

アロエベラ・ゲルは代替医療品と なりうるか

Aloe vera gel for an alternative medicine

Akira Yagi

Abstract

It is presently believed that some of the beneficial effects of *Aloe vera* gel as phytotherapeutic uses apparently result from the ability of a contained carboxypeptidase to inhibit the pain-producing agent bradykinin and the formation of thromboxane, the activity of which is detrimental to burn wound healing. Although Food and Drug Administration concluded that there was insufficient evidence to support the effectiveness of *Aloe vera* gel in treating any condition, *Aloe vera* gel products continue to be widely used as a drug and soft drinks. Present communication deals with the possibility of *Aloe vera* gel as a potential and alternative remedy.

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,
Fukuyama University

アロエベラ・ゲルは代替医療品となりうるか

序 最近アメリカでは Dr. Weil 著「人はなぜ治るか（日本教文社版、1993）、ナチュラルメディスン（春秋社版、1990）」が医療分野の出版物でベストセラーとなりました。Dr. Weil（ハーバード大医学部卒、現在アリゾナ大医学部教授）はこれらの著書の中で現代医学の限界と危険性をつぎのように説明しています。すなわち、現代医学は外傷、急性細菌感染症、麻酔薬を含む外科手術を必要とする緊急時の処置には非常に優れている。しかし、ウイルス感染症、慢性変性疾患、アレルギー、自己免疫疾患、多くのタイプの癌にはほとんど無力に近い。更に、現代の医師はヒポクラテスの有名な訓令、“First the word—then the plant—and finally, the knife”何よりも害（傷）を患者に与えてはならない、言い換えれば患者さんの体にそなわった治療システムに機会を与え、その自然治癒力を生かした治療を行い、緊急時にのみ攻撃的・侵襲的な治療法によるという、治療原則に

従うようにするように、と云っています。このような考え方の上に立って彼は患者に「Preventive maintenance、予防的な整備」や「Selfcare、病気になるのも健康になるのも自分自身の心がけ—自己防衛—」の心得を持たせるのも医師の仕事の一つであるとのべて、世界一長寿国となった日本人に対して、長い生涯を病気（Illness）ではなく元気（Wellness）で過ごすための方法；「食事と健康」「何を食べるべきか」「三大疾患（心臓発作・脳卒中・癌）の予防法」などをその著書のなかで示しました。

中世の暗黒時代からルネッサンスという近世科学の大改革を経て近代医学の発展をとげた西洋医学、これを学んだDr. Weilが東洋医学・漢方の基本的医学思想（自然治癒や恒常性維持力）に乏しいアメリカで、上にのべた医学思想に到達して、holistics（全体で捕える）な存在としての人間（患者）を診断するという“holistic health（医学）”を唱えています。アメリカにおけるこのような医療背景は私共薬学の分野にも影響を与え、多くの代替・補助医療・医薬品（alternative and complementary medicines；より少い侵害で、より安価に、そして慢性疾患により有効な医療や医薬品）が安全で有効な限りOTC-drugsとして、アメリカの薬局で見られるようになって来ました。例えば、ハイドロコチゾン、イブプロフェン、クロトリマゾール、抗ヒスタミン剤などです。

本日の話題となるアロエ（アメリカではアロエベラ）も、その研究はたんに健康食品の一つ〔日本のキダチアロエは加工食品としての規格基準原案（日本健康栄養食品協会）が出来、現在アロエベラについて作業中です〕に止まらず代替・補助医薬品としての可能性を示す研究が進んでいます。なお、日本でアロエは医薬品（局方品）の健胃薬として、アロエ、アロエ末、その錠剤が、また外用剤として軟膏があり、医薬部外品原料（規格）にアロエエキス、アロエ抽出末（いずれもアロエフェロックスやベラなどが原料）、化粧品原料基準外成分（規格）にアロエ液汁、アロエエキス、アロエ液汁末（いずれもアロエフェロックス、アロエベラやキダチアロエが原料）などがあります。このようにアロエは健胃剤・下剤や外皮用薬としての軟膏および化粧品外用剤として広く利用されて来ました。耐寒性が大きく栽培し易いことから日本ではキダチアロエが主たる研究対象でありましたので、まずこれについての私共の研究結果を含めてのべます。

キダチアロエの研究（福山大学薬学部年報 11号 27-45(1993)）

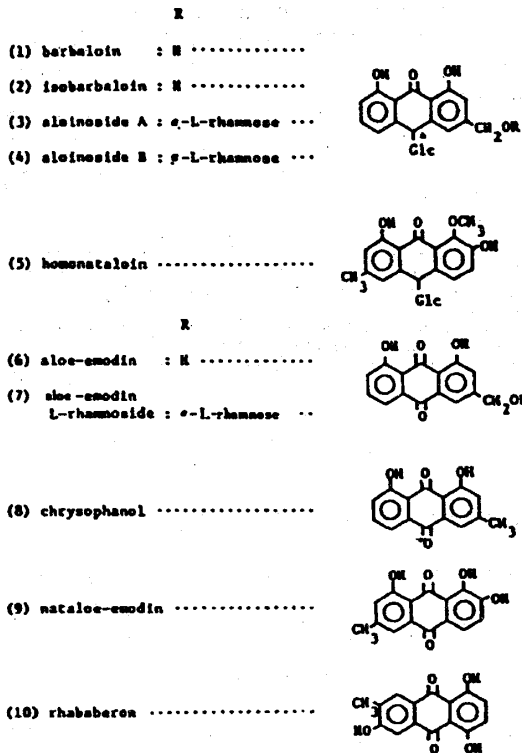
1. 八木らの研究

民間で火傷、切傷や胃腸病に広く用いられているキダチアロエの新鮮葉ジュースに含まれるキダチアロエについて、1973年研究を開始しました。

I) Barbaloinの単離

Barbaloinは空気酸化を受けaloe emodinとなるので、新鮮葉からの単離は困難であったが、約0.007%の収率でbarbaloinを単離した¹。

I. anthracene 醜体



II. chromone 醜体

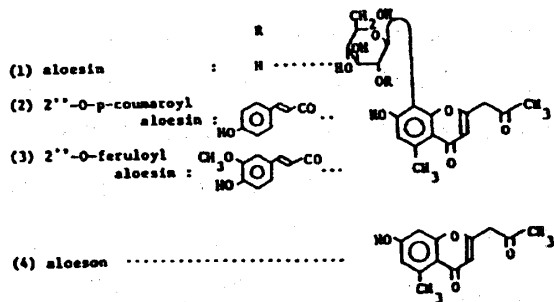


図1 Aloe属植物より単離されているphenol類

II) Aloesinのp-coumaric acidとferulic acidのエステルの単離と構造解析

新鮮葉から0.001%の収率でこれらのエステルを各々単離し、これらの酸がaloesinの糖のC 2位にエステル結合していることを証明した² (図1)。

III) Aloemannanの単離とその薬理作用

キダチアロエに期待される薬効の一つとして抗炎症作用がある。キダチアロエは90%以上の水分を含み、かつ新鮮葉には多量の無機塩類(キダチアロエは海岸地方に自生している)が含まれている。ジュリー部から得たジュースをvisking tube (分子量10,000でカットする)で透析し、透析内液から化合物(A)を単離した。化合物(A)は分子量15,000のD-mannoseのみからなる多糖類で、D-mannoseの一部にacetyl基が結合した1→4 β-D-mannanである。この化合物(A) (aloemannan) について抗腫瘍効果を検討、表1の抗腫瘍性を示した³。

表1 Anti-tumor effect of aloemannan³⁾

Sample	Dose mg/kg/day	Inhibition ratio(%)	Complete regression	Mortality (died/total)	Average body wt.change(g)	Av.wt.of tumor(g)
Aloemannan						
	5 × 10	38.1	2/10	1/10	+4.68	7.75
	100 × 10	48.1	1/10	0/10	+7.60	6.50
control			1/10	1/10	+3.57	12.53

(a) tumor. Salcoma 180. animal. mouse(ICR). route, i. p. vehicle: aq. dest A. Yagi(1977)

表2 Respose of aloe extrat for chronic asthmaticals*

		No. of subject	No. of effective case (%)
Age	11-30	11	3(27.3)
	31-50	14	4(28.6)
	51-	8	5(62.5)
Type	exogeneous	12	2(16.7)
	endogeneous	21	9(42.9)
Cortico-steroid dependence	no	27	11
	yes	6	0
total		33	11(33.3)

*Five ml of the solution in which aloe extract was dissolved at a concentration of 20% with saline. was administered twice a day for six months
T. Shida and H. Nishimura(1980)

表3 Effect of the fraction having polysaccharide or glycoprotein for NBT reduction and phagocytosis

	Dilution	NBT reduction	Phagocytosis
polysaccharide fraction	1	0.031±0.092	1.097±0.050
	5	0.989±0.100	1.076±0.080
	10	1.036±0.121	1.250±0.117
Glycoprotein fraction	1	1.195±0.092	1.372±0.040
	5	1.168±0.028	1.127±0.085
	10	1.186±0.083	1.006±0.089

*The difference of optical density of reduced NBT in samples against that of a control was determined at 515 nm. Optical density of the control is calculated to 1,000. The values are mean ± s. e. of three samples. The values in phagocytosis are represented as phagocytic index and are mean ± s. e. of three samples. Phagocytic index of the control is calculated to 1,000
A. Yagi(1982)

IV) 感染症御作用を示す糖蛋白質画分の分離

国立相模原病院・リウマチ・アレルギー臨床研究部；信太、西村との共同研究により、キダチアロエエキスが、上気道感染により惹起された喘息に、有効であることが証明された⁴。そしてこのエキスは喘息の背景因子からみて、高年齢（51才～）の感染し易い内因型の、そして喘息の治療にステロイド剤を使用したことのない患者に著効を示した（表2）。そこで、これらの患者の末梢血・白血球の貪食能（phagocytosis）と nitroblue tatrazolum (NBT) 還元能とを指標としたassayを行ってアロエエキスを精製し、活性な画分を得、これが多糖類と糖蛋白とから成ることを証明した⁵。表3にこれら画分の末梢血・白血球の貪食能亢進作用を示す。Immunoregulatorとしての作用が期待される。

V) Baby hamster kidney cells(clone 21)におけるaloelectinのDNA合成促進作用⁶

LushbaughとHaleは放射線で障害を受けた兎の皮膚の治療にAloe vera(A. barbadensis) gelを塗布する事により、その病変組織の減退と再生が促進され、且つ未処理の障害を受けた皮膚に比べ半分の時間で完治したと報告している⁷。キダチアロエgelの創傷治癒効果について亀山・杉本の報告がある⁸。我々はキダチアロエの火傷・切傷に対する治癒効果を期待し、baby hamster kidney (BHK) 細胞におけるDNA合成促進作用を指標とした活性成分の検索を行った。糖蛋白fr.1（糖：アミノ糖：蛋白；34:4:57）のBHK細胞におけるDNA合成促進能を図2に示す。糖蛋白fr.1は100 μg/mlの濃度で48時間培養により0.8x10³ μg/well, 200 μg/mlの濃度で72時間培養により1.5x10³ μg/wellのDNA量を示した。

図3に糖蛋白fr.1の0.5 μg/mlの濃度でのBHA細胞におけるDNA（μg/well）合成能を示す。糖蛋白fr.1の1%羊赤血球に対する最高凝集濃度は1.25mg/mlであり、且つ glucose, mannose, galactoseによる凝集反応の最少阻止濃度はそれぞれ0.34, 0.17, 0.17 mMで、糖蛋白fr.1はレクチンとして作用することが判明した。

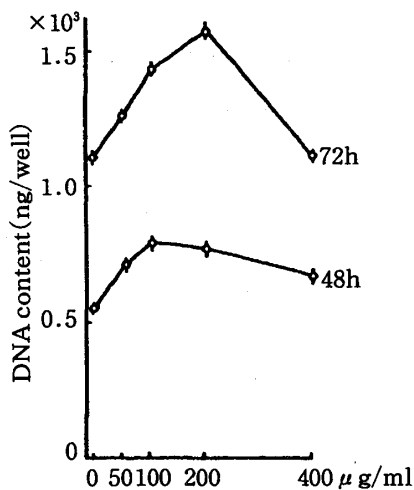


図2 Effect of glycoprotein fr.1 on DNA synthesis in BHK-21 cells. Each point is the mean of the values obtained from the six microplate wells each containing 1.5×10^3 cells.

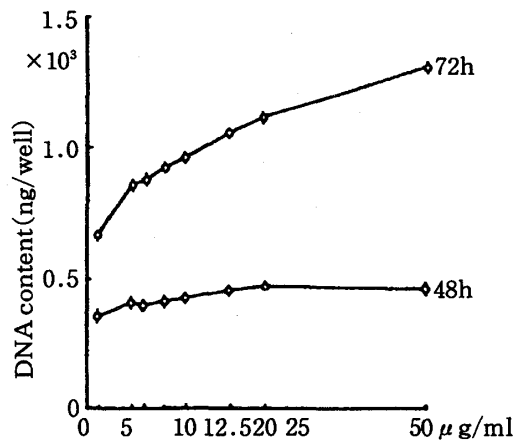


図3 Effect of glycoprotein fr.1 on DNA synthesis in BHK-21 cells. Each point is the mean of the values obtained from the six microplate wells each containing 1.5×10^3 cells.

VI) 多糖体 (A, B, C) および糖蛋白Aの抗炎症効果⁹

キダチアロエより多糖体A,B,Cおよび糖蛋白Aを単離し、これの構造解析を行った。

すなわち、多糖体Aは(1→6)-O-α-D-glucanの直鎖型、BはC2とC6で分岐したgalactoseに(1→2)-O-arabinoseと(1→2)-O-galactoseが結合した分岐鎖型、Cは18%のアセチル基をC2とC6にもつ(1→4)-O-β-D-mannanの直鎖型、および糖蛋白Aは糖:アミノ糖:蛋白(34:4:57)からなることがわかった。

表4 Effect of Polysaccharides A,B,C and Glycoprotein A on Phagocytosis and NBT reduction*

Samples	Dilution	Phagocytosis	NBT reduction
Polysaccharide A	1:1	1.029±0.031	0.954±0.115
	1:5	1.024±0.057	0.924±0.073
	1:10	1.040±0.085	1.003±0.067
Polysaccharide B	1:1	0.997±0.121	0.887±0.077
	1:5	1.150±0.087	1.095±0.154
	1:10	1.225±0.196	1.010±0.178
Polysaccharide C	1:1	1.025±0.034	1.065±0.059
	1:5	0.914±0.062	1.166±0.022*
	1:10	1.182±0.054**	1.045±0.047
Glycoprotein A	1:1	1.248±0.079**	1.584±0.476
	1:5	1.182±0.086***	1.119±0.078***
	1:10	1.189±0.051*	1.078±0.081

*Each sample (100mg) was dissolved in 5 ml of 0.15 M phosphate buffer at pH 7.2 and tested for phagocytosis and NBT reduction. The values for phagocytosis are presented as phagocytic index. The phagocytic index of the control was calculated to be 1,000. The optical density of reduced NBT was determined at 515 nm. The optical density of the control was calculated to be 1,000.

Data were analyzed using student's t-test to determine the significant difference. The values in the assay are means±s. e. of 6 samples.

*,**and***:statistically significant from the control at p<0.02,0.05, and 0.1, respectively.

表5 Effects of cysteine, proline and a mixture of cysteine and proline on phagocytosis and a phagocytic killing test of *Candida albicans*

	Dilution	Phagocytosis	Dilution	Phagocytic killing test
Cysteine	1:1	1.127±0.019*	1	1.290±0.307
	1:5	1.173±0.055	10 ⁻¹	1.106±0.134
	1:10	1.130±0.028**	10 ⁻²	1.635±0.257
	1:20	1.212±0.082	10 ⁻³	1.601±0.267
			10 ⁻⁴	1.970±0.286**
			10 ⁻⁵	1.742±0.178*
Proline	1:1	0.920±0.092	1	1.724±0.386
	1:5	1.080±0.045	10 ⁻¹	1.585±0.207***
	1:10	1.209±0.127	10 ⁻²	2.068±0.569
	1:20	1.144±0.048	10 ⁻³	1.661±0.297
			10 ⁻⁴	1.777±0.217**
			10 ⁻⁵	1.340±0.315
A mix. of cysteine and proline	1:1	1.137±0.045***	1	0.566±0.392
	1:5	1.135±0.039**	10 ⁻¹	1.104±0.226
	1:10	1.221±0.023*	10 ⁻²	1.501±0.107*
	1:20	1.219±0.083***	10 ⁻³	0.996±0.408
			10 ⁻⁴	1.573±0.237
			10 ⁻⁵	1.441±0.161***
Tuftsin	1:1	0.988±0.059	1	0.869±0.150
	1:5	1.053±0.053	10 ⁻¹	0.933±0.111
	1:10	1.126±0.072*	10 ⁻²	0.934±0.156
	1:20	1.121±0.054*	10 ⁻³	1.127±0.045
			10 ⁻⁴	1.044±0.028
			10 ⁻⁵	1.103±0.100

Each sample (20 mg) was dissolved in 5 ml of 0.15M PBS, pH 7.2 and tested for phagocytosis. The values for phagocytosis are presented as a phagocytic index. The phagocytic index of the control was calculated to be 1,000. Each sample was dissolved in 0.15M PBS, pH 7.2, at concentrations of 1 to 10⁻⁵ mg/ml and tested for phagocytic killing of *C. albicans*. The values for the phagocytic killing test are presented as a phagocytic index of killed *C. albicans*. The phagocytic index of the control was calculated to be 1,000. Data were analyzed using student's t-test to determine the significant difference. The values in these assays are mean±s.e. of 6 samples.

*, **, ***: Statistically significant from the control at $p < 0.01$, 0.02 and 0.05, respectively.

これら化合物の喘息患者末梢血・白血球・好中球の貧食能とnitorobue tetrazolium (NB T) 還元能に対する効果を表4に示す。多糖体Cと糖蛋白Aが有意な活性を示し、且つ糖蛋白Aは用量依存的であった。この糖蛋白はBHK細胞のDNA合成を促進する効果も示すレクチンでもあり、キダチアロエの抗炎症効果を示す主な化合物の一つである。

VII) キダチアロエ含有アミノ酸の成人気管支喘息における末梢血・白血球・好中球による貧食能と殺菌効果¹⁰

キダチアロエの透析内液より多糖体や糖蛋白を単離し、これらの活性について述べた。一方、透析外液(分子量10,000以下)にも、成人喘息患者の白血球・好中球が示す貧食能や*Candida albicans*の殺菌能を亢進する物質が含まれることが判明した。そこで、この低分

子物質について活性成分の分離を行った。

その結果、中性画分に有意の活性が認められたので、この画分につき詳細に検討し、表5に示すようにシステインとプロリン（1：1）の混合物にタフトシン¹¹（抗炎症物質）より優れた活性が見いだされた。

VIII) キダチアロエ・エキスの mushroom tyrosinase 阻害活性成分、2''-O-feruloyl-aloesin¹²

皮膚のメラノサイトにおいてチロシンはチロジナーゼの作用によりL-dopa, dopaquinoneを経てメラニンに酸化される。チロジナーゼによるL-dopaの酸化を阻止する目的で、フラボノイドやヒノキチオール等が皮膚外用剤として用いられている¹³。皮膚外用剤の一つとして用いられているアロエ・ジュース¹⁴について抗チロジナーゼ活性を指標とした成分検索を行った。表6にmushroom-tyrosinaseに対するアロエ・エキスから得られた各サンプルの阻害活性を示す。透析外液からのサンプルに5%の阻害活性が認められた。透析外液中には糖、カルボン酸、アミノ酸、ペプチドおよびフェノール物質が含まれる。Amberlite XAD-2処理後メタノール溶出部のフェノール性物質に阻害活性が移行した。フェノール性物質を精製して、2''-O-feruloyl-aloesinとaloesinを得、それぞれ27、30%の阻害活性、また従来tyrosinase阻害活性を示すといわれていたbarbaloin¹⁵に10%の阻害活性が認められた。阻害反応のLinewerver-Burkプロットより、2''-O-feruloyl-aloesinは非拮抗型阻害を示し、阻害反応の諸定数は次の通りであった。

$$K_i = 8.5 \times 10^{-5} M, V_{max} = 50 \mu M/min/ml, K_m = 1.5 \times 10^{-5} M.$$

フラボノイドやヒノキチオール等、 α -ketol骨格をもつ天然物はtyrosinaseに対し拮抗型阻害を示す。これに対し γ -pyrone骨格をもつaloesinとその誘導体は非拮抗型阻害を示した。

IX) キダチアロエのブラディキニン分解糖蛋白について¹⁶

キダチアロエの抗炎症効果を期待して¹⁴、guinea pig回腸 (*in vitro*) を用いた

表6 Inhibition effect of Aloe extract on mushroom-tyrosinase^a

Compound	Inhibition (%)
Barbaloin	10.33±0.67*
A mixture of chrysophanol and aloe-emodin	0
2''-O-Feruloyl-aloesin	27.00±0.57*
Aloesin	29.67±0.56*
Aloenin	0
Aglycone of aloenin ^b	8.33±0.40*
L-Ascorbic acid	22.67±0.33

^a Enzyme assay was carried out under the conditions given in Material and Methods. The values are mean \pm s. e. of three measurements.

* statistically significance from L-ascorbic acid at $p < 0.05$. Data were analyzed using F-test to determine the significance difference between the means.

^b Aglycone of aloenin was obtained by acid hydrolysis followed by chromatographic separation.

bradykinin (Bdy) 分解活性を指標とした成分検索を行い、活性な糖蛋白fr.1を分離した。表10に示すように、キダチアロエの透析内液にBdy分解活性を認められた。一方、barbaloinを初めとするフェノール物質を含む透析外液はBdy分解（又は制御）活性を示さない。透析内液を20%又は60%硫酸沈殿部とに分画、

表7 Bradykinin-degrading activity of fractions on an isolated guinea pig ileum.

Sample	Carbohydrate (%)	Protein	Unit/g ^a	Ratio	Yield (%)
Crude Extract (Nondialyzable material)	50.0 ^b	23.6	130.4	1.00	10 ⁻¹
20% Ammonium sulfate precipitate					
0.02MNH ₄ HCO ₃ eluate	78.0	0.2	16.0	0.12	3×10 ⁻³
0.3M NaCl eluate	34.7	40.8	1148.0	8.8	6×10 ⁻⁴
20 to 60% Ammonium sulfate precipitate					
0.02MNH ₄ HCO ₃ eluate	94.7	3.0	131.0	1.01	10 ⁻²
0.3MNaCl eluate	34.0	47.4	1020.0	7.85	2×10 ⁻²
Glycoprotein fraction 1 (aloe glycoprotein)	28.5	50.7	1400.0	10.7	4×10 ⁻⁴
fraction 2	20.3	51.8	87.0	0.66	6×10 ⁻⁴
Bromelain			1180.0	9.05	

^a One kininase unit is defined as the amount of enzyme necessary to degrade 1 μg of bradykinin in 1 min at 30° C at pH 7.4. For statistical purposes, 4-5 guinea pigs were used for each assay.

^b The content of carbohydrate and protein does not account for 100% of the material. This may be due to water, since this polymer extremely hygroscopic.

それぞれの分画につきDEAE Cellulofineゲル濾過を行い、中性部（多糖類）と極性部（糖蛋白又は蛋白）を得る。60%硫酸沈殿糖蛋白部は透析内液の7.85倍の活性を示した。この画分をSephacrose 6Bゲル濾過を行い、fr.1とfr.2を分画した。fr.1(50.07%糖蛋白)は10.7倍（透析内液に対して）の活性を示し、分析用超遠心でSymmetry peak(S_{20w}=3.34 S)、10%SDS-PAGE上単一バンド、分子量40,000（糖：蛋白=28.5:50.7）を示す。Fr.1の糖、アミノ糖、アミノ酸組織は次の通り。Man: Gal: Glc: Glucosamine: Galactosamine: N-Ac-Glucosamine (2 : 2 : 1 : 1 : 4 : 1)、Hexosamine含量：5%、アミノ酸：Asp, Thr, Ser, Glu, Ala, Val, Ile, Leu, Tyr, Phe, Orn, Lys, Arg, Pro.

BdyとFr.1を培養（30°, 10'）後、Sep-pak、ついでmilipore処理し、濾液を凍結・乾燥し代謝物を得る。代謝物はHPLCに付し、各peptideのピークを分取後アミノ酸分析を行う。Elution volume 23mlの画分よりSer, Gly, Phe, Arg, Pro (1 : 1 : 1 : 1 : 3) ; 27mlの画分よりSer, Gly, Phe, Arg, Pro (1 : 1 : 2 : 2 : 3) 31mlの画分よりSer, Gly, Phe, Arg, Pro (1 : 1 : 2 : 1 : 3)を得る。これらの組成より、それぞれArg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷; Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹(Bdy)及びdes-Arg(Arg¹又はArg⁹)-Bdyと確認した。更にdes-Arg-Bdyはfr.1との培養によりHPLC上des-Phe⁸-Arg⁹-Bdyが確認された。

一方、Fr.2との培養ではこれらpeptidesは得られなかった。Fr.1はBdyのPro⁷-Phe⁸とPhe⁸-Arg⁹の結合を切断するproteaseで、carboxypeptidase N-,P-様の作用を示すことが証明された。

糖蛋白Fr.1は市販のbromelain（パパイヤに含まれる消炎剤の一つで蛋白分解酵素）と同程度のプロテアーゼ活性を示した。このように糖蛋白fr.1は起炎物質の一つbradykininを分解するプロテアーゼの一つであることが証明された。

(2) 藤田・鈴木らの研究

I) 抗bradykinin活性成分

新鮮葉のもつ抗炎症作用の解明のため、そのジュースの透析内液から得た分子量10,000以上の画分について、合成bradykinin($\text{Arg}^1\text{-Pro}^2\text{-Pro}^3\text{-Gly}^4\text{-Phe}^5\text{-Ser}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8\text{-Arg}^9$)を基質とした抗bradykinin活性をguinea pig回腸片を用いてbioassayした。その結果、この画分にbradykininの $\text{Gly}^4\text{-Phe}^5$ を切断する蛋白分解酵素を含むことが証明された。火傷、切傷の際に惹起される起炎物質の一つであるbradykininを分解する酵素がジュースに含まれていたことは意義深い¹⁷。更に、この画分についてimmuno-diffusionやimmunolectrophoresisを行って、この画分が種々の血清蛋白と反応するレクチン様物質であることを証明した¹⁸。

II) 制癌活性、リンパ球幼若化活性を示す糖蛋白の分離¹⁹

ジュースから分画した分子量36,000 (アロクチンA:糖18.3%を含む糖蛋白)はリンパ球の膜透過機構を活性化することにより、人リンパ球幼若化活性を示した。更に、この物質は宿主細胞を介した免疫反応による制癌効果や補体 C'_3 活性化作用を通して抗炎症作用を示した²⁰。

III) 免疫調節剤としてのアロクチンA

アロクチンAのレクチン様作用とともに、抗腫瘍・抗潰瘍作用の検討を行い、その有効性が証明された²¹。更に、インターロイキン2, 3やインターフェロン γ との比較生化学実験で、アロクチンAが免疫調節剤の一つになりうる可能性を示した²²。

(3) 添田・山本らの研究 (原報では、用いたアロエはCape aloeとなっているが、キダチアロエの間違いであると訂正された。)

I) 抗腫瘍活性成分、aloemicin

新鮮葉を冷(-5°)暗所7日間保存後(組織内の酵素の緩徐な自己分解によって)得られた分子量1,000以下の物質について精製してaloemicinを得た。このものは①Ehrlich腹水癌に対して*in vivo*で活性を示し、②Sarcoma 180に対して強い抗腫瘍性を示すペプチドである²³。

II) Histamine合成酵素抑制作用を示すaloelucin

Histamine decarboxylaseやaromatic amino acid decarboxylaseの酵素活性を阻害する物質は胃液分泌に関係あるとされているが、これら酵素活性を阻害するaloelucinを分離した²⁴。

III) 抗菌作用

*Pseudomonas aeruginosa*に対する静菌作用、実験的白鮮症に対する治療効果及び実験的火傷の治癒短縮効果をキダチアロエからの精製画分に見出した²⁵。

IV) X-ray照射による白血球減少症に対するaloetinの作用

X-ray 182 γ 程度を全身照射した場合、aloetin（製法不明）1 mgを照射2時間前に静注しておく、無処理対照家兎群の白血球数に比し、処理家兎群の白血球数は速やかに回復する。また⁶⁰Coを270 γ 、340 γ 全身に照射した場合、aloetinを1～2日後に100mg腹腔内または静注投与すると、無処理対照家兎群に比し、約2週間早く白血球数が増加する²⁶。

(4) 新保らの研究

キダチアロエ液汁に水可溶性有機溶剤を加えて沈殿させて得られた沈殿物はステロイド系抗炎症剤と併用することにより、以下に示す良好な治療効果を示した²⁷。

I) Carrageenin浮腫抑制効果

沈殿物単独で浮腫抑制効果(rat)を示さないが、prednisoloneとの併用でprednisolone単独使用の場合より、より抑制効果を示した。

II) 索引法による創傷治癒効果

Prednisolone単独使用群(rat)では負の治療効果を示したのに対し、沈殿物との併用では、コントロール群に比べ12%索引強度の増加が認められた。

III) 熱創傷治癒効果

Prednisoloneの単独使用群(rat)では熱創傷の面積収縮とそれに伴う上皮伸展の著しい抑制が見られたが、沈殿物との併用では逆に著しい治癒効果を示した。

IV) 創傷治癒効果（コラーゲン量測定法による）

Prednisoloneとの併用で、創傷部肉芽でのコラーゲンの生成に顕著な回復を認めた。そしてこの沈殿物からコハク酸と遊離のアミノ酸を単離した²⁸。

(5) その他（ ～1996）

バルバロインに抗炎症・抗アレルギー（ラットの肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制効果）作用を見出し、新しい抗炎症・抗アレルギー剤として注目された²⁹。特殊製法のキダチアロエエキスは肝硬変症³⁰や肝臓腫瘍細胞（Hep G）の培養で増殖抑制効果を示した³¹。更にキダチアロエエキスは抗ウイルス効果Cytomegaloviresを示すという報告もある³²。キダチアロエエキスが肝硬変の治療に有効で且つHep G培養細胞の増殖を抑制したことは、肝硬変から肝癌への移行率が高いといわれるだけに注目すべき臨床報告である。更にヘルペスウイルス感染症に対し抗ウイルス効果が認められたことは、後にのべるアロエベラ・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ったという結果と符号している。

以上のように、キダチアロエには下剤活性以外に抗菌、抗腫瘍、抗ウイルス、抗炎症、創傷治癒活性（主に動物実験）が認められた。

アロエベラ (*Aloe vera*, *A. barbadensis*) の研究

アロエベラに関する総説はつぎの通り。

J.F.Morton(1961)各種*Aloe*葉Pulpの民間療法³³、G.Gjerstad,T.D.Rinner(1968) Cure all plantとしての*Aloe*³⁴、G.Gjersted(1969) *Aloe vera* juiceの評価³⁵、R.H.Cheney(1970)人の治療薬としての*Aloe*³⁶、R.Henry(1978) *Aloe vera*の最新情報³⁷、D.Grindlay,T.Raynolds(1986) *Aloe vera*の驚異³⁸、に*A. vera*の歴史的背景、植物分類学的考察、化学的成分検索、生化学や薬理作用の研究および医薬資源としてのメリットとデメリットの客観的事実に基づいた評価がある。

本日のテーマは“アロエベラ・ゲルは代替医薬品となりうるか”であるので、アロエベラ・ゲルの大動物(獣医師領域)とヒト(歯科医師領域を含む)とでの臨床応用例を中心にのべます。なお、アロエベラの皮部のフェノール類やゲルに含まれる高分子物質についての*in vitro*や小動物を使った*in vivo*実験では、キダチアロエにおけると同様多数の報文があるがここでは省略します。

アロエベラ・ゲルについての臨床応用例(年代順)

1. 消化性潰瘍への *A. vera* gel の応用で、その効果は x-ray 検査で確認された。*A. vera* gelはペプシンの作用を抑制し塩酸の分泌を阻害し潰瘍の治癒作用を示した³⁹。(1963)
2. 歯科領域での臨床応用で、歯肉切除後の急速な治療効果が認められた⁴⁰。(1966)
3. 歯科領域での臨床応用で、歯根の手術での痛みを減少させ、術後の傷口を早く治癒した。トロンボキサンやプロスタグランチン生合成の阻害作用による⁴¹。(1970)
4. 慢性の足潰瘍に対する臨床応用で、その治癒効果が認められた。また、皮脂疹やアクネ菌(ニキビ)による脱毛に対しても育毛効果が認められた⁴²。(1973)
5. 犬についての臨床応用で、白癬菌への外用で化膿性疾患に有効であった⁴³。(1975)
6. 犬の火傷部位の急速な回復が認められた。その理由として、トロンボキサンやプロスタグランチンの炎症部位の生合成を抑制して、血行を改善し痛みを緩和し、且つ上皮細胞の再生を促進し感染を防いだことが考えられた⁴⁴。(1980)
7. チンパンジーの火傷(体表の70%)に対する臨床例で、早期の上皮組織の修復が認められた⁴⁵。(1982)
8. アロエベラ・ゲルのアセマンナン(部分的にアセチル化されたマンナン)のAIDS患者への臨床実験で、有効例の報告があった⁴⁶。(1987)
9. 火傷によるうっ滞性潰瘍の治療に有効であった⁴⁷。(1988、ヒトの火傷についての臨床報告)
10. 凍瘡に対して有効であった。炎症部位でのトロンボキサン生合成による毛細血管の狭窄を阻止したことによると考えられた⁴⁸。(1990)

11. 皮脂分泌亢進や毛包管の異常角化と細菌感染が関与して発生した皮膚疾患で、これを除去するため皮膚擦傷法（傷つけて除去）を行った。その後、患部にゲルを塗布することで早期の皮膚組織の回復が認められた⁴⁹。(1990)
12. 15人の耳鼻咽喉科の患者に対し、副鼻洞手術後の組織修復にゲル（Carrington allantoin gel）は有効であった⁵⁰。(1991)
13. アセマンナン（Carrisyn, アセチル化マンナン）のアフタ性ウイルスによる潰瘍性口内炎の鎮痛治療効果について、90人の患者での臨床実験で有効性が証明された。FDA（アメリカ食品医薬品局；食品や医薬品公害を監査・締め出す部局で保健・厚生・文部省に所属する）はこれを認めた⁵¹。FDAが食品としてのアロエベラ・ゲル（アロインを含まない100%ゼリー部からなるものをゲル、100%以下50%のものをジュースと称する）の製品を医薬品の有効例として認めた最初の例である。(1994)

アロエベラ・ゲルの副作用例（年代順）

1. 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所、接触性皮膚炎となった（丘疹が突然皮膚表面に発現し極度の掻痒感を伴って慢性化した）。原因物質としてアロインなどが考えられた⁵²。(1980)
 2. ヒト上皮細胞へのアロエベラ・ゲルの影響についての研究（*in vitro*）で、各社製品によって細胞活性に差があり、細胞毒性を示すものもあった⁵³。(1983)
 3. 急性足潰瘍とうつ滞性皮膚炎症に対するアロエベラ・ゲルの皮膚塗布で、悪影響がみられた。この患者はパッチテスト陽性のアレルギー体質であった⁵⁴。(1988)
 4. 外科手術後、例えば帝王切開の傷口の治癒にアロエベラ・ゲル（Carrington社製）を用いた所、傷口の悪化が見られたので、他の応急処置をとって治療した⁵⁵。(1991)
- このような副作用はアロエベラ・ゲル(1983年、アロエの正しい普及を計るため全米科学評議会-International Aloe Science Council, IASC-が設立され品質基準が示された)に物理的に混在した着色物質、例えばアロインによって惹起されたと考えられるので、アロエベラ・ゲルの臨床応用にあたっては精製された製品が使用されなければならない。現在、IASCの基準に基づいて各種化粧品や飲料の原料は規格化されています。なお、キダチアロエについての副作用もアロエベラ同様、含有アロインなどによるとする報告⁵⁶⁻⁶⁰があるが、ここでは省略します。キダチアロエを健康食品や外用剤（化粧品原料など）に用いる場合にも、その健胃・整腸作用や紫外線防止・保湿作用とともに、こうした副作用にも注意しなければならない。

まとめ

以上、日本のキダチアロエの研究結果を参考にしてアメリカのアロエベラ・ゲルの主にヒトを対象とした研究の現況をのべて来ました。アロエベラの研究対象は皮部とともにそのゲル部にあるといえます。

現在、1962年以降のアメリカでの市場（市販）医薬品は、すべて安全で有効でなければならない、という法令によって規制されています。過去においては有効とされて来た医薬品（ハーブ、生薬とその製剤）の多くがこの規制により、それらの安全・有効性を証明するのに多額の費用が必要であることから市場から消えつつあります。そこで、FDAは「Drug Efficacy Study」を行いこれら医薬品の見直しを行って、従来型の医薬品（ハーブ・生薬とその製剤）200種について検討し安全・有効なものを、OTC-drugにはめ込みました。その後、1990年、FDAはOTC-drugについて“Safety and Efficacy”を再検討した結果を発表しました。それによると生薬のうち、カスカラ皮とセンナ葉は下剤として安全有効であるとされましたが、その他、大部分は unsafe, ineffective か effectiveness の証明が得られなかったとされました。

このようなアメリカの現状に比べてドイツ（1989年、医薬品としての生薬製剤の再評価が行われた）やカナダ（1986年、生薬製剤の再評価が行われた）での結論は、従来の生薬とその製剤は新たに“Phytomedicines（ドイツ）やFolklore medicines（カナダ）”として集約され、それら生薬・生薬製剤の有効・安全性は必ずしも standard method（例えば、二重盲検法）で評価されなくてもよいとされ、アメリカFDAの見解と異なっていて、より多くの生薬・生薬製剤が安全で有効（1990年現在、ドイツ全医薬品の25%が Phytopharmaceutics）であるとされている。

アロエベラ・ゲルの場合FDAは医薬品としての有効・安全性を否定して来ましたが、先の臨床例において理解されたように、精製された製品は少なくとも外用（外傷、火傷、口内炎治癒）への適用という点では有効である。この分野での精製されたアロエベラ・ゲルを用いた臨床応用とその科学的評価が期待されます。

私共もアメリカ、Aloecorp社(Texas), Univera社(Colorado)との共同研究で以下の研究を行い、日本薬学会第116年会(1996年、金沢)で発表しました。すなわち、抗チロジナーゼ作用を示すアロイン・アロエシン関連化合物の単離⁶¹とアロエ植物や製品での検索⁶²、ヒト上皮細胞の増殖活性を示す糖蛋白の単離とその生化学的性質の解析およびこの糖蛋白をアロエ植物や製品で検索・鑑定するための免疫学的手法の確立、およびバイオテクノロジーを応用した新アロエ植物の開発です⁶³。いずれも *in vitro* や 兎 を使った実験での成績発表です。

本日は“アロエベラ・ゲルは代替・補助医薬品となりうるか”というテーマでアメリカでの研究成果を中心にのべて来ました。治療を受ける側から医療に期待することは痛くな

い非侵襲的な検査・治療、切られるのはいやだから副作用の少ない薬での治療、そしてあたたかい医療です。高齢社会での慢性疾患時代に入ると、医者と患者は運命共同体のような永く密接な関係にならざるをえません。医者は患者を人間全体としてあたたかく治療し、薬剤師はこれを助けることが問われて来ます。先にものべましたが、慢性疾患をもつ高齢者は、より少ない侵害でより安価に、より有効で副作用の少ない治療を受けることを希望します。高齢者のQOL(Quality of Life)をより良いものとするため、アメリカでは「アロエベラ・ゲルのdiet(制限食事)とaging(老化)とのかかわりについての研究チーム」が組み立てられていて、その研究は進行中です。アロエベラ・ゲルが近い将来代替医薬品の一候補となることを期待して本日のお話を終えます。

本論文は第6回福山大学薬学部卒業後教育研修会(平成8年6月)での講演内容です。

文献

- 1) K. Makino, A. Yagi, I. Nishioka (1973), *Cham. Pharm. Bull.*, **21**, 149. The structure of aloearbonaside, a glucoside of a new type naturally occurring chromone
- 2) K. Makino, A. Yagi and I. Nishioka (1974), *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1565. The structures of two new aloesin esters
- 3) A. Yagi, K. Makino, I. Nishioka and Y. Kuchino (1977), *Planta Med.*, **31**, 17. Aloemannan, Polysaccharide from *Aloe arborescens var. natalensis*
- 4) 信太隆夫・西村 浩(1980), *Proc. Sym. Wakanyaku*, **13**, 47. アロエの成人気管支喘息に対する効果とその末梢血貧食細胞に及ぼす影響
- 5) T. Shida, A. Yagi, H. Nishimura and I. Nishioka (1985), *Planta Medica*, **51**, 273. Effect of Aloe extract on the peripheral phagocytosis in adult bronchial asthma
- 6) A. Yagi, K. Machii, H. Nishimura, T. Shida and I. Nishioka (1985), *Experientia*, **41**, 669. Effect of Aloe lectin on deoxyribonucleic acid synthesis in baby hamster kidney cells
- 7) C. C. Lushbaugh and D. B. Hale (1953), *Cancer*, **6**, 690. Experimental Acute Radiodermatitis Following Beta Irradiation. V. Histopathological Study of the Mode of Action of Therapy with Aloe vera.
- 8) 亀山省司, 杉本和江(1983), *Fragrance J.*, **60**, 101. キダチアロエの生理活性作用について
- 9) A. Yagi, H. Nishimura, T. Shida and I. Nishioka (1986), *Plant Medica*, **52**, 213.

Structure determination of polysaccharide in *Aloe arborescens* var. *natalensis*

- 10) A. Yagi, T. Shida and H. Nishimura (1987), *Allergy*, **36**, 1094. Effect of amino acids in Aloe extract on phagocytosis by peripheral neutrophil in adult bronchial asthma
- 11) K. Nishioka, A. Constantopoulos, P. S. Satoh, W. M. Mitchell and V. A. Najjar (1973), *Biochem. Biophys. Acta*, **310**, 217. Characteristics and isolation of the phagocytosis-stimulating peptide, tuftsin.
- 12) A. Yagi, T. Kanbara and N. Morinobu (1987), *Planta Medica*, **53**, 515. Inhibition of mushroom-tyrosinase by Aloe extract
- 13) H. Takahashi (1983), *Fragrance J.*, **63**, 45. New screening methods for antihypermelanoses drugs and some drugs discovered by these methods
- 14) R. H. Cheney (1970), *Quart. J. Crude Drug Res.*, **10**, 1523. Aloe drug in humantherapy
- 15) 安藤 裕 特許公報 昭和53-45376. アイロンを含有する安定な化粧料
- 16) A. Yagi, N. Harada, K. Shimomura and I. Nishioka (1987), *Planta Medica*, **53**, 19, Bradykinin-Degrading glycoprotein in *Aloe arborescens* var. *natalensis*
- 17) K. Fujita, R. Teredaira and T. Nagatsu (1976), *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 205. Bradykininase activity of aloe extract
- 18) K. Fujita, I. Suzuki, J. Ochiai, K. Shinpo, S. Inoue and H. Saito (1978), *Experientia* **34**, 523. Specific reaction of aloe extract with serum proteins of various animals
- 19) I. Suzuki, H. Saito, S. Inoue, S. Migita and T. Takahashi (1979), Purification and characterization of two lectins from *Aloe arborescens* Mill, *J. Biochem.*, **85**, 163
- 20) 鈴木郁男、特許出願公開 昭54-113413, アロクチンA
- 21) H. Saito (1992) *Phytotherapy* **7**, S14-S19 Purification of active substances of *Aloe arborescens* Mill. and their biological and pharmacological activity
- 22) K. Imanishi (1992) *Phytotherapy* **7**, S20-S22 Aloctin A, an active substance of *Aloe arborescens* Mill. as an immunomodulator
- 23) 添田百枝, 特許出願公告 昭46-28092, 抗腫瘍性物質の製造法: (1969), *J. Med. Soc. Toho, Japan*, **16**, 365. Cape Aloeの抗腫瘍性に関する研究
- 24) 山本いし, (1970), *J. Med. Soc. Toho, Japan*, **17**, 361. aloedulcinの化学的性状と histamine合成酵素抑制
- 25) 添田百枝, 大友道子, 青梅美恵子(1960), *日本細菌学雑誌*, **21**, 609. Cape aloeの抗菌及び抗真菌作用に関する研究

- 26) 添田百枝, 大友道子, 青梅美恵子(1964), 日本医学放射線学会雑誌, 24, 1109. Cape aloeの放射線照射による白血球減少症に対する作用
- 27) 新保正府, 亀田省司, 常田文彦, 特許出願公開 昭53-5919, 抗炎症外用剤
- 28) 亀田省司, 林 達男, 寺山泰郎, 新保正府, 糸川秀治 (1980), 日本薬学会100年会 (東京) 講演要旨集, p.244. キダチアロエの創傷治癒作用について
- 29) 中込和哉, 岡修一, 富塚登, 山本政利, 増井敏夫, 中沢裕之 微生物工業技術研究所 報告63, 23-29(1986) 動物単離細胞を利用したアロエ成分の生物活性試験
- 30) 湯川 進 (1990), 和漢医学会誌, 7, 504
- 31) 岡田和哉, 他 日癌治療会誌 29, 1191(1994); 肝臓 35, (Sup.1) 270(1994) アロエ成分のHep G 2 細胞増殖抑制作用
- 32) 竿尾光祐, 他 日病理誌 83, 184(1994) Cytomegalovirus(CMV)に対するAloe抽出物の抗ウイルス効果
- 33) J. F Morton (1961), Economic Botany, 15, 311. Folk Uses and Commercial Exploitation of Aloe Leaf Pulp
- 34) G. Gjerstad and T.D.Riner (1968), Am. J. Pharm., 140. 58. Current states of aloe as a cure-all
- 35) G. Gjerstad (1969), Am. Perfumer and Cosmetics, 84, 43. An appraisal of the *Aloe vera* juice
- 36) R. H. Cheney (1970), Quart. J. Crude Drug Res., 10, 1523. Aloe Drug in Human therapy
- 37) R. Henry (1978), Fragrance J., 1, 18. An updated review of *Aloe vera*.
- 38) D. Grindlay, T. Raynolds (1986) J. of Ethnopharmacology, 16, 117-151 The *Aloe vera* phenomene : A review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel
- 39) Blitz, J.J., Smith, J.W., Gerard, J.R.(1963) *Aloe vera* gel in peptic ulcer therapy: preliminary report, J. of the American Osteopathic Association 62, 731-735.
- 40) Bovik, E. G. (1966) *Aloe vera*. Panacea or old wife's tales Texas ? Dental J. 84, 13-16
- 41) Payne, J.M.(1970) Tissue response to *Aloe vera* gel following periodontal surgery. Thesis submitted to Faculty of Baylor University in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science
- 42) El Zawahry, M., Hegazy, M. R., Helal, M.(1973) Use of Aloe in treating leg ulcers and dermatoses. Int. J. of Dermatology 12, 68-73

- 43) Northway, R.B. (1975) Experimental use of *Aloe vera* extract in clinical practice. *Veterinary Medicine / Small animal clinician* **70**, 89
- 44) Cera, L.M., Hegggers, J.P., Robson, M.C., Hagstrom, W.J. (1980) The therapeutic efficacy of *Aloe vera* cream in thermal injuries: two case reports. *J. of the American Hospital Association* **16**, 768-772
- 45) Cera, L.M., Hegggers, J.P., Hagstrom, W.J., Robson, M.C. (1982) Therapeutic protocol for thermally injured animals and its successful use in an extensively burned Rhesus monkey *J. of the American Hospital Association* **18**, 633-638
- 46) McDaniel, H.R., Perkins, S., McAnalley, B.H. (1987) A clinical pilot study using Carrisyn (polymannoacetate) in the treatment of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American J. Clin. Pathol.* **88**, 534
- 47) Klein, A.D., Penneys, N.S. (1988) *Aloe vera* *J. American Acad. Dermatology* **18**, 714-720
- 48) McCauley, R.L., Hegggers, J.P., Robson, M.C. (1990) Frostbite, methods to minimize tissue loss *Postgraduate medicine* **88**, 67-77
- 49) Fulton, J.E. (1990) The stimulation of Postdermabrasion wound healing with stabilized *Aloe vera* gel-polyethylene oxide dressing *J. Dermatol. Sury Oncol.* **16**, 460-467
- 50) Thompson, J.E. (1991) Topical use of *Aloe vera* derived allantoin gel in Otolaryngology *Ear, Nose and Throat J.* **70**, 56; **70**, 119
- 51) Reers, T. (1994) Oral ulcers remedy gets FDA clearance *J. American Dent. Association* **125**, 1308-1309
- 52) Morrow, D.M., Rappaport, J., Strick, R.A. (1980) Hypesensitivity to *Aloe* *Arch. Dermatology* **116**, 1064-1065
- 53) Danhof, I.E. (1983) Stabilized *Aloe vera* : Effect on human skin cells *Drug and Cosmetics Indust.* **133**, 52-54; 105-106
- Winters, W.D., Benavides, R., Clouse, W.J. (1981) Effect of *Aloe* extracts on human normal and tumor cells in vitro *Economic Botony*, **35**, 89-95
- 54) Hogan, D.J. (1988) Widespread dermatitis after topical treatment of chronic leg ulcers and stasis dermatitis *Can. Medical Association* **138**, 336-338
- 55) Smidt, J.M., Greenspoon, J.S. (1991) *Aloe vera* dermal wound gel is associated with a delay in wound healing *Obstet Gynecol.* **78**, 115-117.
- 56) 庄司昭伸(1975)キダチアロエによる接触皮膚炎の1例 *臨床皮膚科* **29**, 761

- A. Shoji (1982) Contact dermatitis to *Aloe arborescens* Contact Dermatitis 8, 164-167
- 57) T. Nakamura, S. Kotajima (1984) Contact dermatitis from *Aloe arborescens* Contact Dermatitis 11, 51
- 58) 河野昭彦, 猿田隆夫, 大隈貞夫, 中溝慶生, 市川武城 (1981) アロエ皮膚炎 皮膚科の臨床 23, 173-178
- 59) 久保容二郎, 野中薫雄, 吉田彦太郎 (1987) アロエによる刺激性接触皮膚炎 皮膚 29, 209-212
- 60) 木下洋夫, 久保利夫, 牧野健司, 八木晟 (1979) マウス悪性腫瘍に対するアロエ効果 九州大学医療技術短期大学部紀要 6, 49-55
- 61) N. Okamura, N. Hine, S. Harada, T. Fujioka, K. Mihashi, A. Yagi, (1996) Three new chromone components of *Aloe vera* leaves, Phytochemistry, 43(2), 495-498.
- 62) N. Okamura, M. Asai, N. Hine, A. Yagi, (1996) HPLC determination of phenolic compounds in Aloe species, J. Chromatography, 746, 225-231.
- 63) A. Yagi, T. Egusa, M. Arase, M. Tanabe, H. Tsuji (1996) Planta Medica Isolation and characterization of glycoprotein fractions with the proliferation promoting activity of human and hamster cells in vitro from Aloe vera gel, in press.