

メトホルミン (CAS no. 1115-70-4)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	○	○	—	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

メトホルミンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、インスリン様作用、インスリンシグナル伝達への影響、糖代謝の改善を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、エストロゲン受容体発現抑制作用、ER α 発現抑制作用、ER β 発現促進作用、アンドロゲン受容体発現抑制作用、プロゲステロン受容体発現促進作用、がん細胞増殖抑制作用、アポトーシス促進作用、抗グルカゴン作用、抗インスリン作用、インスリンによるグリコーゲン合成作用の促進、インスリンのグルコース取り込み促進作用、インスリンによる GLUT4 関与のグルコース取込み促進、インスリン誘導性卵母細胞の成熟促進作用、インスリン様成長因子 1 受容体及びインスリン受容体の mRNA 発現誘導を示すこと、ヒトへの投与試験において、抗アンドロゲン様作用、インスリン感受性亢進、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Niemuth と Klaper (2015)によって、メトホルミン(CAS 1115-70-4、塩酸塩、Sigma-Aldrich) 40 μ g/L(設定濃度)に 30 日齢から 360 又は 365 日間ばく露したファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響(320 日後から 40 日間交配試験、交配雌雄については 40 日後に組織学的検査、未交配雌雄については 45 日後に組織学的検査)が検討されている。その結果として、雄体重、雄肥満度、総産卵回数、平均産卵数の低値、雄間性度スコア、雄における間性出現率の高値が認められた。なお、雌体重、雌体長、雌肥満度、雌間性度スコア、雄二次性徴スコアには影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリンシグナル伝達への影響

- Niemuth ら(2015)によって、メトホルミン(CAS 1115-70-4、塩酸塩、Sigma-Aldrich) 40 μ g/L(設定濃度、半止水式における測定濃度は 41 $\pm$ 8 μ g/L)に 28 日間ばく露した成熟ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、雄肝臓中 VTG (vitellogenin) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、雌肝臓中 VTG mRNA 相対発現量、雌雄血漿中ビテロゲニン濃度、雄血漿中テストステロン濃度、総産卵数、産卵回数、平均産卵数、雌雄肝臓中 CYP17 mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 CYP19A mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 CYP3A4 mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 CYP11A mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 3 β -HSD mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 PXR (pregnane X receptor) mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 GK (glucokinase) mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 FBPase (fructose-1,6-bisphosphatase) mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中 FASN (fatty acid synthase) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用(雄肝臓中 *VTG* (vitellogenin)mRNA 相対発現量の高値)

(2) 生殖影響

- Yan ら(2015)によって、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 100mg/kg/day を3ヶ月齢以上から8週間経口投与した雄 SD ラットへの影響(高脂肪餌飼育し 12 時間絶食後に試験)が検討されている。その結果として、体重、増加体重、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、血中グルコース濃度、血清中インスリン濃度、血清中レプチン濃度、血清中エストラジオール濃度、精巣中アポトーシス細胞率の低値、精巣絶対・相対重量、精巣中精原細胞数、精巣中ライディッヒ細胞数、精巣中セルトリ細胞数、精巣上体中精子濃度、生存精子率、運動精子率、正常形態精子率、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：糖代謝の改善

なお、本試験結果の解釈にあたっては、疾病モデル動物への症状改善効果を報告した論文である点に注意を要すると判断された。

- Hu ら(2017)によって、メトホルミン(Bristol-Myers) 500mg/kg/day を8週間経口投与した雄 Wistar ラット(9週齢から試験期間中を通して高脂肪餌投与、5週間後に一晩絶食後ストレプトゾトシンを腹腔内投与して2型糖尿病を発症)への影響が検討されている。その結果として、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、体重、血漿中グルコース濃度(絶食後)、血漿中インスリン濃度(絶食後)には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(Bristol-Myers) 500mg/kg/day を8週間経口投与した雄 Wistar ラット(健常)への影響が検討されている。その結果として、体重、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、HOMA-IR、血漿中グルコース濃度(絶食後)、血漿中インスリン濃度(絶食後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、疾病モデル動物への症状改善効果を報告した論文である点に注意を要すると判断された。また、健常動物を用いた試験においては体重の低値が認められている点に注意を要すると判断された。

- Brill と Moenter (2009)によって、メトホルミン(Sigma) 500mg/kg/day (飲水中濃度 2.5mg/mL に相当)を21日齢から35~38日齢まで経口投与した雌 C57B16/J マウス(離乳後高脂肪餌で飼育)への影響が検討されている。その結果として、膣開口率(27日齢)、血清中インスリン濃度(27日齢)の低値、膣開口日の遅延が認められた。なお、体重(膣開口日)、血清中遊離脂肪酸濃度(35~38日齢)、血清中インスリン濃度(35~38日齢)には影響は認められなかった。なお、メトホルミン(Sigma) 500mg/kg/day (飲水中濃度 2.5mg/mL に相当)を21日齢から35~38日齢まで経口投与した雌 C57B16/J マウス(離乳後普通餌で飼育)への影響が検討されているが、体重(膣開口日)、膣開口率(27日齢)、膣開口日、血清中インスリン濃度、血清中遊離脂肪酸濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリン様作用

なお、疾病モデル動物への症状改善効果を報告した論文である点に注意を要すると判断された。

(3) がん細胞への影響

- Xie ら(2021)によって、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1,000 μ M(=129,000 μ g/L)の濃度に 5 日間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP への影響が検討されている。その結果として、細胞生存率、AR (アンドロゲン受容体) mRNA 相対発現量、Bcl2/Bax 蛋白質相対発現量比の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1,000 μ M(=129,000 μ g/L)の濃度に 5 日間ばく露したヒト前立腺がん細胞 VCaP への影響が検討されている。その結果として、細胞生存率、AR mRNA 相対発現量、Arv7 (変異型アンドロゲン受容体) mRNA 相対発現量の低値、Bcl2/Bax 蛋白質相対発現量比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン受容体発現抑制作用、アポトーシス促進作用、がん細胞増殖抑制作用

(4) AMP 活性化プロテインキナーゼ経路でのがん細胞への影響

- Xie ら(2011)によって、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1、10、100 μ M(=129、1,290、12,900 μ g/L、細胞増殖率試験では 0.1 μ M 区も設定)の濃度に 72 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa (分化型)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=129 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率の低値(IC₅₀ 値 21.4 μ M)、プロゲステロン受容体(PR) A 蛋白質発現量、総 PR mRNA 相対発現量の高値、10 μ M(=129 μ g/L)以上の濃度区で PRB 蛋白質発現量、PRB mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1、10、100 μ M(=129、1,290、12,900 μ g/L、細胞増殖率試験では 0.1 μ M 区も設定)の濃度に 72 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 HEC-1B (中程度の分化型)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=129 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率の低値(IC₅₀ 値 18.9 μ M)、PRA 蛋白質発現量、PRB 蛋白質発現量、PRB mRNA 相対発現量、総 PR mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、これらの影響は、AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMP-activated protein kinase: AMPK) 阻害剤である Compound C 前処理によって抑制された。

想定される作用メカニズム：がん細胞増殖抑制作用、プロゲステロン受容体発現促進作用

- Saguyod ら(2020)によって、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 10、100 μ M(=1,290、12,900 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM で 24 時間前処理後)したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa (標準的グルコース濃度 5.5mM にて培養)への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,290 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率の低値、100 μ M(=12,900 μ g/L)の濃度区でサイクリン D1 (cyclin D1: CCND1) mRNA 相対発現量の低値、プロゲステロン受容体(PGR) mRNA 相対発現量、プロゲステロン受容体-B (PGR-B) mRNA 相対発現量、PGR-B/PGR mRNA 相対発現量比の高値が認められた。なお、非接着性細胞(endosphere)率には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 10、100 μ M(=1,290、12,900 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM で 24 時間前処理後)したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa (高グルコース濃度 17.5mM にて培養)への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=12,900 μ g/L)の濃度区で PGR-B/PGR mRNA 相対発現量比の低値、PGR mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、細胞増殖率、CCND1 mRNA 相対発現量、PGR-B mRNA 相対発

現量、endosphere 率には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 10、100 μ M(=1,290、12,900 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(前処理なし)したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa (標準的グルコース濃度 5.5mM にて培養)への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=12,900 μ g/L)の濃度区で endosphere 率の低値が認められた。なお、細胞増殖率、CCND1 mRNA 相対発現量、PGR mRNA 相対発現量、PGR-B mRNA 相対発現量、PGR-B/PGR mRNA 相対発現量比には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 10、100 μ M(=1,290、12,900 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(前処理なし)したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa (高グルコース濃度 17.5mM にて培養)への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,290 μ g/L)の濃度区で細胞増殖率の高値、100 μ M(=12,900 μ g/L)の濃度区で PGR-B/PGR mRNA 相対発現量比の低値が認められた。なお、CCND1 mRNA 相対発現量、PGR mRNA 相対発現量、PGR-B mRNA 相対発現量、endosphere 率には影響は認められなかった。

なお、これらの影響のうち PGR-B の発現誘導は、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase: AMPK)阻害剤である Compound C の投与で抑制、活性化剤である AICA リボヌクレオチド(5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside: AICAR)の投与で活性化された。

想定される作用メカニズム：がん細胞増殖抑制作用、プロゲステロン受容体発現促進作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、細胞増殖率の測定以外は 100 μ M 区のデータのみ提示されている点に注意を要すると判断された。

- Collins ら(2019)によって、メトホルミン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 10、50、100、200 μ M(=1,290、6,460、12,900、25,800 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 EM2 への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,290 μ g/L)以上の濃度で細胞生存率(24 時間)、エストロゲン受容体 α (ER α) mRNA 相対発現量、ER α 蛋白質相対発現量の低値、50 μ M(=6,460 μ g/L)以上の濃度区で細胞生存率(72 時間)の低値、100 μ M(=12,900 μ g/L)以上の濃度区で切断型ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ蛋白質相対発現量、AMP 活性化プロテインキナーゼ(phosphorylated AMP-activated protein kinase: p-AMPK)蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、総プロゲステロン受容体(PR) mRNA 相対発現量、PR-A mRNA 相対発現量、PR-B mRNA 相対発現量、PR-A 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(塩酸塩、Sigma-Aldrich) 10、50、100、200 μ M(=1,290、6,460、12,900、25,800 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 EM3 への影響が検討されている。その結果として、10、100、200 μ M(=1,290、12,900、25,800 μ g/L)の濃度で細胞生存率(24 時間)の低値、切断型ポリ(ADP リボース)ポリメラーゼ蛋白質相対発現量の高値(50 μ M 区データは提示なし)、100 μ M(=12,900 μ g/L)以上の濃度区で細胞生存率(72 時間)、ER α mRNA 相対発現量、ER α 蛋白質相対発現量の低値、PRA 蛋白質相対発現量、総 PR mRNA 相対発現量、PR-B mRNA 相対発現量、りん酸化 p-AMPK 蛋白質相対発現量の高値、200 μ M(=25,800 μ g/L)の濃度区で PR-A mRNA 相対発現量の高値が認められた。

なお、これらの影響の多くは、AMPK 阻害剤である Compound C 同時ばく露によって抑制された。

想定される作用メカニズム：がん細胞増殖抑制作用、エストロゲン受容体発現抑制作用、プロゲステロン受容体発現促進作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、細胞増殖率の測定以外は 50 μ M 区のデータを提示していない点に注意を要すると判断された。

- Zhang ら(2017)によって、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1,000、5,000、15,000 μ M(=129,000、646,000、1,940,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 Ishikawa(分化型)への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=129,000 μ g/L)以上の濃度区でエストロゲン受容体 α (ER α) mRNA 相対発現量の低値、エストロゲン受容体 β (ER β) mRNA 相対発現量の高値、5,000 μ M(=646,000 μ g/L)以上の濃度区で ER α 蛋白質相対発現量、細胞増殖率、細胞増殖率(エストラジオール 1 μ M 共存下)、*c-fos* (proto-oncogene の一種) mRNA 相対発現量、*c-myc* (proto-oncogene の一種) mRNA 相対発現量の低値、ER β 蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma-Aldrich) 1,000、5,000、15,000 μ M(=129,000、646,000、1,940,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮内膜がん細胞 HEC-1-A(未分化型)への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ M(=129,000 μ g/L)以上の濃度区で ER α mRNA 相対発現量の低値、ER β mRNA 相対発現量の高値、5,000 μ M(=646,000 μ g/L)以上の濃度区で ER α 蛋白質相対発現量、細胞増殖率、細胞増殖率(エストラジオール 1 μ M 共存下)、*c-fos* mRNA 相対発現量、*c-myc* mRNA 相対発現量の低値、ER β 蛋白質相対発現量の高値が認められた。

なお、これらの影響の多くは、AMPK 阻害剤である Compound C 前処理によって抑制された。

想定される作用メカニズム：がん細胞増殖抑制作用、ER α 発現抑制作用、ER β 発現促進作用

- Kim ら(2016)によって、メトホルミン(Sigma) 15,000、20,000、25,000 μ M(=1,940,000、2,580,000、3,230,000 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、15,000 μ M(=1,940,000 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率、エストロゲン受容体 α (ER α)蛋白質相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 15,000、20,000、25,000 μ M(=1,940,000、2,580,000、3,230,000 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 TR MCF-7(タモキシフェン非感受性)への影響が検討されている。その結果として、15,000 μ M(=1,940,000 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖率、ER α 蛋白質相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 100nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、ER α mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 100nM 共存下)したヒト乳がん細胞 TR MCF-7(タモキシフェン非感受性)への影響が検討されている。その結果として、ER α mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 100nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-MB-361 への影響が検討されている。その結果として、ER α mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(対象蛋白質はいずれも ER α 応答性)が検討されている。その結果として、c-Myc 蛋白質相対発現量、cyclin D1 蛋白質相対発現量、プロゲステロン受容体(PR)蛋白質相対発現量、pS2 蛋白質相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 TR MCF-7(タモキシフェン非感受性)への影響(対象蛋白質はいずれも ER α 応答性)が検討されている。その結果として、c-Myc 蛋白質相対発現量、cyclin D1 蛋白質相対発現量、PR 蛋白質相対発現量、pS2 蛋白質相対発現量の低値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 25,000 μ M(=3,230,000 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-MB-361 への影響(対象蛋白質はいずれも ER α 応答性)が検討されている。その結

果として、c-Myc 蛋白質相対発現量、cyclin D1 蛋白質相対発現量、PR 蛋白質相対発現量、pS2 蛋白質相対発現量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、これらの影響について AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMP-activated protein kinase: AMPK)を経由することが示唆されている点に注意を要すると判断された。

(5) 両生類卵母細胞への影響

- Detaille ら(1998)によって、メトホルミン(塩酸塩、LIPHA labs) 0.2、2、20、200、2,000 μ M(=25.8、258、2,580、25,800、258,000 μ g/L)の濃度に 90 分間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞(Stage III~IV)への影響が検討されている。その結果として、0.2、2、20 μ M(=25.8、258、2,580 μ g/L)の濃度区でグリコーゲンシンターゼ a 総比活性(インスリン 2 μ M 共存下)の高値、2、20 μ M(=258、2,580 μ g/L)の濃度区でグリコーゲンシンターゼ a 総比活性(インスリン 0.05 μ M 共存下)の高値が認められた。

また、メトホルミン(塩酸塩、LIPHA labs) 20 μ M(=2,580 μ g/L)の濃度に 90 分間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞(Stage III~IV)への影響が検討されている。その結果として、グルコース膜透過吸収速度(インスリン 2 μ M 共存下)、グルコースのグリコーゲンへの取り込み速度(インスリン 2 μ M 共存下)の高値が認められた。なお、グルコース膜透過吸収速度、グルコースのグリコーゲンへの取り込み速度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリンのグルコース取り込み促進作用

- Detaille ら(1999)によって、メトホルミン(塩酸塩、LIPHA labs) 0.01、0.1、0.5、1、10、20 μ M(=1.29、12.9、64.5、129、1,290、2,580 μ g/L)の濃度に 90 分間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞(Stage III~IV、哺乳類グルコーストランスポーターGLUT4 を一過的発現)への影響が検討されている。その結果として、0.5 μ M(=64.5 μ g/L)以上の濃度区で 2-デオキシ-D-グルコース吸収速度(インスリン 2 μ M 共存下)の高値が認められた。

また、メトホルミン(塩酸塩、LIPHA labs) 10 μ M(=1,290 μ g/L)の濃度に 90 分間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞(Stage III~IV)への影響が検討されている。その結果として、2-デオキシ-D-グルコース吸収速度(インスリン 0.5~10 μ M 共存下)の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：インスリンによる GLUT4 関与のグルコース取込み促進

- Stith ら(1996)によって、メトホルミン(LIPHA labs) 0.0077、0.077、0.77、7.7 μ M(=1、10、100、1,000 μ g/L)の濃度に 30 分間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、0.77 μ M(=100 μ g/L)以上の濃度区でホスホリパーゼ C 活性(イノシトール 3 リン酸産生量)の高値が認められた。

また、メトホルミン(LIPHA labs) 0.0077、0.077、0.77、7.7、77 μ M(=1、10、100、1,000、10,000 μ g/L)の濃度に 7~10 時間(インスリン投与開始前にも 0.5 時間)ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、7.7 μ M(=1,000 μ g/L)以上の濃度区でインスリン誘導性核胞崩壊(GVBD: germinal vesicle breakdown)率(インスリン 1 μ M 共存下)の高値が認められた。なお、GVBD 率(インスリンの共存なし)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリン誘導性卵母細胞の成熟促進作用

- Khan ら(1994)によって、メトホルミン(LIPHA labs) 20 μ M(=2,580 μ g/L)の濃度に 44 時間ばく露したアフリカツメガエル由来卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、インスリン誘導性核胞崩壊(GVBD: germinal vesicle breakdown)率(インスリン 2 μ M 共存下)の高値が認めら

れた。

想定される作用メカニズム：インスリン誘導性卵母細胞の成熟促進作用

(6) 哺乳類細胞の糖代謝への影響

- Alengrin ら(1987)によって、メトホルミン(Aron Laboratory) 1、10、100、1,000 μ M(=129、1,290、12,900、129,000 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露したラット肝細胞(成熟雄 Wistar ラット由来)への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=1,290 μ g/L)以上の濃度区でグルコースのグリコーゲンへの取り込み速度の低値が認められた。なお、アミノイソブチル酸吸収速度、インスリン蛋白質結合率には影響は認められなかった。

また、メトホルミン(Aron Laboratory) 1、100、500、1,000、5,000 μ M(=129、1,290、6,460、12,900、129,000、646,000 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露(cAMP 0.1mM 共存下)した成熟雄 Wistar ラット由来ラット肝細胞への影響が検討されている。その結果として、500 μ M(=6,460 μ g/L)以上の濃度区でアミノイソブチル酸吸収速度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗グルカゴン作用、抗インスリン作用

- Al-Khalili ら(2005)によって、メトホルミン(Sigma) 20 μ M(=2,580 μ g/L)の濃度に 20 分間ばく露した筋芽細胞(年齢 43 $\pm$ 6.7 歳、BMI 26 $\pm$ 2.4、空腹時血糖値 5.3 $\pm$ 0.43mmol/L の代謝疾患男女各 3 名由来)への影響が検討されている。その結果として、グリコーゲン合成速度の高値が認められた。

また、メトホルミン(Sigma) 20 μ M(=2,580 μ g/L)の濃度に 8 日間ばく露した筋芽細胞(年齢 43 $\pm$ 6.7 歳、BMI 26 $\pm$ 2.4、空腹時血糖値 5.3 $\pm$ 0.43mmol/L の代謝疾患男女各 3 名由来)への影響が検討されている。その結果として、*PGC1* (ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 γ コアクチベーター1) mRNA 相対発現量、*GLUT4* (グルコーストランスポーター4) mRNA 相対発現量、*GLUT4* 蛋白質相対発現量、*MEF2a* (筋細胞特異的エンハンサー因子 2a) mRNA 相対発現量、*MEF2c* mRNA 相対発現量、*MEF2d* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*GLUT1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリンによるグリコーゲン合成作用の促進

- Fuhrmeister ら(2014)によって、メトホルミン(Sigma) 10,000 μ M(=1,290,000 μ g/L)の濃度に 30 分間ばく露した黄体化顆粒膜細胞(年齢 34.5 $\pm$ 4.6 歳、BMI 23.36 $\pm$ 2.75 の不妊治療中女性患者 27 名由来)への影響が検討されている。その結果として、*IGF1R* (インスリン様成長因子 1 受容体) mRNA 相対発現量、*IR* (インスリン受容体) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*IGF1R* 蛋白質相対発現量、*Aromatase* (アロマターゼ) mRNA 相対発現量、*Aromatase* 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリン様成長因子 1 受容体及びインスリン受容体の mRNA 発現誘導

(7) ヒトへの投与試験

- Liu ら(2019)によって、中国にて、メトホルミン 1,500mg/day (Metformin)を 6 ヶ月間投与(月経開始 3～5 日目から開始)投与した多嚢胞性卵巣症候群(PCOS: polycystic ovary syndrome)女性患者(年齢 21～30 歳の 55 名と思われる)への影響が検討されている。その結果として、投与前との比較において、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比、血清中テストステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度の低値が認められた。

また、メトホルミン 1,500mg/day (Metforal)を 6 ヶ月間投与(月経開始 3 ～ 5 日目から開始)投与した PCOS 痩身女性患者 34 名(年齢 25.2±4.4 歳、BMI 21.3±2.4)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 31 名(年齢 25.2±5.2 歳、BMI 21.4±2.3)との比較において、血清中可溶性レプチン受容体濃度の低値、血清中インスリン濃度(絶食後)、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中グルコース濃度(絶食後)には影響は認められなかった。

また、メトホルミン 1,500mg/day (Metforal)を 6 ヶ月間投与(月経開始 3 ～ 5 日目から開始)投与した PCOS 肥満女性患者 21 名(年齢 26.4±3.2 歳、BMI 25.0±3.1)への影響が検討されている。その結果として、健常女性 31 名(年齢 25.2±5.2 歳、BMI 21.4±2.3)との比較において、血清中可溶性レプチン受容体濃度の低値、血清中インスリン濃度(絶食後)、HOMA-IR、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中グルコース濃度(絶食後)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Mari ら(2016)によって、オーストリアにて、メトホルミン 1,500～2,000mg/day を最長 52 週間投与した 2 型糖尿病患者 140 名(男性 63 名、女性 77 名、平均年齢 55.5±10.5 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血中グルコース濃度(空腹時)、血中グルコース濃度(食後 3 時間曲線化面積(AUC))、血中インスリン濃度(食後 3 時間 AUC)の低値、インスリン感受性(HOMA2-%S: homeostatic model assessment of insulin sensitivity)の高値が認められた。なお、 β 細胞機能(血中インスリン/グルコース AUC 比)、血中ヘモグロビン A1c 濃度、血中インスリン濃度(空腹時)、血中 C-ペプチド濃度(空腹時)、血中 C-ペプチド濃度(食後 3 時間 AUC)、血中グルカゴン濃度(空腹時)、血中グルカゴン濃度(食後 3 時間 AUC)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリン感受性亢進

- Krysiak ら(2020)によって、ポーランドにて、メトホルミン 2,550～3,000mg/day (日毎 3 分割、投与開始時 850mg/day から 2 ～ 4 週間かけて漸増)を 16 週間投与したテストステロン濃度正常(血清中濃度 4 ～ 12ng/mL)男性患者(初発 2 型糖尿病及び無症候性甲状腺機能低下症)12 名(年齢 51±8 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血糖値、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中テストステロン濃度、Jostel's thyrotropin index には影響は認められなかった。

また、メトホルミン 2,550～3,000mg/day (日毎 3 分割、投与開始時 850mg/day から 2 ～ 4 週間かけて漸増)を 16 週間投与したテストステロン濃度低下(過去に遅発性男性性腺機能低下症と診断され血清中テストステロン濃度 3.0ng/mL 未満)男性患者(初発 2 型糖尿病及び無症候性甲状腺機能低下症)11 名(年齢 52±8 歳)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血糖値、HOMA-IR、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、Jostel's thyrotropin index の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホ

ルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、メトホルミン 2,550~3,000mg/day (日毎3分割、投与開始時 850mg/day から2~4週間かけて漸増)を16週間投与したテストステロン濃度低下(過去に遅発性男性性腺機能低下症と診断され血清中テストステロン濃度 3.0ng/mL 未満)男性患者(初発2型糖尿病及び無症候性甲状腺機能低下症)11名(年齢 52±8歳)への影響が検討されている。その結果として、テストステロン濃度正常男性患者12名との比較において、HOMA-IR、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、Jostel's thyrotropin index、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、血糖値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中遊離サイロキシニン濃度、血清中遊離トリヨードサイロニン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Celik と Acbay (2012)によって、トルコにて、メトホルミン 2,000mg/day を12週間投与した多嚢胞性卵巣症候群(PCOS: polycystic ovary syndrome)女性患者20名(年齢 25.9±5.7歳、高脂血症及びグルコース不耐性を既発症)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、ボディマス指数、血清中インスリン濃度、血清中グルコース濃度、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度、血清中テストステロン濃度、血清中遊離テストステロン濃度、血清中総コレステロール濃度、血清中トリグリセリド濃度、血清中低密度リポ蛋白質コレステロール濃度、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低値、血清中高密度リポ蛋白質コレステロール濃度の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Hamed ら(2013)によって、エジプトにて、2011年1月から2012年10月にかけて、メトホルミン 1,500mg/day を6ヶ月間投与(開始から2週間は 1,000mg/day)した多嚢胞性卵巣症候群(PCOS: polycystic ovary syndrome)女性患者62名(年齢 29.3±4.2、クロミフェンクエン酸塩投与によっても無排卵)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、胸囲、恒常性モデル評価によるインスリン耐性(HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance)、血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン/卵胞刺激ホルモン濃度比の低値、血清中アディポネクチン濃度、血清中アディポネクチン受容体-1濃度、正常月経周期被験者率、排卵被験者率の高値が認められた。なお、ボディマス指数、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、インスリン感受性の亢進

- Codner ら(2013)によって、チリにて、メトホルミン 1,700mg/day(日毎2分割投与)を9ヶ月間投与した1型糖尿病女性患者13名(平均年齢 17.7±1.6歳、高アンドロゲン症)への影響が検討されている。その結果として、投与開始前との比較において、血清中エストラジオール濃度、血清中17-ヒドロキシプロゲステロン濃度、血清中テストステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、遊離アンドロゲン指数の低値が認められた。なお、ボディマス指数、血中ヘモグロビン A1c 濃度、血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体濃度、血清中性ホルモン結合グロブリン濃度、月経周期回数、月経周期所要日数、排卵率には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、対照群として 1 型糖尿病女性患者 11 名(平均年齢 16.7 ± 1.7 歳、高アンドロゲン症)プラセボ投与との比較(ランダム化二重盲検試験)も実施しているとしているが、記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

参考文献

- Al-Khalili L, Forsgren M, Kannisto K, Zierath JR, Lönnqvist F and Krook A (2005) Enhanced insulin-stimulated glycogen synthesis in response to insulin, metformin or rosiglitazone is associated with increased mRNA expression of GLUT4 and peroxisomal proliferator activator receptor gamma co-activator 1. *Diabetologia*, 48 (6), 1173-1179.
- Alengrin F, Grossi G, Canivet B and Dolais-Kitabgi J (1987) Inhibitory effects of metformin on insulin and glucagon action in rat hepatocytes involve post-receptor alterations. *Diabete & Metabolisme*, 13 (6), 591-597.
- Alla LNR, Monshi M, Siddiqua Z, Shields J, Alame K, Wahls A, Akemann C, Meyer D, Crofts EJ, Saad F, El-Nachef J, Antoon M, Nakhle R, Hijazi N, Hamid M, Gurdziel K, McElmurry SP, Kashian DR, Baker TR and Pitts DK (2021) Detection of endocrine disrupting chemicals in *Danio rerio* and *Daphnia pulex*: Step-one, behavioral screen. *Chemosphere*, 271, 129442.
- Brill DS and Moenter SM (2009) Androgen receptor antagonism and an insulin sensitizer block the advancement of vaginal opening by high-fat diet in mice. *Biology of Reproduction*, 81 (6), 1093-1098.
- Campagnoli C, Berrino F, Venturelli E, Abbà C, Biglia N, Brucato T, Cogliati P, Danese S, Donadio M, Zito G and Pasanisi P (2013) Metformin decreases circulating androgen and estrogen levels in nondiabetic women with breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 13 (6), 433-438.
- Capiotti KM, Antonioli R, Jr., Kist LW, Bogo MR, Bonan CD and Da Silva RS (2014) Persistent impaired glucose metabolism in a zebrafish hyperglycemia model. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 171, 58-65.
- Capp E, Jauckus J, von Eye Corleta H, Toth B, Strowitzki T and Germeyer A (2011) Does metformin influence the insulin-, IGF I- and IGF II-receptor gene expression and Akt phosphorylation in human decidualized endometrial stromal cells? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 158 (2), 248-253.
- Celik O and Acbay O (2012) Effects of metformin plus rosuvastatin on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome patients with hyperlipidemia and impaired glucose tolerance. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35 (10), 905-910.
- Cheraghi E, Soleimani Mehranjani M, Shariatzadeh SMA, Nasr Esfahani MH and Alani B (2018) *N*-Acetylcysteine compared to metformin, improves the expression profile of growth differentiation factor-9 and receptor tyrosine kinase c-kit in the oocytes of patients with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Fertility and Sterility*, 11 (4), 270-278.
- Codner E, Iñíguez G, López P, Mujica V, Eyzaguirre FC, Asenjo S, Torrealba I and Cassorla F (2013) Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research in Paediatrics*, 80 (5), 343-349.
- Collins G, Mesiano S and DiFeo A (2019) Effects of metformin on cellular proliferation and steroid hormone receptors in patient-derived, low-grade endometrial cancer cell lines. *Reproductive Sciences*, 26 (5), 609-618.
- Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Déchaud H and Pugeat M (1995) Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80 (7), 2057-2062.
- Derkach KV, Bakhtyukov AA, Romanova IV, Zorina, II, Bayunova LV, Bondareva VM, Yu Morina I, Kumar Roy V and Shpakov AO (2020) The effect of metformin treatment on the basal and gonadotropin-stimulated steroidogenesis in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Andrologia*, 52 (11), e13816.
- Detaille D, Wiernsperger N and Devos P (1998) Potentiating effect of metformin on insulin-induced glucose uptake and glycogen metabolism with *Xenopus* oocytes. *Diabetologia*, 41 (1), 2-8.
- Detaille D, Wiernsperger N and Devos P (1999) Metformin interaction with insulin-regulated glucose uptake, using the *Xenopus laevis* oocyte model expressing the mammalian transporter GLUT4. *European Journal*

- of Pharmacology, 377 (1), 127-136.
- Fuentes-Mattei E, Velazquez-Torres G, Phan L, Zhang F, Chou PC, Shin JH, Choi HH, Chen JS, Zhao R, Chen J, Gully C, Carlock C, Qi Y, Zhang Y, Wu Y, Esteva FJ, Luo Y, McKeehan WL, Ensor J, Hortobagyi GN, Pusztai L, Fraser Symmans W, Lee MH and Yeung SC (2014) Effects of obesity on transcriptomic changes and cancer hallmarks in estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 106 (7) dju158.
- Fuhrmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS and von Eye Corleta H (2014) Human granulosa cells: Insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 77 (3), 156-162.
- Gu CJ, Cheng J, Zhang B, Yang SL, Xie F, Sun JS, Huang LQ, Yu JJ and Li MQ (2017) Protopanaxadiol and metformin synergistically inhibit estrogen-mediated proliferation and anti-autophagy effects in endometrial cancer cells. *American Journal of Translational Research*, 9 (9), 4071-4082.
- Hamed HO (2013) Role of adiponectin and its receptor in prediction of reproductive outcome of metformin treatment in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39 (12), 1596-1603.
- Hu X, Liu Y, Wang C, Hou L, Zheng X, Xu Y, Ding L and Pang S (2017) Metformin affects thyroid function in male rats. *Oncotarget*, 8 (64), 107589-107595.
- Ito-Yamaguchi A, Suganuma R, Kumagami A, Hashimoto S, Yoshida-Komiya H and Fujimori K (2015) Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 31 (1), 44-47.
- Jung JW, Park SB, Lee SJ, Seo MS, Trosko JE and Kang KS (2011) Metformin represses self-renewal of the human breast carcinoma stem cells via inhibition of estrogen receptor-mediated OCT4 expression. *PloS One*, 6 (11), e28068.
- Khan NA, Wiernsperger N, Quemener V and Moulinoux JP (1994) Internalization of metformin is necessary for its action on potentiating the insulin-induced *Xenopus laevis* oocyte maturation. *Journal of Endocrinology*, 142 (2), 245-250.
- Kim J, Lee J, Jang SY, Kim C, Choi Y and Kim A (2016) Anticancer effect of metformin on estrogen receptor-positive and tamoxifen-resistant breast cancer cell lines. *Oncology Reports*, 35 (5), 2553-2560.
- Krysiak R, Szkróbka W and Okopień B (2020) The impact of testosterone on metformin action on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in men: A pilot study. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60 (2), 164-171.
- Lee JW, Shin YJ, Kim H, Kim H, Kim J, Min SA, Kim P, Yu SD and Park K (2019) Metformin-induced endocrine disruption and oxidative stress of *Oryzias latipes* on two-generational condition. *Journal of Hazardous Materials*, 367, 171-181.
- Liu RB, Liu Y, Lv LQ, Xiao W, Gong C and Yue JX (2019) Effects of metformin treatment on soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Current Medical Science*, 39 (4), 609-614.
- Madsen A, Bozickovic O, Bjune JI, Mellgren G and Sagen JV (2015) Metformin inhibits hepatocellular glucose, lipid and cholesterol biosynthetic pathways by transcriptionally suppressing steroid receptor coactivator 2 (SRC-2). *Scientific Reports*, 5, 16430.
- Mari A, Del Prato S, Ludvik B, Milicevic Z, de la Peña A, Shurzinske L, Karanikas CA and Pechtner V (2016) Differential effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide and metformin on pancreatic β -cell and insulin sensitivity during a standardized test meal in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 18 (8), 834-839.
- Niemuth NJ and Klaper RD (2015) Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere*, 135, 38-45.
- Niemuth NJ, Jordan R, Crago J, Blanksma C, Johnson R and Klaper RD (2015) Metformin exposure at environmentally relevant concentrations causes potential endocrine disruption in adult male fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34 (2), 291-296.
- Saguyod SJU, Alhallak I, Simmen RCM and Velarde MC (2020) Metformin regulation of progesterone

- receptor isoform-B expression in human endometrial cancer cells is glucose-dependent. *Oncology Letters*, 20 (5), 249.
- Stith BJ, Goalstone ML, Espinoza R, Mossel C, Roberts D and Wiernsperger N (1996) The antidiabetic drug metformin elevates receptor tyrosine kinase activity and inositol 1,4,5-trisphosphate mass in *Xenopus* oocytes. *Endocrinology*, 137 (7), 2990-2999.
- Tas M, Kutuk MS, Serin IS, Ozgun MT, Oner G and Ozturk F (2013) Comparison of antiproliferative effects of metformin and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. *Gynecological Endocrinology*, 29 (4), 311-314.
- Tran LNK, Kichenadasse G, Butler LM, Centenera MM, Morel KL, Ormsby RJ, Michael MZ, Lower KM and Sykes PJ (2017) The combination of metformin and valproic acid induces synergistic apoptosis in the presence of p53 and androgen signaling in prostate cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 16 (12), 2689-2700.
- Ussery E, Bridges KN, Pandelides Z, Kirkwood AE, Bonetta D, Venables BJ, Guchardi J and Holdway D (2018) Effects of environmentally relevant metformin exposure on Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 205, 58-65.
- Wang Y, Liu G, Tong D, Parmar H, Hasenmayer D, Yuan W, Zhang D and Jiang J (2015) Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate*, 75 (11), 1187-1196.
- Xie Y, Wang L, Khan MA, Hamburger AW, Guang W, Passaniti A, Munir K, Ross DD, Dean M and Hussain A (2021) Metformin and androgen receptor-axis-targeted (ARAT) agents induce two PARP-1-dependent cell death pathways in androgen-sensitive human prostate cancer cells. *Cancers*, 13 (4) 633.
- Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y and Liao QP (2011) Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 126 (3-5), 113-120.
- Yan WJ, Mu Y, Yu N, Yi TL, Zhang Y, Pang XL, Cheng D and Yang J (2015) Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32 (7), 1097-1104.
- Zang L, Shimada Y and Nishimura N (2017) Development of a Novel Zebrafish Model for Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*, 7 (1), 1461.
- Zhang J, Xu H, Zhou X, Li Y, Liu T, Yin X and Zhang B (2017) Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ER α and ER β expression in human endometrial cancer cells. *Oncology Letters*, 14 (4), 4949-4956.
- Zou J, Hong L, Luo C, Li Z, Zhu Y, Huang T, Zhang Y, Yuan H, Hu Y, Wen T, Zhuang W, Cai B, Zhang X, Huang J and Cheng J (2016) Metformin inhibits estrogen-dependent endometrial cancer cell growth by activating the AMPK-FOXO1 signal pathway. *Cancer Science*, 107 (12), 1806-1817.

(令和4年度第2回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料2-3より抜粋)

(令和5年度第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)