

## NK Immunorestitution of Cancer Patients by MGN-3, A Modified Arabinoxylan Rice Bran (Study of 32 Patients Followed for up to 4 Years)

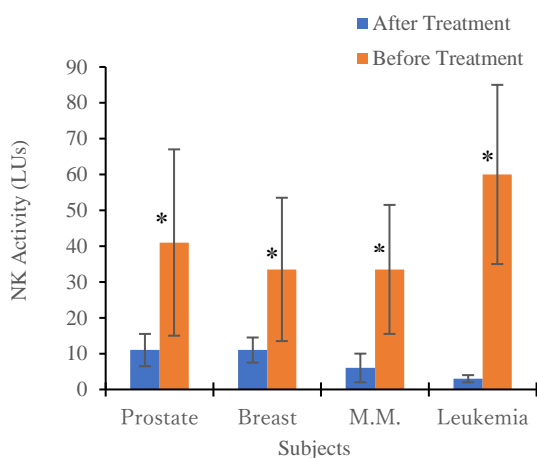
Mamdooh Ghoneum, Ph.D. & Jimmy Brown, M.D.

Drew University of Medicine and Science, Department of Otolaryngology

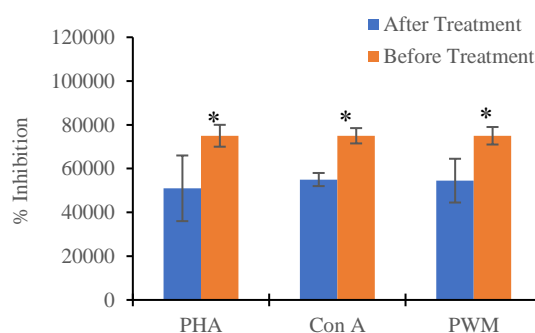
**Abstract:** NK cells have been characterized as non-B cells or non-T cells lacking the characteristics of mature macrophages which develop from the bone marrow independently of thymic influence,<sup>1,2</sup> NK cells play a crucial role in tumor rejection, immune surveillance, resistance to infections, and immune regulation.<sup>2,3</sup> NK cell destruction of cancer cells involves a sequence of events.<sup>6</sup> First, the NK cell recognizes and binds to the cancer cell. This process requires receptor-to-receptor interaction. Next, the NK cell releases granules which penetrate the cancer cell and ultimately kill it. The NK cell is then free to bind to another cancer cell and repeat the same process.

However, cancer cells know how to fight back in a sort of cell war. We found for the first time in our laboratory that cancer cells can destroy WBCs through the phenomenon of phagocytosis.<sup>7-10</sup> We have observed three ways in which this is done. The cancer cell can extend two arms around the WBC or it can develop a cup-shaped opening where the WBC is drawn inside. A third way is for the cancer cell to extend a long arm to capture the WBC and finally draw it inside the cancer cell where it is digested. In addition, extensive work by others has shown that cancer cells secrete immune-suppressive substances which inhibit the function of the immune system.<sup>11-13</sup>

Many attempts have been made in the last 25 years to strengthen the power of the immune system using different biological response modifiers (BRMs). These are substances originating from bacteria and fungi which possess immunoaugmentory properties.<sup>4,14,15</sup> In addition, some kinds of cytokines serve as BRMs such as interferons, interleukin-2 and interleukin-12.<sup>16,17</sup> There are two problems associated with these BRMs: 1st) toxicity and 2nd) the development of hyporesponsiveness in which a single administration of the BRM can significantly enhance NK cell activity, but that repeated administration of the same BRM results in depression of NK cell activity,<sup>18-20</sup> It is interesting to note that MGN-3 has advantages over other BRMS. It is nontoxic and has not shown hyporesponsiveness in the four years that the patients have been followed. This work was undertaken in order to investigate the augmentory effect of a new BRM known as MGN-3 on NK cell function and T and B cell proliferation in 32 patients. Tumor associated antigens were reported for selected patients.



**Fig.1** Effect of BioBran on NK cell activity of 32 patients at one to two weeks after treatment. Malignancies were: prostate (10), breast (12), multiple myeloma—MM (5), and leukemia (5). LUs at 20% \* $p < 0.001$ .



**Fig.2** *In vivo* action of BioBran on T and B cell mitogen response at one month after treatment.

MNC were cultured for three days in the presence of PHA, Con A and PWM. Data represent mean (s.d. of five individuals). \* $p < 0.001$

## 米ぬか由来修飾アラビノキシラン/MGN-3 によるがん患者の NK 免疫回復 (患者 32 人の 4 年間追跡試験)

Mamdooh Ghoneum, Ph.D. & Jimmy Brown, M.D.

Drew 医科大学、耳鼻咽喉科

NK 細胞とは、胸腺の影響を受けずに骨髄から生じる、成熟マクロファージの特徴を欠く非 B 細胞又は非 T 細胞とされている<sup>1,2</sup>。NK 細胞は腫瘍拒絶、免疫監視、感染に対する抵抗、及び免疫調節に決定的な役割を果たす<sup>3-5</sup>。NK 細胞の癌細胞破壊には連続的な反応が関与している<sup>6</sup>。まず、NK 細胞が癌細胞を認識してこれに結合する。このプロセスには受容体と受容体の相互作用が必要である。次に、NK 細胞は癌細胞に浸透して最終的に殺す顆粒を放出する。そしてその癌細胞から分離して別の癌細胞に結合し、同じプロセスを繰り返す。

しかし、癌細胞はその細胞戦争における反撃方法を知っている。我々の研究室では、癌細胞が食作用という現象により白血球を破壊できることを初めて発見した<sup>7-10</sup>。これには 3 通りの方法があるのを我々は観察している。癌細胞は 2 本の腕を白血球の周りに伸ばすか、カップ形の開口部を生じて白血球を内部に引き入れる。3 番目の方法は、長い 1 本の腕を伸ばして白血球を捕らえ、癌細胞を内部に引き入れ、消化する。さらに、他の研究者による多くの研究から、癌細胞が免疫抑制物質を分泌し、それが免疫系の機能を阻害することが明らかになっている<sup>11-13</sup>。

この 25 年間で、様々な生物反応修飾物質 (BRM) を用いて免疫系の力を強化しようという試みが行われている。これらは免疫増強作用を有する細菌や菌類に由来する物質である<sup>4,14,15</sup>。さらに、インターフェロン、インターロイキン-2、インターロイキン-12 など、ある種のサイトカインが BRM として作用する<sup>16,17</sup>。これら BRM に関連する問題が 2 つある。1 つは毒性であり、もう 1 つは低反応性が生じることである。これは BRM の単回投与で NK 細胞活性は大いに増強するが、同じ BRM の投与を繰り返すと NK 細胞活性が低下することである<sup>18-20</sup>。MGN-3 が他の BRM にまさる利点を有していることは興味を引かれることである。MGN-3 は毒性がなく、患者を経過観察した 4 年間に低反応性は認められなかった。この研究は、MGN-3 として知られる新しい BRM が NK 細胞機能と T 細胞及び B 細胞増殖に及ぼす増強効果を 32 人の患者において検討するために行った。腫瘍関連抗体は選択した患者について報告した。

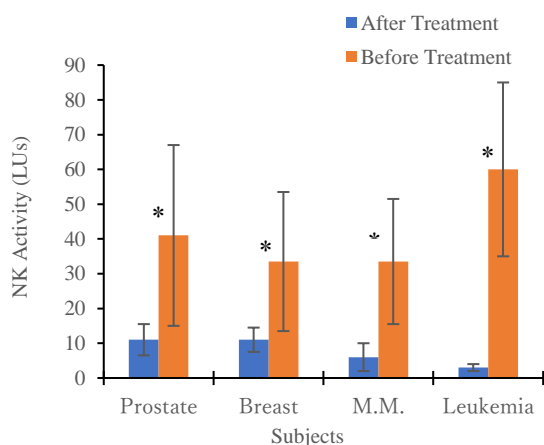


図 1. 米ぬかアラビノキシラン摂取 2 週間後における 32 人被験者の NK 細胞活性に対する効果。

20% < \*  $p < 0.001$

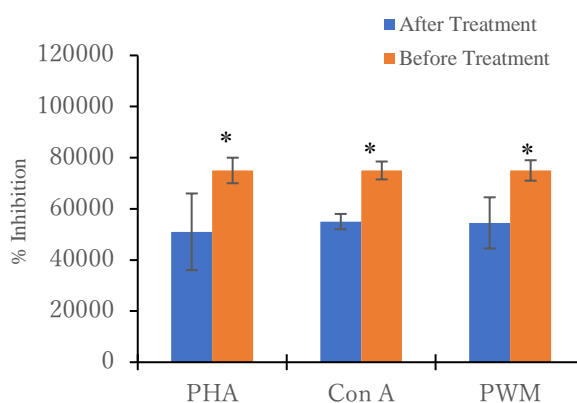


図 2. 投与 1 ヶ月後の *in vivo* における T および B 細胞分裂促進因子に対する米ぬかアラビノキシランの効果。 (\* $p < 0.001$ )