

14th Annual Meeting of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine

P-A-8

「Cancer Chemopreventive Effect of Fermented Taheebo」

発酵タヒボのがん予防効果

Akira Iida and Harukuni Tokuda (Research and Development for Medicinal Plant)

【目的】

発酵は、食品自体が本来持つ有効性や機能性を高めることができる、あるいは新たな機能を付加することができる有効な手段である。したがって、強力ながん予防効果を有する南米原産 *Tabebuia avellanedae* (通称タヒボ) についても、発酵により何らかの有効性の変化が期待できると考えた。今回、マウス皮膚二段階発がん実験を通して、その有効性の変化の検証を目的とした。

【方法】

タヒボジャパンより供与されたタヒボ茶に繊維分解菌を加え、3日間60～70℃に加温した。次に、乳酸菌、酵母菌、麹菌で2週間、5℃の低温発酵を行い、発酵タヒボを得た。マウス皮膚二段階発がん実験にはICRマウスを用いた。マウス皮膚に発がん物質DMBA (100μg) を塗布し、一週間後、発がんプロモーターTPA (1μg) を週2回、20週塗布した。(ポジティブコントロール)。一方、TPAの塗布前に発酵タヒボ (50μg) あるいはタヒボ (50μg) を塗布することにより、それらのがん予防効果を調べた。

【結果】

ポジティブコントロールでは、10週目にすべてのマウスにバビローマが発生した。一方、発酵タヒボとタヒボで処理したグループでは、すべてのマウスに発生するのにそれぞれ、15週と14週を必要とした。また、マウス一匹当たり発生したバビローマ数を、発酵タヒボとタヒボで処理したグループと比較すると、発酵タヒボで処理したグループの方が有意な差でバビローマ数が少ないことが分かった。

【結論】

発酵によりタヒボに本来含まれる有効成分の含量が増加する、あるいは新しい有効成分が生成する可能性が示唆された。また、タヒボの機能性向上に発酵が有効な手段であることも示された。

■ English abstract

Tabebuia Avellanedae (Taheebo), a traditional medicine used in South America from Incan era, is well-known to have a potent cancer chemopreventive activity. Recently, we prepared fermented Taheebo by treating Taheebo with several microorganisms including *Lactobacillus* and examined its cancer chemopreventive activity. In two-stage mouse skin carcinogenesis tests, fermented Taheebo showed more potent cancer chemopreventive activity than intact Taheebo, suggesting that fermentation increased intrinsic active constituents or produced new active compounds.

14th Annual Meeting of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine

P-A-9

「Effects of Taheebo NQ801 on Epithelial Cells and Safety Tests」

タヒボNQ801の上皮細胞に対する効果と安全性

Tomihisa Ota and Masayuki Yamaguchi (Kanazawa University Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences), Harukuni Tokuda (Graduate School of Medical Science, Kanazawa University)

【目的】

タヒボNQ801の上皮細胞に対する効果と安全性について検討した。

【方法】

正常ヒト表皮角化細胞(ケラチノサイト)を最終濃度 0.4×10^5 cells/mLで96穴プレートに播種し、培地で溶解させたタヒボNQ801(最終濃度10, 50, 100, 200μg/mL)を添加した。これにプロテインキナーゼC活性化剤であるPhorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)を添加してケラチノサイトを刺激する系(PMA+)と刺激しない系(PMA-)を設け、48時間培養を行った。培養後、培養上清液を回収し、上清回収後の96穴プレートに新鮮な培地とMTT溶液を添加してMTT試験を行った。回収した培養上清は、ELISA法にて炎症性サイトカインであるIL-8の産生量を測定した。さらに、タヒボNQ801の急性毒性及び亜急性毒性試験を行った。

【結果】

タヒボNQ801は、ケラチノサイト増殖活性試験においてPMA未刺激下で有意に増殖活性を示し、PMA刺激下でも増殖傾向が見られた。また、炎症性サイトカインであるIL-8の産生についてはPMA未刺激下では産生に影響が見られなかったが、PMA刺激下では有意なIL-8産生抑制が認められた。

【結論】

これらのことから、タヒボNQ801には皮膚の表皮細胞を増殖させ、新陳代謝を促進する可能性が示唆された。また、IL-8産生が抑制されたことから、正常時の皮膚には影響を与えず炎症時の皮膚においてのみ抗炎症作用が期待出来ることが示唆される。以上のケラチノサイトの増殖と抗炎症の2点からタヒボNQ801には、皮膚損傷を修復し、皮膚の再構築を促進する効果を有する可能性が示唆された。また、タヒボNQ801の安全性が確認された。

■ English abstract

We investigated the effect of Taheebo NQ801 on human epithelial cells, and performed acute/subacute safety tests. Taheebo NQ801 revealed the actions of human keratinocyte proliferation and anti-inflammation. These results suggest that Taheebo NQ801 may repair and reconstruct the damaged human skin.

14th Annual Meeting of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine

P-A-11

「Efficient evaluation of Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae* on early stage of tumor growth」

ブラジル産薬用植物タバブイア・アベラネダエを用いた腫瘍増殖初期段階での抑制評価

Harukuni Tokuda and Nobutaka Suzuki (Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical R & D, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University), Masafumi Kaneko and Mitsuaki Yamashita (Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare), Akira Iida (Faculty of Agriculture, Kinki University)

【目的】

ブラジル産薬用植物、タバブイア・アベラネダエ(TA)について、今回は腫瘍発生直後の腫瘍増殖初期段階での抑制効果に関して検討した。

【方法】

発がんイニシエーターとしてDMBA、発がんプロモーターとしてTPAを用いて、マウス背部皮膚に腫瘍を誘発した。腫瘍径がほぼ1mmに発現した段階で、TPAを塗布した後、30分後に無生物活性溶剤ワセリンに各種TA資料を混合した試験剤を直接塗布した。同様の操作を週2回行い、腫瘍発生初期段階での効果を評価した。評価法としては、発生した腫瘍を切除してそれぞれの微量天秤にて重量を測定し、ワセリンのみで処理した10個の腫瘍重量を平均腫瘍重量として比較した。

【結果】

TAに関して、市販のエッセンス、その加工物質、含有する活性物質であるNQ801について、初期段階での作用を検討した。ワセリン塗布のみの腫瘍重量との比較では、NQ801の塗布材料に腫瘍発現を抑制する作用が強い傾向が認められた。

【結論】

我々はこれまでTAによる腫瘍イニシエーション抑制作用を検討してきたが、今回の結果によりTAは腫瘍のプロモーションを抑制する作用を有することが判明した。

■ English abstract

As part of an ongoing project to investigate the anti-tumor promoting properties of Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanedae* (TA), these experiments were to demonstrate that TA samples observed the evaluated effects against chemopreventive potency. In the next step, the tumor suppressive effect of TA samples were determined on the early stage of tumor growth by two stage mouse skin carcinogenesis system. These results suggest that TA samples indicate possibility of useful effect as tumor growth inducing formation on mouse skin.

14th Annual Meeting of the Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine

[AClinical Examination of the Medicinal Plant "Taheebo" in Integrated Cancer Medicine –An immunological and histopathological investigation–]

がん統合医療における薬用植物タヒボの臨床的検討—免疫学的そして病理組織学的検索—

Shoji Hirata, MD (Hirata Oral and Maxillofacial Surgery and Oncology, Cancer Village Sapporo)

近年がん治療において、現代西洋医学に自然治癒力を増強させることを目的に、サプリメントやいろいろな補完代替医療を併用する「がん統合医療」が注目されている。なかでも、南米ブラジル・アマゾン川流域に生育する薬用植物タババニア・アベラネダエ（通称：タヒボ）から分離・抽出された機能性成分NQ801は、癌や生活習慣病に対する有用性を示す数多くの研究結果が報告され、さらに正常細胞に対する安全性も確認されている。NQ801は、タババニア・アベラネダエ（以降TAと記述）の樹皮（韌皮部）に含有される天然の植物色素ナフキノンの一種で、とくに抗がん作用が注目されており、がん細胞に対する①直接作用（アポトーシス作用）と②間接作用（免疫賦活作用）、そして③補助作用（抗酸化作用、鎮痛・鎮静作用）が研究・報告されている。

そこで今回、当院でNQ801成分を含有するTAエキスを末（樹皮を熱水抽出したエキスのスプレードライ加工品）を使用する機会を得たので、NQ801が「がん統合医療」にもたらす意義と役割について、臨床的な検討を行った。

方法は、がん統合医療を目的に①術前、②術後、そして③進行がん患者（緩和医療）に、TAエキスを末と最近開発されたTA強化エキスを末を飲用させ、その臨床効果を調べた。TA強化エキスを末は、TAエキスをNQ801フラクション分画を添加し、NQ801の含有量が6倍となるよう強化したエキスを末品である。その結果、TAエキスを末（NQ801）を術前治療として低用量抗がん剤と固形がんに対し併用した場合、手術摘出組織の病理学的検索からNQ801は、DNAが損傷を受けたがん細胞周囲にCD4、CD8陽性T細胞を誘導・浸潤させることが示唆された（抗腫瘍効果：アポトーシス作用・免疫賦活作用）。また抗がん剤を使用している間も、副作用や食欲不振は見られなかった。

さらに術後に用いた場合、免疫増加や抗酸化作用による再発や転移予防の抑制も示唆され、再発予防としての使用意義も大きいと思われた。進行がん患者においても緩和医療やPalliative Therapyの一つとして、副作用を軽減しながら長期間の抗がん剤治療を可能にする役割も示唆された（腫瘍との共存）。また、今回使用した両エキスを末を比べると、TA強化エキスを末の方がより抗腫瘍効果が見られ、Dose dependence性も確認された。

また高齢者がん患者に対し、TA強化エキスを末を単独飲用させ、その後手術を行った。その有効性を検索するため、病理組織学的検査を行った結果、がん細胞と間質との境界に強い帯状のリンパ球浸潤が見られた。さらに同部に免疫染色を行ったところ、がん細胞の周囲にCD4とCD8陽性細胞障害性T細胞が多数浸潤していた。割合はCD8陽性T細胞の方が強く、そしてがん細胞の中へ浸潤していた。血液学的にも、リンパ球が増加していた。がん患者へのNQ801単独飲用でがん細胞周囲に細胞障害性T細胞が浸潤し、抗腫瘍効果が見られた症例であった。他のNQ801単独飲用症例にても同様の所見がみられた。

以上より、有用成分NQ801の「がん統合医療」における使用意義は大きく、その役割も臨床研究が進めばさらに増えるものと思われる。今後各方面で同様の臨床研究が実施されることを期待したい。

■ English translation

In recent years, modern Western medicine is paying greater attention to "integrated cancer medicine", which involves the concomitant use of supplements and various complementary and alternative medicines in cancer treatment, with an aim at reinforcing our natural healing abilities.

Many research results have particularly reported the utility against cancer and lifestyle-related diseases of "NQ801", a functional element that is isolated and extracted from the medicinal *Tabebuia avellanedae* plant (commonly known as "Taheebo") that grows in the Amazon River basin in Brazil, South America. Furthermore, its safety in regard to healthy cells has been confirmed. NQ801 is a naphthoquinone natural colorant contained in the bark (the bast portion) of the *Tabebuia avellanedae* (hereinafter referred to as "TA"), its anticarcinogenic effect is garnering special interest, and its 1) direct action (apoptotic effect), 2) indirect action (immunostimulatory effect) and 3) supplementary action (antioxidative, pain relieving and sedative effects) on cancer cells are being researched and reported on.

This hospital had an opportunity to use a TA extract powder (the spray-dried product of a hot-water extraction from TA bark) containing this NQ801 component, and carried out clinical examination on the significance and the role that NQ801 brings to "integrated cancer medicine". Pre-surgery, post-surgery, and advanced cancer (under palliative care) patients were given TA extract powder and a recently developed "Concentrated TA Extract Powder" to drink, and clinical efficacy was examined towards their application in "integrated cancer medicine". This Concentrated TA Extract Powder was the product of a TA extract fortified through the addition of NQ801-rich fractions, thus increasing the NQ801 content of by a factor of six. The results from pathological retrieval of surgically-isolated tissue suggested that, when TA extract powder (NQ801) was used together with a low dosage anti-cancer drug as a pre-operative treatment against a solid carcinoma, NQ801 induced and promoted the permeation of CD4- and CD8-positive T-cells in the area surrounding the cancer cells whose DNA was damaged (anti-tumoral effects: apoptotic and immunostimulatory activity). Moreover, neither side effects nor anorexia were observed during use of the anti-cancer drug.

Furthermore, the prevention of recurrence and metastasis through increased immunity as well as an antioxidative effect was suggested when used post-operatively, and it is thought that there is a major significance in using NQ801 to prevent recurrence. Even for advanced cancer patients, a role for this extract was suggested in palliative care and palliative therapy due to its enabling long-term anti-cancer drug treatment (coexistence with tumors) while reducing side effects. In addition, when both extracts used in this study were compared, a higher anti-tumoral effect was observed with the Concentrated TA Extract Powder, and dose dependency was confirmed.

Elderly cancer patients were also given the Concentrated TA Extract Powder to drink alone, and surgery was performed following that. As a result of histopathological testing in order to investigate efficacy, strong band-like lymphocytic infiltration was observed at the boundary between the cancer cells and stroma. Upon performing immunostaining, it was found that many CD4- and CD8-positive T-cells had permeated the area around the cancer cells. The ratio of CD8-positive T-cells was greater and they had permeated into the cancer cell nest. Lymphocytes had also increased hematologically. This was a case of cytotoxic T-cells permeating the area of cancer cells and an anti-cancer effect seen in cancer patients drinking only NQ801. The same findings were observed with other cases of drinking NQ801 alone.

Thus, the significance of the useful component NQ801 in "integrated cancer medicine" can be considered substantial and its role in this regard should increase greatly as clinical research advances. It is our hope that similar clinical research will be implemented in the future towards a variety of objectives.