

## Potentiating effects of high-molecular weight fucoidan-agaricus mix (CUA) feeding on tumor vaccination

Yoshiyuki Miyazaki<sup>1, 2</sup>, Yuri Iwaihara<sup>1, 2</sup>, Masaji Nakamizo<sup>3</sup>, Shugo Takeuchi<sup>4</sup>, Hideaki Takeuchi<sup>5</sup>, Daisuke Tachikawa<sup>2, 6</sup>.

1. Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka, Japan
2. R&D, NPO Research Institute of Fucoidan, Fukuoka, Japan
3. Product Development, Ventuno Co., LTD., Fukuoka, Japan
4. Product Development, KAISOU-SAIENSUNOKAI Co., LTD., Tokyo, Japan
5. Product Development, KAMERYCAH INC., CA, United States
6. Surgery, Wakamiya Hospital, Oita, Japan

Fucoidan is a series of sulfated polysaccharides derived from brown algae that mainly consist of L-fucose. Various biological activities of fucoidan such as anti-cancer and immune modulatory effects were reported, and our investigation with animal experiments and human trials demonstrated fucoidan from *Cladosiphon okamuranus* and *Undaria pinnatifida* effectively augmented anti-tumor immunity in combination with *Agaricus blazei* mycelium extract. In this study, we evaluated dietary effects of the two types of high-molecular weight fucoidans and the agaricus extract mix (CUA) on achievement of effective tumor vaccination with a tumor antigen gp70 expressed on colon-26 tumor cell line. Balb/c mice were immunized with 0.05 mg gp70 peptide emulsified in complete Freund's adjuvant and intake 1% CUA containing AIN93G diet for 4 weeks. This procedure totally enhanced systemic immune function because splenocytes from the vaccinated mice extensively proliferate in response to concanavalin A-stimulation. The NK cell activity and gp70 peptide-stimulated IFN-gamma production in splenocytes from the vaccinated mice were tended to augment by the CUA feeding. On the other hands, the CUA feeding potentiated the killing activity to colon-26 carcinoma of draining lymph node (LN) cells from the vaccinated mice in association with increase of gp70-specific CD8-positive T cell population. Furthermore, the expressions of MHC class II molecule (I-A/I-E) on CD11c-positive and F4/80-positive populations of LN cells from the vaccinated mice were elevated by the intake of CUA. These results suggested that the CUA feeding potentially support effective induction of anti-tumor immune function by vaccination with tumor antigen peptides.

《日本語訳》

タイトル：

高分子量フコイダン-アガリクス Mix (CUA) 摂取による腫瘍ワクチン増強効果

要旨：

フコイダンは、主に L-フコースから成る褐藻由来の硫酸化多糖類です。フコイダンは、抗がん作用や免疫調節作用などの様々な生理活性を有することが報告されており、私達は、腫瘍を移植したがんモデルマウスや健常人に対する試験を通して、オキナワモズク (*Cladosiphon okamuranus*) 由来高分子フコイダン、メカブ (*Undaria pinnatifida*) 由来高分子フコイダンおよびアガリクス (*Agaricus blazei*) 菌糸体エキス末を併用したフコイダンミックス (高分子 CUA フコイダン) を経口投与することで、抗腫瘍免疫を効果的に増強し得ることを示してきました。本研究では、大腸がん細胞株 Colon-26 に発現する腫瘍抗原 gp70 を用いた抗腫瘍ワクチン効果の増強における高分子 CUA フコイダン (以下、CUA と記載) 摂取の有用性を検証しました。試験で用いた Balb/c マウスは、免疫増強剤である完全フロイトアジュバントと混合した 0.05 mg の gp70 ペプチドで免疫し、1% CUA 含有 AIN93G 餌を 4 週間与えました。ワクチンを投与したマウスから単離した脾臓細胞においてコンカナバリン A 刺激に対する増殖応答が亢進したことから、本ワクチン法によって全身性免疫機能が増強されたことが確認されました。また、ワクチン投与したマウス由来の脾臓細胞における NK 細胞活性および gp70 ペプチド刺激下での IFN-gamma 産生が CUA 摂食によって向上する傾向がみられました。一方、ワクチン投与したマウスのリンパ節 (LN) 細胞における colon-26 大腸がん細胞に対する細胞傷害活性が CUA 摂食によって増強され、同 LN 細胞において gp70 特異的 CD8 陽性 T 細胞集団の増加も観察されました。さらに、抗原提示分子である MHC class II (I-A/I-E) を発現する CD11c 陽性 (樹状細胞) および F4/80 陽性 (マクロファージ) 細胞の割合が、CUA を摂取したマウスの LN 細胞において増加しました。これらの結果から、CUA 摂取が、腫瘍抗原ペプチドを用いたワクチンによる抗腫瘍免疫の誘導において効果的に働くことが期待されました。