

《日本語訳》

タイトル：

フコイダン-アガリクスミックス (CUA-フコイダン) の B16 メラノーマ移植マウスにおける血管新生および腫瘍形成に対する抑制効果

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、褐藻類に含まれる一連の天然硫酸化多糖です。先の研究で私たちは、オキナワモズク由来フコイダンとメカブ由来フコイダンおよびアガリクス菌糸体エキス末の組み合わせによって、抗腫瘍免疫が効果的に増強されることを立証してきました。そこで本研究では、そのフコイダン-アガリクスミックス (CUA-フコイダン) のがん性血管新生に及ぼす摂食効果を評価しました。動物試験では、C57BL/6 マウスの皮下にマイトマイシンCで増殖を止めた B16 メラノーマ細胞を封入した基底膜マトリクス (Geltrex) あるいは血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を混合した Geltrex を注射し、マトリクス注射の前後7日間にわたって2%の CUA-フコイダンを含む餌を与えました。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 CUA-フコイダンを摂取したマウスで低値を示した一方で、VEGF を混合した Geltrex でのヘモグロビン蓄積には影響がありませんでした。この結果から、がん性血管新生を効果的に抑制することが示唆されました。また、CUA-フコイダンは VEGF の血管誘導作用を阻害しませんでした。また、マトリクス内での VEGF 遺伝子発現が CUA-フコイダンを摂取したマウスにおいて低下していたことから、CUA-フコイダンは VEGF 産生を抑制する作用を持つものと推察されました。そして、その作用機序の一つとして、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 CUA-フコイダンを摂取することで減少することが考えられました。さらに、CUA-フコイダンが抗腫瘍免疫の抑制に働く制御性 T 細胞 (Treg) のマトリ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も併せて示されました。本研究で示された以上の結果から、CUA-フコイダンが腫瘍内に形成される免疫抑制的な環境を改善することで、がん性血管新生の効果的な阻害に寄与することが期待されました。

演題カテゴリー：がん免疫治療のための併用療法

Suppressive effects of fucoidan-agaricus mix (CUA-fucoidan) on angiogenesis and tumor growth in B16 melanoma-bearing mice

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. R&D, NPO Research Institute of Fucoidan, 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 natural sulfated polysaccharides contained in brown sea algae. In previous studies, we proved that fucoidans derived from *Cladosiphon okamuranus* and *Undaria pinnatifida* effectively augmented anti-tumor immunity in combination with an *Agaricus blazei* mycelium extract. In this study, we evaluated dietary effects of the mixture consist of the two high-molecular weights fucoidan and the agaricus extract (named CUA-fucoidan) on tumor angiogenesis. For that purpose, C57BL/6 mice were subcutaneously injected basement membrane matrix (Geltrex) enclosing 5×10^4 mitomycin C-treated B16 melanoma cells or 500 ng/mL vascular endothelial growth factor (VEGF), and fed 2% CUA-fucoidan containing diet for 7 days before and after the matrix inoculation. The accumulation of hemoglobin and CD31-positive cells in the B16-enclosed Geltrex was lower in the CUA-fucoidan-fed mice than in the control mice, whereas the hemoglobin contents in the VEGF-enclosed Geltrex were not affected by the CUA-fucoidan feeding. These results suggested that CUA-fucoidan was effective in suppressing tumor angiogenesis, but did not inhibit the physiological action of VEGF. Rather, it was guessed that CUA-fucoidan suppressed VEGF production because the expression of VEGF mRNA was reduced in the matrix resected from CUA-fucoidan-fed mice. In this context, the infiltration of CD206-positive macrophages, which known to produce VEGF, were declined by the CUA-fucoidan feeding. Furthermore, CUA-fucoidan decreased accumulation of Treg in the B16-included Geltrex, and delayed B16 tumor growth. In conclusion, CUA-fucoidan was expected to be effective in inhibition of tumor angiogenesis by improving immunosuppressive tumor microenvironments.

Topic Categorie: Combination Therapies for Immuno-Oncology