厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

他者危害性の理解につながる受動喫煙の新しい曝露指標の検討

研究分担者　　河井　一明　　産業医科大学 産業生態科学研究所 教授

研究要旨：受動喫煙の他者危害性の理解につながる曝露指標に関して、禁煙外来を受診した患者を対象に禁煙の前後で尿中 7-mG レベルの変動を測定した。尿中 7-mG の値は、個人によって差が見られたものの、被験者全体の尿中 7-mG レベルは、男性、女性共に禁煙に伴って低下することが明らかとなった。また、受動喫煙がある被験者の尿中 7-mG レベルを測定したが、同居家族や職場での受動喫煙との関連性は示されなかった。今後、被験者数を増やすなどして検討したい。本研究は、産業医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

A．研究目的

受動喫煙の防止に向けて、たばこ煙の曝露影響を評価できる指標の開発が望まれている。本研究では、昨年度から、尿中 7-methylguanine(7-mG) 量を新たな曝露影響指標として着目し、たばこ煙による健康影響の評価指標としての有用性について検討を行っている。昨年度は、分析方法の開発と、少人数の尿中7-mG量について分析結果を示したが、今年度は、被験者数を増やして解析することを目的とした。さらに、受動喫煙による影響を調べる目的で、喫煙者と同居する非喫煙者の協力を得て、尿サンプルを採取して解析を行った。

B．研究方法

尿中 7-mG は、254nm の UV 検出器を用いてイオン交換カラムを装着した HPLC で定量を行った。同時に、尿の濃度補正を行う目的で、235nm の UV 検出器でクレアチニンの定量を行った。測定に用いた検体は、禁煙外来を実施しているクリニックの協力を得て、禁煙外来を受診した患者から採取し、測定時まで-20℃で凍結保存した。研究計画は、図１に示したとおり、禁煙外来の初診日と禁煙開始後 2 週間後ならびに 8 週間後に採尿を行った。合わせて、適宜アンケート調査により生活習慣の情報を得た。被験者数を増やして解析することを目標に、継続して研究を行っている。また、受動喫煙による影響は、喫煙者と同居している非喫煙者の尿を、経時的にサンプリングして、分析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、産業医科大学倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号：H26-239）。

C．研究結果

本研究では、禁煙外来を受診した患者を対象に禁煙の前後で尿中 7-mG レベルの変動を測定した。昨年度、一部の被験者について禁煙外来受診後 2 週目までの測定結果を報告したが、今年度は、被験者数が 30 名まで増加した（表１）。また、初回受診後、8 週までの測定結果が得られた。各被験者の尿中 7-mG の測定結果を図 2 に示した。尿中 7-mG の値は、個人によって差が見られ、禁煙後もその変動パターンに個人差が見られた。そこで、禁煙外来初回受診時の値を基準として、変化量を求めたところ、図３に示す結果となった。30 名の被験

者の内、禁煙外来受診後に尿中 7-mG の値が少しでも増加した者が 12 名、減少した者が 18 名であった。被験者全体の尿中 7-mG レベルの変化を図 4 に示した。男性、女性共に禁煙に伴って尿中 7-mG レベルが低下することが明らかとなった。また、喫煙者と同居している被験者の尿中7-mGレベルを測定した（図５）。同居している喫煙者が出張しており、家庭内での受動喫煙が無いと考えられる期間においても高い値を示す時期があった。休日との関連も特に見られなかった。

D．考察

たばこ煙の曝露指標としては、血中や尿中のニコチン、コチニンが広く測定されているが、受動喫煙の際の健康危害性を考慮した指標としては、よりたばこ煙の健康有害性に直接関与する指標が望ましい。そうした観点から、発がん性を有するたばこ煙特異的なニトロソアミン類が着目されている。これらニトロソアミンは、DNA と反応しメチル付加体を生成することから、本研究では、DNA のメチル付加体である7-mGの尿中レベルを測定した。禁煙外来を受診した被験者の測定結果から、禁煙に伴う尿中7-mGレベルの減少は明らかであり、尿中 7-mG が喫煙による有害影響の１つである DNA 損傷を示すマーカーとして有用と考えられる。今回の結果で、被験者によってその変動に違いが見られた原因の 1 つとして、禁煙外来受診中に喫煙する患者がいること、禁煙外来受診時に加熱式タバコを吸っていて、それをやめる目的で受診した患者が含まれることなどが挙げられる。主治医が把握している範囲で、これらの情報を得て解析を行ったが、現時点で特に関連性は見られていない。個人レベルで有害性を評価するには、さらに検討が必要と考えられる。また、今回測定した、受動喫煙がある被験者の尿中7-mG値の変動パターンは、同居している喫煙者以外からの受動喫煙も影響している可能性が考えられる。職場での受動喫煙の可能性も考えられたことから、休日の影響を検討したが、明らかな因果関係は得られなかった。今後、たばこ煙の曝露指標となるコチニンレベルの評価に加え、例数を増やして検討したい。

E．結論

他者危害性の理解につながる受動喫煙の新しい曝露指標として、たばこ煙に含まれる発がん性ニトロソアミン類によって生成する DNA のメチル付加体が有用である可能性が示された。

G．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

1) Kazuaki Kawai, Yuya Kawasaki, Yun-Shan Li, Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as an adverse health effect biomarker for tobacco smoke. The 27th Japan Korea China Conference on Occupational Health, 5月31日-6月2日 2017 札幌

H．知的財産権の出願・登録状況

本研究で知的財産権に該当するものはなかった。

表1　禁煙外来患者の被験者

性別	年齢	採尿2回	採尿3回	合計
男性	26 - 64	11	9	20
女性	29 - 47	7	3	10
合計	26 - 64	18	12	30

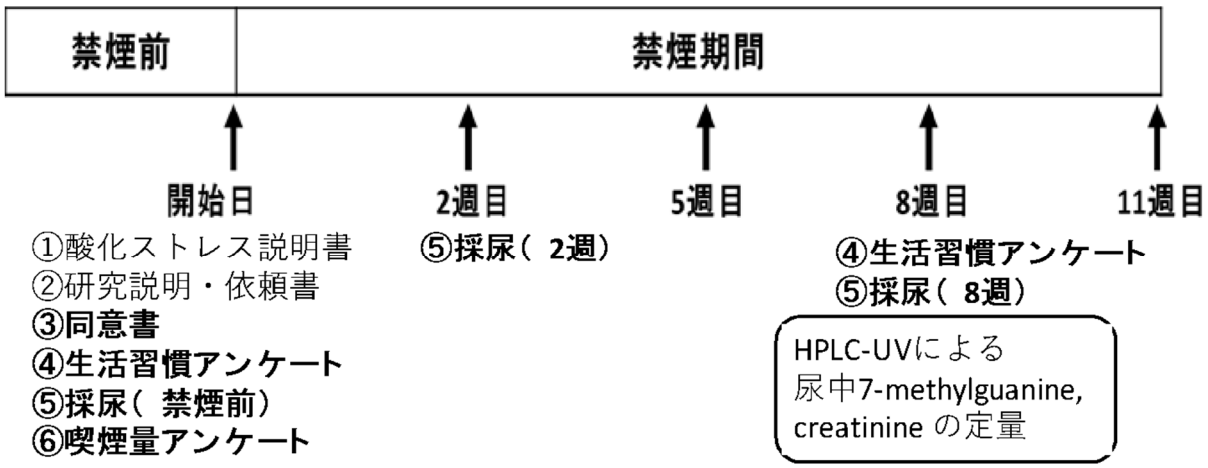

図 1　禁煙外来患者の尿中 7-methylguanine の測定

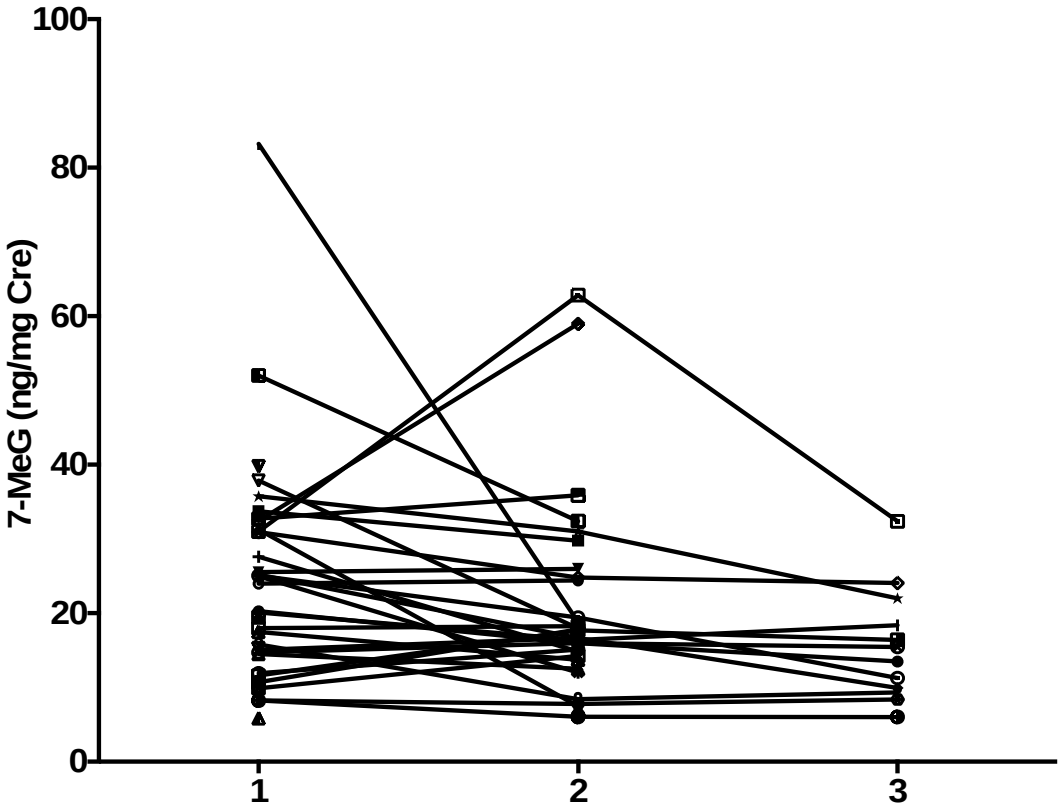

図 2　禁煙に伴う尿中 7-mG レベルの変化（個人別）

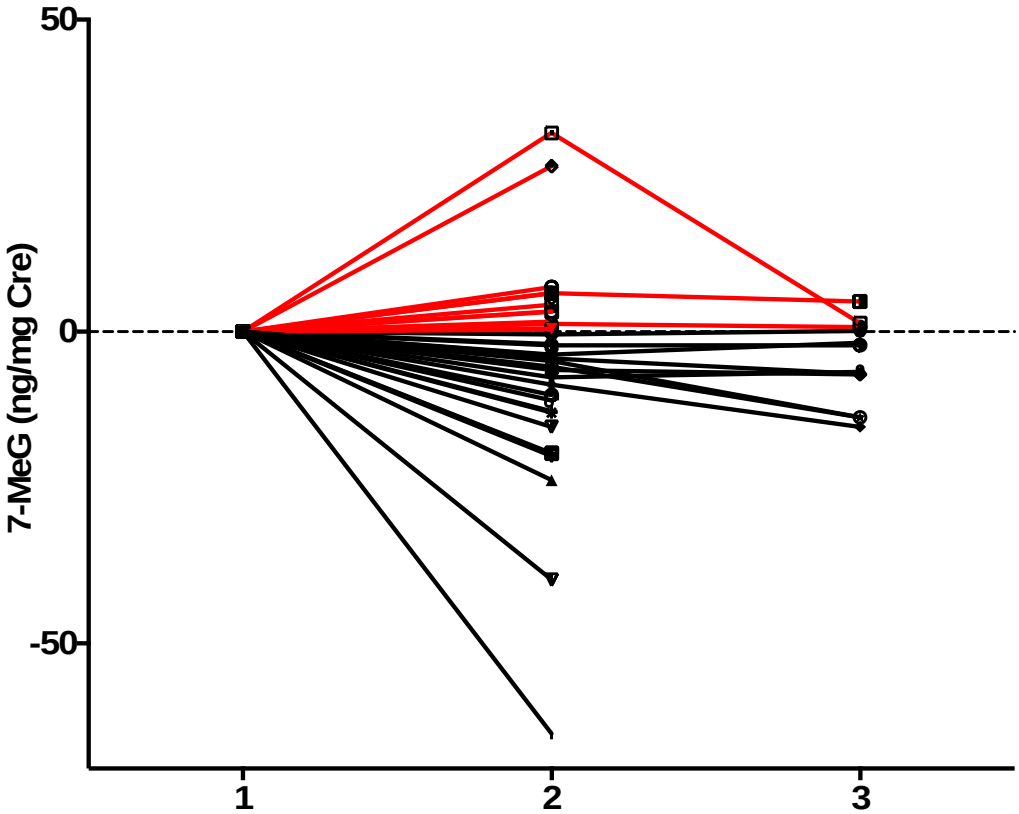

図 3　禁煙に伴う尿中 7-mG レベルの変化（変化量）

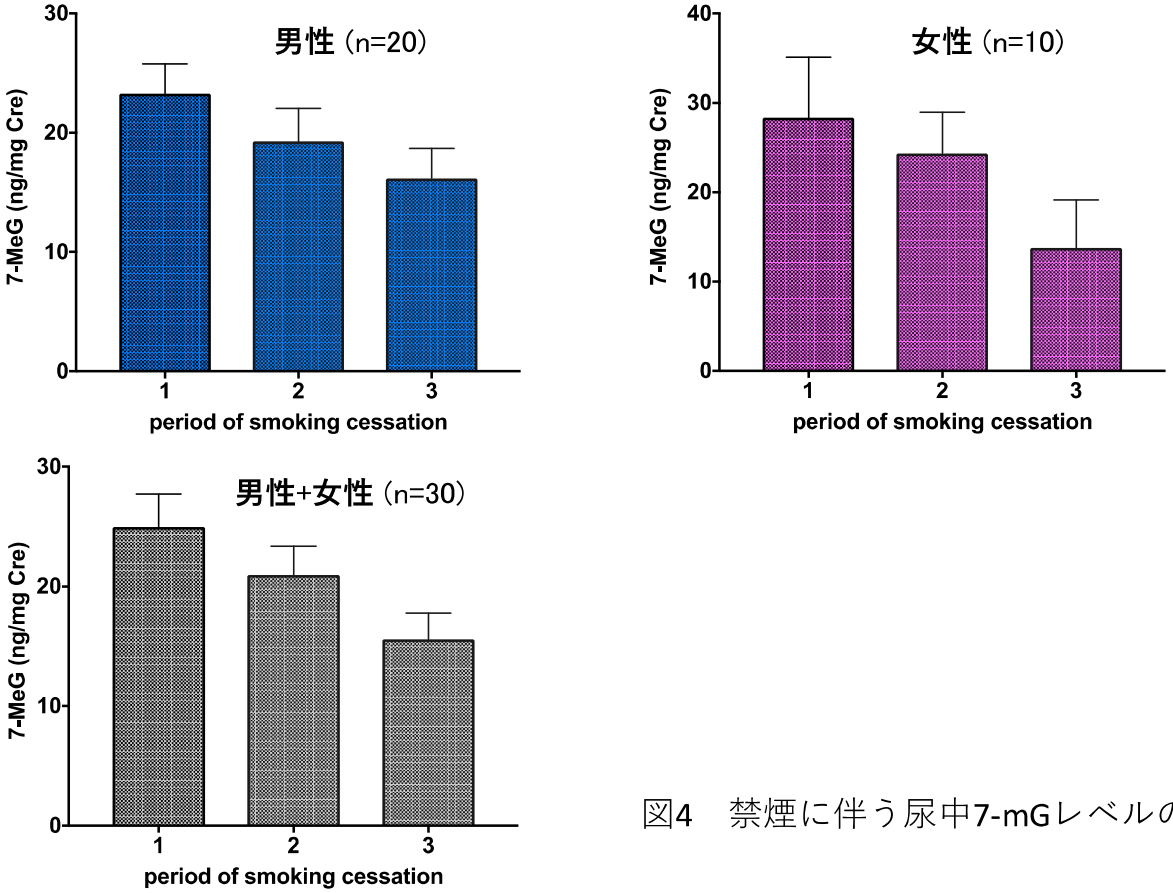

図4　禁煙に伴う尿中7-mGレベルの変化

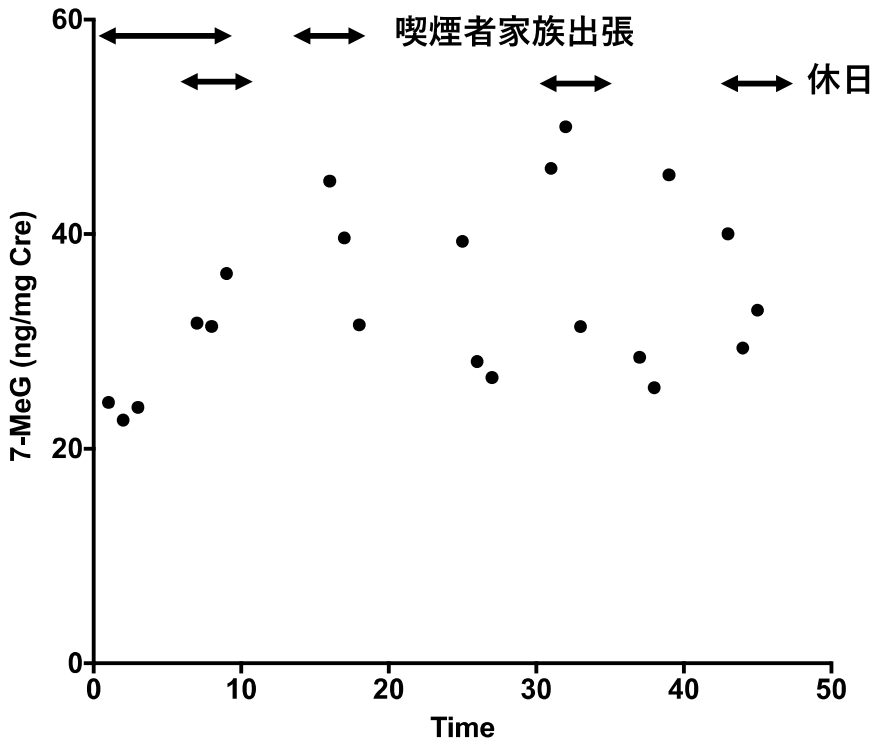

図 5　受動禁煙に伴う尿中 7-mG レベルの変化