

アロエの活性成分—最新情報 (2002年)

八木 晟

Bioactive ingredients of Aloe : a review update, 2002

Akira Yagi

ABSTRACT

Therapeutic uses of Aloe extract, especially leaf gel, have been emphasized by large amount of data from medicinal searches. There have been persistent reports of bioactive ingredients, such as polysaccharide and glycoprotein fractions together with the components with smaller molecular weight. Clinical applications of Aloe extract was introduced, based on medicinal evidences, in an earlier review (1999) in Annual report, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University. Present communication deals with safety and efficacy of Aloe extract as food supplements and medicinal uses for health.

1. 序

1994年3月、米国議会が制定した健康栄養補助食品に関する法案 (Dietary supplement Health Education Act, DSHEA) は、従来の薬か食品しかなかった区分で、ミネラル・ビタミン・ハーブエキス製品などが新たに健康補助食品として認可された。そして、この法案が1999年3月より施行されることもあって、日本でも1997年3月ビタミンの取り扱い、次いで1999年3月ミネラルの取り扱い、1998年3月ハーブの取り扱いで、ハーブの中に安全性に問題となる薬物がはいっていないければ、より食品として取り扱われ、こうした動向を背景にして、1996年アメリカでの top-ten selling ハーブは、エキネシア、ニンニク、薬用ニンジン、イチヨウ葉エキスに次いでアロエベラゲルであった。1997年には10位以内に入らなかったが、1998年は8位に入り、その最終製品の全世界へ向けての年商額は650億ドルを超え、38千人の雇用者を抱える企業に成長した。アメリカ国内での健康食品業界全体は約200億ドルの規模であり、このうちビタミン・ミネラル及びハーブエキスや生薬などに由来する健康補助食品は104億ドルであることから、いかにアロエベラゲル製品が、国際アロエ科学協議会 (International Aloe

Science Council, IASC) 設立18年 (2001年が20周年目) にして全世界へ向けて成長したかわかる。こうした IASC の努力もあってか、アメリカでの2000年のハーブ由来の健康補助食品の中でアロエベラゲル製品のヘルスフードストアでの売り上げ高は、約3% (34億ドル) を占めて10位に入った。ちなみに1~9位は、エキネシア、ニンニク、イチヨウ葉、ノコギリヤシ、ニンジン、ブドウ種子、緑茶、セイヨウオトギリソウ及びビルベリーであった。日本でも健康食品の1997年の品目別 (薬用植物類部門) 売り上げ実績額は400億円 (キダチアロエは100億円) と第1位でニンジンやニンニクを抜き、ローヤルゼリーやクロレラと並んでいた。そして、日本健康食品協会 (Japan Health Food Authorization, JHFA) はキダチアロエとアロエベラゲルについての規格基準を制定し、1998年これらを認定した。

このように健康補助食品の市場は1997年頃までは上昇気運の中にあっただが、21世紀に入りやゝ頭打ちの状態となって来た。その理由の一つとして、ハーブを含めてこれら植物由来の健康補助食品の安全性や品質に関する問題点が提起されたことにある。DSHEA の特徴の一つである "FDA は健康補助食品の作用に対し効能・効果の表示を認めた" ことは、しかし一方では、その医薬品的な表示との混同を避けるために2000年1月6日付で、"身体の構造又は機能に対する製品の効果に関する栄養補助食品の表示についての規制" を発表した。このように健康補助食品のより高い信頼性とより安全な製品確保のため、アメリカ国立健康研究所 (NIH) はその基礎となるハーブ (薬用植物) の同定から始まって、成分の確認と生物学的有効性とその作用機作、そして規格基準まで設定するべく、アメリカの5つの大学で、これら研究を開始した。(2002年)¹⁾

2. キダチアロエとアロエベラの違い

日本薬局方はその初版以来下剤効果を主たる目的にアロエ塊やアロエ末 (原料のケーブアロエやソコトラアロエの葉液汁を自然又は加熱乾燥して製造された樹脂) が用いられた。アロエ属植物はアフリカ原産で高さ20mに及ぶ木質の幹を持った大型種から10cmにも及ばない小型種 (観賞用) まである。医者いらずの別名を持つキダチアロエは老成すれば木質の幹、木立となり耐寒性の葉を持つ。一般のアメリカ南部の家庭の台所の窓際に置いてあるアロエベラは、火炎状に広がる葉をもっていて4~5年生になると厚さ5cm、重さ1.2~1.5kgとなるが寒さに弱い。中国では開宝本草 (唐代、973年) に初めて漢薬名芦荟の名で記載された。アロエは元来アラビア語で *alloch* (にがい) で、これが中国音で *lu-weh*, 芦荟に当てられ、日本語ではロカイとなった。その主治は熱風煩悶、胸隔間の熱気や目を明にし心を鎮める。小児の癩癩驚風や五疳を療じ、三虫を殺す。痔病や瘡癩・巴豆毒を解す、とある。解熱鎮痛小児のひきつけに有効で殺虫殺菌や下剤としても有効となる。一方、アロエジュースは唐代において既に皮膚湿疹に外用薬として、また小児の解熱剤として内用されていた。それ以来アロエジュースは湿疹、口内炎、小児の解熱や虫下し、抗痙攣薬として内用にまた、皮膚の火傷切傷に外用されてきた。このようにキダチアロエやアロエベラは広く医薬品や食品とし

て使用されて来たが、2001年3月改正の医薬品の範囲に関する基準（食薬区分の判断基準）によると、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リストの中にケーブアロエとキュラソウアロエの葉の液汁は含まれ、その葉肉（ゲル）は食品として記載されている。一方、キダチアロエ葉の液汁は医薬品であり、葉そのものは医薬品的効能効果を標榜しなければ食品と認められ、アロエベラでは外皮（バルバロインを含む）を除いて得られる葉肉部（無色のゲル）は食品に属す。

アロエベラゲルとそれに由来する製品は食品（ゲル100%から成るものをゲル、100~50%のものをジュースと呼ぶ）として扱われる。アロエベラゲル中のバルバロインの基準値は5 ppm 以下（ヨーロッパは0 ppm にしようとしている）として、IASC はゲル製品を液体や粉末（凍結乾燥や低温スプレー乾燥）の形で輸出している。アロエベラゲル粉末はアロエベラゲル中に水分99.5%（したがって固形物0.5%）を含むので、完全脱水物を200 x（200倍濃縮品）そしてゲルその物は1 x として表示するように1997年に改訂した。アロエベラ粉末は葉肉のフィレ（魚や肉のフィレに見立てて）を原料に以下の方法で製造される。

栽培圃場からゲル製造まで：親株周辺の分枝苗を圃場に移し4~5年生のアロエベラを採取する。採集葉は水洗後外側刺を除き一定の長さに切断後ゲルを機械的にかきだす。フィレは4℃で保存される。こうした操作は滅菌室で衛生管理下で行われる。

標準製品の製造法：フィレをホモゲナイズ均質後、活性炭処理して着色物質を除去後、加熱処理し、凍結乾燥、又は低温スプレー乾燥して粉末を作る。IASC での試験項目は試料（1：1）の希釈液について以下に示す規格で行われる。pH 3.5—4.7、固形物0.46—1.31%、Ca 98.2—448 mg / ml、Mg 23.4—118 mg / ml、リンゴ酸817.8—3427.8 mg / ml、ここでリンゴ酸の基準値はゲル粉末の製造工程での衛生環境を示す目安で、或種の菌の混入でリンゴ酸の発酵による過剰な生成が知られている。ミネラル濃度は栽培圃場で異なる。この基準値は2年にわたる圃場での IASC 委託研究結果をもとに提出されたデータである。²⁾更に、アロエベラ葉の収穫の時期と施肥（ケミカルス）量の2ケ年にわたる検討が行われた。（2002年）

3. 毒性

1. キダチアロエの毒性

第14改正薬局方によるとアロエとアロインはヒト又はラットの排便促進効果を示すが、大量の服用では仙痛と骨盤内臓器の充血を起こすので、妊娠時や月経時、腎炎、痔疾の場合などには注意を要するとある。即ち、キダチアロエ葉エキス中のアロインを短期又は長期に服用したときに起きる毒性が問題となる。藤田保健衛生大学の研究では実験マウスにおける凍結乾燥品 2 g/kgの単回経口投与で臓器、特に生殖器に何ら影響無いと証明された。しかし、長期連続投与実験で毒性が出る可能性は完全には否定されてはいない。European Economic Community Council の飲料と食品に関する指導書 Directive 88/388によれば、薬理的に問題視される12の化合物の1つにバルバロインが含まれ、その最高許容量はその上限を食品中

に 50ppm 以下ときめている。この数値は下方へ修正される傾向にある。

2. アロエベラゲルの毒性

GMP(Good Manufacturing Practice)にのっとり製造されても、予期せぬ異物の混入の可能性もあるので、テキサス大学サンアントニオ、健康科学センター Yu 教授グループによる老化に関する研究に用いたアロエベラゲル粉末（アロエコーポ社製）とカリントン社製のそれらについて述べる。

アロエコーポ社製：先の行程で製造された粉末を10又は1%含む試料について、300日間飼育された4週齢 Specific pathogen free 雄性 Fisher ラットでの体重や各臓器の対照との比較を行った。その結果、粉末10%含む飼料で飼育されたラットでは下痢症状はみられなかったものの、多飲多渴症を示して尿排泄がみられた。その原因の一つとしてアロエベラ粉末中の Na イオン量が多い (0.26%) ことによると考えられた。しかし、体重の変化無く各臓器でも対照と比べて変動（重量と剖検での）はなかった。この研究の過程で、ラット各臓器の検査から対照区では腎臓や心臓機能の低下によるネフローゼや血栓形成による死亡例が多いのに対し、粉末投与群では軽減し且つ腫瘍発生による死亡例も少なく延命効果が認められた。

カリントン社製：カリシン、商標名、粉末のアルコール沈殿部でアセマンナン(β -D-mannose 1-4結合マンナンに一部アセチル化された多糖体、分子量50万以上、73~90%を含む無色非晶質で水に難溶である)が動物と臨床実験に用いられた。アセマンナンの in vitro での毒性試験では、変異原性はなく SD ラットを用いた急性(14日間)慢性(6ヵ月)の飼育(50 x 10³ ppm / kg / day の経口投与)で各器官ごとの重量と体重、臨床上の徴候、病理学的検査などで変化はなかった。同様な結果は4匹のビーグル犬での経口投与実験(1.5 g / kg / day)でも得られた。

4. キダチアロエの低分子活性成分について

1. バルバロインの下剤活性、抗ヒスタミン、抗炎症作用

アロエ樹脂(黒色)を水酸化カルシウム処理後得られたアロイン(黄色粉末)からバルバロインが単離(1851年)され、ついで当時としては珍しいC-配糖体の構造(1956年)が提出された。バルバロインは経口投与でラット大腸管内においてアロエエモジン-9-アンスロンとアロエエモジンに変化し、これら代謝物は大腸管内の水分の貯留を促すことが証明された。更に実験的に投与された活性炭の輸送も、この腸管内に生じた水分の増加によって加速され、結果として下剤活性を促すことがわかった。抗原誘発によるラットのマスト細胞からのヒスタミン遊離に対してバルバロインは抑制効果を示した。更に、ラット足のカラゲニン浮腫に対し、バルバロインは抑制効果を示した。

2. アロエシンとそのエステル類の美白効果

アロエの下剤活性成分の研究中アロエレシン（アロエシンのエステル混合物）に抗菌作用が見出された。アロエレシンの加水分解により、アロエシン及びp-クマル酸とフェルラ酸が分離された。アロエシンの構造はバルバロインの構造と同様C-配糖体であることがHaynesらによって証明された（1970年）。キダチアロエ（1973年）やアロエベラ（1967年）においてもバルバロインやアロエシンエステル類が単離同定された。皮膚のメラノサイトにおいてチロシンはチロシナーゼの作用でL-ドパやドパキノンを経てメラニンに酸化される。キダチアロエ葉エキスがチロシンからメラニン生合成に関するチロシナーゼ（実験ではマシュルームチロシナーゼを用いた）の作用を阻害することが証明された。このことはこれら化合物が美白効果を有することを示唆している。紫外線によって誘導される接触性皮膚過敏症に対し、免疫系を介した予防効果が、アロエシンの外用で認められた（1996年）。³⁾

無色低分子物質のアロエシンは主にアロエのゲル部に存在し、メラニン形成を阻害する水溶性成分である。黄色のフラボノイドやアルブチン、コウジ酸などのメラニン形成阻害剤と違ってアロエシンは毒性（2 g/kg）なく、変異原性（アルブチンやコウジ酸の例）や皮膚刺激性（コウジ酸の例）も全くないチロジナーゼ阻害剤（IC₅₀ 193 μM）であり、L-Dopaに対し、非競合的な阻害形式を示す。マウスB₁₆F1メラノーマ細胞を用いたin vitro実験で、アロエシンはメラニン形成に対し顕著な阻害を示さないが、¹⁴C-チオウラシルを用いたメラニン形成阻害作用では有意な活性を示した。そして、更にアロエシンはB₁₆細胞を用いた実験でメラニンの生成を減量し、且つ呈色の透明度も増加して、結果としてメラニンの重合を阻止することが証明された。アロエシンは水溶性であるので皮膚での透過性に乏しい。従って、リポゾームを形成することでアロエシンの皮膚からの透過は増加した。このことはアロエシンを誘導体化した化合物のB₁₆細胞を用いたin vitro実験でも証明された。アジア系の人の皮膚を用いた臨床実験は、アロエシンとそのリポゾーム体がメラニン形成を阻止した。更に、アロエシン1 mgのアルコール溶液は、ヒト死体の足表皮（厚さ0.25 mm）を用いた実験（アメリカ、スキンバンクより購入）で、32時間でどれ位のアロエシンが表皮から吸収されるか検討された。足表皮（厚さ0.25mm, 0.8cm²）は前培養の後、Franz cellの上に置いて培養された。32時間内にアロエシンは外皮へ1.48%、内皮へ0.086%侵入した。同様な吸収実験は1%アロエシンを含む親水パッチを作製し、スキンⅢ型（アジア系人々）での皮膚（内腕上皮）を用いたin vivoテストでも試みられた。1%アロエシンを外用した部位でのメラニン形成阻害をコントロールに比べた。試験部位とで明るさの増加度合（撮影カメラを使用する）を比較した。処置3週目ごろから有意差が認められ、アロエシンの美白効果は大いに期待された（2002年）。⁴⁾

アロエシンのヒト由来培養肝SK-Hep-1細胞の増殖活性（1997）。⁵⁾

アロエがヒトの皮膚培養細胞の増殖促進を示したり、レクチン様作用を示してリンパ球の幼若化を促進することは広く知られている。アロエに含まれるアロエシンがヒト由来の培養

肝 SK-Hep-1細胞の増殖活性を示したことから、その機作についての研究が行われた。その結果、SK-Hep-1細胞でアロエシンは蛋白合成酵素活性を調節することで、細胞の蛋白レベルをコントロールすることが証明された。アロエシンのような低分子物質が細胞増殖にかかわるサイクリンE/CDK2（サイクリン依存キナーゼ）キナーゼ活性を調節する最初の例である。

3. アロエニンの抗炎症作用

アロエニンとはキダチアロエから最初単離された植物フェノール成分であり約500種アロエ属植物のうち10%にしか分布していないことから、JHFA ではアロエニンをキダチアロエの標準物質と決定した。アロエニンは脱毛されたヒトやマウス皮膚における修復効果やラットカラゲニン浮腫の抑制効果を示した。

4. アロエウルシンの抗腫瘍効果

アロエウルシンの化学構造は決定されていない。アロエウルシン画分は実験動物のラットでのヒスタミン合成酵素の阻害効果（胃液分泌抑制）や消化器官での抗腫瘍効果を示す。

5. キダチアロエの高分子活性成分について

高分子画分—多糖体や糖蛋白—はキダチアロエやアロエベラのゲル（無色粘液質）に存在するので、機械的に緑色皮部（バルバロインなどを含む）を除いた葉肉部から分画される。高分子画分は透析膜により低分子画分（透析外液）を分別した後、透析内液を凍結乾燥して得られる。

1. アロエマンナの抗腫瘍効果

キダチアロエゲルより分画されたアロエマンナ（分子量15,000）は部分的にアセチル化された直鎖の β -1,4-D-マンナンである。アロエマンナは担癌マウスへの腹腔内注射で有意に癌の増殖を抑制した。

2. アロエマンナの白血球貪食能とNBT還元能促進効果

アロエマンナ以外の高分子化合物として分枝したグルカン（分子量15,000）、アラビノガラクトラン（分子量40,000）と共に糖蛋白（蛋白量57%、炭水化合物34%）がある。これら高分子化合物のうち、特に糖蛋白は成人気管支喘息患者の白血球の貪食能とNBT還元能を亢進した。

3. アルボランAとBの血糖降下作用

アルボランAとBは共に蛋白を16.7と10.4%それぞれ含む糖蛋白で、それらの構成糖はア

アルボランAではキシロースとガラクトース、Bではマンノースとグルコースである。アロキサン誘導の高血中糖濃度を示すマウスにおいて、キダチアロエより分画された多糖体アルボランA（分子量12,000）とB（分子量57,000）の腹腔内注射は有意に血糖値を低下させた。

4. アロクチンAとBの抗炎症作用

アロクチンA（分子量18,000）は2つの subunit（10,000と8,000）から成り、18%の中性炭水化合物を含む。アロクチンBは分子量24,000で2つの subunit（12,000）から成り、50%の炭水化合物を含む。アロクチンAは酸性アミノ酸を多く含み、リンパ球の幼若化と宿主細胞を介した免疫反応による制癌作用や補体C3活性を示す。アロクチンBは強い血液凝集ヘマグルチン反応を示す。このようにアロクチンAは抗癌作用や抗炎症作用を示すことから免疫調節剤としての効果が期待されている。

5. AFT 1011のレクチン作用

植物レクチン様作用を示す AFT 1011は、先のアロクチン類とは異なる画分から分画され、ヒト赤血球に対するヘマグルチン作用を欠如する糖蛋白である。AFT 1011は T-細胞に特異的に活性を示して抗腫瘍効果をもたらす。

6. アロエレクチンのDNA合成促進作用

アロエレクチンはキダチアロエゲルより、胎児性ハムスター腎細胞（BHK-21）におけるDNA合成促進活性を指標として分画された糖蛋白（レクチン）である。アロエレクチンは分子量40,000で34%の炭水化合物を含み、羊赤血球と反応するレクチンで、グルコース、マンノースに対する凝固反応阻止作用を示す。

7. 35 KD-マンノース結合型糖蛋白のレクチン作用

キダチアロエの皮部と葉部の境界部から分画されたレクチン(2つの subunit : 5,500と2,300を含む主鎖9,200から成る分子量35,000の化合物)は兎の赤血球に対し凝集反応を示した。マンノースのみに対し結合性を示すレクチンでマウスリンパ球に強い幼若化活性を示す。このレクチンのアミノ酸配列など生化学的研究が藤田保健衛生大学の研究グループによって行われた。

8. ブラジキニン分解レクチンの作用メカニズム

ゲル部より分画された糖蛋白（分子量40,000；蛋白量50.7%）は、起炎剤ブラジキニンを基質とした抗ブラジキニン活性を、モルモット回腸片を用いて生物検定した。その結果、この画分はブラジキニンの Pro⁷-Phe⁸と Phe⁸-Arg⁹を切断するカルボキシペプチダー NやP様の酵素であることがわかった。キダチアロエの外用による抗炎症効果（切り傷、火傷による

炎症の発症部位に生じるブラジキニンの分解)の一つは、このレクチンによるものと推定される。

6. アロエベラゲルの高分子活性成分について—臨床応用例

1. 皮膚科疾患：放射線障害、火傷、切傷、凍傷、潰瘍などの症例

アロエベラの臨床応用は1935年の Collins, Collins による研究に始まる。それ以前はアロエ葉汁の下剤としての研究が主であった。Collins らの研究テーマはアロエベラ新鮮葉で処置された放射線皮膚障害についてであった。元来、フロリダ州ではアロエベラはフロリダ土着の住民によって火傷の治療に用いられていたことから Collins らは、癌、湿疹などの皮膚炎とそれによる脱毛の治療に或いは X-線処置した際、その過剰照射によって起こる放射線皮膚炎とそれによる脱毛の治療にアロエベラゲルを用いた。通常、放射線技師は放射線による火傷を受ける機会が多くその治療は外科的手術によって行われた。Collins らは一人の女性患者の頭皮に X-線照射で生じた皮膚炎の治療に、アロエベラゲルを患部に置きバンドエードで固定した。24時間後患部の痛みやほてりは治まり、5週間後には治癒したと報告した。さらに、1940～60年、アロエベラゲルについての臨床応用は続いたが、この間ラットや兎を用いた動物実験が行われ薬効薬理学の基礎が固められた。中でも1953年、Lushbaugh と Hale によるアメリカ原子力委員会ロスアラモス研究所での兎を用いたアロエベラゲルの β -線被爆に対する実験は、その外用で皮膚の早期回復（コントロールが21日間に対し10日間）が剖検や病理学的に証明された。1954年マーシャル諸島ビキニ環礁で行われた水爆実験で近くを航行中の日本漁船船員が放射能を被爆した際、アロエベラゲルが治療に用いられたことはよく知られている。1957年ロシアの Aleshkina らは、Filatow の冷暗所処理により biostimulation されたアロエエキスを、癌治療の目的で放射線照射を行った際生じた皮膚障害を治療した。凍傷は臨床上4つの等級に分けられる。第4級が最も障害程度が大きい。Heggors らは2級度凍傷患者の手について、以下のプロトコールを行った。

1. まず40～42℃に15～20分温める。
2. 白色の水ぶくれが崩れ落ちる部分を取り除く。
3. アロエベラゲル70%含有親水性クリームを6時間毎に塗布する。
4. 抗生物質を投与する。

Heggors らはこうした処置で凍傷を治癒した。アロエベラクリームは凍傷部位に生じたトロンボキサンによる血管収縮作用と拮抗することで、患部の治療を早めたと考えられる。慢性の足側部の腫瘍に対するアロエベラゲルの外用で有効性が、また皮脂疹やニキビアクネ菌による脱毛に対しても育毛効果が認められた。即ち、このプロトコールに従って急性疾患（罹病後24時間以内）の32人、亜急性疾患（罹病後24時間以上）の19人、慢性疾患の5人、計56人の患者で、それぞれの入院期間は平均8.5、14.9、18.5日であった。これに対して、プロトコールに従わない患者98人で、急性疾患56人、亜急性疾患23人、慢性疾患19人で、それぞれ

の入院治療期間は、17.53、19.0、22.62日であった。プロトコールに従って治療したグループ（イブプロフェンとアロエクリームで治療した）は、そうでない通常の医薬品で処置したグループに比べて有意に罹患率は低かった。ここで用いたアロエベラクリームは、アロエコーポ社のものであった。

ヒト乾癬症についてアロエベラゲル0.5%を含む親水クリームの外用は、乾癬症患者に有効である事が二重盲検法に従って行われた。60人の中程度慢性の斑点状乾癬症患者36人を対照群（プラセボ）と試験群の二群に分け、それぞれ5日連続/週、3回/日、4週間外用した。評価は乾癬面積とその程度をスコア化しておこなった。その結果、試料塗布群では83% 治癒率（対照群は6.6%、1/1,000の確率で有意な数値）であった。即ち、斑点状乾癬面積は縮小し皮膚も83%の割合できれいになった。ここで用いられたアロエベラゲルエキスは Davis 法によって製造されたもので、対照にはアロエベラエキスを除いたクリームを用いた。カリントン社製カリシン（GMP に基づいて製造されたアセマンナンの商品登録名）の傷（手術での切開縫合部や凍傷部など）の治療への臨床応用例は多く行われている。傷に伴い炎症部位に集合したマクロファージの表面の受容体にアセマンナンが結合、次いで、組織へのカルシウムの流動の引き金となる細胞に指示を与えて活性化する。その結果、炎症部細胞は新たにサイトカイン類を生産し、更にこれらサイトカイン類が免疫能を亢進して、最終的には傷口の治療を早めた。カリシンの一連の傷の治療は有効と認められた。カリシンのチューブ入り外用剤や外用貼布薬は、いずれも医療用器具として市販されている。同様な効果は腸管での炎症に対する免疫能にも期待され、臨床実験（phase 3）が進められている。

創傷ラットにおけるグルコサミノグリカン生成に対するアロエベラゲルの影響（1998年）⁶⁾

アロエベラゲルが創傷治癒効果を示すことは広く知られていて、皮膚疾患や凍傷の例にみられる。すなわち、ラットの背部を除毛し麻酔下で傷をつけ（創傷部）て、第1群（コントロール）、第2群（アロエベラゲルの外用）、第3群（アロエベラゲルの内服）に分け、経時的に傷の治癒程度を観察する。創傷部ではまず炎症を起こし、ついで傷口に肉芽形成が始まり、最後にコラーゲンやグルコサミノグリカンなどのマトリックスによる皮膚の再生がみられて傷口は完治する。この創傷治癒の過程で、皮膚の基底組織にある主な物質であるプロテオグリカンやグルコサミノグリカン（細胞マトリックスといわれるもので、アミノ多糖体構成の蛋白）が機能して、細胞の増殖や分化更に接着などを行う。これらの物質は共通の蛋白に不均質に多糖体やアミノ多糖体が結合したマトリックスから構成される。こうした創傷治癒の過程でみられる肉芽形成や皮膚再生でのマトリックスの一つウロン酸（酸性糖）構成多糖体やグルコサミノグリカン（アミノ多糖体構成蛋白）の生成に、アロエベラゲルの投与（外用、内服）で、どのような変化が認められるかの検討がなされた。その結果、創傷部位ではウロン酸含量の増加とβ-グルクロニダーゼやN-アセチルグルコサミナーゼ（アミノ多糖体構成蛋白を合成するための酵素）活性の増加が認められた。この事実は、アロエベラゲルに

含まれる多糖体（例えば、マンノース-6-リン酸を含むアセマンナン）などや糖蛋白の抗炎症効果とも符合して、アロエベラゲルに創傷治癒効果があることの証明となった。マンノース-6-リン酸を介したオリゴ糖の生化学レビューは、Annual Reviews of Biochemistry 54: 631-1-54, 1985: Assembly of Asparagine-linked oligosaccharides by R. Kornfeld and S. Kornfeld 参照のこと。

2. 消化器系疾患、消化性潰瘍などの症例

放射線検査で十二指腸潰瘍と診断された12人の患者に一日一回スプーン一杯、アロエベラゲル懸濁液を投与した。一年後すべての患者で完全な治癒が確認され、再発もなかった。その理由として、1. 本剤はペプシンを可逆的に不活性（親水性コロイド溶液を凝結させてコロイドを分離させる）化する。即ち、胃が空の時ペプシンの作用はアロエベラゲルによって阻害され、食物が胃にある時にはペプシンは放出されて食物を消化する。2. 本剤は胃壁細胞からの塩酸の放出を阻止する。即ち、本剤は胃壁細胞にヒスタミンが結合するのを妨げて胃酸の分泌を低下させ、効果的に胃粘膜を塩酸から保護する。更に同様な作用は十二指腸炎患者への治療でも確認された。このように本剤（親水性懸濁液 oil-in water, not water-in-oil）は胃壁細胞からの過剰の塩酸の放出を阻害し、且つペプシンがコアセルベイト（凝固）されて不活性化されることにより、胃の炎症を阻害するH-2ブロッカーに似た作用を示した。10人の健康な男性5人女性5人がアロエベラジュースを内服した時、尿中のインジカン色素（検体として用いた）の変動、便の比重、便培養物中の微生物の変動、胃腸内のpHの変動について検討された。その結果 1. 尿中の色素量は摂取された蛋白質が不消化を起こしている程度や腸内細菌の発酵とのかかわりの程度を見るための目安となるが、アロエベラジュース168mlを一日三回摂取で尿中色素量が1単位低下した。このことはジュース摂取で蛋白質消化が進行し吸収が良くなり、腸内細菌による発酵が抑制されたことによると推定された。2. 胃内のpH検査はジュース摂取で平均1.88単位の増加（アルカリ性への移行）を示した。この事実は、ジュース摂取による胃酸の分泌抑制によると推定され、本剤は胃酸の緩衝作用を持つことを示した。更に、3. ジュース摂取で便の比重が0.37単位低下した。これは腸管内における水分の貯留が永くなって腸管内の内容物の輸送が遅延したことを意味している。しかし、これらの人々は下痢をしたわけではないので、腸管のゆるやかな蠕動による結果と考えられた。4. マーカ試料（色素標識）の内服による十二指腸管での輸送時間の比較で、ジュース内服の場合平均1.2時間の遅延が認められた。そして、その時の便中における微生物（イースト菌）の減少が顕微鏡下で観察された。これらの事実はアロエベラゲルジュースの抗菌作用によるものと考えられた。

3. 糖尿病

5人の患者に対して空腹時のインスリン血中濃度、血糖濃度（FSG）、ヘモグロビンと糖

とが結合した HbA1C 濃度及び体重についてアロエベラゲルを摂取した時と、しない時とでの比較検討を行った。5人の患者を2群に分け3人群にはアロエベラゲル乾燥粉末を水に溶かして飲ませ、2人群には食事と共にそれぞれスプーン一杯を与えた。14週のアロエベラゲルの投与で体重の変化無く、FSG レベルの減少と HbA1C 値 (%) の低下が見られたことから、アロエベラゲルに非インスリン依存型の糖尿病を抑える効果が期待された。その原因としてアロエベラゲルの

1. 粘液性物質 (多糖体) による糖の腸管よりの吸収阻害
2. 腸管ペプチドによるインスリン分泌抑制と糖吸収の腸管よりの阻害
3. インスリン感受性の増大
4. ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化抑制
5. 糖新生の防止

などが考えられた。

アロエベラゲルジュースをスプーン一杯朝と就寝時に42日間服用する。72人のうち36人は健常人 (平均48.3才、男性11人、女性25人) と患者36人 (平均47.9才、男性11人、女性25人) とに分け、血糖値、トリグリセリド値、コレステロール値について、6週間追跡調査をした。その結果、血糖値とトリグリセリド値は処理群で低下し、コレステロール値は変化しなかった。アロエベラゲルジュースを用いた同様な臨床応用はインスリン非依存型医薬品のグリベンクラミドを併用しておこなわれた。即ち、49人男性、23人女性患者を2群に分けて行われた。対照群24人男性、12人女性と投与群 (アロエベラゲルとグリベンクラミド) 25人男性と11人女性に分けて、42日間投与した。その結果 1. 空腹時の血清中の糖、コレステロール及びトリグリセリド値は、グリベンクラミド投与群で変動は無かった (患者群はインスリン依存型糖尿病患者であった)。一方、2. アロエベラゲルジュースとグリベンクラミドを併用して処置した群では、血清中の糖とトリグリセリド値は低下し、コレステロール値は変動しなかった。更に BUN、SGOT、SGPT、クレアチン、尿酸値に変動は無かった。これらの結果は慢性糖尿病患者での末梢血管における多くの併発症 (アロエベラゲルはトロンボキサン-A₂阻害作用を示すことから末梢血管を拡張して脈管内皮系におけるホメオスタシスを保つのに役立つ) を阻止する作用を示したと考えられた。

アロベラゲルによる糖尿病ラットでの創傷治癒効果について (1998年)⁷⁾

先にアロエベラゲルによるラットの創傷治癒効果についてのべた。実験的糖尿病ラットはストレプトゾトシンの腹腔内注射によってつくられる。又、創傷は前回と同様に行った。アロエベラゲルサンプルは、第一群 (コントロール)、第二群 (外用)、第三群 (内服) で行われた。その結果、肉芽組織でのコラーゲン生成量、ヘキソサミン生成量、蛋白生成量および DNA 含量はコントロール群より第2と3群で上昇した。また傷口の治癒率と牽引力測定法による牽引力は、アロエベラゲルの投与群で有意な傷口の治癒面積の拡大と牽引力の上昇が

認められた。これらの結果は、アロエベラゲルの投与は、センイ芽細胞の増殖とそれにつづくコラーゲン合成および傷口のより速い治癒を示し、糖尿病実験動物での創傷治癒効果を速進したことを示す。

真性糖尿病のヒト皮膚センイ芽細胞での細胞間隙および細胞増殖に対するアロエベラゲルの影響（2001年）⁸⁾

真性糖尿病のヒトの皮膚センイ芽細胞でその細胞間隙を強化することは、異物（抗原を含む）の侵入を防いで傷口の修復を加速することにつながる。In vitro の実験で、アロエベラゲルを加えることで細胞増殖が加速された。このことはアロエベラゲルが真性糖尿病でのヒト皮膚傷口の修復に重要な働きを果たすことを示唆している。

4. 腫瘍

12人のボランチアによる皮膚障害の臨床実験で紫外線照射で生じた紅斑にアロエベラゲルを oil-in-water 型エマルジョンで外用した。その治癒経過は剖診と色度計を用いて判定された。その結果、対照群（6人）に比べて処理群（6人）での皮膚障害と紫外線による紅斑の治癒は処理群で著効を示した。従って、アロエベラゲルの経皮吸収は免疫系を介した腫瘍性皮膚炎の治癒に有効であった。こうした紫外線照射につづく各種感作物質の外用によって惹起された皮膚炎症の多くの治癒にアロエベラゲルを塗布することによる治療効果は、多く免疫系を介したものである。このことはすでに動物実験で証明されている。18人の重篤なニキビの女性患者の顔面を皮膚擦傷法によって研磨後、アロエベラゲル（ポリエチレングリコール・クリーム剤として外用）を片側に、他側に対照（ポリエチレングリコール）だけを塗布し、顔面をガーゼで被覆し経過を観察し判定した。その結果、顔面における血管収縮と浮腫の減退が1日後に、アロエベラゲル塗布後に認められ、3～4日後、患部からの浸出物が減少して外膜が張るのが観察され、5～6日後に皮膚の再生が完了し、外部からのバクテリアの侵入もなく、皮膚表面のケロイド化も認めることなく完治した。アロエベラゲルには幾多の成分が含まれるので、例えば、初期の紅斑と浮腫での末梢血管収縮には、ブラジキニン（起炎剤の1つ）の分解、浸出物の減少には蛋白分解酵素が関与し、皮膚の再生には表皮細胞増殖因子（糖蛋白）の寄与があるのかもしれない。

更に、Fulton（1990年）らは慢性のニキビにつづく皮膚骨腫の3人の患者に対して、皮膚擦傷法につづく loo-punch（搾孔鉗による）切除法を用いて患部（カルシウム塩結晶）を切除、ついで縫合後、アロエベラゲル・ポリエチレンオキシドを塗布、2日に一度被覆膜を取り替える。外部からの雑菌の侵入を防いで清潔に保ち、5～7日後に抜糸し、次いで抗生物質を外用して、10～12日後に皮膚の再生は完了した。残り2人の患者についても同様処置を行った。術後の顔面では、何ら問題なくアロエベラの効果が示された。

メラトニンは海外旅行での時差の解消に役立つ脳松果体由来の神経ホルモンであることは

良く知られている。その機構はメラトニンの睡眠やサーカディアン・リズムへの影響による
と考えられている。一方、メラトニンは癌にも有効であるとの報告があつて、その機構は不
明であるが、生体内の免疫調節作用を活発にする、癌細胞の分裂を阻止することなどが考え
られている。こうした事実から、Lissoni (1998年) らは進行性の転移癌でその処置が不可
能な患者を対照に、メラトニンとアロエベラエキスの免疫調節作用を併用した臨床応用を行っ
た。即ち、50人 (平均61才、肺、消化器、脾、肝など) の癌患者を2群 (男性/女性: 16/10
と15/9) に分け、メラトニンとアロエベラエキス (全葉エキス10%と40%アルコールエキス
90%、1 ml/日、2回) を経口服用した。その結果、WHOの臨床評価基準に従って判定し
た所、メラトニン単独投与群では4/26 (15%)、併用群では9/24 (37%) の割合で、1年以
上の余命の延長がみられた。そして、メラトニン単独投与群での癌の進行は19/26 (73%) で
あつたが併用投与群では、癌の進行を一時的に変化の無い状態に止める事が、14/24 (58%)
可能であつた。そして、これらの患者の血清中での免疫にかかわるパラメータ (例えば、血
沈速度、インターロイキン6や2、マクロファージ数など) はメラトニン単独の場合より併
用の方が、それらの投与前と後での比較で、有意な効果を示した。この事はインターロイキ
ン2を活性化することで癌免疫能を亢進するメラトニンの作用を、抗炎症作用を示すアロエ
ベラが増強したことによると考えられた。癌と炎症とに関連性があることはすでに報告され
ている。

プロキジンの併用によるシスプラチンの減毒効果 (1999年)⁹⁾

医療用抗癌剤シスプラチン (プラチナ金属を配位する塩素・アンモニア錯化合物で、生体
内高分子のDNAや蛋白と結合して、例えば、DNA合成を阻害して、抗癌活性を示すが、
同時に腎毒性を呈す) が広範囲に繁用されるにつれ、その副作用を軽減する必要が生じた。
そのための解毒物質として漢方薬 (十全大補湯など) が併用されている。アロエベラゲルよ
り分画された低分子物質プロキジン (構造不明) はシスプラチンとの併用で、シスプラチン
の腎毒性を軽減した。その機作として、シスプラチンの活性酸素ラジカルの発生による抗癌
作用に供する副作用を、プロキジンが抑制したことによる。

5. AIDS (動物、ペットを含む)

アセマンナン注射による獣医科領域 (犬や猫) での白血病や腫瘍 (癌) の治療例が報告
された。猫白血病はAIDSと同じくレトロウイルスによって惹起され、その猫の死亡率は(70%)
高い。44匹の白血病猫を用いた実験で、2 mg/kgアセマンナンを6週間注射し、これら猫の生
存率を調べた。その結果、これら猫の生存率が高くなり通常の状態に回復した。同様な
結果は、43匹の担癌猫と犬を用いた実験でも認められた。このようにアセマンナンが抗ウイ
ルス作用を示すことは明らかで、アセマンナン800mg/日の経口投与を受けた14人のAIDS患
者では単球マクロファージ (白血球の一種で免疫能にかかわる大食細胞) の循環が促進され

て食食能が活性化された。同様な臨床実験は15人の HIV-1患者にアセマンナンを1年間800mg/日、経口投与した場合、90日目に71%、8人の患者についてその効果が、又3人の患者で T-4リンホカイン(脾臓由来の免疫担当細胞群の一つ、免疫調節・制御に関わる一連のネットワークの一員)の増加が認められた。第二相での臨床応用(医薬品開発における研究段階を示すもの)で47人の HIV 患者(うち23人はその症状が発現している場合、24人は不出現の潜在型の患者)にアセマンナン125mg/日、4回、24週間投与した。即ち、

1. アセマンナンのみ
2. プラセボ
3. アセマンナンと AZT (市販の抗 HIV 医薬品)
4. AZT とプラセボ

の4種について行った。その結果、1と2とでは有意差は認められなかったが、3と4とでは有意差が出て、アセマンナンは AZT の併用で AIDS 患者に有効であった。ここで AZT に白血球の減少や胃腸障害などの副作用があることは知られていたため、AZT 用量の減量につながるとされた。FDA はアセマンナンを医薬品として承認しなかったが、動物(ペットや家畜)の抗 HIV 食品として、農務省(United States Department of Agriculture)に認められた(2000年)。ついで、ニワトリにおいてもアセマンナンがマクロファージを活性化することが認められた。その機作はマクロファージの NO 産生能を高めることによる抗ウイルス、抗腫瘍活性にもとずくとされた。(2000年)¹⁰⁾

アロエ加工多糖体(MAP)の免疫賦活および皮膚癌の予防効果(1999年)

アロエベラゲルから得られる多糖体アセマンナン(分子量60万以上)は外用・内服共に広く生体の免疫系を賦活することで知られている。アセマンナンは水に難溶で生体実験を行う際問題があつて、特に塗布外用するのは困難である。そこで、一定の条件下でアセマンナンを酵素分解して精製・分画した。得られた分子量約8万程度の加工型アロエ多糖体(MAP)は毒性のない水溶性の物質で、*in vitro* 実験でマクロファージ(大食細胞)を活性化し、また、センイ芽細胞の増殖効果をもたらした。更にマウスを用いた動物実験で、マウス皮膚に紫外線(UVB)を照射することで発生した皮膚接触性過敏症は MAP の前投与外用で有意に修復された。これはヒトの皮膚癌予防につながる研究成果である。ついでヒトの皮膚腫瘍(KB)細胞を用いた実験で MAP は KB 細胞を UVB 照射することで惹起された TNF-2(腫瘍に出血性壊死を引き起こす因子)の遊離を抑制した。この事実は MAP と UVB 照射で低下した KB 細胞での免疫系との関連を示すもので MAP の癌免疫への寄与を示唆している。(2000年)¹¹⁾

アロエベラゲルにみられる多糖体の構造上の特性

アロエベラゲル部を表面や内面に近い部分或いはフィレ部の3つに分画するアロエベラゲル部を通常の(細菌でみられる)方法により、Cell Wall Material を分画(アルカリ液: trans-

1, 2 -cyclohexanediamine-N, N, N', N'-tetraacetate, CDTA; Na₂ CO₃液, CDTA-Na₂ CO₃液などで連続的に抽出する) 抽出を行う。このような各部分の各種溶媒での抽出分画で、構成多糖体の組成(構成単糖比の違いなど)に変化がみられた。従来は中性の一部アセチル化されたマンナン(アセマンナン)が主たる構成多糖体とされていたが、アロエベラゲル部にはアセマンナン以外にペクチン様多糖体も含まれることが証明された。¹²⁾

アロエレイドの単離(2001年)

アロエレイド(アロエベラゲル中の多糖体の一つで、分子量4~7,000 KD)はアロエベラジュース中に乾燥重として0.015%しか含まれていないが、マクロファージ活性は非常に高い。アロエベラ多糖体のアセマンナンにも少量含まれていて、アセマンナンのマクロファージ活性の一部はアロエレイドによることが示唆された。¹³⁾

アロエベラアセマンナンは未熟な樹状細胞(DCs)の表現型と機能性を誘導する。(2001年)

アセマンナンは *in vivo* 実験では、免疫系を通して、抗ウイルス・抗腫瘍作用を示すことは知られている。初期の免疫応答で引き金の役をする最も重要な未熟樹状細胞(DCs)を、マウスの骨髄細胞(BM)から誘導した後、各種サイトカインで補われた培地で培養する。この培地に各種多糖体(アセマンナン、微生物由来のもの(LPS)、や硫酸化されたアセマンナン)を添加して、未熟樹状細胞の誘発・増殖を検討した。アセマンナンは未熟樹状細胞の成熟過程を誘導することが証明された。アセマンナンはアジュバンドとして、例えば、未熟樹状細胞のマノースレセプターを介して、その分化を促進し、機能を発揮していると考えられた。¹⁴⁾

6. 耳鼻科領域疾患(1991年)

15人の患者に対しカリントン社製皮膚治療用アロエベラゲル(5%アラントインを親水コロイド状態で含む製品)を外用した。即ち、7人の術後の患者の鼻中隔または鼻介骨上に施用した。一方、4人の患者に内視鏡を使ってこのゲルを、又残り4人の患者にこのゲルを鼻中隔上に施用した。その結果、このアロエベラゲルは副鼻洞手術によって露出した鼻介骨の再生に有効に作用し、気管瘻乳形成と乳突様腔の欠落に対し有効な修復が認められた。

7. 循環器系疾患(1985年)

5,000人の粥状血管腫にもとづく心臓病患者(35~65才、狭心症患者であることは心電図で確認、空腹時での血糖値、血清コレステロールとトリグリセリド値、全脂質、HDLコレステロール値、BUN値、はいずれも正常であった。5,000人患者の中、3,167人は糖尿病患者、2,572人は1日10~15本、5年間の喫煙者、2,151人は高血圧患者—このうち1,360人は、弱、791人は中程度の血圧を示す。)にアロエベラゲル100gを下剤20mgと共に毎朝、夕食時に服用さ

せ、厳格な食事管理を行った。又、必要に応じて降圧剤を投与した。その結果、狭心症の発作はなく良好で、心電図上の変化は、3ヶ月から1年目に348人の患者を除いて正常波形を示した。脂質値は3ヶ月の処置で改善された。5,000人の患者の内、4,652人の血清コレステロールは160~240 mg / dl、トリグリセリドは50~90 mg / dl と正常値へ戻ったが、降圧作用については5,000人患者の内525人の血圧は正常に戻らず、 β -ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカーなどの降圧剤を必要とした。しかし、それらの用量は1/2~1/4に減量出来た。本剤の粥状血管腫に基づく心臓病への作用機序は不明であるが、アロエベラゲル中の多糖体や糖蛋白質によるものと考えられた。又、5年間の治療で副作用は無く死亡例もなかった。

8. 口腔、歯科領域疾患

歯科医 Bovik (1996年) は上部歯肉の完全な切除手術後に、次の実験を行った。即ち、一方側をアロエベラゲルジュースで処置し、他方側は通常の歯根膜を覆う方法で処理した。アロエベラゲル処置部に、急速な術後の回復が見られた。Payne (1970年) はアロエベラゲルが5人の患者で、その歯根膜手術後の痛みと切除部位の迅速な修復をもたらすことを認めた。即ち、インフォームド・コンセントの後、患者は治療部位を知らされずに手術部位を4箇所に分け、その一部にアロエベラゲルエキスが塗布された。そして、患者による痛みと患部の腫瘍についての訴えが整理された。その結果、5人の患者の内4人に1週間のアロエベラゲルエキスの塗布で、炎症の減少が認められた。炎症部位に惹起されたプロスタグランチンやトロンボキサンの生合成は、アロエベラゲル成分によって抑制されたことによると考えられた。プロスタグランチンは起炎物質の一種で、炎症部位に発生して炎症を痛みとして中枢へ知らせる役を持つ。アセマンナンのアフタ性ウイルスによる潰瘍性口内炎の治療効果について、Baylor 大学チーム (1994年) による、再発性患者90人での臨床試験が行われた。アセマンナンの製剤の一つハイドロゲル化された製品 (カリントン社製) を口内の炎症部位 (その原因が何であれ) に、3つのグループ、試料のハイドロゲル剤、アセマンナンエキス及び市販の OTC 口内炎薬の投与群、にそれぞれ1日4回処置した。その結果、両アセマンナン投与群に OTC 薬処置群よりも早期の口内炎治癒が認められた。また、女性の方が男性よりも有効で且つ、傷跡もなく、10-14日以内に完治した。アロエベラゲルの使用は患者に不快感を与えずに従来の治療薬のような粘性も無く、しかも痛みを感じることも無かった。FDA もこれを認めた。カリントン社製アロエベラハイドロゲル (医薬品、トローチ剤) は口内炎薬として市販されている。

9. 抗菌作用

アロエベラゲルの抗菌作用は皮膚部の植物フェノール成分による抗菌作用と違って間接的な宿主の免疫能を介した作用である。従って、アロエベラゲルの抗菌作用での投与量は比較的多量用いて行われ、且つ試験管内での実験である。ここで対照となる菌はグラム陽性と陰性

の両方がある、火傷、凍傷による皮膚損傷での傷口からの菌の侵入を防衛する上でも抗菌作用は抗炎症作用と共に重要な治療段階の一つである。キダチアロエ高分子画分についての白癬菌に対する抗菌試験は、5 mg / ml ~ 10 mg / ml の濃度で菌の発育を阻止した。この画分は100°C30分加熱で無効となったので、含有糖蛋白、蛋白の効果によると考えられた。市販のアロエベラゲル Dermaide Aloe と Aloe vera gel を用いた抗菌試験で、グラム陽性・陰性菌に対し、前者60%、後者80%の濃度でそれぞれ、菌のコロニー形成を抑制した。

7. アロエベラゲルはマウス肝の代謝酵素や抗酸化作用にどうかかわるか

アロエベラゲルジュース60 μ l / 日 / マウスの投与実験で、マウス肝の代謝酵素 (NADPH-cytochrome p 450 還元酵素、NADP-cytochrome b 5還元酵素, GST, SOD, カタラーゼ, GPX など) レベルを有意に上昇させた。ここでBHA (市販の抗酸化剤) は陽性コントロールとして用いられた。この研究結果から、アロエベラゲルはマウスの肝細胞において、解毒作用や抗酸化作用を促進し、癌の予防に寄与していると推定された。アロエベラゲルは生体内に常在する成分以外の物質、例えば化学薬品や、発癌物質などが体内へ侵入するのを阻害する。(2000年) ¹⁵⁾

アロエベラエキスのザリガニ足脚筋を用いた神経伝導についての予備実験 (1999年)

ザリガニ第一と第二足脚筋の神経・筋接合部にみられる興奮性接合電位は、アロエベラゲルの活性炭処理後のエキス乾燥粉末を検体溶液として用いた場合、用量依存的に抑制された。この結果は、アロエベラサンプルの神経伝達への関与を示している。¹⁶⁾

アロエベラゲルの過酸化酵素の生化学的研究 (2000年)

アロエベラゲルより分画された安定な塩基性過酸化酵素 (等電点 pI: 9.0) の生化学的特性が検討された。この酵素を用いた酵素検定法でアロエベラ生葉の横断切片上での分布や、市販アロエベラゲル中の含量測定が行われた。この過酸化酵素は皮膚上皮細胞で生じた H₂O₂ に対しスカベンジャー様作用を行うことが推定された。アセマンナンはマウスの抗流行性無菌性髄膜炎ウイルス抗体価を高める。¹⁷⁾

アセマンナンはマウスの流行性無菌性髄膜炎ウイルス (CVB3) とそれによる心筋炎 (マウス) に対する抗体価を亢進することが ELISA により証明された。¹⁸⁾

8. キダチアロエエキスの活性成分について

1. アロミシンの抗腫瘍・抗肝癌効果

全葉の冷暗所保存 (組織内酵素による自己分解産物) により得られた画分を精製しアロミシン分画を得た。この画分はサルコーマ180に対し抗腫瘍効果を示した。更に、アロミシン画分は肝癌の増殖を in vitro で抑制した。

2. 放射線照射による白血球減少症に対するアロエチンの効果

放射線182yを全身照射した家兎群での白血球減少に対し、アロエチン画分を照射前静注投与することで、白血球数は速やかに回復した。放射線照射に対する防御効果はマウス皮膚での実験でも確かめられた。その機序としてエキスによる活性酸素の消失作用、抗酸化蛋白 (superoxide dismutase, glutathione peroxidase) の誘導によるとされた。

3. ラット肝における前癌巣誘導に対する効果

全葉粉末の30%エキスを与えることでラット前癌巣での肝癌形成を阻止し、また、特殊製法のエキスは肝硬変や培養肝腫瘍細胞での増殖を阻止した。これらの結果は、肝硬変から肝癌への移行率が高いと言われるだけに、アロエエキスが衰えた肝機能・解毒作用を亢進し、肝癌を予防したという注目すべき臨床報告である。更に、エキスは抗サイトメガロ・ウイルス効果を示すとの報告もあるが、このことはアロエベラゲルのアフタ性ウイルスによる潰瘍性口内炎の治療に有効であるとの報告と符合している。

4. 水虫菌 (in vitro) やモルモット輪癬菌 (in vivo) に対する効果

エキスの凍結乾燥品は in vitro で水虫菌 (*Trichophyton mentagraphytes*) に対し25 mg / ml(MIC) を示した。この抗菌活性は100℃の加熱で消失した。高分子 (10,000以上の分子量を示す) 画分は10 mg / ml(MIC) で有効であった。更に、モルモット足に先の菌を移植して惹起させた実験的輪癬症に対しても抑制効果を示した。

5. 抗消化性潰瘍効果

ラットに各種ストレス—例えば、酢酸処理など—によって誘導された消化性潰瘍に対し、アロエエキスのうち分子量5,000~50,000の画分が有効であった。

6. 血糖降下作用

ゲル部エキスはマウス腹腔内及び経口投与でマウスにおける血糖降下作用を示した。一方、皮部エキスはストレプトゾトシン (膵臓ランゲルハンス島β-細胞毒) 誘導の糖尿病マウスでの血糖値を降下させた。これらの事実はキダチアロエが直接的な血糖降下作用とβ-細胞の壊死を修復する効果を持つことを示した。

7. 乾性皮膚におけるエキス製剤の臨床応用例

エキスを活性炭処理後、エタノールを加えて沈殿物を得る。この沈殿物1%と0.2%トコフェロール及び0.1%γ-オリザノールを含む製剤を乾性皮膚や鱗状発疹に外用した所、有意な改善が認められた。

8. ヒト肝でのアセトアルデヒド代謝促進効果

エキス凍結品より生成された錠剤及びプラセボを2群に分けた健常人に前投与し、次いで、アルコールを摂取させた。ここでは両者に血液生化学的差は認められなかった。次いで、同様の実験を行い、血中アセトアルデヒド濃度を測定した。その結果、アルコール代謝によるアセトアルデヒド血中濃度は、アロエ錠剤を服用した、アルコールに強い人のグループの肝において有意に減少した。この事はアロエ錠剤の前服用でアルコール代謝が亢進し、アセトアルデヒドの分解が促進されたことを示唆している。藤田保健衛生大学研究グループの研究成果（1996年）である。

9. エタノール沈殿画分による抗炎症効果（1987年）

エキスに水溶性有機溶媒を加えて得られた沈殿画分は、*in vivo* 実験での牽引法で、創傷治癒促進効果（コントロールに比べて12%増加）や熱創傷治癒促進効果（コントロールに比べコラーゲン量の増加）を示した。

9. 揮発性成分

“医薬部外品原料規格（1991年）”の中に、以下のアロエエキス（アロエベラとキダチアロエが関係する）の記載があって、これらアロエエキス（4、5、6、10）は部外品原料として、例えば、化粧品原料としてもちいられている。

アロエエキス（4）（アロエベラゲル）；アロエベラ又はキダチアロエ及びその変種の葉を圧搾して得られる粘液又はそれを処理したもの。

アロエエキス（5）：アロエベラの液汁を乾燥した後 精製水、プロピレングリコール、エタノール又はこれらの混液で抽出して得られるエキス。

アロエエキス（6）アロエオイル： *A. ferox*, *A. africana*, 又は *A. spica* との雑種の葉の液汁より、無水エタノールで抽出し、エーテル可溶分を分離・除去した後濃縮乾固する。これをオレイルアルコールに溶解したもの。

アロエエキス（10）アロエベラの新鮮葉から得た液汁にイソプロピルアルコールを加えて生じた沈殿をろ過する。この沈殿をエタノールで洗浄した後更にこの沈殿物から減圧にてエタノールを除き精製水に溶解したもの。

1. アロエ葉エキスの芳香成分（1981年）

アロエベラやキダチアロエ葉エキスは部外品原料として利用されている。キダチアロエ新鮮葉の水蒸気蒸留揮発性精油を構成する物質として61の成分が GLC 上同定されている。そのうち全揮発油物質の42%を示める3-ヒドロキシメチルフランのように、フラン系化合物が多く認められるのが特徴である。¹⁹⁾

2. GC / MS によるキダチアロエ揮発成分の同定 (1999年) ²⁰⁾

GC / MS で同定された揮発性成分(新鮮葉からの収率: 0.002%) 123種はアルコール類(全揮発性成分中10%), アルデヒド類 (56%), ケトン類 (2%), 酸類 (1%), フェノール類 (0.6%), エステル類 (0.8%), テルペノイド (3%) であった。主なアルコールやアルデヒドは、(Z)-3-hexenol (アルコール類の29%), (Z)-3-hexenal (アルデヒド類の19%) と、C6-アルコールや C6-アルデヒドが主な成分であった。この揮発性成分の中から diheptylphthalate などフタル酸誘導体が見い出された。一連のフタル酸誘導体— dibutyl, diheptyl-, monooctyl-, dioctyl 体—がアロエベラ葉エキスから GC / MS 上同定された (1993年)。²¹⁾ これらフタル酸エステル誘導体は多くの薬理作用を示すことは報告されている。一般にフタル酸誘導体 (工業化学製品として) は環境汚染物質の一つと考えられている。しかし、di(2-ethylhexyl) phthalate がアロエベラエキスから0.03%の収率で見い出され、このものが *in vitro* で抗腫瘍・抗変異原性やアポトーシスの誘導を示した (2000年)。²²⁾ この化合物がアロエベラエキスに含まれていたことは、この化合物がアロエベラ葉由来の成分であるか否かを含めて、今後の研究課題である。

アロエベラゲルの芳香性成分についての研究が GC / MS を用いて行われ、ヘキサンエキス、アセトンエキスから以下の成分が同定された。更に原子吸光スペクトル法によってゲル含有の原子について以下のものが同定された。

C3H10T 胚細胞 (マウス由来の胎児性センイ芽細胞で、*in vitro* での化学発癌試験に用いられる細胞) に対する毒性試験で、BEM 培地でのコロニー形成能を 1. メチルコランレン (MCA) を加えた、2. MCA とアセトンエキスを加えた 3. MCA と水エキスを加えた培地について比較した。その結果、10ヶのプレート当りのコロニー形成能は (1) 7、(2) 4、(3) 4ヶであった。このことはアロエエキスにコロニー形成を阻害する成分が含まれている可能性を示す。

アロエベラ・n-ヘキサンエキス: n-hexadecane,
アセトンエキスから、2 (3 H) - benzothiazolone が見い出されたことは初めてである。

アロエベラ・アセトンエキス: ラウリルメチル、ミリスティカ酸メチル... などの有機酸エステル類が見い出された。これらのうち、dehydroabiatic acid 誘導体が初めて見い出された。(1993年) アロエベラゲル含有の原子は

原子 (in ppm): Al (<5), B (52), Ba (39), Ca (35400), Fe (4), Mg (7200), Mn (67), Na (1720), P (3210), Sr (86) であった。²¹⁾

10. 含有有機酸とアミノ酸

インド砂丘植物にみられる有機酸の研究で、*A. vera* 新鮮葉の80%エタノールエキスについて、イオン交換樹脂 (IRA 400) 処理後、PPC 上定性・定量された。結果、*A. vera* 葉はリンゴ酸 (255 ppm)、クエン酸 (78 ppm)、酒石酸 (32 ppm) を含むことがわかった。(1977) ²³⁾

砂丘（乾燥する日照の強い土地に生息する）植物は、多くの場合、書間は気孔を閉じて（水分の漏出を防ぐため）、夜間に開いて炭酸ガスを取り入れる。この場合、通常の植物が行う炭酸同化作用（光合成）と異なる。多肉植物の多くは棚状組織がなく、その内部の同化組織にクロロフィルが含まれ、夜間、気孔よりとり入れられた炭酸ガスはオギザロ酢酸によって捕らえられリンゴ酸となる。そして、日中、リンゴ酸からオギザロ酢酸を経て、気孔は閉じたまま澱粉を合成する。乾燥地自生の多肉植物—サボテン、ベンケイソウ、アロエ属植物—は、このような機構によって水分を保留しながらエネルギーを獲得している。従って、アロエの場合、リンゴ酸が多く見出されるのは当然であるが、一方で、発酵（アロエベラゲル製品の製造行程中の衛生管理不備）によっても生産されることは報告されているので、IASCはゲル製品中のリンゴ酸の含量を規定している。

アミノ酸（1981年）含有量は以下のとおり。

キダチアロエ：Glu, Asp, Ser, Ala, Pro, His, Val, Thr, Leu, Ilu, Gly, Lys

アロエベラ：通常アミノ酸（遊離型）のうち Arg が多い

11. アロエベラゲル製品の安定性

アロエベラゲルの有効成分の主なものは多糖体によるものであって、多くの臨床応用での成果をもたらしている。しかし、この成果はゲルによっては無効となる場合も報告され、ゲルに含まれる多糖体の生化学的性質の検索とその安定な効能とが期待される。ゲルに含まれる多糖体は産地での栽培条件や採取後の処理によって、その含量は変動する。例えば、栽培に際して灌漑の程度の違い例えば、灌漑の水位が年間を通して高いレベルか低いレベルかの2種類を比較した時、新鮮なアロエ葉（生育年数の若い葉と成熟葉とに分ける）に含まれるゲル中の多糖体で、低灌漑の条件での多糖体の変動差の方が、季節や生育年数による変動差よりも大きく影響した。そして、多糖体は採集後のゲル中の各種酵素によっても自己分解を受け、多糖体が示す粘度（レオロジーで示される）は、40°C48時間の処理で大幅に低下し、且つ多糖体の含量は減少した。この変動傾向は特に若い葉の多糖体において認められた。一方、自己分解による多糖体の粘度の低下は同時に褐藻由来の硫酸化多糖体の添加によって防止された。硫酸化多糖体はアロエベラゲルの多糖体の自己分解を防ぎ安定化に有用であった。²⁴⁾

アロエベラゲルに含まれる各種酵素—カタラーゼ、グルタチオン酸化酵素—によってゲル成分は安易に酸化され着色してくる。こうした酸化を防ぐためアロエベラはその採取後、ゲル部の抽出から製品調整まで低温室での短時間衛生管理下での作業が要求される。アロエの種類によってはゲルに含まれる多糖体の組成（構成単糖や分子量 MW）は異なる。アロエベラの場合、構成多糖体は glucomannan(MW, 45万)、アセマンナン(アセチル化マンノース：マンノース(16:5); MW 8万、マンノースの1-4結合)が主な構造であるが、産地によってアロエベラの多糖体の MW や構成糖も異なる。アロエベラゲル成分の安定な状態での供給の目的で、アロエベラゲルの高い温度で短い時間の加熱処理（例えば75-80°C、3分間）で、

ゲルの有効性を出来るだけ保って滅菌する方法が一般に採用されている。そして、必要な防腐剤（食品添加物）やビタミンCを処理後に添加することで、製品の安全保存を計っている。

代替・補助医療が医療の場で行われる機会が多くなってくると、アロエベラゲルの臨床応用例は広まって来た。アロエベラゲルに含まれる分子量の小さい化合物の検定（定性・定量）はHPLCによって比較的安易に行われるけれども、分子量の大きなそして産地や採集時期が異なる多糖体についての検定は困難を供う。そこで開発されたのがPCR反応を用いたRAPD法、免疫化学反応によるアロエ固有のDNAと糖蛋白(verectin)の定性・定量およびNMR測定法によるアロエベラゲルの鑑定である。

12. アロエベラゲル偽和物の鑑定

1. Random Amplified Polymorphic DNA(RAPD)分析法

ゲノムDNAを鋳型として、任意の塩基配列をもつ10-20塩基の長さを有する単一プライマーを用いて、遺伝子増幅技術（PCR法）を行い、ゲノム中であってこのプライマーと同じ配列をもつ部分で狭まれた領域をPCR法により増幅する。ここで得られたPCR産物（増幅された断片）を電気泳動によって定性し、ゲノムDNAの比較同定を行う。RAPD法のプライマーとしてAloe specific primersが選ばれ合成された。本RAPD法によって得られた結果は次の通りである。

1. 抽出可能なDNA量は新鮮 *Aloe vera* 葉から10 μ g/g、市販の凍結乾燥品から1.8 fg/g、脱色処理されたものの凍結乾燥は<1.0 pg/ml、市販ドリンク1.0 pg/mlであった。
2. *A. barbadensis*(*A. vera*), *A. capensis*, *A. arborescens* の間のDNAシーケンス(順列)は明瞭に区別された。²⁵⁾

2. 免疫化学反応による *A. vera*, *A. chinensis*, *A. arborescens* (キダチアロエ) の区別

アロエベラより分画されたverectinは正常ヒト皮膚細胞の増殖活性を示すMW 29 KDの2つのsubunit(MW 14 KD)をもつ糖蛋白である。²⁶⁾ 兎に惹起されたverectin抗体を用いて、以下の免疫反応を行った。各種アロエ(*A. vera*, *A. chinensis*, *A. arborescens*)の非透析画分(MW >10 KD)について、オクタローニー法による二重ゲル拡散分析法、免疫沈降反応およびこの沈降反応を用いた蛋白量定量を行った。その結果 1. オクタローニー法と沈降反応では、*A. vera*の非透析画分のみ陽性反応を示した。2. 本抗体に基づくverectinの定性・定量反応(検量線)から、*A. vera*非透析画分の蛋白量の定量を行った。その結果新鮮アロエ葉中の非透析画分中、1.25% verectin含量が得られた。3. 市販のアロエドリンク100 ml中、オクタローニー法での検定はいずれも陽性であった。

更に、verectin抗体を用いて定植後5年経過したアロエベラ葉、カルスを経て親株に育成したアロエベラ葉(5年経過)、および茎頂培養によって親株から育成されたアロエベラ葉(5年経過)に含まれるverectin量をimmunoassayによって定量した。すなわち、栄養期(成長期の5月)と繁殖(開花期の12月)における親株とクローン株における新鮮葉で、外側(最

も古い)と中間部と内側(最も新しい)の葉の先端部、中央部と基部における verectin 量の定量を行った。その結果、verectin は定植後5年を経た親株サンプルの最外側の先端に最も多く見いだされた。このことはアロエベラ葉が通常圃場で栽培する場合5年サイクルで採取されてゲル部が製品化されていることと符合し、且つカルスや茎頂培養を経てクローン増殖されて得られた株(再生アロエベラ)では、その生育苗(クローン苗)は多数生産されるが、verectin 合成の速度は圃場栽培親株に比べておそいことを示している。又、verectin 量は栄養期よりは繁殖期に多く生産された。(2000年)²⁷⁾

3. 核磁気共鳴(¹H-NMR)測定法によるアロエベラ製品の鑑定

市販アロエベラゲル製品(サンプル)について、¹H NMR 測定上、邪魔をするサンプル中のシグナル水を除去する操作を行った上で、80°Cと室温とで¹H NMR を測定する。そして標品のアセマンナン(部分的にアセチル化されたβ-(1→4)-mannose 結合した多糖体)との¹H NMR チャートの比較をする。

その結果、1. アセマンナンの比較同定 2. サンプル製造行程での不純物の混入(発酵、TCA-サイクルに基づく有機酸の発酵—乳酸、リンゴ酸、ピルビン酸、フマル酸など—や防腐剤の添加(安息香酸など)さらに嗜好料(口ざわりを良くするためソルビトールの添加)や増量材(マルトデキストリン)の添加を¹H NMR チャート上で確認する。マルトデキストリンは安価な食品添加物であり、アロエベラサンプル中のアセマンナンと明らかに区別出来る。さらに、¹H-NMR 測定により、多糖体以外にコハク酸、酒石酸、酢酸などの有機酸も同時に定性・定量され、アロエベラゲル製品に含まれる成分は同定される。RAPD 法や免疫反応を利用した鑑定法は測定料金も高つくのに対し、¹H NMR 測定は比較的安い料金で検体の損傷なく鑑定可能であるため、IASC ではこの方法を採用して現在(2002年)施行中である。各国の食品に関する法律によっては添加物(ここではマルトデキストリン)の混合を表示(ラベリング)することが義務づけられているので、¹H NMR 測定による鑑定は有効な手段である。²⁸⁾

4. アロエベラ葉における過酸化酵素の分布とこれによる定性

アロエベラ葉ゲル部の塩基性過酸化酵素(pI 9.0)が分画された。この酵素(アロエ・グルタチオン過酸化酵素と異なる)の性格とベラ葉中の分布が検討され、H₂O₂スカベンジャー作用が示唆された。²⁹⁾

13. 副作用(キダチアロエとアロエベラゲルでの接触性皮膚炎)

接触性皮膚炎 パッチテスト陽性のアレルギー患者にアロエベラゲルを皮膚に塗布した時、皮膚炎を起こした。その原因物質の一つとして植物フェノール成分—例えば、バルバロイン—によると考えられた。アロエベラゲルに含まれる微量のバルバロインなどの着色植物フェノー

ル物質は細胞毒性を示す。植物性フェノール成分以外に接触性皮膚炎を惹起する物質としてパッチテストで陰性患者でも発症したことから、蔞酸カルシウムなどの結晶性刺激物質が考えられ、これがアレルギー性皮膚炎に似た症状を与えた。従って、IASCではアロエベラゲル製剤のカルシウム塩濃度が規定されている。アロエの *in vitro* や *in vivo* 試験ではこれら混合不純物を除去する必要がある。着色植物性フェノール成分のアロインやセンノサイドは便秘症がみられる長期入院患者（投薬の副作用による便秘）に対し、下剤として連続投薬される。アロインの急性毒性試験の結果は無毒性を示したが、長期連続投薬で、結腸・直腸周辺に黒色物質の沈着が認められることがある。この物質がアントラノイド下剤由来物質であることは物理・化学的方法で証明された。アントラノイド下剤は腫瘍などの形成を直腸結腸部位に誘導する毒性を示さなかった。³⁰⁾アントラノイド下剤を患者（554人中 女性263人 男性291人；直腸・結腸癌202人、直腸・結腸腺腫114人、コントロール238人）に投薬し、アントラノイド下剤が直腸結腸腫瘍患者にとってのリスクファクターとなるのか否かの臨床実験が行われた。その結果、アントラノイド下剤の長期服用は、内視鏡検査法と顕微鏡検査法による判定では、直腸結腸癌（腺癌）の進展に有意なリスクファクターではないと証明された。³¹⁾また、センノシドとアロインはマウスのジメチルヒドラジン誘導の直腸結腸癌に対して亢進作用を示さなかった。³²⁾

まとめ

アロエベラゲルに含まれる精製高分子画分（例えば、アセマンナン）の *in vitro* や *in vivo* 実験での結果が、アロエベラゲル画分を用いた場合とで相反する結果が得られることがある。このことは、例えば、アロイン（バルバロイン）がアロエ葉に広く分布し、下剤活性以外に多くの薬理作用を示すことによるのかもしれない。アロインは主に葉の外皮に多く分布していて、ゲル部には少ないのであるが、しかし、葉肉部を走る脈管（センイ性の維管束）系組織の一つで維管束の外周にある内鞘にも、顕微鏡で見ると含まれているので、機械的圧搾法でゲル部を採取する際、アロインを完全にゲル部から除去することは困難である。従って、アロエベラゲルを用いた実験では微量アロインの混入の可能性は残る。アロインの薬効については、炎症の組織でのプロスタグランジン (Pg) 生合成で、アロイン濃度が高い時 Pg レベルを高め（炎症が亢進）、低い時は Pg レベルを抑え（炎症を抑え）る。また、皮膚組織と腸管とでは、アントラキノン類（アロインなどを含む）は炎症組織で異なった反応を示す。同様な現象はアロエベラゲル部に含まれるビタミンC、ステロール類や有機酸類についてもいえるので、出来る限り高純度での実験が望まれる。この点アロエベラゲルの精製画分（例えば、活性炭処理した画分、アセマンナンやアロエ多糖体）を用いた実験では、アロインなどの混入がなく、正確で再限性ある実験結果が得られる。外国（USA, UK, EU）では健康食品の有効性はもちろん、安全性（20年以上のデータが必要）の再評価が求められる（例えば、USAはFDAから）傾向にあって、今後健康食品業界の再編成が計られている。

本稿は平成14年度(2002年)漢方薬・生薬・薬剤師講座—(財)日本薬剤師研修センター—での講演内容の一部である。福山大学薬学年報第17号、1999年12月発行—臨床応用例からみたアロエの効用—参照のこと。

参考文献

1. 池田 秀子 (2002) 「薬用植物フォーラム 2002」講演要旨集 P. 5, ハーブサプリメントの最近の動向—欧米を中心に—
2. Wang, Y-T., Strong, K. J. (1993) *Phytotherapy Research*, 7, S1-S4. Monitoring physical and chemical properties of fresh harvested field-grown *Aloe vera* leaves. A preliminary report. Wang, Y-T. (2002) Severeness of leaf harvest and Supplemental nutrients on long-term leaf growth and yield of *Aloe vera* IASC (2002) Science Seminar, Las Vegas, NV.
3. 福安 健司、平本 恵一、田中 浩、広瀬 統、堅田 友則、小西 宏明 (1996) 香粧会誌20(2), 80-85. ホモナタロインおよびアロエシンの紫外線によって誘導される免疫抑制予防効果—接触過敏反応を指標とした検討—
4. Jones, K., Hughes, J., Hong, M., Jia, Q., Orndorff, S. (2002) *Pigment Cell Research* 15 : 335-340. Modulation of Melanogenesis by Aloesin : A Competitive Inhibitor of Tyrosinase.
5. Lee, K. Y., Park, J. H., Chung, M.H., Park, Y. I., Kim, K. W., Lee, Y. J., Lee, S. K. (1997) *Biochemistry and Molecular Biology International* 41(2) 285-292. Aloesin up-regulates cyclin E/CDK2 kinase activity via inducing the protein levels of cyclin E, CDK₂ and CDC25A in SK-Hep-1 cells
6. Chithra, P., Sajithlal, G. B., Chandrakasan, G. (1998) *Journal of Ethnopharmacology* 59, 179-186. Influence of *Aloe vera* on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats
7. Chithra, P., Sajithlal, G. B., Chandrakasan, G. (1998) *Journal of Ethnopharmacology* 59,195-201. Influence of *Aloe vera* on the healing of dermal wounds in diabetic rats
8. Okyar, A., Can, A., Akeu, N., Baktir, G., Stutlupinar, N. (2001) *Phytotherapy Research* 15, 157-161. Effect of *Aloe vera* leaves on Blood glucose level in Type I and Type II diabetic rat models
9. Choung S. Y. (1999) The annual meeting of 19th IASC. Protective effect of Prokidin on cisplatin-induced nephrotoxicity and the mechanism
10. Djeraba, A., Quere, P. (2000) *International Journal of Immunopharmacology* 22,365-372. In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*

11. Qiu, Z., Jones, K., Wylie, M., Jia, Q., Orndorff, S. (2000) *Planta Medica* 66,152-156. Modified *Aloe barbadensis* Polysaccharide with Immunoregulatory activity
12. Femenia, A., Sanches, E. S., Simal, S., Rossello, C. (1999) *Carbohydrate Polymers* 39, 109-117. Compositional features of Polysaccharides from *Aloe vera* (*A. barbadensis* M.) plant tissues
13. Pugh, N., Ross, S. A., ElSohly, M. A., Pasco D. S. (2001) *Journal Agricultural Food Chemistry* 49, 1030-34. Characterization of Aloeride, a New High-Molecular-Weight polysaccharide from *Aloe vera* with potent immunostimulatory activity
14. Lee, J. K., Lee, M. K., Yun, Y-P., Kim, Y., Kim, J. S., Kim, Y. S., Kim, K., Han, S. S., Lee, C-K. (2001) *International Immunopharmacology* 1, 1275-84. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells
15. Singh, R. P., Dhanalakshmi, S., Rao, A. R. (2000) *Phytomedicine* 7(3), 209-219. Chemomodulatory action of *Aloe vera* on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice
16. Friedman, R. N., Si, K. (1999) *Phytotherapy Research* 13, 580-583. Initial Characterization of the effects of *Aloe vera* at a Crayfish neuromuscular junction
17. Esteban, A. E., Zapata, J. M., Casano, L., Martin, M., Sabater, B. (2000) *Planta Medica* 66, 724-727. Peroxidase activity in *Aloe barbadensis*. Commercial gel : Probable role in Skin protection
18. Gauntt, C. J., Wood, H. J., McDaniel, H. R., McAnalley, B. H. (2000) *Phytotherapy Research* 14, 261-266. Aloe polymannose enhances Anti-coxsackievirus Antibody titres in mice
19. 亀岡 弘、丸山 晴男、宮沢 三雄 (1981) *日本農芸化学会誌* 55(10), 997-999. アロエの水蒸気揮発油の成分
20. Umamo, K., Nakahara, K., Shoji, A., Shibamoto, T. (1999) *Journal Agricultural Food Chemistry* 47, 3702-3705. Aroma Chemicals isolated from leaves of *Aloe arborescens* Mill. var. *natalensis* Berger
21. Yamaguchi, I., Mega, N., Sanada, H. (1993) *Bioscience Biotechnology Biochemistry* 57(8), 1350-1352. Components of the Gel of *Aloe vera* (L.) Burm. f.
22. Lee, K. H., Kim, J. H., Lim, D. S., Kim, C. H. (2000) *Journal Pharmacy and Pharmacology* 52, 593-598. Anti-leukemic and Anti-mutagenic Effects of Di(2-ethylhexyl) phthalate isolated from *Aloe vera* L.
23. Joshi, A. J., Iyengar, E. R. R. (1977) *砂丘研究* 24, (2) 49-54. Organic acids and mineral constituents of two sand dune plants (*Ipomoea pescaprae* L. and *Aloe vera* L.)

24. Yaron, A. (1993) *Phytotherapy* 7, S11-S13. Characterization of *Aloe vera* gel before and after Autodegradation, and Stabilization of the Natural fresh gel
25. Toothman, P. (1999) US Patent # 6,001,572 Method of identifying Aloe using PCR
26. Yagi, A., Egusa, T., Arase, M., Tanabe, M., Tsuji, H. (1997) *Planta Medica* 63, 18-21. Isolation and Characterization of the Glycoprotein fraction with a proliferation-promoting activity on human and Hamster cells in vitro from *Aloe vera* gel
27. Yagi, A., Sato, Y., Akasaki, K., Tsuji, H. (2000) *Planta Medica* 66, 180-182. Distribution of verectin in *Aloe vera* leaves and verectin contents in clonally regenerated plants and the commercial gel powders by immunochemical screening
28. Diel, B. The 16th Annual meeting of IASC, (1997). The Scientific Report Japan Research Institute Industry Science 9, 53-64 (1998)
29. Esteban, A., Zapata, J. M., Casano, L., Martin, M., Sabater, B. (2000) *Planta Medica* 66, 724-727. Peroxidase activity in *Aloe barbadensis* Commercial gel : Probable role in skin protection
30. Krbavcic, A., Pecar, S., Schara, M., Muller, K., Wiegrebe, W. (1998) *Pharmazie* 53, 336-338. Anthranoid free radicals found in pseudomelanosis cell
31. Nusko, G., Schneider, B., Schneider, I., Wittekind, Ch., Hahn, E. G. (2000). *Gut* 2000 , 46, 651-655. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia : results of a prospective case control study
32. Siegers, C-P., Siemers, J., Baretton, G. (1993) *Pharmacology* 47(Suppl), 205-208. Sennosides and aloin do not promote Dimethyl hydrazine-induced Colorectal Tumors in Mice