

## Regulatory mechanism of fucoidan-mix AG in intestinal mucosal immune cells

Yoshiyuki Miyazaki<sup>1, 2</sup>, Juneha Bak<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 is a series of natural sulfated polysaccharides contained in brown sea algae, and their beneficial physiological activities such as anti-tumor, anti-virus and immune regulatory effects have been reported. In previous studies, we proved that fucoidans derived from *Cladosiphon okamuranus* (*C. okamuranus*) and *Undaria pinnatifida* effectively improved anti-tumor immunity and tumor vaccine efficiency in combination with an *Agaricus blazei* mycelium extract. It is thought that the fucoidan-agaricus mix (named fucoidan-mix AG) stimulate innate immune cells to activate intestinal and mucosal immune reaction, but actual target immune tissues and cells by fucoidan have not been evidenced yet. In this study, we investigated action mechanisms of fucoidan in regulation of mucosal immune activities. At first, immune cells were isolated from Peyer's patches, mesenteric lymph node (MLN) and intestinal epithelia of Balb/c mice, then stained with fluorophore-labeled fucoidan. As the results, it was revealed that fucoidan directly interact with lymphocytes besides dendritic cells and macrophages existing in these intestinal immune tissues. Furthermore, immune cells from Payer's patches and MLN stimulated with fucoidan from *C. okamuranus* and fucoidan-mix AG produced more TNF- $\alpha$ , IL-12 and Th1 cytokine IFN- $\gamma$ . The production of an immunosuppressive cytokine IL-10 also was augmented in the fucoidan-treated immune cells, which suggesting that fucoidan balanced immune system to prevent occurrence of excessive reaction. In addition, it was newly proved that fucoidan directly stimulated T lymphocytes to induce enhanced IFN- $\gamma$  production.

⇒(日本語訳は次頁)

《日本語訳》

タイトル：

フコイダン-ミックス AG による腸管免疫細胞の活性制御における作用機序

宮崎義之<sup>1,2</sup>, 朴俊夏<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：

フコイダンは、海藻由来の天然硫酸化多糖であり、抗がん作用、抗ウイルス作用ならびに免疫調節作用などの様々な生理活性を有しています。これまでに我々は、フコイダン-ミックス AG を用いたマウス摂食試験を実施し、フコイダン-ミックス AG が Th1 応答の亢進を伴う抗腫瘍作用や抗腫瘍ワクチンに対する増強効果を発揮することを明らかにしてきました。フコイダンは、マクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞を活性化することで、腸管および粘膜免疫系の活性化に寄与するものと考えられていますが、フコイダンが作用する免疫組織および免疫細胞の詳細は不明な点が多く残されています。そこで本研究では、粘膜免疫の活性制御におけるフコイダンの作用機序の解明に取り組みました。

はじめに、マウス腸管からパイエル板、腸間膜リンパ節および腸管上皮細胞間リンパ球を回収し、蛍光標識フコイダンによる染色試験を行った結果、フコイダンが各リンパ組織に存在する樹状細胞やマクロファージ加えてリンパ球と相互作用することが示されました。また、オキナワモズクフコイダンおよびフコイダン-ミックス AG で処理したパイエル板および腸間膜リンパ節由来の免疫細胞では、TNF $\alpha$ および IL-12 産生が亢進すると共に、Th1 型免疫応答を示す IFN $\gamma$ 産生の顕著な増強が観察されました。その一方で、抑制型サイトカインである IL-10 産生も促進されており、過剰な免疫応答が生じないようにバランスが保たれているものと推察されました。更に、フコイダンは T リンパ球に直接的に作用することで、IFN $\gamma$ 産生の亢進に働く可能性が新たに示されました。