

蜂蜜による好中球の抗腫瘍作用と貪食機能への影響

平成 28 年 5 月 11 日受付

木 村 沙也加¹⁾
三 輪 奈緒子¹⁾
宇 野 真由奈¹⁾
金 森 千 香¹⁾
高 崎 摩依子¹⁾
田 中 美 子²⁾
竹 内 実^{1,2)}

¹⁾ 京都産業大学総合生命科学部

²⁾ 京都産業大学ミツバチ産業科学研究センター

要 旨

蜂蜜は、天然に生産される保存性の高い食品として親しまれているが、創傷治癒などの伝統的な薬としても世界各国で利用されている。また、蜂蜜には免疫作用として好中球遊走を促進することが知られている。好中球は抗腫瘍活性を示すことが知られているが、蜂蜜の好中球を介する抗腫瘍作用についての報告は非常に少なく、詳細な説明はされていない。そこで、蜂蜜による好中球の抗腫瘍作用と貪食機能への影響について検討した。抗腫瘍作用の指標の LL/2 腫瘍増殖体積は、コントロール群と比較して蜂蜜 2mg、20mg 投与群で有意な減少を示し、蜂蜜に抗腫瘍作用が認められた。蜂蜜投与による LL/2 腫瘍移植マウスの末梢白血球の Dot Plot は、FSC 値 200~600、SSC 値 400~960 に正常マウスには認められない細胞集団が出現し、Gr-1 陽性細胞比率の増加から、この細胞集団は好中球であることが認められた。好中球の出現が認められたため、好中球の抗腫瘍活性について検討した。LL/2 腫瘍細胞増殖に対してコントロール群、蜂蜜投与群の好中球は有意な増殖抑制を示し、好中球に抗腫瘍活性があることが認められ、また蜂蜜 20mg 投与群でコントロール群と比較して有意な腫瘍増殖の抑制を示した。これらの結果より、好中球に LL/2 腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性があることが認められ、その抗腫瘍活性は蜂蜜投与により増強されることが認められた。好中球の貪食機能は、腫瘍移植マウスで有意な増強が認められた。以上より、蜂蜜が好中球を介して抗腫瘍作用を示したことから、蜂蜜の癌治療への応用が期待できる。

キーワード：蜂蜜、好中球、Gr-1 陽性細胞、抗腫瘍作用、貪食機能

1. はじめに

蜂蜜は、天然に生産される最も保存性の高い食品と考えられている¹⁾。蜂蜜は、特に創傷治癒の治療薬として2,000年以上使われてきた^{2,3,4,5)}。また、蜂蜜には、慢性潰瘍の治療を促進し、有毒な活性酸素を除去する抗酸化作用が知られている。蜂蜜は抗炎症作用や抗菌作用を有し¹⁾、オーストラリアとニュージーランドでは、特定の花由来の蜂蜜が強い抗菌活性を持ち、これらの蜂蜜は治療蜂蜜（メディハニーとマヌカハニー）として販売が承認されている⁶⁾。蜂蜜の免疫作用について、抗体産生の増強と好中球遊走の刺激とマクロファージによる炎症性サイトカイン産生の誘導などの報告がされているが、蜂蜜の免疫機能への影響についての報告は少ない²⁾。好中球は直径10~20 μm の免疫細胞の1つで、ヒト末梢血中に含まれる最も多い白血球である。好中球の機能については、病原微生物を捕まえて貪食し殺す機能を持ち、食細胞の中で好中球は数が多く、食作用の強い細胞である。好中球の抗腫瘍作用については、直接的あるいは抗体依存性細胞傷害（ADCC）を介して腫瘍細胞を死滅させるなどの抗腫瘍活性を示すことが知られている。蜂蜜と抗腫瘍作用について、最近、ポリフェノールとフラボノイドが豊富である蜂蜜は癌細胞に対して増殖抑制効果を示すことが報告されており、培養細胞や動物モデルにおいて、抗癌性が示されている。その抗腫瘍機構には、アポトーシス誘導やミトコンドリア膜電位の透過性の亢進、細胞周期停止、ミトコンドリア経路の活性化、インスリンシグナル伝達の調節、血管新生の阻害などが含まれている^{1,7)}。近年、癌治療において自然由来の物質による補完代替治療が注目を集めている。しかし、蜂蜜の好中球を介する抗腫瘍作用についての報告は非常に少なく、詳細な解明はされていない。そこで、ヒトの肺ガン細胞と類似した性質を持つLewis Lung Carcinoma 2 (LL/2) 腫瘍細胞を用いて、蜂蜜による好中球の抗腫瘍作用と食食機能について検討した。

2. 材料及び方法

1. 蜂蜜の調製

京都産業大学蜂蜜（糖度82.7%）は大塚生理食塩水（生食水）で2mg/ml、20mg/mlになるよう調製し0.22 μm フィルターを通して滅菌後、4℃で保存した。

2. 実験動物

実験動物は、7~10週齢のC57BL/6NCrSlc雌マウスを使用した。なお、本研究の動物実験は、京都産業大学動物実験規定に基づき、同大学動物実験委員会により承認されたものである。

3. 腫瘍細胞

腫瘍細胞は、Lewis lung carcinoma 2 (LL/2 腫瘍細胞) を使用した。細胞は、トリプシン-EDTA 処理後、D-MEM に 10%FCS、100U/ml ペニシリン G カリウム、100μl/ml ストレプトマイシンを含む培養溶液で培養し、2~4 日ごとに継代維持した。継代細胞は、トリプシン-EDTA 処理後のピペット操作によりシャーレから細胞を剥がし細胞洗浄を行い、細胞を回収して細胞浮遊液を作成した。その後、0.2% トリパンプルー染色液色素排除法により生細胞数を数え、各細胞濃度に調製した。

4. 腫瘍細胞移植と蜂蜜の投与

LL/2 腫瘍細胞を 5×10^6 個/ml に調製し、細胞懸濁液 200μl (1×10^6 個/匹) をマウスの右鼠蹊部の皮下へ移植した。前述で調製した京都産業大学蜂蜜を LL/2 腫瘍移植翌日から 2mg/匹、20mg/匹の濃度で 1 日、1 回、2 週間、計 10 回マウスに経口投与した。コントロール群として、生食水を蜂蜜投与群と同様に経口投与した。腫瘍移植後、1 週間ごとに腫瘍径をデジタルカリパーで測定し、体積を下式により算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{長径} \times \text{短径}^2 \times 0.4$$

5. 末梢血白血球の Dot Plot と Gr-1 陽性細胞比率

前述で調製した 5×10^5 個/ml の細胞浮遊液 100μl に PE (phycoerythrin) 標識した抗 Gr-1 抗体 2.5μl を加え、PBS で全量が 200μl になるように調製した。次に 4℃ 暗所で 45 分間反応させ、FACS Buffer 2ml を加えて 1,000 rpm、4℃、5 分間遠心し、上清を除去した。この操作を 2 回行った後、FACS Buffer 300μl を加え、FACS Calibur を用いて Dot Plot と陽性細胞比率を測定した。Dot Plot は赤血球を除いた区画を R1 とし、細胞を 5,000 個取り込んだ。Dot Plot の解析に関しては、FSC (Forward Scatter : 前方散乱光) 値と SSC (Side Scatter : 側方散乱光) 値を測定した。細胞陽性比率については、取り込んだ細胞の FL-2 (Fluorescence-2 : 赤色蛍光) 値を測定し、抗原陽性細胞比率を求めた。

6. 好中球の分離

好中球の分離は、LL/2 腫瘍細胞移植 3 週間後にマウスをソムノペンチルで麻酔死させ、ヘパリン加注射針で後大静脈より採血した。その後、血液に 3.5% デキストランを加え、室温で 30 分間静置して赤血球を沈殿させた。30 分後、白血球層を取り出し、3ml のフィコールリンパ球分離液上に重層し、1,500rpm、30 分間、20℃ で遠心した。遠心後、得られた沈査に Lysis Solution を加え、室温で 1 分間静置して赤血球を溶解させた後、1,000rpm、5 分、4℃ で遠心し、好中球を分離した。好中球は、 5×10^5 個/ml に調製し使用した。なお、分離した好中球の純度は 81% 以上であった。

7. 好中球の抗腫瘍活性

好中球の抗腫瘍活性は、Effector (E) 細胞として好中球 2×10^5 個/ml、Target (T) 細胞として LL/2 腫瘍細胞 2×10^4 個/ml に調製後、この好中球 (E) 50 μ l と LL/2 腫瘍細胞 (T) 50 μ l を E/T=10 の比率で、96 穴 U 底 plate の各 well に播種し、37°C、5%CO₂ 下で 24 時間培養した。培養後、各 well に Cell Count Reagent SF を 10 μ l ずつ加え、2 時間呈色反応を行った後、wallac 1420 マルチラベルカウンターを用い、490nm で生細胞数の吸光度を測定し、腫瘍細胞増殖率を下式により算出した。なお、LL/2 腫瘍細胞のみの増殖率を 100% とした。

$$\text{腫瘍細胞増殖率 (\%)} = (\text{LL/2 腫瘍細胞} + \text{好中球}) / (\text{LL/2 腫瘍細胞}) \times 100$$

8. 好中球の食食機能

食食機能の測定は、好中球 5×10^5 個/ml の濃度に調製し、この細胞浮遊液 100 μ l に食食用蛍光ビーズ (1 μ m : 0.00125%) 50 μ l を加え、37°C で 15 分間反応させた。反応後、FACS Buffer 2ml を加え、1,000rpm、10 分間遠心洗浄し、上清を取り除き、この作業を 2 回繰り返す、FACS Buffer 300 μ l を加えた。食食機能の解析は、この細胞浮遊液 300 μ l を FACS Calibur で 5,000 個の細胞を取り込み、FL-1 (Fluorescence-1 : 緑色蛍光) 値を測定した。

9. 有意差検定

全ての数値は平均値 (mean) \pm 標準偏差 (standard deviation: S.D.) で表示し、各群間の有意差は student's t test により行い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

3. 結 果

1. 蜂蜜投与による LL/2 腫瘍増殖への影響

LL/2 腫瘍細胞 1×10^6 個を鼠蹊部に移植後、腫瘍径を 1 週間毎に測定し、体積を算出した。コントロール群の腫瘍体積 (mm³) は、1 週目 35.3 ± 21.1 (mean \pm S.D. $n = 15$)、2 週目 115.3 ± 37.4 、3 週目 454.3 ± 186.4 であった。蜂蜜 2mg 投与群の腫瘍体積 (mm³) は、1 週目 46.1 ± 24.4 (mean \pm S.D. $n = 15$)、2 週目 86.2 ± 34.4 、3 週目 289.1 ± 106.4 であった。蜂蜜 20mg 投与群の腫瘍体積 (mm³) は、1 週目 46.1 ± 29.5 、2 週目 93.6 ± 32.7 、3 週目 285.2 ± 105.4 であった。腫瘍体積は、コントロール群と比較して蜂蜜 2mg、20mg 投与群において 3 週目で有意 ($p < 0.01$) に減少した。蜂蜜投与により腫瘍増殖の抑制が認められ、蜂蜜が抗腫瘍作用を有することが示された (図 1)。

2. 蜂蜜投与による末梢血白血球の Dot plot と Gr-1 陽性細胞比率への影響

蜂蜜投与により腫瘍増殖の抑制効果が認められたので、末梢血白血球の Dot plot と Gr-1 陽

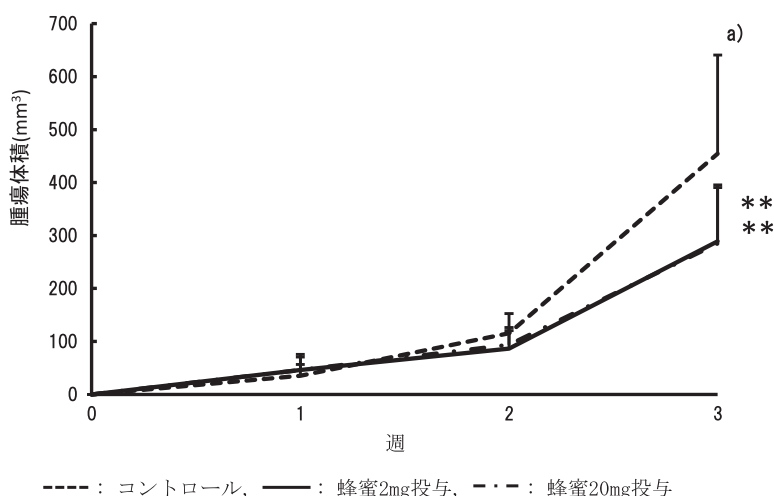


図1 蜂蜜投与による LL/2 腫瘍増殖への影響

腫瘍サイズ (体積: mm³) = 直径 × 短径 × 短径 × 0.4, a) mean ± S.D., **: P < 0.01 (コントロールと比較)

性細胞比率について検討した。蜂蜜投与による腫瘍移植マウスの Dot Plot への影響に関しては、正常群 (非腫瘍移植: 正常マウス) で FSC 値 160~520、SSC 値 80~960 の領域に、コントロール群で FSC 値 120~560、SSC 値 80~960 の領域に、蜂蜜 2mg 投与群で FSC 値 120~560、SSC 値 40~960 の領域に、20mg 投与群で FSC 値 160~560、SSC 値 80~960 の領域に細胞集団が確認された。Dot Plot については、腫瘍移植によって FSC 値 200~600、SSC 値 400~960 に正常マウスには認められない細胞集団が認められたが、蜂蜜投与による影響は認められなかった (図 2)。Gr-1 陽性細胞比率は、正常群 $57.6 \pm 4.03\%$ (mean ± S.D. n=7)、コントロール群 $63.2 \pm 8.2\%$, n=12)、蜂蜜 2mg 投与群 $68 \pm 5.81\%$ 、蜂蜜 20mg 投与群 $63.5 \pm 9.53\%$ であった。正常マウスに比べて腫瘍移植マウスで Gr-1 陽性細胞比率の増加傾向が認められたが、蜂蜜投与による影響は認められなかった (図 3)。

3. 蜂蜜投与による好中球の抗腫瘍活性への影響

Gr-1 陽性細胞比率の増加が認められたことから、好中球と腫瘍増殖が関連している可能性が考えられたため、好中球の抗腫瘍活性について検討した。好中球の抗腫瘍活性について腫瘍細胞増殖率を指標として測定した。LL/2 腫瘍細胞の増殖を 100% とした場合、各群の好中球の腫瘍細胞増殖率は、コントロール群 $58.2 \pm 2.64\%$ (mean ± S.D. n=3)、蜂蜜 2mg 投与群 $56.9 \pm 6.13\%$ 、蜂蜜 20mg 投与群 $55.3 \pm 2.15\%$ であった。腫瘍細胞だけの増殖と比較すると、各群の好中球により LL/2 腫瘍細胞増殖率の有意 ($p < 0.001$) な抑制が認められ、またコントロール群と比較して蜂蜜 20mg 投与群で有意 ($p < 0.01$) な抑制が認められた。この結果より、蜂蜜投与により好中球の抗腫瘍活性が増強されることが示された (図 4)。

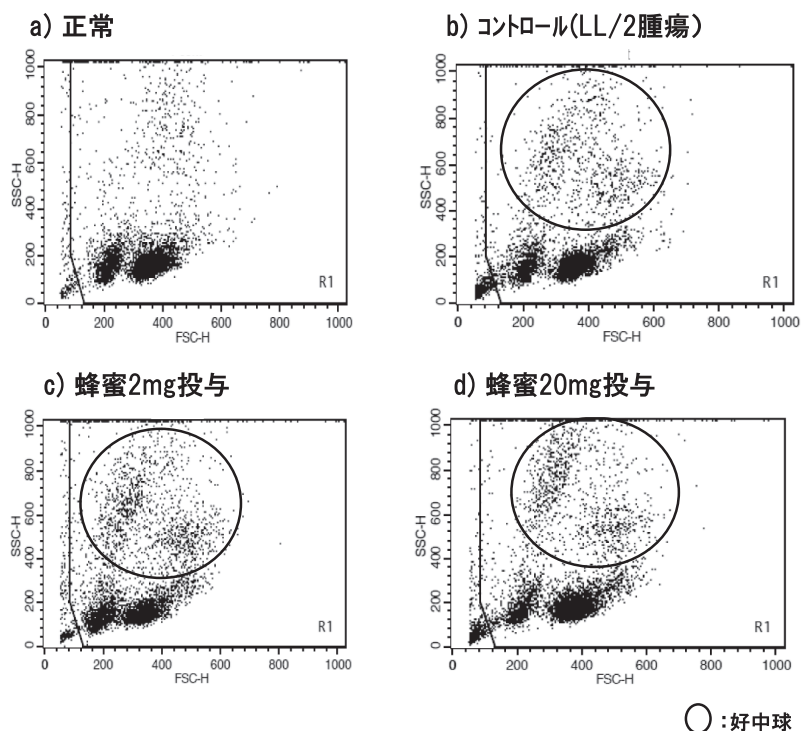


図2 蜂蜜投与による末梢血白血球の Dot plot への影響

4. 蜂蜜投与による好中球の食食機能への影響

好中球の食食機能は、コントロール群 $49.0 \pm 4.7\%$ (mean \pm S.D. n=3)、蜂蜜 2mg 投与群 $43.4 \pm 6.89\%$ 、蜂蜜 20mg 投与群 $56.5 \pm 4.01\%$ であった。正常マウスと比較して腫瘍移植マウスで有意 ($p < 0.01$) な食食率の増強が認められたが、蜂蜜投与による影響は認められなかった。腫瘍により好中球の食食機能は増強されることが認められた (図5)。

4. 考 察

蜂蜜は、天然に生産される保存性の高い食品で、食用として一般的に親しまれている他、創傷治癒などの伝統的な薬として世界各国で利用されている。また、蜂蜜は、抗酸化作用、抗炎症作用、抗菌作用を有することが知られている。蜂蜜の免疫作用については、抗体産生の増強、好中球遊走の刺激とマクロファージからの炎症性サイトカイン産生 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) を誘導することが報告されている^{1,8)}。免疫細胞の1つである好中球は、病原微生物を捕まえて食食し殺す機能をもち、最も食作用の強い細胞である。蜂蜜の抗腫瘍作用について、最近、蜂蜜はポリフェノールとフラボノイドが豊富で癌細胞に対して増殖抑制効果をもつことが報告されており、細胞培養や動物モデルにおいて、抗癌性が示されている。近年、癌治療において自

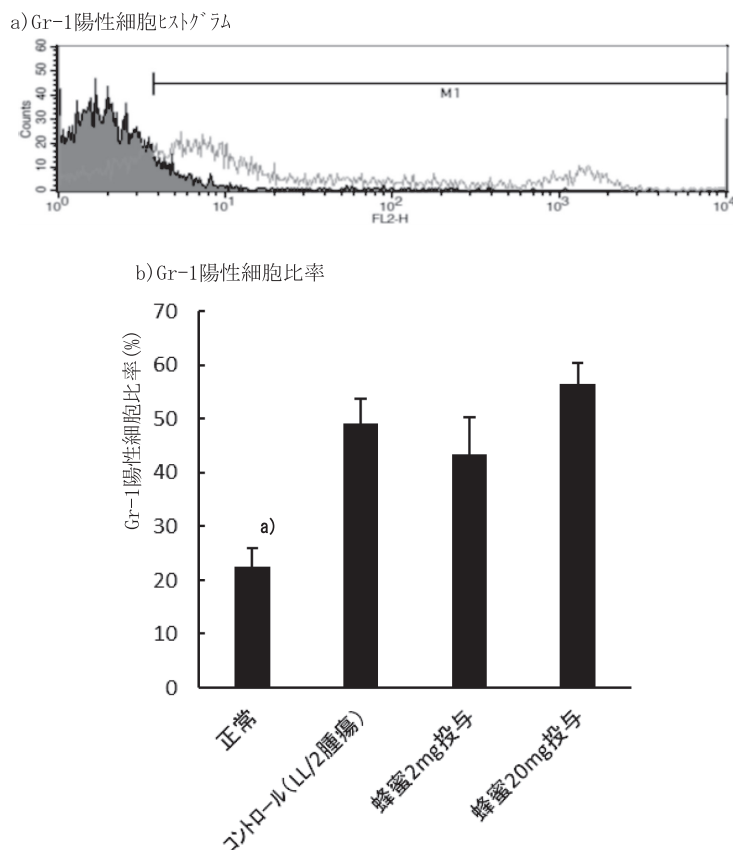


図3 蜂蜜投与による末梢血白血球のGr-1陽性細胞比率への影響
a) : mean \pm S.D.

然由来の物質による補完代替治療が注目されている¹⁹⁾。しかし、蜂蜜の好中球を介する抗腫瘍作用についての報告は非常に少なく、詳細な説明はされていない。そこで、蜂蜜による好中球の抗腫瘍作用と免疫機能について検討した。

蜂蜜の抗腫瘍作用について、LL/2腫瘍細胞を移植し、腫瘍体積を指標として検討した。腫瘍体積は、コントロール群と比較して蜂蜜2mg、20mg投与群において、3週目で有意 ($p < 0.01$) な抑制が認められ、蜂蜜投与により腫瘍増殖の抑制が認められた。この結果は、ジャングルハニー、ローヤルゼリー、プロポリスの投与による腫瘍の増殖抑制の報告^{10,11,12)}と一致した。蜂蜜に含まれるフラボノイドは正常細胞に対して細胞毒性がないが、腫瘍または癌細胞に対して高い細胞毒性があることが報告されている^{7,13)}が、このフラボノイドは果物、野菜にも含まれており、一般的に安全とされている。蜂蜜はアポトーシス促進タンパク質 (p53、Bax、caspase3 と caspase9) の増加と調節、抗アポトーシスタンパク質 (Bcl-2) の減少を介してアポトーシスを起こす報告¹⁴⁾があることから、今回のLL/2腫瘍細胞増殖の抑制は、アポトーシスによる可能性が考えられる。蜂蜜投与により腫瘍増殖の抑制効果が認められた結果から、抗

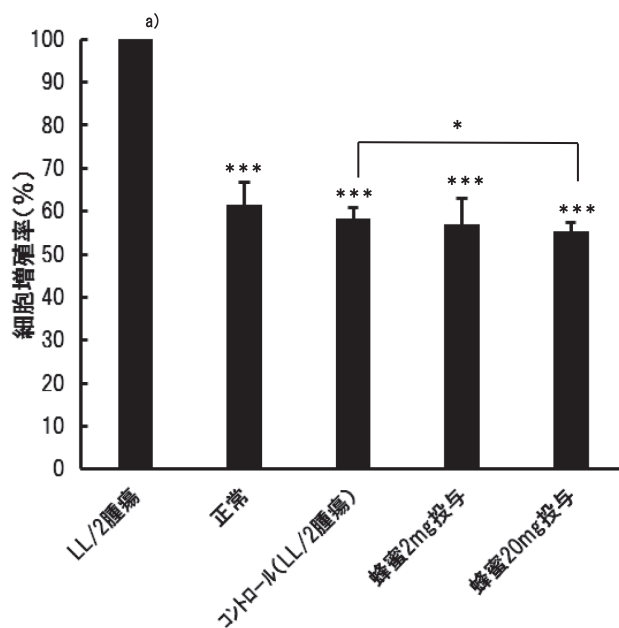


図4 蜂蜜投与による好中球の抗腫瘍活性への影響

a) : mean \pm S.D., * : $P < 0.05$, *** : $P < 0.001$,

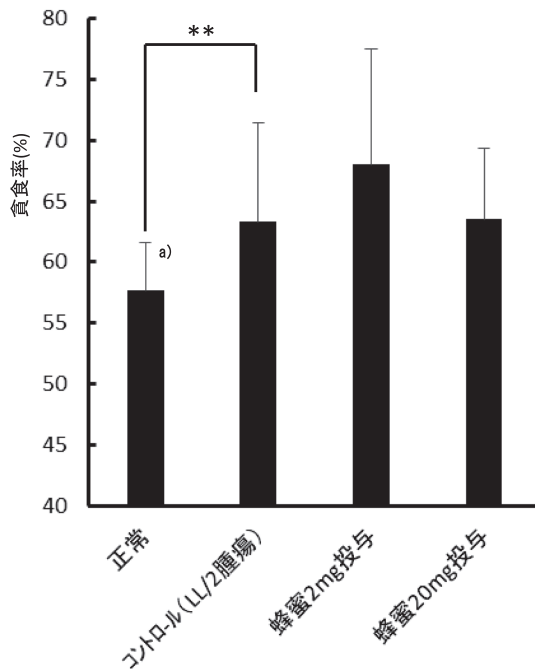


図5 蜂蜜投与による好中球の食食機能への影響

a) : mean \pm S.D., ** : $P < 0.01$

腫瘍作用のある末梢血白血球に及ぼす影響を検討した。末梢血白血球の Dot Plot への影響は、コントロール群、蜂蜜 2mg、20mg 投与群では腫瘍移植によって FSC 値 200~600、SSC 値 400~960 に正常マウスには認められない細胞集団の出現が認められたが、蜂蜜投与による影響は認められなかった。腫瘍移植により出現した細胞集団の細胞表面抗原について検討したところ、Gr-1 陽性細胞比率の増加が腫瘍移植マウスで認められた。Gr-1 抗原は、好酸球、分化中の単球前駆細胞そして形質細胞様樹状細胞の一部にも発現するが、主に好中球で発現している末梢好中球のマーカータンパク質である。新たに出現した細胞集団を解析すると、Gr-1 陽性細胞比率が 90% 以上を示したため、出現した細胞集団は好中球であると考えられた。今回の結果と同様な報告として、Gr-1 陽性細胞はマウス癌モデルにおいて増加することが報告されている^{15,16)}。これらの報告から、好中球が腫瘍増殖に関わっている可能性があると考えられる。好中球は直接的あるいは抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を介して腫瘍細胞を死滅するなどの抗腫瘍活性を示すことが知られており、好中球機能は癌周囲の環境要因によって決定され、好中球は N1 型と N2 型に分類される。N1 型は、TGF- β により N2 型へと変化し、IFN- β はその逆の作用がある。このように、癌における好中球機能は、サイトカインによって決定され、N1 型好中球は、直接的および抗体依存性細胞傷害などの異なる機構により腫瘍の増殖の進行を抑制する⁹⁾。担癌マウスの末梢血において、Gr-1 陽性細胞比率の増加傾向が認められたことから、好中球と腫瘍増殖に関連があることが考えられ、好中球の抗腫瘍作用について検討した。LL/2 腫瘍細胞増殖率は、正常群、コントロール群、蜂蜜 2mg および 20mg 投与群の好中球で有意 ($p < 0.001$) な抑制が認められ、またコントロール群と比較して蜂蜜 20mg 投与群で有意 ($p < 0.01$) な抑制が認められた。この結果より、好中球に抗腫瘍活性があることが認められ、蜂蜜投与により好中球の抗腫瘍活性が増強されることが示された。正常マウスの好中球で抗腫瘍活性が認められたことから、N1 型好中球は正常マウスにも存在しており、蜂蜜投与群で抗腫瘍活性の増強が示されたことから、蜂蜜投与により N1 型好中球が誘導されたと考えられる。また、腹腔の免疫細胞が LL/2 腫瘍細胞増殖率を強く抑制した報告もされている。好中球の重要な機能である貪食機能について検討した。好中球の貪食率は、正常マウスと比較してコントロール群で有意 ($p < 0.01$) な増加が認められたが、現在のところ同様の報告はされていない。今回、腫瘍により好中球の貪食率が増加したのは、腫瘍による好中球の増加が原因であると考えられる。また、腫瘍増殖により免疫機能が低下し、感染防御のために好中球が増加した可能性も考えられる。以上より、蜂蜜は好中球の抗腫瘍活性を増強したことから、蜂蜜による抗腫瘍活性の機構には好中球が関連していると考えられる。蜂蜜が好中球を介する抗腫瘍作用を示すことから、今後癌治療への応用が期待できるが、さらなる検討が必要である。

参考文献

- 1) Nor Hayati Othman. Does Honey Have the Characteristics of Natural Cancer Vaccine? *J Tradit Complement Med.* 2012; 2(4): 276–283.
- 2) Maria J, Fernandez-Cabezudo, Rkia El-Kharrag, Fawaz Torab, Ghada Bashir, Junu A. George, Hakam El-Taji, Basel K. al-Ramadi. Intravenous Administration of Manuka Honey Inhibits Tumor Growth and Improves Host Survival When Used in Combination with Chemotherapy in a Melanoma Mouse Model. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e55993.
- 3) Molan P, Rhodes T. Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds.* 2015; 27(6): 141–151.
- 4) Anna Francis, Yeoungjee Cho, David W. Johnson. Honey in the Prevention and Treatment of Infection in the CKD Population: A Narrative Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015; 2015: 1–8.
- 5) Paulus H. S, Kwakman, Anje A te Velde, Leonie de Boer, Christina M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, Sebastian A. J. Zaat. Two Major Medicinal Honeys Have Different Mechanisms of Bactericidal Activity. *PLoS ONE.* 2011; 6(3): e17709.
- 6) Lusby. P. E, Coombes A, Wilkinson J M. Honey: A Potent Agent for Wound Healing? *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2002; 29(6): 295–300.
- 7) Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Effects of Honey and Its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer. *Molecules.* 2014; 19(2): 2497–2522.
- 8) Majtan J. Honey: an immunomodulator in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2014; 22(2): 187–192.
- 9) Granot Z, Jablonska J. Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation. *Mediators of Inflammation.* 2015; 2015: 1–11.
- 10) Tamura T, Fujii A, Kuboyama N. Antitumor effects of royal jelly (RJ). *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1987; 89(2): 73–80.
- 11) Orsolici N, Sver L, Terzić S, Tadić Z, Basić I. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer.* 2003; 47(2): 156–163.
- 12) Fukuda M, Kobayashi K, Hirono Y, Miyagawa M, Ishida T, Ejiogu EC, Sawai M, Pinkerton KE, Takeuchi M. Jungle Honey Enhances Immune Function and Antitumor Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2011; 2011: 1–7.
- 13) Saeed Samarghandian, Jalil Tavakkol Afshari, Saeideh Davoodi. Chrysin reduces proliferation and induces apoptosis in the human prostate cancer cell line pc-3. *CLINICS.* 2011; 66(6): 1073–1079.
- 14) Sarfraz Ahmed, Nor Hayati Othman. Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013; 2013: 1–7.
- 15) Bond Almand, Joseph I. Clark, Ekaterina Nikitina, James van Beynen, Nicholas R. English, Stella C. Knight, David P. Carbone, and Dmitry I. Gabrilovich. Increased Production of Immature Myeloid Cells in Cancer Patients: A Mechanism of Immunosuppression in Cancer. *J Immunol.* 2001; 166: 678–689.
- 16) Li Yang, Laura M. DeBusk, Koari Fukuda, Barbara Fingleton, Brenda Green-Jarvis, Yu Shyr Lynn M. Matrisian, David P. Carbone, P. Charles Lin. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis. *Cancer Cell.* 2004; 6(4): 409–421.

Effect of honey on anti-tumor activity and phagocytosis in neutrophils

Sayaka KIMURA
Naoko MIWA
Mayuna UNO
Chika KANAMORI
Maiko TAKASAKI
Yoshiko TANAKA
Minoru TAKEUCHI

Abstract

Honey is used as a traditional medicine for colds, skin inflammation but not edible. We previously reported that honey enhanced immune functions of neutrophils. However, the effects of honey on anti-tumor activity and phagocytosis in neutrophils are not fully understood. Therefore, we investigated the anti-tumor activity and phagocytosis of neutrophils by honey in this study. Tumor size as indicator of anti-tumor activity was significantly inhibited by honey administration compared with control. Dot plot of peripheral blood leukocytes was changed at FSC and SSC values by LL/2 tumor. Neutrophils of Gr-1 positive cells were increased in LL/2 tumor bearing mice. Anti-tumor activities of neutrophils were significantly augmented by honey administration compared with control. Phagocytosis of neutrophils was enhanced in tumor bearing mice. These results suggest that honey poses a possibility for use as anti-cancer therapy.

Keywords : honey, neutrophil, Gr-1 positive cells, anti-tumor activity, phagocytosis