

Wetenschappelijk beproefd, veilig en betrouwbaar
functioneel voedingsmiddel van rijstzemelen

ImunoBran

**ARABINOXYLAANVERBINDING
VAN RIJSTZEMELLEN**

HANDLEIDING

Inhoud

1. Inleiding	2
2. ImunoBran – achtergrond van de ontwikkeling van het product	2
3. ImunoBran – productieproces	3
4. ImunoBran – manier van functioneren	5
5. Toepassing van het product als functioneel voedingsmiddel	6
(1) Immunomodulerende werking	6
1) Immunostimulerende werking	
① Activering van menselijke NK-cellen als respons op	6
② Activering van NK-cellen bij oncologische patiënten na het gebruik van ImunoBran	7
③ Stimulering van lymfocytentransformatie	7
④ Bevordering van differentiatie van dendritische cellen	8
⑤ Antikankereffect van ImunoBran	9
2) Ontstekingsremmende werking	10
(2) Gecombineerde behandeling met chemotherapiemiddelen	11
(3) Verbetering van levenskwaliteit	12
6. Veiligheid	13
7. Aanbevolen dossering	13
8. Productinformatie	14
(1) Kwaliteitsspecificatie	14
(2) Eigenschappen	14
(3) Bewaring	14
9. Referenties	15
(1) Vooraanstaande tijdschriften	15
(2) Wetenschappelijke presentaties	17
(3) Octrooien	20

1. Inleiding

ImunoBran is functioneel voedingsmiddel, geproduceerd uit de wateroplosbare vezelcomponent van rijstzemelen (hemicellulose B). Het gezamenlijke onderzoek onder leiding van prof. Mamdooh Ghoneum PhD. van de Universiteit van Californië in Los Angeles, VS (UCLA/Drew University of Medicine and Science) van het vezelcomponent van rijstzemelen heeft tot de ontdekking en vaststelling van de verwerkingsmethode van dit voedingsmiddel geleid, waardoor het functioneren van de aangeboren lichamelijke weerstand op een optimale manier gemoduleerd wordt. Vervolgens is gebleken dat ImunoBran niet alleen een immunostimulerende werking heeft, maar ook een immunomodulerende werking. Het resultaat van de enorme inspanning om de stabiliteit en de smaak van dit middel te maximaliseren is het arabinoxylaan van rijstzemelen – ImunoBran. Tegenwoordig is ImunoBran goed bekend niet alleen in Japan, maar ook in 46 andere landen over de hele wereld en het middel heeft een uitstekende reputatie.

2. ImunoBran – Achtergrond van de ontwikkeling

De conditie van het menselijke lichaam wordt door het moduleren van de lichaamstemperatuur en de bloeddruk op een constant niveau gehouden, zodat het lichaam de veranderingen binnen en buiten het organisme aankan. Dit mechanisme heet homeostase. Een belangrijke rol tijdens de homeostase speelt het ingeboren immuunsysteem dat vreemde (aan het organisme niet eigen) stoffen zoals pathogenen, virussen en kankercellen, elimineert. Het is echter bekend dat de immuniteit met de leeftijd steeds minder goed functioneert en dat ze door slechte levensstijl en de erbij horende verschijnselen, zoals roken, onvoldoende bewegen of onevenwichtig eten, maar ook door ongunstige milieu-invloeden en milieuvervuiling beschadigd, resp. inadequaat gestimuleerd wordt. De daling van de weerstandsfunctie draagt tot verspreiding of verslechtering van infecties en kwaadaardige tumoren bij, terwijl de overmatige prikkeling van het immuunsysteem problemen zoals verkoudheid, atopisch eczeem of chronische ontsteking kan veroorzaken. Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. heeft zich in het vooruitzicht van de potentiële invloed van vezels op het immuunrespons van het organisme geconcentreerd op de ontwikkeling van een functioneel voedingsmiddel dat veel gezamenlijke trekken met de door Japanners in het verre verleden gebruikte levensmiddelen heeft. Het eindproduct (een concentraat van arabinoxylaan van rijstzemelen) heet ImunoBran.

3. ImunoBran – productieproces

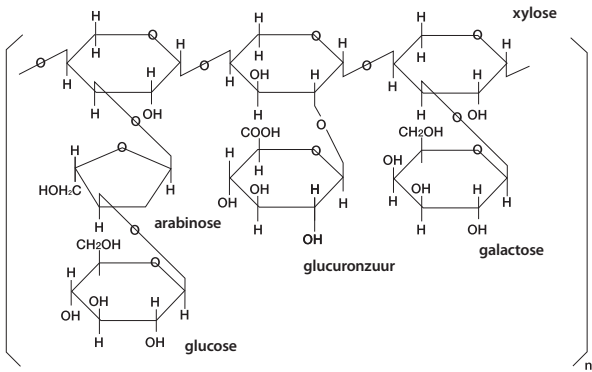
Het belangrijkste bestanddeel voor de productie van ImunoBran is de wateroplosbare vezel (hemicellulose B), die ongeveer 5% van het volume van rijstzemelen vormt. De hemicellulose B van rijstzemelen is een vezel dat uit arabinose en xylose bestaat, waarvoor een ingewikkelde structuur en een relatief klein moleculairgewicht karakteristiek zijn. De hemicellulose B van rijstzemelen is in de natuurlijke vorm slecht verteerbaar en heeft geen immunostimulerende, noch genezende werking.

Toch is er ontdekt dat als deze stof gedeeltelijk gehydrolyseerd wordt door een hydrolytisch enzymatisch koolhydratencomplex uit het mycelium van de shiitake paddenstoel, verandert die in een stof met immunostimulerende werking. In verschil tot andere materialen die arabinoxylan bevatten is ImunoBran een uniek functioneel voedingsmiddel dat in een door Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. ontwikkelde innovatieve proces geproduceerd wordt.

Rijstzemelen (Afb.)



Extractie in
heet water

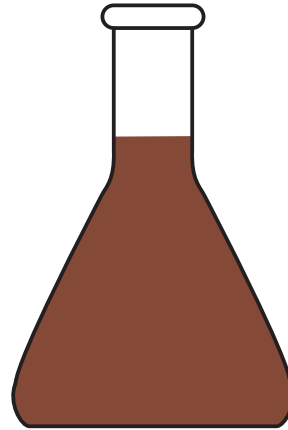


Wateroplosbare vezel (hemicellulose B)
Structuurmodellen van arabinoxylan en
dergelijke verbindingen

Myceliumcultuur
van de shiitake paddenstoel

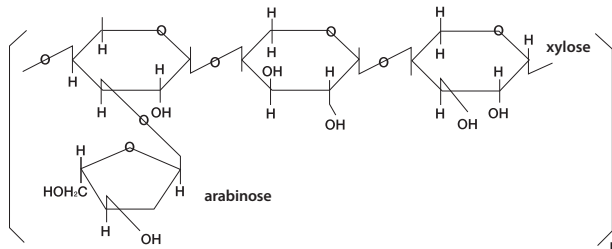


verwijdering van
mycelium van de
shiitake paddenstoel



Hydrolytisch enzymatisch
koolhydraatcomplex

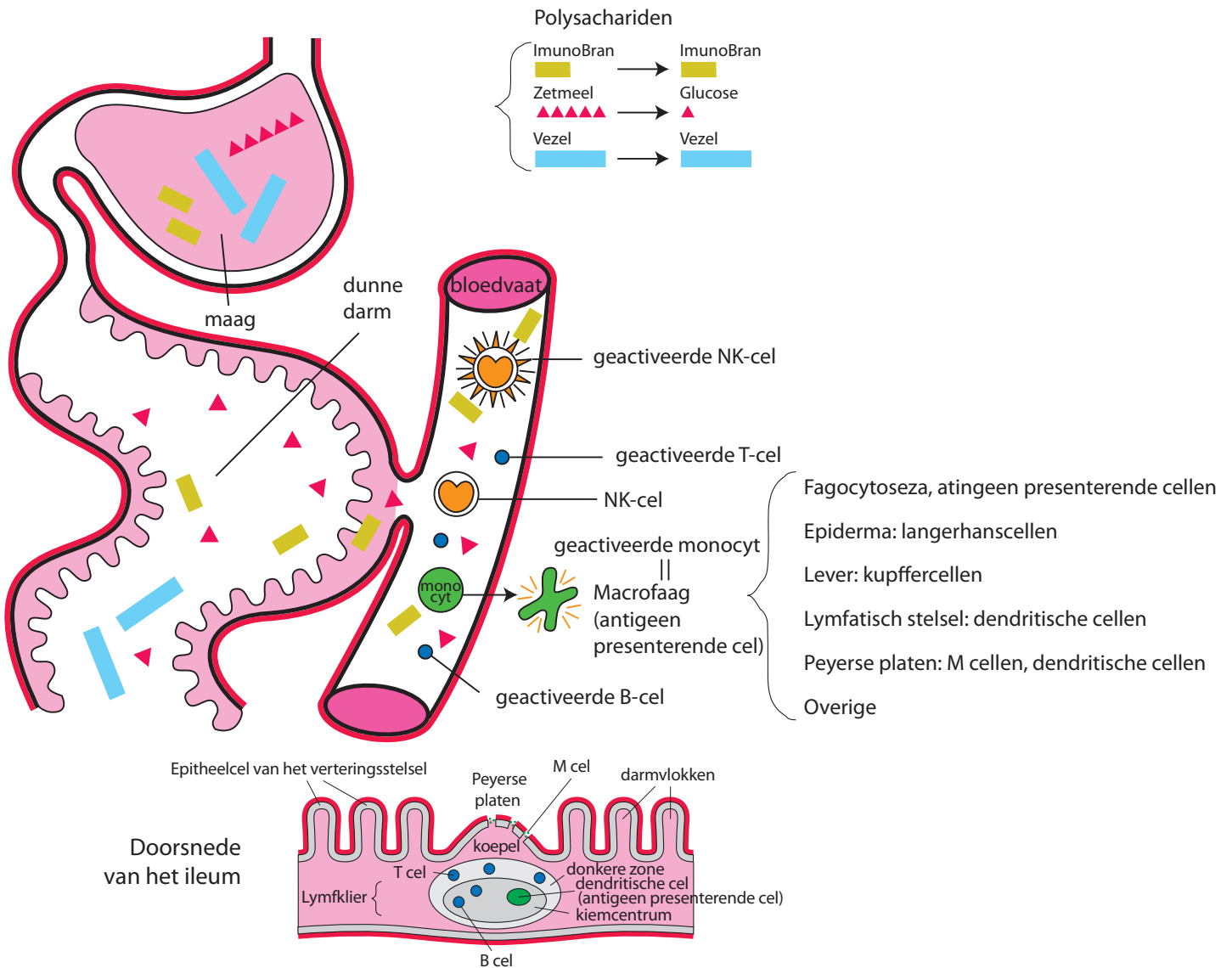
Activering



Structuurmodel van ImunoBran (arabinoxylan van rijstzemelen)

4. ImunoBran – manier van functioneren

Zetmeel, vezel, evenals ImunoBran worden als polysachariden gekarakteriseerd. Zetmeel wordt door speeksel, alvleesklier- en darmsappen en uiteindelijk in de vorm van glucose door de dunne darm geabsorbeerd. Vezel kan door het menselijk organisme niet verteerd worden en wordt daarom in onveranderde vorm afgescheiden. Volgens de beschikbare informatie kan ImunoBran direct in het verteringsstelsel gedeeltelijk geabsorbeerd worden en in de bloedsomloop ontvangen worden, waar het direct in bloed of indirect via Peyserse platen in het ileum de NK-cellen, T-cellen, B-cellen en macrofagen activeert, en daardoor een belangrijke rol in de immunomodulatie (in immunostimulerende, ontstekingsremmende, antiallergische en antioxidatie processen) speelt. Er wordt aangenomen dat het middel de natuurlijke genezende krachten van het organisme in het algemeen verbetert, ongunstige reacties op chemotherapeutische middelen verzacht en levenskwaliteit verbetert.



5. Toepassing als functioneel voedingsmiddel

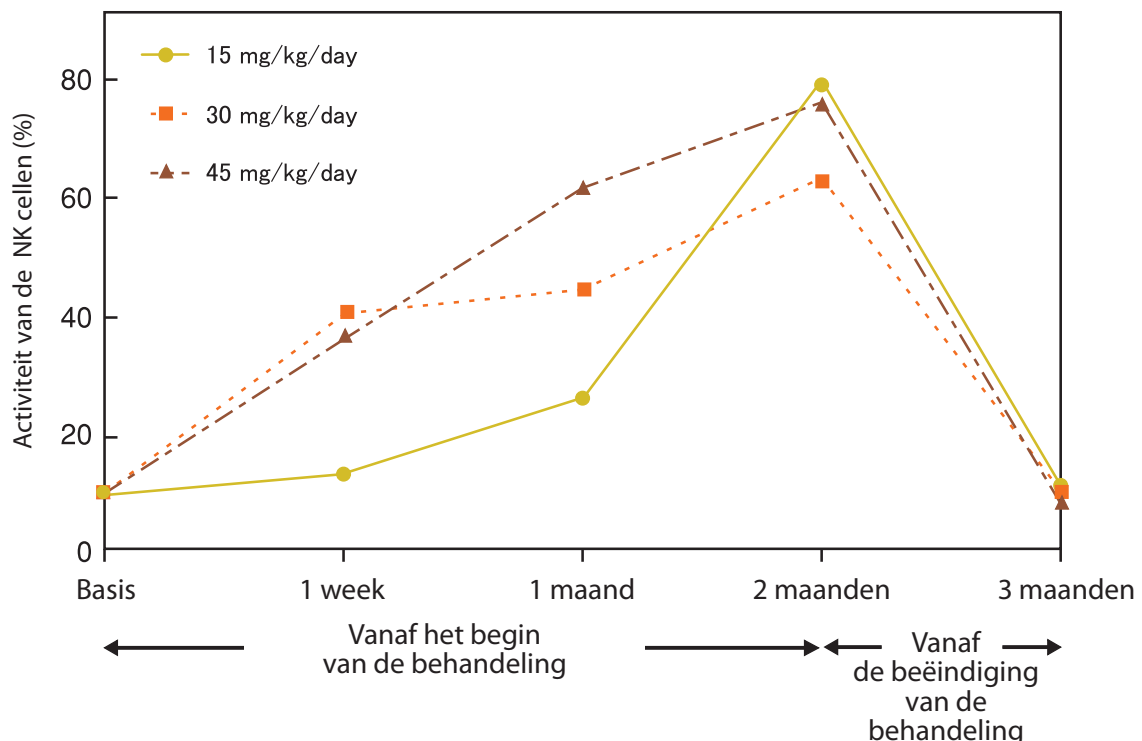
(1) Immunomodulerende werking

1) Immunostimulerende werking

① Activering van menselijke NK-cellen als respons op ImunoBran

Aan vierentwintig vrijwilligers die in drie groepen van 8 verdeeld werden hebben we peroraal ImunoBran voorgeschreven in de dosis van 15 mg/kg lichaamsgewicht (een equivalent van ongeveer 2 g van het middel), 30 mg/kg lichaamsgewicht (een equivalent van 2 g), resp. 45 mg/kg lichaamsgewicht (equivalent van ongeveer 3 g) dagelijks gedurende twee maanden en vervolgens hebben we het effect van het middel op de activiteit van de NK-cellen gemeten. De activiteit in de groep met 15 mg/kg bleef na de 1e week bijna onveranderd, maar na een maand werd ze in vergelijking met de basisactiviteit verdubbeld. De activiteit in de groep met 30 mg/kg werd na een week verdriedubbeld in vergelijking met de basisactiviteit en groeide geleidelijk tot een vijfvoudig niveau na 2 maanden. In de groep met 45 mg/kg werd een vergelijkbare ontwikkeling als in de 30 mg/kg groep vastgesteld, maar met een grotere groei en intensiteit. Na de beëindiging van de behandeling keerde de activiteit van NK-cellen in alle drie groepen terug naar de basiswaarde.

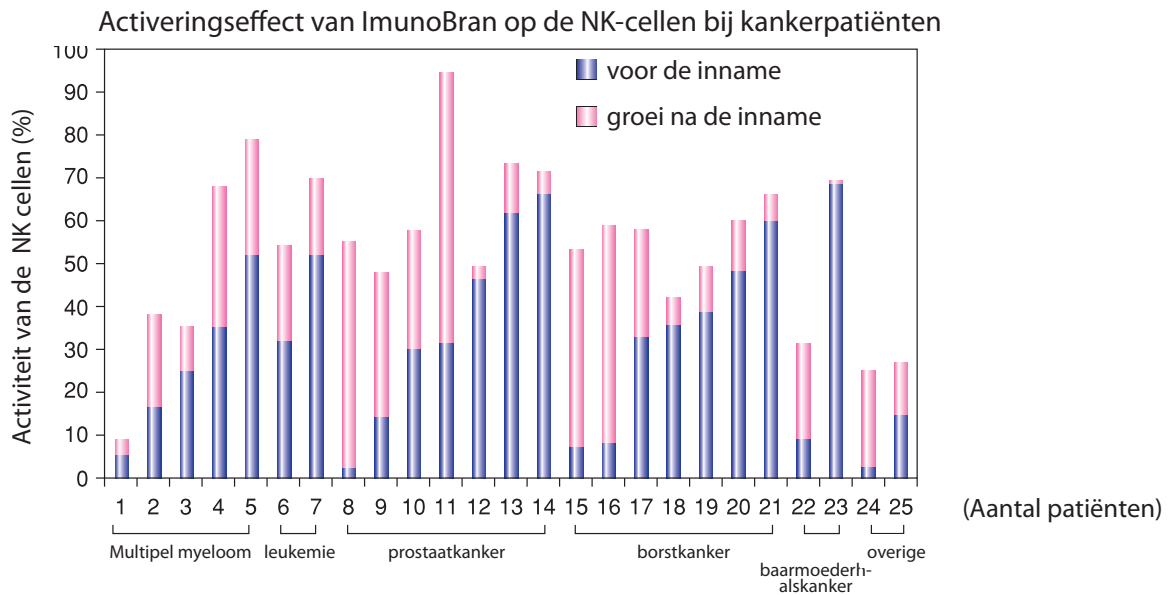
Tijdsverloop van de veranderingen in de activiteit van de NK-cellen na de toediening van ImunoBran



Ghoneum M., Drew Univ., "Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinosyran from rice bran (MGN-3)", *INT.J. IMMUNOTHERAPY XIV(2)* p. 89-99, 1998

② Activering van NK-cellen bij oncologiepatiënten na toediening van ImunoBran

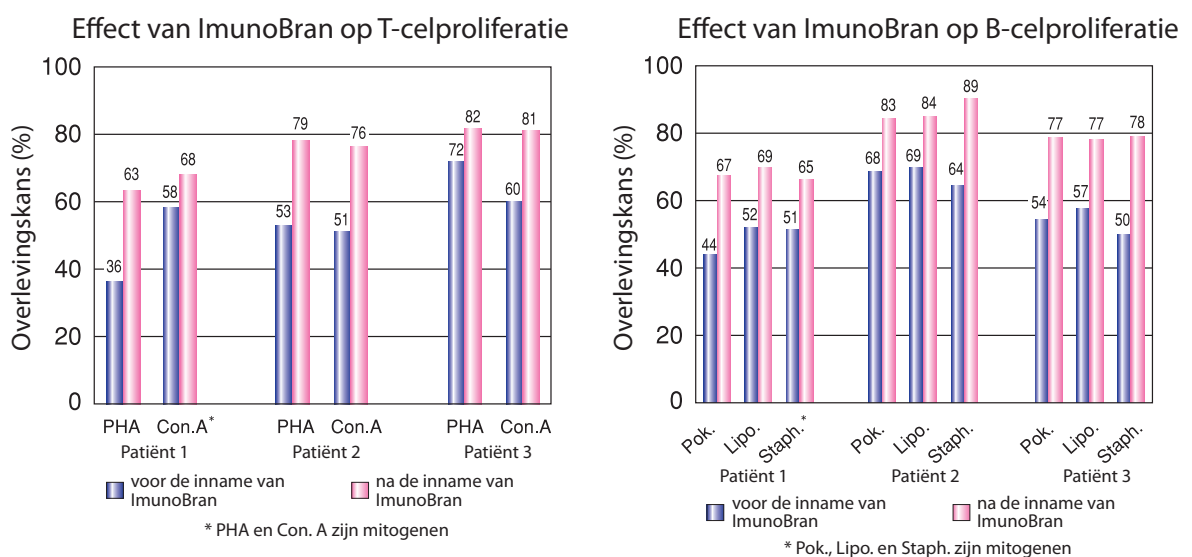
Bij 25 kankerpatiënten met progressieve ziekte, die chemotherapie, chirurgische behandeling en/of hormoontherapie kregen werd de activiteit van NK-cellen voor en na 6 maanden inname van ImunoBran vergeleken. Hoewel tussen de patiënten een groot verschil in de basislijnactiviteit werd waargenomen, vertoonden alle patiënten na inname van ImunoBran een toename in activiteit van NK-cellen.



Ghoneum M. a G. Namatalla, 87e jaarvergadering van American Association for Cancer Research, 1996

③ Stimulering van lymfocytentransformatie

De proliferatie van T-cel- en B-cellymfocyten werd vergeleken voor en na inname van ImunoBran. De proliferatie van zowel de T-cellen als de B-cellen nam bij de 3 patiënten na inname van ImunoBran toe.

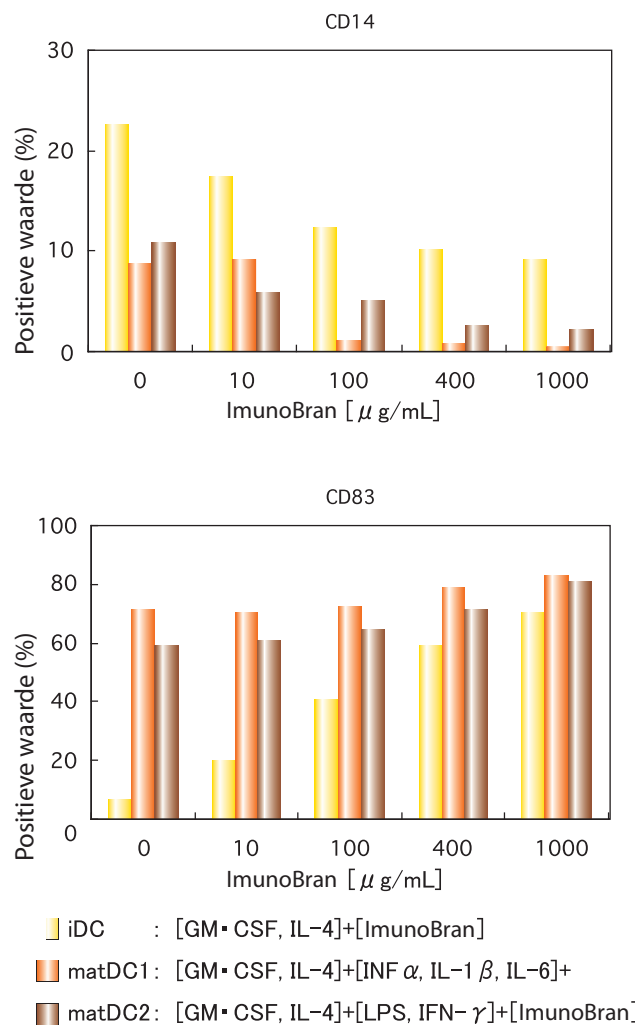


Ghoneum M., 11e Internationale Aidsconferentie in Vancouver, Vancouver, 1996

④ Bevordering van differentiatie van dendritische cellen

Uit het perifere bloed van gezonde proefpersonen werden monocytën geïsoleerd en gedurende 6 dagen in de aanwezigheid van GM-CSF en IL-4 gekweekt om onrijpe dendritische cellen (iDC) te bereiden. Op de 7e dag werd ImunoBran in verschillende concentraties toegevoegd aan de onrijpe dendritische cellen. De onvolwassen dendritische cellen werden 2 dagen geïncubeerd en er werd waargenomen hoe ze tot dendritische cellen rijpten. Dezelfde bewerking werd uitgevoerd met behulp van twee soorten kweekmedia die een vergelijkbaar effect van het bevorderen van de ontwikkeling van iDC tot rijpe dendritische cellen, aangeduid als matDC1, resp. matDC2, hebben. In de onvolgroeide dendritische cellen (iDC) onderdrukte ImunoBran, afhankelijk van de dosis, de expressie van de monocytënmarker CD14 en verhoogde de expressie van de dendritische cellenmarker CD83. Dit resultaat lijkt aan te tonen dat ImunoBran de differentiatie van dendritische cellen bevordert.

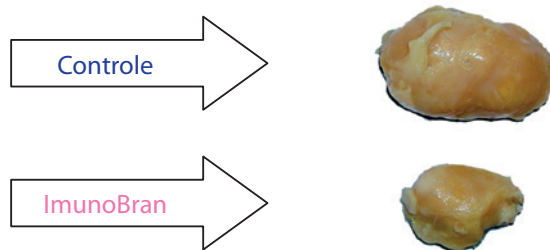
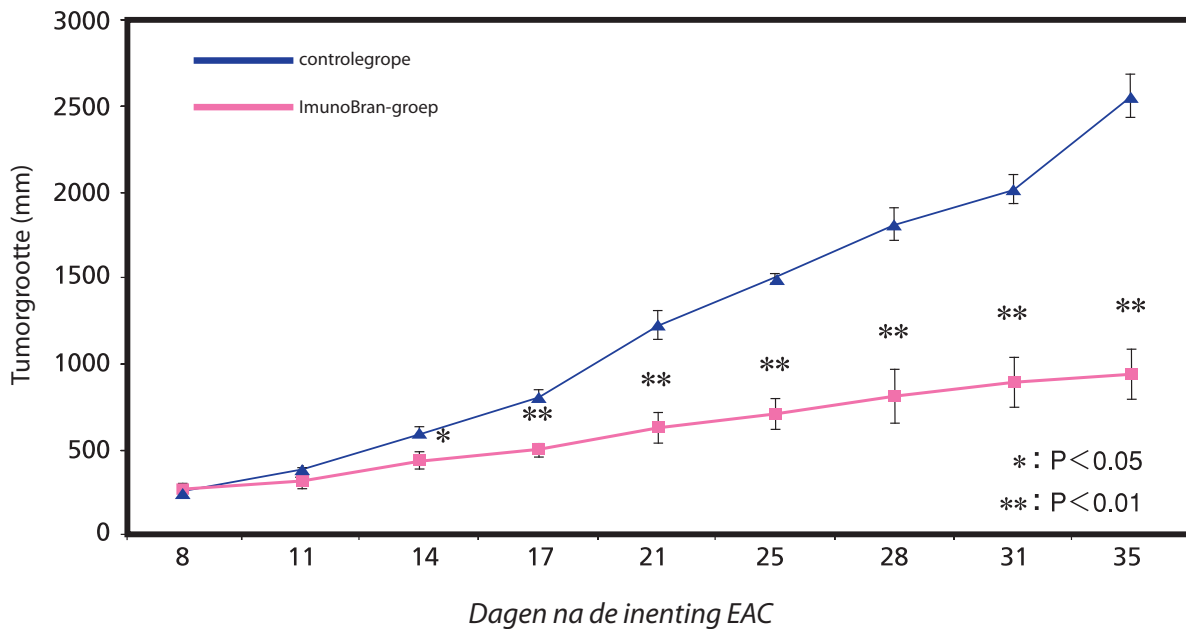
Bevordering van differentiatie van dendritische cellen door ImunoBran



⑤ Antikankereffect van ImunoBran

Vrouwjesmuizen van Zwitserse albinosoort werden in het rechter femorale gebied ingeënt met $2,5 \times 10^6$ Ehrlich ascites carcinoomcellen (EAC), en in de volgende dagen werd de tumorgrootte bepaald, beginnend op de 8e dag na de inenting tot de 35e dag. De controlegroep ontving fosfaatgebufferde zoutoplossing (PBS) en de ImunoBran-groep kreeg 40 mg/kg lichaamsgewicht van ImunoBran intraperitoneaal driemaal per week gedurende een periode van 3 weken, te beginnen op de 8e dag na de inenting van EAC. Na de behandeling werd de tumorgrootte bepaald. De resultaten toonden een significant grotere onderdrukking van tumorgroei in de ImunoBran-groep in vergelijking met de controlegroep (PBS), beginnend op de 14e dag na de inenting met EAC. De foto's van de tumor op de 35e dag lieten in de ImunoBran-groep ook een tumorregressie zien.

In-vivo antikankereffect van ImunoBran

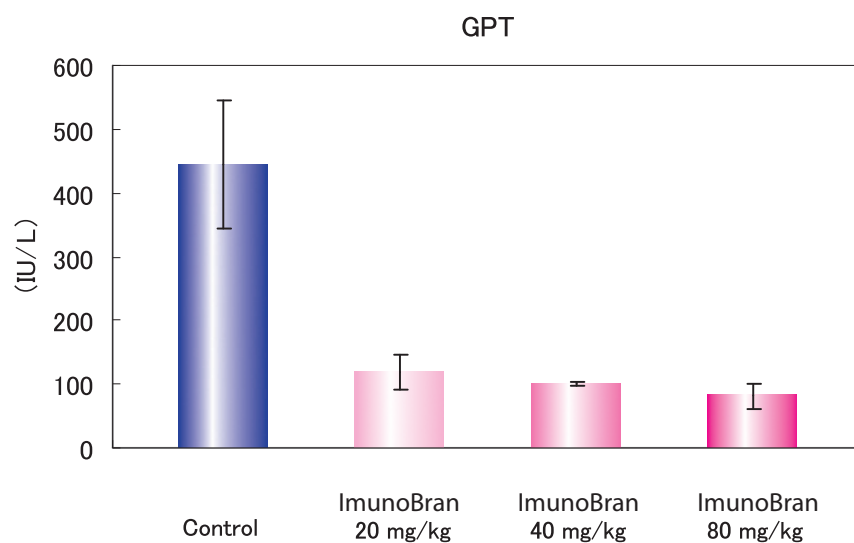
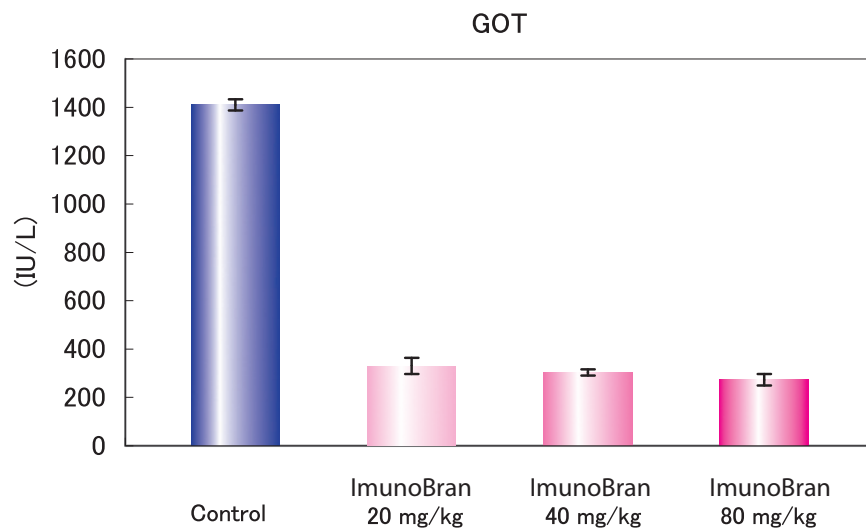


Ghoneum M. a kol., "Modified Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/ImunoBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro", *Nutrition and Cancer*, 2008

2) Ontstekingsremmende werking

① Invloed op de leverbeschadiging

Aan de mannetjesratten van de Wistarsoort (5 ratten per groep) werd intra-peritoneaal 800 mg/kg D-galactosamine toegediend, zodat er een leveraandoening opgeroepen werd. Na 24 uur na de toediening van D-galactosamine werden de GOT en GPT serumwaarden als indicatie van de leverbeschadiging gevolgd. Een uur voor de toediening van D-galactosamine werd 20, 40 of 80 mg/kg ImunoBran intraperitoneaal toegediend. De serumwaarden GOT en GPT waren in de controlegroep zonder ImunoBran 24 uur na de toediening van D-galactosamine 1410 IU/l, resp. 445 IU/l. Vergeleken met deze waarden waren serumwaarden GOT en GPT in de met ImunoBran behandelde groepen significant lager bij alle drie doses.



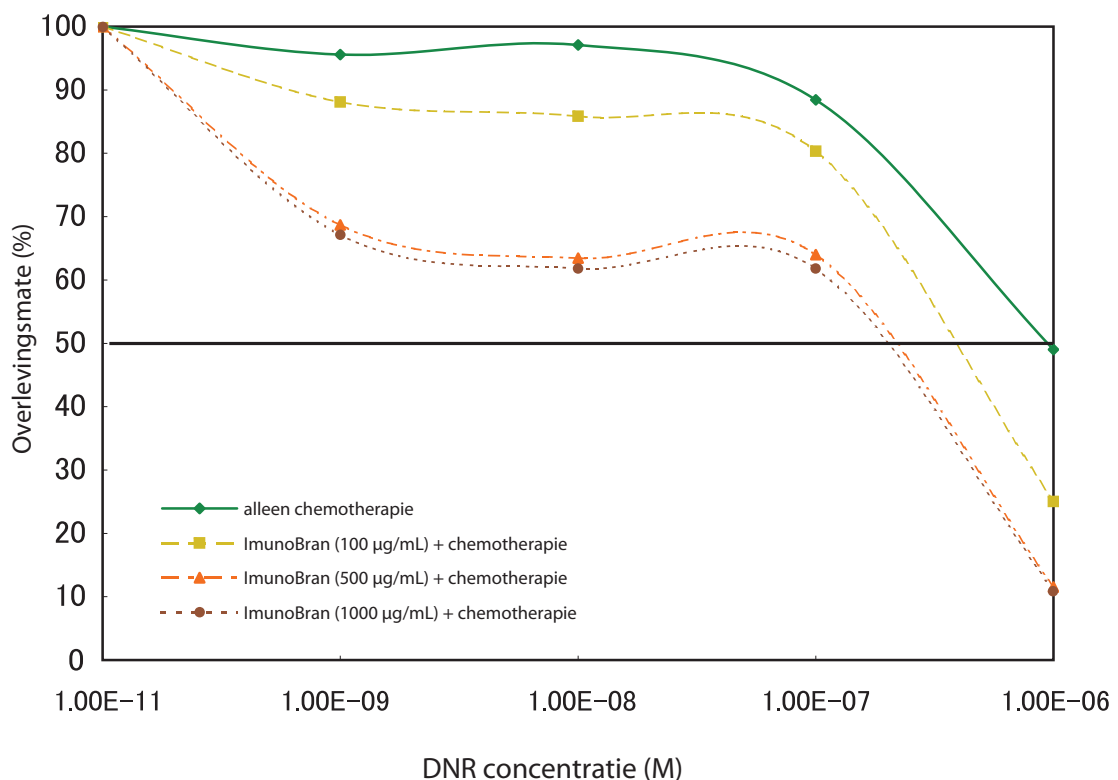
Sanada H. a Y. Egashira, 7e bijeenkomst van de Japanese Association for Dietary Fibre Research, Tokio, 2002

(2) Combinatietherapie met een chemotherapeutisch middel

① ImunoBran in combinatie met een chemotherapeutisch middel

Menselijke borstkankercellen (MCF-7) (1×10^4 cellen) werden in vitro gezaaid en gedurende 3 dagen geïncubeerd met verschillende concentraties ImunoBran en het chemotherapeutische middel daunorubicine (DNR). Levensvatbare cellen werden met de MTT-methode geteld, waarmee ook de concentratie van DNR werd bepaald die het aantal levensvatbare kankercellen met 50% verminderde (IC₅₀). DNR remde de overleving van MCF-7-cellen op een concentratieafhankelijke manier, waarbij de IC₅₀ waarde de concentratie van $1 \mu\text{M}$ vertegenwoordigde. Wanneer MCF-7-cellen in aanwezigheid van ImunoBran en DNR werden gekweekt, was de IC₅₀ van DNR voor MCF-7 significant vermindert (de IC₅₀ waarde vertegenwoordigde de concentratie van $0, \mu\text{M}$).

Veranderingen in gevoeligheid van MCF-7-cellen voor DNR in verband met de gelijktijdige toediening van ImunoBran



Ghoneum M. a S. Gollapudi, „MGN-3/BioBran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin“, *Cancer Detection and Prevention*, 2008.

(3) Verbetering van de levenskwaliteit

① Effect van ImunoBran op overleving en verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met progressieve kanker

Tweehonderdvijf patiënten met kwaadaardige tumoren die met alternatieve therapie en chemotherapie met milde bijwerkingen werden behandeld, werden in twee groepen verdeeld. Een van de groepen (de controlegroep) kreeg conventionele alternatieve therapie en chemotherapie toegediend, en de andere groep (ImunoBran-groep) kreeg 18 maanden lang driemaal daags 1 g ImunoBran na elke maaltijd, naast dezelfde therapie als de controlegroep. Vervolgens werd tijdens de observatieperiode de correlatie tussen natural killer (NK) cellenactiviteit en de overlevingskans bestudeerd. De levenskwaliteit van de patiënten werd beoordeeld op een schaal van 0 tot 4 met betrekking tot "pijn", "vermoeidheid" en "misselijkheid" en van 0 tot 3 met betrekking tot "eetlust", waarbij patiënten de parameters aan het begin en in de loop van de periode beoordeelden. Van de 205 patiënten die aan het onderzoek deelnamen, konden 53 patiënten van de controlegroep de conventionele alternatieve therapie niet voortzetten en stopten, en daarom werden 152 patiënten (56 patiënten in de controlegroep en 96 in de ImunoBran-groep) in de analyse opgenomen. De overlevingspercentages aan het einde van de observatieperiode in de controlegroep en de ImunoBran-groep waren respectievelijk 35,8% en 54,2%. Dit vertegenwoordigt een 50% hogere overlevingspercentage in de ImunoBran-groep in vergelijking met de controlegroep. Er werd ook aangetoond dat hogere NK-cellenactiviteit met een hogere overlevingskans (Tabel 1) verbonden was. Er werd bevestigd dat de levenskwaliteit van de patiënten na de studie was verbeterd, vergeleken met de levenskwaliteit aan het begin van de studie in beide groepen, de controlegroep én de ImunoBran-groep; in de ImunoBran-groep werd een opmerkelijke verbetering van de eetlust waargenomen (Tabel 2).

Tab. 1: Overlevingskans en NK-cellenactiviteit

	ImunoBran-groep	Controlegroep
Overlevingskans	52/96 (54,2 %)	19/56 (35,8 %)
NK-cellenactiviteit		
<19,9 %	17/40 (42,5 %)**	2/16 (12,5 %)
20~40 %	18/35 (51,4 %)*	7/25 (28,0 %)
≥40 %	17/21 (81,0 %)	10/15 (66,7 %)

** : p < 0,01 * : p < 0,05

Tab. 1: Overlevingskans en NK-cellenactiviteit

Levenskwaliteit	pijn			vermoeidheid			misselijkheid			eetlust		
	voor	na	%	voor	na	%	voor	na	%	voor	na	%
Controlegroep	2,9	2,5	-14,0	3,5	2,9	-17,1	2,5	2,9	-14,6	1,6	1,9	+14,6
ImunoBran-groep	2,2	1,9	-15,9	2,9	2,4	-17,3	2,3	2,0	-13,3	1,7	2,1	+24,2

(-): indicatie van de vermindering van de negatieve factoren (pijn, vermoeidheid en misselijkheid)

(+): indicatie van de verbetering van de eetlust

Takahara K. a kol., "The Life Prolongation and QOL Improvement Effect of Rice Bran

Arabinoxylan Derivative (MGN-3, BioBran) for Progressive Cancer", *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2004.

6. Veiligheid

(1) Mutageniteitstest (Ames test)

ImunoBran werd tot een concentratie van 10.000 µg/plaat negatief getest in een bacteriële omgekeerde mutatie test, zowel met als zonder metabolische stimulatie.

(2) Test met enkelvoudige dosis bij ratten

Mannelijke en vrouwelijke Wistar ratten kregen een enkele orale dosis ImunoBran van 5, 10, 18 of 36 g/kg. Bij geen enkel dosisniveau trad de dood op en daarom wordt de concentratie van 36 g/kg of hoger als LD50 beschouwd.

(3) Herhaalde doseringstest van ImunoBran bij honden

In een veiligheidsstudie van ImunoBran bij honden werden mannelijke en vrouwelijke beagle honden behandeld met 0, 20 of 200 mg/kg ImunoBran, eenmaal daags aan hun voer toegevoegd gedurende een periode van 4 weken (28 doses). Zelfs na toediening van ImunoBran gedurende 4 weken in een dosis van 20 mg/kg per dag of 200 mg/kg per dag werden geen abnormale bevindingen waargenomen in de algemene toestand, lichaamsgewicht, voedselopname, hematologie of bloedbiochemie. In deze studie is de No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van het product geschat op 200 mg/kg per dag of hoger.

7. Aanbevolen dosering

Op grond van de uitslagen van de teststudies op dieren en mensen is de aanbevolen dagdosis van ImunoBran op 1 tot 3 g per dag vastgesteld.

8. Productinformatie

(1) Kwaliteitspecificatie

Testitem	Specificatie
Beschrijving	lichtbruine poeder
Water	≤ 8 %
Proteïne	8 – 15 %
As	5 – 10 %
Koolhydraat	65 – 80 %
Arseen (in de vorm van AS ₂ O ₃)	≤ 5,0 ppm*
Zware metalen (Pb)	≤ 20 ppm
Totaal aantal levensvatbare cellen	≤ 3 × 10 ³ CFU/g*
Coliforme bacteriën	negatief

(2) Eigenschappen

Gemakkelijk oplosbaar in water en hittebestendig

(3) Bewaring

Het product is sterk hygroscopisch en dient daarom in gesloten verpakking koel en droog bewaard te worden.

9. References

(1) Main papers

Ghoneum M. 1998. "Enhancement of Human Natural Killer Cell Activity by Modified Arabinoxylan from Rice Bran (MGN-3)", <i>INT. IMMUNOTHERAPY</i> Vol. XIV, No. 2, pp. 89-99.
Ghoneum M. 1998. "Anti-HIV Activity <i>in Vitro</i> of MGN-3, an Activated Arabinoxylan from Rice Bran", <i>BBRC</i> , Vol. 243, pp. 25-29.
Ghoneum M. and J. Brown. 1999. "NK Immunorestration of Cancer Patients by MGN-3, A Modified Arabinoxylan Rice Bran (Study of 32 Patients Followed for up to 4 years)", <i>Anti-Aging Medical Therapeutics</i> , Vol. III, pp. 217-226.
Ghoneum M. and A. Jewett. 2000. "Production of TNF- α and IFN- γ from Human Peripheral Blood Lymphocytes by MGN-3, a Modified Arabinoxylan from Rice Bran", <i>Cancer Detection and Prevention</i> , Vol. 24, Issue 4, pp. 314-324.
Jacoby H., Wnorowski G. and K. Sakata, et al. 2000. "The Effect of MGN-3 on Cisplatin and Adriamycin Induced Toxicity in the Rat", <i>Gastroenteology</i> , Vol. 118, No. 4, pp. 4962.
Ohara I., Tabuchi R. and K. Onai. 2000. "Effects of Modified Rice Bran on Serum Lipids and Taste Preference in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats", <i>Nutrition Research</i> , Vol. 20, No. 1, pp. 59-68.
Tazawa K., et al. 2000. "Scavenging Activity of MGN-3 (Arabinoxylan from Rice Bran) with Natural Killer Cell Activity on Free Radicals", <i>Biotherapy</i> , Vol. 14, No. 5, pp. 493-495.
Jacoby H. and G. Wnorowski, et al. 2001. "The Effect of MGN-3 on Cisplatin and Doxorubicin Induced Toxicity in the Rat", <i>Journal of Nutraceuticals, Functional & Medical Foods</i> , Vol. 3, No. 4, pp. 3-11.
Sudo N., et al. 2001. "The basic study of arabinoxylan compound (MGN-3) on the activation of vital defense", <i>Clinical and Research</i> , Vol. 78, No. 1, pp. 193-196.
Ohara I., et al. 2002. "Modified Rice Bran Improves Glucose Tolerance in NIDDM Adult Rats Given Streptozotocin as Neonates", <i>Aichi Gakusen University collected papers</i> , Vol. 37, pp. 17-23.
Endo Y. and H. Kanbayashi. 2003. "Modified Rice Bran Beneficial for Weight Loss of Mice as a Major and Acute Adverse Effect of Cisplatin", <i>Pharmacology and Toxicology</i> , Vol. 92, pp. 300-303.
Ghoneum M. and S. Gollapudi. 2003. "Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/ BioBran) sensitizes human T cell leukemia cells to death receptor (C95)-induced apoptosis", <i>Cancer Letters</i> , Vol. 201, pp. 41-49.
Tazawa K., et al. 2003. "The Orally Administration of the Hydrolysis Rice Bran Prevents a Common Cold Syndrome for the Elderly People Based on Immunomodulatory Function", <i>Journal of Traditional Medicine</i> , Vol. 20, No. 3, pp. 132-141.
Ghoneum M. and M. Matsuura. 2004. "Augmentation of Macrophage Phagocytosis by Modified Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/BioBran)", <i>International Journal of Immunopathology and Pharmacology</i> , Vol. 17, No. 3, pp. 283-292.
Ghoneum M. and S. Abedi. 2004. "Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran)", <i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> , Vol. 56, No. 12, pp. 1581-1588.
Okamura Y. 2004. "The Clinical Significance of BioBran (Rice Bran Arabinoxylan Derivative) in the Immunotherapy for Cancer", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 3, pp. 289-294.
Kaketani K. 2004. "A Case Where an Immunomodulatory Food was Effective in Conservative Therapy for Progressive Terminal Pancreatic Cancer", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 3, pp. 237-279.
Kawai T. 2004. "One Case of a Patient with Umbilical Metastasis of Recurrent Cancer (Sister Mary Joseph's Nodule, SMJN) Who has Survived for a Long Time under Immunomodulatory Supplement Therapy", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 3, pp. 281-288.

Takahara K., et al. 2004. "The Life Prolongation and QOL Improvement Effect of Rice Bran Arabinoxylan Derivative (MGN-3, BioBran) for Progressive Cancer", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 3, pp. 267-271.
Tsunekawa H. 2004. "Effect of Long-term Administration of Immunomodulatory Food on Cancer Patients Completing Conventional Treatments", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 3, pp. 295-302.
Ichihashi K. 2004. "Experience with Administration of BioBran in Patients with Chronic Rheumatism", <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i> , Vol. 14, No. 4, pp. 459-463.
Ghoneum M. and S. Gollapudi. 2005. "Modified Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/ BioBran) Enhances Yeast-induced Apoptosis in Human Breast Cancer Cells In Vitro", <i>Anticancer Research</i> , 25, pp. 859-870.
Ghoneum M. and S. Gollapudi. 2005. "Synergistic Role of Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/Biobran) in <i>S.cerevisiae</i> -induced Apoptosis of Monolayer Breast Cancer MCF-7 Cells", <i>Anticancer Research</i> , 25, pp. 4187-4196.
Ghoneum M. and S. Gollapudi. 2006. "Apoptosis of Breast Cancer MCF-7 Cells <i>In Vitro</i> is Induced Specifically by Yeast and Not by Fungal Mycelia", <i>ANTICANCER RESEARCH</i> , 26, pp. 2013-2022.
Markus J., et al. 2006. "Metastatic Hemangiopericytoma of the Skin Treated with Wide Local Excision and MGN-3", <i>DERMATOLOGIC SURGERY</i> , 32, pp. 145-147.
Ghoneum M., et al. 2007. "Yeast Therapy for the Treatment of Cancer and its Enhancement by MGN-3/Biobran, an Arabinoxylan Rice Bran", <i>Cellular Signaling and Apoptosis Research</i> , pp. 185-200.
Gollapudi S. and M. Ghoneum. 2008. "MGN-3/Biobran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin", <i>Cancer Detection and Prevention</i> , 32, pp. 1-6.
Ghoneum M., et al. 2008. "In Vivo Tumor Inhibitory Effects of Nutritional Rice Bran Supplement MGN-3/Biobran on Ehrlich Carcinoma-Bearing Mice", <i>Nutrition and Cancer</i> , pp. 235-244.
Ghoneum M., et al. 2008. "Modified Arabinoxylan Rice Bran(MGN-3/BioBran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells <i>in vitro</i> ", <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY</i> , pp. 87-95.
Lissoni P., et al. 2008. "Modulation of the anticancer immunity by natural agents:inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors", <i>Cancer Therapy</i> , Vol. 6, pp. 1011-1016.
Cholujova D., et al. 2009. "BioBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells", <i>NEOPLASMA</i> 56, 2, pp. 89-95.

(2) Academic presentations

1992	Apr.	Daiwa commenced development in the area of functional foods. A cooperative study with Professor Mamdooh Ghoneum of UCLA/Drew University of Medicine and Science started.
1995	Mar.	Daiwa established the extraction technology of a new physiologically active substance "MGN-3" (rice bran Arabinoxylan compound) in rice bran. The basic tests on MGN-3 started.
	Nov.	"Immunomodulatory and Anti-Cancer Properties of MGN-3, a modified xylose from rice bran, in 5 Patients with Breast Cancer" An AACR Special Conference, Baltimore, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
1996	Apr.	"NK immunomodulatory function in 27 cancer patients by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran" 87th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), Washington D.C., USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Jun.	"Effect of human Natural Killer Cell activity and Interferon- γ synthesis in vitro" ASBMB/ASIP/AAI JOINT MEETING, New Orleans, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Jul.	"Anti HIV activity by MGN-3 in vitro" 11th International AIDS Conference, Vancouver, CANADA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
1997	Sep.	"The Effect of MGN-3, an Arabinoxylan Compound, on Serum Lipids in Streptozotocin Induced Diabetic Rats." 38th American Meeting of Nutrition Annual Meeting, New York, USA Ohara I. (Kobe Women's University), et al.
1998	Jun.	"MGN-3 Immunotherapy for the Treatment of Cancer" The First International Symposium on Disease Prevention by IP6 & Other Rice Components, Kyoto, JAPAN Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.
	Aug.	"Human NK Activity and Synergism of a low dose of IL2 α and a Modified Rice Bran Arabinoxylan on a Generation of TNF α " Conference of Anti-Aging Mechanism, NJ, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.
	Sep.	"NK cell activity by MGN-3" 26th Academy of Alternative Medicine of Cancer, Los Angeles, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Oct.	"Immunopotentiality by utilization of MGN-3 tissue" Congress on Anti-Aging Medicine, Reno, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Dec.	"Active oxygen radical scavenging activity of the plant polysaccharide processed foodstuff BioBran" 3rd JsoFF Conference, Tokyo, JAPAN Tazawa K. (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.
	Dec.	"NK Immunorestitution of Cancer Patients by MGN-3, a Modified Arabinoxylan Rice Bran (Study of 32 patients up to 4 years)" 6th International Congress on Anti-Aging & Bio-Medical Technologies, Las Vegas, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
1999	Jul.	"A case study of supplementary application of rice bran Arabinoxylan (MGN-3) to bone metastasis from lung cancer" 2nd Conference of Japanese Association for Alternative, Complementary and Traditional Medicine (JACT), Tokyo, JAPAN Sobajima T. (Hoshigaoka Welfare Annuity Hospital), et al.
	Jul.	"Evaluation of MGN-3 (Bio Bran) on Superoxide Scavenging Activity" 6th Japanese Conference on Cancer Prevention, Tokyo, JAPAN Tazawa K. (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.
	Sep	"Modified Rice Bran Improves Glucose Tolerance in NIDDM Adult Rats Given Streptozocin as Neonates" <i>Journal of The American College of Nutrition</i> , Vol. 18, No. 5, Washington D.C., USA Ohara I. and K. Onai (Kobe Women's University), et al.
	Dec.	"Evaluation of MGN-3 (Bio Bran) with activation function of NK cell activity on Superoxide Scavenging Activity" 12th Japanese Conference on Bio Therapy, Yokohama, JAPAN Tazawa K. (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.

	Dec.	“Application of Modified Rice Bran Dietary Fiber to Diabetes and Taste Preference in Streptozotocin-Included Diabetic Rats” 2nd International Conference on Food Factors, Kyoto, JAPAN Ohara I. and K. Onai (Laboratory of Nutrition, Faculty of Home Economics, Kobe Women’s University), et al.
	Dec.	“Immunostimulation and Cancer Prevention” 7th International Congress on Anti-Aging & Biomedical Technologies, Las Vegas, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
2000	Jan.	“One Sizeable Step for Immunology, One Giant Leap for Cancer Patients” <i>TOWNSEND LETTER for Doctors & Patients</i> , No. 198, January 2000 Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Jun.	“The Effect of MGN-3 on Cisplatin and Adriamycin Induced Toxicity in the Rat” American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Boston, USA Jacoby H., Wnorowski G. (Product Safety Labs), and K. Sakata (Creative Strategy Inc.), et al.
	Oct.	“Inhibitory effects of MGN-3 (modified Arabinoxylan from rice bran) on free radical” The 59th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, JAPAN Saito T., Ohkami H., Tsukada K. (Toyama Medical and Pharmaceutical University, Surgery 2), Tazawa K., Namikawa H., Oida S., Koike J., Yatsuzuka M. (Toyama Medical and Pharmaceutical University, Adult nursing), and M. Masada (Chiba University), et al.
	Nov.	“Evaluation of Immune (Arabinoxylan) therapy seen from NK cell activity and the CD4/CD8 ratio on cancer patients” The 3rd Annual Meeting of the Japanese Society for Complementary & Alternative Medicine & Treatment, Tokyo, JAPAN Takahara K. (Cancer Rescue Clinic Tokyo), et al.
	Dec.	“Natural Biological Response Modifier (MGN-3) Shown To Be Effective Against Tumor Cell Growth” 8th International Congress on Anti-Aging & Biomedical Technologies, Las Vegas, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
2001	Mar.	“MGN-3, a Novel Antitumor Agent” 92nd Annual Meeting, American Association for Cancer Research, New Orleans, USA Uyemura K. (Drew University of Medicine and Science), et al.
	Jul.	“Inhibitory effect of MGN-3 on the progress of atopic dermatitis in NC mice” 11th International Congress of Immunology, Stockholm, SWEDEN Nonoyama S. (Tokyo Medical and Dental University)
	Nov.	“A Descriptive Questionnaire-Based Study on the Use of BioBran (MGN-3), in Chronic Fatigue Syndrome” <i>TOWNSEND LETTER for Doctors & Patients</i> , No. 220, November 2001 Kenyon J. (The Dove Clinic for Integrated Medicine)
2002	Mar.	“Study on the growth inhibiting component of cancerous cells in culture cell lines derived from modified rice-bran arabinoxylan” 46th Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, Sendai, JAPAN Miyazaki F. (Chiba University Graduate School of Science and Technology), Hashizume T. (Technology Department, Kazami Co., Ltd.), Kodama H., and M. Masada (Faculty of Horticulture, Chiba University), et al.
	Mar.	“The effect of modified rice-bran arabinoxylan on NK activity of human peripheral blood lymphocytes” 46th Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, Sendai, JAPAN Shimomura C. (Chiba University Graduate School of Science and Technology), Ueda Y., Kodama H., and M. Masada (Faculty of Horticulture, Chiba University), et al.
	Oct.	“Normalization of the Lymphocyte System in Peripheric Blood Reaction by Arabinoxylan from Rice Bran (MGN-3)” 43rd Annual Meeting, American College of Nutrition, San Antonio, USA Ueda Y., and M. Masada (Faculty of Horticulture, Chiba University), et al.
	Oct.	“MGN-3 potentiates death receptor-induced apoptosis in cancer cells” 93rd Annual Meeting 2003 of American Association for Cancer Research, Boston, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science)
	Nov.	“Effect of Enzyme-processed Rice Bran Hemicellulose (MGN-3) on Experimental Liver Dysfunction in Rats” 7th Conference of Japanese Association for Dietary Fiber Research, Tokyo, JAPAN Yamada T., Daizou A., Poindogun K. (Chiba University Graduate School of Science and Technology), Egashira Y. and H. Sanada (Faculty of Horticulture, Chiba University), et al.
	Nov.	“Significance of asthmatic mouse model exposed to antigen (Toluene Diisocyanate) for a prolonged period” 52nd Conference of Japanese Society of Allergology, Yokohama, JAPAN Kanbayashi H. and Y. Endo (Department of Pathological Molecular Medicine, McMaster University)

	Nov.	<p>“A new approach to regulating cytokine production” The 1st International Symposium of The Institute of Functional Biomaterials and Biotechnology, Seoul, KOREA Nonoyama S. (National Defence Medical College)</p>
2003	Oct.	<p>“A Novel Approach to Breast Cancer Therapy: Modified Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/BioBran) Enhances Apoptosis of Human Breast Cancer Cells Following Phagocytosis of <i>Sacchomyces Cerevisiae</i>, the Baker's Yeast, in vitro” American Association for Cancer Research, Huntington Beach, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.</p>
	Oct.	<p>“Immunoactivation therapy for various progressive cancers using rice bran arabinoxylan derivative (Bio Bran)” The Japanese Society for Complementary and Alternative Medicine, Sendai, JAPAN Tsunekawa H. (Tsunekawa Gastrointestinal Clinic and Tokai Holistic Medical Foundation), et al.</p>
	Dec.	<p>“The effect in the physiological function of a Modified Arabinoxylan Rice Bran” Japanese Society for Biotherapy, Toyama, JAPAN Masada M. (Chiba University) and K. Tazawa (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.</p>
	Dec.	<p>“Effect of Rice Bran Arabinoxylan and Shark Lipid Extract on Complementary and Alternative Therapy” 7th Conference of Japanese Association for Alternative, Complementary and Traditional Medicine (JACT), Kobe, JAPAN Omori T. (Ginza San Espero Omori Clinic)</p>
2004	Feb.	<p>“Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran) potentiates apoptosis in cancer cells induced by multiple anti-cancer agents in vitro” 7th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies, Nice, FRANCE Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.</p>
	Jun.	<p>“Effect of the Oral Administration of Hydrolyzed Rice Bran (HRB) on the Common Cold Syndrome in the Elderly” 4th Conference of Japanese Society of Anti-Aging Medicine, Tokyo, JAPAN Omura K. (Dokkyo University School of Medicine), Ichihashi K. (Ichihashi Clinic), and K. Tazawa (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.</p>
	Jul.	<p>“Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/BioBran), Potentiates Chemotherapy-induced Apoptosis in Human Breast Cancer Cells” International Research Conference on Food, Nutrition and Cancer, Washington D.C., USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.</p>
	Aug.	<p>“The Oral Administration of Hydrolyzed Rice Bran Prevents the Common Cold Syndrome in the Elderly” 21st Symposium of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU, Toyama, JAPAN Omura K. (Dokkyo University School of Medicine, Department of Legal Medicine), Ichihashi K. (Ichihashi Clinic), Fujie T. (Atreju Uosaki), Kudo M., Zhu X. (Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd.), and K. Tazawa (Toyama Medical and Pharmaceutical University), et al.</p>
	Aug.	<p>“Evaluation of the Effect of Hydrolyzed Rice Bran on Reducing Respiratory Symptom in the Smokers” 21st Symposium of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU, Toyama, JAPAN Omura K. (Dokkyo University School of Medicine, Department of Legal Medicine), Kudo M. (Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd.) and N. Nakamichi (The Jikei University), N.S. Clinic, et al.</p>
	Sep.	<p>“Chemical Structure of Immunostimulating Substances from Rice Bran” 2004 Annual Meeting of the Japanese Society of Applied Glycoscience and 12th Symposium on Amylases and Related Enzymes, Kagoshima, JAPAN Miura T. (Chiba M., Faculty of Education, Hirosaki University), Miyazaki Y. and Y. Kato (Hirosaki University, School of Medicine), et al.</p>
	Sep.	<p>“Hydrolyzed Rice Bran Reduces the Aggravation of Protein Metabolism in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats” American College of Nutrition, 45th Annual Meeting (<i>Journal of American College of Nutrition</i> Vol. 23, No. 5), Long Beach, USA Kitamura N. and I. Ohara (Aichi Gakusen University), et al.</p>
	Nov.	<p>“Immunomodulatory Activity of Enzyme-treated Rice Bran Hemicellulose” Japanese Association for Dietary Fiber Research, Chiba, JAPAN Miura T. (Hirosaki University, School of Medicine) and Y. Kato (Faculty of Education, Hirosaki University), et al.</p>
2005	May	<p>“Improving effect of hydrolyzed rice bran on diabetic rats given high-carbohydrate feed” The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Nutrition and Food Science, Tokyo, JAPAN Kitamura N. and I. Ohara (Aichi Gakusen University), et al.</p>

2006	Jun.	“Effect of Modified Arabinoxylan from Rice Bran (MGN-3/BioBran) On Human Neutrophils and Monocyte Functions In Vitro.” Federation of Clinical Immunology Societies Annual Meeting, San Francisco, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.
	Jul.	“In Vivo Tumor Inhibitory Effects of Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/biobran) on Ehrlich Carcinoma-Bearing Mice” International Research Conference on Food and Cancer, Washington D.C., USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.
	Sep.	“Phytonutrient-Therapy and Immune System Support for Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer” 3rd Annual Anti-Aging Conference London 2006, London, UK Pfeifer B. (Aeskular Cancer Centre)
2007	Jun.	“Rice Bran Supplement (MGN-3/Biobran) Suppresses Tumor Growth via Modulating Cytokine Production and Increasing Apoptotic Level in Ehrlich Carcinoma-bearing Mice” Federation of clinical immunology Society (FOCiS2007), San Diego, USA Ghoneum M. (UCLA/Drew University of Medicine and Science), et al.
2008	Oct.	“The Anti-inflammatory and Immunomodulating Effects of Rice Bran Arabinoxylan Compound on Irritable Bowel Syndrome” The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology Journal of Gastroenterology, Tokyo, JAPAN Kamiya T., Shikano M. and T. Joh (Nagoya City University)

(3) Patents

Immunopotentiator and method of manufacturing the same	Japan	Patent NO. 3519187
	USA	Patent NO. 5560914
	Europe (UK, France, Spain, Italy, Germany, and Portugal)	Patent NO. 753582
	Korea	Patent NO. 0344755

Safety, security, and trust—
We will continue to conduct challenging in R&D by taking advantage of its expertise in bioscience.



Head office : 1-16-19 Sangenjaya, Setagaya-ku, Tokyo #154-0024, Japan
Tel +81+3+5430-4050 Fax +81+3+3422-5399
Tsukuba Plant: 1650-88 Okubara-cho, Ushiku-shi, Ibaraki #300-1283, Japan
Tel +81+29+830-9800 Fax +81+29+830-9801

<http://www.daiwa-pharm.com> info@daiwa-pharm.com
BioBran is a Trademark of Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd.