

Original article

## Oryza Ceramide® containing rice-derived glucosylceramides and a ceramide decreases cumulative days with cold symptoms in Japanese healthy subjects

Tsuyoshi Takara<sup>1)</sup>, Kazuo Yamamoto<sup>2)</sup>, Naoko Suzuki<sup>2)</sup>, Shin-ichiro Iio<sup>2)</sup>, Hayata Noguchi<sup>2)</sup>, Toshihiro Kakinuma<sup>2)</sup>, Asami Baba<sup>2)</sup>, Wakana Yamada<sup>3)</sup>, Masafumi Nagata<sup>4)</sup>, Hiroshi Shimoda<sup>3)</sup>

1) Takara Clinic, Medical Corporation Seishinkai, Tokyo, Japan

2) Orthomedico Inc., Tokyo, Japan

3) Research and Development Division, Oryza Oil and Fat Chemical Co., Ltd., Ichinomiya, Aichi, Japan

4) Minami-machi Clinic, Nerima Medical Association, Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 158-169

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

## 米由来グルコシルセラミドとセラミドを含む Oryza Ceramide® が日本人健常者の風邪症状の累積日数を減少させる

高良 毅<sup>1)</sup>、山本和雄<sup>2)</sup>、鈴木直子<sup>2)</sup>、飯尾晋一郎<sup>2)</sup>、野口隼太<sup>2)</sup>、柿沼俊光<sup>2)</sup>、馬場亜沙美<sup>2)</sup>、山田和佳奈<sup>3)</sup>、永田雅文<sup>4)</sup>、下田博司<sup>3)</sup>

1) 医療法人社団盛心会 タカラクリニック

2) 株式会社オルトメディコ

3) オリザ油化株式会社研究開発本部

4) 南町医院

### 抄録

**【背景と目的】**植物由来のグルコシルセラミド (GlcCer) には、皮膚バリア機能を高める作用があることが臨床的に報告されている。GlcCer やセラミドは、c 型レクチン受容体や toll-like receptor 4 などの抗原提示細胞上の免疫賦活化受容体と相互作用する。しかし、GlcCer を経口摂取した場合の臨床効果や免疫学的効果は不明である。そこで、米由来 GlcCer (Oryza Ceramide®: OC) の風邪症状、免疫パラメータ、SF-36 スコアへの影響について臨床試験を実施したところ、GlcCer は風邪症状、免疫パラメータ、SF-36 スコアに影響を及ぼすことが明らかになった。

連絡先：下田博司

オリザ油化株式会社研究開発本部

〒493-8001 愛知県一宮市北方町沼田 1

TEL: +81-586-86-5141 FAX: +81-586-86-6191

e-mail: kaihatsu@mri.biglobe.ne.jp

共著者：高良 毅 info@takara-clinic.com; 山本和雄 kazu@orthomedico.jp;

鈴木直子 nao@orthomedico.jp; 飯尾晋一郎 shinichiro@orthomedico.jp;

野口隼太 hayata@orthomedico.jp; 柿沼俊光 toshi@orthomedico.jp;

馬場亜沙美 asami-baba@orthomedico.jp; 山田和佳奈 kaihatsu@oryza.co.jp;

永田雅文 dr\_nagata@orthomedico.jp

Glycative Stress Research 2022; 9 (3): 158-169  
本論文を引用する際はこちを引用してください。  
(c) Society for Glycative Stress Research

**【方法】** GlcCer 1.8 mgとセラミド [t18:0/24:0] 0.09 mgを含むOC (PCDタイプ、1日60 mg)を被験食品として使用した。風邪を引きやすく、免疫スコアが低い健康な日本人44名を登録した。すべての被験者をOC群 (n = 22) またはプラセボ群 (n = 22) に無作為に割り付けた。OCまたはプラセボを含むカプセルを8週間投与した。介入期間中の風邪症状のスコアを主要アウトカムとし、8週間の介入後に測定した免疫パラメータとSF-36スコアを副次アウトカムとした。

**【結果】** 40名の被験者が試験を完了し、プロトコールごとにOC群21名、プラセボ群19名で構成された。主要評価項目である鼻閉、喉の痛み、喉のかすれ、咳嗽、頭痛、筋肉痛、下痢などの風邪症状の累積日数は、オリザセラミド®群の方が少なかった。免疫系パラメータについては、血中Tリンパ球数の変化量と風邪症状の累積日数との間に負の相関が観察された。臨床検査では、OCの副作用を示唆するような異常は認められなかった。

**【結論】** GlcCerとセラミドからなるOCは、鼻閉、咽の痛み、喉のかすれ、咳嗽、頭痛、筋肉痛、下痢などの典型的な風邪症状を抑制し、体調を改善することが示された。またTリンパ球の変化が、OCによる風邪症状の改善メカニズムの一つである可能性がある。

**KEY WORDS:** 米、グルコシルセラミド、自然免疫反応、風邪症状スコア、T-リンパ球

## 背景

植物由来のグルコシルセラミド (GlcCer) は、皮膚の保湿やバリア機能を目的とした機能性表示食品の原料として使用されている<sup>1)</sup>。米、小麦、パイナップル、こんにゃく芋、桃、ビート、トウモロコシ、ヒラタケなどがGlcCerの供給源である<sup>2-9)</sup>。臨床試験の結果、米由来のGlcCerは経表皮水分蒸散量を抑制する可能性が示されている<sup>10,11)</sup>。GlcCerの補給による表皮セラミド (Cer) 産生量の増加は、表皮の脱水を防ぐメカニズムの一つである可能性がある<sup>12)</sup>。また、GlcCerは皮膚の保湿以外にも、脳機能を改善することが最近の研究で明らかにされている<sup>13)</sup>。

GlcCerとCerは、自然免疫反応、特に抗原提示細胞上での反応を促進することが報告されている。β-GlcCerは、抗原提示細胞表面のマクロファージ誘導性c型レクチン (MINCLE) と結合し、あたかも細菌や真菌が侵入したかのような挙動を示す。そして、レセプターの認識により、貪食や炎症反応などの免疫応答が誘導される<sup>14)</sup>。また、MINCLEは、自然免疫防御システムに加えて、死んだ細胞膜から放出されるステロールやβ-GlcCerを感知する<sup>15)</sup>。さらに、MINCLEはTリンパ球 (Th17) でも検出され、死滅細胞から放出されるβ-GlcCerと結合することで、中枢神経系の炎症が誘導されることが示されている<sup>16)</sup>。

一方、α-ガラクトシルセラミドは、グラム陰性菌の細胞壁上のリポ多糖 (LPS) を感知してマクロファージや樹状細胞を活性化し、一次免疫応答を引き起こすToll-like receptor (TLR)-4と結合する<sup>17)</sup>。また、β-ガラクトシルセラミドは樹状細胞上のTLR-4に結合し、同様の応答を開始させることが示されている<sup>18)</sup>。また、β-GlcCerはマクロファージ上のTLR-4に直接結合しないが、TLR-4/LPS応

答を調節する<sup>19)</sup>。CerはLPSのlipid Aと部分的に構造的な類似性を持っている<sup>20)</sup>。このため、CerはTLR-4と結合することでLPSと同様の免疫応答を引き起こすと考えられていたが、その後、この仮説は他の研究者によって否定された。以前の研究でCerはTLR-4と結合しないことが示されたが、LPSはCerを増加させ、免疫反応を促進させた<sup>21)</sup>。さらに、α-ガラクトシルセラミドは、ナチュラルキラー細胞<sup>22)</sup>や樹状細胞の活性化を誘導した<sup>23)</sup>。これらの知見を総合すると、Cer誘導体は特にマクロファージや樹状細胞において自然免疫応答を誘導することが示唆される。しかし、Cerによる免疫応答、特にウイルスや細菌による感染に対する宿主防御については、現在のところ臨床的なエビデンスはない。

そこで、健康な日本人成人を対象に、米由来のGlcCerとCerを含むOryza Ceramide® (OC) の風邪症状および免疫パラメータに対する効果について臨床試験を実施した。

## 材料と方法

### 被験者とグループ分け

被験者は、2021年9月23日から11月20日の間に、株式会社オルトメディコ (東京) が運営する「Go106」サイト (<https://www.go106.jp/>) を通じて募集した。被験者数は、研究助成金で支援された予算の範囲内で最大参加者数を割り当てた。対象者は、風邪をひきやすい健康な日本人成人 (20歳以上) である。除外基準は以下の通りである。

- 1) がん、心不全、心筋梗塞の治療中またはその既往歴のある者。
- 2) 心臓ペースメーカーまたは植え込み式除細動器を装着

している被験者。

- 3) 不整脈、肝炎、腎炎、関節リウマチ、脳血管障害、糖尿病、高脂血症、高血圧、その他の慢性疾患の治療を受けている者。
- 4) 現在、医薬品または栄養補助食品・飲料を使用している者。
- 5) GlcCerを含む食品や医薬品に対してアレルギー反応を示す被験者。
- 6) 試験期間中に妊娠、授乳中、または妊娠の予定がある者。
- 7) 現在、他の臨床試験に参加している被験者、または過去4週間以内に参加したことのある被験者。
- 8) 喫煙者。
- 9) 呼吸器系疾患のある者、または現在もある者。
- 10) 自己免疫症候群を有する者。
- 11) ステロイド等の免疫抑制剤を使用している者。
- 12) 3ヶ月以内にインフルエンザワクチン接種を受けた者。
- 13) その他、主治医が本試験に不適当と判断した者。

選考基準は、スクリーニング期間または介入前の期間において免疫スコアが低く(約15)、主治医が本研究に適していると判断された者である。

主治医が本研究への適合性を確認した上で、風邪にかかりやすく免疫スコアの低い44名の被験者が選ばれた(Fig. 1)。被験者には、以下の規定の遵守を指示した。

- 1) 8週間、被験物質の80%以上を摂取すること。
- 2) 試験期間中は過度の飲食を避け、規則正しい生活習慣を保つ。
- 3) 検査前日は、過度の飲酒や激しい運動は避ける。
- 4) 採血前に6時間絶食する(飲料水を除く)。
- 5) 栄養補助食品および飲料の摂取を控える。
- 6) インフルエンザワクチン接種を控える。
- 7) COVID-19感染に対する防護策を維持する。

### 試験サンプルと試験群の割付

OC(PCD型)またはプラセボを含む区別困難な褐色のカプセルとした試験サンプルは、オリザ油化株式会社からハードカプセルとして提供された<sup>24)</sup>。アクティブカプセルはOC-PCD 60 mg(GlcCer 1.8 mgとCer [t18:0/24:0] 0.09 mgを含有)と $\gamma$ -シクロデキストリン160 mgで構成された。OC-PCDは40%米抽出精製物と60% $\gamma$ -シクロデキストリンから構成された。プラセボカプセルは $\gamma$ -シクロデキストリン200 mgを含有した。

オリザ油化株式会社は、パッケージに赤色または青色の表示をした試験サンプルを提供した。被験者の情報は、試験期間が終了するまで厳重に秘匿された。登録被験者数が44名に達した時点で、株式会社オルトメディコ内の割付担当者が、提供された識別マークに従って試験カプセルの割付順序を作成し、割付表と緊急用キーを作成した。スタットライト #11 (Ver. 2.10、ユックムス株式会社)を使用し

て、割付シートの乱数を作成した。割付表はテストサンプル配布者にのみ配布し、割付管理者が緊急用キーで厳重に管理した。試験カプセルの割付は、クラスランダム化により、割付比率を1:1に均等化した。Scoring of Immunological Vigor [日本特許第4608704号(WO/2010/070908)および第5030109号(WO/2007/145333)]の平均値と標準偏差(SD)、性、年齢が群間で有意差を持たないように割り付けが行われた。試験終了後の臨床カンファレンスで解析対象者が決定されるまで、割付に関する情報は他者には開示されなかった。

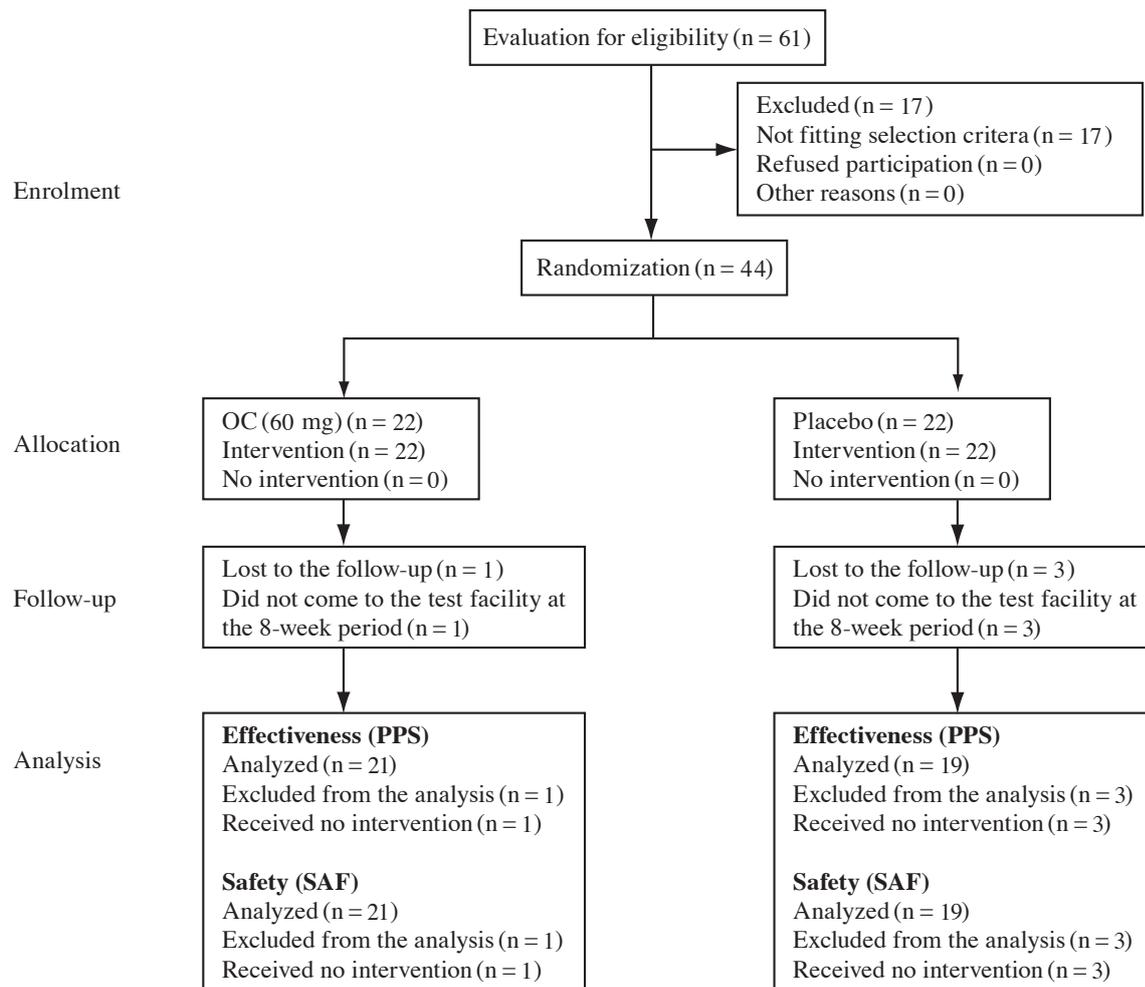
### 試験プロトコルおよびアウトカム

この無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験は、タカラクリニック(医療法人社団誠心会、東京)で実施され、統計解析は株式会社オルトメディコが行った。プロトコルは、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録(UMIN000045523)に登録された。被験者は、毎日朝食後に適切なカプセル1個(OCまたはプラセボ)を8週間摂取した。全被験者がカプセルの摂取状況、月経、風邪の症状(鼻水、鼻閉、くしゃみ、喉の痛み、喉のかすれ、咳嗽、頭痛、疲労、筋肉痛、下痢、吐き気、嘔吐)などの日報を記録した。また、8週間の摂取期間終了後、医師からのアンケートに回答した。スクリーニングの3日前から当日まで、栄養価日記(Calorie and Nutrition Diary)<sup>25)</sup>を記録した。

風邪症状を主要評価項目とし、既報<sup>26-28)</sup>と同様に、日報に記載された風邪症状に基づいて、重症度を以下の0から7のグレードで評価した。0:症状なし、1:ごく軽い症状、2:ごく軽い症状と軽い症状の間、3:軽い症状、4:軽い症状と中程度の症状の間、5:中程度の症状、6:中程度の症状と強い症状の間、7:強い症状。解析には、風邪症状が出現した日数をカウントした。副次的アウトカムは、免疫グレードであるScoring of Immunological Vigor<sup>29)</sup>、Tリンパ球年齢、Tリンパ球数、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Tリンパ球比、ナイーブTリンパ球数、ナイーブTリンパ球/メモリーTリンパ球比、Bリンパ球数、ナチュラルキラー細胞数、CD8<sup>+</sup>/CD28<sup>+</sup> Tリンパ球比、NK細胞活性とした。これらのリンパ球パラメータに加えて、SF-36スコアが二次アウトカムとして指定され、身体的要素要約スコア、精神的要素要約スコア、役割・社会的要素要約スコア、身体機能、身体的痛み、一般健康知覚、活力、社会役割機能、役割・感情、精神健康を評価した。数値が高いほど健康状態が良好であることを示す。これらの副次的パラメータは、ベースラインと8週間の介入後に評価した。

### 臨床検査

体重、体格指数、体脂肪率、血圧、脈拍を8週間の介入前後で測定した。血液と尿はLSIメディエンス株式会社で分析した。すべての項目はベースライン時、介入8週間後に検査した。腕の静脈から静脈血を採取し、安全性評価のために以下の検査を実施した。



**Fig. 1.** Flowchart showing subject characteristics.

血液学的検査は、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット、赤血球、白血球、血小板、リンパ球数、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球の比率を測定した。生化学検査の項目は以下に示した。総蛋白、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、高密度リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、トリグリセリド、HbA1c、血糖、グリコーalbumin、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ (CK)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、コリンエステラーゼ、Na、K、Cl、Ca、Fe、無機リン、IgE。

また、尿サンプルを採取し、タンパク質、グルコース、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、pH、潜血などの評価を行った。

### 倫理・遵守事項・コンプライアンス

本研究は、ヘルシンキ宣言 (2013年改訂版) に従い、倫理的配慮のもとに実施した。このプロトコルは、2021年9月15日にタカラクリニック (医療法人社団誠心会、東京) の倫理委員会の承認を得ており (承認ID: 2109-00023-0115-1C-TC)、プロトコルを大幅に逸脱する場合は委員会の承認が必要であった。すべての被験者は、プロトコルと研究の目的について十分な説明を受けた上で、参加に同意した。被験者は、スポンサー企業や資金提供企業に属していない。

### 統計解析

主要アウトカムおよび副次アウトカムの解析データセットとして、プロトコルごとのセットを選択した。結果は、中央値と四分位値、または平均値とSDで示した。統計解析では、被験者プロファイル、免疫パラメータ、SF-36スコ

アはWelchのt検定で解析した。風邪症状の累積日数は、Mann-Whitney U検定で分析した。Tリンパ球と風邪症状の累積日数との関係を調べるために、後方消去法(尤度比)によるロジスティック回帰を行った。安全性パラメータには $\chi^2$ -検定を用いた。有意水準は5%とし、多重比較のための調整は行わなかった。統計的評価にはSPSS(Ver.23.0、日本アイ・ビー・エム)を採用した。欠測データは保存せずに解析した。

## 成果

### 研究実績

本試験は、2021年12月7日から2022年2月19日の間に実施した。試験期間中、試験群1名、プラセボ群3名が8週間の介入後、個人的な理由で試験施設に来られなくなったため(Fig. 1)、この時点から解析対象から除外した。その結果、OC群21名(42.1 ± 14.4歳)、プラセボ群19名(42.8 ± 11.7歳)が解析対象者となった。解析に含まれる被験者の身体プロフィールをTable 1に示す。両群間に有意差は認められなかった。

### 風邪症状スコア

8週間の介入後、軽症から重症の風邪症状の累積日数(風邪症状スコア)は、OC群がプラセボ群より低かった(Table 2)。同様に、鼻閉、喉のかすれ、咳嗽、筋肉痛の重

度も、OC群が有意に低い値を示した。また、ごく軽度から重度の咳嗽、頭痛、筋肉痛、下痢の累積日数もOC群の方が有意に少なかった。

### 免疫スコアとパラメータ

8週間の介入後、免疫スコア、Tリンパ球年齢、NK細胞活性はOC群とプラセボ群の間で有意差はなかった(Table 3)。Tリンパ球種、Bリンパ球、NK細胞の数は、OCの介入によって影響を受けなかった。OC群でも、血中Tリンパ球の変化量と風邪症状の累積日数との間に有意な負の相関が観察された(Fig. 2)。

### SF-36スコア

Table 4は、8週間の介入後の被験者のSF-36スコアを示したものである。OC群では、身体機能のみが有意に向上した。

### 臨床検査値および副作用

血圧、脈拍、体温をTable 1に示す。群間で有意差は認められなかった。正常範囲外の値を示した被験者の数をTable 5(血液血液学的パラメータ)およびTable 6(血液生化学的パラメータ)に示す。Table 5、6に示すように、OC群の被験者21名中6名は、8週間の介入後、正常範囲外のLDHコレステロール値保持者が有意に少なかった。尿検査パラメータは、いずれの群でも有意な変化は見られなかった(Table 7)。

Table 1. Profiles of subjects.

|                                 | Baseline     |              | 8 W          |              |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                 | OC           | Placebo      | OC           | Placebo      |
| Age                             | 42.1 ± 14.4  | 42.8 ± 11.7  | –            | –            |
| Height (cm)                     | 162.7 ± 8.1  | 165.1 ± 9.7  | –            | –            |
| Body weight (kg)                | 59.3 ± 11.3  | 63.7 ± 15.0  | 52.3 ± 7.7   | 54.4 ± 9.6   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 22.4 ± 4.3   | 23.1 ± 3.7   | 21.1 ± 3.0   | 21.7 ± 3.6   |
| Body fat ratio (%)              | 26.2 ± 10.4  | 27.1 ± 6.6   | 27.7 ± 7.7   | 28.8 ± 7.4   |
| Systolic blood pressure (mmHg)  | 120.4 ± 14.8 | 120.4 ± 20.0 | 114.2 ± 12.3 | 115.6 ± 13.1 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 79.6 ± 9.4   | 78.8 ± 14.5  | 72.4 ± 9.1   | 76.2 ± 11.4  |
| Pulse rate (bpm)                | 74.6 ± 11.7  | 71.2 ± 10.5  | 69.1 ± 8.9   | 74.0 ± 7.7   |

Data are shown as the mean ± SD (n = 22 for baseline, n = 21 for OC and n = 19 for the placebo at the 8-week period). Welch's *t*-test was used to assess the significance of differences, except for age (the  $\chi^2$ -test). No significant differences were detected between the placebo and OC groups. OC, Oryza Ceramide®; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

*Table 2. Cumulative days with cold symptoms.*

|                                  | Severity                     | OC                                    | Placebo                                |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Total cold score                 | Very mild to severe symptoms | 35.0 (7.0-46.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0 | 44.0 (38.0-55.0)<br>Min: 4.0/Max: 66.0 |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 1.0 (0.0-10.0)*<br>Min: 0.0/Max: 44.0 | 15.0 (3.0-27.0)<br>Min: 0.0/Max: 46.0  |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-1.0)<br>Min: 0.0/Max: 16.0   | 0.0 (0.0-6.0)<br>Min: 0.0/Max: 19.0    |
| Rhinorrhea<br>(yellow secretion) | Very mild to severe symptoms | 1.0 (0.0-17.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0  | 9.0 (0.0-18.5)<br>Min: 0.0/Max: 66.0   |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 31.0   | 0.0 (0.0-1.5)<br>Min: 0.0/Max: 24.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0    | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 2.0     |
| Rhinorrhea<br>(red secretion)    | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-1.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0   | 0.0 (0.0-0.5)<br>Min: 0.0/Max: 44.0    |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 28.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 5.0     |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 0.0    | 0.0(0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 3.0      |
| Nasal congestion                 | Very mild to severe symptoms | 5.0 (0.0-25.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0  | 27.0 (5.0-42.5)<br>Min: 0.0/Max: 64.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)*<br>Min: 0.0/Max: 28.0  | 4.0 (0.0-14.5)<br>Min: 0.0/Max: 30.0   |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0    | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 14.0    |
| Sneezing                         | Very mild to severe symptoms | 7.0 (0.0-20.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0  | 11.0 (7.0-35.0)<br>Min: 0.0/Max: 62.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-1.0)<br>Min: 0.0/Max: 31.0   | 1.0 (0.0-4.5)<br>Min: 0.0/Max: 16.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0    | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 2.0     |
| Sore throat                      | Very mild to severe symptoms | 4.0 (0.0-10.0)<br>Min: 0.0/Max: 26.0  | 14.0 (0.0-22.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 5.0    | 0.0 (0.0-6.0)<br>Min: 0.0/Max: 16.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0    | 0.0 (0.0-0.5)<br>Min: 0.0/Max: 5.0     |
| Throat irritation                | Very mild to severe symptoms | 1.0 (0.0-6.0)<br>Min: 0.0/Max: 34.0   | 11.0 (0.0-19.0)<br>Min: 0.0/Max: 54.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)*<br>Min: 0.0/Max: 6.0   | 0.0 (0.0-3.5)<br>Min: 0.0/Max: 17.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0    | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 3.0     |
| Cough                            | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-8.0)*<br>Min: 0.0/Max: 56.0  | 15.0 (2.0-30.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)*<br>Min: 0.0/Max: 44.0  | 1.0 (0.0-4.5)<br>Min: 0.0/Max: 21.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 15.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 4.0     |
| Headache                         | Very mild to severe symptoms | 3.0 (0.0-6.0)*<br>Min: 0.0/Max: 33.0  | 10.0 (3.0-17.5)<br>Min: 0.0/Max: 45.0  |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-2.0)<br>Min: 0.0/Max: 7.0    | 1.0 (0.0-2.5)<br>Min: 0.0/Max: 20.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 2.0    | 0.0 (0.0-0.5)<br>Min: 0.0/Max: 7.0     |
| Fatigue                          | Very mild to severe symptoms | 2.0 (0.0-9.0)<br>Min: 0.0/Max: 52.0   | 5.0 (1.0-27.0)<br>Min: 0.0/Max: 56.0   |
|                                  | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-1.0)<br>Min: 0.0/Max: 19.0   | 1.0 (0.0-8.0)<br>Min: 0.0/Max: 26.0    |
|                                  | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 3.0    | 0.0 (0.0-1.0)<br>Min: 0.0/Max: 7.0     |

グルコシルセラミド摂取による風邪の症状の緩和

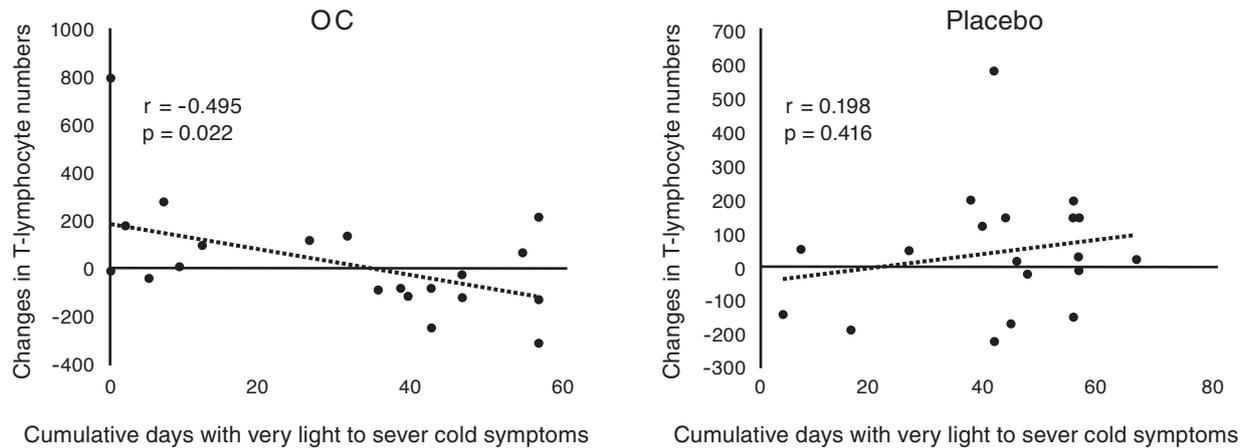
|             |                              |                                      |                                      |
|-------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Muscle pain | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-2.0)*<br>Min: 0.0/Max: 49.0 | 3.0 (0.5-18.5)<br>Min: 0.0/Max: 42.0 |
|             | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)*<br>Min: 0.0/Max: 2.0  | 0.0 (0.0-3.0)<br>Min: 0.0/Max: 21.0  |
|             | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 0.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 5.0   |
| Diarrhea    | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-1.0)**<br>Min: 0.0/Max: 9.0 | 3.0 (0.0-14.5)<br>Min: 0.0/Max: 39.0 |
|             | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 3.0   | 0.0 (0.0-4.0)<br>Min: 0.0/Max: 20.0  |
|             | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   | 0.0 (0.0-0.5)<br>Min: 0.0/Max: 5.0   |
| Nausea      | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 18.0  | 0.0 (0.0-1.5)<br>Min: 0.0/Max: 34.0  |
|             | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   | 0.0 (0.0-0.5)<br>Min: 0.0/Max: 15.0  |
|             | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 4.0   |
| Vomiting    | Very mild to severe symptoms | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 3.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 22.0  |
|             | Mild to severe symptoms      | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 10.0  |
|             | Moderate to severe symptoms  | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   | 0.0 (0.0-0.0)<br>Min: 0.0/Max: 1.0   |

Days with cold symptoms are shown as the median and quartile and minimum and maximum values (n = 21 for OC and n = 19 for the placebo). Data were analyzed by the Mann-Whitney U test. Asterisks indicate significant differences from the placebo group at \*: p < 0.05. \*\*: p < 0.01, respectively. OC, Oryza Ceramide®.

**Table 3. Immune scores and blood immune parameters at the 8-week period**

|  | OC          | Placebo     |
|--|-------------|-------------|
| Immune scores                                  | 14.4 ± 1.7  | 14.7 ± 1.4  |
| T-lymphocyte age (year)                        | 54.6 ± 11.8 | 54.8 ± 11.0 |
| T-lymphocytes (/μL)                            | 1068 ± 245  | 1195 ± 181  |
| CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup> ratio       | 8.8 ± 17.0  | 7.6 ± 10.1  |
| Naive T-lymphocytes (/μL)                      | 251 ± 105   | 286 ± 120   |
| Naive/memory cell ratio                        | 0.6 ± 0.3   | 0.6 ± 0.3   |
| B-lymphocytes                                  | 278 ± 111   | 268 ± 145   |
| NK cells                                       | 214 ± 149   | 213 ± 80    |
| CD <sup>8+</sup> CD <sup>28+</sup> lymphocytes | 122 ± 65    | 127 ± 83    |
| NK cell activity                               | 53.7 ± 21.2 | 50.2 ± 23.4 |

Each value is shown as the mean and SD (n = 21 for OC and n = 19 for the placebo). Data were analyzed using Welch's *t*-test. No significant difference was observed from the placebo group. OC, Oryza Ceramide®; NK, natural killer; SD, standard deviation.



**Fig. 2. Correlations between changes in the numbers of T-lymphocytes in the 8-week period and cumulative days with very light to severe cold symptoms.**

A logistic regression with backward elimination (likelihood ratio) was employed. OC, Oryza Ceramide®.

**Table 4. Changes in SF-36 parameters at the 8-week period.**

|                           | OC          | Placebo     |
|---------------------------|-------------|-------------|
| PCS                       | 54.3 ± 5.8  | 52.6 ± 6.2  |
| MCS                       | 54.1 ± 9.0  | 49.8 ± 8.3  |
| RCS                       | 51.1 ± 6.7  | 49.9 ± 8.7  |
| Physical functioning      | 96.2 ± 4.4* | 92.1 ± 9.3  |
| Role function             | 93.5 ± 12.4 | 87.5 ± 13.6 |
| Bodily pain               | 83.3 ± 19.6 | 75.7 ± 17.6 |
| General health perception | 68.2 ± 14.3 | 62.8 ± 13.2 |
| Vitality                  | 65.8 ± 18.2 | 55.3 ± 17.3 |
| Social role functioning   | 85.1 ± 21.5 | 83.6 ± 18.7 |
| Role-emotional            | 94.8 ± 10.4 | 86.8 ± 15.3 |
| Mental health             | 76.9 ± 15.6 | 67.4 ± 19.1 |

Scores are shown as the mean and SD (n = 21 for OC and n = 19 for the placebo). Data were analyzed using Welch's *t*-test. An asterisk indicates a significant difference from the placebo group at \*:  $p < 0.05$ . OC, Oryza Ceramide®; PCS, physical component summary; MCS, mental component summary; Role/Social component summary; SD, standard deviation.

**Table 5. Number of subjects with hematological values outside of normal ranges.**

|                  | OC (n = 21) | Placebo (n = 19) |
|------------------|-------------|------------------|
| Red blood cells  | 1           | 0                |
| Leukocytes       | 0           | 0                |
| Hemoglobin       | 3           | 0                |
| Hematocrit       | 1           | 0                |
| Platelets        | 2           | 0                |
| Neutrophil ratio | 0           | 2                |
| Lymphocyte ratio | 0           | 1                |
| Monocyte ratio   | 1           | 0                |
| Eosinophil ratio | 0           | 0                |
| Basophil ratio   | 0           | 0                |

Each value is shown as the number of subjects with values outside of the standard value after the intervention. The  $\chi^2$ -test was used for statistical analyses. No significant differences were detected between the placebo and OC groups. OC, Oryza Ceramide®.

**Table 6. Number of subjects with blood biochemical parameter values outside of normal ranges.**

|                   | OC (n = 21) | Placebo (n = 19) |
|-------------------|-------------|------------------|
| Total protein     | 1           | 1                |
| Total bilirubin   | 0           | 1                |
| Urea Nitrogen     | 2           | 1                |
| Creatinine        | 2           | 0                |
| Total cholesterol | 0           | 1                |
| LDL-C             | 0*          | 5                |
| HDL-C             | 0           | 2                |
| Triglycerides     | 1           | 2                |
| HbA1c             | 0           | 1                |
| Glycoalbumin      | 3           | 2                |
| Blood glucose     | 0           | 0                |
| Amylase           | 2           | 1                |
| CK                | 0           | 0                |
| AST               | 0           | 1                |
| ALT               | 0           | 0                |
| γ-GTP             | 0           | 0                |
| ALP               | 0           | 0                |
| LAP               | 1           | 1                |
| LDH               | 1           | 2                |
| Na                | 0           | 0                |
| K                 | 4           | 3                |
| Cl                | 0           | 0                |
| Ca                | 0           | 0                |
| Fe                | 1           | 1                |
| Inorganic P       | 0           | 2                |

Each value is shown as the number of subjects with values outside of the standard value after the intervention. The  $\chi^2$ -test was used for urinalysis parameters. An asterisk denotes a significant difference between the placebo and OC groups at \*:  $p < 0.05$ . OC, Oryza Ceramide®. For other abbreviations, see "Laboratory tests" in methods.

**Table 7. Number of subjects with urinalysis values outside of normal ranges.**

|               | OC (n = 21) | Placebo (n = 19) |
|---------------|-------------|------------------|
| Protein       | 2           | 3                |
| Glucose       | 0           | 0                |
| Urobilinogen  | 0           | 0                |
| Bilirubin     | 0           | 0                |
| pH            | 0           | 0                |
| Occult blood  | 0           | 2                |
| Ketone bodies | 0           | 0                |

Each value is shown as the number of subjects with values outside of the standard value after the intervention. The  $\chi^2$ -test was used for statistical analyses. No significant differences were detected between the placebo and OC groups. OC, Oryza Ceramide®.

## 考察

### 風邪に対するプライマリーケアと民間療法

感冒の初期には、個人が市販の感冒薬を購入したり、薬を処方されたりする。しかし、最近の研究<sup>30)</sup>では、 $\beta 2$ 刺激薬やセフェム系抗菌薬など、感冒に対する処方の9割が不適切であると報告されている。医師による不正確な診断や不適切な処方、時に重篤な副作用を引き起こし、回復を長引かせる。そのため、より安全で、風邪の症状を治すための補助的な治療法が求められている。中国では、風邪を治療するための漢方薬の具体的な処方、症状に応じて選択される<sup>31)</sup>。中国の処方、いくつかの天然漢方薬からなり、数千年にわたり使用され、改良されてきた。医師は患者の特徴、症状、舌の見え方の変化などを考慮し、適切な処方を選択する。そのため、一般的に使用されている合成薬に比べ、副作用の発生率は低くなっている。

一方、風邪の予防のためのパーソナルケアとして、マルチビタミンやミネラルの摂取が望ましいこと<sup>32)</sup>、亜鉛は風邪の症状の重症度を軽減することが示されている<sup>33)</sup>。エキナセアは従来から風邪に対する民間薬として使用されてきた。エキナセアに関する10の臨床試験のメタアナリシスでは、風邪の罹患率が58%、罹患期間が-1.4日改善されたことが明らかにされた<sup>34)</sup>。また、エキナセアは風邪の症状、特に持続時間を効果的に改善することが示唆されているが、米GlcCer (1.8 mg) よりも100~900 mg相当と高用量が必要であった。さらにプロバイオティクスとして、*Lactobacillus paracasei* MCC1849を6週間から12週間摂取することにより、前年に風邪の症状があった被験者の感染日数および症状が減少した<sup>35)</sup>。

### GlcCerとCerの免疫系への関与

本研究では、米GlcCerおよびCer組成物(OC)の風邪症状および免疫パラメータに対する臨床効果を健常者において検討した。これらのパラメータをアウトカムとして選択した理由は以下の通りである。日本人の風邪の80%~90%は、ウイルスによる急性呼吸器感染症である<sup>36)</sup>。ウイルスが上気道粘膜に感染すると、生体反応として様々なサイトカインが産生され、鼻汁、咽頭痛、咳嗽、全身倦怠感などの症状が惹起される<sup>36)</sup>。風邪症状を緩和するためには、自然免疫系を調節して免疫反応を高め、ウイルスの侵入や増殖を抑制することが一つのアプローチとなる<sup>36)</sup>。

GlcCerのアグリコンであるCerは、自然免疫に関わる樹状細胞、好中球、マクロファージを制御することが明らかにされている<sup>37)</sup>。また、Cerは樹状細胞の成熟や抗原の発現に関与し、ウイルスの結合、取り込み、内在化、膜安定化に必要な樹状細胞の細胞膜の脂質ラフトの重要な構成要素である。さらに、細胞膜は、抗原の取り込み、ウイルスの内在化、ウイルスペプチドのプロセッシング、ウイルス感染細胞を排除するためのTリンパ球への提示などの重要な

プロセスを担っている。これらの知見は、Cerが樹状細胞機能の主要なエフェクターであることを強く示唆するものである<sup>37)</sup>。Cerは、好中球の活性酸素産生を制御するほか、好中球の貪食や遊走の制御に寄与していることが示唆されている<sup>37)</sup>。さらに、Cerは感染初期および後期において、マクロファージの機能や代謝を調節していることが明らかにされている<sup>37)</sup>。

### 風邪症状に対するOCの臨床効果

そこで、今回、風邪にかかりやすい健康な成人日本人男女を対象に、風邪症状スコアと免疫パラメータをアウトカムに選び、GlcCerとCerの免疫調節機能を検討した。その結果、試験期間中の風邪症状が「軽度から重度」であった累積日数は、OC群がプラセボ群に比べ有意に低いことが示された(**Table 2**)。さらに、鼻閉、咽頭炎、咳嗽、筋肉痛の「軽度から重度」の累積日数も、プラセボ群に比べ、OC群で有意に低い値を示した。「非常に軽度から重度」の咳嗽、頭痛、筋肉痛、下痢の累積日数は、プラセボ群に比べ、OC群で有意に少なかった。

### 主要評価項目

本研究では、風邪症状スコアを主要評価項目とした。このスコアシステムは、ウイルスによる風邪症状と肺炎の類似性を反映しているため、ウイルス数のカウントや他の生物学的スコアよりも合理的である<sup>38)</sup>。しかし、鼻炎など他の呼吸器疾患を正確に区別することはできない<sup>39)</sup>。したがって、本システムはメリットとデメリットを併せ持つ。代表的な呼吸器感染症として、COVID-19は現在も私たちの社会に大きな影響を及ぼしている。COVID-19の代表的な症状は、インフルエンザや風邪とは異なる。COVID-19の患者では、咳嗽(70%)、発熱(45%)、筋肉痛(29%)、頭痛(21%)が多く、咽頭痛(12%)、鼻汁(4%)は少ない<sup>27)</sup>。COVID-19とSARSでは、咽頭痛はほとんど報告されなかった(それぞれ12%と18%)。インフルエンザでは93%、感冒では80%で咳が確認された。頭痛、鼻汁、筋肉痛、咽頭痛はインフルエンザおよび感冒でより一般的であった<sup>27)</sup>。本研究では、被験者に鼻閉、咽頭炎、咳嗽、頭痛、筋肉痛、下痢を惹起したが、OCの介入により減弱した。介入期間は2021年12月から2022年2月までの2カ月間であった。当時、オミクロン変種に新たに感染したCOVID-19患者が顕著に増加した。そのため、OCはCOVID-19の代わりにインフルエンザや風邪の被験者の症状を改善するよう見えた。なお、試験期間中、被験者は全員マスクを着用していたが、インフルエンザや風邪の予防効果は見られなかった。Jacobsら<sup>40)</sup>は以前、サージカルマスクの着用は風邪の予防にならないことを報告している。また、インフルエンザ感染に対するマスクの予防効果を示した研究はわずかであった<sup>41)</sup>。これらの知見から、マスク着用による風邪やインフルエンザの感染予防は期待できないと考えた。

Cerはスフィンゴ脂質に属し、食事性スフィンゴ糖脂質は宿主の免疫系と相互作用することが示唆されている<sup>42)</sup>。In vitro および in vivo 研究により、スフィンゴ脂質はグラム陽性および陰性の病原性細菌に対して抗菌作用を発揮することが示されている<sup>43-45)</sup>。さらに、複数の上皮組織において、スフィンゴ脂質の自然免疫機構および即時型防御機構が関与する重症感染症予防効果が確認された<sup>46)</sup>。さらに、Cerから代謝されたスフィンゴシンは、ヒト鼻腔上皮細胞で高発現し、バリア効果に関連していた。細菌感染によりスフィンゴシンレベルが低下することが示されている<sup>47)</sup>。一方、リン酸化スフィンゴシンは、免疫細胞の移動・分化を通じて感染動態に影響を与えるとともに、バリア機能の維持に寄与している<sup>48,49)</sup>。経口摂取されたGlcCerやCerはスフィンゴイド塩基に変換され、腸管膜に吸収される。その後、Cerに再合成され、リンパ管に入る<sup>8)</sup>。したがって、OC由来のGlcCerおよびその代謝物は、病原体による感染の初期段階を抑制することにより、咽頭痛や下痢などの風邪の諸症状を軽減すると推測される。

## 副次評価項目

副次的成果の免疫パラメータについては、OC群とプラセボ群で有意差は認められなかった (Table 3)。免疫細胞の機能<sup>50)</sup>やサイトカイン産生<sup>51)</sup>は加齢により影響を受け、免疫系は個人差や季節ごとに異なる<sup>50)</sup>と言われている。それにもかかわらず、OC群ではTリンパ球と風邪症状の累積日数との間に負の相関があることが示された (Fig. 2)。オリザセラミド<sup>®</sup>によるTリンパ球の反応制御は、風邪症状を抑制するメカニズムの一つである可能性がある。したがって、今後、OCの免疫系パラメータへの影響に関する試験を行う際には、被験者の募集基準や割付にこれらの知見を考慮することで、より正確な評価に貢献することと思われる。

その他の副次的アウトカムについては、OCはSF-36スコアにおいて身体機能を有意に改善した (Table 4)<sup>52)</sup>。本研究の感冒症状では、「重度」の疲労感 ( $p = 0.098$ )、「症状が極軽度～重度」の筋肉痛 ( $p < 0.05$ ) において、軽微または有意な風邪症状の発現抑制が認められた。したがって、これらの感冒症状の発症を抑制することで、被験者の身体機能が改善され、最終的に生活の質 (QOL) が維持された可能性がある。

安全性評価では、本試験の条件下で介入中に副作用は認められなかったが、一部の被験者でいくつかの有害事象が出現した (データ未掲載)。試験計画時に設定された基準により、治験責任医師はOCとの因果関係は否定された。LDL-Cが基準値より高いか低い被験者数は、プラセボ群で有意に多かった。しかし、治験責任医師が各項目を個別に分析した結果、OCまたはプラセボの摂取に伴う医学的に問題となる変化は確認されなかった。従って、本試験の条件下でのOC摂取は安全であると判断した。

## 結論

本研究では、GlcCer 1.8 mgとCer[t18:0/24:0] 0.09 mgを含むオリザセラミド<sup>®</sup> (OC: 60 mg/日、8週間) が風邪症状の改善とSF-36スコアにおける役割機能を改善することが実証された。OC群では、Tリンパ球数の変化と風邪症状の累積日数に相関が認められ、Tリンパ球数の増加による風邪予防が示唆された。したがって、米由来のGlcCerを摂取することで、Tリンパ球などの免疫反応を通じて、風邪やインフルエンザによる感染を予防することができると推測された。なお、本試験の条件下では、OC摂取の安全性が確認された。

## 謝辞

本研究は、オリザ油化株式会社、愛知県2021年度研究開発費補助金 (新あいち創造研究開発補助金) の助成を受けた。

## 利益相反申告

本研究のスポンサーであるオリザ油化株式会社は、本研究の実施を株式会社オルトメディコに依頼した。下田 (博士) と山田はオリザ油化株式会社の関係者であり、山本、鈴木、飯尾、野口、柿沼、馬場は株式会社オルトメディコの関係者である。本研究は、オリザ油化株式会社と株式会社オルトメディコの両社で実施された。高良 (医学博士) が治験責任医師となり、永田 (医学博士) が補佐となり、被験者全員の状態を観察した。山田はGlcCerカプセルの調製とGlcCer含有量の計測を行った。

## 著者貢献度

コンセプト立案: 下田、高良、データキュレーション: 野口、柿沼、野口、永田、形式分析: 柿沼、資金獲得: 下田、調査: 野口、柿沼、馬場、高良、方法論: 山本、鈴木、飯尾、プロジェクト管理: 山本、鈴木、高良、リソース: 山本、鈴木、高良、山田、監修: 高良、永田、可視化: 柿沼、馬場、下田、執筆 - 原案: 下田、執筆 - 査読・編集: 山本、鈴木、飯尾、野口、馬場、下田

## 参考文献

- 1) Tessema EN, Gebre-Mariam T, Neubert RHH, et al. Potential applications of phyto-derived ceramides in improving epidermal barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017; 30: 115-138.
- 2) Tsuji K, Mitsutake S, Ishikawa J, et al. Dietary glucosylceramide improves skin barrier function in hairless mice. *J Dermatol Sci.* 2006; 44: 101-107.
- 3) Tessema EN, Gebre-Mariam T, Lange S, et al. Potential application of oat-derived ceramides in improving skin barrier function: Part 1. Isolation and structural characterization. *J Chromatogr B.* 2017; 1065-1066: 87-95.
- 4) Murakami M, Nishi Y, Harada K, et al. Impact of oral intake of glucosylceramide extracted from pineapple on xerostomia: A double-blind randomized cross-over trial. *Nutrients.* 2019; 11: 2020.
- 5) Mikami D, Sakai S, Nishimukai M, et al. Structure-dependent absorption of atypical sphingoid long-chain bases from digestive tract into lymph. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 24.
- 6) Koikeda T, Tokudome Y, Okayasu M, et al. Effects of peach (*Prunus persica*)-derived glucosylceramide on the human skin. *Immunol Endocrin Metab Agent Medicinal Chem.* 2017; 17: 56.
- 7) Tokudome Y, Masutani N, Uchino S, et al. Recovery effects of oral administration of glucosylceramide and beet extract on skin barrier destruction by UVB in hairless mice. *Nutrients.* 2017; 9: 1178.
- 8) Sugawara T, Tsuduki T, Yano S, et al. Intestinal absorption of dietary maize glucosylceramide in lymphatic duct cannulated rats. *J Lipid Res.* 2010; 51: 1761-1769.
- 9) Guillou S, Ghabri S, Jannot C, et al. The moisturizing effect of a wheat extract food supplement on women's skin: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Int J Cosmet Sci.* 2011; 33: 138-143.
- 10) Uchiyama T, Nakano Y, Ueda O, et al. Oral intake of glucosylceramide improves relatively higher level of transepidermal water loss in mice and healthy human subjects. *J Health Sci.* 2008, 54, 559-566.
- 11) Hirakawa S, Sato A, Hattori Y, et al. Dietary rice bran extract improves TEWL of whole body. *Jpn Pharmacol Ther.* 2013; 41: 1051-1059.
- 12) Shimoda H, Terazawa S, Hitoie S, et al. Changes in ceramides and glucosylceramides in mouse skin and human epidermal equivalents by rice-derived glucosylceramide. *J Med Food.* 2012; 15: 1064-1072.
- 13) Eguchi K, Mukai K, Yuyama K, et al. Attenuating effects of glucosylceramide extracted from konjac on amyloid  $\beta$  accumulation in the human brain: Placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2021; 49: 1225-1239.
- 14) Nagata M, Izumi Y, Ishikawa E, et al. Intracellular metabolite  $\beta$ -glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114: E3285-E3294.
- 15) Williams SJ. Sensing lipids with Mincle: Structure and function. *Front Immunol.* 2017; 8: 1662.
- 16) Zhang Q, Liu W, Wang H, et al. TH17 cells promote CNS inflammation by sensing danger signals via Mincle. *Nat Commun.* 2022; 13: 2406.
- 17) Hung LC, Lin CC, Hung SK, et al. A synthetic analog of  $\alpha$ -galactosylceramide induces macrophage activation via the TLR4-signaling pathways. *Biochem Pharmacol.* 2007; 73: 1957-1970.
- 18) Buschard KM, Månsson JE, Roep BO, et al. Self-glycolipids modulate dendritic cells changing the cytokine profiles of committed autoreactive T cells. *PLoS One.* 2012; 7: e52639.
- 19) Mobarak E, Håversen L, Manna M, et al. Glucosylceramide modifies the LPS-induced inflammatory response in macrophages and the orientation of the LPS/TLR4 complex in silico. *Sci Rep.* 2018; 8: 13600.
- 20) Joseph CK, Wright SD, Bornmann WG, et al. Bacterial lipopolysaccharide has structural similarity to ceramide and stimulates ceramide-activated protein kinase in myeloid cells. *J Biol Chem.* 1994; 269: 17606-17610.
- 21) MacKichan ML, DeFranco AL. Role of ceramide in lipopolysaccharide (LPS)-induced signaling. LPS increases ceramide rather than acting as a structural homolog. *J Biol Chem.* 1999; 274: 1767-1775.
- 22) Chang DH, Osman K, Connolly J, et al. Sustained expansion of NKT cells and antigen-specific T cells after injection of alpha-galactosyl-ceramide loaded mature dendritic cells in cancer patients. *J Exp Med.* 2005; 201: 1503-1517.
- 23) Saka H, Kitagawa C, Ichinose Y, et al. A randomized phase II study to assess the effect of adjuvant immunotherapy using  $\alpha$ -GalCer-pulsed dendritic cells in the patients with completely resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017; 18: 429.
- 24) Takara T, Yamamoto K, Suzuki N, et al. Oryza ceramide, a rice-derived extract consisting of glucosylceramides and  $\beta$ -sitosterol glucoside, improves facial skin dehydration in Japanese subjects. *Functional Foods Health Disease.* 2021; 11: 385-407.
- 25) 鈴木直子, 馬場亜沙美, 柿沼俊光, 他. 新規食事調査票「栄養価日記 (Calorie and Nutrition Diary; CAND)」の開発. *New Food Industry.* 2019; 61: 721-732.
- 26) Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Patrie JT. Symptom severity patterns in experimental common colds and their usefulness in timing onset of illness in natural colds. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 714-723.
- 27) Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, et al. Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2021; 30: 109-114.
- 28) Kinoshita H, Ogata Y, Iio S, et al. Effect of a broccoli extract processed food product (Brolico) on the immune function in healthy Japanese adults. *Jpn Pharmacol Ther.* 2022; 50: 1065-1077.
- 29) Ogura M, Takabe W, Yagi M, et al. Effect of mats with "A distinctive 4-layer 3-dimensional structure" on sleep quality, anti-oxidative and immunological function. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 172-183.
- 30) Nakano Y, Watari T, Adachi K, et al. Survey of potentially inappropriate prescriptions for common cold symptoms in Japan: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2022; 17: e0265874.

- 31) Jiao Y, Liu J, Jiang L, et al. Guidelines on common cold for traditional Chinese medicine based on pattern differentiation. *J Tradit Chin Med*. 2013; 33: 417-422.
- 32) Lenhart JG, Vu PT, Quackenbush K, et al. The efficacy of a compounded micronutrient supplement on the incidence, duration, and severity of the common cold: A pilot randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15: e0237491.
- 33) Das RR, Singh M. Oral zinc for the common cold. *JAMA*. 2014; 311: 1440-1441.
- 34) Shah SA, Sander S, White CM, et al. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 473-480.
- 35) Murata M, Kondo J, Iwabuchi N, et al. Effects of paraprobiotic *Lactobacillus paracasei* MCC1849 supplementation on symptoms of the common cold and mood states in healthy adults. *Benef Microbes*. 2018; 9: 855-864.
- 36) Kato S. Kanpo remedy for common cold. *Pharmacia*. 2020; 56: 208-212.
- 37) Albeituni S, Stiban J. Roles of ceramides and other sphingolipids in immune cell function and inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1161: 169-191.
- 38) Eccles R. Is the common cold a clinical entity or a cultural concept? *Rhinology*. 2013; 51: 3-8.
- 39) Kardos P, Malek FA. Common cold: An umbrella term for acute infections of nose, throat, larynx and bronchi. *Pneumologie*. 2017; 71:221-226.
- 40) Jacobs JL, Ohde S, Takahashi O, et al. Use of surgical face masks to reduce the incidence of the common cold among health care workers in Japan: A randomized controlled trial. *Am J Infect Control*. 2009; 37: 417-419.
- 41) Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, et al. Face masks to prevent transmission of influenza virus: A systematic review. *Epidemiol Infect*. 2010; 138: 449-456.
- 42) Rohrer J, Zwirzitz B, Selberherr E, et al. The impact of dietary sphingolipids on intestinal microbiota and gastrointestinal immune homeostasis. *Front Immunol*. 2021; 12: 635704.
- 43) Pewzner-Jung Y, Tavakoli Tabazavareh S, Grassmé H, et al. Sphingoid long chain bases prevent lung infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *EMBO Mol Med*. 2014; 6: 1205-1214.
- 44) Sprong RC, Hulstein MFE, Van der Meer R. Bactericidal activities of milk lipids. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 1298-1301.
- 45) Tavakoli TS, Seitz A, Jernigan P, et al. Lack of sphingosine causes susceptibility to pulmonary *Staphylococcus aureus* infections in cystic fibrosis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 38: 2094-2102.
- 46) Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature*. 2014; 510: 58-67.
- 47) Grassmé H, Henry B, Ziobro R, et al.  $\beta$ 1-Integrin accumulates in cystic fibrosis luminal airway epithelial membranes and decreases sphingosine, promoting bacterial infections. *Cell Host Microbe*. 2017; 21: 707-718.
- 48) Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 753-763.
- 49) Cyster JG, Schwab SR. Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 69-94.
- 50) Brodin P, Davis MM. Human immune system variation. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17: 21-29.
- 51) Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, et al. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 434010.
- 52) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51: 1037-1044.