

## Amelioration of inflammatory innate immune responses by a high-molecular weight 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, constitute viscous components of brown seaweeds is a kind of bioactive sulfated polysaccharides. Some studies revealed that fucoidan exert physiological functions such as anti-tumor, anti-virus and immuno-stimulatory effects. In this context, we demonstrated that fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* (Okinawa-mozuku) potently reinforced activities of a murine macrophage-like cell line RAW264 in cooperation with Zymosan, a *Saccharomyces cerevisiae*-derived beta-glucan. In contrast, several reports suggested that fucoidan suppressed secretion of inflammatory mediators by RAW264 cells stimulated with LPS. To obtain more detailed knowledge on the conflicting physiological action, we investigated in this study the capability of fucoidan to regulate the excessive activation of RAW264 cells stimulated with various pathogenic components. In in vitro experiments, RAW264 cells were pre-stimulated with the appropriate concentration of ligand for TLRs for 20 min, followed by the addition of fucoidan from *Undaria pinnatifida* (Mekabu). As a result, a significant and dose-dependent augmentation of nitric oxide (NO) production was observed in RAW264 cells cultured in the presence of fucoidan alone. On the other hand, NO production in RAW264 cells upon stimulation with each ligand for TLR1/2, 2, 4, 2/6 and 7 was dose-dependently inhibited by fucoidan treatment, while no inhibitory effects of fucoidan on the augmented NO production were observed under TLR3, 5 or 9 ligand stimulation. These results suggest that fucoidan have beneficial function in alleviating excessive inflammatory responses associated with pathogen infection and maintaining proper immune balance.

Topic category / keyword: Innate immunity / Inflammation

⇒(日本語訳は次頁)

《日本語訳》

タイトル：

高分子硫酸化多糖類フコイダンによる炎症性自然免疫応答の改善作用

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：

褐藻類のぬめり成分を構成するフコイダンは、生理活性の高い硫酸化多糖類の一種です。数々の研究において、フコイダンが、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、免疫賦活作用などの生理的機能を持つことが明らかにされています。その中で、私たちは、オキナワモズク (*Cladosiphon okamuranus*) 由来フコイダンが、サッカロミセス酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 由来β-グルカンである Zymosan と協調的にはたらき、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 の活性を顕著に強化することを証明しています。一方で、フコイダンは、リポ多糖で刺激した RAW264 細胞の一酸化窒素 (NO) や腫瘍壊死因子αなどの炎症性誘導物質の分泌を抑制するという報告もいくつかなされています。そこで本研究では、この一見相反する生理作用についてより詳細な知見を得るために、様々な病原性成分で刺激した RAW264 細胞の過剰な活性化を制御するフコイダンの機能性を検討しました。*In vitro* 培養実験では、RAW264 細胞を Toll 様受容体 (TLR) に対する各リガンドを適切な濃度で 20 分間予備刺激した後、メカブ (*Undaria pinnatifida*) 由来のフコイダンを添加して培養を行いました。その結果、これまでの知見と同様に、フコイダン単独で培養した RAW264 細胞において、有意かつ用量依存的な NO 産生の増強効果が観察されました。一方、TLR1/2, 2, 4, 2/6, 7 の各リガンド刺激による RAW264 細胞の過剰な NO 産生は、フコイダン添加により用量依存的に抑制されましたが、TLR3, 5, 9 リガンド刺激下では NO 産生増強に対するフコイダンの抑制作用が認められませんでした。これらの結果から、フコイダンは病原体感染に伴う過剰な炎症反応を緩和し、適切な免疫バランスを維持する有益な機能を有していると考えられます。

発表カテゴリーとキーワード：自然免疫 / 炎症