

I. 総括研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 総括研究報告書

加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の評価手法の開発

研究代表者

2019.1.1-3.31 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

2018.4.1-12.31 樺田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨

加熱式たばこは、たばこ産業のパンフレットによると主流煙の有害化学物質の 90-99%が削減と記載されている。最近では、加熱式たばこが紙巻たばこよりも高い成分も報告されるようになった。本研究班は、世界で最も加熱式たばこが普及している我が国において、加熱式たばこの有害化学物質量の調査及び受動喫煙の評価法開発を目的としている。世界に先駆け、これらの新しいタイプの製造たばこに関する科学的な知見を創出していくことが、最も普及している日本に課せられた急務であり世界保健機関 (WHO) から期待されている。現在、政府内では改正健康増進法の施行に向けて、加熱式たばこの健康影響評価を進めている。本研究班は、その健康影響評価の一助になるための科学的根拠の積み上げも目的としている。

今年度は、加熱式たばこに含まれるフェノール類 11 成分の分析法の確立と加熱式たばこへの適用を行ったところ、紙巻たばこより加熱式たばこは低減されていた。しかし、製品間の比較では全ての加熱式たばこ製品で同レベルでの発生量とはならなかった。特徴的な成分としてはグアイアコールが紙巻たばこと同レベルで発生していた。次に、加熱式たばこにプロピレンオキサイドやグリシドールが検出された。この他、フルフラール、ジアセチル、アセトールが検出されたが、加熱式タバコ独特のにおいの原因の一つと思われる。

この数年で、加熱式たばこ IQOS の互換機が多く市場に投入され、インターネットを通じて購入が可能となっている。しかし、この互換機を使用して IQOS を喫煙すると正規品と同等の喫煙が行えるかは確認されていない。そこで互換機 8 製品について調査を行ったところ、1 製品で一酸化炭素、フェノール類が、IQOS 正規品の 30 倍近く高くなることが分かった。これは、有害化学物質を多く発生した互換機の温度、加熱方法が影響しているのではないかと考えられる。合わせて、加熱式たばこから発生する化学物質について文献調査も行ったところ、加熱式たばこの特徴として香料等に由来する成分も多種類検出されていた。また、たばこ葉中の糖やアミノ酸の加熱が誘導するメイラード反応からは、フラン、フラノン類等の香料成分が生成され、これらは、特に加熱式たばこ IQOS から比較的高濃度検出されていることから、加熱式たばこに特徴的な成分となるものと考えられた。

本研究結果から、加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれるアセトアルデヒド (AA) およびホルムアルデヒド (FA) の健康におよぼす影響についての懸念が広がっている。この種のアルデヒドは炎症性のあるハイブリッド型の蛋白付加体を産生する可能性があるが、その構造については不明な点が多い。本研究では、AA および FA 由来の付加体の中で、生活習慣病の病態に重要な影響を及ぼす付加体を明らかにする目的で、種々のハイブリッド型付加体の精製を行った。さらに、異なるハイブリッド型付加体に対する抗体が粥状動脈硬化症の早期に上昇することを疾患モデルマウスを用いて明らかにした。

研究分担者	所属施設名
高橋秀人	国立保健医療科学院
戸次加奈江	国立保健医療科学院
中村 純	大阪府立大学

研究協力者	所属施設名
内山茂久	国立保健医療科学院
野口真由美	千葉大学
石塚美帆	千葉大学
佐藤綾菜	千葉大学

A. 研究背景と目的

現在、我が国は、国際条約である「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約（WHO Framework Convention on Tobacco Control : FCTC）」を批准し、国内の政策として健康日本21、健康増進法、がん対策基本法に基づいて、受動喫煙や禁煙支援などのたばこ対策を進めてきた。その成果もあって我が国の喫煙率は、ここ数十年でみると低下が進んでおり、平成29年度国民健康・栄養調査では17.7%となった。しかし、ここ数年で「加熱式たばこ」という加熱器具を使用した新しいたばこが、日本において急速に普及している。この加熱式たばこは、当初海外では「Heat-not-burn tobacco (HNB)」とされていたが、最近では「Heated tobacco products (HTPs)」に統一されてきている。

現在、この加熱式たばこ製品は健康への影響に関して一定の見解が得られていない。しかしながら加熱式たばこ喫煙者とその家族、飲食店経営者、建築物管理者の中には、加熱式たばこについての認識がたばこ製品の実態と異なって理解しているのではないかと懸念している。それは、加熱式たばこ（IQOS、glo、Ploom TECH）を販売するたばこ産業のパンフレットに原因

の1つが隠されている。これらには、主流煙の有害化学物質の90-99%が削減と記載されており、その結果を示唆する論文も公開されている。これらで低減されている化学物質は、世界保健機関（World Health Organization, WHO）が指定している9成分などが挙げられている。この9成分は、1,3-ブタジエン、ベンゼン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、ベンゾ[a]ピレン、N-ニトロソノルニコチン、4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノンと一酸化炭素であり、紙巻たばこ主流煙の低減可能な有害化学物質とされている。一方で低減されていない化学物質がある事は、パンフレットには記載されていない。たばこ産業は有害化学物質量が90%程度削減といているが、発がん率が90%削減とは表明していない。例えば、フィリップモリス社のIQOSのパンフレットでは『「有害成分の量を約90%削減」の表現は、本製品の健康に及ぼす悪影響が他製品と比べて小さいことを意味するものではありません。たばこ関連の健康リスクを軽減させる一番の方法は、紙巻たばこもIQOSも両方やめるところです。』と記述している。

加熱式たばこは、たばこ葉の燃焼で喫煙する紙巻たばこと違い加熱装置を使用して、一定時間、燃焼まで達しない一定の温度でたばこ葉を加熱することで喫煙するたばこ製品である。加熱の温度帯（Ploom TECH:30℃、glo:240℃、IQOS:350℃）では有害化学物質の発生が抑制されるために、90%削減を達成としている。さらに加熱式たばこは、ニコチンを含んだ煙を作り出すため、加熱式たばこのバッテリー式加熱装置を使用している。この加熱装置は充電が必要で、喫煙者は各加熱装置を使用して喫煙を行い、口からエアロゾルを吸い込む。加熱式たばこか

ら発生する有害化学物質分析は、たばこ産業からの報告がほとんどで、公衆衛生機関からの報告は少ない。本研究班は、これまでに WHO たばこ研究室ネットワークに参画し、紙巻たばこの「たばこ葉」、「主流煙」の各種有害化学物質の分析法の開発・標準作業手順書の作成を実施してきた。本研究班は、この TobLabNet に参加し分析法の開発を推進している。本研究では、これまでに開発した紙巻たばこの各種有害化学物質の分析法を加熱式たばこに適用させ、国際標準法になるように改良を行い分析することを目的とした。今年度は、これまで分析していなかったフェノール類 11 成分の分析法を確立し、加熱式たばこに適用し、紙巻たばこの比較を実施した。さらに加熱式たばこ、電子たばこから発生するカルボニル類及びオキシド類の分析を行った。最近、加熱式たばこ IQOS の互換機がインターネット上で多数の種類が販売されており、加熱装置を使用した場合の有害化学物質発生量に関して、報告が無い。そこで IQOS 互換機を使用した場合の、有害学物質発生量を IQOS の正規品と比較した。

加熱式たばこは、紙巻たばこよりも低い温度で加熱するために有害成分量は低いものの、最近の論文では加熱式たばこの方が高い成分も報告されている。そこで、加熱式たばこ特有の化学物質について文献検索を行った。今後の展開として、加熱式たばこ特有の健康影響マーカーの評価法開発を目的としてアルデヒドによるハイブリッド型蛋白付加体の調査を行った。

B. 今年度の研究成果

1. 加熱式たばこのフェノール類の分析法の確立と適用

国内で販売される加熱式たばこ 3 製品と紙巻

たばこのフェノール類の分析をたばこ主流煙について実施し、比較検討を行った。フェノール類は芳香族置換基上にヒドロキシ基を持つ有機化合物であり、有機物の不完全燃焼や熱分解によって生じる。さらにフェノール類は、心臓血管毒素であり、腫瘍共促進剤として作用し、遺伝毒性活性を示す。そこで本研究は、加熱式たばこ製品の主流煙フェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、*o*-, *m*-, *p*-クレゾール、グアイアコール、3-メチルカテコール、4-メチルカテコールと 4-クロロフェノールの 11 成分について分析法を確立し、実態調査を行った。

加熱式たばこ主流煙は、自動喫煙装置 (LM4E, ボルグワルド社製) を用いて ISO 法 (一服につき 2 秒間で 35 mL 吸引、60 秒間隔、通気孔は開放) 及びヘルスカナダ法 (HCI 法) (一服につき 2 秒間で 55 mL 吸引、30 秒間隔、通気孔は全閉鎖) の 2 種類の方法を採用し捕集した。この主流煙の粒子成分は Cambridge filter pad (CFP) で捕集した。CFP を抽出後、高速液体クロマトグラフ-蛍光検出装置に供し、フェノール分析を行った。IQOS と glo の主流煙中フェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、*o*-, *m*-, *p*-クレゾール、グアイアコールは全て検出・定量された。一方で、Ploom TECH はフェノール以外の成分は検出されなかった。フェノール類全般において加熱式たばこの分析結果は、紙巻たばこより低減されていた。一方でグアイアコールなど一部の成分では、低減されていないものも確認された。

2. 電子タバコ、加熱式タバコ等非燃焼式タバコ

最近、電子タバコや加熱式タバコなどの非燃焼式タバコが普及している。しかし、これらの

安全性に関しての検討は十分ではない。そこで、これらの非燃焼式タバコから発生する化学物質を、我々が開発した固体捕集-2相溶出法により分析し、発生する化学物質等の検討を行った。その結果、電子タバコからホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサール等のカルボニル化合物やプロピレンオキサイドやグリシドール等のオキシド類が検出された。電子タバコはE-リキッド(プロピレングリコールとグリセロールの混合物)を加熱し、煙を発生させる喫煙具である。これらの物質は、本来、毒性が低い物質であるが、ニクロム線の過度な加熱による酸化反応でこれらの熱分解物が生成することが推測される。最近流行している“爆煙型電子タバコ”は電力を10W~80Wに変化させることができるが、電力の増加に伴い、上記の分解物の発生量が急激に上昇した。また、電子タバコのプラスチック製マウスピースが熔解するほど高温高密度のタバコ煙が発生する場合もあり、喫煙者の火傷が危惧される。一方、加熱式タバコからは水、プロピレングリコール、グリセロールが多く発生し、総化学物質の大半を占めた。加熱式タバコは、タバコ葉に水、プロピレングリコールとグリセロールを含浸させ、電子タバコと同様に加熱により“煙”を発生させていることが考えられる。電子タバコと同様にプロピレンオキサイドやグリシドールが検出された。この他、フルフラール、ジアセチル、アセトールが検出されたが、加熱式タバコ独特のにおいの原因の一つと思われる。

3. 加熱式たばこ IQOS 互換機から発生する有害化学物質の分析

加熱式たばこ「IQOS」喫煙者は、専用のヒート

スティック(加工されたたばこ葉)をIQOSに差し込んで喫煙している。IQOSは1本喫煙するごとに充電する必要があるため、連続喫煙ができない。そこに注目した企業が連続喫煙可能なIQOS互換機を販売し、現在では種類も増えている。IQOSの加熱法は金属の加熱ブレードにヒートスティックを差し込みたばこの内側から加熱するが、互換機ではそれと同じタイプや本体の筒状に開いている部分にヒートスティックを差し込み外側から加熱するタイプなどが存在する。また、IQOSの加熱温度は350℃と報告されているが、互換機では400℃と説明されている製品も存在する。これら互換機と専用のヒートスティックを組み合わせると喫煙した場合、IQOSと同じ主流煙の組成・発生量であるか検証されていない。そこで本研究は、ヒートの喫煙行動に近いと考えられている喫煙法(Health Canada Intense:HCI法)で捕集を行い、IQOSと互換機8製品(A-H)の主流煙に含まれる有害化学物質の比較を目的とした。

IQOSと互換機の測定値は、タールが14.4 mg/cig. (IQOS)と4.9-24.5 mg/cig. (互換機)、ニコチンが1.27 mg/cig. (IQOS)と0.64-2.09 mg/cig. (互換機)、COが0.47 mg/cig. (IQOS)と0.21-13.9 mg/cig. (互換機)、グリセロールが5.74 mg/cig. (IQOS)と3.24-6.16 mg/cig. (互換機)、TSNAsが47.3 ng/cig. (IQOS)と27.4-62.3 ng/cig. (互換機)であった。今回測定した項目の値に関してIQOSと比較すると、互換機のうちB以外の7製品では全項目で0.3-1.4倍程度の範囲に収まった。Bは加熱温度が400℃と説明されている製品で、燃焼により発生する成分であるCOは29.6倍で差が大きく開き、たばこから移行する成分であるニコチンは1.6倍、グリセロールは1.1倍、TSNAsは1.0倍で差があまり開かなか

った。また、タールは 1.7 倍であった。TSNAs は B より本体の筒状に開いている部分にヒートスティックを差し込み外側から加熱する 2 製品の方が高値であったため、加熱法が TSNAs 値に影響をより与えると考えられた。よって、同じヒートスティックを使用しても加熱装置の加熱温度や加熱法によっては、主流煙に含まれる有害化学物質量が大きく変化することが分かった。

4. 新型たばこに含まれる化学成分の特徴

近年、たばこ市場においては、従来の紙巻たばこに代わる電子たばこや加熱式のたばこといった、新型たばこに大きな注目が集まっている。これら新型たばこの特徴として、従来の紙巻たばこに比べて有害成分の大幅な低減化が挙げられる。しかしながら、実際、これらの製品は、市場に出て間もないことから、発がん性等に関する疫学的データは殆どなく、有害性や安全性に関しては未知の問題が多く残されている。実際、新型たばこから発生する主流煙中の有害成分については、従来の紙巻たばこよりも多くのものが低減される傾向にある中で、紙巻たばこよりも高い濃度を示す、香料等に由来する多種類の成分が検出されている。こうしたものの中には、有害性を示す成分があることも報告されており、中でも 2(5H)-furanone や 2-furanmethanol (furfuryl alcohol) などを含むフラン類やフラノン類については、発がん性等を示す可能性があることから、新型たばこが示す健康リスクの要因としても懸念されている。また、たばこ葉中の糖やアミノ酸を加熱することで生じるメイラード反応からは、フラン類やフラノン類等の香料成分が生成され、これらは、特に様々な種類のフレーバーからなる専用ス

ティックが販売される加熱式たばこ IQOS から比較的高濃度検出されていることから、加熱式たばこに特徴的な成分となる可能性も考えられ、従来の紙巻たばこと加熱式たばこによる受動喫煙曝露を区別する上でのマーカーとしての利用も期待される。

5. アルデヒドによるハイブリッド型蛋白付加体と生活習慣病

加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれるアセトアルデヒド (AA) およびホルムアルデヒド (FA) の健康におよぼす影響についての懸念が広がっている。この種のアルデヒドは炎症性のあるハイブリッド型の蛋白付加体を産生する可能性があるが、その構造については不明な点が多い。本研究では、AA および FA 由来の付加体の中で、生活習慣病の病態に重要な影響を及ぼす付加体を明らかにする目的で、種々のハイブリッド型付加体の精製を行った。さらに、異なるハイブリッド型付加体に対する抗体が粥状動脈硬化症の早期に上昇することを疾患モデルマウスを用いて明らかにした。また、国際毒性学会に参加し、加熱式および電子たばこのエアロゾルの欧米での毒性研究の最近の知見を得た。

C. 結論

本研究班がこれまでに開発したタール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンなどに加えて、フェノール類 11 成分の分析法の確立を行った。確立した分析法を標準たばこに適用し、これまでの先行研究と比較したところ良好な結果が得られた。次に、加熱式たばこ 3 製品に適用したところ、IQOS と glo の主流煙中フェノール、カテコール、レゾルシノール、

ヒドロキノン、*o*-, *m*-, *p*-クレゾール、グアイアコールは全て検出・定量された。一方で、Ploom TECH はフェノール以外の成分は検出されなかった。加熱式たばこはグアイアコールが特徴的に高い濃度であった。

次に、我々が開発した固体捕集－2相溶出法により分析し、発生する化学物質等の検討を行った。その結果、電子タバコからホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサール等のカルボニル化合物やプロピレンオキシドやグリシドール等のオキシド類が検出された。加熱式たばこでは、プロピレンオキシドやグリシドールが検出された。この他、フルフラール、ジアセチル、アセトールが検出されたが、加熱式タバコ独特のにおいの原因の一つと思われる。

加熱式たばこ IQOS の互換機は、インターネットを通じて多くの種類が販売されている。しかしながら互換機を使用して IQOS を喫煙した際の有害化学物質量に関しての報告は少ない。本 P つの製品で一酸化炭素、フェノール類が高値になることが分かった。これは加熱温度が IQOS 正規品、他互換機よりも高いために有害化学物質が多く発生したと考えられる。このことは消費者に知らされていないのが現状である。

加熱式たばこは紙巻たばこと比較して低い温度でたばこ葉を加熱する製品で、たばこ製品の喫煙時の満足度を上げるために紙巻たばこより添加物を多くしている可能性がある。新型たばこから発生する主流煙中の有害成分については、従来の紙巻たばこよりも多くのものが低減される傾向にある中で、紙巻たばこよりも高い濃度を示す、香料等に由来する多種類の成分が検出されている。こうしたものの中には、強

い有害性を示す成分があることも報告されており、新型たばこが示す健康リスクの要因としても懸念されている。

D. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
分担研究報告書に記載
2. 学会発表
分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

