

日本初！金のユーグレナ®で“免疫”の機能性表示食品化を達成

First in Japan! Achievement of Foods with Function Claims for “Maintains Immune Function” with Golden Euglena.

河野高德*博士(生命科学)・内藤淳子*・西田典永*

Takanori Kawano・Junko Naito・Norihisa Nishida

当社の食品用オリジナル素材「金のユーグレナ（ユーグレナグラシリス EOD-1株）」で、日本初となる「免疫機能の維持」を表示内容とする機能性表示食品化を達成した。環境ビジネスを主とする当社が、新たな事業として取り組んでいる食品事業において、免疫の機能性表示食品化に必要なヒト試験のデータなど科学的根拠を取得して消費者庁への届出を行い、2025年1月29日、受付完了となった。

Our original food ingredient, Golden Euglena (*Euglena gracilis* EOD-1), has successfully become one of the Foods with Function Claims, bearing the claim “Maintains Immune Function.” It has also marked several industry firsts in Japan. As part of our new food business initiative, our company, which primarily focuses on environmental business, obtained the necessary scientific evidence, including clinical trial data, to submit a notification under the Foods with Function Claims system for the claimed effect. We presented the required documentation to the Consumer Affairs Agency, and it was officially received on January 29, 2025.

Key Words :

金のユーグレナ	Golden Euglena
ユーグレナグラシリス EOD-1株	<i>Euglena gracilis</i> EOD-1
パラミロン	Paramylon
機能性表示食品	Foods with Function Claims
免疫	Immunity

【セールスポイント】

- ・ユーグレナで日本初の免疫の機能性表示食品
- ・新たな免疫の作用機序での届出受付完了
- ・免疫指標の網羅的解析

まえがき

当社は KOBELCO グループとして初めて食品事業に取組み、企業理念の一つである「踏み込む。挑む。やり抜く。」という考えの下に、金のユーグレナで“免疫”の機能性表示食品化を達成した。タイトルにある「日本初」、これは当社が、①ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロンで“免疫”をサプリメントの商品パッケージに初めて表示できるようになったこと、②食物繊維（パラミロンは食物繊維の仲間に入る）で初めて“免疫”を表示できるようになったこと、③これまでの免疫訴求とは異

なる作用機序で機能性を初めて表示できるようになったこと、④臨床試験による届出というパターンで初めて“免疫”を表示できるようになったこと、⑤免疫機能の維持＋精神的疲労感の軽減＋身体的疲労感の軽減というトリプルの機能性を訴求できる、など複数の意味合いがある。本稿では、この結果に至る道のり、金のユーグレナの免疫機能・作用機序について紹介する。

1. 免疫の機能性表示食品化に至る道のり

1.1 金のユーグレナ

金のユーグレナは、当社独自の株・培養技術で生

*技術開発センター 藻類事業推進室

産する微細藻類ユーグレナグラシリス EOD-1株の乾燥粉末のことで、粉末中に有効成分であるパラミロンを70%以上含む。密閉したタンク内で培養を行うため、その色は緑色ではなく、黄白色をしていることから「金のユーグレナ」という商標を取得し食品用の素材として販売を行っている。金のユーグレナの特徴成分であるパラミロンは、 β -1, 3-グルカンの一種で、キノコや酵母がつくる β グルカンとは異なり、3~5 μ m 程度の粒子構造をしている。この粒子がヒトの健康機能に有用な効果をもたらすことがわかってきている¹⁾。当社は、この金のユーグレナで、機能性表示食品としてこれまでに「精神的・身体的疲労感の軽減」という機能性で商品化を実現しており²⁾、その後、2025年1月に「免疫機能の維持」という表示化を新たに達成した³⁾。本品はミカレア（販売子会社）より2025年6月30日より発売されている。（図1）

1.2 機能性表示食品とは

食品（特定保健用食品、栄養機能食品は除く）は、医薬品のような効果効能をパッケージに表示することはできなかったが、2015年4月1日に食品表示法（平成25年法律第70号）の施行に伴い、「機能性表示食品」制度が新たに創設され、事業者の責任において、科学的根拠に基づき、特定の保健の目的が期待できる旨の表示が食品にできるようになった。これは特定保健用食品のような国の許可を要するものではなく、販売前に安全性および機能性の根拠に関する情報等を盛り込んだ書類を作成し、消費者庁へ届け出るという届出制である。届出制と聞くと、審査が伴う許可制ほどのハードルがないように思えるかもしれないが、実際は、消費者庁が形式上の確認はもとより関連省庁の意向を含めて納得できる届出内容

になっているまで受付完了とすることはない。特に免疫はこのハードルが高く、食品企業が非常に苦慮していた。

1.3 免疫の機能性表示食品の届出

2020年8月、日本で最初の「免疫」を標榜した機能性表示食品の届出が公表された。その2年後に、新たに2成分が公表された。3成分はいずれも細菌（乳酸菌、酢酸菌）が有効成分で、免疫を活性化する作用機序は、樹状細胞の一種であるプラズマサイトイド樹状細胞（plasmacytoid dendritic cell; 以下pDC）に作用するというものであった。そのような状況において、2025年1月29日に、当社の金のユーグレナ（ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロン）で、免疫の機能性表示食品の届出の受付が完了となった。機能性表示食品制度は、2015年の施行当初から特定保健用食品（トクホ）では許可が難しいとされてきた「免疫機能」に期待が寄せられてきたが、制度が10年経過して免疫で届出が受付られた成分は、2025年6月現在で6成分であり、まだまだ多いとはいえない状況である。なかなか届出の受付が完了されず公表に至らなかった背景には、免疫だけは機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（現在は手引き）の中に表現できない例として、「限られた免疫指標のデータを用いて身体全体の免疫に関する機能があると誤解を招く表現」⁴⁾と明示されてきたからである。これだけでは、企業の担当者も対応していくことが難しいこともあり、日本抗加齢協会が2021年9月に公表した「免疫関係の機能性表示の科学的根拠に関する考え方について」の中で、免疫指標は複数動いていることが望ましい、それら指標が免疫全体を調整することを科学的に説明できることが重要、自然免疫・獲得免疫双方を調整していることが望ましい、免疫指標と体調の変化を同じ臨床試験で評価することが望ましい、など具体的に示された⁵⁾。これらの情報を基に我々は、2022年1~4月にかけて免疫のヒト試験を実施した。他社の免疫のヒト試験では、消費者庁の受付実績のあるpDCとその下流の免疫指標に絞った試験がよく見られたが、当社は、免疫の専門家の先生方ともよく協議して、免疫細胞やサイトカインを網羅的に測定する方法を採用した。これにより、金のユーグレナを継続摂取することで、どのような免疫細胞、サイトカインが変動するのかということが明確にわかった。得られた結果を論文化し⁶⁾、論文掲載後、2023年10月に臨床試験のパターンで消費者庁へ届出を行った。その後、消費者庁からの指摘事項に対する対応のやりとりを数回繰り返し、2025年1月末に「本



図1 ミカレアのパラミロン（商品）

品は、ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロン（ β -1, 3-グルカンとして）を含むので、日常生活の一時的な精神的・身体的疲労感を軽減する機能があります。また、免疫細胞（単球、ナイーブT細胞）の働きを助け健康な中高年の方の免疫機能の維持に役立つ機能があります。」という届出表示で届出の受付完了に至った（届出番号：J814）。2025年6月現在で臨床試験での届出実績は本届出のみである。これは、表示として「製品に含まれる機能性関与成分に機能が報告されている」ではなく、「製品に機能がある」とできるのは、本届出のみであることを意味する。次の章では、金のユーグレナのヒト試験の具体的な結果およびその作用機序について紹介する。

2. 金のユーグレナの免疫機能維持

2.1 免疫機能維持のヒト試験結果

冒頭に述べたようにパラミロンは、粒子構造をとった β -1, 3-グルカンである。 β -1, 3-グルカンには、生体内に Dectin-1というパターン認識受容体が存在し、Dectin-1は免疫調節に関与していることが知られている。パターン認識受容体とは、特定の構造に結合することで病原体や異物の侵入を検知し、自然免疫と呼ばれる非特異的な免疫反応を活性化させるセンサーである。実は、 β -1, 3-グルカンはカビなどの真菌類の細胞壁の主要成分であることから、特徴的な分子パターンとして生体内で認識され、免疫系を活性化させることが報告されている。

これまでに我々は、ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロンが Dectin-1と直接結合するリガンドであることを示唆しており⁷⁾、細胞実験において

も Dectin-1を介して起こると報告されている免疫応答を引き起こすことを確認していた。よって、ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロンには、ヒトにおいて十分に免疫機能を調節し、体調の維持に働くことが期待できると考えられた。そこで、免疫機能維持の機能性表示食品化を見据え、ヒト試験により、金のユーグレナの摂取が実際にヒトの体調を維持できるのか、またその時、生体内においてどのような影響を与えているのかを検証した。

試験デザインは、厳密な試験方法であるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とした。被験者は健康な50歳以上65歳未満の男女24名で、金のユーグレナ（パラミロン350mg）または金のユーグレナを含まないプラセボを12週間毎日摂取した。試験期間中は、体調を評価するアンケートとして健康状態および風邪様の自覚症状について毎日記録を取得した。また、摂取前後の検査日において血液を採取し、マスサイトメトリーを用いた多項目測定とバイオインフォマティクス解析による免疫細胞プロファイリングや定量プロテオミクスを活用した多種類の血中サイトカイン濃度の測定などを実施することで、免疫マーカーの網羅的な解析を行った。

2.1.1 体調に関する自覚症状の評価

体調に関する自覚症状の評価では、金のユーグレナ群はプラセボ群と比較して、健康状態が良いと回答した日の累積日数が有意に多かった（図2（a））。また、全身や特定の部位に関する自覚症状（寒気・悪寒、熱っぽさ、頭痛、咳、喉の痛み）において、金のユーグレナ摂取群の自覚した有症日数がプラセボ群と比較して少なかった（図2（b））。これらの

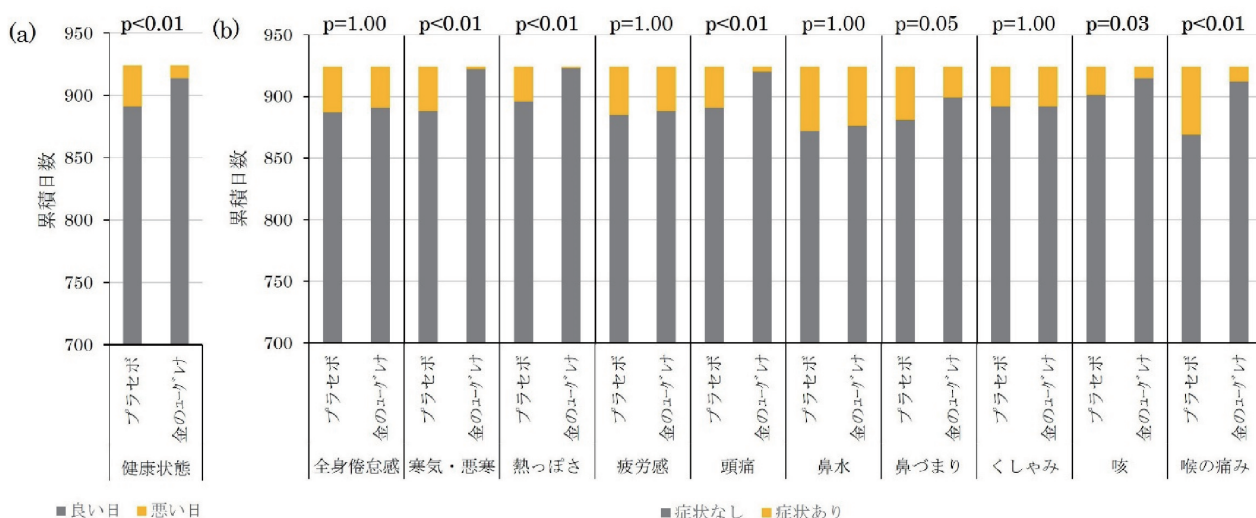


図2 体調のアンケート結果

(a) 健康状態, (b) 風邪様症状 p < 0.05を統計学的に有意とし群間の差を評価した引用文献⁶⁾より引用・改変

結果から、金のユーグレナ摂取が自覚症状の有症日数を抑え、健康状態を良好に維持したと考えられる。

2.1.2 血中免疫マーカーの網羅的解析

血中サイトカインについては、45種類と多数のサイトカインの定量を行った。測定濃度の倍率変化を比較したところ、金のユーグレナ群においてIL-17AやCSF2などのサイトカインの分泌が促進されていた。さらに、有意に変動したサイトカイン群を用いたKEGGおよびReactome Pathway解析により、変動した経路を特定したところ、Th17細胞の分化やIL-17の分泌などの経路の変動が確認された。Th17細胞の活性化やCSF2の分泌促進などはDectin-1の下流で起こる反応として知られており、これらの結果はDectin-1を介した作用を捉えている可能性が考えられた。

続いて、免疫細胞プロファイリングでは、多種類の免疫細胞の割合について解析を実施したが、大きく変動した細胞集団は確認されなかった。しかし、大きな変動がなかったということは、逆に食品として安全であることを示していると考えている。一方で、詳細を確認するとT細胞や単球の一部のサブセットで変動が確認されたことから、単球やT細胞の質的な評価、つまり細胞としての活性状態を評価・解析した結果に注目した。

単球は、自然免疫に働く細胞であり、病原体や異物を飲み込んで破壊したり、破壊した断片をT細胞に受け渡すことで獲得免疫と呼ばれる異物特異的な免疫反応を開始したりする免疫の第一線での防御を担っている細胞である。フローサイトメトリーを用いて単球の活性状態を表すマーカーであるCD80という分子を測定した結果、金のユーグレナ群はプラセボ群と比較して有意に高値を維持していた(図3)。このことから、金のユーグレナの摂取は単球の活性状態を高く維持したと考えられた。

続いて注目したT細胞についてであるが、T細胞は単球などの抗原提示細胞から異物を受け取り活性化することで、異物特異的な生体防御に働く獲得免疫の中心となる細胞である。CD4陽性T細胞はヘルパーT細胞、CD8陽性T細胞はキラーT細胞と呼ばれる細胞に分化・活性化する。その中でも、特に病原体などの異物にこれまで出会ったことがなく、様々な異物に対して応答することが可能なナイーブT細胞に着目した結果をご紹介します。マスサイトメトリーを用いてCD4陽性ナイーブT細胞、またはCD8陽性ナイーブT細胞の活性状態を表すCD28、CD38という分子の発現量を測定したところ、金のユーグレナ群はいずれの細胞においてもプラセ

ボ群と比較して両分子の発現が高まっていた(図4)。このことから、金のユーグレナの摂取は、CD4陽性ナイーブT細胞およびCD8陽性ナイーブT細胞を活性状態にしていると考えられた。

2.2 免疫機能維持の作用機序

以上のヒト試験の結果から、まず、金のユーグレナの摂取は、風邪様症状を自覚した累積日数を抑え、健康状態を良好に維持したと考えられる。つまり、金のユーグレナの摂取には免疫機能を維持する効果があると考えられる。では、その時に生体内で起きている現象について、以下に考察したい。

まず、サイトカインの結果から、Th17細胞の分化やCSF2の分泌促進が起こっており、これらはEOD-1株由来パラミロンによるDectin-1を介した結果を示している可能性が考えられる。続いて、金の

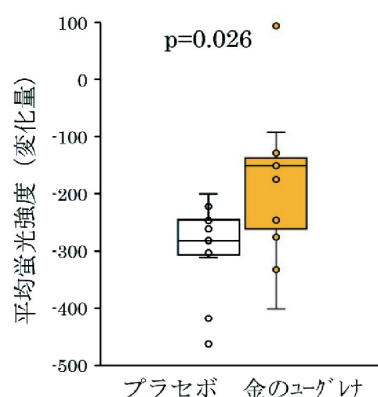


図3 単球におけるCD80の平均蛍光強度の比較
 $p < 0.05$ を統計学的に有意とし群間の差を評価した
引用文献⁶⁾より引用・改変

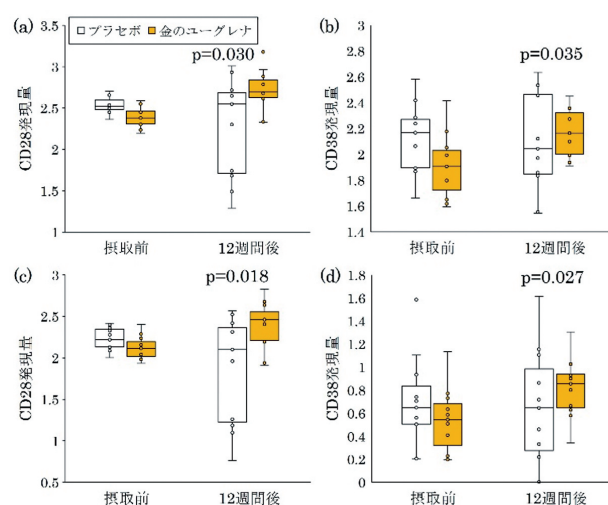


図4 ナイーブT細胞における表面抗原の発現量の比較
CD4陽性ナイーブT細胞における(a)CD28および(b)CD38の発現量の比較
CD8陽性ナイーブT細胞における(c)CD28および(d)CD38の発現量の比較
 $p < 0.05$ を統計学的に有意とし群間の差を評価した
引用文献⁶⁾より引用・改変

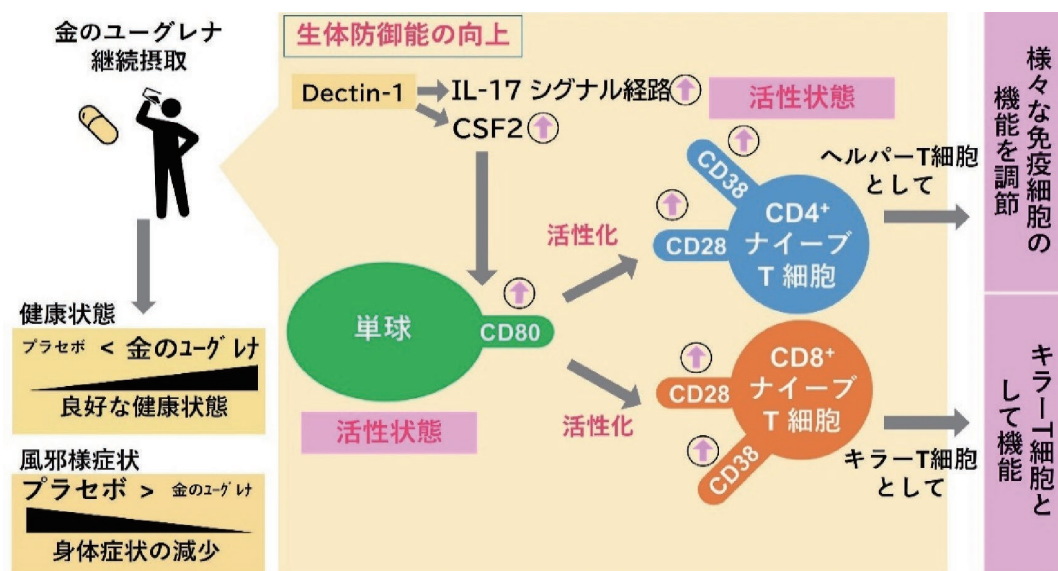


図5 金のユーグレナ摂取による免疫機能への影響
引用文献⁶⁾より引用・改変

ユーグレナの摂取は単球の活性状態を高く維持しており、既報の文献から CSF2 の分泌促進が関与している可能性が考えられる。続いて、CD4 陽性ナイーブ T 細胞および CD8 陽性ナイーブ T 細胞が活性状態になっていた。発現の高値が確認された単球の CD80 と T 細胞の CD28 は共刺激分子と呼ばれ、互いが結合することで抗原提示による T 細胞の活性化に必要なシグナルが T 細胞に供与される。また、活性状態にある単球は、T 細胞を活性化することが知られていることから、この結果は高い活性状態の単球による活性化の刺激を受け、ナイーブ T 細胞が活性状態となったことを示していると考えられる。そして、活性化の刺激を受けた CD4 陽性ナイーブ T 細胞はヘルパー T 細胞となり、マクロファージや好中球、ナチュラルキラー細胞、B 細胞など様々な自然免疫、獲得免疫に働く細胞の機能を調節すると考えられる。また CD8 陽性ナイーブ T 細胞は、キラー T 細胞として生体防御に働くと考えられる。実際に、別の試験において金のユーグレナの摂取により、ヘルパー T 細胞の下流で起こりうる分泌型 IgA の分泌が促進されることも確認されている⁸⁾。以上のように、金のユーグレナの摂取は、ヒトにおいても Dectin-1 を介して作用している可能性があり、さらに単球を起点とし、ナイーブ T 細胞を介して、T 細胞以降の様々な免疫細胞の機能を調節するポテンシャルを高めていると考えられる (図5)。

むすび

今回、新規事業として食品事業に取り組んだ当社が、他の食品企業とは異なる手法で、「免疫」機能

を訴求できる商品の開発に成功し、世に出すことができたのは大きな業績である。当社の免疫の届出が公表されたあと、多くの方々から驚きの声や、免疫の届出をあきらめかけていた企業の方からは勇気もらったなどの声をいただき、反響は大きかった。加えて、色々な学会で講演をさせていただける機会も増えて、まだまだ金のユーグレナのことを知らないアカデミアの方や、企業の研究・開発系の方、さらには健康意識の高い最終消費者の方々へのよい啓発となっている。2025年4月、法令化等により機能性表示食品制度は新たな転換期を迎えている。今後はこの制度を活用していくうえで、事業者には有効性、安全性などに関して、さらなる質の向上および責任が求められていく。金のユーグレナの免疫研究に関しても、今後も各大学との連携を引き続き継続して、基礎的知見を集積し、利用していただく方々にとってよりよいものにしていくとともに、次の新たな知見への発掘にも繋げていきたい。

最後に、免疫の研究や機能性表示食品の届出に際して多大なるご助言・ご協力をいただいた東京薬科大学 大野尚仁先生 (現在 名誉教授)、京都府立医科大学 内藤裕二先生、東京薬科大学 安達禎之先生、菅野峻史先生、女子栄養大学 石橋健一先生、東京大学 新藏礼子先生、城西大学 和田政裕先生、株式会社エム・エイチ・ビー 細山浩氏、株式会社アイメック RD 比良義忠氏、三浦徳氏に深謝いたします。

【参考文献】

1) パラミロン EOD-1健康ラボ <https://eod1-paramylon.com/>

- 2) <https://www.kobelco-eco.co.jp/topics/news/2020/20210316.html>
- 3) <https://www.kobelco-eco.co.jp/topics/news/2024/20250203.html>
- 4) 機能性表示食品の届出等に関する手引き（令和7年3月25日）https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/notice/assets/food_labeling_cms205_250415_02.pdf
- 5) <https://www.ko-karei.com/wp/wp-content/uploads/2021/09/2021%E5%B9%B4%E6%9C%88%E6%97%A5%E5%85%AC%E8%A1%A8%E5%85%8D%E7%96%AB%E9%96%A2%E4%BF%82%E3%81%AE%E6%A9%9F%E8%83%BD%E6%80%A7%E8%A1%A8%E7%A4%BA%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3%81%A6%E5%85%AC%E8%A1%A8%E7%94%A8%EF%BC%89.pdf>
- 6) Kawano T. ほか：Journal of Functional Foods, 109 (2023), 105804.
- 7) Ishibashi K. ほか：Biological Pharmaceutical Bulletin, 45, 9 (2022), p1394-7
- 8) Ishibashi K. ほか：Nutrients, 11, 5 (2018), 11051144

[免疫関連の用語解説]

- ・ プラズマサイトイド樹状細胞
免疫の司令塔の一つとして知られている免疫細胞。一部の乳酸菌により活性化されることが知られており、近年、免疫機能の維持を訴求するうえで注目されている。
- ・ サイトカイン
主に免疫細胞から分泌されるたんぱく質で、細胞間の情報伝達を担う物質の総称。細胞の増殖など様々な生理作用を引き起こす。IL-17A は感染防御、CSF2は免疫細胞の分化などに関与することが知られている。
- ・ 自然免疫
生まれつき体に備わっている免疫の仕組み。病原体などの異物が体内に侵入したとき、いち早く反応して排除する。
- ・ 獲得免疫
一度感染した病原体などの異物の断片（抗原）を記憶し、同じ異物が体内に侵入したときにより迅速かつ効果的に排除する異物特異的な仕組み。
- ・ 単球
白血球の一種で、自然免疫に働く。病原体や異物を飲み込んで破壊したり、破壊した断片をT細胞に受け渡すことで獲得免疫と呼ばれる異物特異的な免疫反応を開始したりする免疫の第一線での防御を担う細胞である。
- ・ ナイーブT細胞
抗原（異物）に遭遇したことの無いT細胞のこと。T細胞はリンパ球の一種で、体内の異物を認識して活性化。活性化によりCD4陽性T細胞（CD4を高発現する）はヘルパーT細胞、CD8陽性T細胞（CD8を高発現する）はキラーT細胞となる。
- ・ ヘルパーT細胞
他の様々な免疫細胞の機能を調節する細胞。幅広い免疫の司令塔のような役割を担う。
- ・ Th17細胞
ヘルパーT細胞の一種で、真菌や細菌の排除などに働く細胞。IL-17Aなどのサイトカインを分泌する。
- ・ キラーT細胞
ウイルス感染などにより抗原提示された抗原を持つ細胞を直接攻撃し、破壊する細胞。
- ・ 抗原提示
単球などの免疫細胞が体内に侵入した病原体などの異物を飲み込んで分解し、その断片を細胞表面に提示する現象。これをT細胞などが認識することで情報伝達が行われ、活性化された細胞による異物を認識した特異的な攻撃が可能となる。