

マウス悪性腫瘍に対するアロエの効果

木下, 洋夫
九州大学医療技術短期大学部

久保, 利夫
埼玉県立がんセンター研究所

牧野, 健司
九州大学薬学部

八木, 晟
九州大学薬学部

<https://doi.org/10.15017/108>

出版情報：九州大学医療技術短期大学部紀要. 6, pp.49-55, 1979-03-25. 九州大学医療技術短期大学部
バージョン：
権利関係：

10¹ × G, 30 min 遠心機にかけ、得られた上清 120ml を凍結乾燥し、約 3g の粉末を得た。このものを用時滅菌蒸留水（以下滅菌水と略す）に溶かして使用した。

3) 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) 注射液の調製

協和醸酵工業株式会社の 5-FU 注射液 (250mg / 5 ml) より 0.2ml を採り生食水 16.4ml に加え、5-FU 0.6mg/ml とし、マウス 1 回当投与量として用いた。

4) 動物と飼料・飼育

九州大学純系動物飼育場より生後 3 ~ 4 週の ddN 雄性マウスを供給してもらい、動物実験室で 1 週間以上飼育した後実験を開始した。

動物室の温度は 21°C ~ 24°C に保ち、飼料は日本クレア固型飼料 CE-2 を常時、水と共に十分量与えて飼育した。

5) 腫瘍動物

移植型腫瘍として Ehrlich 癌を用いたが、必要に応じて腹水型或いは固形型としてテストに供した。原発性腫瘍としては高山の方法¹⁰⁾により BAAF 食をマウスに与えて、生じた肝癌を用いた。即ち、東京化成工業株式会社の BAAF を 0.025% 含む CE-2 飼料を日本クレア株式会社に製造してもらい、先ず BAAF 食を 3 ヶ月間マウスに与えた後正常食 (CE-2) にもどして 3 ヶ月以上飼育しマウスをエーテルで殺し、開腹して肝癌の有無、大きさ、組織像を観察した。

実験と結果

1) アロエの毒性試験

生後 3 ~ 4 週 ddN 雄性マウス (17g ~ 20g) を 1 週間、動物実験室で飼育した後、1 群を 10 匹として表 1 の如く 6 群を設けた。

表 1 ddNマウスに対するアロエの毒性試験の諸条件

群	匹数	総体重 (g)	AJDP 投与量 / 日 (mg/0.5ml.Aq.dest./mouse)
I	10	247	0
II	10	239	10
III	10	244	40
IV	10	263	80
V	10	260	120
VI	10	260	160

7 日間に亘る AJDP の腹腔内 (以下、IP と略す) 連続投与の結果を図 1 に示したが、40mg/day 以下の AJDP 量では毒性発現がなかった。しかし、AJDP 160mg/day 投与では 2 回で全マウスが死亡した。図 1 から AJDP 2 回投与での急性毒性 LD₅₀ を Litchfield-Wilcoxon 法⁶⁾で求めたところ、3960 ~ 2580mg/kg (P = 0.05%) であった。体重 25g のマウスに換算すると 99 ~ 65mg/mouse となった。

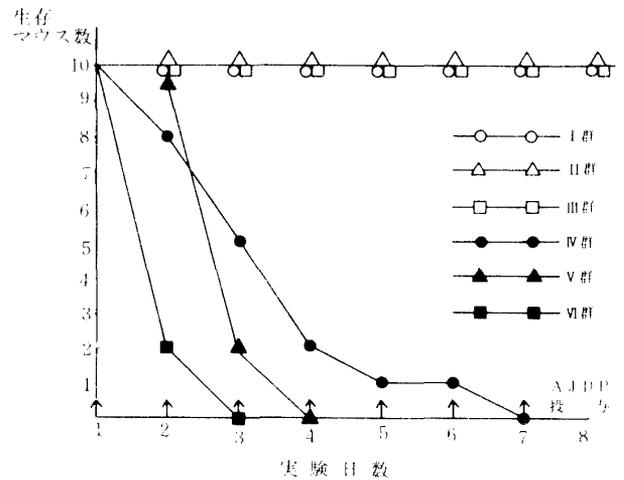


図 1 AJDP 投与によるマウスの致死効果

2) マウス Ehrlich 癌に対するアロエの効果

a) 腹水型に対する影響。先きの毒性試験により AJDP の 1 週間連続投与による安全量の 10 mg/day, 40mg/day を用いて Ehrlich 腹水癌に対する効果を調べた。Ehrlich 腹水癌に罹っている ddN マウスより腹水を採取したところ、1 × 10⁷ cell/ml の癌細胞液を得た。この腹水 1 ml を生後 5 ~ 6 週の健康な ddN マウスに移植し、9 日たって腹水を採取したところ 7 × 10⁷ cell/ml であった。これを生食水で 7 倍に希釈し、実験マウス 4 匹あたり 1 ml を腹腔内に移植し、3 日して AJDP 投与を開始した。実験の開始にあたって生後 5 ~ 6 週の ddN 雄性マウスを 1 群 8 匹として 3 群設けた。以下実験方法と結果については図 2 に示した通りであるが、AJDP 投与群は対照群に比べて腹水の増加も殆んど変わりなく抗腫瘍性は認められなかった。むしろ死期を促進したと言える。

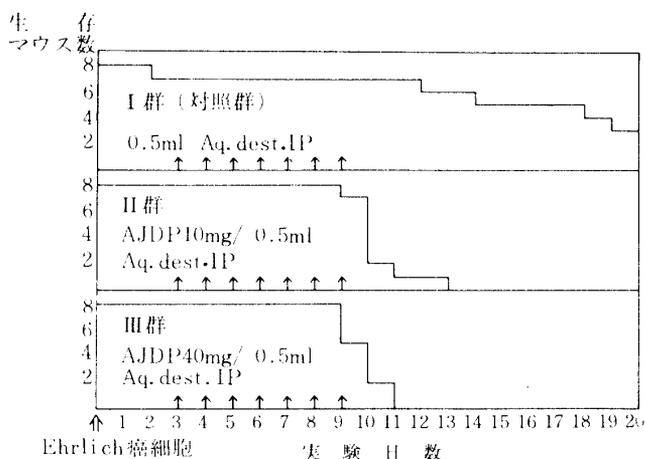


図2 マウスEhrlich腹水癌に対するAJDPの効果

b) 固形型に対する影響。生後5～6週のddN雄性マウスを1群7匹として4群設け、AJの投与量に応じて表2のごとく分類した。

Ehrlich 腹水癌に罹っているddNマウスから得られた新鮮腹水 (2×10^7 cells/ml) の0.5

表2 AJの投与量による実験マウスの分類

群	匹数	AJ 投与量/日/mouse	
I	7	生食水	1 ml
II	7	AJ原液	1 ml
III	7	AJ原液の5倍希釈	1 ml
IV	7	AJ原液の25倍希釈	1 ml

mlずつを全実験マウスの大腿部に移植後2日して、表2に示したAJ量をIPで15日間投与し、その後AJ投与を中止して更に15日間飼育した後、エーテルで殺し、腫瘍部を切り採り各腫瘍の重さを量った。途中II群中最大の腫瘍を形成していたマウスが死亡するという事故がおきたが、(図4参照)。表3と図3に結果が整理されているようにAJ投与群は対照群に比べて腫瘍の増殖が促進された。

表3 マウスの大腿部で増殖したEhrlich固形癌の重量

群	腫瘍の重量 (g)								平均値 (g)
I	0.18	0.30	0.67	0.70	5.86	7.80	13.90		4.70
II	0.26	1.13	1.70	5.29	6.90	7.40	(13.70)*		5.23
III	1.38	3.72	3.80	4.45	4.47	11.65	13.60		6.15
IV	0.74	2.68	6.57	6.62	7.76	11.32	13.70		7.10

* 推定値：実験途中事故死で腫瘍が他のマウスに部分的に喰われ、正確な重量は測定出来ず最大径より推定した (図4参照)

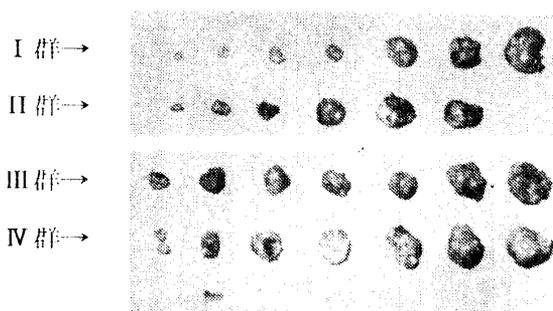


図3 Ehrlich固形癌に対するAJの抗腫瘍テスト

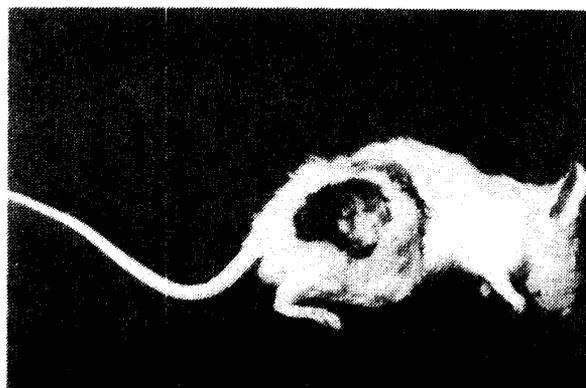


図4 II群中の事故死マウス

マウス悪性腫瘍に対するアロエの効果

2) 原発性肝癌に対するアロエの効果

本実験においては現在、臨床においてすぐれた抗癌剤として癌患者に投与されている5-FUを、その治療効果の陽性対照薬剤として選び比較検討した。実験は表4に添って行ったが、BAAF発癌に対する割合は対照群、アロエ投与群、5-FU投与群で有為の差は認められなかった。

表4 マウスのBAAF肝癌に対するAJの効果

	対照群	5FU投与群	AJ投与群	全実験日数
使用動物数	15	15	15	
0.025%BAAF含有CE-2飼料	3ヶ月飼育			3ヶ月
正常食(CE-2)	1ヶ月飼育			4ヶ月
有効動物数	14	14	12	
正常食(CE-2)薬剤投与(隔日)	生食水 1ml I P	5FU液 1ml I P 1ヶ月飼育	AJ原液 1ml I P	5ヶ月
正常食(CE-2)	1.5ヶ月飼育			6.5ヶ月
正常食(CE-2)薬剤投与(隔日)	生食水 1ml I P	5FU液 1ml I P 10日間	AJ原液 1ml I P	6ヶ月 25日
生存動物数	13	14	12	
担癌動物数	7	8	8	
発癌率(%)	53.8	57.1	66.7	

肝癌発生の詳細について示したものが表5である。表中のマウスNo. はグループから無作為にマウスをとり出し、エーテルで殺し、開腹、検査を行った順番をそのまま番号にして並べたものである。表中、腫瘍の最大径の平均値を比較すると、5-FUに幾分なりとも腫瘍抑制効果があることが認められ、AJ投与群は逆に腫瘍の増殖を促進したと言える。

表5 肝癌発生状況の詳細

マウスNo.	対照群		5FU投与群		AJ投与群	
	腫瘍数	最大径(mm)	腫瘍数	最大径(mm)	腫瘍数	最大径(mm)
1	3	1.5	4	13.0	2	15.0
2	0	—	0	—	0	—
3	0	—	0	—	3	4.0
4	1	7.0 ^{*1}	1	2.0	0	—
5	2	18.0 ^{*1}	4	2.0	3	13.0
6	4	3.0	2	7.0	1	3.0
7	0	—	0	—	3	16.0
8	0	—	0	—	2	7.0
9	2	15.0 ^{*4}	1	3.0	0	—
10	0	—	6	14.0 ^{*2}	0	—
11	1	10.0	0	—	1	2.0
12	1	3.0	2	5.0	4	20.0 ^{*3}
13	0	—	0	—		
14			1	1.0		
最大径の総和		8.2	5.9		10.0	
担癌マウス数						

*1, *2, *3: 解剖時の写真を図5, 6, 7に示す
*4: 肝腫瘍の組織像を図8に示す。



図5 対照群マウスの肝腫瘍

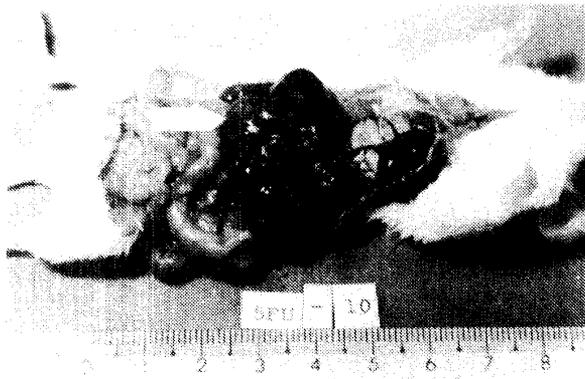


図6 5FU投与群マウスの肝腫瘍



図7 アロエ(AJ)投与群マウスの肝腫瘍

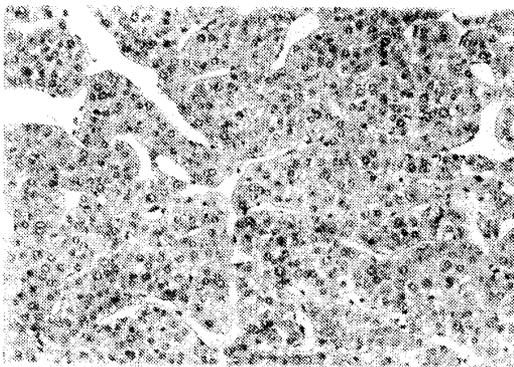


図8 C-9マウス(対照群)の肝trabecular carcinoma(×280)

考 察

米国々立癌研究所のJ.L.Hartwellの著わした「Plants Used Against Cancer. A Survey」の中に、世界各国で癌疾患にアロエ属植

物を用いた例の集大成が行われている。⁴⁾その中に記載されているAloeの種類は、Aloe africana Mill, Aloe arabica Lam, Aloe barbadensis Mill (Aloe vera L.), Aloe pernyi Baker, Aloe spicata L., Aloe succotrina Lamのほか、種類の判明しないもの数種で、主としてジュース又はpulpが用いられている。利用法は民間薬らしく、こう薬、丸薬、お茶として、又、ブドウ酒や酢と一緒に服用すると言った具合で、対象の腫瘍は、皮膚、口腔内、咽喉、胃、腸、肝臓、脾臓、乳房、子宮等全ての臓器にわたっている。ブラジルからの記載が多く、他にメキシコ、エジプト、ベネズエラ、南アフリカ、フロリダ(米国)、英国、ドイツなどが記載されており、古い年代からのもので原報の入手が困難なものばかりで、今回詳細を知ることは出来なかったが、現在、国際的に見て、まだアロエ属植物の抗腫瘍性の評価が全く知られていないことから、以上の治療も著効を示したものは皆無と思える。

S. M.Kupchan等はアロエ属の有効成分のひとつとして、アロエ属植物に普遍的に存在しているアントラキノン誘導体の中で代表的な Aloe emodinがマウスのP-388 lymphocytic leukemiaに対して抗白血病の活性があることを報告しており、⁵⁾又、添田等はケーブアロエ(原種は、Aloe africana Millと考えられる)原葉から、-5℃で、遮光凍結融解して得られるアロエ液を原料として、これにアルコールを加えて生ずる沈殿物がマウスEhrlich腹水癌、ならびにマウスSarcoma 180に著効することを報告している。⁷⁾ 著者らの1人、八木も共同研究者と共にキダチアロエのpulpより polysaccharide を分離精製し、部分的にacetyl化されたβ-D-mannanであることを証明し、毒性がなくマウスSarcoma 180に対し弱い抗腫瘍性があることを見い出している。¹¹⁾ 最近、鈴木等はキダチアロエからレクチン活性のある物質を分離して glycopeptideであることを決定、ラットの hepatoma ascites AH-130の増殖を抑制、宿主の延命効果があること、又Sarcoma 180を移植したマウスに対しても延命効果があることを報

告した。⁹⁾

今回著者らの研究においては、キダチアロエ全葉からのジュースを用いてマウスEhrlich 癌、マウス原発性肝癌に対する効果を検討したが、その結果、宿主の死期を早め、腫瘍の増殖を促進するという、上記の報告とは逆の結果を得た。因みにAloe saponaria Haw. (シャボンアロエ)、Aloe barbadensis Mill について、それ等のジュースでマウス原発性肝癌に対する効果も調べたが、キダチアロエの場合と大きな違いはなく、中でもシャボンアロエの場合、毒性が強く、腫瘍の外観も最も悪性を示した。

前記アロエ属植物が有する抗腫瘍的效果と著者等の結果との相違が何かということは現在はいきりしないが、一つにはアロエから単離した成分を用いている事と、アロエ全葉からのジュースを用いている事の違いと思われる。アロエジュースの中には腫瘍にとって都合で宿主にとって不都合な未知成分があるのかも知れない。しかし民間薬として用いられている方法は、むしろ全葉からのジュースを利用していることを考えると、本実験の結果はアロエを単に万能薬として使用する傾向のある今日までのあり方に一考を投ずるものである。

要 約

キダチアロエを用いて抗腫瘍効果を調べた。

1) マウスに対する急性毒性LD₅₀は、アロエジュース凍結乾燥粉末として3960~2580mg/kgであった。ジュースに換算すると約120ml/kgとなった。

2) マウスEhrlich 癌(腹水型と固形型)に対して、むしろ増殖促進を示し、対照群よりも死期を早める傾向がある。

3) 2,7-Bis (acetamino) fluorene 食によって得られたマウス原発性肝癌に対しても増殖促進、組織像の不均一性の拡大が認められ、宿主にとって、かえって好ましくない傾向を示した。

以上、一般に潰瘍に著効を有すと言われているアロエの使用にあたり、悪性腫瘍への適用は一考を要すると思われる。

文 献

- 1) Blitz, J., Smith, J.W. and Gerard, Jr.: Aloe vera gel in peptic ulcer therapy. Preliminary report. J. Am. Osteopath. Assoc., 62: 731-735, 1968. Yamamoto, I.: Aloe ulcinの化学的性状とHistamine合成酵素抑制. J. Med. Soc. Toho, Japan, 17: 361-364, 1970.
- 2) El Zawazhry, M., Hegazy, M.R. and Helal, M.: Use of Aloe in treating leg ulcers and dermatoses. International J. of Dermatology, 12: 68-73, 1973.
- 3) Gjerstad, G. and Riner, T.D.: Current status of Aloe as a cure-all. Am. J. Pharm., 140: 58-64, 1968. Gjerstad, G.: An appraisal of the Aloe vera juice. Am. Perfumer and Cosmetics, 84: 43-46, 1969. Morton, J.F.: Fork uses and commercial exploitation of Aloe leaf pulp. Economic Botany, 15: 311-319, 1963.
- 4) Hartwell, J.L.: Plants used against cancer. Lloydia, 33: 135-138, 1970.
- 5) Kupchan, S.M. and Karim, A.: Tumor inhibitions. 114. Aloe Emodin: Antileukemic principle isolated from Rhamnus frangula L. Lloydia, 39: 223-224, 1976.
- 6) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther., 96: 99-113, 1949.
- 7) Soeda, M. and Mamiya, T.: 特許公報, 昭46-28092
- 8) Soeda, M., Fujiwara, M. and Otomo, M.: Cape aloeの放射線照射による白血球減少症に対する作用. Nipp. Acta Radiol., 24: 1109-1112, 1964.
- 9) Suzuki, S., Saito, H., Inoue, S. and Migita, S.: Lectins from Aloe arborescens Mill. II. Antitumor activity

木下洋夫・久保利夫・牧野健司・八木 晟

and other biological activities of P-2
日本癌学会総会記事（第37回総会，東京）：
66, 1978.

- 10) Takayama, S.: Induction of transplatable liver tumor in DBF₁ mice after oral administration of N,N'-2,7-fluorenylenebisacetamide. *J. Nat. Cancer Inst.*, 40: 629-641, 1968.
- 11) Yagi, A., Makino, K., Nishioka, I. and Kuchino, Y.: Aloe mannan, polysaccharide from *Aloe arborescens* var. *natalensis*. *Planta Medica*, 31: 17-20, 1977.