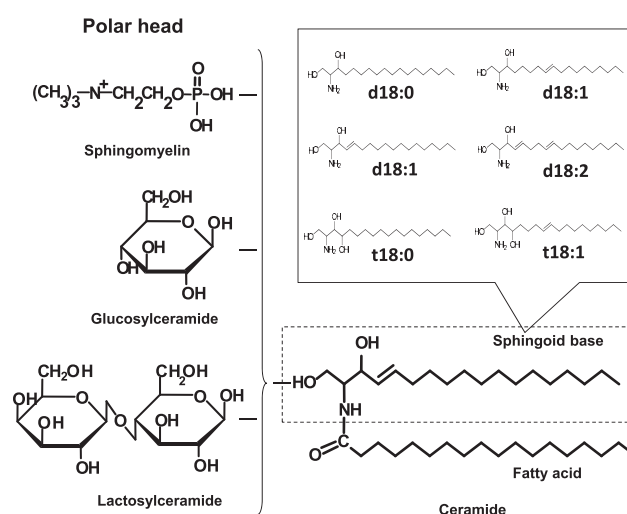


Fig. 1 Structures of sphingolipids

ドなどの複雑な糖鎖を有するスフィンゴ糖脂質も微量に含まれている。この場合、スフィンゴ脂質の基本構成成分であるスフィンゴイド塩基として、ジヒドロキシ型のいわゆるスフィンゴシン (*trans*-4-スフィンゲニン, d18:1) が8割程度を占めており、それ以外のものとして、飽和型スフィンガニンやトリヒドロキシ型フィトスフィンゴシンが存在する。また、スフィンゴイド塩基の炭素数は通常18である。しかしながら、とくに海産無脊椎動物の場合、より複雑な構造が存在し、炭素鎖長が異なるもの (炭素数16から19程度) が比較的多く、さらにはジエン型やトリエン型のスフィンゴイド塩基も同定されている^{1,2)}。

植物食品の場合には、グルコースの結合したグリコシルセラミドが主要な成分であり、オリゴグリコシルセラミドやリン酸イノシトール含有型のフィトグリコリピドの存在も知られている。植物のスフィンゴイド塩基の化学構造と組成は、ほ乳動物のものとは著しく異なり多様である³⁾。高等植物ではスフィンゴイド塩基の8位に不飽和結合をもつものが主要で、ジヒドロキシ型の8-モノエン

*所在地：京都市左京区北白川追分町 (〒606-8502)

(8-スフィンゲニン, d18:1) や 4, 8-ジエン (4, 8-スフィンガジエニン, d18:2), トリヒドロキシ型の 8-モノエン (4-ヒドロキシ-8-スフィンゲニン, t18:1) といった特有の化学構造をもつ。また, 4位の不飽和結合は *trans* 異性体のみが見出されているのに対して, 8位の不飽和結合には *cis* と *trans* のどちらの異性体も存在する。また, キノコや酵母などの真菌類からは, 9-メチル型 (9-メチル-4,8-スフィンガジエニン, d19:2) も見出されている⁴⁾。また著者らは, 小麦や米などの穀類にはトリエン型が微量に存在することを明らかにしている⁵⁾。

2.2 スフィンゴ脂質の消化管吸収機構

これまでの研究報告に基づいてまとめたスフィンゴ脂質の消化と吸収の概要を Fig. 2 に示す。経口摂取されたスフィンゴ脂質は, 消化管内で極性基 (リン酸コリンや糖), 脂肪酸, スフィンゴイド塩基といった構成成分単位に加水分解された後, 小腸上皮細胞から体内へと吸収される。しかしながら, 一般的な油脂の成分であるグリセロ脂質と比べて, スフィンゴ脂質は消化を受けにくく, 吸収機構および吸収後の代謝や生体利用性など, その詳細については未だ不明な点も多い。

スフィンゴリン脂質であるスフィンゴミエリンの場合, まず小腸に存在するアルカリ性スフィンゴミエリナーゼによってリン酸コリン基が加水分解され, セラミドが生成する。アルカリ性スフィンゴミエリナーゼは, 細胞に広く分布している酸性スフィンゴミエリナーゼや中性スフィンゴミエリナーゼとは異なる酵素であり, 空腸部の上皮細胞における微絨毛部に強く発現が認められる^{6, 7)}。至適 pH は 8.5 ~ 9.5 であり, タウロコール酸やタウロケノデオキシコール酸などの一次胆汁酸によって活性が増強する。消化酵素であるトリプシンによって C 末端側が加水分解され,

活性型として粘膜から消化管腔内に遊離することが示唆されており, 消化管腔内でのスフィンゴミエリン消化に関わるものと推測されている⁸⁾。

一方, スフィンゴ糖脂質もまた消化管内でセラミドと糖に加水分解される。このグリコシルセラミダーゼ活性が小腸粘膜に存在することは古くから知られており^{9, 10)}, その活性本体は小腸上皮細胞の微絨毛膜上に存在する二糖類水分解酵素複合体の一つであるラクターゼ・フロリジン水解酵素のフロリジン水解活性部位であることが示されている^{11, 12)}。本酵素はグルコシルセラミドやガラクトシルセラミド, ラクトシルセラミドなどを基質としてグリコシド結合を加水分解し, 糖とセラミドを生成することができる。

アルカリ性スフィンゴミエリナーゼやグリコシルセラミダーゼの作用によって生成したセラミドの一部は, 中性セラミダーゼの働きによってスフィンゴイド塩基と遊離脂肪酸に加水分解される。小腸の広範囲 (十二指腸, 空腸, 回腸) で発現している中性セラミダーゼの至適 pH は 7 付近であり, 胆汁酸の共存によって活性が上昇する¹³⁾。この酵素は小腸上皮細胞で発現していることや生理的な胆汁酸濃度で粘膜から抽出できること, トリプシンやキモトリプシンといったタンパク分解酵素に対して耐性を持つことなどから, 消化管腔内でもセラミドの加水分解に寄与していると考えられる¹⁴⁾。Kono らは, 遺伝子欠損モデルマウスの解析から, Ash2 遺伝子が小腸で食餌性スフィンゴ脂質の分解に関与するセラミダーゼであることを証明している¹⁵⁾。

ほ乳動物細胞において主要なスフィンゴシン (*trans*-4-スフィンゲニン) は, 小腸上皮細胞に取り込まれた後, 一部はスフィンゴ脂質 (スフィンゴミエリン, グリコシルセラミド, セラミドなど) に再利用されるが, 大部分は脂肪酸に代謝された後に吸収される^{9, 16)}。ラットの場合, ラベル化した遊離スフィンゴイド塩基の経口投与によって, 小腸から吸収されたスフィンゴシンの 50 ~ 70%, ジヒドロスフィンゴシン (スフィンガニン) の約 90% は, リンパ中のトリアシルグリセロール画分に取り込まれる¹⁶⁾。スフィンゴシンの異化経路では, まずスフィンゴシンキナーゼによってアミノ基がリン酸化されてスフィンゴシン-1-リン酸となり, スフィンゴシンリン酸リアーゼの作用によってリン酸エタノールアミンとアルデヒド (ヘキサデセナル) に加水分解される¹⁷⁾。ヘキサデセナルは, パルミチン酸に変換されてトリアシルグリセロールやグリセロリン脂質の構成脂肪酸に用いられた後, カイロミクロンに取り込まれる。これらのスフィンゴシン異化に関する酵素の活性と発現は, 他の臓器よりも小腸で高い^{18, 19)}。一方, ヘキサデセナルからパルミチン酸への変換についての詳細な経路は不明であったが, 酵母を用いた検討により, ヘキサデセナルはヘキサデセン酸へと酸化された後, ヘキサデセノイル CoA となり, 飽和化反応を受けてパルミトイル CoA となることが近年明らかにされた²⁰⁾。

しかしながら, 経口摂取されたスフィンゴ脂質は他の脂質と比べて吸収されにくい。ラットを用いたリンパ管カ

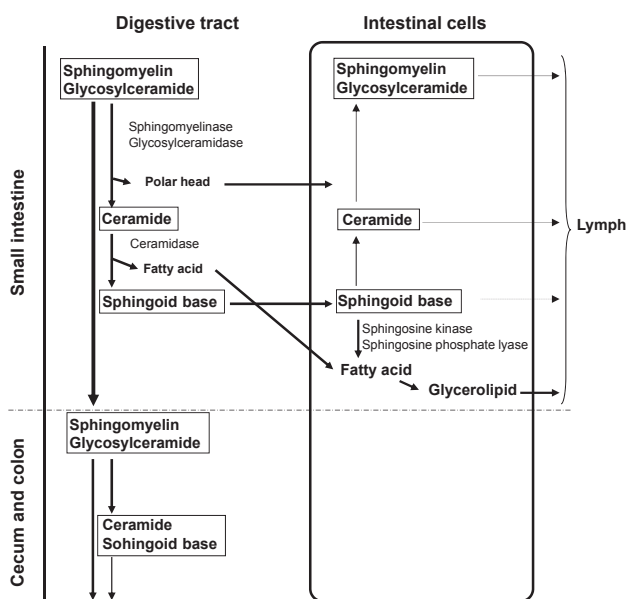


Fig. 2 Digestion and absorption of dietary sphingolipids in the digestive tract

ニューレションによる吸収実験では、スフィンゴミエリンの場合、経口投与 24 時間のリンパへの回収率は、脂肪酸部分で最大 60% 程度であり、スフィンゴシン部分は 10% に満たない⁹⁾。グルコシルセラミドもほぼ同様であり、脂肪酸部分で 20 ~ 40% 程度、スフィンゴシン部分では 3 ~ 4% がリンパに移行する¹⁶⁾。吸収率が低い原因の一つとして、他の脂質成分に比べて、消化管内のスフィンゴ脂質分解活性は高くないことが挙げられる。例えばラベル化したスフィンゴミエリンをマウスに経口投与した結果では、投与 90 分後には投与量の 12% が下部消化管（盲腸、大腸）に到達し²¹⁾、ラットの場合でも経口投与したスフィンゴミエリンの 33 ~ 45% に相当する部分が糞中に排泄される。このとき、スフィンゴミエリン分解産物であるセラミドやスフィンゴシンも糞中から検出されるものの、その半分以上は未分解のスフィンゴミエリンである²²⁾。グルコシルセラミダーゼ活性がヒトの腸内細菌から見出されており²³⁾、ラット盲腸内容物にも同様の活性が認められることから²⁴⁾、下部消化管に達した未分解のスフィンゴ脂質は腸内細菌によってその一部が分解されるものと推測される。スフィンゴ脂質の経口投与による大腸癌抑制作用が報告されているが²⁵⁾、小腸で消化・吸収されなかったスフィンゴ脂質が盲腸や大腸で加水分解され、生成したセラミドやスフィンゴイド塩基が作用しているものと推定される。

前述のように植物由来スフィンゴ脂質は、ほ乳動物とは異なった特有のスフィンゴイド塩基構造を有する。筆者らのこれまでの検討から、植物由来グルコシルセラミドも動物由来のものと同様に消化を受けることが示されている²⁴⁾。しかしながら、消化管内で生成した植物型スフィンゴイド塩基は、動物細胞に主要なスフィンゴシンと比べると、小腸上皮細胞から吸収されにくい。ラットを用いたリンパカニューレ試験から、植物に特有のスフィンゴイド塩基（4,8-スフィンガジエニン）もリンパに移行することが証明されているが²⁶⁾、ごくわずかであり（投与量に対して約 0.2% 程度）、スフィンゴシンと比べるとその吸収率は半分以下である。この吸収率の違いについては、小腸上皮細胞のモデルである Caco-2 細胞を用いた検討から、スフィンゴシン以外のスフィンゴイド塩基は、薬物排出トランスポーターである P-糖タンパク質によって、細胞外へ排出されている可能性が示されている²⁷⁾。P-糖タンパク質の基質特異性は低く、スフィンゴイド塩基の微細な構造の違い（不飽和結合の位置や数）を認識できるとは考えにくい。著者らは他に重要な選択的吸収機構が存在する可能性について検討を進めている。

2.3 スフィンゴ脂質の皮膚バリア機能向上作用

スフィンゴ脂質の骨格成分であるセラミドが角層の細胞間脂質として存在し、保湿性に深く関わることから、食品成分としてのスフィンゴ脂質は、皮膚バリア機能の向上に寄与できるものと考えられ、実際に皮膚疾患モデル動物やアトピー性皮膚炎患者に対する改善効果が報告されている。

しかしながら、前述のようにその消化管吸収率は極めて悪く、皮膚に到達し、再利用されている可能性は低いものと予想される。

そこで筆者らは、ヘアレスマウスを用いた検討を行った²⁸⁾。ヘアレスマウスを特殊飼料（HR-AD）で 10 週間飼育し、アトピー性皮膚炎モデルマウスを作成した。通常食に切り替えた時の経皮水分蒸散量の回復に与えるスフィンゴ脂質の影響を調べた結果、試料に植物由来グルコシルセラミドや牛乳由来スフィンゴミエリンを 0.1% 添加することで、有意な回復促進効果が認められた（Fig. 3）。さらにテープストリッピング法による角層破壊モデルでもほぼ同様の効果が確認された。想定外の結果として、正常なヘアレスマウスの場合にも、スフィンゴ脂質の摂取による経皮水分蒸散量の低下が認められ、皮膚バリア機能向上作用が示唆された。その作用機序を知るために、表皮におけるセラミド代謝関連酵素の遺伝子発現変動を調べたところ、セラミド合成酵素の発現がスフィンゴ脂質の摂取により有意に増加した。さらにヒト表皮角化細胞（ケラチノサイト）に対して、ごく低濃度のスフィンゴイド塩基（0.001 から 0.1 μ M）を添加することにより、セラミド合成酵素の発現が亢進することも確認された。詳細を検討する必要があるものの、消化管から吸収されたスフィンゴ脂質が表皮角層細胞間脂質のセラミドとして直接利用されるのではなく、内因性スフィンゴ脂質代謝を高めることで、皮膚バリア機能を向上させるのではないかと考えられる。

さらに最近、HR-AD 食を摂取させたヘアレスマウスにおいて、牛乳由来スフィンゴミエリン高含有リン脂質濃縮物（ミルクセラミド）による角層水分量の増加や経皮水分蒸散量の低下など、皮膚乾燥症状改善効果も確認されている²⁹⁾。ミルクセラミドの摂取は、角層細胞共有結合セラミ

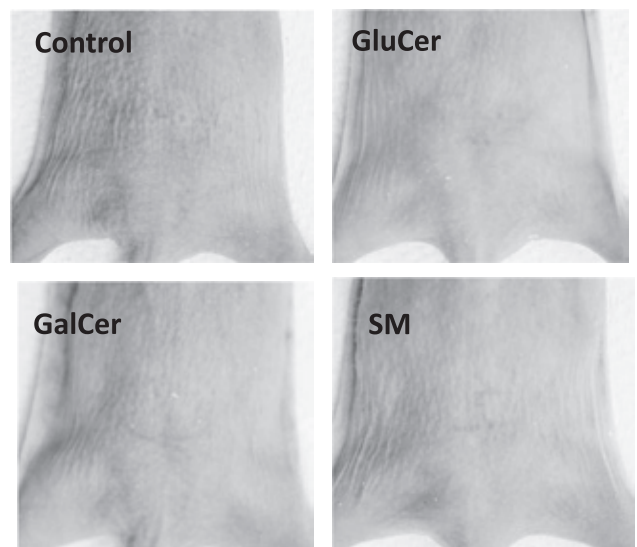


Fig. 3 Effect of dietary sphingolipids on the features of dorsal skin in hairless mice. Photographs are dorsal skin replicas after feeding HR-AD for 10 weeks following by control, glucosylceramide (GluCer), galactosylceramide (GalCer) and sphingomyelin (SM) diets for 6 days.

ド量を有意に増加させることが明らかにされ、角層細胞間のラメラ構造の安定化や皮膚炎症の抑制により、皮膚乾燥症状を改善する可能性が示唆されている。

3. カロテノイドの皮膚光老化抑制作用

3.1 皮膚の光老化について

皮膚が曝される外的刺激の中で、紫外線 (UV) の重要性が近年注目されている。UV は、その波長から UVA (400-320 nm), UVB (320-290 nm), UVC (290 nm 以下) に分類され、太陽光エネルギーの約 6% を占めている³⁰⁾。なかでも皮膚への影響として問題となるのは UVA と UVB である。UVB は、DNA に直接吸収されるため、突然変異を引き起こし、皮膚癌の原因ともなる。皮膚の表皮層や真皮乳頭層に作用し、炎症細胞の浸潤を促進することで皮膚が赤くなるサンバーンを引き起こす。一方、UVA は皮膚が曝される紫外線の大部分 (約 95%) を占めており、UVB よりも波長が長いため、表皮層を通過して真皮層にも直接作用する。その結果、コラーゲンやエラスチンといった細胞外マトリックスの変性や分解を引き起こすとともに、メラノサイトのメラニン生成促進による色素沈着であるサンタンの原因ともなる。UVB と比較して、UVA はエネルギーが小さいものの、照射量としては UVB の約 20 倍にもなることから、近年 UVA が皮膚に与える影響について重要視されている^{31, 32)}。

このような紫外線による曝露は、皮膚における光老化とよばれる現象を引き起こす (Fig. 4)。その主な症状としては、深いシワ、タルミ、表皮肥厚化、グルコサミノグリカンの増加、コラーゲンの減少、肥満細胞の浸潤、浮腫、肝斑、紅斑色素沈着、毛細血管拡張症、光線性角化症、黒色腫、有棘細胞癌などが挙げられる。光老化のメカニズムについては、その原因の一つとして皮膚組織における活性酸素種 (ROS) の生成が挙げられており、抗酸化物質による光老化抑制効果についても研究がなされている。一方で、血管新生も光老化現象に深く関わることも報告されている。紫外線に曝露されたケラチノサイトでは、血管新生を促進する因子である VEGF (vascular endothelial

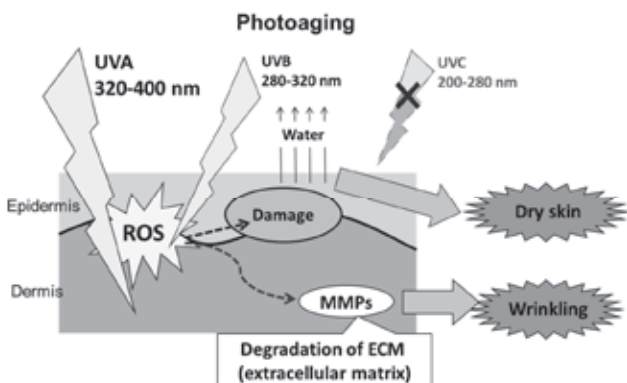


Fig. 4 Scheme of skin photoaging by ultraviolet

growth factor) の発現が亢進し、血管新生を抑制する因子である TSP-1 (thrombospondin-1) の発現が抑制されることで引き起こされる血管新生の亢進状態が光老化促進につながることも示唆されている^{33, 34)}。

3.2 フコキサンチンの光老化抑制作用

フコキサンチンはワカメやコンブ、ヒジキといった食用褐藻類に多く含まれているカロテノイドであり、分子内に二重結合の連続したアレン構造、エポキシド、ケトンを有するユニークな化学構造を有している (Fig. 5)。近年、抗肥満作用をはじめとする様々な機能が報告されており、機能性食品素材としても注目されている³⁵⁾。筆者らもまた、フコキサンチンの新しい機能性に注目した検討を進め、消化管吸収機構や肥満細胞の脱顆粒抑制作用などを報告している。その過程において、フコキサンチンとその脱アセチル化物であるフコキサンチノールが血管新生を強く抑制することも見出された³⁶⁾。フコキサンチンは強力な抗酸化物質であるカロテノイドの一種であり、強力な血管新生抑制作用も示すことから、光老化に対しても抑制的に働くことが予想されたため、UVB 曝露によって惹起される皮膚光老化に及ぼすフコキサンチンの影響を評価した³⁷⁾。紫外線ランプを用いて、ヘアレスマウスの背部に UVB を継続的に照射し、光老化モデルマウスとした。シワの程度を定量化するために背部皮膚レプリカを採取し、三次元画像解析を行ったところ、UVB 照射による有意なシワ形成をフコキサンチン塗布が抑制した。紫外線によって皮膚光老化が引き起こされると表皮層が肥厚化することがよく知られているが、フコキサンチン塗布は表皮層の肥厚化も有意に抑制することが確認された。表皮の過酸化脂質量 (TBARS) や、血管新生促進因子である VEGF と細胞外マトリックス分解酵素である MMP-13 (matrix metalloproteinase-13) の発現量についても、フコキサンチン塗布によって有意に抑制された。フコキサンチンは紫外部には強い吸収は持たないため、紫外線そのものを直接吸収して防ぐのではなく、フコキサンチンの持つ抗酸化作用や血管新生抑制作用が皮膚光老化に対して防衛的に機能するものと考えられる。これらの結果は塗布によるものであるが、食品成分として経口摂取した場合の効果について、他のカロテノイドを含めた検討を進めており、その活用が期待される。

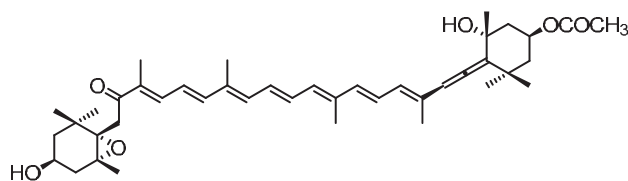


Fig. 5 Structure of fucoxanthin

4. おわりに

本稿で紹介したように、食品成分は皮膚の状態にも強く影響を及ぼすことが示されてきている。しかしながら、単に直接的に皮膚の構成要素として利用されるからではなく、間接的かつ複雑な作用機序によるものであることも予想され、不明な点が多く残されている。より効率的な有効利用のためにも、機能的評価のみならず、消化管吸収や体内動態も含めた作用機序の解明が必要であり、研究の進展が期待される。

参考文献

- 1) Hayashi A, Matsubara T (1970) On the occurrence of sphinga-4, 8-dienine in oyster glycolipid. *Biochim Biophys Acta* 202: 228-230.
- 2) Ohashi Y, Tanaka T, Akashi S, Morimoto S, Kishimoto Y, Nagai Y (2000) Squid nerve sphingomyelin containing an unusual sphingoid base. *J Lipid Res* 41: 1118-1124.
- 3) Sperling P, Heinz E (2003) Plant sphingolipids: structural diversity, biosynthesis, first genes and functions. *Biochim Biophys Acta* 1632: 1-15.
- 4) Takakuwa N, Kinoshita M, Oda Y, Ohnishi M (2002) Existence of cerebroside in *Saccharomyces kluyveri* and its related species. *FEMS Yeast Res* 2: 533-538.
- 5) Sugawara T, Duan J, Aida K, Tsuduki T, Hirata T (2010) Identification of glucosylceramides containing sphingatrienine in maize and rice using ion trap mass spectrometry. *Lipids* 45: 451-455.
- 6) Duan RD, Bergman T, Xu N, Wu J, Cheng Y, Duan J, Nelander S, Palmberg C, Nilsson Å (2003) Identification of human intestinal alkaline sphingomyelinase as a novel ecto-enzyme related to the nucleotide phosphodiesterase family. *J Biol Chem* 278: 38528-38536.
- 7) Wu J, Cheng Y, Palmberg C, Bergman T, Nilsson Å, Duan RD (2005) Cloning of alkaline sphingomyelinase from rat intestinal mucosa and adjusting of the hypothetical protein XP_221184 in GenBank. *Biochim Biophys Acta* 1687: 94-102.
- 8) Wu J, Liu F, Nilsson Å, Duan RD (2004) Pancreatic trypsin cleaves intestinal alkaline sphingomyelinase from mucosa and enhances the sphingomyelinase activity. *Am J Physiol* 287: G967-G973.
- 9) Nilsson Å (1969) Metabolism of cerebroside in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta* 187: 113-21.
- 10) Brady RO, Kanfer J, Shapiro D (1965) The metabolism of glucocerebrosides. I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 240: 39-43.
- 11) Leese HJ, Semenza G (1973) On the identity between the small intestinal enzymes phlorizin hydrolase and glycosylceramidase. *J Biol Chem* 248: 8170-8173.
- 12) Kobayashi T, Suzuki K (1981) The glycosylceramidase in the murine intestine. Purification and substrate specificity. *J Biol Chem* 256: 7768-7773.
- 13) Olsson M, Duan RD, Ohlsson L, Nilsson Å (2004) Rat intestinal ceramidase: purification, properties, and physiological relevance. *Am J Physiol* 287: G929-G937.
- 14) Duan RD, Cheng Y, Yang L, Ohlsson L, Nilsson Å (2001) Evidence for specific ceramidase present in the intestinal contents of rats and humans. *Lipids* 36: 807-812.
- 15) Kono M, Dreier JL, Ellis JM, Allende ML, Kalkofen DN, Sanders KM, Bielawski J, Bielawska A, Hannun YA, Proia RL (2006) Neutral ceramidase encoded by the *Asah2* gene is essential for the intestinal degradation of sphingolipids. *J Biol Chem* 281: 7324-7331.
- 16) Nilsson Å (1968) Metabolism of sphingomyelin in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta* 164: 575-584.
- 17) Buehrer BM, Bell RM (1993) Sphingosine kinase: properties and cellular functions. *Adv Lipid Res* 26: 59-67.
- 18) Van Veldhoven PP, Mannaerts GP (1993) Sphingosine-phosphate lyase. *Adv Lipid Res* 26: 69-98.
- 19) Gijber S, Van der Hoeven G, Van Veldhoven PP (2001) Subcellular study of sphingoid base phosphorylation in rat tissues: evidence for multiple sphingosine kinases. *Biochim Biophys Acta* 1532: 37-50.
- 20) Nakahara K, Ohkuni A, Kitamura T, Abe K, Naganuma T, Ohno Y, Zoeller RA, Kihara A (2012) The Sjögren-Larsson syndrome gene encodes a hexadecenal dehydrogenase of the sphingosine 1-phosphate degradation pathway. *Mol Cell* 46: 461-471.
- 21) Schmelz EM, Crall KJ, Larocque R, Dillehay DL, Merrill AH, Jr. (1994) Uptake and metabolism of sphingolipids in isolated intestinal loops of mice. *J Nutr* 124: 702-712.
- 22) Nyberg L, Nilsson Å, Lundgren P, Duan RD (1997) Localization and capacity of sphingomyelin

- digestion in the rat intestinal tract. *J Nutr Biochem* 8: 112-18.
- 23) Larson G, Falk P, Hoskins LC (1988) Degradation of human intestinal glycosphingolipids by extracellular glycosidases from mucin-degrading bacteria of the human fecal flora. *J Biol Chem* 263: 10790-10798.
 - 24) Sugawara T, Kinoshita M, Ohnishi M, Nagata J, Saito M (2003) Digestion of maize sphingolipids in rats and uptake of sphingadienine by Caco-2 cells. *J Nutr* 133: 2777-2782.
 - 25) Duan RD, Nilsson Å (2009) Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development. *Prog Lipid Res* 48: 62-72.
 - 26) Sugawara T, Tsuduki T, Yano S, Hirose M, Duan J, Aida K, Ikeda I, Hirata T (2010) Intestinal absorption of dietary maize glucosylceramide in lymphatic duct cannulated rats. *J Lipid Res* 51: 1761-1769.
 - 27) Sugawara T, Kinoshita M, Ohnishi M, Tsuzuki T, Miyazawa T, Nagata J, Hirata T, Saito M (2004) Efflux of sphingoid bases by P-glycoprotein in human intestinal Caco-2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 68: 2541-2546.
 - 28) Duan J, Sugawara T, Aida K, Hirose M, Sakai S, Fujii A, Hirata T (2012) Dietary sphingolipids improve skin barrier function via up-regulation of ceramide synthases in the epidermis. *Exp Dermatol* 21: 448-452.
 - 29) Morifuji M, Oba C, Ichikawa S, Ito K, Kawahata K, Asami Y, Ikegami S, Itoh H, Sugawara T (2015) A novel mechanism for improvement of dry skin by dietary milk phospholipids: Effect on epidermal covalently-bound ceramides and skin inflammation in hairless mice. *J Dermatol Sci* 78: 224-231.
 - 30) Ohnaka T (1993) Health effects of ultraviolet radiation. *Ann Physiol Anthropol* 12: 1-10.
 - 31) Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH (1995) Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol* 32: 53-62.
 - 32) Mitani H, Ryu A, Suzuki T, Yamashita M, Arakane K, Koide C (2007) Topical application of plant extracts containing xanthine derivatives can prevent UV-induced wrinkle formation in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23: 86-94.
 - 33) Hirakawa S, Fujii S, Kajiya K, Yano K, Detmar M (2005) Vascular endothelial growth factor promotes sensitivity to ultraviolet B-induced cutaneous photodamage. *Blood* 105: 2392-2399.
 - 34) Yano K, Kajiya K, Ishiwata M, Hong YK, Miyakawa T, Detmar M (2004) Ultraviolet B-induced skinangiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression. *J Invest Dermatol* 122: 201-208.
 - 35) D'Orazio N, Gemello E, Gammone MA, de Girolamo M, Ficoneri C, Riccioni G (2012) Fucoxanthin: a treasure from the sea. *Mar Drugs* 10:604-616.
 - 36) Sugawara T, Matsubara K, Akagi R, Mori M, Hirata T (2006) Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *J Agric Food Chem* 54: 9805-9810.
 - 37) Urikura I, Sugawara T, Hirata T (2011) Protective effect of fucoxanthin against UVB-induced skin photoaging in hairless mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 75: 757-760.