

## 알로에 다당체 Acemannan의 면역증강 효능

임선아 · 박찬수 · 이종길\*

충북대학교 약학대학

### Immunoaugmenting Activity of Acemannan, the Polysaccharides Isolated from *Aloe vera* Gel

Sun-A Im, Chan-Su Park and Chong-Kil Lee\*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 28644, Korea

**Abstract** – *Aloe vera* L. (*Aloe barbadensis* Miller) has been used for many centuries for various medical, cosmetic and neuro-traceutical purposes. The gel of *A. vera* was reported to exert numerous biological activities including wound healing, immunomodulatory, anti-cancer, anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-viral, anti-diabetic, and anti-psoriasis activities. Acemannan, found predominantly in the inner leaf gel of *A. vera*, has been identified as the main active ingredient exerting diverse biological activities. In this review, we summarized the recent findings on the immunomodulatory activities of acemannan. Studies that used purified acemannan demonstrate that acemannan exerts immune-stimulating, anti-cancer, anti-viral, and hematopoiesis-increasing activities. In addition, it is being clear that most of these activities of acemannan are mediated primarily by activating professional antigen presenting cells such as macrophages and dendritic cells.

**Key words** – *Aloe vera*, Acemannan, Immunomodulation, Anti-cancer activity, Anti-viral activity, Hematopoiesis

알로에 베라에서 추출된 다당체는 면역증강, 항염증, 상처치유, 항미생물, 항당뇨, 항암, 항산화 및 조혈촉진 효능 등 다양한 생리활성을 나타내는 것으로 보고되어 있다.<sup>1,2)</sup> 알로에 다당체는 보통 알로에 잎의 녹색 외피(outer green rind)를 제거한 다음, 내부의 투명한 육질(clear pulp)로부터 분리된다. 투명한 육질은 parenchyma cell 또는 mesophyll cell이라고 불리는 투명한 세포로 구성되어 있는데, 그 크기는 아주 커서 큰 것은 1000  $\mu\text{m}$  정도가 되는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 이들 세포는 세포벽(cell wall), 퇴화된 세포 내 소기관(degenerated cellular organelles) 및 점성이 있는 세포 내용물로 구성되어 있으며, 육질에서 각 부분이 차지하는 비율은 건조 중량을 기준으로 세포벽이 16.2%, 퇴화된 세포 내 기관이 0.7%, 점성의 세포 내용물이 83.1% 정도 되는 것으로 보고되어 있다.<sup>3)</sup>

알로에 잎의 투명한 육질 부분은 inner pulp, inner gel, mucilage tissue, mucilaginous gel, 또는 leaf parenchyma tissue 등으로도 불린다.<sup>4)</sup> 생초로부터 분리한 투명한 육질은

약 99%가 수분이고, 나머지 1%는 다당체가 주요 구성성분이고, 극히 소량의 단백질, 지방, 아미노산, 비타민, 미네랄, 효소, 페놀성 물질 및 저분자 유기물 등으로 구성되어 있다.<sup>1,4,5)</sup> 알로에 젤로부터 다양한 종류의 다당체가 분리되었는데, 대표적인 것이 acetylated glucomannan이다. Acetylated glucomannan은 일종의 저장 다당체(storage polysaccharide)로서 parenchyma cell의 세포질 안에 들어 있다. 세포벽에도 mannose를 함유한 다당체, cellulose 및 pectic polysaccharide 등이 존재한다.<sup>1,6-8)</sup> Acetylated glucomannan은 가공처리하지 않은 알로에 젤에서 나타나는 점액성을 부여하는 물질이며, 면역조절효능을 비롯한 다양한 생리활성을 나타내는 것이다.<sup>4)</sup> 알로에 젤에는 galactan, arabinan, arabinorhamnogalactan, pectic substance 및 glucuronic acid-함유 다당체 등도 들어 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>9-11)</sup>

알로에 베라 젤에서 acetylated mannose가 주성분인 다당체가 분리되었고, acemannan이라고 명명되었으며, Carrisyn이라는 상품명으로 공급받는 것이 가능하게 되었다.<sup>12,13)</sup> Acemannan은 acetyl 화 되었거나 되지 않은 mannose와 소량의 glucose 및 galactose로 구성되어 있음이 밝혀졌고, 면역조절, 항암 및 상처치유 같은 다양한 생리활성을 나타내

\*교신저자(E-mail): cklee@chungbuk.ac.kr  
(Tel): +82-43-261-2826

는 것으로 알려지고 있다. 본 종설에서는 acemannan의 구조적 특징 및 면역증강 활성을 종합하고자 하였으며, 알로에 젤을 이용하여 면역증강 활성을 연구한 논문은 꼭 필요한 경우가 아니면 포함시키지 않았다.

### Acemannan의 구조

알로에 베라 젤에서 분리된 acetylated mannan인 acemannan에 함유되어 있는 구성 당을 분석한 결과, mannose : glucose : galactose의 비율은 93.4% : 3% : 3.1%인 것으로 나타났고, mannose의 2, 3 또는 6번에 있는 hydroxy기에 acetylation이 일어나며, mannose 당 acetyl 기의 비율은 1:1이고,  $\beta$ -(1→4) mannose가 일직선 상으로 연결된 backbone의 중간에  $\beta$ -(1→4) glucose가 들어가 있고,  $\alpha$ -(1→6) galactose가 backbone으로부터 가지쳐 나온 형태로 연결되어 있음이 확인되었다.<sup>14)</sup> Mannose와 glucose의 비율은 1:3으로 보고되었으나, 다른 연구에서는 1:6, 1:15, 1:22 등도 보고된 바 있다. Mannose와 glucose의 비율이 서로 다르게 나타나는 이유는 알로에 종(species)이 서로 다른 이유, 시료를 채취하는 시기가 서로 다른 이유에 기인할 수 있고, 또한 알로에 다당체를 가공 및 분리 정제하는 과정의 차이에 기인하는 것으로 보인다.<sup>4)</sup> 상기한 분석결과를 바탕으로 acemannan은 Fig. 1과 같은 구조를 하고 있는 것으로 보고 되어 있다.<sup>14)</sup>

### 면역증강 효능

Acemannan은 다양한 모델에서 면역증강 효능을 나타내는 것으로 확인되었다. Acemannan은 림프구 혼합배양시험에서 이종 항원에 대한 면역세포의 반응을 증가시키고,<sup>15,16)</sup> 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell)의 생성을 촉진 시키며,<sup>16)</sup> 바이러스에 대한 백신에서 면역보조제 활성을 나타내고,<sup>17)</sup> 바이러스에 감염된 동물의 생존율을 증가시키며,<sup>18,19)</sup> *Candida albicans*와 같은 미생물 감염에 대한 생체 방어를 증가시키고,<sup>20,21)</sup> 다양한 암을 이식한 동물 모델에서 항암 면역증강 효과를 나타내는 것이 보고되었다.<sup>22-25)</sup>

Acemannan은 대식세포의 탐식력을 증가시키고 탐식된 미생물의 살해능을 증가시키며,<sup>20)</sup> 대식세포의 싸이토키인 생성능, nitric oxide 생성능 및 공동 자극인자와 같은 세포 표면분자의 발현을 증가시킨다.<sup>26-29)</sup> Acemannan은 대식세포 표면에 있는 mannose 수용체에 결합하여 대식세포 활성화 효능을 나타내는 것으로 추정된다.<sup>26,30)</sup> Acemannan은 또한

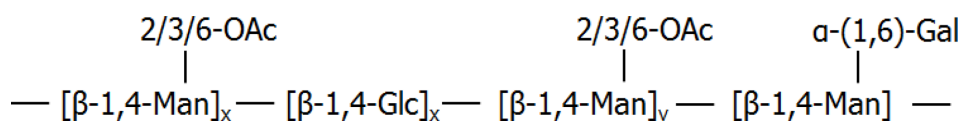
**Table I.** A selection of references to immunostimulatory activities

Enhancement of allo-responsiveness	Ref. 15
Stimulation of CTL generation	Ref. 16
Stimulation of phagocytosis & killing of microbes	Ref. 20
Stimulation of microbial activity	Ref. 21
Stimulation of nitric oxide production	Ref. 26
Activation of macrophages	Ref. 27
Stimulation of nitric oxide production	Ref. 28
Activation of macrophages	Ref. 29
Enhancement of mannose-specific endocytosis	Ref. 30
Phenotypic and functional maturation of dendritic cells	Ref. 31

미성숙 수지상세포의 성숙을 유도하여 MHC class II 분자 및 B7-1, B7-2, CD40 같은 공동자극분자의 발현을 증강시키는 것으로 확인되었다.<sup>31)</sup> 수지상세포도 mannose 수용체를 발현하며, acemannan은 이를 통하여 활성화 효능을 나타내는 것으로 추정된다.<sup>32-34)</sup> Acemannan의 면역증강효능을 입증한 주요 논문을 Table I에 정리하였다.

### 항암 효능

알로에 다당체의 항암 효능은 sarcoma 180 암세포를 이식한 생쥐 및 fibrosarcoma의 발생을 유도한 생쥐 등에서 확인되었다.<sup>35,36)</sup> 정제된 다당체인 acemannan은 미국 FDA로부터 고양이 및 개에서 생기는 fibrosarcoma의 항암 치료제로 허가를 받았을 정도로 항암 효능을 인정받은 물질이다.<sup>23,24)</sup> Fibrosarcoma는 근육 및 연골 등의 connective tissue에 생기는 악성 종양이다. 자발적으로 fibrosarcoma가 생긴 고양이와 개 43마리를 대상으로 acemannan을 복강 및 암 부위 직접 주사를 실시한 결과, 26마리에서 암세포의 괴사 또는 면역세포의 침윤(infiltration) 같은 면역반응이 암괴 근처에서 일어남이 확인되었고, 12마리에서는 암 크기의 축소, 암의 괴사, 생명 연장과 같은 분명한 증상 개선 효능이 입증되었다.<sup>23)</sup> Fibrosarcoma가 생긴 13마리의 개와 고양이를 대상으로 암 수술 또는 방사선 치료와 병용하여 acemannan을 투여한 실험에서도 acemannan의 항암 효능이 입증되었다.<sup>24)</sup> Acemannan을 분자량 크기별로 분리한 다음, sarcoma 180 암세포를 이식한 생쥐에 투여하여 항암 면역증강활성을 조



**Fig. 1.** Molecular structure of acemannan.

**Table II.** A selection of references to anti-cancer activities

Regression of murine sarcoma	Ref. 22
Treatment of canine and feline neoplasms	Ref. 23
Antitumor activity against Sarcoma 180 tumor cells	Ref. 21, 35, 36
Regression of murine sarcoma	Ref. 22
Treatment of canine and feline neoplasms	Ref. 23
Regression of canine and feline fibrosarcoma	Ref. 24

사한 연구에서는 5~400 KDa 크기의 다당체가 가장 우수한 항암 효능을 갖고 있고, 이 보다 분자량이 더 적거나 더 큰 다당체는 항암 면역증강 활성이 오히려 적은 것으로 나타났다.<sup>25)</sup>

Acemannan의 항암 효능은 면역기능 활성화에 기인하는 것으로 사료된다. Acemannan은 직접적으로 암세포를 사멸시키는 효능을 나타내지 않는 반면, 대식세포 및 수지상세포를 활성화시켜 항암 효능을 나타내는 TNF- $\alpha$ 의 생산을 유도하고, 자연살해세포를 활성화 시키는 IL-12의 생산을 촉진시키며, MHC class II 분자 및 공동 자극인자의 세포 표면 발현을 증가시켜서 결과적으로 T cell에 항원을 더 잘 제시하게 하고, 활성화된 T 세포는 더 많은 사이토카인을 생산 분비하는 것으로 나타나고 있다. Acemannan의 항암 효능의 일부는 콜로니 자극인자(colony stimulating factor)의 생산을 증가시켜 백혈구 생산을 촉진함에도 기인하는 것으로 보인다.<sup>37-39)</sup> Acemannan의 항암 효능을 입증한 주요 논문을 Table II에 정리하였다.

### 백혈구 생성 촉진효능

Acemannan은 백혈구 생산을 촉진하는 효능도 갖고 있음이 입증되었다. 백혈구 감소증을 동반한 무기력증에 걸린 말에게 투여한 결과, 혈중 백혈구 수가 증가함이 관찰되었고,<sup>37)</sup> 생쥐 골수세포를 분리하여 과립구(granulocyte)의 콜로니 형성 수를 측정하는 배양 시스템에 acemannan을 첨가한 결과 콜로니를 형성하는 수가 증가하였고, 면역을 억제시킨 생쥐에 acemannan을 1 mg/ml로 투여한 실험에서는 최적 용량의 G-CSF를 투여한 것과 유사한 정도로 과립구 생성이 증가함이 관찰되었다.<sup>38,39)</sup>

콜로니 자극인자로 알려진 CSF에는 G-CSF, M-CSF 및 GM-CSF가 있는데, 항암 치료시 수반되는 백혈구 감소증 치료에 이용되고 있으며, 골수 이식에서도 이용되고 있다. CSF 중에서는 G-CSF의 시장성이 현재로서는 가장 크다. G-CSF는 단백질 수식(modification)을 통하여 체내 반감기를 연장시키거나, polyethylene glycol과 융합시켜 반감기를 획기적으로 늘린 제제가 개발되어 있다.<sup>40,41)</sup>

방사선을 조사하여 백혈구 감소증을 유발한 생쥐에

**Table III.** A selection of references to hematopoiesis-enhancing activities

Stimulation of leukocyte production	Ref. 37
Stimulation of macrophage formation	Ref. 38, 39
Enhancement of hematopoietic cytokine production in the liver and lung	Ref. 14
Enhancement of hematopoietic cytokine production in the Peyer's patch	Ref. 45
Stimulation of leukocyte production in immunosuppressed mice	Ref. 24

acemannan을 14일간 피하 주사한 실험에서도 총 백혈구 수가 유의적으로 증가함이 관찰되었고, 간 및 폐 조직을 1 mm 정도로 얇게 자른 다음, acemannan을 넣고 배양해본 결과 G-CSF에 대한 mRNA의 발현이 증가됨이 관찰되었다.<sup>14)</sup> 흥미로운 것은 acemannan은 G-CSF 뿐만이 아니라, 골수 근간세포(stem cell)의 증식을 촉진하는 stem cell factor(SCF)의 발현 및 TNF- $\alpha$ 의 발현도 증가시켰다는 사실이다. TNF- $\alpha$ 는 다양한 면역활성을 나타내는 사이토카인이며, 조혈촉진 작용도 갖고 있다는 사실이 이미 오래전에 알려져 있다.<sup>42-44)</sup>

최근에는 항암제 cyclophosphamide를 투여하여 백혈구 감소증을 유발시킨 생쥐에 acemannan이 주성분인 알로에 젤을 경구로 투여한 결과, 백혈구 생성이 증가됨이 확인되었다.<sup>45)</sup> 이들 생쥐의 소장엔 붙어있는 Peyer's patch에서 세포들을 분리하여 concanavalin A로 자극한 결과, acemannan을 투여하지 않은 생쥐로부터 분리한 Peyer's patch 세포보다 acemannan을 투여한 생쥐로부터 분리한 Peyer's patch 세포에서 G-CSF, M-CSF 및 GM-CSF가 더 많이 생성됨이 확인되었다.<sup>45)</sup> Acemannan의 백혈구 생성 촉진 효능을 입증한 주요 논문을 Table III에 정리하였다.

### 항바이러스 효능

Acemannan은 항바이러스 백신보조제(adjuvant)로서의 효능은 불활성화 시킨 Polyomavirus와 혼합하여 조류에 주사한 생체 실험을 통해서 입증되었다.<sup>46)</sup> Acemannan은 polyomavirus를 중화할 수 있는 항체의 생산을 유의성 있게 증가시켰고, mineral oil을 백신보조제로 사용했을 때 나타나는 농양(abscess)와 같은 부작용은 없는 것으로 나타났다. Acemannan을 feline leukemia virus를 감염시킨 고양이에게 복강투여한 실험에서도 생존을 증가시키는 유효성이 입증되었다.<sup>18)</sup> 바이러스 감염 모델에서 acemannan의 투여가 유효하다는 연구는 New castle disease virus를 감염시킨 모델,<sup>17)</sup> reovirus를 감염시킨 모델,<sup>47)</sup> feline immunodeficiency virus를 감염시킨 모델<sup>19)</sup> 등에서 관찰되었다. Human immunodeficiency virus (HIV-1)를 감염시킨 사람 백혈구 배양액에 acemannan을 첨가한 결과, 세포의 생존율이 증가하였고, 세

**Table IV.** A selection of references to anti-viral activities

Adjuvant activity to New castle disease virus	Ref. 17
Clinical stabilization of feline leukemia virus	Ref. 18
Relief of feline immunodeficiency virus	Ref. 19
Adjuvant activity to polyomavirus	Ref. 46
Adjuvant activity to reovirus	Ref. 47
Inhibition of HIV-1 virus replication	Ref. 48

포내 바이러스의 양이 줄어들었다.<sup>48)</sup> Acemannan이 시험관 내 실험에서 나타낸 항바이러스 효능은 acemannan이 바이러스 glycoprotein의 glycosylation을 억제하기 때문으로 추측되었다.<sup>48)</sup> 물론, 바이러스를 감염시키고 acemannan을 생체 투여한 실험에서 관찰된 acemannan의 항바이러스 효능의 대부분은 acemannan에 의한 바이러스 항원 특이 면역반응 증강효능에 기인했을 가능성이 높다. Acemannan의 항바이러스 효능을 입증한 주요 논문을 Table IV에 정리하였다.

### Acemannan의 면역증강 기전

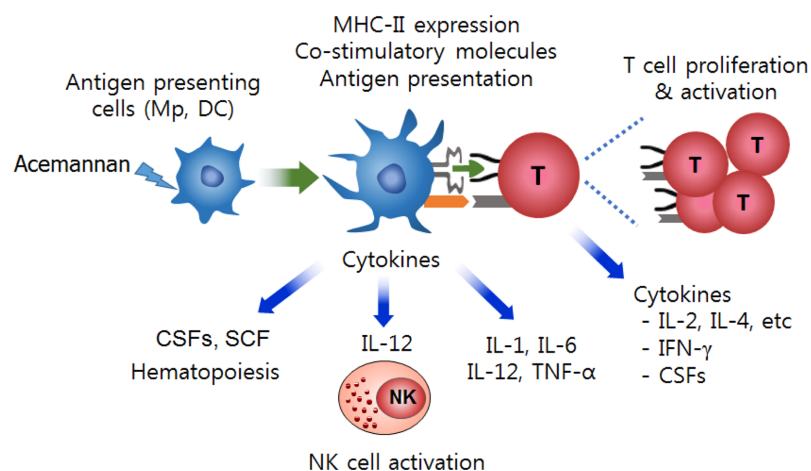
Acemannan이 면역증강효능, 항암효능, 백혈구 생성 촉진 효능 및 항바이러스효능 등 다양한 면역증강효능을 나타내는 주요 기전은 대식세포(macrophage) 및 수지상세포(dendritic cell) 같은 전문 항원제시세포의 활성화에 기인하는 것으로 보인다.

Acemannan은 림프구 혼합배양시험에서 이중 항원에 대한 T 세포의 증식을 촉진시키고, 세포독성 T 세포의 생성을 촉진시키는 것으로 보고되어 있으나,<sup>15,16)</sup> acemannan이 T 세포를 직접적으로 활성화시킨다는 보고는 없다. 반면, acemannan이 대식세포나 수지상세포 같은 전문 항원제시세포의 분화 및 기능적 활성화를 유도한다는 보고는 많다. Acemannan은 대식세포의 탐식력, 사이토카인 생성능, nitric

oxide 생성능 및 공동 자극인자와 같은 세포 표면분자의 발현을 증가시킨다.<sup>20,26-29)</sup> Acemannan은 또한 미성숙 수지상 세포에 대하여 세포 표현형적 및 기능적 성숙을 유도하는 것으로 보고되어 있다.<sup>31)</sup>

대식세포는 침입한 미생물을 탐식하여 사멸시킬 수 있고, 탐식한 외부 항원을 주조직적합복합체(Major histocompatibility complex, MHC) class II 분자에 부착시켜 T 세포에 전달해주는 전문 항원제시세포(professional antigen presenting cell)의 역할을 수행하는 세포이다. 활성화된 대식세포는 interleukin(IL)-1, IL-6, IL-12, IL-18 및 tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ 와 같은 여러 종류의 사이토카인(cytokine)을 생산하여 T 세포를 활성화시킬 수 있다.<sup>49)</sup> 활성화된 대식세포가 생산하는 IL-1은 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 촉진하여 상처치유를 돕는 것으로 알려져 있다.<sup>50)</sup> 수지상세포는 미성숙 상태로 존재하다가 활성화될 경우 B7-1 및 B7-2 같은 공동자극분자(co-stimulatory molecule)를 높게 발현하고, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 여러 종류의 사이토카인을 생산한다. 수지상세포는 전문 항원제시세포 중에서 항원제시기능이 가장 강력하여 naive T cell도 활성화시킬 수 있는 세포이다.<sup>51)</sup> 전문 항원제시세포의 자극을 받은 T 세포는 IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  및 각종 CSF를 생산한다. Acemannan의 백혈구 생성을 촉진하는 효능은 acemannan의 자극을 받은 전문 항원제시세포 및 T 세포로부터 생산되는 CSF 류 및 SCF에 기인하는 것으로 보인다.<sup>37-39,45)</sup> Acemannan이 미성숙 백혈구에 직접적으로 작용하여 증식 및 분화를 촉진한다는 보고는 아직 없다.

종합적으로 acemannan은 전문 항원제시세포에 대하여 MHC class II 분자의 발현증가, 공동 자극분자의 발현증가 및 T 세포에 대한 항원제시력 증가와 같은 전문 항원제시기능을 활성화시키고, CSF, SCF, IL-1, IL-6, IL-12 및 TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인을 생산을 촉진한다. 전문 항원제시

**Fig. 2.** Major mechanisms of the immunomodulatory activities of acemannan.

포의 활성화는 T 세포 면역반응의 증강으로 이어지는데, 전문 항원제시세포의 MHC class II 분자를 통해 제시되는 항원 및 공동 자극인자의 자극을 받은 T 세포는 증식 분화하고, IL-2, IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$  및 각종 CSF를 생산하여 항암 효능, 항바이러스 면역증강 효능을 나타낸다. Acemannan이 나타내는 백혈구 생산 촉진 효능도 전문 항원제시세포 및 T 세포로부터 생산되는 CSF 및 SCF와 같은 조혈 촉진 사이토카인에 의한 것으로 나타나고 있다(Fig. 2).

## 결 론

알로에 베라의 젤에서 분리된 acemannan은 면역반응 증강효능, 항암효능, 백혈구 생성 촉진 효능 및 항바이러스 효능 등 다양한 면역증강 효능을 나타낸다. Acemannan이 이러한 다양한 면역증강 효능을 나타내는 주요 기전은 대식세포 및 수지상세포와 같은 전문 항원제시세포의 활성화에 기인하는 것이다. Acemannan은 전문 항원제시세포에 대하여 MHC class II 분자의 발현을 증가시키고, B7-1 및 B7-2 같은 공동자극분자의 발현을 증가시켜서, T 세포에 대한 항원제시기능을 증가시킨다. Acemannan은 또한 전문 항원제시세포로부터 IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , G-CSF 및 SCF와 같은 사이토카인의 생성을 촉진한다. 항원 자극을 받은 T 세포는 IL-2, IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$  등 다양한 사이토카인을 생산하고, 바이러스에 감염된 세포에 대한 세포 사멸, 암세포에 대한 세포 사멸 등 항원 특이적 세포 독성 반응을 나타낸다. Acemannan은 백혈구 생산을 촉진하는 효능도 갖고 있음이 입증되었는데, acemannan의 백혈구 생산 촉진 효능은 acemannan의 자극을 받은 전문 항원제시세포 및 활성화된 T 세포로 생산되는 CSF 류 및 SCF에 기인하는 것으로 보인다.

Acemannan의 다양한 생리활성이 전문 항원제시세포의 기능 활성화를 통하여 나타난다는 것은 분명히 입증되고 있음에도 불구하고, acemannan의 분자 타겟 및 세포 내 어떤 신호 전달체계를 통하여 다양한 생리활성을 나타내는지 등에 대한 연구는 아직 미흡한 상태이다. Acemannan은 전문 항원제시세포 표면에 존재하는 mannose receptor에 결합한다는 보고가 있는 정도이다. Acemannan은 다당체임으로 Toll-like receptor(TLR)에 결합할 가능성도 있으나, 어떤 TLR에 결합하여 어떤 신호 전달계를 활성화시키는지 등에 대해서는 분명하게 규명되지 못하고 있다. Acemannan을 면역증강제로 개발하기 위해서는 작용 분자 타겟에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

## 사 사

이 논문은 (주)유니베라 CAP Research Project의 지원으로 수행된 것임.

## 인용문헌

1. Reynolds, T. and Dweck, A. C. (1999) *Aloe vera* leaf gel: a review update. *J. Ethnopharmacol.* **68**: 3-37.
2. Sierra-García, G. D., Castro-Ríos, R., González-Horta, A., Lara-Arias, J. and Chávez-Montes, A. (2014) Acemannan, an extracted polysaccharide from *Aloe vera*: A literature review. *Nat. Prod. Commun.* **9**: 1217-1221.
3. Ni, Y., Turner, D., Yates, K. M. and Tizard, I. (2004) Isolation and characterization of structural components of *Aloe vera* L. leaf pulp. *Int. Immunopharmacol.* **4**: 1745-1755.
4. Hamman, J. H. (2008) Composition and applications of *Aloe vera* leaf gel. *Molecules* **13**: 1599-1616.
5. Park, Y. I. and Lee, S. K. (2006) New perspectives on *Aloe*. Springer, New York.
6. Femenia, A., Sánchez, E. S., Simal, S. and Rosselló, C. (1999) Compositional features of polysaccharides from *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) plant tissues. *Carbohydr. Polym.* **39**: 109-117.
7. Femenia, A., García-Pascual, P., Simal, S. and Rosselló, C. (2003) Effects of heat treatment and dehydration on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall polymers from *Aloe barbadensis* Miller. *Carbohydr. Polym.* **51**: 397-405.
8. Mandal, G. and Das, A. (1980) Structure of the D-galactan isolated from *Aloe barbadensis* Miller. *Carbohydr. Res.* **86**: 247-257.
9. Mandal, G. and Das, A. (1980) Structure of the glucomannan isolated from the leaves of *Aloe barbadensis* Miller. *Carbohydr. Res.* **87**: 249-256.
10. Mabusela, W. T., Stephen, A. M. and Botha, M. C. (1990) Carbohydrate polymers from *Aloe ferox* leaves. *Phytochemistry* **29**: 3555-3558.
11. Hranisavljevic-Jakovljevic, M. and Miljkovic-Stojanovic, J. (1981) Structural study of an acidic polysaccharide isolated from *Aloe arborescens* Mill: I. Periodate oxidation and partial acid hydrolysis. *Glas. Hem. Drus. Beogr.* **46**: 269-273.
12. McAnalley, B. H. (1988) Process for preparation of aloe products, products produced thereby and compositions thereof. US patent 4,735,935
13. McAnalley, B. H. (1990) Processes for preparation of aloe products, products produced thereby and compositions thereof. US patent 4,917,890.
14. Talmadge, J., Chavez, J., Jacobs, L., Munger, C., Chinnah, T., Chow, J. T., Williamson, D. and Yates, K. (2004) Fractionation of *Aloe vera* L. inner gel, purification and molecular profiling of activity. *Int. Immunopharmacol.* **4**: 1757-1773.
15. Womble, D. and Helderman, J. H. (1988) Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes by acemannan (Carrisyn). *Int. J. Immunopharmacol.* **10**: 967-974.
16. Womble, D. and Helderman, J. H. (1992) The impact of acemannan on the generation and function of cytotoxic T-lymphocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **14**: 63-77.

17. Chinnah, A. D., Baig, M. A., Tizard, I. R. and Kemp, M. C. (1992) Antigen dependent adjuvant activity of a polydispersed beta-(1,4)-linked acetylated mannan (acemannan). *Vaccine* **10**: 551-557.
18. Sheets, M. A., Unger, B. A., Giggelman, G. F. Jr. and Tizard, I. R. (1991) Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats. *Mol. Biother.* **3**: 41-45
19. Yates, K. M., Rosenberg, L. J., Harris, C. K., Bronstad, D. C., King, G. K., Biehle, G. A., Walker, B., Ford, C. R., Hall, J. E. and Tizard, I. R. (1992) Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **35**: 177-189.
20. Stuart, R. W., Lefkowitz, D. L., Lincoln, J. A., Howard, K., Gelderman, M. P. and Lefkowitz, S. S. (1997) Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan. *Int. J. Immunopharmacol.* **19**: 75-82.
21. Im, S. A., Lee, Y. R., Lee, Y. H., Lee, M. K., Park, Y. I., Lee, S., Kim, K. and Lee, C. K. (2010) *In vivo* evidence of the immunomodulatory activity of orally administered *Aloe vera* gel. *Arch. Pharm. Res.* **33**: 451-456.
22. Peng, S. Y., Norman, J., Curtin, G., Corrier, D., McDaniel, H. R. and Busbee, D. (1991) Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, Acemannan. *Mol. Biother.* **3**: 79-87.
23. Harris, C., Pierce, K., King, G., Yates, K. M., Hall, J. and Tizard, I. (1991) Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Mol. Biother.* **3**: 207-213.
24. King, G. K., Yates, K. M., Greenlee, P. G., Pierce, K. R., Ford, C. R., McAnalley, B. H. and Tizard, I. R. (1995) The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **31**: 439-447.
25. Im, S. A., Oh, S. T., Song, S., Kim, M. R., Kim, D. S., Woo, S. S., Jo, T. H., Park, Y. I. and Lee, C. K. (2005) Identification of optimal molecular size of modified *Aloe* polysaccharides with maximum immunomodulatory activity. *Int. Immunopharmacol.* **5**: 271-279.
26. Karaca, K., Sharma, J. M. and Nordgren, R. (1995) Nitric oxide production by chicken macrophages activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *Int. J. Immunopharmacol.* **17**: 183-188.
27. Zhang, L. and Tizard, I. R. (1996) Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: The major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel. *Immunopharmacology* **35**: 119-128.
28. Ramamoorthy, L., Kemp, M. C. and Tizard, I. R. (1996) Acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan, induces nitric oxide production in macrophage cell line RAW 264.7. *Mol. Pharmacol.* **50**: 878-884.
29. Djeraba, A. and Quere, P. (2000) *In vivo* macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *Int. J. Immunopharmacol.* **22**: 365-372.
30. Tietze, C., Schlesinger, P. and Stahl, P. (1982) Mannose-specific endocytosis receptor of alveolar macrophages: demonstration of two functionally distinct intracellular pools of receptor and their roles in receptor recycling. *J. Cell Biol.* **92**: 417-424.
31. Lee, J. K., Lee, M. K., Yun, Y. P., Kim, Y., Kim, J. S., Kim, Y. S., Kim, K., Han, S. S. and Lee, C. K. (2001) Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int. Immunopharmacol.* **1**: 1275-1284.
32. Engering, A. J., Cella, M., Fluitsma, D., Brockhaus, M., Hoefsmit, E. C., Lanzavecchia, A. and Pieters, J. (1997) The mannose receptor functions as a high capacity and broad specificity antigen receptor in human dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* **27**: 2417-2425.
33. Tan, M. C., Mommaas, A. M., Drijfhout, J. W., Jordens, R., Onderwater, J. J., Verwoerd, D., Mulder, A. A., van der Heiden, A. N., Scheidegger, D., Oomen, L. C., Ottenhoff, T. H., Tulp, A., Neeffjes, J. J. and Koning, F. (1997) Mannose receptor-mediated uptake of antigens strongly enhances HLA class II-restricted antigen presentation by cultured dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* **27**: 2426-2435.
34. Dong, X., Storkus, W. J. and Salter, R. D. (1999) Binding and uptake of agalactosyl IgG by mannose receptor on macrophages and dendritic cells. *J. Immunol.* **163**: 5427-5434.
35. Yagi, A., Hamada, K., Mihashi, K., Harada, N. and Nishioka, I. (1984) Structure determination of polysaccharides in *Aloe saponaria* (Hill.) Haw. (Liliaceae). *J. Pharm. Sci.* **73**: 62-65.
36. Ralamboranto, L., Rakotovo, L. H., Le Deaut, J. Y., Chaussoux, D., Salomon, J. C., Fournet, B., Montreuil, J., Rakotonirina-Randriambeloma, P. J., Dulat, C. and Coulanges, P. (1982) Immunomodulating properties of an extract isolated and partially purified from *Aloe vahombe*. 3. Study of antitumoral properties and contribution to the chemical nature and active principle. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* **50**: 227-256.
37. Green, P. (1996) *Aloe vera* extracts in equine clinical practice. *Veterinary Times* **26**: 16-18
38. Egger, S. F., Brown, G. S., Kelsey, L. S., Yates, K. M., Rosenberg, L. J. and Talmadge, J. E. (1996) Hematopoietic augmentation by a beta-(1,4)-linked mannan. *Cancer Immunol. Immunother.* **43**: 195-205
39. Egger, S. F., Brown, G. S., Kelsey, L. S., Yates, K. M., Rosenberg, L. J. and Talmadge, J. E. (1996) Studies on optimal dose and administration schedule of a hematopoietic stimulatory beta-(1,4)-linked mannan. *Int. J. Immunopharmacol.* **18**: 113-126.
40. Buchsel, P. C., Forgey, A., Grape, F. B. and Hamann, S. S. (2002) Granulocyte macrophage colony-stimulating factor: current practice and novel approaches. *Clin. J. Oncol. Nurs.*

- 6: 198-205.
41. Mehta, H. M., Malandra, M. and Corey, S. J. (2015) G-CSF and GM-CSF in neutropenia. *J. Immunol.* **195**: 1341-1349.
  42. Talmadge, J. E., Phillips, H., Schneider, M., Rowe, T., Pennington, R., Bowersox, O. and Lenz, B. (1988) Immunomodulatory properties of recombinant murine and human tumor necrosis factor. *Cancer Res.* **48**: 544-550.
  43. Johnson, C. S., Chang, M. J. and Furmanski, P. (1988) *In vivo* hematopoietic effects of tumor necrosis factor-alpha in normal and erythroleukemic mice: characterization and therapeutic applications. *Blood* **72**: 1875-1883.
  44. Slørdal, L., Warren, D. J. and Moore, M. A. (1989) Effect of recombinant murine tumor necrosis factor on hemopoietic reconstitution in sublethally irradiated mice. *J. Immunol.* **142**: 833-835.
  45. Im, S. A., Kim, K. H., Kim, H. S., Lee, K. H., Shin, E., Do, S. G., Jo, T. H., Park, Y. I. and Lee, C. K. (2014) Processed *Aloe vera* gel ameliorates cyclophosphamide-induced immunotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* **15**: 19342-19354.
  46. Ritchie, B. W., Niagro, F. D., Latimer, K. S., Pritchard, N., Greenacre, C., Campagnoli, R. P. and Lukert, P. D. (1994) Antibody response and local reactions to adjuvanted avian polyomavirus vaccines in psittacine birds. *J. Assoc. Avian Vet.* **8**: 21-26.
  47. Sharma, J. M., Karaca, K. and Pertile, T. (1994) Virus-induced immunosuppression in chickens. *Poult. Sci.* **73**: 1082-1086.
  48. Kahlon, J. B., Kemp, M. C., Carpenter, R. H., McAnalley, B. H., McDaniel, H. R. and Shannon, W. M. (1991) Inhibition of AIDS virus replication by acemannan *in vitro*. *Mol. Biother.* **3**: 127-135.
  49. Franken, L., Schiwon, M. and Kurts, C. (2016) Macrophages: sentinels and regulators of the immune system. *Cell. Microbiol.* **18**: 475-87.
  50. Schultze, J. L. and Schmidt, S. V. (2015) Molecular features of macrophage activation. *Semin. Immunol.* **27**: 416-423.
  51. Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., Pulendran, B. and Palucka, K. (2000) Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* **18**: 767-811.
- (2016. 5. 16 접수; 2016. 6. 7 심사; 2016. 6. 15 게재확정)