

## Immune enhancing effects of fucoidan-agaricus mix under treatment of an immunosuppressive anti-cancer agent

Yoshiyuki Miyazaki<sup>1, 2</sup>, Masaji Nakamizo<sup>3</sup>, Tetsuya Shibasaki<sup>3</sup>, Tomomi Kirino<sup>3</sup>, Kazuhiro Kawahara<sup>4</sup>, Hideaki Takeuchi<sup>5</sup>, Hirofumi Tachibana<sup>2</sup>, Koji Yamada<sup>2</sup>, Daisuke Tachikawa<sup>1, 6</sup>.

1. R&D, NPO Research Institute of Fucoidan. Fukuoka, Japan.
2. Faculty of Agriculture, Kyushu University, 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. Fucoidan have various biological activities, and our investigation with experimental animal models and a healthy human trial demonstrated fucoidan from *Cladosiphon okamuranus* and *Undaria pinnatifida* effectively augmented anti-tumor immunity in combination with agaricus mycelium extract. In this context, we have reported that feeding of the fucoidan-agaricus mix (FAM) protected mice from immunosuppressive effect of 5-fluorouracil (5-FU). In current study, we confirmed dose-dependent immunoprotective effects of the dietary FAM (at 20 and 40 mg/day) by observing recovery in spleen weight, NK cell activity and IFN- $\gamma$  production in 5-FU-treated mice. Furthermore, we investigated *in vitro* effects of FAM against 5-FU on growth and function of primary cultured immune-related cells. As the results with thioglycollate-induced peritoneal exudates cells (PEC), 5-FU dose-dependently suppressed the growth whereas FAM exerted no effects. However, production of cytokines such as IL-12p40 and TNF- $\alpha$  in PEC were stimulated by FAM treatment even in the presence of 5-FU. In the case of bone marrow derived cells differentiated with GM-CSF and M-CSF, FAM markedly enhanced the growth and IL-12 production of these cells. From these results, it was suggested that FAM contributed to amelioration of decline in anti-tumor immune function by 5-FU treatment through activation of innate immune cells.

《日本語訳》

**タイトル：**

抗がん剤副作用による免疫抑制に対するフコイダンミックスの免疫保護効果

**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。フコイダンは様々な生理活性を有しており、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、オキナワモズクフコイダン、メカブフコイダンおよびアガリクスエキス末を併用したフコイダンミックス (Fucoidan-Agaricus Mix, FAM) 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。また、免疫抑制をもたらす抗がん剤 5-フルオロウラシル (5-FU) の副作用が FAM を摂取することで緩和されることを、マウスを使った研究により明らかにし、昨年の学会で報告しました。一方、今回の研究では、5-FU を投与したマウスに、1 日あたり 20 および 40 mg の FAM を含む餌を与え、その用量依存的効果を検討しました。その結果、免疫細胞が集まる臓器である脾臓の重量、がん細胞の殺傷に働く NK 細胞の活性および抗腫瘍免疫の増強に働くサイトカインであるインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) の産生など、5-FU の副作用によって低下するそれら免疫機能が、FAM 摂取量に比例するかたちで回復することが示されました。さらに、FAM の免疫保護作用を細胞レベルで検証するために、培養実験を行いました。自然免疫を構成する樹状細胞およびマクロファージから分泌されるインターロイキン-12 (IL-12) や腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などの免疫促進型サイトカインは、抗腫瘍免疫の活性化や腫瘍の殺傷に働きます。そこで、マウス腹腔から採取したマクロファージ様細胞 (PEC) による IL-12 および TNF- $\alpha$  の産生量を測定したところ、5-FU 存在下においても、FAM を処理することで増加することが明らかとなりました。また、GM-CSF および M-CSF 存在下で培養することで自然免疫系細胞に分化成熟させたマウス骨髄細胞の増殖および IL-12 産生についても、5-FU 存在下での FAM 処理による顕著な増強が観察されました。以上の結果から、FAM は、自然免疫系細胞の活性化を通して、抗がん剤 5-FU の副作用による抗腫瘍免疫機能の低下を緩和することが示唆されました。