

## 치매동물모델 SAMP8에 있어서 기억·학습장애에 미치는 알로에의 영향

### III. SAMP8의 신경전달물질 및 그 대사산물에 미치는 알로에의 투여효과

최진호<sup>†</sup> · 김동우 · 김재일 · 한상섭\* · 심창섭\*\*

부경대학교 식품생명과학과<sup>†</sup>  
한국화학연구소 안전성연구센터\*  
김정문알로에기술연구소\*\*

### Effect of Aloe on Learning and Memory Impairments in Dementia Animal Model SAMP8 Strain III. Feeding Effect of Aloe on Neurotransmitters and Their Metabolites in SAMP8

Jin-Ho Choi<sup>†</sup>, Dong-Woo Kim, Jae-il Kim, Sang-Seop Han\* and Chang-Sub Shim\*\*

Department of Food and Life Science, Pukyong National University  
Toxicology Research Center, Korean Research Institute of Chemical technology\*  
Kim Jung Moon Aloe Research and Development Center\*\*

#### Abstract

Aloe(*Aloe arborescens MLL*) has been used as a home medicine for the past several thousand in the world, and has been studied on anti-bacterial and anti-fungal activities, hypotension, atherosclerosis, myocardial infarction, apoplexy, diabetes as a chronic degenerative disease, tumors, gastrointestinal tract, liver and pancreas' diseases, and genitourinary tract etc. SAMP8 as a learning and memory impairment animal model were fed basic and/or experimental diets with 1.0% of freezing dried(FD)-aloe for 8 months.

The passive avoidance tests such as acquisition trial and retention test were significantly higher in aloe group than in control group. Grading score of senescence resulted in a marked decreases in aloe group compared with control group. Acetylcholinesterase(AChE) activity was remarkably increased in aloe group compared with control group. Neurotransmitters such as dopamine(DA) and serotonin(5-HT) almost did not change by the feeding of aloe-added diet, but their metabolites such as homovanillic acid(HVA) and 5-hydroxy-indole acetic acid(5-HIAA) in aloe group were significantly increased compared with control group. Therefore, the ratios of HVA/DA and 5-HIAA/5-HT as a ratio of metabolite on neurotransmitter were significantly increased by the feeding of aloe-added diet. These results suggest that aloe vera may be activated acetylcholinesterase, the metabolite of neurotransmitter, and ratios of metabolite on neurotransmitter, resulting in a greater prevention of learning and memory impairments such as Alzheimer-type dementia.

**Key words :** Alzheimer-type dementia, aloe vera, neurotransmitters and their metabolites, acetylcholinesterase(AChE)

\* Corresponding author

알로에는 동서양을 막론하고 수천년전부터 민간요법으로 질병의 치료에 널리 사용되어 왔다. 동양에서는 알로에 (*Aloe arborescens Mill.*)를 노회(蘆薈)라고 부르고 있는데, 宋의《개보본초(開本草)》에 처음으로 정조품(正條品)으로서 수재되어 ‘눈(目)을 맑게하고 경풍(驚風)을 치료하며 오감(五感)을 다스린다’고 하여 알로에의 약효가 기재되어 있다.

그동안 알로에에 대한 많은 연구가 진행되어 알로에 추출물을 사용한 연구에서 저혈압에 대한 치료효과<sup>1)</sup>, 뼈의 칼슘/인의 축적효과<sup>2)</sup>, 동맥경화증의 치료효과<sup>3)</sup>, 다리궤양 및 피부병의 치료효과<sup>4)</sup>, 초점성 폐결핵의 치료효과<sup>5)</sup>, 항염증 성분의 조성<sup>6)</sup>, 눈병에 대한 치료효과<sup>7)</sup>, 화장품의 보습제로서의 역할<sup>8)</sup>, 알로에의 면역작용<sup>9)</sup>, 체중의 조절작용<sup>10)</sup>, 알로에의 의학적 사용<sup>11~12)</sup>, 항산화작용<sup>13)</sup>, 알로에 젤의 치료작용의 메카니즘<sup>14)</sup>, 전립선염과 건선의 치료효과<sup>15)</sup> 등의 성인병관련 연구논문이 무수히 발표되어 있다.

그런데 문제는 최근들어 노인 인구의 증가와 함께 노인에게 있어서 가장 문제가 되는 질환은 노인성 치매로서 알츠하이머형(Alzheimer-type) 치매와 뇌혈관형(cerebrovascular-type) 치매라는 사실이 밝혀지고 있다<sup>16~18)</sup>. 그러나 알츠하이머형 치매의 원인은 아직까지 명쾌하게 구명되어 있지 않지만, 여러가지 가설중에서 바이러스 감염설, 알루미늄 등 중금속의 중독설, 유전설 등이 제기되고 있으며, 알츠하이머형 치매의 병리학적 기전 등이 보고되어 있을 정도다<sup>19)</sup>.

따라서 본 연구에서는 치매실험동물모델로서 알려진 기억·학습장애동물모델인 노화촉진마우스(SAMP8)를 사용하여 기본사료만을 투여한 대조군(control group)과 기본사료에 1.0% 알로에의 동결건조 분말을 첨가·조제한 실험사료의 실험군(aloe group)을 8개월간 투여하여 수동회피시험(passive avoidance test) 및 노화도(grading score of senescence)를 평가하였고, 신경전달물질과 그 대사산물, 및 신경전달물질에 대한 대사산물의 비, 그리고 아세틸콜린에스테라아제(acetylcholinesterase)의 활성 등을 평가하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고한다.

## 재료 및 방법

### 1. 치매실험 동물모델

치매실험동물모델로서 SAMP8은 경도대학 타케다 교수

팀이 개발한 노화촉진마우스(SAM)중에서 기억·학습장애의 동물모델이다. SAMP8을 한국화학연구소로부터 공급받아 본 실험에 사용하였고, 사육조건은 매일 오후 18:00에 체중의 측정과 함께 평량된 사료를 제공하고 다음날 사료잔량을 평량하여 사료 섭취량을 계산하였다. 그리고 본 동물사육실은 완벽하게 자동조절( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ;  $65 \pm 2\%$  RH)되며 명암은 12시간 사이클(18:00~06:00)로 조절된다.

### 2. 동물실험용 사료의 조제

본 실험에 사용한 기본사료(control group)의 조성은 탄수화물 59.0%(corn starch 44.0% + sucrose 15.0%), 단백질 18.0%(sodium-free casein 18.0%), 지질 15.0% (lard 15.0%)로 하였고, 여기에 셀루로로스(3.0%), 비타민 및 무기질 혼합물 각각 1.0% 및 3.5%로 하였으며 DL-메티오닌(0.3%) 및 콜린클로라이드(0.2%)를 혼합하여 조제하였다. 그리고 실험군(aloe group)의 사료조성은 기본사료에서 탄수화물중에서 corn starch 1.0%를 제외한 대신 알로에의 동결건조 분말(FD-aloe powder)을 1.0%를 첨가하여 조제하였을 뿐이다.

### 3. 노화도 평점의 측정

이들 실험동물의 기본 및 실험사료를 사용하여 8개월동안 투여한 다음, 노화의 정도를 평가하는 노화도 평점(grading score of senescence)의 측정은 Hosokawa의 방법<sup>20)</sup>에 따라 측정·평가하였다.

### 4. 수동회피시험의 평가

살아있는 상태에서 기억·학습능력을 평가하기 위한 방법으로 Yagi 등<sup>21)</sup>이 사용한 수동회피시험(passive avoidance test)의 방법을 일부 수정하여 측정하였다. 실험동물을 light chamber(750 Lux)에 넣으면 습관적으로 dark chamber로 들어 가는데, 이 때 AC 0.3mA의 전류로 썬 3초동안 전기적 쇼크를 준 다음, waiting box에 두었다가 같은 방법으로 5회 반복시험하여 dark chamber에 들어갈 때까지의 시간을 측정하였다. 기억시험(retention test)은 획득시험(aquisition trial) 실시후 24시간이 지난 다음, 다시 light chamber에 넣었을 때 dark chamber에 들어갈 때까지의 시간을 측정하여 기억시험(retention test)으로 평가하였다.

### 5. 아세틸콜린에스테라제 활성의 측정

뇌조직중의 아세틸콜린에스테라제(acetylcholine acetylhydrolase, E.C. 3.1.1.8)의 활성은 Hallak 등<sup>22)</sup>의 방법에 따라 측정하였다.

### 6. 신경전달물질 및 대사산물의 분석

#### 가. 티로신 유래 신경전달물질

티로신계 및 트립토판계 신경전달물질 및 그 대사산물의 분석은 Saller 등<sup>23)</sup>의 방법에 따라 분석하였다. 0.1mM sodium metabisulfite를 포함하는 0.1M perchloric acid (PCA, Aldrich)로 10% 균질액을 만들어 200 $\mu$ l를 취한 다음, 5분간 12,000rpm에서 원심분리하였다. 상층액에서 100 $\mu$ l를 취하여 활성화된 알루미나 20mg, 10mM sodium metabisulfite 30 $\mu$ l, Tris/EDTA(1M/50 mM pH 8.65) 400 $\mu$ l, internal standard로서 DHBA(dihydroxy benzylamine 10ng/ml) 20 $\mu$ l를 넣고 15분간 심하게 혼들어준 다음, 12,000rpm에서 5분간 원심분리하여 침전물을 만을 분리하였다.

침전물만을 중류수로 세척한 후 원심분리하는 과정을 3회 반복하고 마지막 단계의 침전물에 0.1M PCA 200 $\mu$ l를 넣고 10분간 혼들어 catecholamine을 분리하였다. 혼탁액을 12,000rpm에서 원심분리하여 상층액 20 $\mu$ l를 취한 다음, HPLC system(Waters, USA)과 전기화학검출기(Waters-464)에 유리탄소전극(glassy carbon electrode)을 부착하여 분석하였다. 칼럼은 Waters plasma catecholamine column(3.9×150mm)을 사용하였으며, 이동상으로서는 25mM potassium phosphate monobasic, 0.15mM sodium octane sulfonic acid, 35mM EDTA, 5% acetonitrile용액을 phosphoric acid로 pH 3.5로 맞추어 유속 1.0 ml/min으로 하여 전압은 Ag/AgCl기준전극에 대해 650 mV로 유지하였다. norepinephrine(NE), dopamine (DA), homovanillic acid(HVA) 및 DHBA의 각 표준품(Sigma Co.) 10ng/ml로 만들어 20 $\mu$ l씩을 주입·분석하여 조직 g당의 중량비로 정량하였고 DHBA기준으로 회수율을 보정하였다.

#### 나. 트립토판 유래 신경전달물질

0.1mM sodium metabisulfite를 포함하는 0.1M perchloric acid(PCA, Aldrich)로 5% 균질액을 만들어 4°C의 12,000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 이 상층액을 pore size 0.2 sample filter(LKB)로 여과하여 10 $\mu$ l를 HPLC-

ECD로 분석하였다. 이동상으로서는 50mM potassium phosphate monobasic, 0.5mM sodium octane sulfonic acid, 0.5mM EDTA, 10% acetonitrile용액을 phosphoric acid로 pH 4.3로 맞추어 유속 1.0ml/min으로 catecholamine을 분석하였다. serotonin(5-HT)과 대사산물인 5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA)의 각 표준품(Sigma Co.)을 50ng/ml로 만들어 10 $\mu$ l씩을 주입·분석하여 g당의 중량비로 정량하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 체중 변화에 미치는 알로에의 투여효과

SAMP8에 기본사료 및 1.0% 알로에-첨가 실험사료로써 8개월간 투여하면서 체중변화를 측정하여 본 결과는 Fig. 1과 같다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 알로에 투여군의 체중증가가 대조군의 체중증가에 비해 일정한 비율로 억제되었지만, 이를 그룹사이에는 유의적인 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 알로에 투여군의 체중증가가 대조군에 비해 억제되는 것은 알로에 첨가에 의해 사료효율(feed efficiency) 및 에너지효율(gross efficiency)이 떨어지기 때문으로 판단된다.

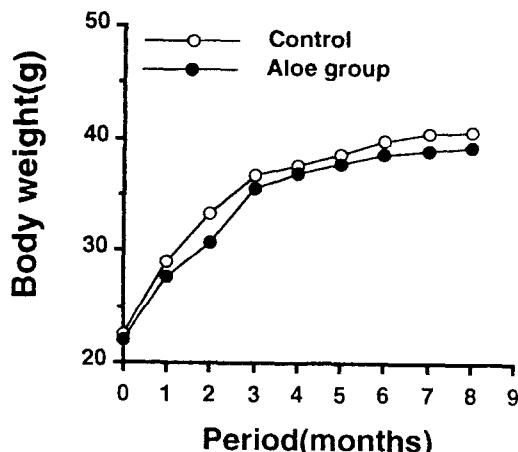


Fig. 1. Feeding effect of aloe vera on body weight gain of SAMP8 for 8 months.

### 2. 노화도에 미치는 알로에의 투여효과

기억·학습장해동물모델인 SAMP8에 기본사료 및 1.0% 알로에-첨가 실험사료로써 8개월간 투여한 다음, 이를

SAMP8의 노화의 정도를 나타내는 노화도 평점(grading score of senescence : GSS)에 미치는 알로에의 투여효과를 비교하여 보면 Fig. 2와 같다.

Fig. 2에서 보는 바와 같이 알로에 투여군의 GSS는  $4.04 \pm 0.48$ 로서 대조군의 GSS ( $5.08 \pm 0.49$ ) 대비 약 25.7%의 노화도의 억제효과가 인정되었다. 따라서 알로에의 장기간 섭취는 수명의 연장에도 어느 정도 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 대조군의 실험결과는 기본사료만으로 8개월간 사육한 SAMP8의 노화도 평점이 5.60이라고 발표한 Takeda 등<sup>24)</sup>의 연구결과와 거의 일치하고 있음을 알 수 있었다.

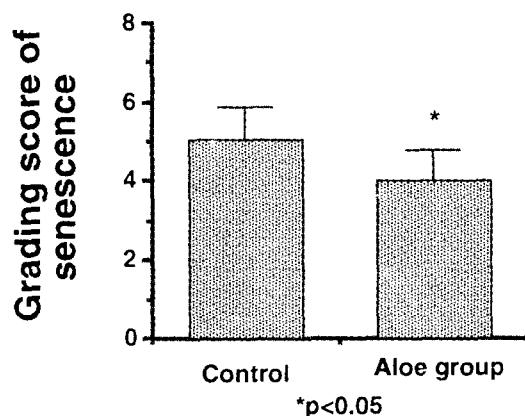


Fig. 2. Feeding effect of aloe vera on grading score of senescence in SAMP8 after 8 months. \*p<0.05 compared with control group

### 3. 기억·학습장애에 미치는 알로에의 투여효과

기억·학습장애를 평가하는 방법으로 각광을 받고 있는 수동회피시험(passive avoidance test : PAT)으로 획득시험(aquisition trial) 및 기억시험(retention test)을 측정하여 평가하고 있다. 본 연구에서도 기억·학습장애동물모델인 SAMP8에 기본사료 및 1.0% 알로에-첨가 실험사료로써 8개월간 투여한 다음, 이를 SAMP8의 수동회피시험을 측정하여 본 결과는 Fig. 3과 같다.

먼저 획득시험을 평가하여 보면 알로에 투여군의 획득시간( $63.83 \pm 8.22$  sec)은 대조군의 획득시간( $42.23 \pm 4.83$  sec) 대비 51.2%나 현저히 증가하고 있었다. 또한 수동회피시험중에서 직접 기억·학습을 평가할 수 있는 기억시간(retention time)을 평가하여 보면 알로에 투여군의 기억시

간( $275.15 \pm 14.67$  sec)은 대조군의 기억시간( $246.54 \pm 9.44$  sec) 대비 11.6%의 증가효과가 인정되었다. 이상의 실험결과에서 볼 때 알로에의 장기간 투여는 기억력을 어느 정도 유지할 수 있을 것이라 사실을 알 수 있었다. 따라서 알로에의 장기간 섭취는 노인성 치매를 어느 정도 억제할 수 있을 것으로 기대된다.

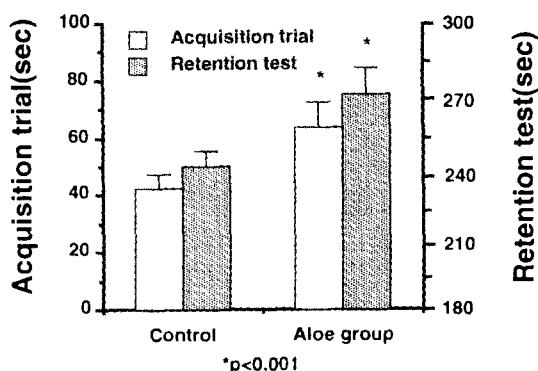


Fig. 3. Feeding effect of aloe vera on passive avoidance test in SAMP8 after 8 months. \*p<0.001 compared with control group

### 4. 아세틸콜린에스테라제의 활성 비교

뇌의 거의 모든 신경조직에서 발견되는 신경전달물질로서 아세틸콜린(acetylcholine : Ach)은 시냅스(synapse)와 시냅스사이의 신경전달에 관계하는 가장 중요한 신경전달물질로 알려져 있다. 뇌신경계의 특정부위에서 Ach이 제1의 시냅스에 분비되면 그것은 제2의 시냅스와 결합하여 신경의 자극전달을 촉진한다. 그러나 제2의 자극이 시냅스를 통해 전달되기전에 제1의 자극후 분비된 Ach은 아세틸콜린에스테라제(acetylcholin esterase : AChE)에 의하여 가수분해되어야만 한다. 따라서 AChE의 활성은 뇌신경의 자극전달에 매우 중요한 효소로서, 신경전달물질인 Ach의 가수분해를 촉매한다. 그런데 Ach의 함량은 대부분의 사람 및 설치동물에서 연령과 함께 감소하는 것으로 알려져 있다<sup>25,26)</sup>.

또한 AChE의 활성도 Ach와 마찬가지로 사람 및 설치동물에서 감소하고 있다<sup>25,27)</sup>. 따라서 AChE의 활성에 미치는 알로에 투여의 영향을 비교하여 보면 Fig. 4와 같다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 1.0% 알로에 투여군의 AChE의 활성( $620.98 \pm 46.17$  unit/min/mg protein)이 대조군의

AChE의 활성( $370.10 \pm 9.12$  unit/min/mg protein) 대비 거의 67.8%의 효소활성의 증가효과가 인정되었다. 따라서 신경전달에 가장 중요한 아세틸콜린에스테라아제의 활성 증가는 대단히 중요한 의미를 갖고 있기 때문에 알로에의 장기간 섭취는 기억·학습장해를 방어하는데 매우 효과적일 것으로 기대된다.

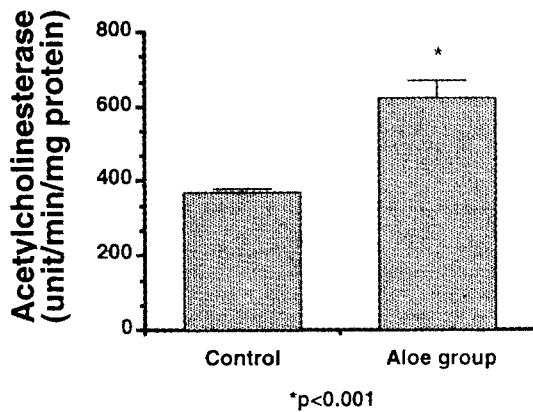


Fig. 4. Feeding effect of aloe vera on acetylcholinesterase activity in brain membranes of SAMP8 after 8 months. \*p<0.001 compared with control group.

### 5. 신경전달물질 및 대사산물에 미치는 영향

지금까지의 연구결과, 티로신(tyrosine) 유래의 신경전달물질인 도파민(dopamine : DA)과 노르에피네프린(norepinephrine : NE)의 함량은 연령에 따라 감소한다고 알려져 있다<sup>28)</sup>. 티로신계와 트립토판계 신경전달물질 및 그 대사산물의 함량, 그리고 신경전달물질에 대한 대사산물의 비에 미치는 알로에의 투여효과를 비교하여 보면 Table 1와 같다. DA 및 NE의 함량은 다같이 1.0% 알로에의 투여에 의한 유의적인 차이를 인정할 수 없었지만, 그 대사산물로서 호모바닐산(homovanillic acid : HVA)의 함량은 1.0% 알로에의 투여에 의하여 유의적으로 증가하는 경향이었다. 또한 HVA/DA의 비도 1.0% 알로에 투여에 의하여 대조군 대비 유의적인 증가현상을 나타내고 있었는데, 이러한 사실은 Kabuta 등이 SAMP8에 치매의 치료제로 사용한 니모디핀(nimodipine)을 투여한 연구결과와 상당한 차이가 있었다.

트립토판(tryptophan) 유래의 신경전달물질인 세로토닌(serotonin : 5-hydroxy tryptophan) 및 그 대사산물인 5-히드록시인돌아세트산(5-hydroxyindole acetic acid : 5-HIAA)의 함량에 미치는 미치는 알로에의 투여효과를 비교하여 보면 티로신계 신경전달물질과는 달리 알로에 투여군의 신경전달물질은 유의성은 인정되지 않았지만, 그 대사산물 및 5-HIAA/5-HT의 비가 유의적으로 증가한다는 사실은 매우 흥미로운 사실이 아닐 수 없다. 이러한 사실은

Table 1. Feeding effect of aloe vera on neurotransmitters and their metabolite levels in brain membranes of SAMP8 after 8 months

	Neurotransmitter and their metabolites(μg/g brain)			
	Control group(3)*	Aloe group(3)		
<b>Tyrosine-induced</b>				
Dopamine(DA)	$1.33 \pm 0.15$	100.0 %	$1.27 \pm 0.34$	95.5 %
Norepinephrine(NE)	$3.19 \pm 0.46$	100.0 %	$3.52 \pm 0.37$	110.3 %
Homovanillic acid(HVA)	$0.22 \pm 0.03$	100.0 %	$0.28 \pm 0.05$	127.3 % <sup>b</sup>
HVA/DA ratio	0.165	100.0 %	0.221	133.9 % <sup>b</sup>
<b>Tryptophan-induced</b>				
Serootonin(5-HT)	$0.39 \pm 0.06$	100.0 %	$0.42 \pm 0.14$	107.7 %
5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA)	$0.86 \pm 0.11$	100.0 %	$1.09 \pm 0.15$	126.7 % <sup>b</sup>
5-HIAA/5-HT ratio	2.205	100.0 %	2.595	117.7 % <sup>a</sup>

\*Numbers of SAMP8 used \*p<0.05 ; <sup>b</sup>p<0.01 compared with control group.

Kabuta 등 SAMP8에 치매 치료제로 사용한 니모디핀을 투여한 연구결과와 잘 일치하고 있었다. 따라서 알로에의 장기간 투여는 치매 치료제로 사용한 니모디핀(nimodipine)과 마찬가지로 치매의 예방에 어느 정도 효과가 있을 것으로 기대된다.

## 요 약

치매실험동물모델로 알려진 기억·학습장해실험동물모델인 노화촉진마우스(SAMP8)를 사용하여 기본사료만을 투여한 대조군(control group)과 기본사료에 1.0% 알로에의 동결건조 분말을 첨가·조제하여 투여한 실험군(aloe group)을 8개월간 투여하여 수동회피시험(passive avoidance test) 및 노화도 평점(grading score of senescence)을 평가하였고, 신경전달물질과 그 대사산물, 및 신경전달물질에 대한 대사산물의 비, 그리고 아세틸콜린エステ라아제(acetylcholinesterase)의 활성 등을 평가하여 유의성있는 결과를 얻었다.

알로에 투여군의 체중증가가 대조군의 체중증가에 비해 일정한 비율로 억제되는 것은 알로에 첨가에 의해 사료효율(feed efficiency) 및 에너지효율(gross efficiency)이 떨어지기 때문으로 판단된다. 알로에 투여군의 노화도 평점은  $4.04 \pm 0.48$ 로서 대조군의 노화도 평점( $5.08 \pm 0.49$ ) 대비 약 25.7%의 노화도의 억제효과가 인정되었다. 알로에 투여군의 획득시간( $63.83 \pm 8.22$  sec)은 대조군의 획득시간( $42.23 \pm 4.83$  sec) 대비 51.2%나 현저히 증가하였을 뿐만 아니라 알로에 투여군의 기억시간( $275.15 \pm 14.67$  sec)도 대조군의 기억시간( $246.54 \pm 9.44$  sec) 대비 약 11.6%의 증가효과가 인정되었으므로 알로에의 장기간 섭취는 노화의 예방 뿐만 아니라 기억·학습장해를 어느 정도 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

또한 1.0% 알로에 투여군의 AChE의 활성( $620.98 \pm 46.17$  unit/min/mg protein)이 대조군의 AChE의 활성( $370.10 \pm 9.12$  unit/min/mg protein) 대비 거의 67.8%의 효소활성의 증가효과가 인정되었다. 또한 티로신계 신경전달물질과는 달리 알로에 투여군의 트립토판계 신경전달물질의 유의성은 인정되지 않았지만, 그 대사산물 및 5-HIAA/ 5-HT의 비가 유의적으로 증가한다는 사실은 매우 흥미로운 사실이다. 알로에의 장기간 투여는 치매 치료제로 사용한 니모디핀(nimodipine)과 마찬가지로 치매의 예방에

상당한 효과가 있을 것으로 기대된다.

## 감사의 글

본 연구는 김정문알로에(주) 기술연구소의 지원연구비로 수행된 결과이며, 이에 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Benbassat J., Sulman F. G. and Zaitschek D. V. : The mechanism of the hypotensive effect of lignum aloes. *Arch. Intern. Pharmacodya*, 120(2), 141–151 (1959).
2. Shamatov N. M. : Effect of aloe extracts on the accumulation of calcium-45 and phosphorus-32 in normal and calloused bones. *Uchcnye Zapiski 2-ol Moscow Med. Inst.*, 6, 67–69(1957).
3. Zaitsev G. P., Poriadin V. T., Rozenfel'd E. S. : Results of conservestive treatment of patients with endarteriosis and atherosclerosis of vessels of the extremities in out and in patients conditions. *Klin Khir.*, 11, 8–14(1996).
4. Zawahry M. E., Hegazy M. R. and Helal M. : Use of aloe in treating leg ulcers and dermatoses. *Int. J. Dermatol.*, 12(1), 68–73(1973).
5. Kurilenko N. A. : Use of aloe in complex treatment of patients with focal pulmonary tuberculosis. *Vrach. Delo.*, 0(8), 110–111(1974).
6. Shinpo M., Kameyama S. and Tokita F. : Anti-inflammatory compositions containing aloe extracts and steroids. Japan Kyodai, JP 53059019 27, pp. 6(1978, 5).
7. Chanchikov G. F. and Miminoshvili Sla : Moderate local hypothermia and its use in certain eye diseases. *Oftalmol. Zh.*, 6, 438–440(1978).
8. Meadows T. P. : Aloe as a humectant in new skin preparations. *Kosmet. Toiletries*, 95(11), 51–52(1980).
9. Solar S., Zeller H., Rasolofonirina N., Coulanges P. et al. : Immunostimulant properties of an extract isolated and partially purified from aloe vahombe. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 47(1), 9–39(1980).
10. De Valck W. : Weight control composition. Belg. BE 892207 A2 16 Jun, pp. 8(1982).
11. Fischer J. M. : Medical use of aloe products. *U.S. Pharmacist*, 37–45(1982).
12. Suzuki Y. : Pharmaceutical effect and application of aloe to medicine. *Fureguransu Janaru*, 11(3), 115–

- 117(1983).
13. Penneys N. S. : Inhibition of arachidonic acid oxidation in vitro by vehicle components. *Acta Dermatol. Venereol.*, 62(1), 59–61(1982).
  14. Rubel B. L. : Possible mechanisms of the healing actions of aloe gel. *Cosmet. Toiletries*, 98(6) : 109, 112–114(1983).
  15. Oden P. : The use of sibberellins for the treatment of prostatitis and psoriasis. *PCT Int. Appl.*, WO 91 08751 A1 27 Jun, pp. 39(1991).
  16. Price D. L. : New perspective on Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 9, 3489–517(1986).
  17. Selkoe D. J. : Alzheimer's disease : a central role for amyloid. *J. Neuropath. Neurobiol.*, 53, 438–447(1994).
  18. Hachiski V. C., Iliff L. D. and Zilhka et al. : Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol.*, 32, 632–635(1975).
  19. Carp R. I., Merz G. S. and Wisniewski H. M. : *Transmission of unconventional slow virus disease and the relevance to SD/SDAT transmission studies*. In *Senile Dementia, Outlook for the future*. Edited by J. Wertheimer and M. Marais, pp. 31–34, Alan R. Liss, New York(1984).
  20. Hosokawa M. : *Grading score system ; a method of evaluation of the degree of senescence in senescence-accelerated mouse(SAM)*. The SAM Model of Senescence(ed. Toshio Takeda), pp.23–28, Elsevier Science B. V.(1994).
  21. Yagi H., Katoh S., Akiguchi I. and Takeda T. : Age-related deterioration of ability of acquisition in memory and learning in SAM-P/8 as an animal model of disturbances in recent memory. *Brain Research*, 474, 86–93(1988).
  22. Hallak M. and Giacobini E. : A comparison of the effects of two inhibitors on brain cholinesterase. *Neuropharmacol.*, 26(6), 521–530(1987).
  23. Saller C. E. and Salama A. I. : Rapid automated analysis of biogenic amines and their metabolites using reversed-phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatography*, 309, 287–298(1984).
  24. Takeda T., Hosokawa M. and Higuchi K. : *Senescence-accelerated mouse(SAM). A novel murine model of aging*. The SAM Model of Senescence(ed. Toshio Takeda), pp.15–22, Elsevier Science B. V.(1994).
  25. McGeer E. G. and McGeer P. L. : *Age changes in the human for some enzymes associated with metabolism of catecholamines, GABA, and acetylcholine*. In, Ordy JM and Brizze(eds.), *Neurobiology of Aging*, pp. 287–305, New York, Plenum Press(1975).
  26. Strong R., Hsu L., Bartus R. T. and Enna S. J. : Age-related alterations in the rodent brain cholinergic system and behavior. *Neurobiol. Aging*, 1, 59–64(1980).
  27. Sastry B. V., Janson V. E., Jaiswal N. and Tayeb O. S. : Deficiencies in the cholinergic nervous system of the rat cerebrum as a function of age. *Age*, 4, 142–147(1981).
  28. Makman M. H., Ahn H. S., Thal L. J., Sharpless N. S., Dvorkin B., Horowitz S. G. and Rosenfeld M. : Evidence for selective loss of brain dopamine and histamine-stimulated adenylate cyclase activities in rabbits with aging. *Brain Res.*, 192, 177–184(1980).