

カフェイン (CAS no. 58-08-2)

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

カフェイ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、ステロイド代謝促進作用、抗酸化作用、精巣発育不全異形成、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、視床下部—下垂体—副腎軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響、海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、視床下部—下垂体成長ホルモン軸への作用を示すこと、ヒトへの投与試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、副腎髄質系への作用、インスリン感受性低下作用、膵臓への作用、副腎髄質系への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、ステロイド代謝促進作用、下垂体による成長ホルモン分泌量への影響、コルチゾール産生促進、グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Godoi ら(2020)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、98%) 9,590μg/L(設定濃度)(半止水式での換水後 0→48 時間後の実測濃度 12,800→10,500μg/L)に 96 時間ばく露した成熟雄カラシン科魚類の一種(*Astyanax altiparanae*)への影響が検討されている。その結果として、血漿中 17β-エストラジオール濃度の低値が認められた。なお、生存率、生殖腺体指数、肝臓体指数、精液中精子濃度、血漿中テストステロン濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、肝臓中ビテログニン *vgtA* 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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Rosa ら(2018)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25,000、50,000、100,000、200,000μg/L(設定濃度)に 15 分間ばく露した成熟ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)野生型 WT 系統への影響が検討されている。その結果として、25,000μg/L 以上のばく露区で上層への移動頻度の低値、50,000μg/L 以上のばく露区で全身中コルチゾールの高値、50,000、100,000μg/L のばく露区で上層滞在時間の低値、上層移動潜時、底層滞在時間、静止行動頻度の高値、100,000μg/L のばく露区で底層への移動頻度の低値が認められた。なお、総移動距離、総移動角度、接触走性時間、静止行動持続時間、変則行動頻度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 25,000、50,000、100,000、200,000μg/L(設定濃度)に 15 分間ばく露した成熟ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)変異型 *leopard* 系統への影響が検討されている。その結果として、25,000μg/L のばく露区で静止行動持続時間の高値、50,000μg/L のばく露区で変則行動頻度の高値、100,000μg/L 以上のばく露区で上層への移動頻度の低値、上層移動潜時、全身中コルチゾール濃度の高値、200,000μg/L のばく露区で底層への移動頻度、総移動距離の低

値が認められた。なお、総移動角度、接触走性時間、上層滞在時間、底層滞在時間、静止行動頻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—副腎軸への作用

(2) 生殖影響

- Ogunwole ら(2015)によって、カフェイン(Aesar Johnson Matthew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 1 日目から 21 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0 日齢)の低値、AGD(0 日齢)の高値、1.14、5.70mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量の低値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の高値が認められた。なお、体重(21、70 日齢)、血清中テストステロン濃度、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、精巣上体中精液中精子密度、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量には影響は認められなかった。

また、同様に妊娠 1 日目から 7 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で AGD(0 日齢)の高値、3.42mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0 日齢)の低値、3.42mg/kg/day のばく露群で体重(70 日齢)の高値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の高値が認められた。なお、体重(21 日齢)、血清中テストステロン濃度、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、精巣上体中精液中精子密度、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Aesar Johnson Matthew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 8 日目から 14 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、1.14mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量の低値、1.14、5.70mg/kg/day のばく露群で AGD(0 日齢)の高値、3.42mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、5.70mg/kg/day のばく露群で体重(0 日齢)の低値が認められた。なお、体重(21、70 日齢)、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、精巣上体中運動精子率、精巣上体中精液中精子密度、精巣上体絶対重量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Aesar Johnson Matthew) 1.14、3.42、5.70mg/kg/day を、妊娠 15 日目から 21 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(雄仔動物、0、21 日齢と付記した以外は 70 日齢)が検討されている。その結果として、1.14mg/kg/day のばく露群で体重(21 日齢)、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量の低値、3.42mg/kg/day 以上のばく露群で体重(0 日齢)の低値、3.42mg/kg/day のばく露群で AGD(0 日齢)の高値、5.70mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、体重(70 日齢)、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、精巣上体中運動精子率、精巣上体中精液中精子密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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、設定された試験用量が体重の低値が認められる範囲である場合もある点に注意を要すると判断された。

- Oluwole ら(2016)によって、カフェイン(Research Chemicals) 10、20、40mg/kg/day を 12 週齢以上から 30 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(31 日目から非ばく露雌との交配試験)が

検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精液中精子濃度の低値、10、40mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、10mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率の低値、20mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で体重、前立腺絶対重量、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、腎臓絶対重量、肝臓絶対重量の高値が認められた。なお、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、精巣上体中精子生存率、精巣上体中形態異常精子率、精巣上体中精液体積、交配試験における妊孕率、交配試験における同腹仔数、交配試験における新生仔体重には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Research Chemicals) 10、20、40mg/kg/day を 12 週齢以上から 30 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(30 日間の非投与期間後、61 日目から非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精液中精子濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、10、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体中運動精子率、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、20mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、20mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、前立腺絶対重量、精囊絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣上体中精子生存率、精巣上体中形態異常精子率、精巣上体中精液体積、交配試験における妊孕率、交配試験における同腹仔数、交配試験における新生仔体重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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、剖検等の測定実施日の記載が不明瞭な点に注意を要すると判断された。

また、60 日間の回復期間後の測定も実施しており、投与影響の部分的な回復を確認している点に注意を要すると判断された。

- Sarobo ら(2012)によって、カフェイン(Sigma) 20mg/L(飲水濃度)を 5 週齢以上から 140 日間飲水投与(2.5mg/kg/day にほぼ相当)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、前立腺腹葉上厚の低値、血漿中テストステロン濃度、血漿中ジヒドロテストステロン濃度、前立腺腹葉絶対及び相対重量、前立腺腹葉細胞核内アンドロゲン受容体蛋白質発現量、前立腺腹葉上皮細胞増殖率(Ki-67 Index 及び PCNA 蛋白質相対発現量による)の高値、前立腺腹葉上皮及び基質での過形成(病理組織学的検査)が認められた。なお、体重、摂水量、前立腺背側葉絶対及び相対重量、前立腺背葉上皮厚、前立腺腹葉・背葉中コラーゲン繊維体積、前立腺腹葉・背葉上皮細胞アポトーシス率(TUNEL Index 及び PAR-4 蛋白質相対発現量による)、前立腺背葉上皮細胞増殖率、前立腺背葉細胞核内アンドロゲン受容体蛋白質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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Mandal ら(2007)によって、カフェイン(Fluka) 20mg/kg/day を 50～60 日齢から最長 27 日間経口投与した雌 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中 17β -エストラジオール濃度(27 日後)、血清中プロゲステロン濃度(27 日後)、血清中卵胞刺激ホルモン濃度(22 日後)の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度(22、24 日後)の高値が認められた。

また、カフェイン(Fluka) 20mg/kg/day を 50～60 日齢から最長 27 日間経口投与した雌 Swiss マウス(投与開始 12 日後に Ehrlich 腹水がん誘導処置)への影響が検討されている。その結果として、血清中黄体形成ホルモン濃度(腹水がん誘導処置 10、12 日後)の低値、血清中 17β -エストラジオール濃度(腹水がん誘導処置 10、12、15 日後)、血清中プロゲステロン濃度(10、12、15 日

後)、血清中卵胞刺激ホルモン濃度(10、15 日後)の高値が認められた。

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

- Pei ら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠 9 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日目の雄胎仔について)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中テストステロン濃度、精巣中ライディッシュ細胞数、精巣直径及び画像面積の低値、30mg/kg/day のばく露群で精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量の高値、120mg/kg/day のばく露群で体重、精巣中 Ki67 蛋白質発現量、血清中テストステロン濃度、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量、精巣中 HSD3B 蛋白質発現量、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量、精巣中 IGF1 蛋白質発現量、精巣中 *igfl* プロモータ領域におけるヒストン 3 リシン 14 アセチル化(H3K14ac)率の低値、子宮内発達不全胎仔率、血清中コルチコステロン濃度、精巣中グルココルチコイド受容体 *Gr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 120mg/kg/day を妊娠 9 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(2、6、12 週齢雄仔動物について)が検討されている。その結果として、精巣中テストステロン濃度(2、6、12 週齢)、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量(2、6、12 週齢)、血清中テストステロン濃度(2、12 週齢)、精細管直径(2、6 週齢)、血清中コルチコステロン濃度(2、12 週齢)、精巣中 *P450scc* mRNA 相対発現量(2 週齢)、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量(2 週齢)、精巣中 H3K14ac 率(2 週齢)、精巣中ライディッシュ細胞数(12 週齢)、精巣上体中精子数(12 週齢)、新生仔(12 週齢にて交配した非ばく露雌が出産した F₂)体重の低値、精巣絶対及び相対重量(2、6 週齢)の低値(12 週齢での絶対重量は高値)、体重(8 週齢まで)、増加体重(12 週齢まで)、形態異常精子率(12 週齢)の高値が認められた。なお、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、運動精子率(12 週齢)、妊孕率(12 週齢にて非ばく露雌と交配)には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 120mg/kg/day を妊娠 9 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(10~12 週齢雄仔動物について日毎 5 分間 2 週間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、精巣中 *igfl* mRNA 相対発現量、精巣中 H3K14ac 率、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *Hsd3b* mRNA 相対発現量の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。なお、精巣中 *Star* mRNA 相対発現量、精巣中 *P450scc* 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：精巣発育不全異形成

- Akomolafe ら(2018)によって、カフェイン(Sigma) 50mg/kg/day を 7 日間(入手時体重 122~137g から 2 週間馴養後に投与開始)経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣中コレステロール濃度、精巣中過酸化脂質濃度の低値、増加体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、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、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣及び精巣上体中窒素酸化物濃度、精巣及び精巣上体中総チオール基濃度、精巣及び精巣上体中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣上体中カタラーゼ比活性、精巣中非蛋白質チオール基濃度、精巣中 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グリコーゲン濃度、精巣中亜鉛濃度の高値が認められた。なお、精巣上体中過酸化脂質濃度、精巣中カタラーゼ比活性、精巣上体中非蛋白質チオール基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：ステロイド代謝亢進作用、抗酸化作用

(3) 甲状腺影響

- Clozel ら(1983)によって、カフェイン(Sigma) 5、50mg/kg を5日齢以上に単回腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中成長ホルモン濃度(24 時間後)の高値、50mg/kg/day のばく露群で血漿中サイロキシン濃度の低値(24 時間後)及び高値(4 時間後)が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 5、50mg/kg/day を5日齢以上から10日間腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中サイロキシン濃度(基底状態)、血漿中サイロキシン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性)の高値、5 mg/kg/day のばく露群で血漿中成長ホルモン濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度(基底状態)の高値が認められた。

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

- Spindel ら(1983)によって、カフェイン(Sigma) 30、50、100mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラットへの影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で血清中コルチコステロン濃度の高値、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(ゴマ油に溶解したエストラジオールベンゾエート 10 μ g を10日間皮下投与処置済)への影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 30、50、100mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(副腎摘出処置済)への影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中コルチコステロン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(卵巣摘出後ゴマ油に溶解したエストラジオールベンゾエート 1 μ g を10日間皮下投与処置済)への影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した成熟 SD ラット(卵巣摘出後ゴマ油のみを10日間皮下投与処置済)への影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中プロラクチ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—副腎軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Spindel ら(1980)によって、カフェイン(Sigma) 5、10、20、30、50、100mg/kg を9:45に単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響(投与2時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、100mg/kg のばく露群で血清中成長ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 12.5、100mg/kg を9:45に単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響(投与1、2、4、6時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(1、2、4、6時間後)、血清中トリヨードサイロニン濃度(4、

6 時間後)、血清中サイロキシン濃度(4、6 時間後)の低値が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 100mg/kg を 9:45 に単回腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響(投与 6 時間後)が検討されている。その結果として、100mg/kg のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、血清中成長ホルモン濃度の低値が認められた。なお、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシ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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体成長ホルモン軸への作用

(4) 副腎影響

● O'Neill ら(2016)によって、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を 67 日齢以上から 28 日間飲水投与(23mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(投与期間最終週)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数の低値が認められた。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を 67 日齢から 28 日間飲水投与(23mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(7 日間の非投与期間後 101~109 日齢)が検討されているが、投与期間中体重、投与期間中摂水量、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数、オープンフィールド試験における中央部滞在時間率、オープンフィールド試験における自発運動活性、ソーシャルインタラクション試験における行動時間には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を 28 日齢以上から 28 日間飲水投与(30mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(投与期間最終週)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率の低値、血漿中コルチコステロン濃度(ばく露開始 1、14、28、29 日目、非ストレス条件下)の高値が認められた。なお、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Fisher Scientific) 300mg/L(飲水濃度)を 28 日齢以上から 28 日間飲水投与(30mg/kg/day にほぼ相当)した雄 SD ラットへの影響(7 日間の非投与期間後 62~67 日齢、ストレス条件として上昇台上に乗せる pedestal stress exposure)が検討されている。その結果として、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間率、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム潜入回数、オープンフィールド試験における中央部滞在時間率、ソーシャルインタラクション試験における行動時間、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(副腎皮質刺激ホルモン誘導性)、扁桃体中心核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(ストレス条件下)の低値、床下部室傍核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス条件下)、扁桃体中心核中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)の高値が認められた。なお、投与期間中体重、投与期間中摂水量、オープンフィールド試験における自発運動活性、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度(非ストレス条件下)、血漿中コルチコステロン濃度(非ストレス条件下)、扁桃体基底外側核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス条件下)、分界条前腹側中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、前頭前野中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、側坐核中 *c-fos* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、床下部室傍核中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、前頭前野中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)、分界条前腹側中 *Crf* mRNA 相対発現量(非ストレス及びストレス条件下)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—副腎皮質軸への作用

- He ら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 20 日雌胎仔について)が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で体重、副腎中コルチコステロン濃度、副腎中 *P450c21* mRNA 相対発現量、副腎中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11βHSD2* mRNA 相対発現量、副腎中インスリン様成長因子 *IGF1R* mRNA 相対発現量、副腎中プロテインキナーゼ *B Akt1* mRNA 相対発現量の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値、120mg/kg/day のばく露群で血清中 IGF1 濃度、副腎中 *C/EBPβ* mRNA 相対発現量、副腎中 *IGF1* mRNA 相対発現量、副腎画像面積、副腎中 Ki67 蛋白質発現量、副腎中 *StAR* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c11* mRNA 相対発現量、副腎中 *3βHSD* mRNA 相対発現量の低値、子宮内発達不全胎仔率、副腎中 *11βHSD1* mRNA 相対発現量、副腎中 *GR* mRNA 相対発現量、副腎中 CCAAT エンハンサー結合蛋白質 *C/EBPα* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、副腎中 *P450scc* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

カフェイン(Sigma-Aldrich) 30、120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(成熟雌仔動物について)が検討されている。その結果として、120mg/kg/day のばく露群で血清中コルチコステロン濃度、副腎中 *C/EBPα* mRNA 相対発現量の低値、副腎中 *Akt1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、副腎中 *StAR* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450scc* mRNA 相対発現量、副腎中 *3βHSD* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c21* mRNA 相対発現量、副腎中 *P450c11* mRNA 相対発現量、副腎中 *11βHSD1* mRNA 相対発現量、副腎中 *11βHSD2* 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：視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、グルココルチコイドによるインスリン様成長因子 1(IGF1)軸への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、実施された試験の一部において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。

- Xu ら(2012)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(仔動物について最長 125 日齢まで試験)が検討されている。その結果として、体重(1～125 日齢)の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度(60、100 日齢)、血清中コルチコステロン濃度(60、100 日齢)の低値(1、7 日齢では高値)、子宮内発達遅延発生率(1 日齢)、海馬中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量(35 日齢)の高値が認められた。なお、体重増加率、海馬中ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量(1、7、35、100 日齢)、海馬中グルココルチコイド受容体 *GR* mRNA 相対発現量(1、7、35、100 日齢)には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(125 日齢雄仔動物について)が検討されている。その結果として、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(110～125 週齢雄仔動物について日毎 5 分間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、ストレスによる血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度誘導率、

ストレスによる血清中コルチコステロン濃度誘導率、血中グルコース濃度の高値が認められた。なお、血清中コルチコステロン濃度、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(125 日齢雌仔動物について)が検討されている。その結果として、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド濃度、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血中グルコース濃度、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich、99%) 120mg/kg/day を妊娠 11 日目から 20 日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(110~125 週齢雌仔動物について日毎 5 分間の氷冷水中水泳によるストレス処置後)が検討されている。その結果として、海馬中 *11β-HSD-1* mRNA 相対発現量、海馬中 *GR* mRNA 相対発現量、海馬中 *MR* mRNA 相対発現量の低値、血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度、ストレスによる血清中副腎皮質刺激ホルモン濃度誘導率、ストレスによる血清中コルチコステロン濃度誘導率、血中グルコース濃度の高値が認められた。なお、血中総コレステロール濃度、血中トリグリセリド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：海馬—視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、海馬中ミネラルコルチコイド受容体 *MR* mRNA 相対発現量の高値は統計学的な有意差に至っていない点に注意を要すると判断された。

(5) 代謝影響

- Leblanc ら(1995)によって、カフェイン(Research Biochemicals) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雄 Wistar ラット(入手時体重約 300g)への影響(0.5、1、2 時間後)が検討されている。その結果として、血漿中グルコース濃度(0.5、1 時間後)、血漿中インスリン濃度(0.5、1 時間後)、血漿中遊離脂肪酸濃度(0.5 時間後)、血漿中副腎皮質ホルモン濃度(0.5、1、2 時間後)、血漿中コルチコステロン濃度(0.5、1、2 時間後)の高値が認められた。なお、血漿中グルカゴ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—副腎皮質軸への作用

(6) ライディッヒ細胞への影響

- Pei ら(2019)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 1、10、100μM(=194、1,940、19,400μg/L)の濃度に 3 日間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響が検討されている。その結果として、10μM(=1,940μg/L)以上の濃度区でテストステロン産生濃度、*Star* mRNA 相対発現量の高値、100μM(=19,400μg/L)の濃度区で *P450scc* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*hsd3b* mRNA 相対発現量、*igf1* 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：ステロイド代謝亢進作用

(7) 下垂体組織及び細胞への影響

- Nicholson (1989)によって、カフェイン(Sigma)0.01、0.1、1、10μM(=1.94、19.4、194、1,940μg/L)の濃度に 30 分間ばく露した雌 Wistar ラット下垂体前葉組織への影響が検討されている。その結果として、0.1μM(=19.4μg/L)以上の濃度区(1 μM は試験未実施)で黄体形成ホルモン産生速度

の高値、1 μM (=194 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で副腎皮質刺激ホルモン産生速度の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma) 0.01、0.1、1、10 μM (=1.94、19.4、194、1,940 $\mu\text{g/L}$)の濃度に40分間ばく露した雌 Wistar ラット視床下部組織への影響が検討されている。その結果として、1 μM (=194 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でコルチコトロピン放出因子 CRF-41 産生速度の高値が認められた。なお、アルギニンバソプレシン産生速度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma) 50mg/kg を単回腹腔内投与した雌 Wistar ラット(入手時体重 80～200g への影響(1、2、3時間後)が検討されている。その結果として、血漿中コルチコステロン濃度(1、2時間後)の高値が認められた。この影響(2時間後)は、副腎皮質刺激ホルモン体内産生遮断措置(デキサメタゾン 25 $\mu\text{g/kg}$ を皮下投与)の有無(対照群として sham-operated)によっても消失しなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一副腎軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、カフェイン 17.5、25、50、100mg/kg のばく露群についても試験を実施しており、約 30mg/kg 以上の濃度で濃度依存的な血漿中コルチコステロン濃度(2時間後)の高値を認めている点に注意を要すると判断された。

また、試験管内試験において一部試験未実施の濃度区がある点に注意を要すると判断された。

- Hochberg ら(1984)によって、カフェイン(Merck) 10、100、1,000、10,000、100,000 μM (=1,940、19,400、194,000、1,940,000、19,400,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に16時間ばく露したラット下垂体前葉細胞への影響が検討されている。その結果として、1,000 μM (=194,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で成長ホルモン分泌量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：下垂体による成長ホルモン分泌量への影響

(8) 副腎組織への影響

- Ping ら(2012)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μM (=77.7、777、7,770 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響が検討されている。その結果として4 μM (=777 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域におけるメチル化率の本質的低下(substantially decreased)、コルチゾール分泌量、*StAR* mRNA 相対発現量、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、細胞生存率には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μM (=77.7、777、7,770 $\mu\text{g/L}$)の濃度に10日間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響が検討されている。その結果として *StAR* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μM (=77.7、777、7,770 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響(非ばく露にて15日間後)が検討されている。その結果として4 μM (=777 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域における脱メチル化状態の持続、*StAR* mRNA 相対発現量、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、コルチゾール分泌量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 0.4、4、40 μM (=77.7、777、7,770 $\mu\text{g/L}$)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質細胞 NCI-H295A への影響(非ばく露にて30日間後)が検討されている。その結果として4 μM (=777 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で *StAR* mRNA プロモータ領域における脱メチル化状態の持続、40 μM (=7,770 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で *StAR* mRNA 相対発現量の高値、*StAR* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、コルチゾール分泌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：コルチゾール産生促進

- Nicholson (1989)によって、カフェイン(Sigma) 0.1、1、10 μM (=19.4、194、1,940 $\mu\text{g/L}$)の濃度に

1 時間ばく露した雌 Wistar ラット副腎組織への影響が検討されている。その結果として、 $10\mu\text{M}(=1,940\mu\text{g/L})$ の濃度区でコルチコステロン産生速度(基底状態及び c-AMP 0.1mM 共存下)の高値が認められた。なお、コルチコステロン産生速度(副腎刺激ホルモン 20mmol 共存下))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：視床下部一下垂体—副腎軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、コルチコステロン産生速度(c-AMP 0.1mM 共存下)は原著図中では明らかな高値であるが統計学的な有意差記号が付されていない点及び一部試験未実施の濃度区がある点に注意を要すると判断された。

(9) 脂肪細胞への影響

- Akiba ら(2004)によって、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 、 250 、 500 、 $1,000\mu\text{M}(=19,400$ 、 $48,500$ 、 $97,000$ 、 $194,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 1 時間ばく露したマウス脂肪前駆細胞 MC3T3-G2/PA6 への影響(インスリン $1\mu\text{M}$ 共存下 5 分後)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $150\mu\text{M}(=29,000\mu\text{g/L})$ の濃度で細胞膜中グルコーストランスポーターGLUT4 蛋白質相対発現量の低値、 IC_{50} 値 $240\mu\text{M}(=46,600\mu\text{g/L})$ の濃度で 2-デオキシグルコース吸収率の低値が認められた。なお、細胞膜中グルコーストランスポーターGLUT1 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 、 250 、 500 、 $1,000\mu\text{M}(=19,400$ 、 $48,500$ 、 $97,000$ 、 $194,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 1 時間ばく露したマウス脂肪細胞(MC3T3-G2/PA6 から分化)への影響(インスリン $1\mu\text{M}$ 共存下 5 分後)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $220\mu\text{M}(=42,700\mu\text{g/L})$ の濃度でリボゾーム p70 S6 蛋白質キナーゼのりん酸化率の低値、 IC_{50} 値 $220\mu\text{M}(=42,700\mu\text{g/L})$ の濃度でプロテインキナーゼ B (Akt)りん酸化率の低値、 IC_{50} 値 $280\mu\text{M}(=54,400\mu\text{g/L})$ の濃度で Akt 相対活性の低値が認められた。なお、細胞外シグナル調節キナーゼのりん酸化率、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ相対活性、プロテインキナーゼ ζ 相対発現量、細胞内 c-AMP 濃度には影響は認められなかった。

また、カフェイン(Sigma-Aldrich) 100 、 250 、 500 、 $1,000\mu\text{M}(=19,400$ 、 $48,500$ 、 $97,000$ 、 $194,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 1 時間ばく露したマウス褐色脂肪細胞(3 週齢雄 C57BL/6J マウス由来)への影響(インスリン $1\mu\text{M}$ 共存下 5 分後)が検討されている。その結果として、 IC_{50} 値 $230\mu\text{M}(=44,700\mu\text{g/L})$ の濃度で 2-デオキシグルコース吸収率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：グルコース取り込み阻害、インスリン感受性阻害

(10) ヒトへの投与試験

- Beaudoin ら(2013)によって、カナダ Ontario 州にて、カフェイン(American Chemicals) 1 、 3 、 5mg/day を単回経口投与した健常男性 12 名(平均年齢 22.1 ± 2.4 歳、平均身長 $184.4\pm 8.0\text{cm}$ 、平均体重 $79.9\pm 8.7\text{kg}$ 、BMI 23.5 ± 2.1)及び健常女性 12 名(平均年齢 23.3 ± 3.8 歳、平均身長 169.9 ± 7.6 、平均体重 69.3 ± 11.1 、BMI 24.4 ± 2.8)への影響が検討されている。その結果として、カフェイン投与 60～180 分後にかけ経口グルコース耐性試験(OGTT: oral glucose tolerance test、カフェイン投与 60 分後にグルコース 75g 飲料を経口投与し 180 分後まで観察し曲線下面積を測定)において、プラセボ投与群との比較において、血清中インスリン濃度、血中グルコース濃度、血清中 C-ペプチド濃度の濃度依存的な高値が認められた。なお、インスリン感受性指数(ISI: insulin sensitivity index)については、男性では 5mg/kg 群での低値が認められたが、女性では影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：インスリン感受性低下作用

- MacKenzie ら(2007)によって、米国 New Hampshire 州にて、カフェイン 400mg/day を 7 日間投与(200mg を日毎朝 8:00～10:00 及び夕方 16:00～18:00 の 2 回投与)した健常者 16 名(男性 8 名、女性 8 名、平均年齢 20.5±1.2 歳、推定カフェイン摂取量 358±434mg/week)への影響(最終投与日の夜から絶食、深夜 0:00～2:00 に唾液採取、翌朝 8:00～9:00 に採血)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較において、HOMA (homeostasis model assessment)指数 S (インスリン感受性%換算)の低値、HOMA 指数 B (β 細胞機能%換算)、血清中インスリン濃度の高値が認められた。なお、血清中グルコース濃度、血清中コルチゾール濃度、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ンジオン濃度、夜間唾液中メラトニ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：インスリン感受性低下作用

- Lane ら(2002)によって、米国 North Carolina 州にて、カフェイン 500mg を単日経口投与(7:30～8:30 にかけて 250mg 及び 12:30～13:00 にかけて 250mg)した健常者 47 名(男性 27 名、女性 20 名、平均年齢 33.4±7.2 歳、日毎推定カフェイン摂取量 574±236mg)への影響(職場での作業量が中程度であり帰宅後も活動が続く日において朝 8:30 から夜 22:00 まで)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較において、心拍数の低値、収縮期血圧、弛緩期血圧、尿中補正アドレナリン濃度の高値が認められた。なお、尿中補正ノルアドレナリン濃度、尿中補正コルチゾール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：副腎髄質系への作用

- Laurent ら(2000)によって、米国 California 州にて、カフェイン 6 mg/kg/day を 7 日間経口投与(3 錠相当を 300mL の飲水にて)投与した健常男性 20 名(平均年齢 26±1 歳)への影響(日毎投与 90 分後に 2 時間のペダル運動を実施し、投与前、運動前、運動後)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群との比較において、血漿中コルチゾール濃度(運動後)、血漿中 β -エンドルフィン濃度(運動後)、血漿中アドレナリン濃度(運動前、運動後)の高値が認められた。なお、筋肉中グリコーゲン濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中ノルアドレナリ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—副腎皮質軸への作用、副腎髄質系への作用

- Spindel ら(1984)によって、米国 Massachusetts 州にて、カフェイン 500mg (約 8 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常男性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較において、血漿中 β -エンドルフィン濃度(11:00)、血漿中コルチゾール濃度(11:00 及び 12:00)の高値が認められた。なお、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

なお、カフェイン 500mg (約 8 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常女性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されている。その結果として、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較において、血漿中 β -エンドルフィン濃度(11:00)の高値が認められた。なお、血漿中プロラクチン濃度、血漿中コルチゾール濃度には影響は認められなかった。

なお、カフェイン 250mg (約 4 mg/kg 相当)を単回経口投与(投与 2 時間前に軽い朝食後、10:00 に珈琲に溶解して摂取)した健常男性 7～8 名(年齢 18～30 歳、日毎 1～3 杯珈琲摂取)への影響(～14:00 まで観察)が検討されているが、プラセボ投与群(脱カフェイン珈琲摂取)との比較にお

いて、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、血漿中成長ホルモン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中コルチゾール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—副腎皮質軸への作用

なお、 β -エンドルフィン濃度の高値については、原著中、解釈がなされていない点に注意を要すると判断された。

- Walker ら(2007)によって、英国にて、カフェイン 6 mg/kg を単回経口投与(運動競技中に数回に分けて飲料物として)した男性 12 名(サイクリング愛好家、平均年齢 22 ± 1 歳、日常推定カフェイン摂取量 140 ± 37 mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(Rest)、高炭水化物飲料を摂取してから直ちに 120 分間の運動後(Post Exercise)、更に 60 分間の休息後(1 h Post Exercise)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(Post Exercise)の高値が認められた。なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中 IL-6 濃度、血中白血球数、血中好中球数、血中リンパ球数には影響は認められなかった。

また、カフェイン 6 mg/kg を単回経口投与(運動競技中に数回に分けて飲料物として)した男性 12 名(サイクリング愛好家、平均年齢 22 ± 1 歳、日常推定カフェイン摂取量 140 ± 37 mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(Rest)、低カロリー飲料を摂取してから直ちに 120 分間の運動後(Post Exercise)、更に 60 分間の休息後(1 h Post Exercise)において、プラセボ投与群との比較において、血漿中アドレナリン濃度(Post Exercise)、血漿中遊離脂肪酸濃度の高値が認められた。なお、血漿中コルチゾール濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中 IL-6 濃度、血中白血球数、血中好中球数、血中リンパ球数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：副腎髄質系への作用

- Wu (2015)によって、台湾にて、カフェイン(無水カフェイン、USB Corporation) 2、4、6 mg/kg を単回経口投与した健常男性 12 名(平均年齢 20.8 ± 1.4 歳、カフェイン推定摂取量 78.4 ± 19.3 mg/day)への影響が検討されている。その結果として、投与後 60 分間の安静後(pre-exercise)、40 分間の一連の反復レジスタンス運動終了後 5、15、30 分後(P0、P15、P30)において、プラセボ投与群との比較において、2、4、6 mg/kg の投与群で血清中遊離脂肪酸濃度(pre-exercise)の高値、2、4 mg/kg の投与群で血清中インスリン濃度(P0、P15)の低値、6 mg/kg の投与群で血清中コルチゾール濃度(pre-exercise、P0、P15、P30)、血清中テストステロン濃度(P0、P15、P30)の高値が認められた。なお、血清中乳酸濃度、血中グルコース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、視床下部—下垂体—副腎皮質軸への作用、膵臓への作用

参考文献

- Godoi FGA, Muñoz-Peñuela M, Gomes ADO, Tolussi CE, Brambila-Souza G, Branco GS, Lo Nostro FL and Moreira RG (2020) Endocrine disruptive action of diclofenac and caffeine on *Astyanax altiparanae* males (Teleostei: Characiformes: Characidae). *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 231, 108720.
- Rosa LV, Ardais AP, Costa FV, Fontana BD, Quadros VA, Porciúncula LO and Rosemberg DB (2018) Different effects of caffeine on behavioral neurophenotypes of two zebrafish populations. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 165, 1-8.
- Cruz FF, Leite CE, Kist LW, de Oliveira GM, Bogo MR, Bonan CD, Campos MM and Morrone FB (2017) Effects of caffeine on behavioral and inflammatory changes elicited by copper in zebrafish larvae: Role of adenosine receptors. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 194, 28-36.
- Rah YC, Yoo MH, Choi J, Park S, Park HC, Oh KH, Lee SH and Kwon SY (2017) *In vivo* assessment of hair cell damage and developmental toxicity caused by gestational caffeine exposure using zebrafish (*Danio rerio*) models. *Neurotoxicology and Teratology*, 64, 1-7.
- Abdelkader TS, Chang SN, Kim TH, Song J, Kim DS and Park JH (2013) Exposure time to caffeine affects heartbeat and cell damage-related gene expression of zebrafish *Danio rerio* embryos at early developmental stages. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (11), 1277-1283.
- Sakamoto MK, Mima S, Kihara T, Matsuo T, Yasuda Y and Tanimura T (1993) Developmental toxicity of caffeine in the larvae of *Xenopus laevis*. *Teratology*, 47 (3), 189-201.
- Ogunwole E, Akindele OO, Oluwole OF, Salami SA and Raji Y (2015) Effects of oral maternal administration of caffeine on reproductive functions of male offspring of Wistar rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 30 (1-2), 51-58.
- Akomolafe SF, Olasehinde TA, Ogunsuyi OB, Oyeleye SI and Oboh G (2019) Caffeine improves sperm quality, modulates steroidogenic enzyme activities, restore testosterone levels and prevent oxidative damage in testicular and epididymal tissues of scopolamine-induced rat model of amnesia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71 (10), 1565-1575.
- Oluwole OF, Salami SA, Ogunwole E and Raji Y (2016) Implication of caffeine consumption and recovery on the reproductive functions of adult male Wistar rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 27 (5), 483-491.
- Sarobo C, Lacorte LM, Martins M, Rinaldi JC, Moroz A, Scarano WR, Delella FK and Felisbino SL (2012) Chronic caffeine intake increases androgenic stimuli, epithelial cell proliferation and hyperplasia in rat ventral prostate. *International Journal of Experimental Pathology*, 93 (6), 429-437.

- Mandal A, Batabyal SK and Poddar MK (2007) Long-term caffeine-induced inhibition of EAC cell progression in relation to gonadal hormonal status. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45 (4), 347-352.
- Pei LG, Zhang Q, Yuan C, Liu M, Zou YF, Lv F, Luo DJ, Zhong S and Wang H (2019) The GC-IGF1 axis-mediated testicular dysplasia caused by prenatal caffeine exposure. *Journal of Endocrinology*, 242 (1), M17-m32.
- Akomolafe SF, Akinyemi AJ, Oboh G, Oyeleye SI, Ajayi OB, Omonisi AE, Owolabi FL, Atoyebi DA, Ige FO and Atoki VA (2018) Co-administration of caffeine and caffeic acid alters some key enzymes linked with reproductive function in male rats. *Andrologia*, 50 (2).
- Nagasawa H and Sakurai N (1986) Effects of chronic ingestion of caffeine on mammary growth and reproduction in mice. *Life Sciences*, 39 (4), 351-357.
- Clozel M, Branchaud CL, Tannenbaum GS, Dussault JH and Aranda JV (1983) Effect of caffeine on thyroid and pituitary function in newborn rats. *Pediatric Research*, 17 (7), 592-595.
- Jamali M, Hayakawa D, Chen H, Emura S, Ozawa Y, Taguchi H, Yano R and Shoumura S (2000) Effects of long-term treatment with caffeine on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland and tibia. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77 (1), 11-19.
- Spindel E, Griffith L and Wurtman RJ (1983) Neuroendocrine effects of caffeine. II. Effects on thyrotropin and corticosterone secretion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 225 (2), 346-350.
- Spindel E, Arnold M, Cusack B and Wurtman RJ (1980) Effects of caffeine on anterior pituitary and thyroid function in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 214 (1), 58-62.
- Jamali M, Hayakawa D, Chen H, Ozawa Y, Taguchi H, Yano R, Emura S and Shoumura S (2000) Acute effects of caffeine administration on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77 (2-3), 53-57.
- Ahmed RG (2019) Gestational caffeine exposure acts as a fetal thyroid-cytokine disruptor by activating caspase-3/BAX/Bcl-2/Cox2/NF- κ B at ED 20. *Toxicology Research*, 8 (2), 196-205.
- Bartsch W, Dasenbrock C, Ernst H, Kamino K and Mohr U (1996) Absence of effect of caffeine on the thyroid in the Syrian golden hamster: results of a 90-day study. *Food and Chemical Toxicology*, 34 (2), 153-159.
- O'Neill CE, Newsom RJ, Stafford J, Scott T, Archuleta S, Levis SC, Spencer RL, Campeau S and Bachtell RK (2016) Adolescent caffeine consumption increases adulthood anxiety-related behavior and modifies neuroendocrine signaling. *Psychoneuroendocrinology*, 67, 40-50.

- He Z, Zhang J, Huang H, Yuan C, Zhu C, Magdalou J and Wang H (2019) Glucocorticoid-activation system mediated glucocorticoid-insulin-like growth factor 1 (GC-IGF1) axis programming alteration of adrenal dysfunction induced by prenatal caffeine exposure. *Toxicology Letters*, 302, 7-17.
- Xu D, Wu Y, Liu F, Liu YS, Shen L, Lei YY, Liu J, Ping J, Qin J, Zhang C, Chen LB, Magdalou J and Wang H (2012) A hypothalamic-pituitary-adrenal axis-associated neuroendocrine metabolic programmed alteration in offspring rats of IUGR induced by prenatal caffeine ingestion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264 (3), 395-403.
- da Silva LA, Pereira RA, Túrmina JA, Kerppers, II, Osiecki R, Altimari LR and Malfatti CR (2014) Sulfonylurea induction of caffeine-enhanced insulin secretion and reduction of glycemic levels in diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 52 (8), 956-960.
- Leblanc J, Richard D and Racotta IS (1995) Metabolic and hormone-related responses to caffeine in rats. *Pharmacological Research*, 32 (3), 129-133.
- Ezechiáš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z and Cajthaml T (2016) Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as in vitro antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, 152, 284-291.
- Ping J, Lei YY, Liu L, Wang TT, Feng YH and Wang H (2012) Inheritable stimulatory effects of caffeine on steroidogenic acute regulatory protein expression and cortisol production in human adrenocortical cells. *Chemico-Biological Interactions*, 195 (1), 68-75.
- Nicholson SA (1989) Stimulatory effect of caffeine on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Journal of Endocrinology*, 122 (2), 535-543.
- Hochberg Z, Hertz P and Benderly A (1984) Caffeine stimulates growth hormone secretion by cultured rat pituitary cells. *Journal of Endocrinological Investigation*, 7 (1), 59-60.
- Akiba T, Yaguchi K, Tsutsumi K, Nishioka T, Koyama I, Nomura M, Yokogawa K, Moritani S and Miyamoto K (2004) Inhibitory mechanism of caffeine on insulin-stimulated glucose uptake in adipose cells. *Biochemical Pharmacology*, 68 (10), 1929-1937.
- Beaudoin MS, Allen B, Mazzetti G, Sullivan PJ and Graham TE (2013) Caffeine ingestion impairs insulin sensitivity in a dose-dependent manner in both men and women. *Applied Physiology, Nutrition Metabolism. Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 38 (2), 140-147.
- Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA and Graham TE (2004) Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (1), 22-28.

- Graham TE, Sathasivam P, Rowland M, Marko N, Greer F and Battram D (2001) Caffeine ingestion elevates plasma insulin response in humans during an oral glucose tolerance test. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79 (7), 559-565.
- Greer F, Hudson R, Ross R and Graham T (2001) Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*, 50 (10), 2349-2354.
- MacKenzie T, Comi R, Sluss P, Keisari R, Manwar S, Kim J, Larson R and Baron JA (2007) Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 56 (12), 1694-1698.
- Lane JD, Pieper CF, Phillips-Bute BG, Bryant JE and Kuhn CM (2002) Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosomatic Medicine*, 64 (4), 595-603.
- Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, Franklin C, Vogel SM, Krssak M, Petersen KF, Goforth HW and Shulman GI (2000) Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (6), 2170-2175.
- Lane JD (1994) Neuroendocrine responses to caffeine in the work environment. *Psychosomatic Medicine*, 56 (3), 267-270.
- Lane JD, Adcock RA, Williams RB and Kuhn CM (1990) Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosomatic Medicine*, 52 (3), 320-336.
- Spindel ER, Wurtman RJ, McCall A, Carr DB, Conlay L, Griffith L and Arnold MA (1984) Neuroendocrine effects of caffeine in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36 (3), 402-407.
- Walker GJ, Finlay O, Griffiths H, Sylvester J, Williams M and Bishop NC (2007) Immunoendocrine response to cycling following ingestion of caffeine and carbohydrate. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39 (9), 1554-1560.
- Debrah K, Sherwin RS, Murphy J and Kerr D (1996) Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 347 (8993), 19-24.
- Debrah K, Haigh R, Sherwin R, Murphy J and Kerr D (1995) Effect of acute and chronic caffeine use on the cerebrovascular, cardiovascular and hormonal responses to orthostasis in healthy volunteers. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 89 (5), 475-480.
- Battram DS, Graham TE and Dela F (2007) Caffeine's impairment of insulin-mediated glucose disposal cannot be solely attributed to adrenaline in humans. *Journal of Physiology*, 583 (Pt 3), 1069-1077.

Wu BH (2015) Dose effects of caffeine ingestion on acute hormonal responses to resistance exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 55 (10), 1242-1251.

Wu BH and Lin JC (2010) Caffeine attenuates acute growth hormone response to a single bout of resistance exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*, 9 (2), 262-269.

Kim TW and Lee JB (2013) The effects of caffeine ingestion before passive heat loading on serum leptin levels in humans. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 171 (5), 1253-1261.

Strüder HK, Ferrauti A, Gotzmann A, Weber K and Hollmann W (1998) Effect of Carbohydrates and Caffeine on Plasma Amino Acids, Neuroendocrine Responses and Performance in Tennis. *Nutritional Neuroscience*, 1 (6), 419-426.

(令和3年度第2回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1－3より抜粋)