

ニガウリ抽出物の血糖降下作用に関する文献的考察

万倉三正^{a*}・野田泰子^b・森 昭胤^c^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 医療薬学・先端薬物療法開発学, ^b岡山大学医学部 病原細菌学, ^c岡山大学名誉教授キーワード: ニガウリ (bitter melon), *Momordica charantia*, 糖尿病 (diabetes mellitus), 酸化ストレス (oxidative stress), 血糖値調節 (hypoglycemic activity)Hypoglycemic activity of *Momordica charantia* (bitter melon)Mitsumasa Mankura^a, Yasuko Noda^b, Akitane Mori^c^aDepartment of Advanced Pharmacotherapy, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ^bDepartment of Bacteriology, Okayama University Medical School, ^cProfessor Emeritus, Okayama University

Diabetes mellitus (DM) represents a global health and economical problem. Many patients with DM in Asia, South America, India and East Africa have traditionally used the water extract of unripe fruits of *Momordica charantia* (bitter melon) as some form of complementary and alternative medicine. Studies of laboratory animals have shown the beneficial blood-glucose lowering and anti-diabetic effects of this remedy. Some oral components that bring lower blood glucose level have been isolated: charantin (sterol glycosides), charantin (polypeptide) and cucurbit-type triterpenes. Part of their actions are related to AMP-activated kinase and repression of the oxidative stress that is increased in DM. Most clinical reports are not fully convincing due to the lack of randomized control studies.

The present article reviews the pharmacological and clinical effects of bitter melon with special emphasis on the anti-diabetic effects, and some effects that would require caution in the context of human trials.

はじめに

ニガウリ (ツルレイシ, 学名: *Momordica charantia* Linn.) の健康食品としての効果がよく話題に取り上げられるようになった。ニガウリはウリ科のつる性の1年草の植物で, 世界的にはアマゾン川流域, アフリカ, アジア, カリブ海域や南アフリカなどの一部を含む熱帯地方に自生する。日本には江戸時代に中国大陸より伝来し, 九州, 沖縄で栽培されてきた。見た目にはイボのあるキュウリのような果実が食材として用いられてきた (図1)。熟すると黄緑色に色づく。食材としては未成熟果が用いられ, 成熟して橙黄色となったものは甘味はあるが通常は食用とはしないようである。

ニガウリは沖縄ではゴーヤと呼ばれており, 豆腐と炒めたゴーヤチャンプルは沖縄の代表的な料理の一つである。中国では苦瓜 (クーグワ) と呼ばれるが, 漢字表記は日本も同一である。米国などの英語圏では bitter melon (苦いメロン) が一般的に用いられている。Rivera¹⁾の1941年の報告では cundeamor と記され

ている。ヒンズー語では karela, スリランカでは Kariwila と呼ばれ, これらの語圏では広く栽培されている。その他, African cucumber (アフリカウリ), balsam-apple (バルサムリンゴ), balsam-pear (バルサムナシ), bitter gourd (ニガヒョウタン) などの呼称もある。文献では学名 *Momordica charantia* が並記されているので迷うことは少ない。

ニガウリはアジア, アフリカ, ラテンアメリカなどで, 血糖値を下げる薬として使われてきた歴史があり, 過去数十年間に報告されてきた動物実験成績や, 幾つかの臨床実験の結果からも, ニガウリとその粗製抽出物には適度な血糖降下作用のあることが明らかにされている。このことから, ニガウリとその抽出物の製造方法及び利用方法に関連した日本国内の出願特許件数 (1993. 1 ~ 2011. 3) は146件に達している。しかしながら, ニガウリの血糖降下作用についての薬理的なメカニズムは, 現在においても十分解明されていない。このような点を踏まえながら, 今日までに報告されている諸外国の文献を展望してニガウリによる糖尿病治療の可能性を考えてみたい。

ニガウリの医学的研究のはじまり

1940年代にプエルトリコのサンジュアンにあったコ

平成23年8月29日受理

*〒720-0411 広島県福山市熊野町乙1526-4

電話: 084-959-1113 FAX: 084-959-1113

E-mail: manmitsu@maroon.plala.or.jp



「未成熟果」 「成熟果」 「過熟果」

図1 ニガウリ果実の熟度と外観の違い

ロンビア大学熱帯医学部化学教室の Rivera が、ニガウリについての研究を 2 編^{1,2)}の論文にまとめ、フィラデルフィア大学大学院に提出する薬学博士の学位論文としている。その第 1 編の序文に、プエルトリコ産の幾つかの薬用植物の中のニガウリが糖尿病の治療に使われていたことが記載されている。プエルトリコへは原産地のアフリカなどから奴隷によってもたらされたようであるが、そのルーツは特定できず、いつ頃から糖尿病の薬として用いられていたかも定かではない。しかし、少なくとも 1890 年頃より用いられていたようである。この論文にはニガウリの顕微組織学的観察や化学的分析結果に関して記載されているが、特に糖尿病治療に結びつくような成果は記されていない。しかし、続く第 2 編にはつぎのようなニガウリの薬理学的研究についての記載がある。

この研究は 1939 年に開始している。即ち、糖尿病と診断された若干名の患者にニガウリを経口的に投与すると、インスリンを投与しなくても改善がみられることを観察した。そして、その際インスリンの効かないような慢性糖尿病患者にも有効であった、と述べている。インスリンは注射でのみ有効であるのに対し、ニガウリは経口的に投与できること、及びニガウリでの治療には食事制限は特に必要でないことを強調している。第一編の序文で述べた伝承的な効果を確認した後、ウサギを用いて実験的研究を行った。

Rivera はウサギに胃ゾンデを用いてブドウ糖液を投与（ブドウ糖負荷試験）後、血糖値上昇に対するニガウリの効果を調べている。また、ニガウリ成分を部分精製したものなどについても血糖降下作用を確認し

ているが、これらの観察はニガウリについての最初の薬理学的研究と思われる。また、ニガウリはそのまま用いると毒性はないが、アルコール抽出物はウサギやラットに対しては毒性を示すと記し、これについては、さらに多くのデータを集積して、明確な結論を出す必要があるとしている。これは、最近の知見をあわせて考えると、ニガウリのアルコール抽出画分には有毒なアルカロイドなどが含まれていると考えられるので、アルコール抽出物の大量投与には危険が伴う可能性があると言える。最近のニガウリエキス製品は水抽出物が主流となっているので、その点では安全と思われるが、抽出法に関しては十分な注意が必要であることは言うまでもない。

ニガウリの血糖降下作用に関する薬理学的研究

1. 血糖降下作用に関する動物実験

Rivera 以後も各種動物を用いた実験が行なわれてきた。1960 年に、インドの SMS 医科大学の Sharma ら³⁾はアロキサン糖尿病のモデル動物（ウサギ、ラット）を用いて、経口投与ニガウリ水抽出物の血糖降下作用と共にその副作用（長期投与の死亡例）も観察した。彼らは非毒性の血糖降下作用成分を分離することの必要性にも言及している。1981 年にパキスタン農科大学の Akhtar⁴⁾は正常及びアロキサンで誘発した糖尿病のウサギにニガウリ乾燥粉末を投与して、ニガウリの血糖降下作用を観察している。さらに、1984 年にはスリランカのコロombo 大学医学部の Karunanayake ら⁵⁾はスリランカ地方で、経口投与すると血糖降下作用があると言われている数多くの生薬をラットに与え

て血糖降下作用を調べた結果，ニガウリが最も有効であったと報告している。

その後も，多くの研究者がニガウリの血糖降下作用について報告しているが，いずれも，正常な実験動物（ラットなど）やアロキサンなどで誘発した糖尿病動物にニガウリの水抽出物又は部分的に精製した成分を与えると，血糖値が低下すること，及び糖尿病動物のブドウ糖負荷試験の値が改善されることなどを観察している。

2. 膵臓のβ細胞との関係

1986年，スリランカのコロombo大学の Welihinda ら⁶⁾ はスウェーデンのウプサラ大学の研究室において，ニガウリ未成熟果の水抽出物が肥満高血糖マウスのβ細胞からのインスリン分泌を促進すると報告している。また，2000年にインドの Sitasawad ら⁷⁾ は，ニガウリの水抽出物がストレプトゾトシン誘発高血糖マウスの膵臓の過酸化を抑制したり，β細胞のアポトーシスを減少させることを観察している。

最近，インクレチン（消化管内のグルコースが作用して腸管細胞から分泌され，膵臓からのインスリン分泌を促進させる消化管ホルモン）として，グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP）が同定されており，これらインクレチンを不活性化させる酵素としてジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-4, DPP-4）が注目されている。このことより，ニガウリ成分がインクレチンの分泌を促進したり，DPP-4 活性を阻害する可能性については興味を持たれるところである。このような背景の下に，ニガウリ成分がGLP-1分泌を促進し，糖尿病治療に利用することが出来ると主張した日本国/特許4744081号（出願日，2002年8月30日）及び日本国出願特許/特表2008-507486（出願日，2005年7月21日）が公開されている。関与する成分や作用機序，安全性などに関する研究の進展が望まれる。

3. 糖質及び脂質代謝におよぼす影響

バングラデシュのダッカ大学の Shibib ら⁸⁾ はニガウリの95%エタノール抽出物は肝臓でのグリコーゲンからのブドウ糖新生を抑制し，グリコーゲンの合成を促進すること，及び赤血球及び脂肪細胞で末梢ブドウ糖の酸化を促進することを観察している。また，ニガウリの種子には脂肪細胞の脂質合成を促進し，脂肪分

解を抑制する効果があることが知られている⁹⁻¹¹⁾。ニガウリのこのような作用は，いずれも血糖値の安定化に関係している。

4. 血糖降下の有効成分

ニガウリにはビタミンCが豊富に含まれていることはよく知られているが，健康食品でよく話題になるγ-アミノ酪酸などの各種アミノ酸，ペプチドあるいはタンパク質類，アルカロイド類，グルコシド類なども分離されている。それらのうち，どのような成分に血糖降下作用があるかについては複数の研究がある。

1) チャランチン（ステロールグルコシド類）

1960年にインドのボンベイ大学の Lotlikar and Rao^{12,13)} は乾燥ニガウリのアルコール抽出物から血糖降下作用の成分としてチャランチン（charantin）を分離した。ニガウリに約0.01%含まれており，その名はニガウリの学名 *Momordica charantia* に由来している。この物質は窒素を含まず，融点269~272℃で分解し，ステロール類の濃酸による呈色反応リーベルマン・ブルヒアルト反応が陽性と判っていたが，その後，ドイツ，ベルリン大学の Sucrow^{14,15)} によって，β-シトステロール-β-D-グルコシド（β-sitosterol-β-D-glucoside）と5, 25-スチグマスタジエン-3-β-オールグルコシド（5, 25-stigmastadiene-3-β-ol-glucoside）という2つのステロールグルコシドの混合物であることが判明した（図2）。

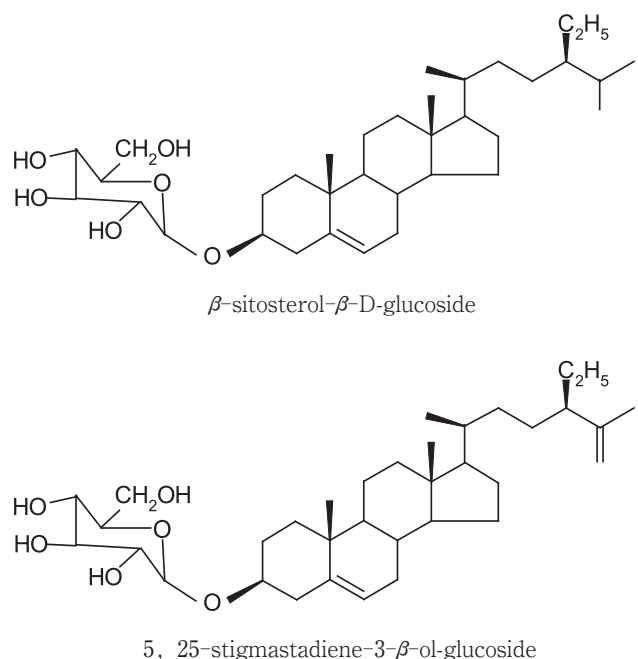


図2 チャランチンの2つのステロールグルコシドの化学構造

2) チャランチン (ペプチド)

1986年及び1987年, 香港の中文大学生化学教室の Ng ら^{9,10)}はニガウリの果実や種子を生理食塩水, あるいは酸性エタノールなど各種の異なる溶媒で抽出して, それぞれを分画精製して, ガラクトース結合レクチンなど幾つかのものについて薬理的及び生化学的検討を加え, それらのなかにインスリン様の作用を示すものがあることを明らかにしている. その後, 2002年, ニガウリの種子から特異なタンパク質を分離してチャランチン (charantin) と名付けている¹⁶⁾. この名前は前述の (1) チャランチン (ステロールグルコシド類) と同じ綴りであり非常に混乱をおこすが, こちらのチャランチンはペプチドであり, 分子量の異なる幾つかのタイプのもものが報告されているが, Ngらは特に分子量が7.8kDaのナピンというタンパク質によく似たペプチドに注目している. これは, リボゾーム不活性化タンパク質 (ribosome inactivating proteins, RIPs) の性質を持っていて, 抗細胞分裂, 抗腫瘍効果, 免疫調節, あるいは抗ウイルス活性などの作用が考えられている. これらの研究は未完成であり, 糖尿病との関係についても十分には解明されていないが, 今後の研究の発展を期待したい.

3) ポリペプチド-P

ニガウリの中にインスリンと同じように作用する物質が含まれているということは, かなり以前から想定されていた. 1974年に, インドのラジャスタン大学の Khanna ら¹⁷⁾はニガウリからインスリンと化学構造や薬理作用がよく似た成分を分離精製し, 植物 (vegetable) 由来のインスリンと言う意味で, V-インスリンと呼んだ. 更に亜鉛を含有したものを精製結晶化し, P-インスリンと称した. また, この水溶性抽出物がインスリンと良く似た作用を発揮することをベースとし, 特許出願 (Khanna P, Nag TN, Jain SC, Mohan S: Indian Patent No. 136565 (1974)) した. その後, 同じ研究グループでインド, SMS 医科大学病院の Baldwa ら¹⁸⁾はニガウリの種子, 果実及び培養組織から, インスリンによく似た V-インスリンを分離して, これを糖尿病患者に皮下注射して, 血糖降下作用を認めている. 更に, 1981年, Khanna ら¹⁷⁾はポリペプチド-P を分離精製して詳細に検討した結果, 免疫学的分析データがウシのインスリンとは一致しないことなど, 動物のインスリンとは同一ではないとしている.

ポリペプチド類はインスリンと同様に, 内服した場

合には血糖降下作用は期待できない. 従って, 腹腔内又は皮下投与によって有効性を発揮する P- (又は V-) インスリンと糖尿病患者が伝統的に医薬品の補助又は代用品として用いてきた経口摂取されるニガウリ抽出物中の有効成分とは異なっている可能性がある. このことに関連しているが, ニガウリ水溶性画分からポリペプチドの構造, 抽出分離方法, 経口的な利用方法に関する日本国/特許第3877530号 (出願日, 1999年9月28日) 及び日本国/特許第4156038号 (出願日, 1998年4月1日) が見られる. しかし, 物質の同一性, 作用機序に関しては未だ解明されていないといえる.

4) AMP 活性化タンパク質リン酸化酵素

2004年, 米国のヌトリグアードリサーチの McCarty¹⁹⁾はニガウリの中には AMP 活性化タンパク質リン酸化酵素 (AMP-activated protein kinase, AMPK) を活性化するのが含まれているかも知れないという仮説を発表した. これはこれまでに解明の進んでいた糖尿病の治療薬メトホルミンの作用機序とニガウリの効果に類似性がみられるからであった. 即ち, メトホルミンは AMPK を活性化させる効果があり, そのため糖輸送体 (glucose transporter type 4, GLUT4) が増加して血糖値の低下をおこす. インスリン耐性マウスにニガウリを投与すると骨格筋の形質膜 GLUT4 が増加するなどの作用が認められている. メトホルミンは欧米においては糖尿病の第一選択薬であるが, 日本では低頻度ではあるが, 致死率の高い副作用である乳酸アシドーシスを恐れてあまり使用されてこなかった. 最近では作用機序も明らかとなってきたので, 副作用の起こりやすい患者を除き使用頻度は上昇している.

インスリンは骨格筋細胞や脂肪細胞におけるブドウ糖の取り込みを促進することはよく知られているが, その際, インスリンはこれらの細胞質内のプールの中に存在している GLUT4 に刺激を加え, 細胞膜の上まで急激に移動 (トランスロケーション) させ, ブドウ糖の取り込みを促進するということが解かってきた. このように GLUT4 はブドウ糖代謝にとって非常に重要で, GLUT4 のトランスロケーションには AMPK が必要である. 運動トレーニングをすると AMPK が活性化され, GLUT4 の発現量が増加して筋肉におけるブドウ糖の取り込みを促進して, 糖尿病を改善すると考えられている.

その他, ニガウリ成分として注目されるものとして

下記のものが有る。

5) ククルビタン型トリテルペン化合物

2006年，京都薬科大学のNakamuraら²⁰⁾はスリランカ産ニガウリ (kariwila) 乾燥品のメタノール抽出物からククルビタン型トリテルペン (cucurbitane triterpenoids) として Karavilagenin 及び Karaviloside と呼ばれる一群の化合物を新規に構造決定している。Kariwila からのアルコール抽出物には血糖値低減効果が知られていることから，これらは薬理的に有効である可能性がある。

2006年，徳島文理大学の Harinantenaina ら²¹⁾はニガウリ乾燥品のメタノール抽出物から精製された 5β , 19-epoxy- 3β , 25-dihydroxycucurbita-6, 23(E)-diene 及び 3β , 7β , 25-trihydroxy cucurbita-5, 23(E)-diene-19-al などのククルビタン型トリテルペン化合物投与によるアロキサン誘発糖尿病モデルマウスの血糖値低減効果を確認しており，これらの有効性と AMPK との関連について解明が待たれるところである (図3)。

ニガウリから抽出されたククルビタン型トリテルペン化合物が筋肉細胞や脂肪細胞へのグルコース取り込みを刺激し，GLUT4 のトランスロケーションを促進し，かつ，AMPK の活性を増大させるため，糖尿病や肥満の治療への利用が可能であるとして，日本国出願

特許/特開2007-145782 (出願日，2005年11月30日)，同/特表2011-510934 (出願日，2009年1月14日) が出願されている。後者は中国科学院上海薬物研究所のグループが出願したもので，2008年に同グループの Tan ら²²⁾はニガウリのククルビタングリコシド，モモルダイコシド (momordicoside) -Q, -R, -S, -T, 先述の Karaviloside XI などのククルビタン型トリテルペン類とそれらのアグリコンが GLUT4 のトランスロケーション促進，AMPK の活性化を介して最終的に糖尿病や肥満の改善に寄与すると報告している。

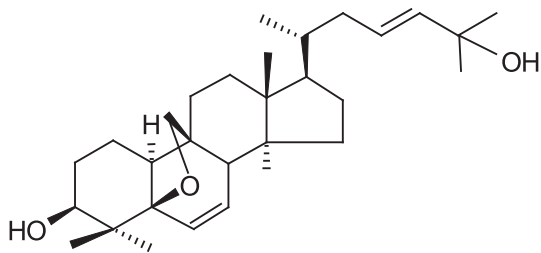
2010年，韓国の Nhiem ら²³⁾の研究グループはニガウリ乾燥品のメタノール抽出物から精製したククルビタン型トリテルペン類の配糖体の中には α -グルコシダーゼ阻害活性を示すものがあることを報告しており，糖尿病治療への利用の可能性に言及している。

6) MAP30

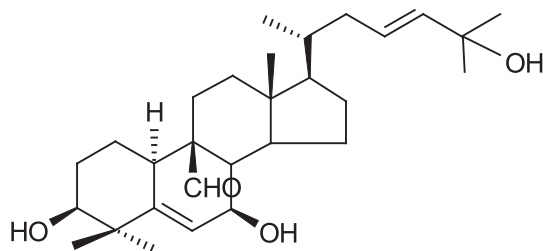
1995年，ニューヨーク大学医学部の Lee-Huang ら²⁴⁾はニガウリより抽出精製されたタンパクに抗ウイルス (抗 HIV) 作用及び抗腫瘍作用がみられることを報告している。彼らは MAP30 (抗ウイルス作用の項目参照) に対応する遺伝子配列も特定しており，そのクローン体も同様の抗ウイルス作用及び抗腫瘍作用を有しており，ヒト正常細胞に対する毒性は僅少である，と述べている。

糖尿病とフリーラジカル

糖尿病患者が酸化ストレスを受けやすいことは，患者血漿中の過酸化脂質値が高いことや，核酸の酸化障害の指標である 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG) も増加していることなどで，かなり明らかとなっている^{25,26)}。2001年に，トルコのイスタンブール大学医学部内科教室の Palanduz ら²⁷⁾は30人の2型糖尿病患者について血漿の酸化物質と抗酸化物質の検査結果を報告しているが，糖尿病患者では正常者に比べ，過酸化脂質のほか低密度リポタンパク (low density lipoprotein, LDL) とコレステロールが高値であった。これらはともに動脈硬化症と関係深い物質である。また，糖尿病患者血漿のスーパーオキシドジスムターゼ (酸素分子の1電子還元物であるスーパーオキシドラジカルを消去する酵素で，SOD と略して呼ばれている) 活性が高いなど，血漿の酸化系と抗酸化系のバランスの破綻を示唆するような知見を認めている。



5β , 19-epoxy- 3β , 25-dihydroxycucurbita-6, 23(E)-diene



3β , 7β , 25-trihydroxycucurbita-5, 23(E)-diene-19-al

図3 ククルビタン型トリテルペンの化学構造

糖尿病発症におけるフリーラジカルの関与については、実験動物については多数の報告がみられる。例えば、アロキサンやストレプトゾトシンは膵臓で活性酸素を発生させることにより、インスリンを生成している β 細胞に傷害を与え、糖尿病を発症させる。また、逆にアロキサンやストレプトゾトシンは抗酸化剤であるSODやビタミンEにより作用が減弱することも知られている。

1991年、インド薬科大学のRao²⁸⁾はスーパーオキシドラジカルとヒドロキシルラジカルがニガウリの水抽出物によって消去されることを、分光分析法（間接的ラジカル測定法）で観察している。

1997年、筆者ら²⁹⁾はカリフォルニア大学バークレイ校で、フリーラジカルを直接測定できる電子スピン共鳴装置（ESR）を用いて研究を行っていたが、糖尿病治療薬のグリクラザイドはスーパーオキシドラジカル、ヒドロキシルラジカル及び一酸化窒素ラジカルを消去することを見だし、グリクラザイドは血糖を低下させるばかりでなく、糖尿病の合併症を起こす原因となる脂質やタンパク質の変性を起こすフリーラジカル反応を抑制することを報告した。その後、未発表データではあるが、ニガウリ水抽出物のフリーラジカルに対する効果をESRを用いて調べた結果、ニガウリ水抽出物はスーパーオキシドラジカル（消去活性6.6 SOD unit eq./mg）とヒドロキシルラジカル（消去活性5.2 EPC-K1 eq./mg）を顕著に消去することを観察した。（注：EPC-K1はビタミンCとビタミンEの複合体で、親水基と親油基を有する両親媒性分子であり、筆者ら³⁰⁾はESRによるヒドロキシルラジカル消去活性測定において再現性の高い優れた標準物質となることを報告している。）

同様に、2010年、インド、Lucknow大学のTripathi and Chandra³¹⁾はアロキサン誘発糖尿病ラットにニガウリの水抽出物を投与した時、空腹時血糖値が正常ラットの値に戻るだけでなく、糖尿病によって引き起こされた酸化ストレスマーカーの一つであるTBARS値（thiobarbituric acid reactive substance, TBARS）を低減することを報告している。

未発表データであるが、筆者らは図1に示したニガウリの未成熟果、成熟果、過成熟果の乾燥粉末品のDPPH（1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl）ラジカル消去活性を測定したところ、高い順に未成熟果、成熟果、過成熟果であった。また、同時にビタミンC含量を測

定したところ、多い順に未成熟果、成熟果、過成熟果であった。これらのことから、フリーラジカル消去にはニガウリ未成熟果の方が有効である可能性がある。

ニガウリはフリーラジカル消去剤である。そのため、ニガウリはインスリン抵抗性の改善を介して血糖値を下げるだけでなく、糖尿病に併発する色々な合併症の原因となるフリーラジカル傷害を、例えばスーパーオキサイドアニオンの消去などにより予防軽減すると推測される（図4）。

ニガウリによる糖尿病患者治験報告

Rivera¹⁾の最初の報告（1941年）にも記されているように、ニガウリはかなり以前から、民間薬あるいは伝承薬として糖尿病の治療に使用されていたが、その後、幾つかのニガウリによる糖尿病患者治験例が報告されている。

前述のごとく、1977年、インドSMS医科大学病院のBaldwaら¹⁸⁾はニガウリからポリペプチド-Pを分離して、それについての臨床試験を行なっている。1型糖尿病患者5例、2型糖尿病患者15例のうち、10例の糖尿病患者にニガウリ成分を皮下注射し、5例の糖尿病患者と5例の健常者に対照としてプラシーボを皮下注射した。その結果、ニガウリ成分の投与を受けた糖尿病患者の血糖値の低下は早くも30分後に現われ（投与前の平均血糖値295mg/dlから21.5%低下）、最大の低下は4時間後に現われ（49.2%低下）、12時間後も持続していた（28%低下）。この報告は、その後の臨床的研究に対してかなり重要なデータを提供したが、1型と2型の糖尿病を一緒に取り扱ったり、対照の取り方や、統計分析がされていないことなどの問題点が指摘されている。

1979年、英国、ノチングム大学薬理学教室のAslam and Stockley³³⁾は、パキスタンから移住してきた40歳の女性に関する興味深い症例をLancet誌に報告している。その女性は糖尿病の治療薬クロルプロパミドを内服していたが、カレーを食した後は、尿糖がほとんどなくなり、それまで内服していたクロルプロパミドの投与量を減量することができた。この女性の作っているカレーにはニガウリやニンニクなどが入っているが、この報告者らは特にニガウリを重要視しており、この症例ではクロルプロパミドと、ニガウリなどを含んだカレーが一緒に作用して、血糖降下に良い結果をもたらしたと考えた。

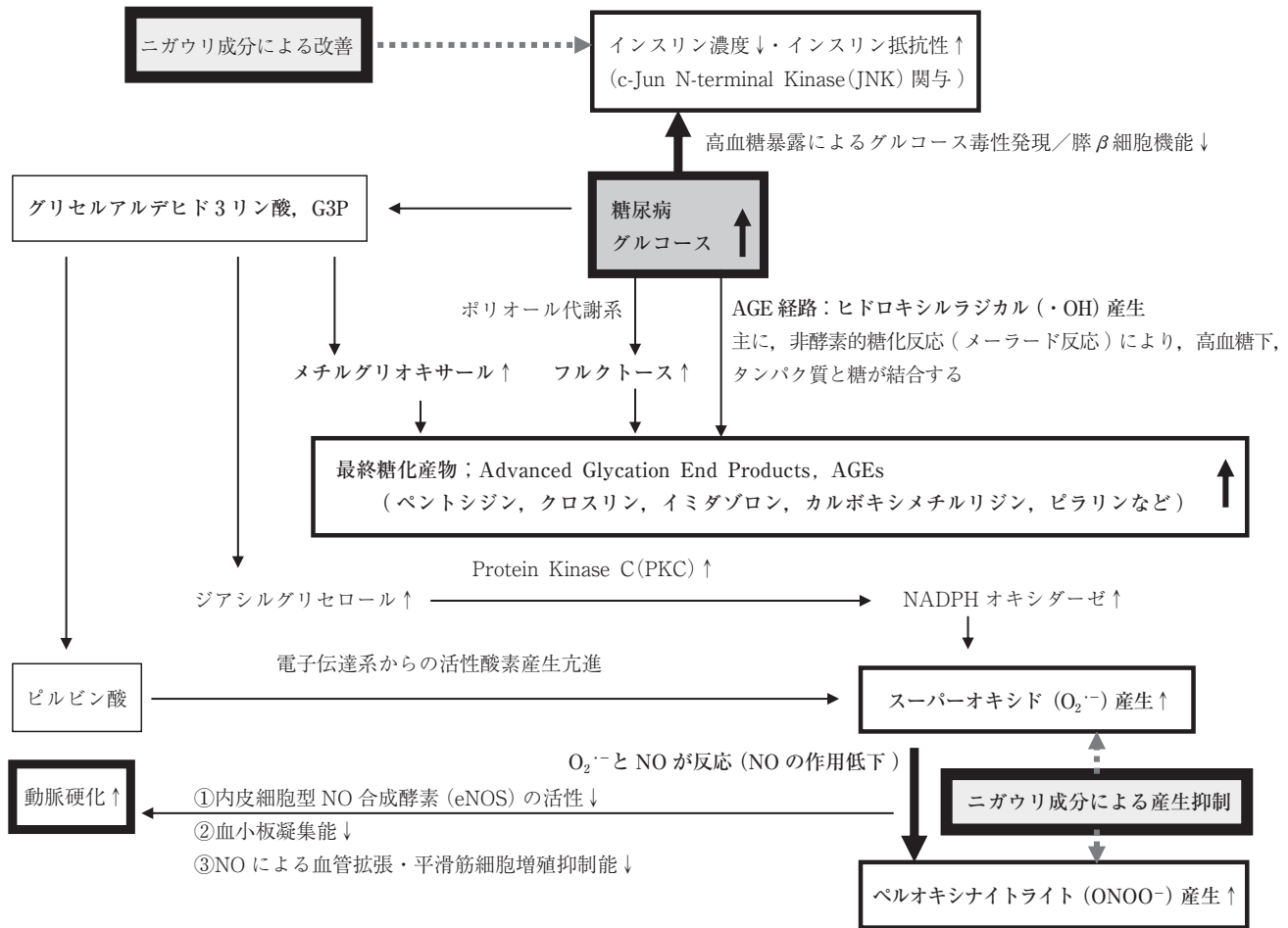


図4 糖尿病による酸化ストレスの亢進とニガウリ成分による抑制（文献32を参照）

1981年、英国の Leatherdale ら³⁴⁾は、非インスリン依存（2型）糖尿病患者9例について症例研究を行っている。そのうち8例は糖尿病治療薬を併用している。これらの患者に50gのブドウ糖を経口的に与える負荷試験で、同時に50mlのニガウリ水抽出物（180～220gの生実に相当）を飲ませた患者では検査値の改善を認めた。また、毎日0.23kgのフライにしたニガウリを8～11週間食べても同様な改善がみられた。この場合は糖尿病の基準として糖結合同型ヘモグロビン（HbA1c）も調べて、その改善を認めているが、ブドウ糖負荷試験の値から見るとフライにしたものでは改善効果は少なく、そのままジュースにして飲む方がはるかに有効であった。彼らはラットについても、ブドウ糖を強制投与して同様な実験を行い、その効果を確認している。彼らはその際、血清のインスリン濃度を測定しているが、ニガウリの効果はインスリンとは関係ないと述べている。

1982年、パキスタンのファイサラバド農科大学の Akhtar³⁵⁾は壮年期に発症した合併症のない糖尿病患者8例にニガウリ乾燥粉末をミルクに入れて朝夕2回7日間飲ませた後、ブドウ糖負荷試験を行っている。その際、食事の炭水化物の制限はしておらず、薬も飲ませていないが、被験者全員ともかなりの改善がみられ、副作用もなかったと報告している。

1986年、スリランカのコロンボ大学医学部の Welihida ら⁶⁾は、壮年期に発症した糖尿病で、糖尿病の薬を使用していない18例の患者について50gのブドウ糖負荷試験を行い、ニガウリの有効性を調べた結果、13例（72%）には明らかに改善が認められたが、5例（28%）には有意な改善は認められなかったと報告している。この有効性の判定は、それぞれの被験者にニガウリのテストをする前日に、ニガウリの代わりに水のみを与えて、これをコントロールとして行っているが、これらの被験者について、インスリン依存性かど

うか、検査前や当日の食事状況などの詳細な記載がないので、どのようなタイプの糖尿病に有効であったのかを判断することができない。

1993年、インド、B.J.医科大学の Srivastava ら³⁶⁾はニガウリの熱水抽出物を重症例を含む7例の糖尿病患者に飲ませ、2、3、4及び7週間後に血糖を測定したところ、治験終了時までには全例に著明な改善が認められ、すべてが正常範囲内の血糖値に回復した。また、糖尿テストをすると全例とも陰性になっていた。彼らはニガウリの乾燥粉末についてもテストをしているが、この場合にも数値的には血糖降下作用が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。彼らは糖尿病の基準としてHbA1cも調べているが、ニガウリを投与するとHbA1cの割合も減少すると報告している。彼らは同時に、アロキサン誘発糖尿病ラットについてもニガウリの効果を観察しているが、その際糖尿病の重大な合併症である白内障の発生を遅らせるという重要な報告もしている。

これまで紹介してきたように、これまでの多くの報告はいずれもニガウリの血糖降下作用を認めたものである。しかし、Leung ら³⁷⁾はその他の治験報告³⁸⁻⁴¹⁾に関しても紹介しているが、いずれも少数例による治験報告であり、統計処理にも耐える十分な計画的治験が望まれている現況である。少なくとも1ヶ月以上投与して、HbA1cの値を測定し、ニガウリ水抽出物が一過性だけでなく、長期にわたって持続的に血糖値を正常化に向けて作用することを証明することが重要である。

実際、我が国の最先端の医学的基準から見ると、いずれの治験報告に関しても研究計画、検査方法、記載事項あるいは統計分析などに不備な点があり、今後さらに糖尿病患者に投与するニガウリ製品の製造方法、投与量、また毒性や副作用の検討を含めて、厳格にコントロールされた治験研究が必要と考えられる。

ニガウリの糖尿病以外の疾患に対する効果の可能性

ニガウリの糖尿病以外の疾患に対する作用も次第に明らかにされつつあるが、いずれも試験管中あるいは動物実験のレベルの報告である。それらの内注目されているのは脂質代謝改善作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用である。

1. 脂質代謝改善作用

2005年、ハワイ大学の Pratiha ら⁴²⁾は糖尿病ラットにおいてはニガウリの水抽出物が中性脂肪低減及び

VLDL (very low density lipoprotein) を減少させることに関連して、ニガウリの水抽出物が HepG2 細胞 (ヒト肝癌由来細胞株) においてトリグリセリド輸送タンパク質の遺伝子発現並びに ApoB (apolipoprotein B) 分泌を阻害している可能性に言及している。

更に、2008年、ルイジアナ州立大学の Yin ら⁴³⁾は糖尿病ラットにニガウリの水抽出物を投与した時、血清中のコレステロール、トリグリセリド含量だけでなく、LDL-コレステロール、尿素、クレアチニン等の含量、ALT (alanine transaminase)、AST (aspartate transaminase) 等が減少し、HDL-コレステロールが増加することから、ニガウリ抽出物は脂質代謝異常を改善し、肝臓や腎臓の機能を正常化する作用がある、と述べている。これらの知見は前述の「糖尿病とフリーラジカル」の項目で述べたこととも一致する。

これらのことから、ニガウリの水抽出物は糖尿病患者において増大した酸化ストレスの抑制を介して、生体内恒常性の回復維持を促すことにより最終的に糖代謝、脂質代謝の正常化に寄与している可能性が考えられる。

2. 抗ウイルス作用

1982年、イタリアのボロニア大学の Foa-Tomasi ら⁴⁴⁾はニガウリ成分がヘルペスウイルス (HSV-1) の生育を抑制することを見いだした。また、米国のニューヨーク大学の Lee-Hung ら²⁴⁾は、ニガウリの種子と果実から抗エイズウイルス (ヒト免疫不全ウイルス: HIV) 作用のある特異なタンパク質を純粋に分離し、MAP30 と名付けた。その名の由来は、ニガウリ (学名: *Momordica charantia*) の M、抗 HIV (Anti-HIV) の A、タンパク質 (Protein) の P、及びその大きさ (分子量) 30kDa の 30 をつなぎ合わせたものである。MAP30 のエイズウイルスの感染や増殖を抑制する作用は培養細胞を用いて試験管内で研究が行われている⁴⁵⁾。また、2001年、タイ国マヒドール大学薬学部の Jiratchariyakul ら⁴⁶⁾はニガウリの種子と果実から、抗 HIV 作用のある分子量 28.9kDa のタンパク質 MRK29 を分離同定している。

2009年、インドの Puri ら⁴⁷⁾は MAP30 とリボソーム不活性化タンパク質 (ribosome inactivating proteins, RIPs) の関連を示唆する論文の中で、ニガウリ抽出物の抗 HIV 活性にも関わらず正常細胞に対して毒性を示さないことを示している。チャランチン (ペプチド) の有効性を裏付ける研究の一つと位置付けられる。

2009年，中国科学院のChenら⁴⁸⁾はニガウリの蔓や葉から14種類のククルビタン型トリテルペンを抽出精製し，これらの化合物の抗 HIV 活性を報告している。

今後，ニガウリ抽出物の抗ウイルス作用に関与する有効成分の特定，遺伝子レベルでの作用機序解明が望まれる。

3. 抗腫瘍作用

Lee-Huangら^{24,45)}はMAP30は試験管内実験で抗腫瘍作用を有することを観察した。また，マウスの乳癌の増殖を抑制することも知られている⁴⁹⁾。その作用は，MAP30が乳癌などの増殖に関係しているある種の成長因子受容体の発現を抑制するためと考えられる。Nerurkar and Ray⁵⁰⁾はニガウリ水抽出物が癌細胞にのみ特異的に作用しアポトーシスを誘導するが，正常細胞には影響しない，と述べている。

また，Pitchakarnら⁵¹⁾はニガウリ葉の水抽出物を用いてラット前立腺癌細胞を用いた試験管内実験及びマウスを用いた動物実験を行い，本抽出物が癌の転移を抑制することを報告している。

更に，日本大学の赤澤らはニガウリ葉部⁵²⁾及び果実⁵³⁾由来のククルビタン型トリテルペ配糖体の発癌予防効果を報告しており，関連分野の進展が待たれる。

ニガウリの健康と疾患に対する作用に関して，他にも多数の研究報告がなされているが，実際に臨床レベルで研究が行われているのは糖尿病に関してのみである。抗肥満作用，脂質代謝改善作用，抗ウイルス作用，抗腫瘍作用を始めとした広範な薬理作用に関しては今後の更なる研究の発展が望まれる。

副作用

Baschら⁵⁴⁾も指摘しているように，多数例を用いての安全性に関する調査報告はまだ見られないが，これまでに報告されているものには下記のような副作用が知られている。

1. アレルギー

色々な食品によるアレルギーが知られており，最近ではスーパーマーケットの食品売り場でも特異体質の人のために，この製品の材料に卵，牛乳，海老，貝類，そば粉などアレルギーを起こす原因になりそうな原料が使用されていることの表示が義務付けられている。ニガウリについては特に調査が行われてはいないが，一般論として，キュウリ，スイカ，メロンなどに対してアレルギーや過敏症の人は，これらと同じ仲間のニ

ガウリの摂取は避ける方が良いと考えられる。

ニガウリは何百年も前から食用に供されてきた食経験豊かなものなので，副食品として，特に常識を超える量を摂取しない限り安全性については問題ないと考えられる。しかし，ニガウリの特定の成分を抽出して，比較的大量を長期に投与するような場合には慎重に行なう必要がある。子供にニガウリ茶（これも水抽出物と見做すことが出来る）を与えたら低血糖性昏睡とけいれんを起こしたという報告^{55,56)}があるので，子供への投与量には特に留意する必要がある。

2. 妊娠中絶

Baldwaら¹⁸⁾は前述のごとくニガウリからインスリン様の物質を分離して糖尿病患者の治療を行ったが，その報告のなかで，ニガウリの水抽出物の成分には妊娠しているウサギの子宮出血を起こすものがある，と述べている。また，ニガウリの成分には実験動物の妊娠中絶をおこすジオステゲニン，あるいは特異なタンパク質が含まれているので，妊婦は平素の副食にする程度のニガウリは別として，抽出物や濃縮精製品の摂取はしない方が安全である。

3. 消化器系

ニガウリの種子と周皮には赤血球凝集素レクチンがあり，腸壁でタンパク質合成を阻害する可能性が想定される。これとは直接関係しないが，中国原産の製品の説明書のなかに服用時の注意事項として，身体虚弱者は時に軽微な腹痛を生じ，軟便となるが，一般に3～5日間続き，終了すると書かれている例がある。

4. 生殖系

マウスにニガウリの水抽出物を毎日与えると，生殖力が激減すると言う報告⁵⁷⁾，あるいはイヌにニガウリの水抽出物を60日間与えたら精子形成が阻害されたという報告⁵⁸⁾がある。他方，ニガウリの抗腫瘍増殖及び抗ウイルス成分であるMAP30に関する試験管内実験⁵⁹⁾では，ヒトの精子の運動性には影響は認められていない。

5. 肝臓

ニガウリ果実の水抽出物及びニガウリ種子の水抽出物を投与した動物で，肝機能の指標である γ -GTP (γ -glutamyl transferase) とALP (alkaline phosphatase) が血液中に非常に増加した，という報告⁶⁰⁾がある。臨床医からの報告はまだ無いが，先に述べたように，ニガウリの水抽出製品を代替医療として使用する場合は必ず主治医と相談し，定期的に血液臨

床検査を行いながら治療を続けることが必要である。これはニガウリに限ったことではなく、あらゆる治療薬及び代替医療についても言える基本的なことである。

6. 神経系

ニガウリの種子を食べた後、頭痛がおこったという報告⁶¹⁾がある。ニガウリの種子には糖尿病に関係する以外の色々の生理活性物質が分離されているので、種子のみを大量に摂取すると障害が起こる可能性がある。

おわりに

ニガウリが実験動物だけでなく糖尿病患者の血糖値を降下させることを述べた。しかし、そのヒトへの適応についてはまだ問題点が多い。2型糖尿病患者に用いた場合でも、すべての患者に有効という訳でなく、効果の認められない例もあるからである。糖尿病の発症には遺伝的な負荷ばかりではなく、環境からの多くの未知の因子がからんでいることを考慮すれば当然の結果と思われる。

ニガウリは伝統的な食品として多くの国々で愛用されており、特に副作用の少ないことは注目に値する。糖尿病及び血糖値が高い傾向にある人には摂取をお勧めしたい。糖尿病患者の数は、日本だけでなく世界的に年々増加の傾向にあるので、ニガウリを正しく応用することによって糖尿病のコントロールのみならず、健康保持と疾患の予防に貢献することを期待している。

謝 辞

本稿を作成するに当たり、終始御懇切な御助言、御指導を頂きました岡山大学名誉教授、岡田茂先生、及びESRによるニガウリ水抽出物のフリーラジカル消去作用測定を担当して戴いた増水章季博士（元日本電子株式会社）に心から御礼申し上げます。

文 献

- 1) Rivera G : Preliminary chemical and pharmacological studies on "cundeamor", *Momordica charantia* L. (Part I). *Amer J Pharm* (1941) 113, 281-197.
- 2) Rivera G : Preliminary chemical and pharmacological studies on "cundeamor", *Momordica charantia* L. (Part II). *Amer J Pharm* (1942) 114, 72-87.
- 3) Sharma VN, Sogani RK, Arora RB : Some observations on hypoglycaemic activity of *Momordica charantia*. *Indian J Med Res* (1960) 48, 471-477.
- 4) Akhtar MS, Athar MA, Yaqub M : Effect of *Momordica charantia* on blood glucose level of normal and alloxan-diabetic rabbits. *Planta Med* (1981) 42, 205-212.
- 5) Karunanayake EH, Welihinda J, Sirimanne SR, Sinnadorai

G : Oral hypoglycaemic activity of some medicinal plants of Sri Lanka. *J Ethnopharmacol* (1984) 11, 223-231.

- 6) Welihinda J, Karunanayake EH, Sheriff MHR, Jayasinghe KSA : Effect of *Momordica charantia* on the glucose tolerance in maturity onset diabetes. *J Ethnopharmacol* (1986) 17, 277-282.
- 7) Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R : Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacol* (2000) 73, 71-79.
- 8) Shibib BA, Khan LA, Rahman R : Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats : depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1, 6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem J* (1993) 292, 267-270.
- 9) Ng TB, Wong CM, Li WW, Yeng HW : Insulin-like molecules in *Momordica charantia* seeds. *J Ethnopharmacol* (1986) 15, 107-117.
- 10) Ng TB, Wong CM, Li WW, Yeng HW : Acid-ethanol extractable compounds from fruits and seeds of the bitter gourd *Momordica charantia* : effects on lipid metabolism in isolated rat adipocytes. *Am J Clin Med* (1987) 15, 31-42.
- 11) Roffey BW, Atwal AS, Johns T, Kubow S : Water extracts from *Momordica charantia* increase glucose uptake and adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *J Ethnopharmacol* (2007) 112, 77-84.
- 12) Lotlikar MM, Rao MRR : Note on hypoglycaemic principle isolated from the fruits of *Momordica charantia*. *J Univ Bombay* (1960) 29, 223-224.
- 13) Lotlikar MM, Rao MRR : Pharmacology of a hypoglycaemic principle isolated from the fruits of *Momordica charantia* Linn. *Indian J Pharm* (1966) 28, 129-133.
- 14) Sucrow W : Constituents of *Momordica charantia* L., I, δ -5, 25-stigmastadien-3 β -ol and its β -D-glucoside. *Chem Ber* (1966) 99, 2765-2777.
- 15) Sucrow W : Constituents of *Momordica charantia* L., II, Two new delta-7-sterols from *Momordica charantia*. *Chem Ber* (1966) 99, 3559-3567.
- 16) Parkash A, Ng TB, Tso WW : Purification and characterization of charantin, a napin-like ribosome-inactivating peptide from bitter gourd (*Momordica charantia*) seeds. *J Pept Res* (2002) 59, 197-202.
- 17) Khanna P, Jain SC, Panagariya A, Dixit VP : Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source. *J Natural Products* (1981) 44, 648-655.
- 18) Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A, Goyal RK : Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an insulin-like compound obtained from plant source. *Upsala J Med Sci* (1977) 82, 39-41.
- 19) McCarty MF : Does bitter melon contain an activator of AMP-activated kinase ? *Med Hypotheses* (2004) 63, 340-

- 343.
- 20) Nakamura S, Murakami T, Nakamura J, Kobayashi H, Matsuda H, Yoshikawa M: Structures of new cucurbitane-type triterpenes and glycosides, karavilagenins and karavilosides, from the dried fruit of *Momordica charantia* L. in Sri Lanka. Chem Pharm Bull (2006) 54, 1545-1550.
- 21) Harinantenaina L, Tanaka M, Takaoka S, Oda M, Mogami O, Uchida M, Asakawa Y: *Momordica charantia* constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds. Chem Pharm Bull (2006), 54, 1017-1021.
- 22) Tan MJ, Ye JM, Turner N, Hohnen-Behrens C, Ke CQ, Tang CP, Chen T, Weiss HC, Gesing ER, Rowland A, James DE, Ye Y: Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. Chem Biol (2008) 15, 263-273.
- 23) Nhiem NX, Kiem PV, Minh CV, Ban NK, Cuong NX, Tung NH, Ha LM, Ha DT, Tai BH, Quang TH, Ngoc TM, Kwon YI, Jang FD, Kim YH: α -Glucosidase inhibition properties of Cucurbitane-type triterpene glycosides from the fruits of *Momordica charantia*. Chem Pharm Bull (2010) 58, 720-724.
- 24) Lee-Huang S, Huang PL, Huang PL, Bourinbalar AS, Chen HC, Kung HF: Inhibition of integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31. Proc Natl Acad Sci U S A (1995) 92, 8818-8822.
- 25) Piconi L, Quagliario L, Ceriello A: Oxidative stress in diabetes. Clin Chem Lab Med (2003) 41, 1144-1149.
- 26) Tabak O, Gelisgen R, Erman H, Erdenen F, Muderrisoglu C, Aral H, Uzun H: Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. Clin Invest Med (2011) 34, E163-171.
- 27) Palanduz S, Ademoglu E, Gokkusu C, Tamer S: Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. Res Commun Mol Pathol Pharmacol (2001) 109, 309-318.
- 28) Rao SMNA: Oxygen free radical scavenging activity of the juice of *Momordica charantia* fruits. Fitoterapia (1991) 62, 344-346.
- 29) Noda Y, Mori A, Packer L: Gliclazide scavenges hydroxyl, superoxide and nitric oxide radicals: An ESR study. Res Commun Mol Pathol Pharmacol (1997) 96, 115-124.
- 30) Noda Y, Anzai K, Mori A, Kohno M, Shinmei M, Packer L: Hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activities of natural source antioxidants using the computerized JES-FR30 ESR spectrometer system. Biochem Mol Biol Inter (1997) 42, 35-44.
- 31) Tripathi UN, Chandra D: Anti-hyperglycemic and anti-oxidative effect of aqueous extract of *Momordica charantia* pulp and *Trigonella foenum graecum* seed in alloxan-induced rats. Indian J Biochem Biophys (2010) 47, 227-233.
- 32) 江口裕伸, 藤原範子, 大河原知水, 鈴木敬一郎, 谷口直之: 酸化ストレスと健康. 生体試料分析 (2009) 32, 247-256.
- 33) Aslam M, Stockley IH: Interaction between curry ingredient (karela) and drug (chlorpropamide). Lancet (1979) 313, 607.
- 34) Leatherdale BA, Panesar RK, Singh G, Atkins TW, Bailey CJ, Bignell AH: Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). Br Med J (1981) 282, 1823-1824.
- 35) Akhtar MS: Trial of *Momordica charantia* Linn (karela) powder in patients with maturity-onset diabetes. J Pak Med Assoc (1982), 106-107.
- 36) Srivastava Y, Venkatakrishna-Bhatt H, Verma Y, Venkaiah K, Raval BH: Antidiabetic and adaptogenic properties of *Momordica charantia* extract: An experimental and clinical evaluation. Phytother Res (1993) 7, 285-289.
- 37) Leung L, Birtwhistle R, Kotecha J, Hannah S, Cuthbertson S: Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review. Br J Nutr (2009) 102, 1703-1708.
- 38) Ahmad N, Hassan MR, Halder H, Bennor KS: Effect of *Momordica charantia* (Karolla) extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients. Bangladesh Med Res Counc Bull (1999) 25, 11-13.
- 39) John AJ, Cherian R, Subhash HS, Cherian AM: Evaluation of the efficacy of bitter gourd (*Momordica charantia*) as an oral hypoglycemic agent - a randomized controlled clinical trial. Indian J Physiol Pharmacol (2003) 47, 363-365.
- 40) Tongia A, Tongia SK, Dave M: Phytochemical Determination and extraction of *Momordica charantia* fruit and its hypoglycemic potentiation of oral hypoglycemic drugs in diabetes mellitus(NIDDM). Indian J Physiol Pharmacol (2004) 48, 241-244.
- 41) Dans AM, Villarruz MV, Jimeno CA, Javelosa MA, Chua J, Bautista R: The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies. J Clin Epidemiol (2007) 60, 554-559.
- 42) Pratibha V Nerurkar, Pearson L, Efirid JT, Adeli K, Theriault AG, Nerurkar VR: Microsomal triglyceride transfer protein gene expression and ApoB secretion are inhibited by bitter melon in HepG2 cells. J Nutr (2005) 135, 702-706.
- 43) Yin J, Zhang H, Ye J: Traditional Chinese Medicine in Treatment of metabolic syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets (2008) 8, 99-111.
- 44) Foa-Tomasi L, Campadelli-Fiume G, Barbieri L, Stirpe

- F : Effect of ribosome-inactivating proteins on virus-infected cells. Inhibition of virus multiplication and protein synthesis. Arch Virol (1982) 71, 323-332.
- 45) Bourinbaiar AS, Lee-Huang S : Potentiation of anti-HIV activity of anti-inflammatory drugs, dexamethasone and indomethacin, by MAP30, the antiviral agent from bitter melon. Biochem Biophys Res Commun (1995) 208, 779-785.
 - 46) Jiratchariyakul W, Wiwat C, Vongsakul M, Somanabandhu A, Leelamanit W, Fujii I, Suwannaroj N, Ebizuka Y : HIV inhibitor from Thai bitter melon. Plant Med (2001) 67, 350-353.
 - 47) Puri M, Kaur I, Kanwar RK, Gupta RC, Chauhan A, Kanwar JR : Ribosome inactivating proteins (RIPs) from *Momordica charantia* for anti viral therapy. Curr Mol Med (2009) 9, 1080-1094.
 - 48) Chen JC, Liu WQ, Lu L, Qui MH, Zheng YT, Yang LM, Zhang XM, Zhou L, Li ZR : Kuguacins F-S, cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia*. Phytochemistry (2009) 70, 133-140.
 - 49) Lee-Huang S, Huang PL, Sun Y, Chen HC, Kung HF, Huang PL, Murphy WJ : Inhibition of MDA-MB-231 human breast tumor xenografts and HER2 expression by anti-tumor agents GAP-31 and MAP30. Anticancer Res (2000) 20, 653-659.
 - 50) Nerurkar P, Ray RB : Bitter melon : antagonist to cancer. Pharm Res (2010) 27, 1049-1053.
 - 51) Pitchakarn P, Ogawa K, Suzuki S, Takahashi S, Asamoto M, Chewonarin T, Limtrakul P, Shirai T : *Momordica charantia* leaf extract suppresses rat prostate cancer progression in vitro and in vivo. Cancer Sci (2010) 101, 2234-2240.
 - 52) 赤澤寛行, 秋久俊博, 肥後直樹, Yan H, 二瓶雅敏, 田畑恵市, 鈴木 孝, 木村由美子 : ニガウリ葉部由来クルルビタン型トリテルペノイドの腫瘍細胞傷害活性. 香料・テルペン及び精油化学に関する討論会講演要旨集 (2007) 51, 133-135.
 - 53) 赤澤寛行, 秋久俊博, 肥後直樹, 徳田春那, 浮谷基彦, 木村由美子, 鈴木 孝 : ニガウリ果由来クルルビタン型トリテルペン配糖体の発癌予防効果. 日本油化学会講演要旨集 (2007) 46, 202.
 - 54) Basch E, Gabardi S, Ulbricht C : Bitter melon (*Momordica charantia*) : A review of efficacy and safety. Am J Health-Syst Pharm (2003) 60, 356-359.
 - 55) Hulin A, Wavelet M, Desbordes JM : Intoxication aigue par *Momordica charantia* (sorrossi). A propos de deux cas. Sem Hop (1988) 64, 2847-2848.
 - 56) Raman A, Lau C : Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). Phytomedicine (1996) 2, 349-362.
 - 57) Stepka W, Wilson KE, Madge GE : Antifertility investigation on *Momordica*. Lloydia (1974) 37, 645.
 - 58) Dixit VP, Khanna P, Bhargava SK : Effects of *Momordica charantia* L. fruit extract on the testicular function of dog. Planta Med (1978) 34, 280-286.
 - 59) Schreiber CA, Wan L, Sun Y, Lu L, Kreg LC, Lee-Huang S : The antiviral agents, MAP30 and GAP31, are not toxic to human spermatozoa and may be useful in preventing the sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Fertil Steril (1999) 72, 686-690.
 - 60) Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Angunawala P, Karunanayake EH, Jayasinghe KS : Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. J Ethnopharmacol (1994) 44, 93-97.
 - 61) Agua CN, Mittal GC : Abortifacient effects of the roots of *Momordica angustisekala*. J Ethnopharmacol (1983) 7, 169-173.