

# フコイダンによる免疫亢進作用の解析

<sup>1</sup>鹿児島大学 農学部  
食品分子機能学研究室

<sup>2</sup>マルイ物産(株)、北九州小倉区

石井 朝子<sup>1</sup>、池見 明<sup>2</sup>、侯 徳興<sup>1</sup>、藤井 信<sup>1</sup>

## 背景

**フコイダン： 褐藻類に含まれる硫酸化多糖類**

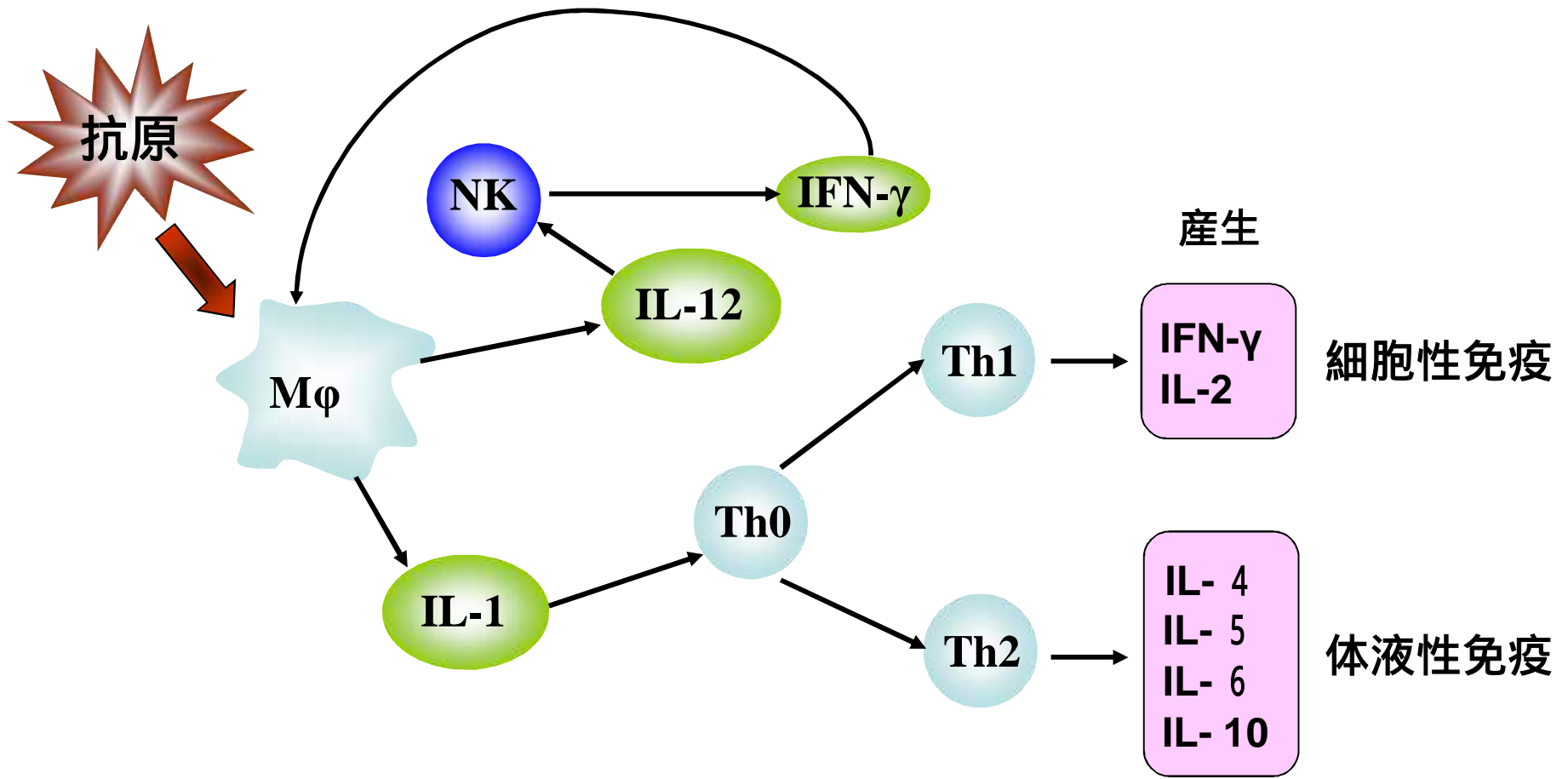
抗凝血性・抗腫瘍性・抗ウイルス性・抗炎症性...

抗腫瘍性に着目

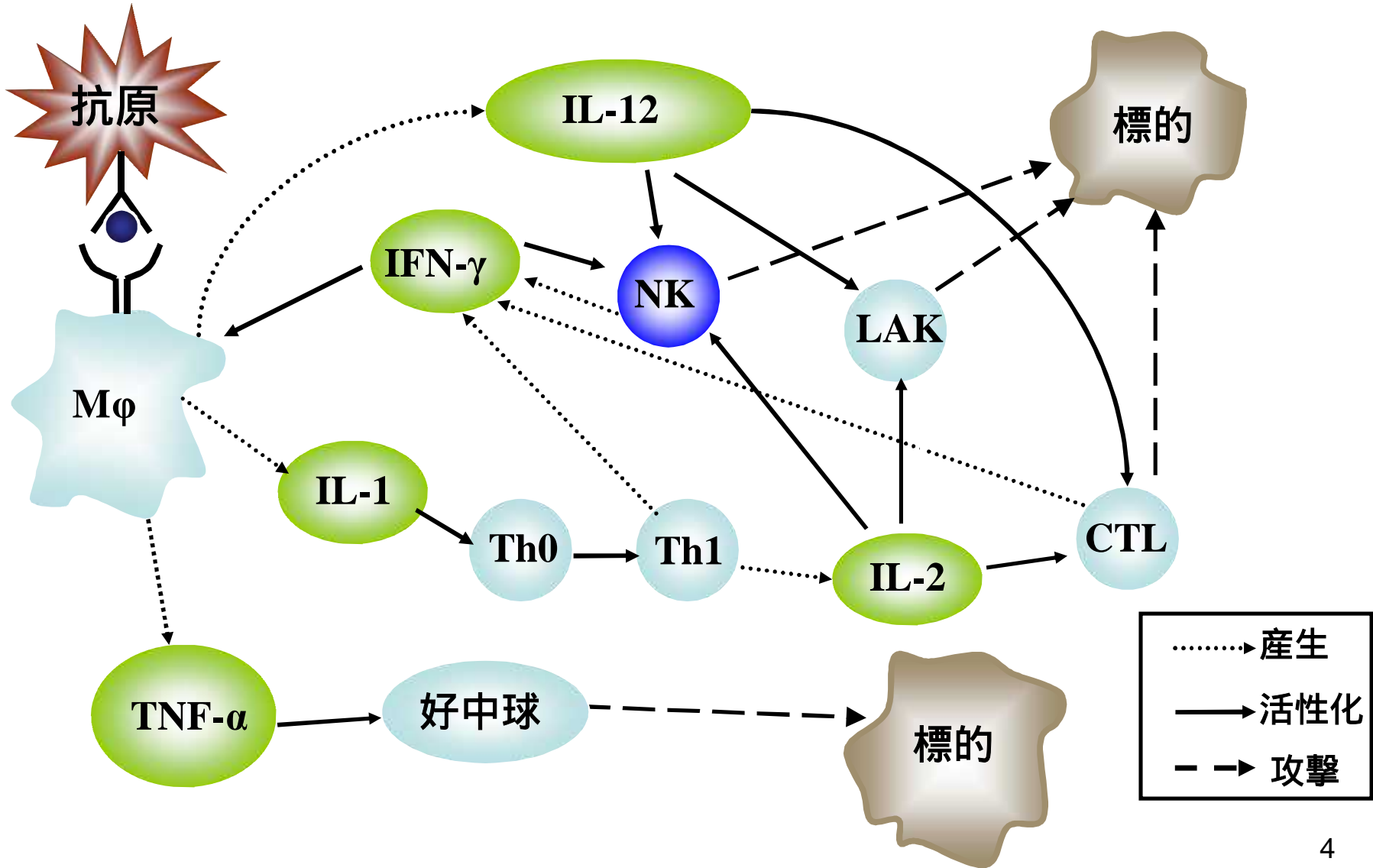
研究の目的：免疫亢進作用機構の詳細な解明



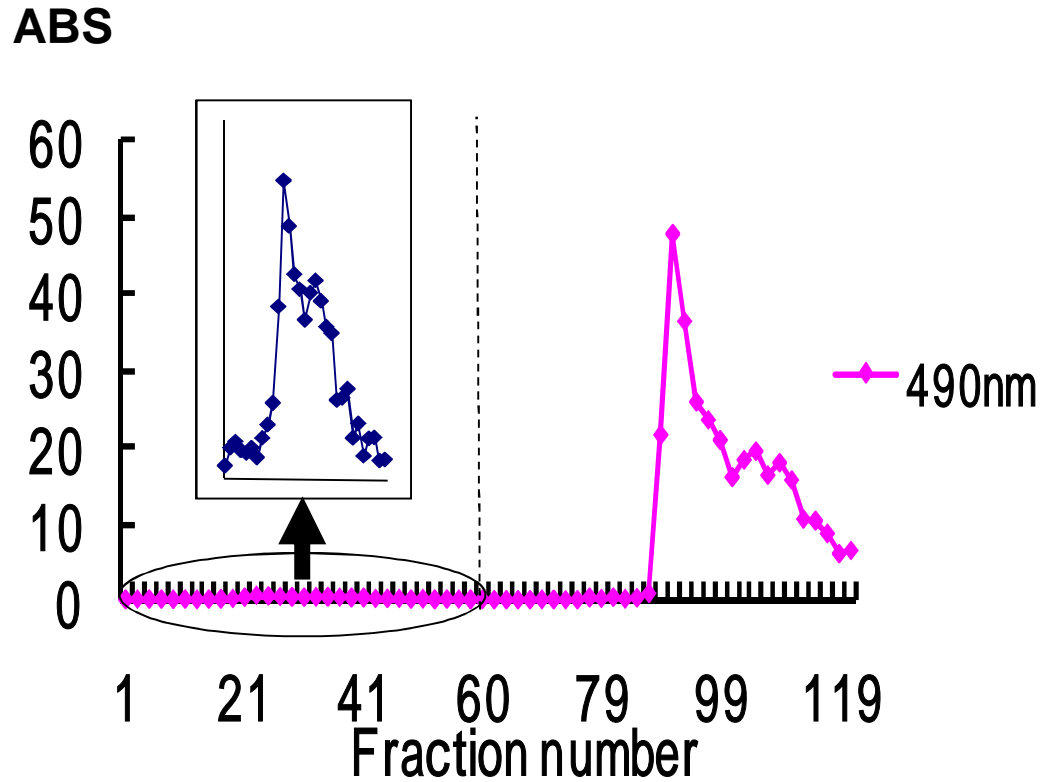
# 免疫応答の概略



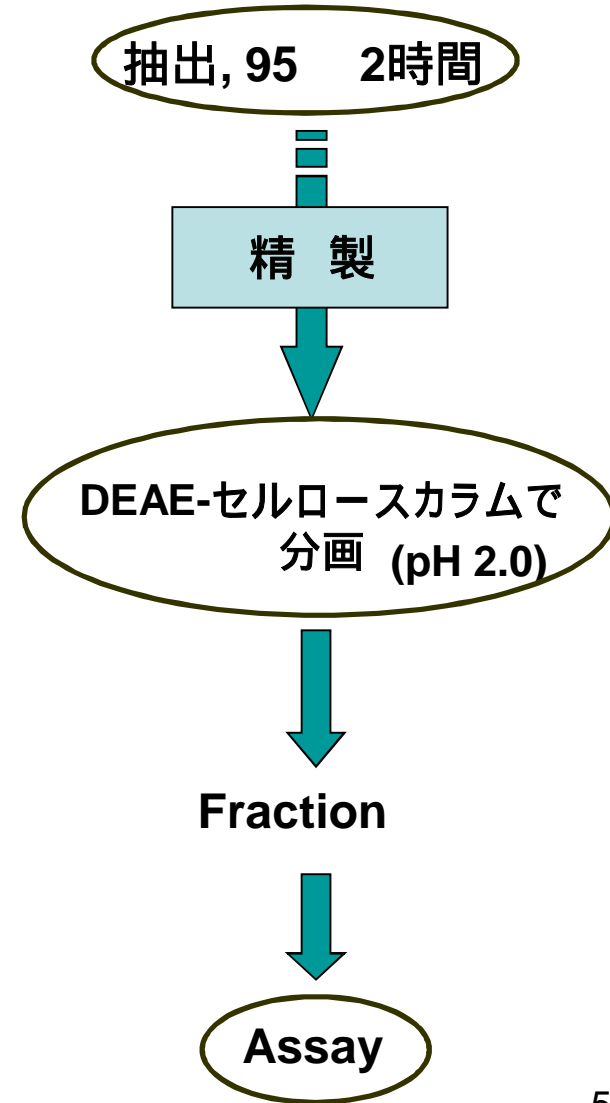
# 免疫細胞活性化におけるサイトカインネットワーク



# 【フコイダンの抽出及び精製】



(  
... 0.01N HCl  
... 3M NaCl in 0.01N HCl  
)



# 【抗腫瘍能実験】

・BALB/c マウス  
( 5週齢 )



Control 群

フコイダン群

0.3mg

3mg

n=8

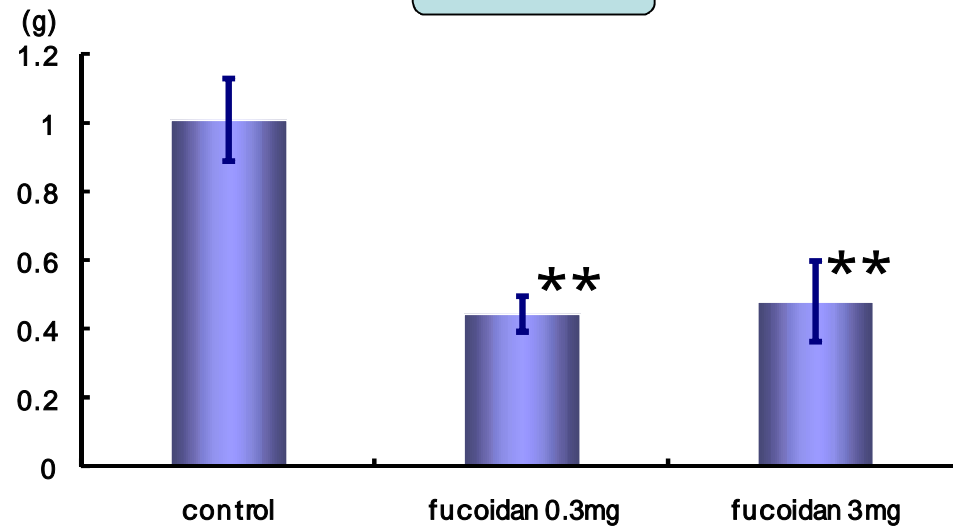
(団子状の餌にフコイダンを混合し、毎日1個ずつ摂取させる)

S-180 皮下注射  
( $5.0 \times 10^5$  cells / 0.2ml)

本飼育 20日間

解剖

腫瘍重量



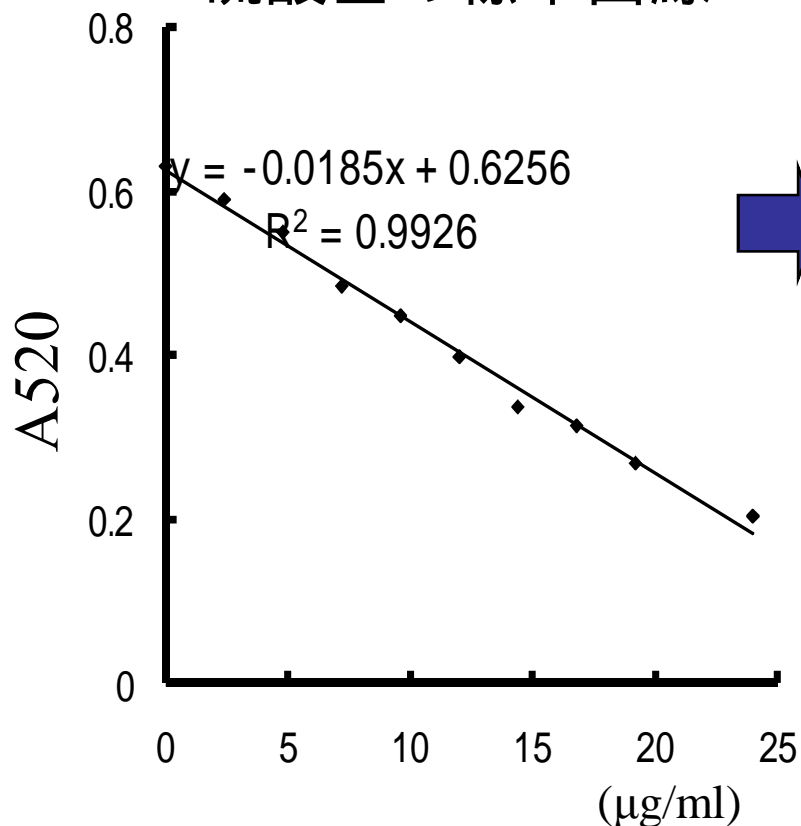
\*\* : p<0.01 vs. control

# フコイダンの免疫亢進能における 硫酸基の役割

# フコイダン中の硫酸基含量

(スルファターゼ処理)

硫酸基の標準曲線



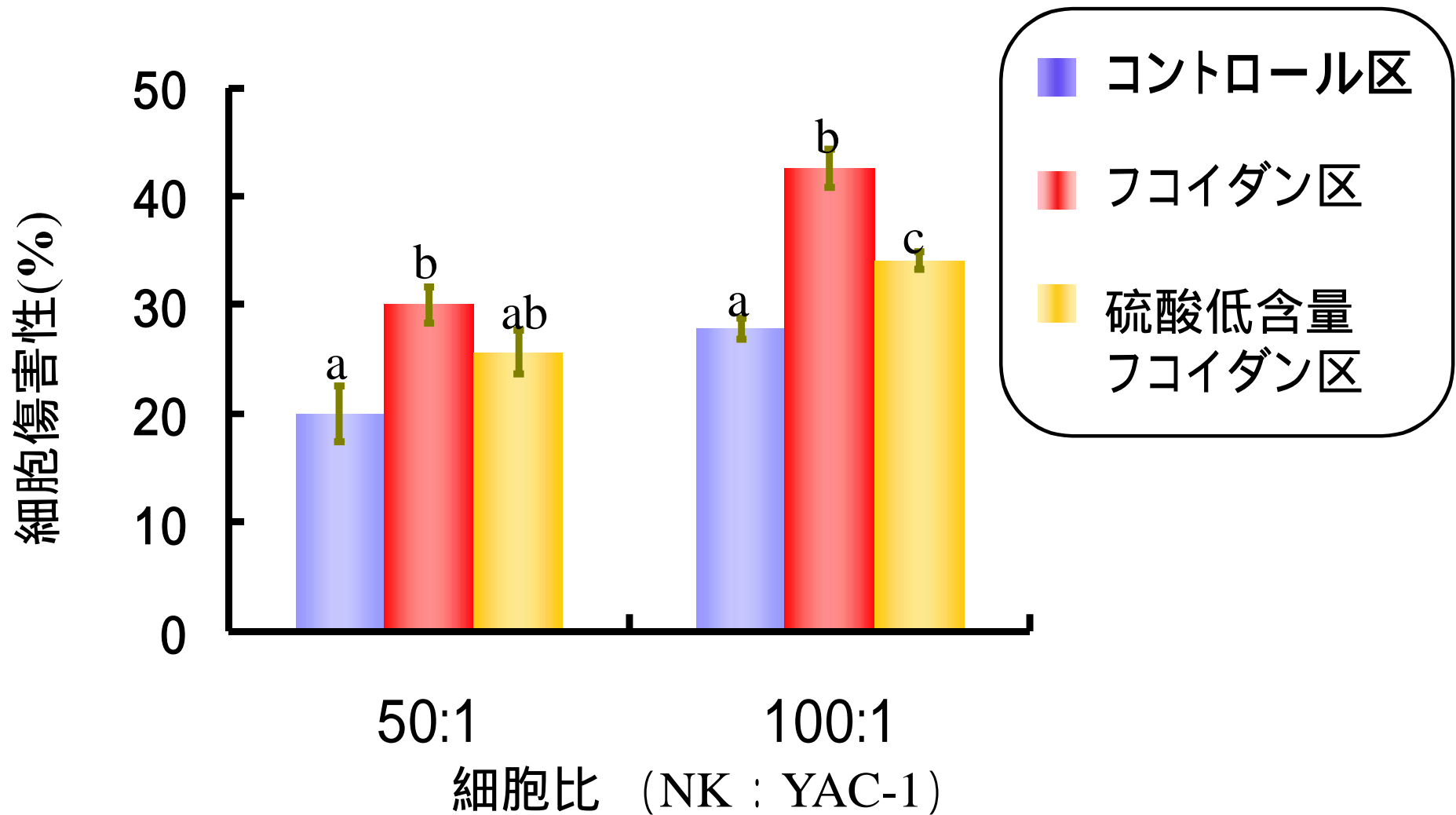
硫酸基含量(%)

メカブフコイダン	20.3
硫酸低含量フコイダン	12.6

動物実験に使用

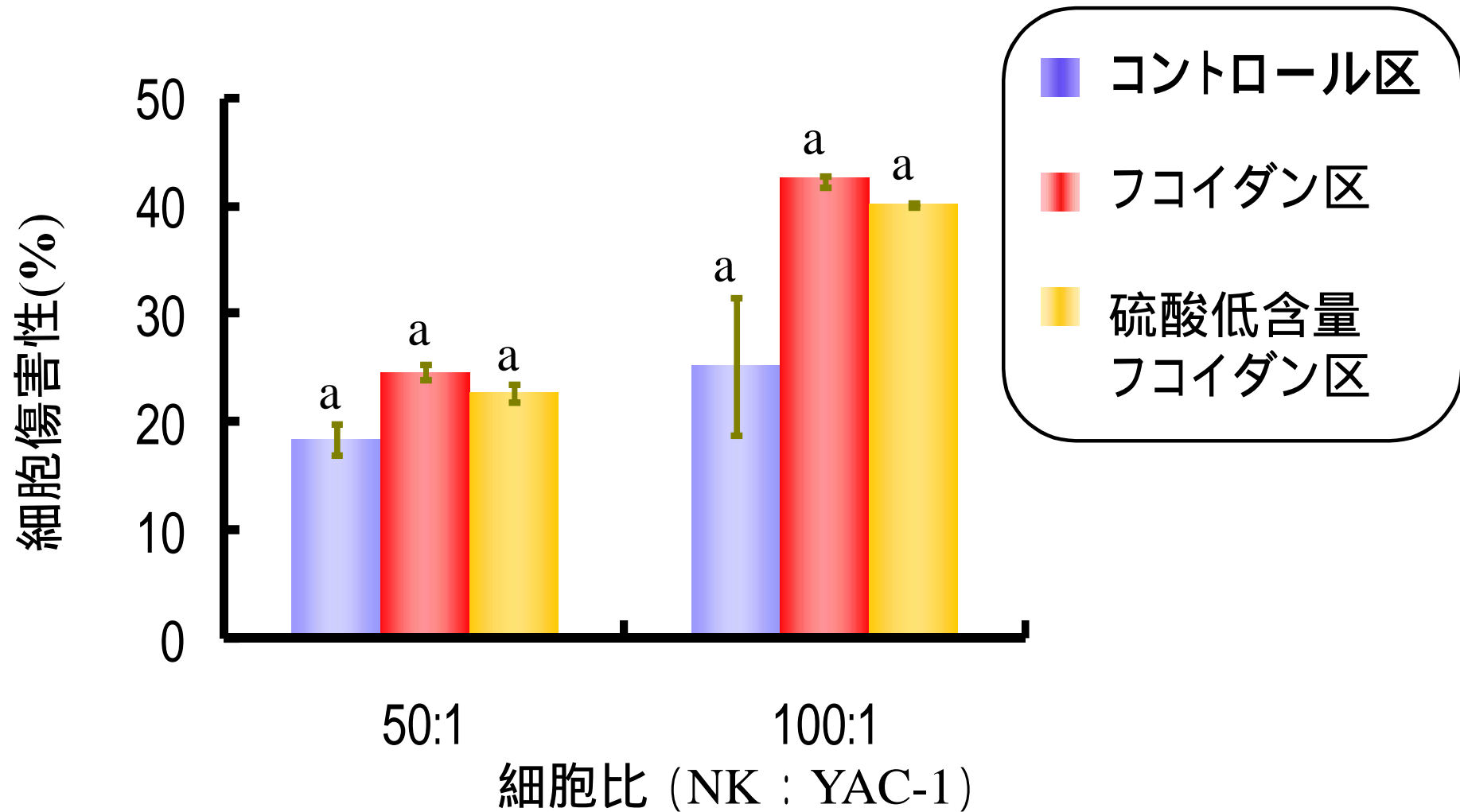


# 実験 NK活性 3日間投与群

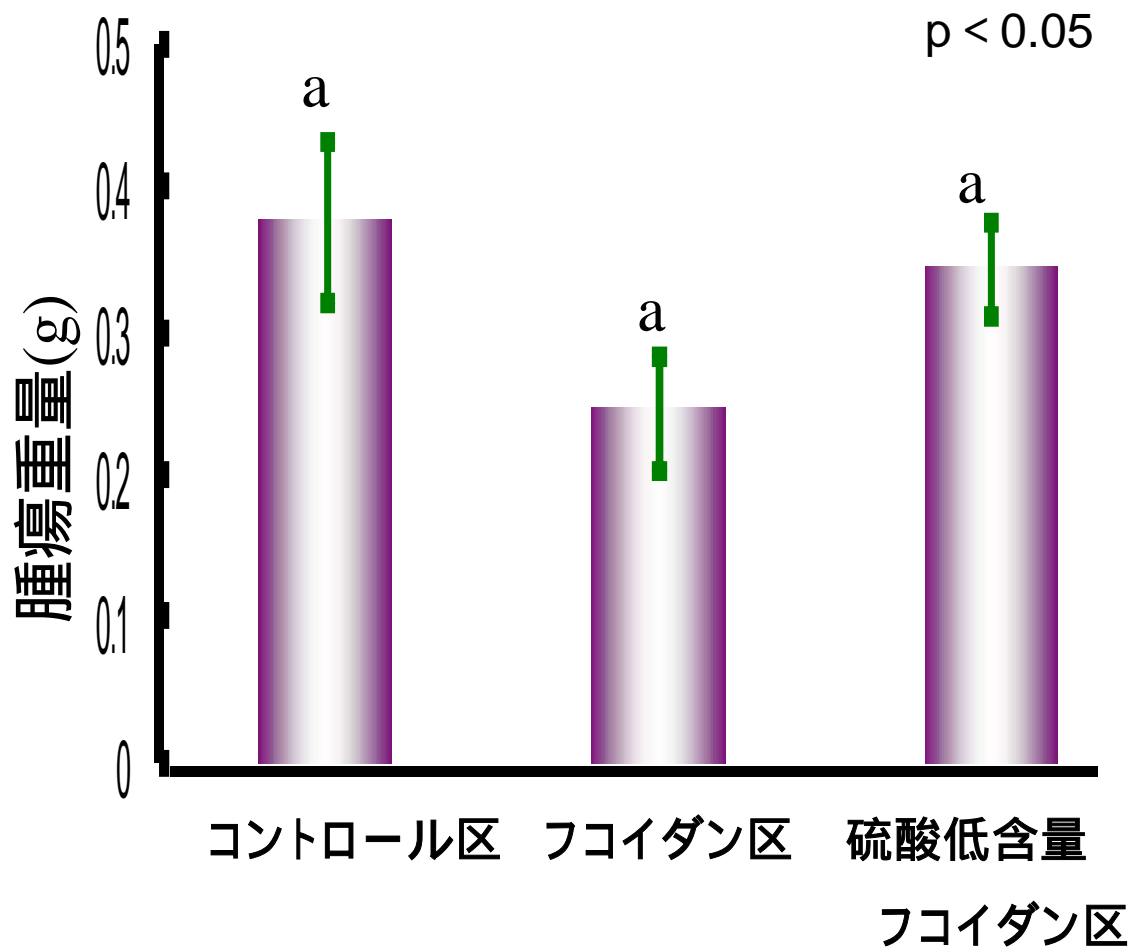


# NK活性

## 実験 15日間投与群



# 腫瘍細胞増殖抑制能 実験 15日間投与群



# 硫酸基の重要性

- フコイダンの免疫能亢進には硫酸基重要  
(硫酸基含量が高ければ強く、低ければ弱い)  
マクロファージの取り込み 活性化は酸性基  
が多い方がよい
- キノコ、発酵菌が産生する $\beta$ グルカンには硫酸基含まない→免疫亢進能同じように認められる。

この差異は何によるか？

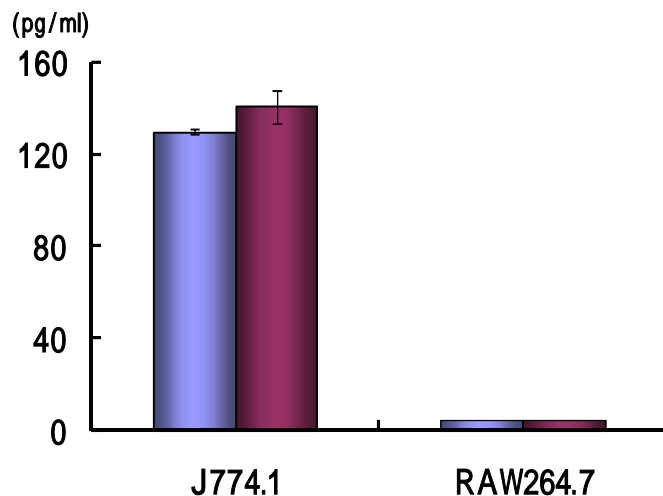
# フコイダン投与によるインターロイキンの 産生誘導

- マクロファージ細胞株によるIL誘導
- マウス脾臓細胞のIL産生誘導

# 【マクロファージ株細胞によるサイトカイン産生】

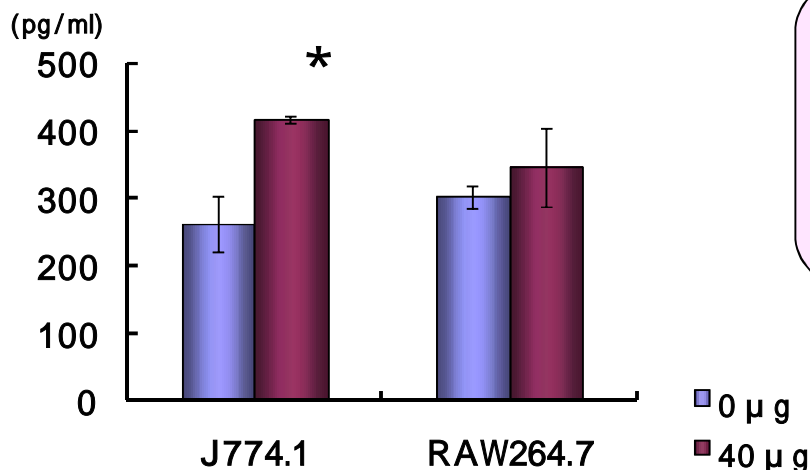
フコイダン添加 → 24 h 培養 → 培地に放出されたサイトカイン定量

IL-12



J774.1 → 産生増加傾向  
RAW264.7 → 産生量に変化なし

TNF-α



J774.1 → 有意に産生促進  
RAW264.7 → 産生増加傾向

\*: p<0.05 vs. control

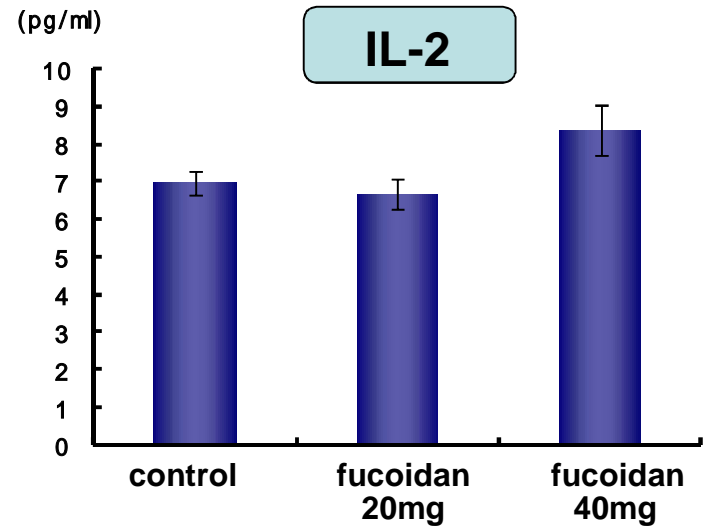
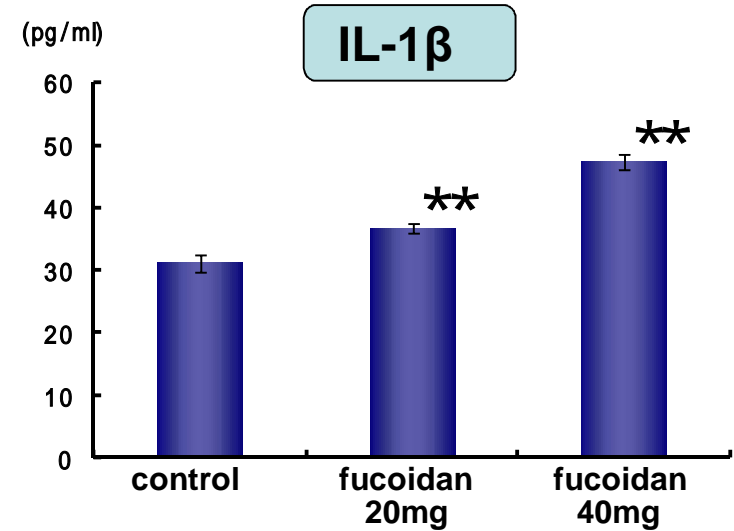
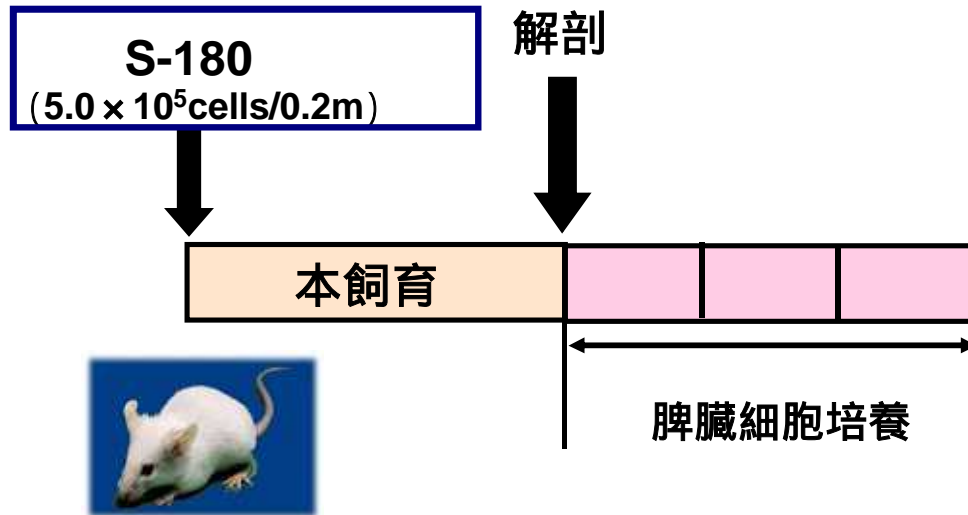
# 【サイトカイン産生への影響—*in vivo*】

・BALB/c (9週齢 )

Control 群

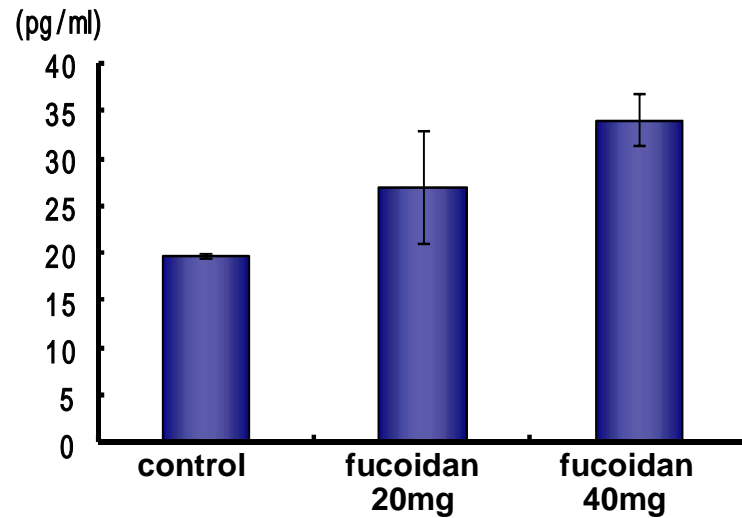
フコイダン群 { 20mg  
40mg

(団子状の餌に混合し、毎日1個ずつ摂取させる)

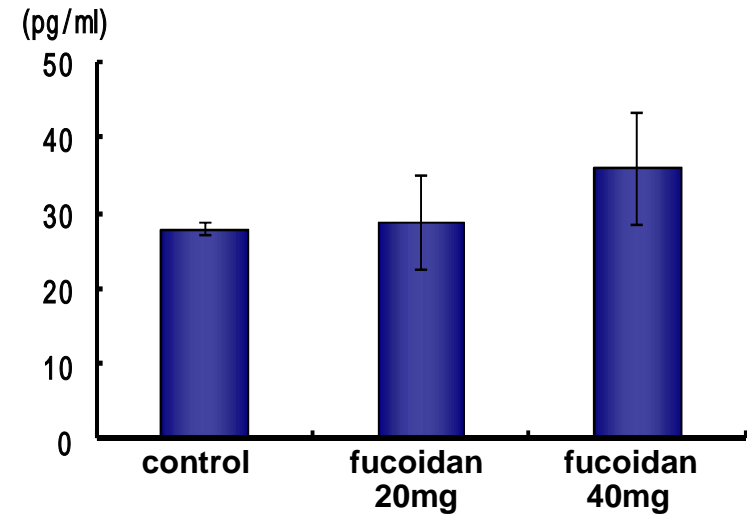


\*\* : p<0.01 vs. control 15

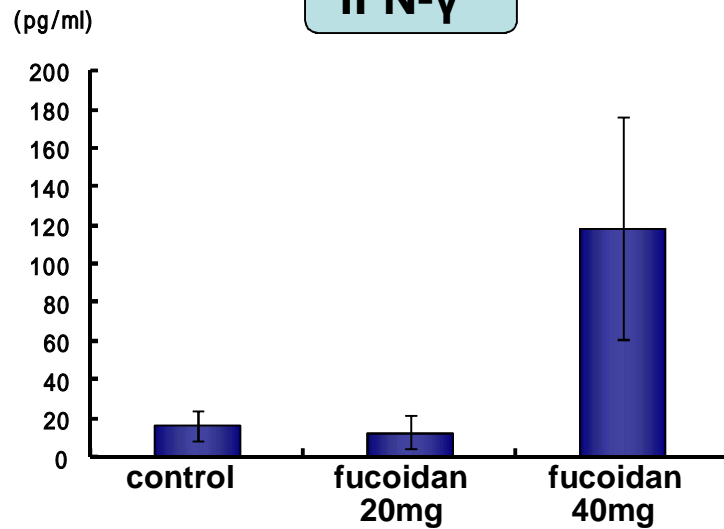
### IL-12



### TNF- $\alpha$



### IFN- $\gamma$

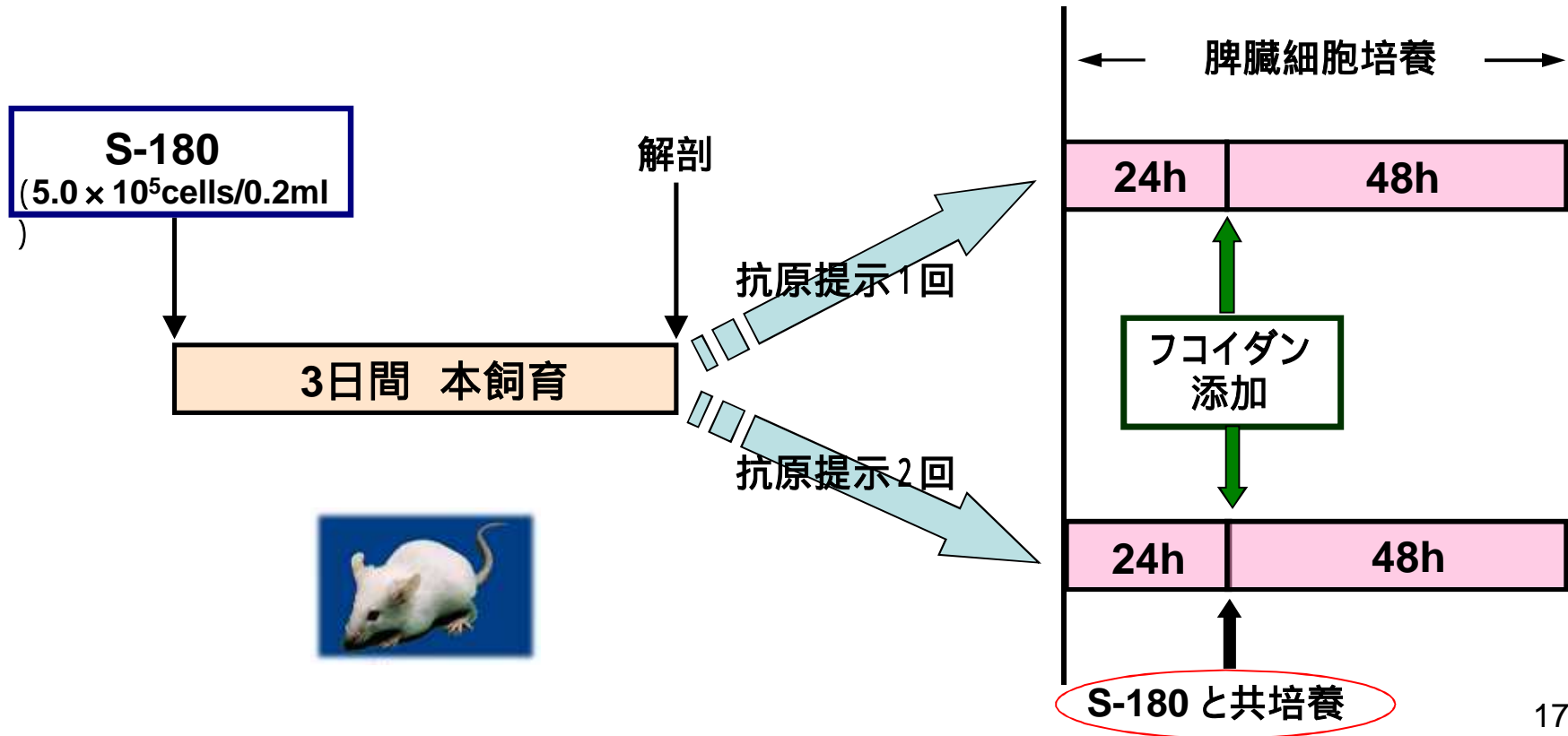


全てのサイトカイン産生量に  
増加傾向が認められた。



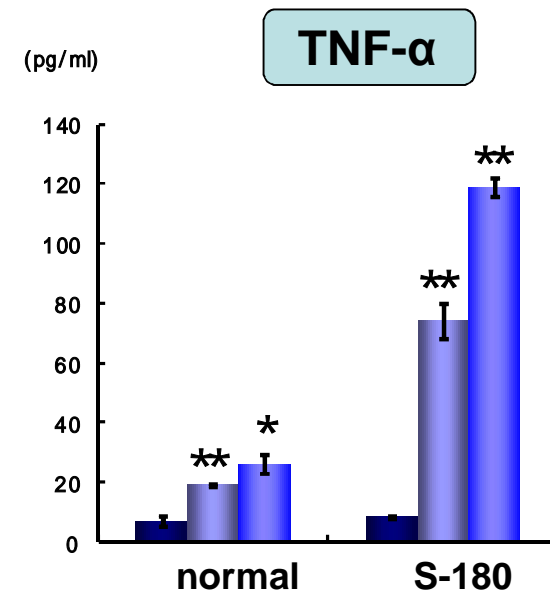
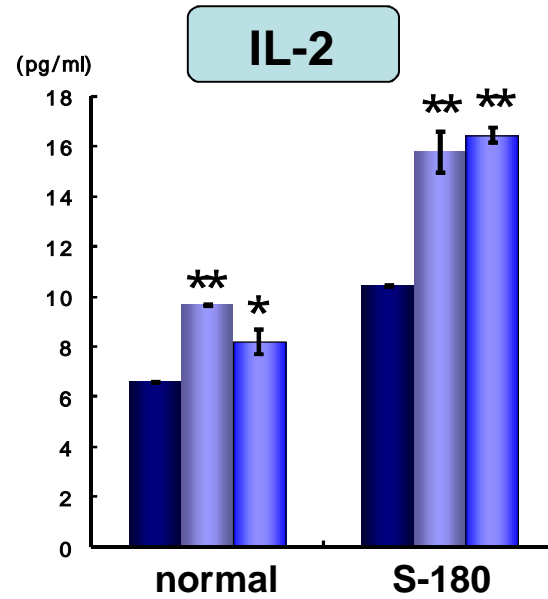
# 【サイトカイン産生への影響—*in vitro*】

・BALB/c ( 8週齢 )	{ Normal 群 S-180 皮下注射群	フコイダン添加量	{ 200µg/ml 400µg/ml



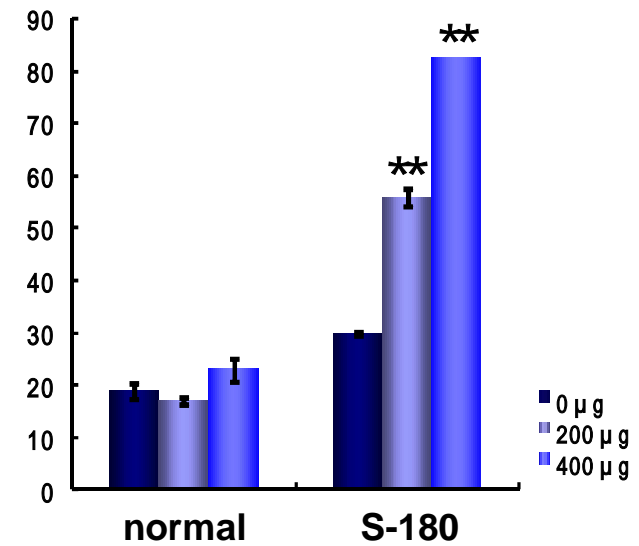
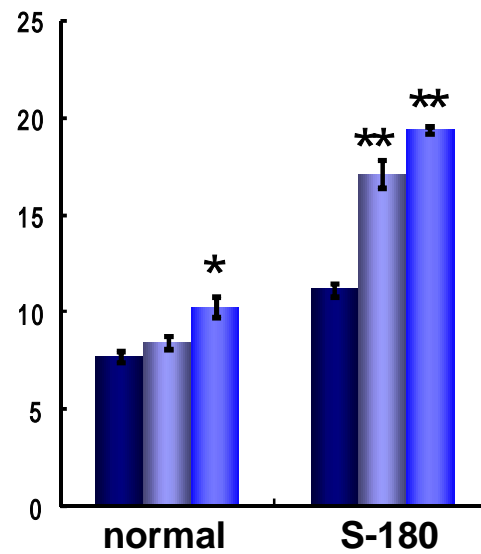
〔抗原提示1回〕

S-180皮下移植



〔抗原提示2回〕

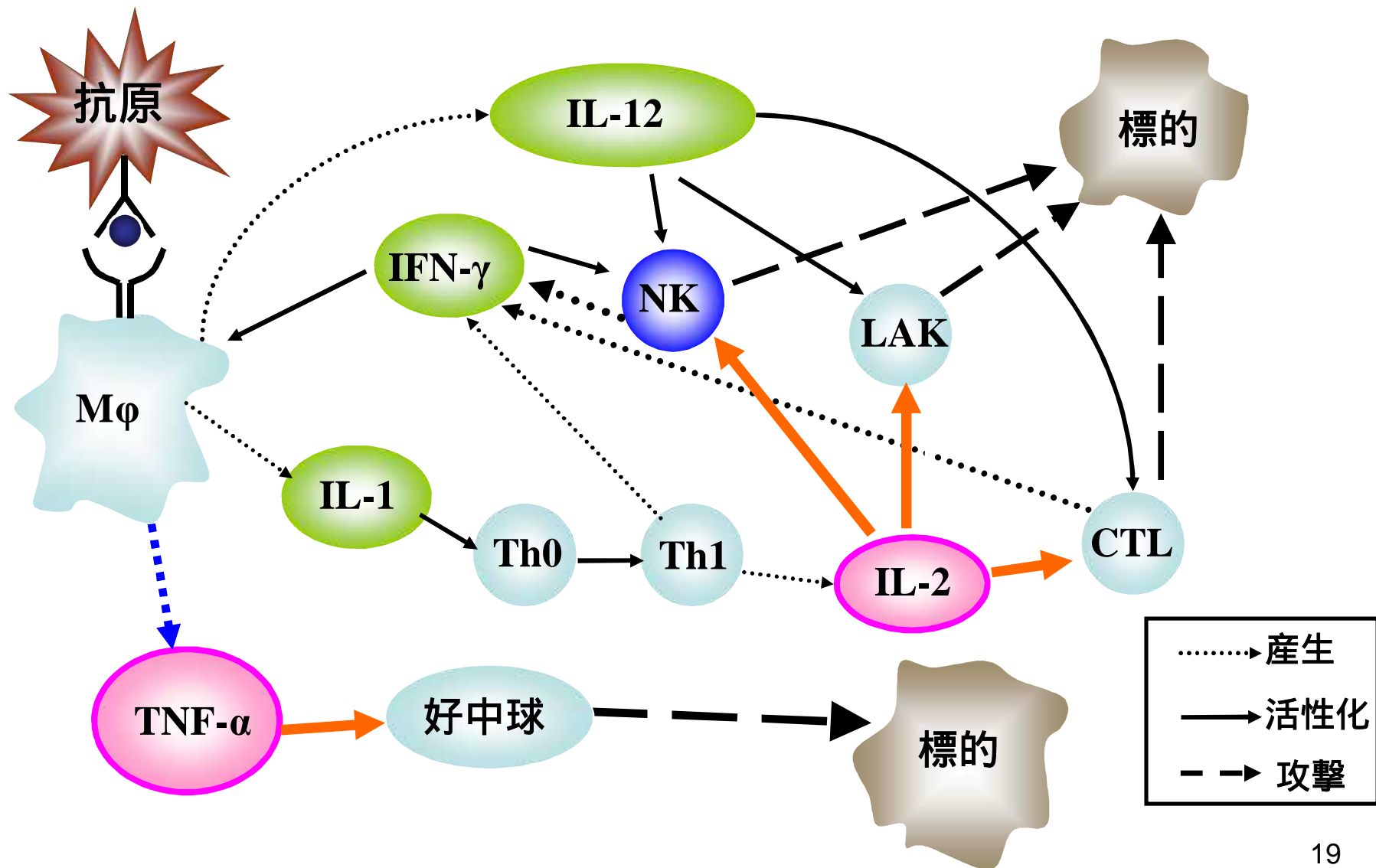
S-180皮下移植  
及び共培養



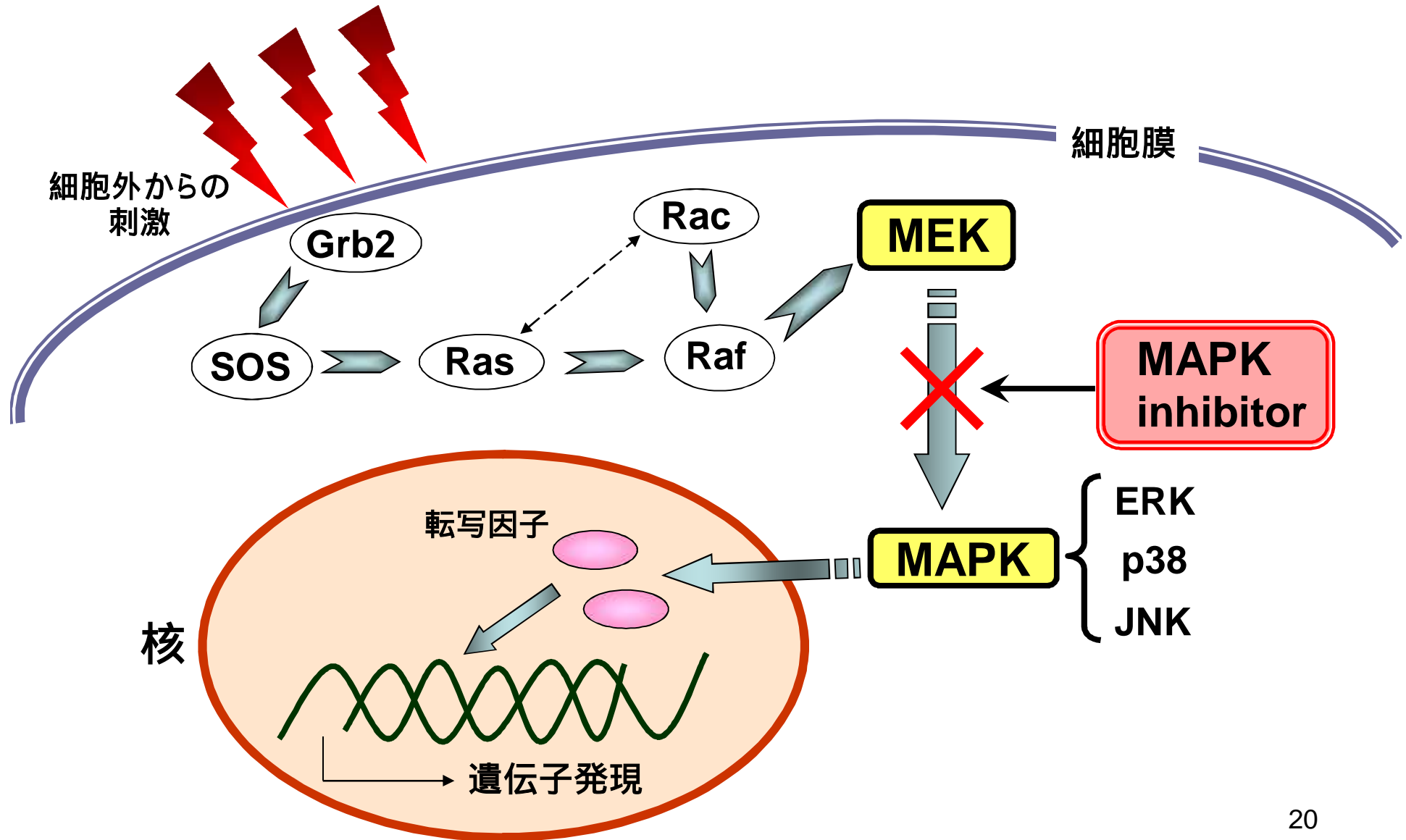
\* : p<0.05 vs. normal

\*\* : p<0.01 vs. normal

# 小括

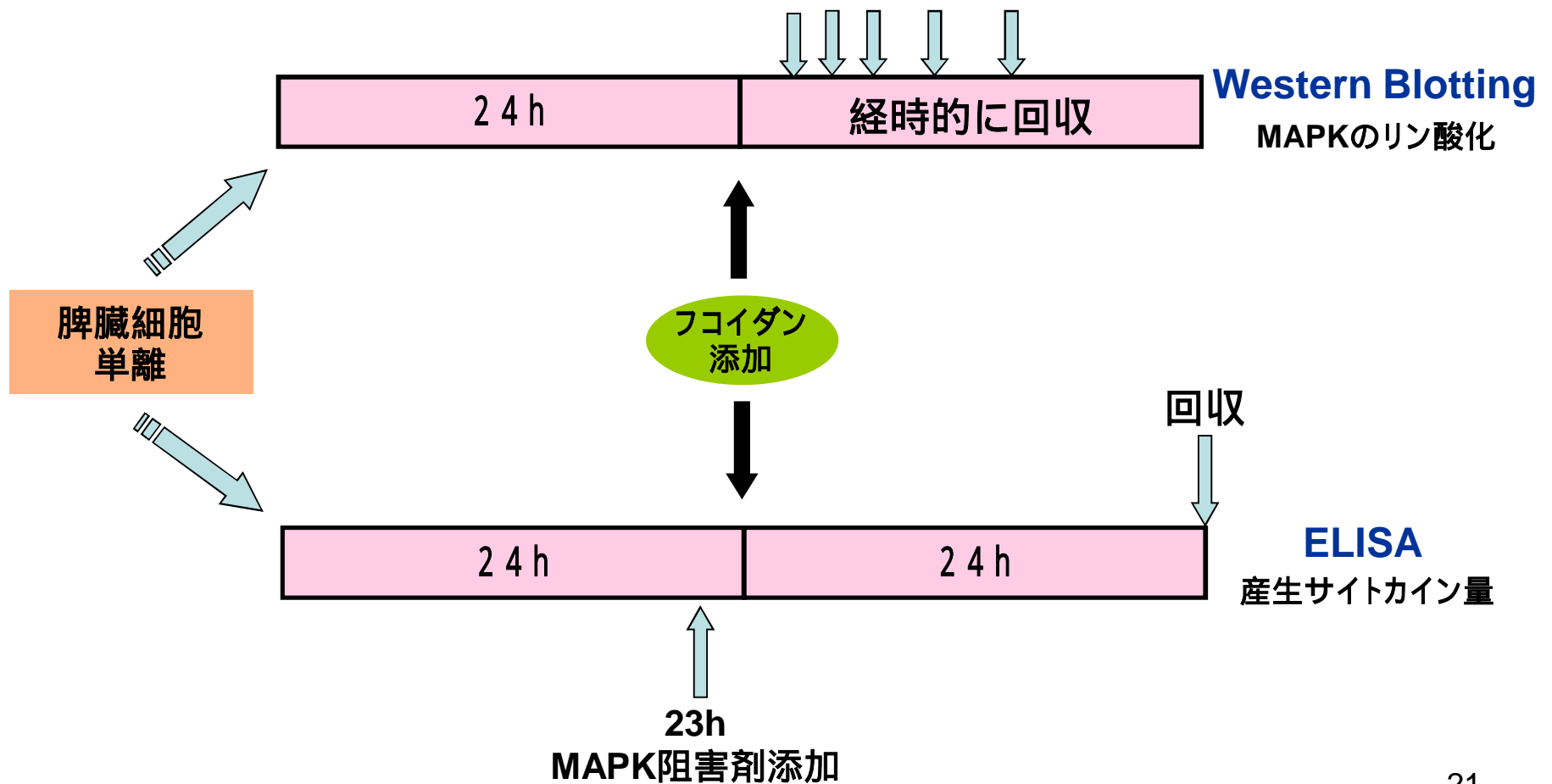


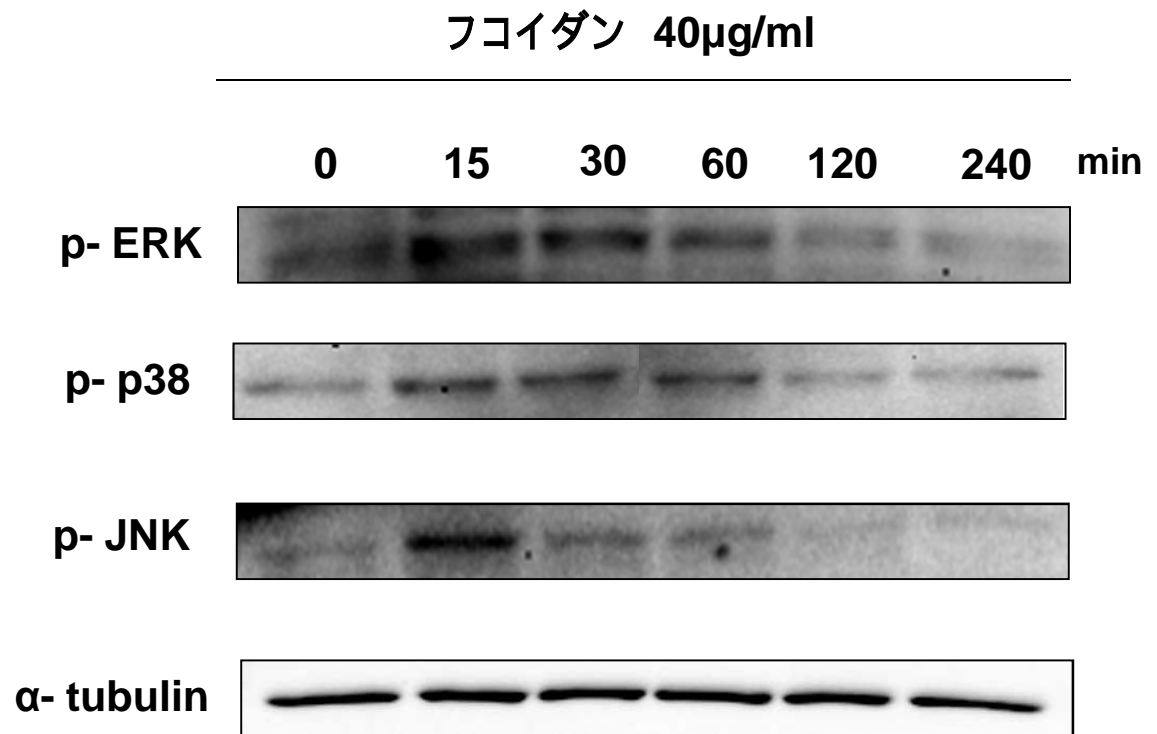
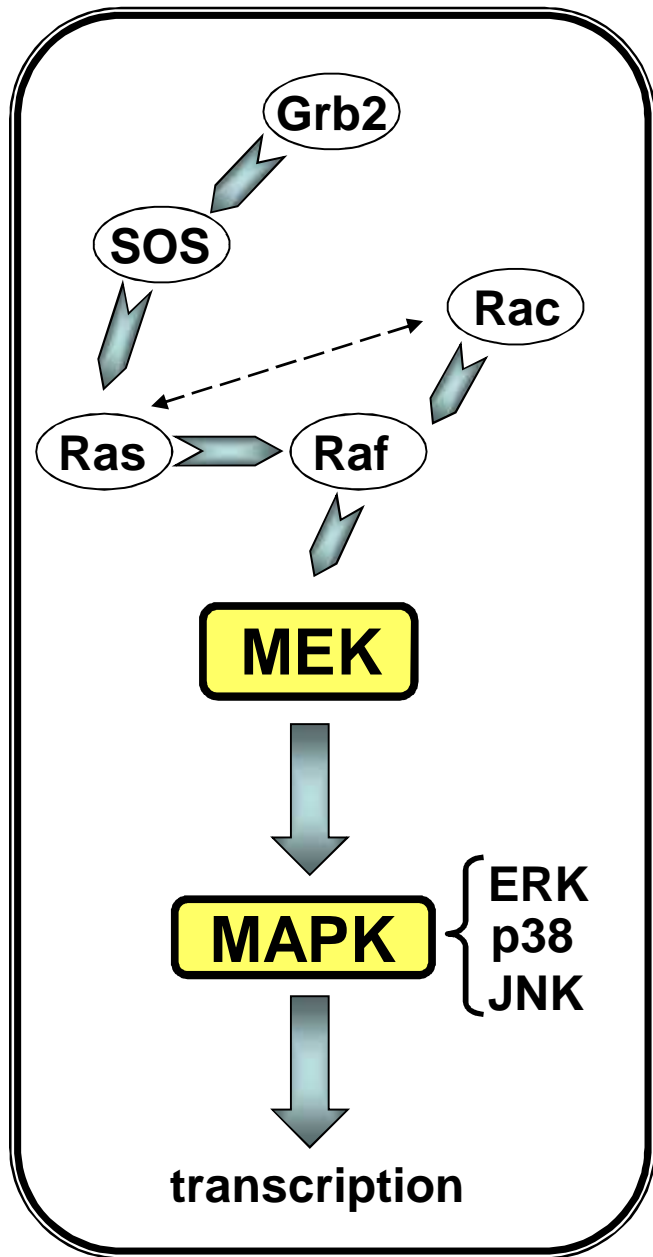
# 【 マウス脾臓由来リンパ球に対する MAPK阻害剤の影響 】



・ C57BL/6 ( 8週齢 )

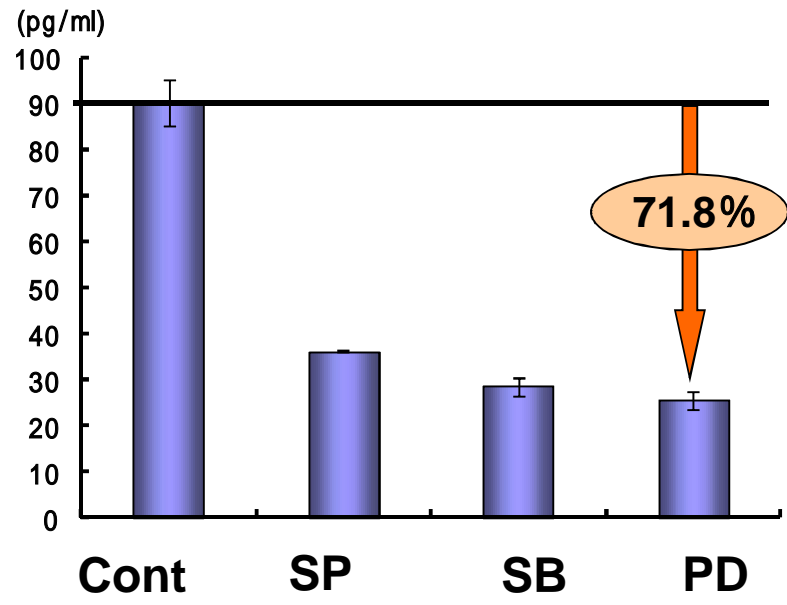
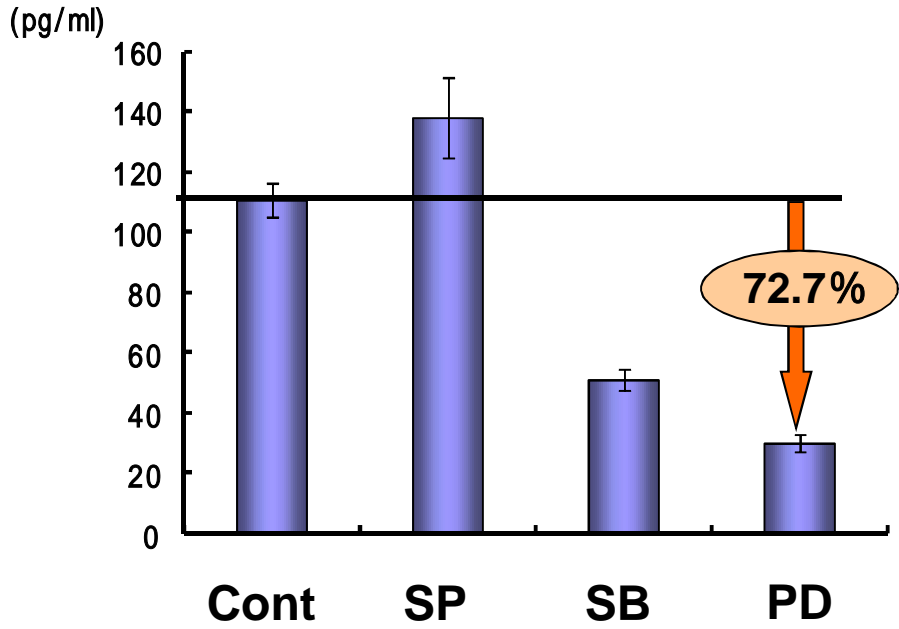
市販固形飼料のみを与え、自由摂食・摂水で飼育





**IL-12**

**TNF- $\alpha$**



**SP600125 - JNK inhibitor**  
**SB202190 - p38 inhibitor**  
**PD98059 - ERK inhibitor**

## 総括

- フコイダンを投与することにより、腫瘍の増大が有意に抑制された。
- フコイダン添加により、抗原に対して脾臓細胞からのサイトカイン放出量は増加する傾向が認められた。
- *in vitro*実験より、特にIL-2、TNF- $\alpha$ 放出量の有意な増加が認められた。
- フコイダンによるサイトカイン産生促進はERKによるシグナル伝達  
が担う役割が高い可能性が示唆された。

