

**Elucidation of regulatory mechanisms in the activation of dendritic cells by combined stimuli with PRR ligands and sulfated polysaccharide fucoidan**

Yoshiyuki Miyazaki<sup>1, 2</sup>, Toshiya Satoyama<sup>1</sup>, Hayato Nakano<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-science no kai Co., LTD., Tokyo, Japan
5. Product Development, Kamerycah Inc., CA, United States
6. Surgery, Wakamiya Hospital, Oita, Japan

Fucoidan, a series of natural high-molecular weight sulfated polysaccharides derived from brown algae, has been reported to have various physiological effects such as antitumor, antiviral, and immunomodulatory activities. In a previous study, we demonstrated that fucoidan from *Cladosiphon okamuranus* (Okinawamozuku) was effectively activate murine macrophage-like cell line RAW264 in synergistic action with dectin-1-stimulating beta-glucan from *Saccharomyces cerevisiae*. In this study, we further examined their synergistic mode of action of Okinawamozuku-derived fucoidan in cooperate with pathogen stimulation in terms of dendritic cell activation. After myeloid dendritic cells (mDC) and plasmacytoid dendritic cells (pDC) were differentiated by culturing bone marrow cells isolated from C57BL/6J mice with Flt3 ligand, cytokine production upon stimulation with fucoidan and various pathogen components (pattern recognition receptor, PRR ligands) was measured. As the results, fucoidan alone enhanced the production of interferon (IFN)-gamma by the Flt3-L-induced mixed BMDCs, and besides, fucoidan synergistically augmented IFN-gamma production with Pam3CSK4 (bacterial TLR1/TLR2 ligand) or Poly(I:C)/LyoVec (viral RIG-I ligand). On the other hand, their IFN-alpha productions were reinforced with Poly(I:C) (viral TLR3 ligand), ODN1585 (viral TLR9 ligand) and Poly(I:C)/LyoVec, although no synergic enhancement by fucoidan was observed. These results suggested that fucoidan was extremely effective in activating dendritic cells, which play a central role in the regulation of immune function to eliminate infectious pathogens.

Submission Topic Category: Innate Immune Responses and Host Defense: Molecular Mechanisms

《日本語訳》

タイトル：

硫酸化多糖類フコイダンと病原体複合刺激による樹状細胞の活性化における制御機構の解明

宮崎義之<sup>1,2</sup>，里山俊哉<sup>1</sup>，中野勇人<sup>3</sup>，竹内秀吾<sup>4</sup>，竹内秀晃<sup>5</sup>，立川大介<sup>2,6</sup>

(<sup>1</sup>九州大学農学研究院，<sup>2</sup>NPO フコイダン研究所，<sup>3</sup>(株)ヴェントゥーノ，

<sup>4</sup>(株)海藻サイエンスの会，<sup>5</sup>Kamerycah Inc.，<sup>6</sup>(医法)若宮病院)

要旨：

褐藻類由来の天然硫酸化多糖類であるフコイダンは、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、免疫調節作用など様々な生理作用が報告されています。先の研究で我々は、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 の活性化において *Cladosiphon okamuranus* (オキナワモズク) 由来フコイダンと *Saccharomyces cerevisiae* 由来β-グルカン (デクチン-1 刺激分子) が相乗的に働くことを明らかにしてきました。本研究では、フコイダンの更なる機能性を明らかにするため、オキナワモズク由来フコイダンの樹状細胞活性化作用および病原体刺激との相乗作用を検証しました。C57BL/6J マウスから単離した骨髄細胞を Flt3 リガンド存在下で培養することで骨髄系樹状細胞 (myeloid dendritic cells, mDC) および形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDC) を分化誘導した後、フコイダンおよび各種病原体成分 (パターン認識受容体 PRR リガンド) 刺激に伴うサイトカイン産生を測定しました。

その結果、Flt3 リガンド分化誘導マウス骨髄樹状細胞による interferon (IFN)-gamma の産生に対してフコイダン単独で増強され、加えて、フコイダンと Pam3CSK4 (細菌リポペプチド、TLR1/TLR2 リガンド) および Poly (I:C) / LyoVec (ウイルス 2 本鎖 RNA / 陽性リン脂質、RIG-I リガンド) の共刺激下で相乗的な IFN-gamma 産生の促進が観察されました。一方、フコイダンによる増強効果は認められなかったものの、IFN-alpha 産生については、Poly (I:C) (ウイルス 2 本鎖 RNA、TLR3 リガンド)、ODN1585 (ウイルス DNA、TLR9 リガンド)、Poly (I:C) / LyoVec 存在下で増強されました。

これらの結果は、フコイダンが感染性病原微生物の排除に働く免疫機能制御において中心的な役割を担う樹状細胞の活性化に極めて有効であることを示唆しています。

演題登録カテゴリ：自然免疫応答と宿主生体防御 (分子制御機構)