

Anti-angiogenic effect of fucoidan-mix AG via improvement of tumor microenvironment in a mouse melanoma model

Yoshiyuki Miyazaki^{1, 2}, Juneha Bak¹, Hayato Nakano³, Shugo Takeuchi⁴, Hideaki Takeuchi⁵, Daisuke Tachikawa^{2, 6}.

1. Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka, Japan
2. NPO Research Institute of Fucoidan, Fukuoka, Japan
3. Ventuno Co., LTD., Fukuoka, Japan
4. Kaisou-science no kai Co., LTD., Tokyo, Japan
5. Kamerycah, Inc., CA, United States
6. Wakamiya Hospital, Oita, Japan

Fucoidan is a series of natural sulfated polysaccharides constitute viscous component of brown seaweeds. Previously, we reported that a mixed preparation consists of high-molecular weight fucoidans derived from *Okinawa-mozuku* and *Mekabu* (sporophyll of *Wakame*) and *Agaricus blazei* mycelium extract, which named fucoidan-mix AG, acted to reinforce anti-tumor immune functions. In this study, we evaluated dietary effects of fucoidan-mix AG on tumor angiogenesis with C57BL/6 mice subcutaneously implanted basement membrane matrix (Geltrex™) enclosing 5×10^4 mitomycin C-treated B16 melanoma cells or 500 ng/mL vascular endothelial growth factor (VEGF), and 2% fucoidan-mix AG containing diet was fed for 7 days before and after the matrix injection. As the result, accumulation of hemoglobin (Hb) and CD31-positive cells in the B16-enclosed matrix was lower by the fucoidan-mix AG feeding, which indicated that fucoidan-mix AG was effective to suppress tumor angiogenesis. In contrast, the Hb contents in the VEGF-enclosed matrix were not affected by the fucoidan-mix AG intake. Because the VEGF gene expression in the B16-enclosed matrix was reduced in the fucoidan-mix AG-fed mice, it was guessed that fucoidan-mix AG did not inhibit angiogenic activity of VEGF but suppressed VEGF production. In this context, the matrix infiltration of CD206-positive macrophages, which known to produce VEGF, were declined in the fucoidan-mix AG-fed mice. Furthermore, fucoidan-mix AG decreased matrix accumulation of Treg, and delayed B16 tumor growth. In conclusion, fucoidan-mix AG was expected to be effective in inhibition of tumor angiogenesis by improving immunosuppressive tumor microenvironment.

Topic category / keyword: Tumor immunity / tumor microenvironment

《日本語訳》

タイトル：

フコイダン-ミックス AG のメラノーマ移植モデルマウスにおける腫瘍微細環境の改善を介した血管新生抑制効果

宮崎義之^{1,2}, 朴俊夏¹, 中野勇人³, 竹内秀吾⁴, 竹内秀晃⁵, 立川大介^{2,6}.

1. 九州大学大学院農学研究院
2. 特定非営利活動法人NPOフコイダン研究所
3. 株式会社ヴェントゥーノ
4. 株式会社海藻サイエンスの会
5. KAMERYCAH INC.
6. 医療法人秋水堂若宮病院

要旨：

フコイダンは、褐藻類のヌメリ成分を構成する一連の天然硫酸化多糖です。先の研究で私たちは、オキナワモズクとメカブ（ワカメの孢子葉）に由来する高分子フコイダンおよびアガリクス菌糸体エキス末を混合した製剤（フコイダン-ミックス AG）が抗腫瘍免疫機能を強化することを報告してきました。本研究では、マイトマイシンCで増殖を止めた 5×10^4 個の B16 メラノーマ細胞または 500 ng/mL の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を混合した基底膜マトリックス (Geltrex™) を皮下注射した C57BL/6 マウスを用いて、マトリックス注射の前後 7 日間にわたって 2% のフコイダン-ミックス AG を含む餌を与え、がん性血管新生に及ぼすフコイダン-ミックス AG の摂食効果を評価しました。その結果、B16 メラノーマ細胞を封入した Geltrex への血球成分ヘモグロビンと CD36 陽性血管内皮細胞の蓄積がフコイダン-ミックス AG の投与によって減少し、フコイダン-ミックス AG ががん性血管新生の抑制において効果的であることが示されました。一方、VEGF を混合したマトリックスでのヘモグロビン蓄積には影響がありませんでした。B16 混合マトリックス内での VEGF 遺伝子発現がフコイダン-ミックス AG を摂取したマウスにおいて低下していたことから、フコイダン-ミックス AG は VEGF の血管誘導作用を阻害するのではなく、VEGF 産生を抑制する作用を持つものと推察されました。これに関連して、腫瘍内で VEGF を産生することが知られている CD206 陽性マクロファージの浸潤がフコイダン-ミックス AG を摂取したマウスで減少していました。さらに、フコイダン-ミックス AG が抗腫瘍免疫の抑制に働く制御性 T 細胞 (Treg) のマトリックス内蓄積を減少させることや B16 メラノーマ腫瘍の成長を遅延させることが示されました。以上の結果から、フコイダン-ミックス AG が免疫抑制的な腫瘍内微小環境を改善することで、がん性血管新生の阻害に効果を示すことが期待されました。

発表カテゴリーとキーワード：がん免疫 / がん微小環境