

The induction of macrophage activation by a sulfated polysaccharide fucoidan

Yoshiyuki Miyazaki^{1, 2}, Yuri Iwaihara^{1, 2}, Masaji Nakamizo³, Shugo Takeuchi⁴,
Hideaki Takeuchi⁵, Daisuke Tachikawa^{2, 6}.

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 bioactive sulfated polysaccharides derived from brown seaweeds. Previously, we revealed that fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* and *Undaria pinnatifida* effectively augmented anti-tumor immunity in combination with *Agaricus blazei* mycelia extract. This result implied that there is relevance in signaling pathways stimulated by fucoidan and β -glucan. In this study, we evaluated the capacity of *C. okamuranus*-derived fucoidan to activate murine macrophage-like cell line RAW264, and the functional relationship with zymosan, a *Saccharomyces cerevisiae*-derived β -glucan. The production of nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) at 24 hr after the stimulation was significantly enhanced by fucoidan, and they were also augmented by zymosan in a dose-dependent manner. The maximum augmentation was observed in combinational stimulation with 10 μ g/mL fucoidan and 500 ng/mL zymosan. The results suggested that fucoidan and zymosan had an additive effect to reinforce macrophage function. Then, NO and TNF- α production were measured in methyl- β -cyclodextrin (M β CD)-pretreated RAW264 cells. M β CD is known to disrupt lipid raft by pull up cholesterol from cell membrane. As the result, the additive effect of fucoidan and zymosan was diminished by the pretreatment with M β CD. Furthermore, fucoidan stimulated NO and TNF- α production of RAW264 cells even in the presence of phagocytosis inhibitor. From these results, it was appeared that fucoidan and zymosan interacted with signaling molecules associated with lipid raft microdomains on plasma membrane.

《日本語訳》

タイトル：

硫酸化多糖フコイダンによるマクロファージ活性化の誘導

要旨：

フコイダンは、褐藻類に由来する一連の生理活性硫酸化多糖類です。私達は以前の研究において、*Cladosiphon okamuranus* (オキナワモズク) および *Undaria pinnatifida* (メカブ) 由来のフコイダンが、*Agaricus blazei* (アガリクス) 菌糸体エキス末との組合せにおいて、抗腫瘍免疫を効果的に増強することを明らかにしました。この結果は、フコイダンと β -グルカンによって活性化されるシグナル伝達系路の間に相互関係があることを意味しています。本研究において私達は、オキナワモズク由来フコイダンがマウスマクロファージ様細胞株 RAW264 の活性化を誘導する作用ならびに *Saccharomyces cerevisiae* (サッカロミセス酵母)由来の β -グルカンであるザイモザンとの機能的な関連性について評価検討を行いました。各刺激から 24 時間後の一酸化窒素 (NO) および腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 産生は、フコイダンによって顕著に増加し、ザイモザンもまた用量依存的な増強効果を示しました。そして最大の増強効果は、10 μ g/mL のフコイダンと 500 ng/mL のザイモザンを併用した際に観察されました。これらの結果から、フコイダンとザイモザンがマクロファージの機能を高める相加的作用を有することが示唆されました。続いて、メチル- β -シクロデキストリン (M β CD) で前処理した RAW264 細胞における NO および TNF- α 産生を測定しました。M β CD は、コレステロールを細胞膜から引き抜くことで脂質ラフトを破壊することが知られています。実験の結果、フコイダンとザイモザンの相加効果は、M β CD 前処理によって減弱しました。さらに、フコイダンは、貪食阻害剤存在下においてさえも、NO および TNF- α 産生を増強しました。これらの結果から、フコイダンとザイモザンは、細胞形質膜上に存在する脂質ラフト微小構造体に会合するシグナル伝達分子と相互作用するものと推察されました。