

平成26年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「多糖類パラミロンの高度培養生産技術及び利用に関する研究開発」

研究開発成果等報告書

平成27年 3月

委託者 関東経済産業局

委託先 株式会社ユーグレナ

目 次

第1章	研究開発の概要	
1-1	研究開発の背景・研究目的及び目標	P3
1-2	研究体制	P4
	(研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	
1-3	成果概要	P7
1-4	当該研究開発の連絡窓口	P8
第2章	本論	
2-1	パラミロンを高生産するユーグレナ培養方法の開発	
	【①-1】 スモールスケールでの培養条件検討	P9
	【①-2】 ラージスケールでの培養方法の確立	P10
2-2	パラミロン抽出精製技術の開発	
	【②-1】 スモールスケールでのパラミロン抽出精製技術の開発	P11
	【②-2】 ラージスケールでの抽出方法の確立	P12
2-3	パラミロンの機能性解明・強化に関する研究開発	
	【③-1】 抗アレルギー効果に関する研究	P13
	【③-2】 抗メタボリックシンドローム作用に関する研究	P22
	【③-3】 パラミロンの化学修飾・変性による新規機能性の探索	P24
第3章	全体総括	
3-1	全体総括	P26

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

【テーマ全体の概要】

新微細藻類の一種であるユーグレナに含まれる多糖類のパラミロンは、メタボリックシンドロームや花粉症等のアレルギー疾患の症状緩和に有効である知見が得られている。本研究開発では、発酵技術の開発により、ユーグレナ内のパラミロン含有率を増加させ、パラミロンを単離抽出・精製する高生産技術を開発する。パラミロンの新規食材としての機能性・生理活性を培養細胞実験・動物試験等により評価し、科学的エビデンスを蓄積し市場を確立することを目的とする。

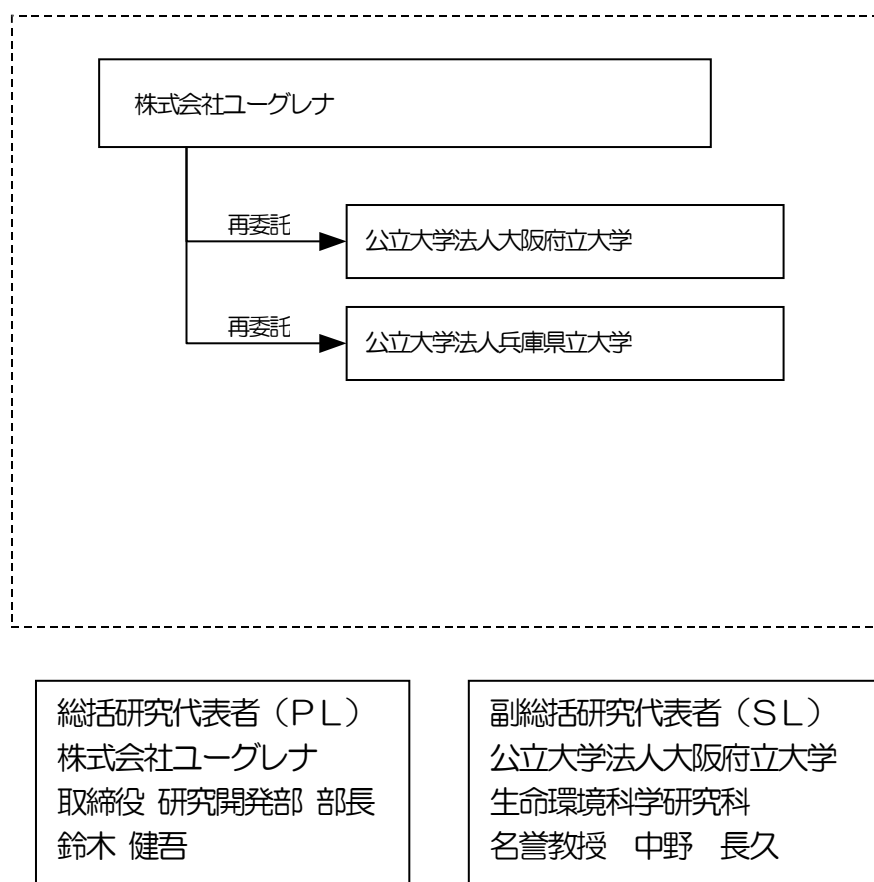
具体的には、パラミロンを高生産するユーグレナ培養方法の構築をするために、ユーグレナの乾燥物内のパラミロン含有率を50%以上にまで引き上げ、パラミロンの抽出、加工方法の改善として、食品として利用可能な状態で純度を80%以上にすることを目標とする。また、パラミロンの機能性に関する研究において、パラミロンの結合様式の解明を進め、人体への生理活性を調査し、パラミロンの経口投与の際に動物に与える影響に関する知見を獲得する。

本研究開発では、食品市場において利用可能な機能性を有する新素材パラミロンを、ユーグレナに高い効率で含有させる培養方法の安定化及びさらなる高含有化、更にその抽出方法を開発する。また、パラミロンの機能性素材としての機能性の検証を行う。

1-2 研究体制

(1) 研究組織及び管理体制

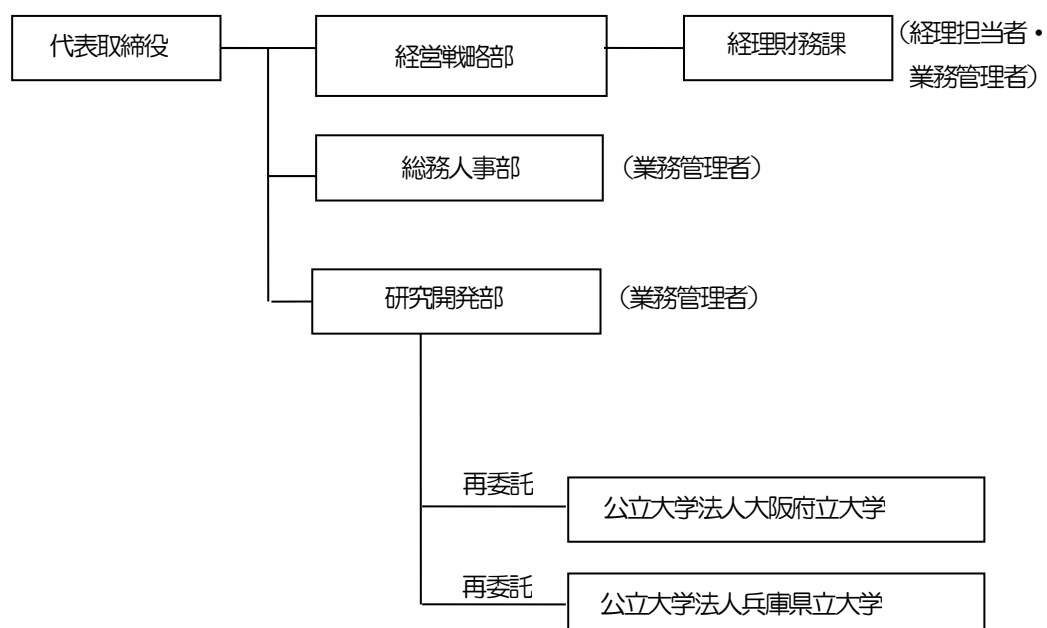
1) 研究組織（全体）



2) 管理体制

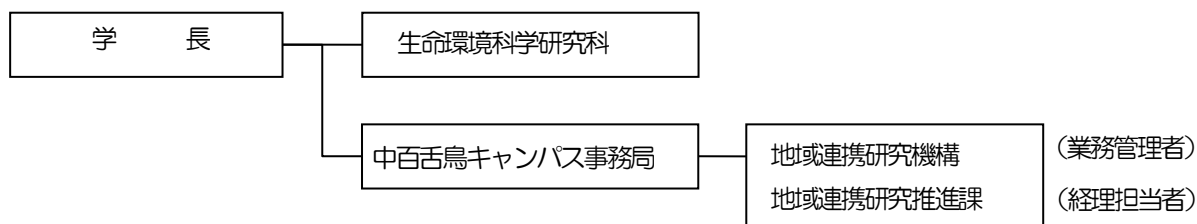
①事業管理機関

[株式会社ユーグレナ]

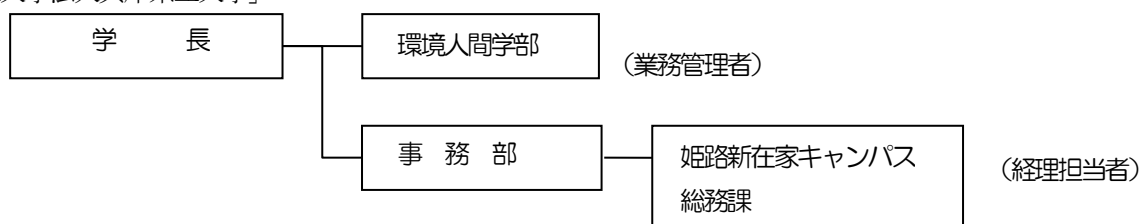


② 再委託先

[公立大学法人大阪府立大学]



[公立大学法人兵庫県立大学]



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】株式会社ユウグレナ

① 管理員

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
須佐 大介	管理部 部長	④
遊馬 彩	管理部 経理財務課リーダー	④
朝山 雄太	研究開発部 研究企画開発課 チームリーダー	④

② 研究員

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
鈴木 健吾	取締役 研究開発部 部長	①②③
中野 良平	研究開発部 生産技術開発課 課長	①②③
足立 秀行	研究開発部 生産技術開発課 主任研究員	①②③
松岡 友	研究開発部 生産技術開発課 研究員	①②③
渡邊 翔太	研究開発部 研究企画開発課 研究員	①②③
吉田 絵梨子	研究開発部 主任研究員	①②③
中島 綾香	研究開発部 研究企画開発課 研究員	①②③
朝山 雄太 (再)	研究開発部 研究企画開発課 チームリーダー	①②③

【再委託先】

(研究員)

公立大学法人大阪府立大学

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
中野 長久	生命環境科学研究科 名誉教授	①③

公立大学法人兵庫県立大学

氏名	所属・役職	実施内容 (番号)
渡邊 敏明	環境人間学部 教授	③

榎原 周平	環境人間学部 助教	③
澤村 弘美	環境人間学部 助手	③

(3) 他からの指導・協力者

研究開発推進委員会 委員

氏名	所属・役職	備考
鈴木 健吾	株式会社ユーグレナ 取締役 研究開発部 部長	委 PL
中野 長久	公立大学法人大阪府立大学 生命環境科学研究科 名誉教授	SL
渡邊 敏明	公立大学法人兵庫県立大学 環境人間学部 教授	
伊東 祐介	伊藤忠商事株式会社食品カンパニー 課長代理	アドバイザー
高杉 聡	株式会社電通 第10 営業局	アドバイザー
酒匂 紀史	株式会社電通 ストラテジック・プランニング局	アドバイザー
津布楽 一樹	株式会社電通 ストラテジック・プランニング局	アドバイザー

1－3 成果概要

目標としていたパラミロン高含有化したユーグレナの培養、精製したパラミロンの製造、パラミロンの機能性と利用用途の開発について、当初の予定を上回る成果を挙げることができた。

テーマ①のパラミロン高含有化したユーグレナでは従来に比較してパラミロン含有量を飛躍的に高め、目標としていた 50%を超える含有量のユーグレナの生産に屋外大量培養にて、再現性のある形で成功し、培養技術として確立した。これにより、パラミロン生産という観点での生産効率が飛躍的に上昇し、パラミロンの食品を始めとする原料としての利用が可能になった。

テーマ②の純度 80%を目標としたパラミロンの精製については目標以上の純度で、100kg のパラミロンの試作製造に成功した。試作完了後はコストダウン施策及び、加工・変性させたパラミロン（フィルム、アモルファス化、水溶性化等）の試作・製造について検討した。現段階でも高価格が許容される出口戦略があればパラミロンの上市が可能となった。更にコストダウンを進めることで、より幅広い市場に参入できる。

テーマ③の機能性と利用用途については以下等の点について幅広く検討した。特に免疫を賦活・調整する機能については様々な角度から明らかにすることができた。

- ・ パラミロンを用いたアトピー性皮膚炎症状緩和効果
- ・ パラミロンを用いた前期高齢者における免疫力試験
- ・ マウスを用いたインフルエンザウイルス感作試験
- ・ 創傷治療効果についての検証
- ・ ラットにおけるストレス時の胃潰瘍緩和作用についての検証
- ・ 腎不全での尿毒素蓄積に対する効果

これらの結果を得て、発表することにより各種販売企業より引き合いを受け、大手企業との包括的提携契約の締結や、大手食品企業と共に多数の製品を共同開発するなどの波及効果につながった。

1－4 当該研究開発の連絡窓口

所属	役職	氏名	連絡先
株式会社ユーグレナ 研究開発部 研究企画開 発課	チームリー ダー	朝山雄太	045-717-8395 asayama@euglena.jp

第2章 本論

各研究開発の成果詳細についてテーマとサブテーマごとに報告する。

①パラミロンを高生産するユーグレナ培養方法の開発

【①-1】 スモールスケールでの培養条件検討

●計画

パラミロンは、ユーグレナがエネルギーを蓄える貯蔵多糖のメイン形態であり、ユーグレナ細胞の乾燥重量ベースで10～30%程度を占める。この含有率を50%以上に高めるため、研究室内でフラスコとジャーファメンターを用いて、培養温度、窒素濃度、有機炭素濃度、炭酸ガス濃度、酸素濃度等をコントロールして、培養条件を決定する。

実際に、細胞の回収と炭水化物定量を行い、パラミロンの含有される割合を高めることができる培養条件を再現性のある形で確認する。

●成果

実験室内での小規模培養装置を用いて、パラミロンの含有量を高める条件について検討を行ない、生産された藻類粉末について、フェノール硫酸法を用いて炭水化物量を測定した。

前培養の濃度・細胞状態・pH等の調整と本培養における温度、攪拌速度、pH、窒素施肥量等の調整により細胞を培養し、炭水化物含量を測定した^{※1}。目標としていたパラミロン高含有品の生産を再現性のある形で確認することが出来た。

※1：厳密にパラミロンだけを量り込む方法はパラミロンの物質的な特性上存在しない。そこで、理論上パラミロンを含む測定対象であり、パラミロンの値に近い「βグルカン」や「炭水化物」の分析値を代替として利用している。パラミロンは5大栄養素としては炭水化物として検出され、これまでの経験値からやや幅があるものの炭水化物量の75～90%程度がパラミロンであると考えられ、パラミロン含有量としての50%という目標は達成できているものと判断している。

【①-2】 ラージスケールでの培養方法の確立

●計画

テーマ①-1 の内容を受けて、実際の屋外大量培養の様に、研究室内と培養の条件が大きく異なっても室内での結果を再現できるかどうかについて検討を進めた。屋外大量培養では季節や天候の影響を受けやすいため、年間を通じて安定した品質の製品を生産出来る体制の構築及びノウハウの蓄積を目的として、試行回数を重ねた。

●成果

屋外大量培養の実機において、複数回のパラミロン高含有品試作を実施し、屋内での小規模培養からはやや含有率が落ちるものの、目標としていた 50%を超える含有率のユグレナについて製造に成功した。成功回数は 10 回を超え、天候や季節性に左右されずに（ただし実験地は沖縄県石垣島）再現性のある実機スケール試作を実施することができた。これらの結果よりパラミロンを目的とした物質生産効率が飛躍的に向上し、パラミロンの含有率だけでなく、テーマ 2 にて実施しているパラミロンの精製効率改善に大きく寄与した。

②パラミロン抽出精製技術の開発

【②-1】スモールスケールでのパラミロン抽出精製技術の開発

●計画

パラミロンの精製に際してはユーグレナの細胞からタンパク質・脂質・色素などのパラミロン以外の画分を除去、滅菌、乾燥（粉砕）が必要である。乾燥粉末ユーグレナからのパラミロン精製方法として、①加熱・膨潤処理、②酵素によるタンパク質の分解、③界面活性剤によるタンパク質・脂質・色素の除去、④次亜塩素酸Naによる漂白、⑤水洗・凍結乾燥の5つの工程により、研究室レベルで炭水化物純度80%以上程度の高純度パラミロンを得ることを試み、各精製工程が純度の向上にどの程度寄与するかを確認する。

●成果

パラミロンの精製に関してはユーグレナの細胞からパラミロン以外の物質を除去することで精製する方針を固めており、不純物の除去効率の高い処理およびその条件を模索し、純度の高いパラミロンを得ることについて検証した。

①加熱・膨潤処理、②酵素によるタンパク質の分解、③界面活性剤によるタンパク質・脂質・色素の除去、④次亜塩素酸Naによる漂白、⑤水洗・凍結乾燥の5つの工程により、研究室レベルで炭水化物純度80%以上程度の高純度パラミロンを得ることができた。また、上記の一部を簡略化することによっても大規模レベルで炭水化物純度80%以上程度の高純度パラミロンを得ることができる見込みを得た。

【②-2】 ラージスケールでの抽出方法の確立

【施策A：パラミロンのラージスケール試作】

●計画

スモールスケールでの精製可能性について目処を建てた後、ラージスケールでも試作を行い、一定純度のパラミロンをまとまった量得るとともに、実機製造時の問題点を洗い出す。

●成果

ラージスケールでの試作を実施可能な設備を有する企業に委託する形で、小規模で確立したパラミロンの精製ノウハウを元に、一部を簡略化して大規模での試作を実施した。実施の簡易フローを以下に示す。

0) ユーグレナ粉末

↓

1) 脱脂

↓

2) 除タンパク質工程

↓

3) 分離：洗浄し不純物を分離

↓

4) 乾燥・殺菌・粉碎・分包：過熱蒸気滅菌・篩過・包装

その結果、100kg のほぼ純粋なパラミロンを得ることが出来た。得られたパラミロンの分析結果については下表を参照。NMR 法にてグリコシド結合の α/β 比を見ることで、その多糖の全てが β グルカンであることを確認した。



写真：精製したパラミロン

ラージスケールでの実機試作で目指した原料品質規格と実生産物の分析結果を下表に示す。

項目	目標値	分析値	分析方法	備考
外観	白色の粉末	白色の粉末	目視確認	
水分	7%以下	3.4%	常圧加熱乾燥法	
タンパク質	1%以下	0.2%	ケルダール法	1
脂質	1%以下	0.1%未満	酸分解法	
灰分	1%以下	0.4%	直接灰化法	
炭水化物	90%以上	96.0%	計算法	2
重金属 (pb として)	20ppm 以下	20ppm 以下	硫化ナトリウム比色法	
ヒ素	2ppm 以下	2ppm 以下	原子吸光光度法	
一般生菌数	3,000 個/g 以下	3,000 個/g 以下	寒天平板培養法	
大腸菌群	陰性	陰性	BGLB 法	
真菌	300 個/g 以下	300 個/g 以下	ポテトデキストロース法	
β/α 比	95 以上	100	NMR 法	

※1 窒素・タンパク質換算係数：6.25

※2 計算式：100-（水分+タンパク質+脂質+灰分）

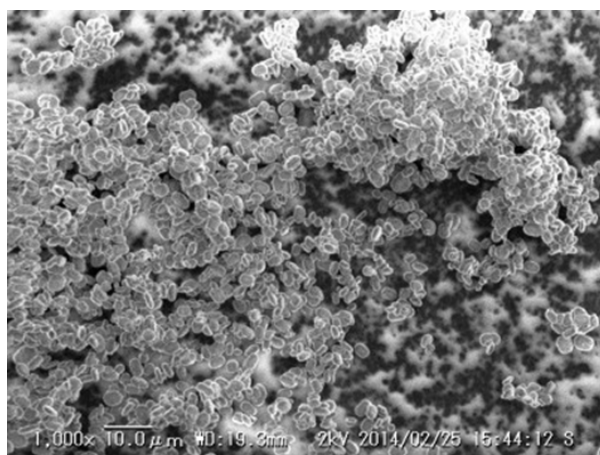
【施策B：加工・変性パラミロンの試作】

●計画

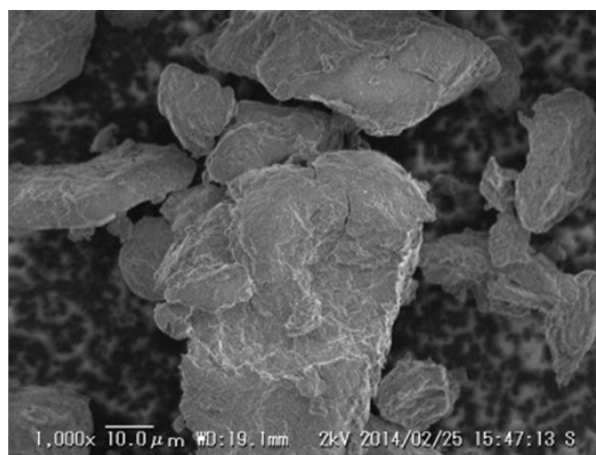
精製したパラミロンの一部の結晶構造を変化させ、アモルファスパラミロンをはじめとする変性パラミロンやシート状などに整形したパラミロンを製造する。アモルファスパラミロン製造時の課題の洗い出し及び変性パラミロンの製造可能性の検討と生産物の価値検討を目的とした。

●成果

アモルファスパラミロンに関しては中規模スケールでの試作を、設備を有する企業に委託し、18kgの生産物を得た。電子顕微鏡での観察を行い、高次構造が変化していることを確認した。また、アモルファスパラミロン製造時の課題として、パラミロンが膨潤・給水し、効率的な脱塩や脱水が難しいという課題を抽出した。

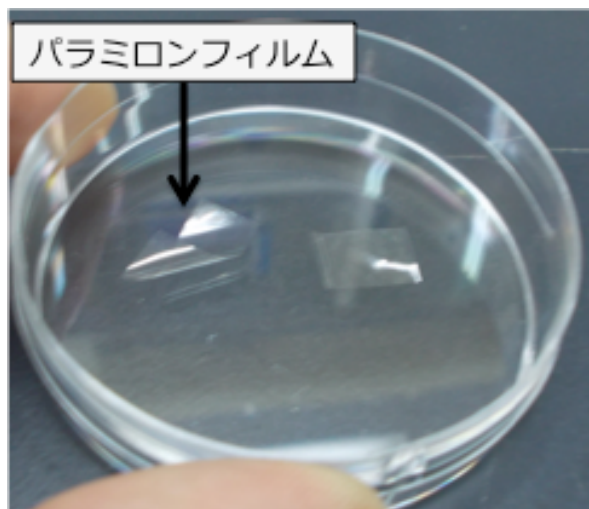


パラミロン



試作品のアモルファスパラミロン

パラミロンをフィルム状のシートに整形しての展開を見据えた試作を実施した。その結果として、フィルムとして応用が可能なレベルのものを制作可能なことを確かめた。アプリケーションを確保したことで、今後これらの加工・変性パラミロンが食品分野に限らず応用できる可能性が示された。実際にパラミロンフィルムを用いて創傷治療効果を確認する試験を実施し、治癒を促進する効果を示すことを確認することができた。



③パラミロンの機能性解明・強化に関する研究開発

【③-1】抗アレルギー効果に関する研究

●計画

ユーグレナ及びユーグレナに由来するパラミロンが各種免疫異常や疾病を誘発している動物等に及ぼす症状緩和効果及びその作用機序を病理学的、病態生化学的、分子生物学的に検討する。これにより、パラミロンが免疫調節機能に基づく各種症状緩和効果を示すか否かを明らかにする。

●成果

パラミロンの免疫応答について、複数の試験を実施した。これまでに報告があることとしてはアトピー性皮膚炎マウスにおいてパラミロンの摂取により症状の緩和が見られたことがあり、その原因や作用機序については推察があるものの、明確にはわかっていない。一方で β グルカン全般に免疫調整機能があることは比較的広く知られている。それらの免疫調整機能ではTh1 優位の場合にはTh2 側に、Th2 優位の場合にはTh1 側に免疫のバランスを調整し、過剰な反応を抑制するとされている。そこで、免疫に関連する各種試験を実施し様々な角度から免疫応答への関与について検討を行った。

- A) パラミロンを用いたアトピー性皮膚炎症状緩和効果
- B) パラミロンを用いた前期高齢者における免疫力測定試験
- C) マウスを用いたインフルエンザウイルス感作試験
- D) 創傷治療効果についての検証
- E) ラットにおけるストレス時の胃潰瘍緩和作用についての検証

試験名称	試験の目的	要約
A) パラミロンを用いたアトピー性皮膚炎症状緩和効果	過去に報告のあるパラミロンがマウスにおけるアトピー性皮膚炎を緩和したことに対するヒトでの確認を行った。	アトピーの治療を行っている患者 30 名に通常の治療に加えてパラミロンを含む被験物質を 2 ヶ月間継続摂取してもらい、アトピーの指標の変化を観察した。比較対照群として被験物質投与前の治療期間との間で比較を行い、パラミロン摂取時により治療の効果が現れている可能性が示された。
B) パラミロンを用いた前期高齢者における免疫力測定試験	パラミロンを健常なヒトが摂取した際に免疫関連の指標がどのように動くかについて幅広い知見を得ることを目的とした。	パラミロンを前期高齢者 10 名に 2 ヶ月間継続摂取してもらい、開始時および 1 ヶ月、2 ヶ月の 3 点で免疫関連指標を幅広く検査し、免疫力について考察した。その結果、細胞性免疫と液性免疫のバランスに作用し、細胞性免疫優位にシフトさせる可能性が示された。
C) マウスを用いたインフルエンザウイルス感作試験	パラミロン摂取による抗ウイルス作用を検証した。	マウスに被験物質を投与し 2 週間飼育し、インフルエンザウイルスを作用させ、その後の生存率と肺中ウイルス力価を確認した。その結果、ユーグレナ及びパラミロンとアモルファスパラミロン摂取群で有意に生存率の改善が見られた。
D) 創傷治療効果についての検証	パラミロンをフィルム化し外用剤として用いる場合に、単純なフィルム以上の機能を有するかについて検証した。	パラミロンをフィルム化し、創傷を作成したマウスの創傷部分に添付することで治癒の状況に影響をあたえるかどうかの観察および血中のサイトカインを測定し、全身性の炎症の状況を確認した。その結果、治癒の促進が見出された。
E) ラットにおけるストレス時の胃潰瘍緩和作用についての検証	強制遊泳時のストレス応答におけるパラミロンの役割を確認し、幅広くパラミロンの免疫応答能を確認することを目的とした。	ラットに強制的に遊泳させ、肉体的・精神的なストレスをかけた。その際にストレスによる胃潰瘍が発生するが、胃の潰瘍面積及び血中のサイトカインからパラミロンのストレス応答能を確認した。その結果、被験物質を投与したラットでは胃の潰瘍面積が小さくなることが確認された。

以下に各試験の詳細を報告する。

A) パラミロンを用いたアトピー性皮膚炎症状緩和効果

I. 試験概要

被験物質：パラミロン

試験実施機関：

谷口医院：栃木県塩谷郡高根沢町宝積寺 1038

調査期間および測定方法：

調査期間：2013 年 2 月 4 日～2013 年 6 月 4 日（登録日から 2 か月間）

測定方法：

- ・被験物質を継続摂取することによるアトピー性皮膚炎の症状への影響を調査するために、被験物質摂取前および継続摂取 2 か月後に血液検査ならびに患部の観察を行った。また、被験物質摂取前、継続摂取 1 か月後、継続摂取 2 か月後に被験者へのアンケート調査を行った。
- ・検査結果のうち、IgE、TARC、好酸球について分析を行った。
- ・調査期間中、各モニターは、日常生活習慣は変えずに、毎日 1 回就寝前にパラミロンカプセル 5 粒（およそ 1 g）を目安に摂取することを義務付けた。
- ・IgE、TARC、好酸球を含む血液検査に関しては、院内での採血を行い、昭和メディカルサイエンスに測定を依頼した。
- ・摂取前測定及び、摂取後測定によって得られた各種データの平均、標準偏差等の算出を行うと同時に、Wilcoxon の符号順位和検定によって、統計解析を行った。

II. 結果要約

被験物質は継続的な摂取により、アトピー性皮膚炎の指標である血中 TARC や好酸球が非摂取時に比べて改善する傾向が見出され（data not shown）、症状が緩和することが人においても示唆された。また、被験物質は性別や年齢、初期症状に依存することなく、アトピー性皮膚炎の症状を緩和する素材であると考えられる。

今回の結果は、マウスにおけるパラミロンのアトピー性皮膚炎症状緩和試験の結果と同様に、症状が改善する傾向を示した。

B) パラミロンを用いた前期高齢者における免疫力試験

I. 試験概要

被験物質：パラミロンカプセル (1g/day)

投与期間：8 週間（測定は0 週間、4 週間、8 週間で実施）

調査項目：血液検査による免疫力測定試験（白血球の分布やリンパ球のサイトカイン産生能等）および理化学試験

II. 結果要約

パラミロン継続摂取は血清リンパ球のサイトカイン産生パターンに影響を与え、Th1 優位に誘導する可能性が示された。パラミロン継続摂取は血清中の単球・好塩基球の割合を増やす可能性が示された。(data not shown)

C) マウスを用いたインフルエンザウイルス感作試験

I. 試験概要

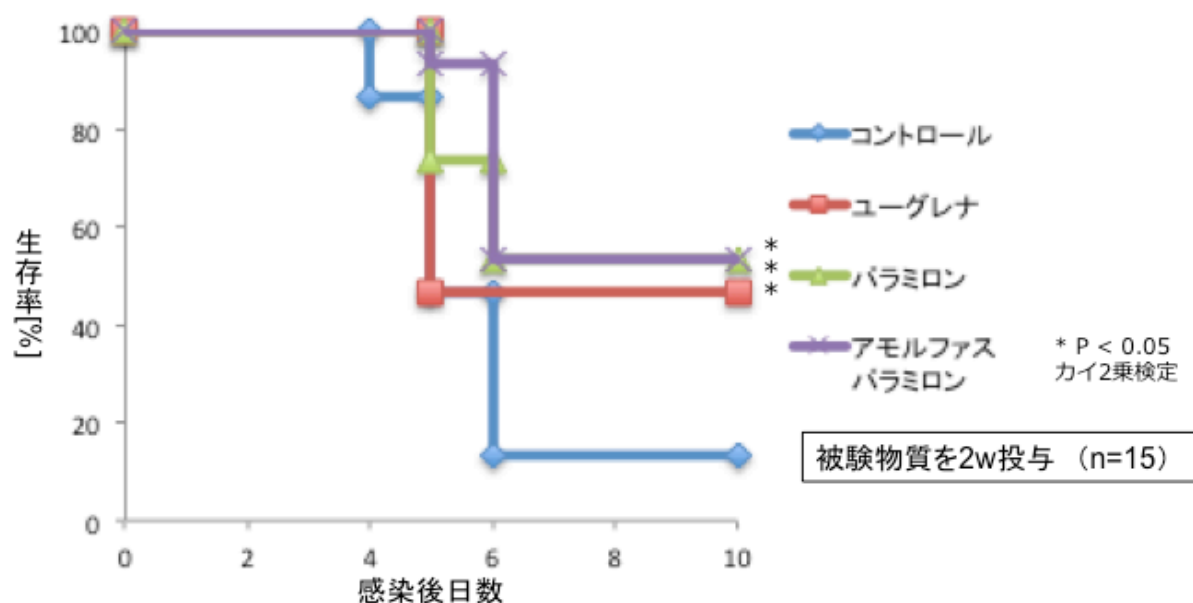
被験物質：アモルファスパラミロン、パラミロン、ユーグレナ粉末

投与期間：2 週間

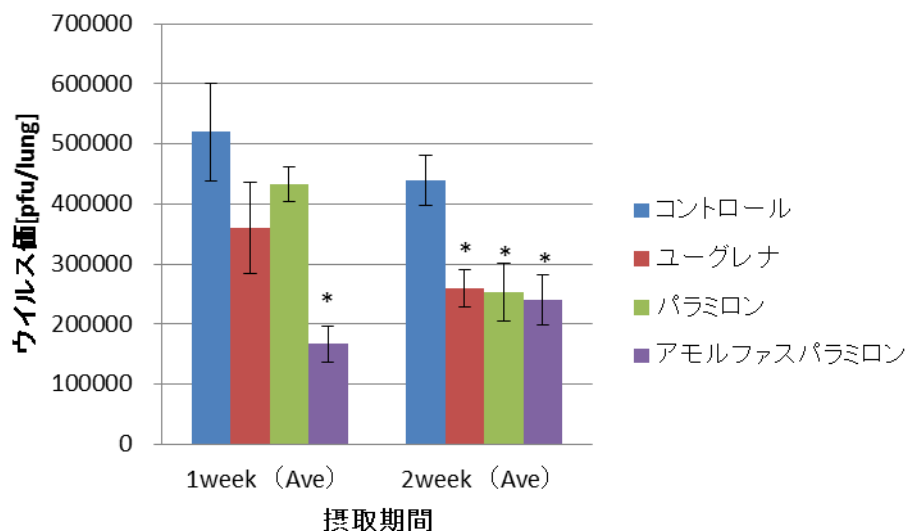
調査項目：インフルエンザウイルス投与による 生存率と肺におけるウイルス価の測定

II. 結果要約

生存率の結果は下図の様になり、各被験物質投与群において、それぞれ有意な生存率の改善が見られた。



肺中のウイルス価についても生存率と一致した挙動を示し、生存率の高い群ではウイルス価が小さい結果が得られている。追試では感染 1 日目～3 日目まで連続しての計測を行い、いずれも生存率と一致する結果を示した。



各被験物質を投与することで明らかな生存率の向上が見られ、ポジティブな結果を得ることができた。追試を行うことで、その再現性も確認されている。本試験結果の作用機序については本試験のデータのみからでは明らかでないが、パラミロンよりも表面積が大きなアモルファスパラミロンにおいて生存率向上の傾向が顕著なこと（予備検討時の1週間及び2週間摂取の結果より data not shown）から、腸管のパイエル板を β グルカンが刺激し、免疫応答を引き出している可能性がある。

ユーグレナ、パラミロンおよびアモルファスパラミロンでは、摂食がウイルス応答の初期の段階から影響を及ぼし、生存率が向上することが示された。従来パラミロンでは免疫を調整する機能のうち過剰な免疫を抑える働き（アトピー性皮膚炎の改善など）のデータが得られていたが、ウイルス抵抗性を上昇させる・免疫力を賦活する様な働きを持っている可能性が示された。

D) 創傷治療効果についての検証

I. 試験概要

被験物質：パラミロンフィルム、セルロースフィルム

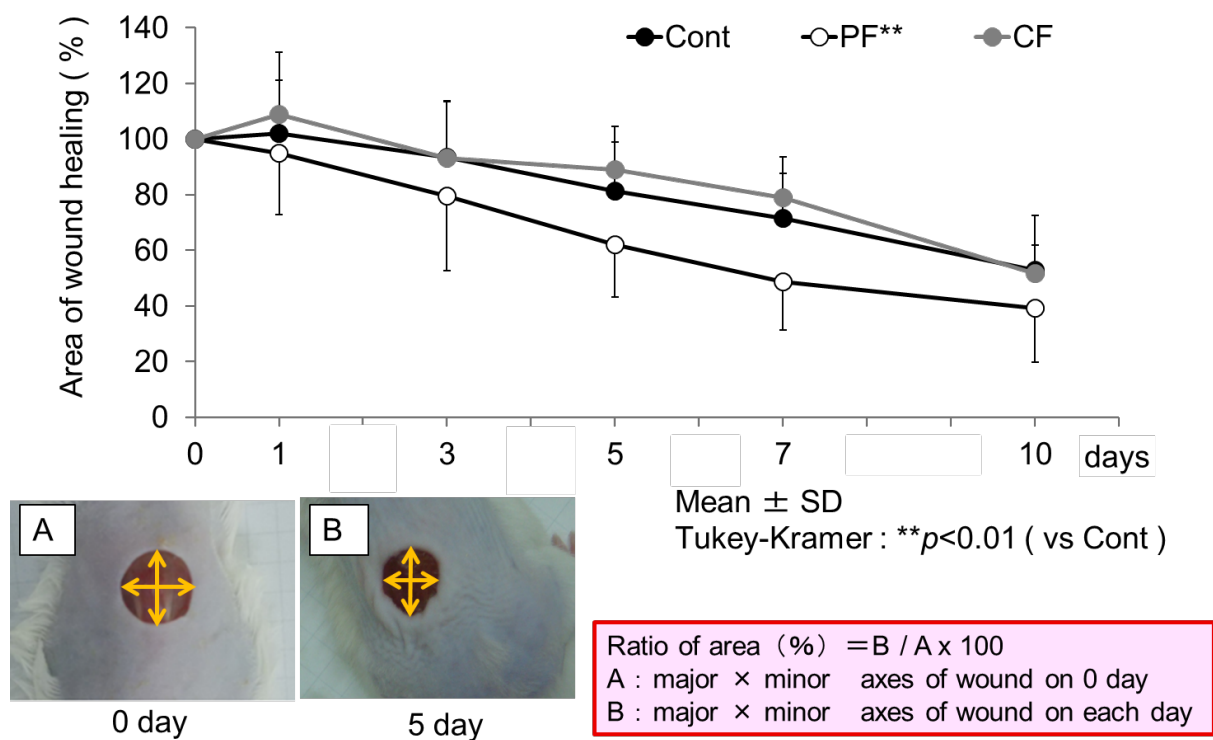
スケジュール：下図参照。4 日間の予備飼育後に創傷を作成し、10 日間の観察を実施。

調査項目：創傷治癒エリア（%）、創傷周囲の治癒エリア（mm²）、血清サイトカイン：IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 、VEGF

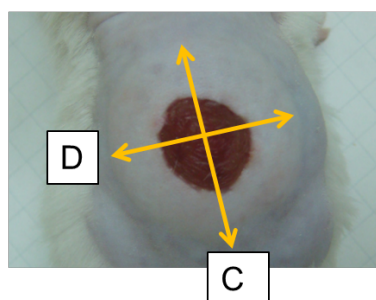
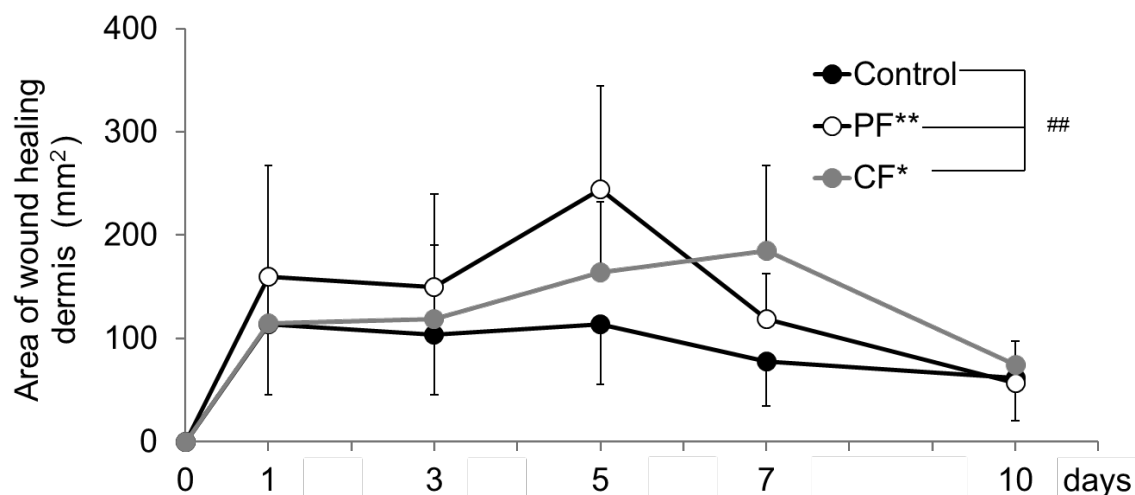
実験区概要：コントロール群、PF パラミロンフィルム群、CF セルロースフィルム群を設置

II. 結果要約

創傷の面積比については、PF 群においてコントロール群および CF 群と比較して有意な低下を示した。



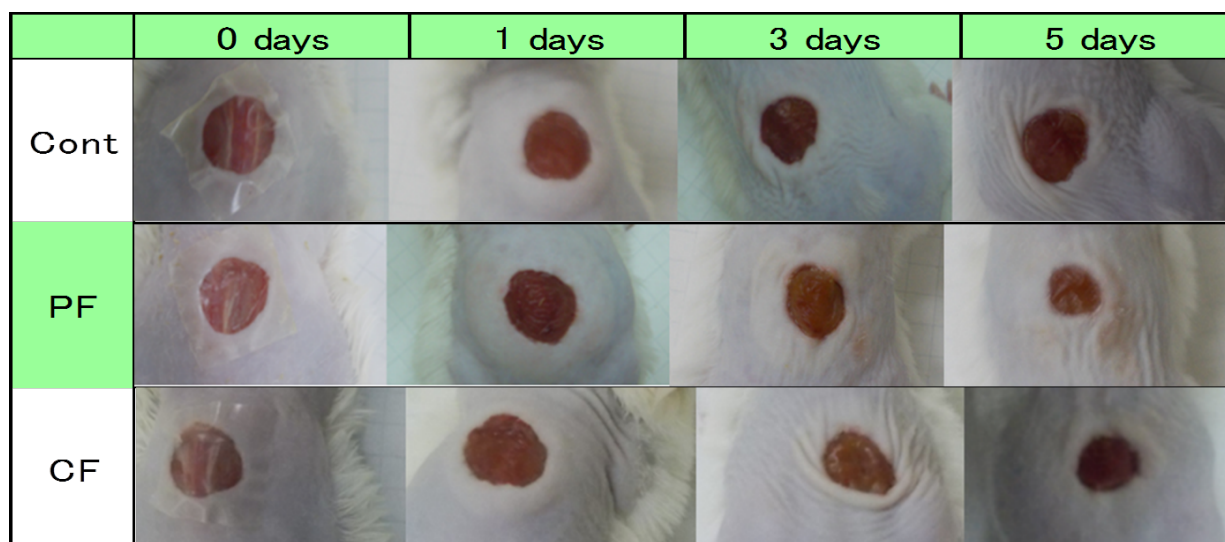
創傷周辺真皮の面積については以下の様な結果となり、コントロール群は1日目にピークがあり、その後、日にちが経つことに、徐々に低下した。PF群は1日目から他群より高値を示し、5日目にピークに達し、その後は急激に低下した。CF群は経日的に徐々に増加を示し、7日目でピークを示した。これらのことから、各々の群において真皮の形成の仕方が異なることが観察された。



Mean $\pm$ SD
 ANOVA (two-way layout) : ## p <0.01
 Tukey-Kramer : ** p <0.01, * p <0.05 (vs Cont)

Area of wound healing dermis (mm²) = (C x D) – B
 C : major axis of wound healing dermis on each day
 D : minor axis of wound healing dermis on each day
 B : area of wound on each day

創傷治癒の状況。これらの写真からも真皮の盛り上がり具合が異なっていることが確認できる。



これらの結果は炎症のピークになる時期がずれていることが示唆され、パラミロンフィルムは早期に炎症を誘導し、治癒を促進している可能性がある。パラミロンを加工した場合に傷やそれに準ずる傷病に効果を示す可能性が示された。

E) ラットにおけるストレス時の胃潰瘍緩和作用についての検証

I. 試験概要

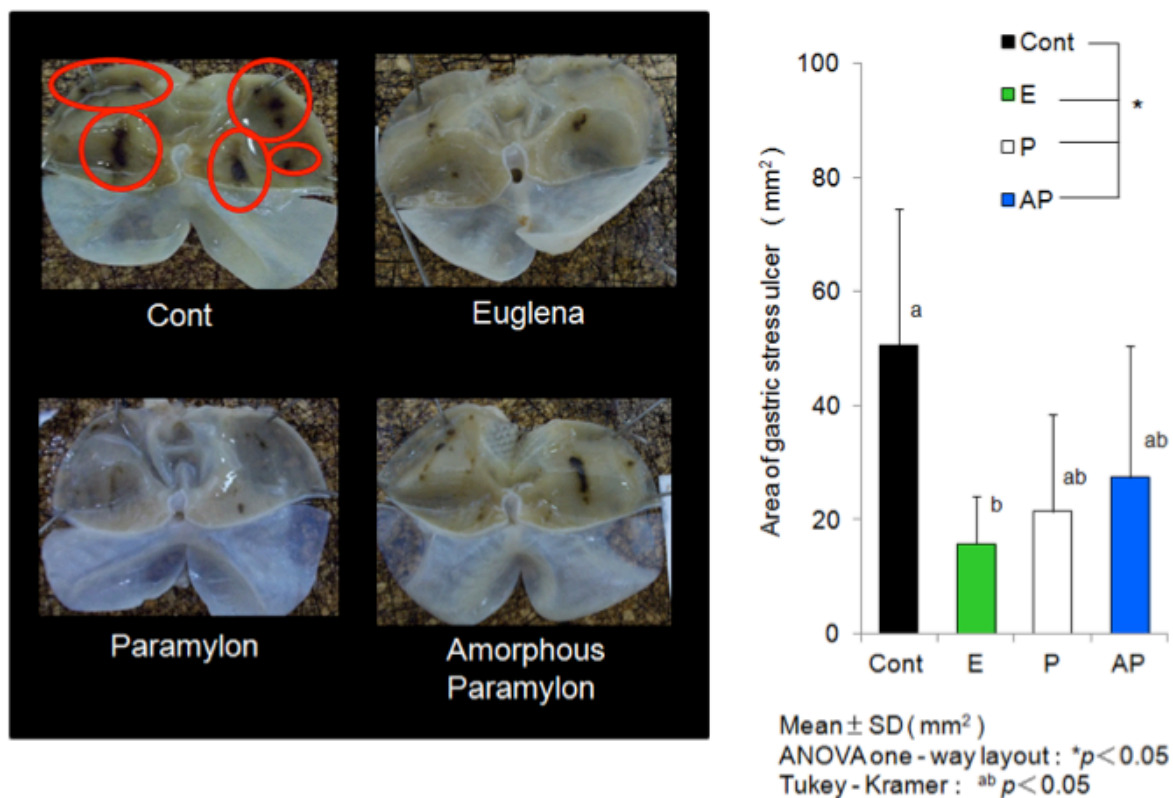
被験物質：ユーグレナグラシリス、パラミロン粉末、アモルファスパラミロン

投与期間：2週間

調査項目：餌摂取量、体重、臓器重量、一般血液検査、胃潰瘍面積、mRNA 発現量

II. 結果要約

胃の潰瘍面積では、各摂取群において、コントロール群に比べて有意に低値を示した（図8）。



ユーグレナ、パラミロン、アモルファスパラミロンのそれぞれで、胃潰瘍面積の低下効果が認められた。特にユーグレナ摂取群において、顕著な結果が認められたが、今回の結果のみでは作用機序の解明には至らなかった。

【③-2】抗メタボリックシンドローム作用に関する研究

●計画

過去に実施したヒト臨床試験とパラミロンの構造からパラミロンが腸内の不要な物質を吸着し、体外へ排出する可能性が示されている。これらの可能性をより深く検証するために、尿毒素の一種であるインドキシル硫酸について、排出の可能性を検討する。

具体的には、活性炭のクレメジンは腸管でインドキシル硫酸の前駆物質であるインドールを吸着し、糞便中に排泄することにより、血中及び尿中のインドキシル硫酸を減少させることが知られており、類似の可能性をパラミロンでも検証する。腎不全による透析患者にパラミロンを投与しての血中インドキシル硫酸濃度を観察した。

●成果

腎不全治療の可能性に関する検証を実施した。

F) ヒト腎不全患者でのパラミロン摂取によるインドキシル硫酸排出効果の検証

I. 試験概要

パラミロンがプリン体を吸着する性質から、インドキシル硫酸の前駆体であるインドールとも反応し消化管から体外に輩出することで血中インドキシル硫酸値を下げる可能性に着目し、以下の試験を実施した。

被験物質：パラミロンカプセル（患者さんの希望により粉体）

摂取量：6g/day

投与期間：8週間（測定は0, 2, 8週間）

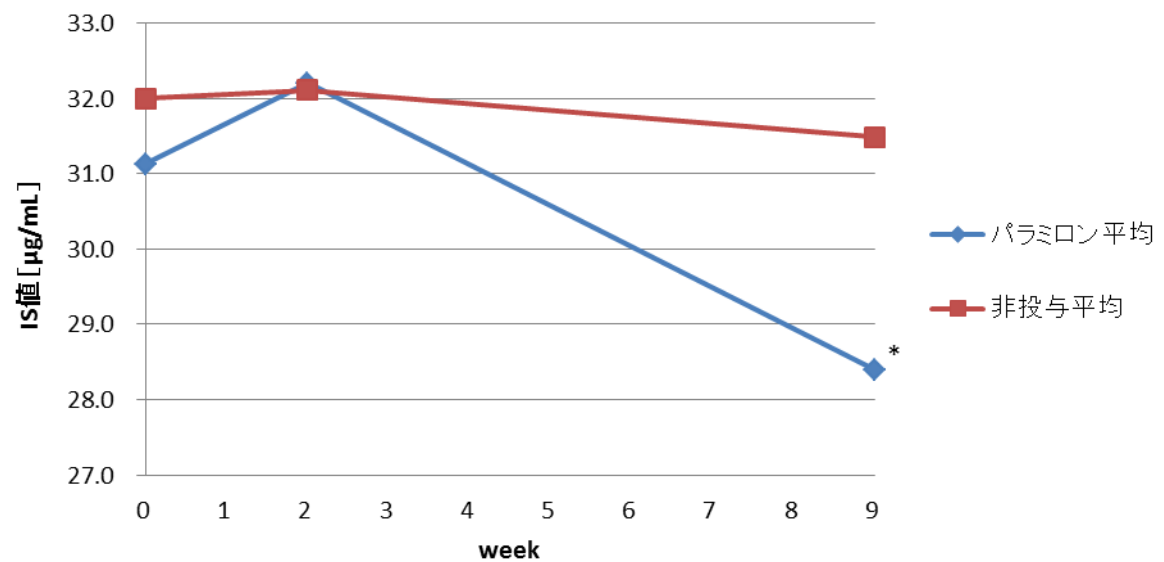
対象：腎不全で透析を行っている患者

群構成：非投与群 21 名、パラミロン投与群 23 名

測定項目：血中インドキシル硫酸濃度

II. 結果要約

まとめ		0week	2week	9week	0-9
パラミロン	平均値	31.13	32.21	28.40	2.73
	標準偏差	10.95	13.03	11.63	
	標準誤差	2.03	2.42	2.43	
	t検定vs0week		0.33	0.02	
非投与群	平均値	32.00	32.11	31.49	0.51
	標準偏差	10.75	11.07	9.28	
	標準誤差	2.47	2.54	2.19	
	t検定vs0week		0.91	0.81	
変化率 vs 0week	パラミロン群		1.035	0.912	
	非摂取群		1.003	0.984	
	t検定		0.619	0.085	



血中インドキシル硫酸平均値は両群で共通して2週間では上昇傾向、9週間では減少する傾向が見られた。一方で、パラミロン投与群ではその減少の幅が大きく、0週間と9週間の値においてT検定で $P < 0.05$ の結果となり、9週間の継続摂取で血中インドキシル硫酸を低減させる可能性が示された。また、非摂取群と低減の割合を比較するとT検定において $P < 0.10$ となり、非摂取に比べてもパラミロンに低減能がある可能性が示された。

【③-3】パラミロンの化学修飾・変性による新規機能性の探索

●計画

パラミロンに対して硫酸化、カルボニル化、アルキル化等の様々な化学処理、あるいは薬剤による高次構造の変性処理を行うことにより、機能性及び応用可能領域にどのような違いが生まれるのかを検討する。

●成果

パラミロンを変性させたアモルファスパラミロンを始めとする加工・変性パラミロンの試作及び機能性検証を行った。具体的な内容は②-2、③-1、③-2で報告済み。

【その他】

- ◆本研究の波及効果として、パラミロン関連製品開発を見据えた包括的提携契約を大手製薬企業と締結した。
- ◆本研究の波及効果として、素材の価値が流通大手に認知され、多くの大手企業との共同製品開発及び販売が実現した。
- ◆本研究の波及効果による各種共同開発や提携がメディアに取り上げられ、平成 26 年度には半年間で約 10 0 件に露出した。
- ◆本研究の成果としてパラミロン高含有規格のユーグレナを配合することを謳う製品でサプリメント一ヶ月分を一本として 15 万本/年（当社推算値）以上の市場を形成した。

第3章 全体総括

3-1 全体総括

目標としていたパラミロン高含有化したユーグレナの培養、精製したパラミロンの製造、パラミロンの機能性と利用用途の開発について、当初の予定を上回る成果を挙げることができた。挙げた成果は研究開発面に留まらず、多数のメディア掲載や大手企業との取引を実現するなどの波及効果も獲得することができた。本研究開発の成果の一部を製品に組み込み、「パラミロン高含有」を謳う製品の出荷数も15万本/年以上に達し、一定の市場を構築するに至った。

今後も高齢化や食生活の多様化により、機能性食品のニーズは高止まりすると考えられることから、エビデンスベースである本研究の波及効果として構築した市場は、今後も一定の規模を維持できる可能性がある。

更には、ユーグレナをジェット燃料の製造源とする計画のもとに当社として研究開発を進めているが、パラミロンは一定の条件下の生体内で「ワックスエステル醗酵」と呼ばれる醗酵を受け、脂質に変換される。このため、脂質をユーグレナに生産させる場合にはまずパラミロンを高含有させ、ワックスエステルへ変換することによる脂質合成を行う。従って、本研究開発は機能性食品を中心とするパラミロンの基盤技術のみならず、燃料開発の基盤技術になり得る要素も備えており、今後の燃料開発の可能性を向上させたものとしても価値のあるものである。

以 上

リサイクル適性 (A)

この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。