

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)
分担研究報告書

新型たばこに含まれる化学成分の特徴

研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院
研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
研究分担者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨：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。

A. 研究目的

近年、たばこ市場においては、従来の紙巻たばこに代わる新型たばこに大きな注目が集まっている。世界的に見ても、新型たばこに分類される電子たばこや加熱式たばこの需要は、ここ数年の間で大幅に増加しており、2014年に第3世代のタンク型電子たばこが販売されて以降、その売り上げは急上昇している。また同じ2014年以降、電気加熱式の新しいタイプの製造たばこ(製品名 IQOS, Ploom TECH, glo 等、以下、加熱式たばこ)の販売が国内で開始され、その

人気は未だ静まることの無い勢いである。この様に多くの関心を集める新型たばこ製品の主な特徴として、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。

実際に、有害性を示す主な要因となる、主流煙中の化学成分についてのこれまでの研究報告からは、主要な有害成分として、WHO が指

摘する9成分に関しては、紙巻たばこと比較して、電子たばこ及び加熱式たばこのいずれも低濃度のレベルであることが示されている。その一方で、電子たばこには、これまでの紙巻たばこの種類をうわまわる、様々な香料を用いた専用リキッドが販売されており、近年、加熱式たばこのスティックにおいてもその種類は増加傾向にある。このようなフレーバー付きの製品については、使用される香料由来の成分や、さらにこうした成分が加熱されることで、電子たばこあるいは加熱式たばこ特異的ないくつかの成分が、紙巻たばこよりも高濃度発生することも徐々に明らかにされている。しかしながら、こうした成分に関する具体的な情報や発生要因については、十分に把握されていない。これらのことから、本研究では、近年普及する電子たばこや加熱式たばこ特異的に発生する化学成分に着目し、その実態と主流煙を介したヒトへの曝露影響について文献ベースにより情報収集した。

B. 研究方法

本研究では、electronic cigarette、heated tobacco product、flavorのキーワードを基に文献検索を行った結果、228文献を抽出し、そのうち26文献を分析したシステマティックレビューを行った。

C. 結果及び考察

C. 1. 電子たばこ専用リキッドに含まれる香料成分の有害性

電子たばこは、たばこ葉を使用せず、装置内に装着されたタンクに専用の液体（リキッド）を充填し、電気加熱し発生するエアロゾルを吸引する製品として、近年、若者を中心に需要が拡大している。電子たばこの専用リキッドには、多種多様な香料を添加することで何千種類もの専用リキ

ッドが生産されている。実際、2014年1月までの報告によると、専用リキッドには466種類のブランドと、8000種類のフレーバーが販売されており、1カ月あたり10.5ブランド、242種類のフレーバーが新規に開発されている状況である。フレーバーの原料としては、一般に、安全性が確保された食品添加物が使用されていることが殆どであるものの、米国食品香料製造業者協会（FEMA）は、このような食品添加物の中にも、有害性が懸念されるものがある（1037種類）ことを指摘している[1]。専用リキッドに使用されるフレーバーの中でも、上記の有害性が懸念される成分のリストに含まれるものとして、diacetyl、acetoin、2,3-pentanedione（buttery flavors）、camphor、cyclohexanone（minty flavors）、benzaldehyde（cherry or almond flavors）、cinnamaldehyde（cinnamon flavor）、cresol（leathery or medicinal flavor）、butyraldehyde（chocolate flavor）、isoamyl acetate（banana flavor）が挙げられる。

実際に、クローブオイルの主成分でもあるeugenolやphenylpropene、cinnamaldehyde、 α 、 β -不飽和アルデヒド、ベンズアルデヒドは、人への皮膚刺激を引き起こすことで知られ、これまでも喘息との関連性や[2]、*in vivo*試験によるラットの異常歩行、痙攣、震えを伴う低体温症や神経系への影響等[3]、様々な健康影響への関与が報告されている。しかしながら、こうした香料成分の吸入曝露による有害性については、現在、限られた情報しかない。

C. 2. 加熱式たばこから発生する化学物質の特徴

加熱式たばこは、燃焼を伴わず、たばこ葉で作られた専用スティックをホルダーに挿入し、加熱ブレードで内側から300~350°Cの温度で加熱することで、発生するニコチンを摂取することができる新型のたばこ製品である。これらは、燃焼

(700~900°C)を伴う従来の紙巻たばこに比べて、有害成分の発生量も少なく、副流煙を出さないことが特徴とされている。しかしながら、近年の報告によると、紙巻たばこの主要成分でもあるたばこ特異的ニトロソアミンについては、加熱式たばこの主流煙中からも同程度の濃度含まれていることや [4,5]、アセトアルデヒドやホルムアルデヒド、その他の揮発性有機化合物については、紙巻たばこと同程度の多種類の成分が検出されていることが Uchiyama らによって報告されている [6]。さらに、喫煙者の呼出煙からもこれら有害成分が環境中にも排出されることから [7]、飲食店や職場などの室内環境中では、受動喫煙の影響等も懸念されている。

これまで、IQOS から発生する主流煙中の化学成分としては、58 種類の化合物 (PMI-58) が報告されている [8]。これらは、FDA が提示する、有害性のあるまたは有害性を示す可能性のある物質として挙げた 93 成分のうちの 40 成分と、水分や粒子濃度、ピレン、二酸化窒素など新たに 18 成分が分析された結果となっている [8]。また 2018 年、米国内で IQOS を「リスク低減たばこ製品」として販売するために FDA が開催した外部専門諮問委員会 (Tobacco Products Scientific Advisory Committee; TPSAC) では、PMI-58 リストに加えて、新たに 57 種類の成分が追加された全 113 種類の成分の測定結果が PMI より報告されている。新たに追加されたこれら 57 成分のうち 56 成分については、IQOS の方が 3R4F よりも高い濃度を示す傾向にあることも明らかとされ、また、標準たばこ 3R4F よりも高濃度検出された PMI-58 リスト以外の成分の中には、強い有害性を持つ下記の様な化合物が含まれている。 α,β -unsaturated carbonyl compounds (eg. 2-cyclopentane-1,4-dione) [9]、1,2-dicarbonyl compounds (eg. Cyclohexane, 1,2-dioxo-) [10]、furans (eg. 2(5H)-furanone) [11]、epoxides (eg.

anhydro linalool oxide) [12]。これらの成分の殆どは、食品にも使用される食品用香料に由来するものや、それらのものが熱分解したことにより生成されたものと考えられているが、特に様々なフレーバーからなる電子たばこのリキッドや加熱式たばこのスティックには、こうした食品用香料由来の成分が多く含まれている。そのため、紙巻たばこと比較してこれらの成分が高濃度検出される傾向にあることが予想される。また一般に、これら食品用香料については、安全性が確保された上で使用されているものが殆どであるが、米国食品香料製造業者協会 (FEMA) によると、一部の成分については、有害性が懸念されるものがある (1037 種類) ことも指摘されている [1]。例えば、食欲や食べる量を抑えるための食品添加物として使用される 2(5H)-furanone は、*in vitro* 試験において、ヒト肺上皮細胞の A549 とヒト胎児繊維芽細胞の BRC5 に曝露した際、0.5 mM で 2 時間曝露すると DNA の断片化がコメットアッセイの結果からみられ、48 時間たつとネクロシスにより殆どの細胞が死んでしまう [14]。焦げた匂いやカラメル香料として使われる 2-furanmethanol (furfuryl alcohol) は、100 ppm のものをガス状でラットに曝露した結果、体重の減少や脳内への影響が生じることが Savolainen と Pfaffli により報告されており [15]、国家毒性プログラムにおいて、雌雄ラットを用い実施された実験結果からは、発がん性に関する影響が報告されている [16]。また、マウスへ 2% furfuryl alcohol を 50 μ l 肺内投与した際に、肺で生じる気道過敏性や、好酸球浸潤、サイトカイン (IL-4, IL-5, interferon- γ) 産生の影響から、furfuryl alcohol の曝露とアレルギー疾患との関連性も示唆されている [17]。食品添加物として使用される 3-chloro-1,2-propanediol を高濃度使用した場合には、3-chloro-1,2-propanediol を 400 ppm の濃度でラットに 2 年間曝露した結果から、尿細管腺腫や上皮

性悪性腫瘍、ライディッヒ細胞腫の発現が優位に増加し、発がん性との関連も示されている [18]。

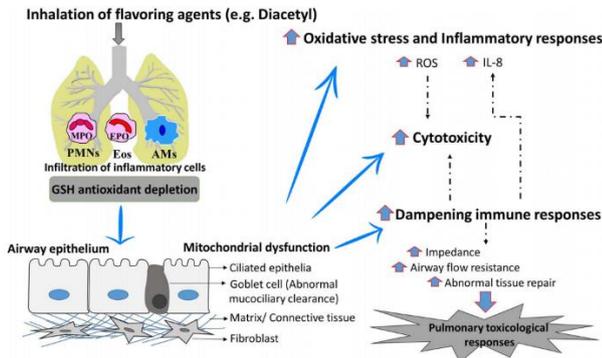


図1 気道上皮細胞における香料曝露が引き起こす毒性メカニズム [25]

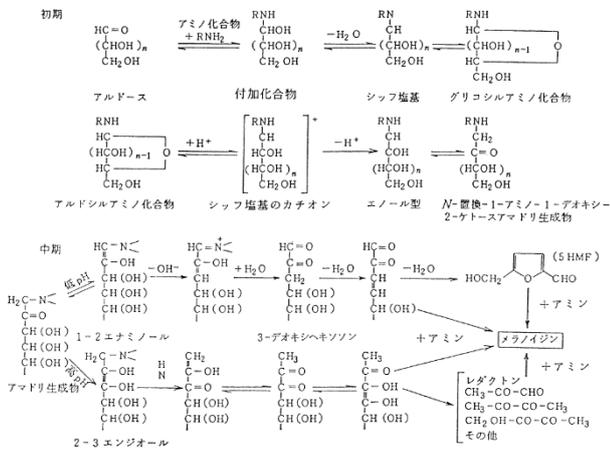


図2 メイラード反応の主要経路 [23]

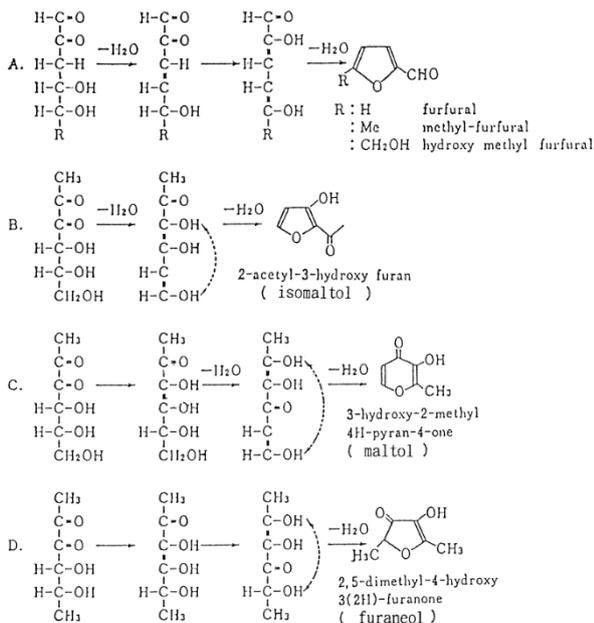


図3 フロン、フラノン、ピロン類の生成 [23]

こうしたことから、有害性の程度は様々であるものの、多種類の食品添加物と健康影響との関連性が懸念されている。

C. 3. 香料成分による TRP (Transient Receptor Potential) チャンネル活性を介した健康影響

近年報告される、香料成分の呼吸器系への曝露影響については、次の様なことが知られている (図1)。吸入により体内に取り込まれた成分は、気道上皮に作用して抗酸化物質の減少、酸化ストレス、DNA 傷害を介して気道上皮細胞の物理的障壁機能および免疫防御能力を低下させる。実際に香料成分による細胞死、酸化ストレス誘導、DNA 傷害等を介した呼吸器系への影響が報告されているが、今後、更なる香料成分のリスク評価が求められている。

一方で、上記の様な細胞毒性の誘導メカニズムの一つとして、気道上皮細胞に発現する陽イオンチャンネル、TRP チャンネル (カルシウムイオンの流入により細胞内シグナルの伝達に寄与する) の関与が指摘されている。TRP チャンネルは、29 種類の遺伝子と6つのサブファミリーで構成され、主に神経細胞で発現して物理的・化学的刺激に対して応答するセンサーとして機能するが、近年では炎症等の病態への関与についても報告されてきている。中でも特に TRPV1 及び TRPA1 は、有害な化学物質の検出や肺の反射応答への関与が知られ、肺の気道炎症や喘息の増悪などとの関連性も示唆されている。実際に、電子たばこに使用される主要な香料の中で、cinnamaldehyde、cannabidiol、linalool、menthol、eugenol、limonene、gingerol、ethyl vanillin は TRPA1 のアゴニスト化合物として知られている [17-22]。

C. 4. たばこ製品の主流煙に含まれる香料成分の生成機構

たばこ葉に含まれる多種多様な成分の中でも、糖とアミノ酸によるメイラード反応系の加熱反応（図2）は、各たばこ製品の特徴ともなる揮発性のある様々な香気成分の主な生成機構として知られている [23]。生成される主な化合物群としては、フラン、フラノン、ピロン、ピラジン類等が挙げられる。

メイラード反応機構では（図2）、初めに還元糖のカルボニル基とアミノ酸のアミノ基との縮合反応が生じ、続いて脱水が起こりシッフ塩基に転換する。また、シッフ塩基より生成するグリコシルアミノ化合物は、プロトン（H⁺）によって、中間体となるエノール構造を経由した後、アマドリ転位生成物となる。フラン、フラノン、ピロン類の生成経路は、図3に示す様に、アマドリ転位生成物よりエナミノールを経由して生成するデオキシオゾン、メチルジケトンの脱水閉環により生成する。これらは、主に甘い焦げ臭（カラメル様香気成分）の要因として知られる香気成分である。さらに、エナミノールは、メチルジケトン中間体を経て、フレーバーを有するフラノン誘導體へと変化すると共に、糖分子が解裂し、低分子ジカルボニル化合物も生成する。これらジカルボニル化合物は、さらにアミノ酸と反応することでアルデヒドの生成や、様々な食品中の特徴的な香り成分としても知られるピラジン類等の生成に関与している。ピラジン類は、焙焼食品などに特徴的な“こうばしい”香りの要因として知られている。

こうした香料成分の生成パターンは、糖、アミノ酸の種類・組成比、加熱温度・時間、水分などの条件が影響しており、香気成分の生成においては、特にアミノ酸の種類が大きく影響するものとされている。また、メイラード反応により生成するジカルボニル化合物や、フラン、フラノン類に関しては、IQOSの主流煙中からも比較的高濃度検出されることが報告されてお

り [24]、特に 2(5H)-furanon や furanmethanol を含むフラン類やフラノン類については、標準的な紙巻たばこ（3R4F）の主流煙中の濃度と比較して、IQOS では数十倍～数百倍もの濃度が検出されている。また、それらが示す健康影響の観点からも、これらは IQOS に特徴的な成分として、モニタリングが必要な対象成分となる可能性が考えられる。

D. 結論

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、香料等に由来する成分も多種類検出されている。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いることから、新型たばこが示す健康リスクの要因としても懸念される。

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る。これらは、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。

E. 参考文献

1. Alert N. Preventing Lung Disease in Workers Who Use or Make Flavorings. NIOSH Publication No. 2004-2110, 2003.
2. Lopez-Saez MP, Carrillo P, Huertas AJ, Fernandez-Nieto M, Lopez JD. Occupational asthma and dermatitis induced by eugenol in a cleaner. J Investig Allergol Clin Immunol 2015, 25: 64-65.

3. Andersen A. Final report on the safety assessment of benzaldehyde. *Int J Toxicol* 2006, 25:11–27.
4. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 2017, 39: 201-207.
5. Li X, Luo Y, Jiang X, Zhang H, Zhu F, Hu S, Hou H, Hu Q, Pang Y. Chemical analysis and simulated pyrolysis of tobacco heating system 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2018, 111-118.
6. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H, Kunugita N. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chem Res Toxicol* 2018, 31: 585-593.
7. Mitova MI, Campelos PB, Goujon-Ginglinger CG, Maeder S, Mottier N, Rouget EG, Tharin M, Tricker AR. Comparison of the impact of the tobacco heating system 2.2 and acigarette on indoor air quality. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016, 80: 91-101.
8. Philip Morris Products S.A. Modified Risk Tobacco Product (MRTP) applications. 2016
[https://www.fda.gov/TobaccoProducts/La beling/MarketingandAdvertising/ucm546281.htm](https://www.fda.gov/TobaccoProducts/La%20beling/MarketingandAdvertising/ucm546281.htm) (accessed 1 May 2019)
9. Koleva YK, Madden JC, Cronin MT. Formation of categories from structure-activity relationships to allow read-across for risk assessment: toxicity of alpha,beta unsaturated carbonyl compounds. *Chem Res Toxicol* 2008, 21: 2300–2312.
10. Bjeldanes LF, Chew H. Mutagenicity of 1,2-dicarbonyl compounds: maltol, kojic acid, diacetyl and related substances. *Mutat Res* 1979, 67: 367–371.
11. Bakhiya N, Appel KE. Toxicity and carcinogenicity of furan in human diet. *Arch Toxicol* 2010, 84: 563–578
12. Ehrenberg L, Hussain S. Genetic toxicity of some important epoxides. *Mutat Res* 1981, 86: 1–113.
13. Yamashita N, Murata M, Inoue S, et al. Superoxide formation and DNA damage induced by a fragrant furanone in the presence of copper(II). *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1998, 397: 191–201.
14. Calderón-Montano JM, Burgos-Morón E, Orta ML, Pastor N, Austin CA, Mateos S, López-Lázaro M. Alpha, beta-unsaturated lactones 2-furanone and 2-pyrone induce cellular DNA damage, formation of topoisomerase I- and II-DNA complexes and cancer cell death. *Toxicol Letters* 2013, 222: 64-71.
15. Savolainen H and Pfaffli P. Neurotoxicity of furfuryl alcohol vapor in prolonged inhalation exposure. *Environ Res* 1983, 31: 420–427.
16. National Toxicology Program (NTP) 1999. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furfural (CAS No. 98-01-1) in F344/N Rats and B6C3F Mice (Inhalation studies). Technical report. Series No. 382. NIH Publication No. 99-3972. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC.
17. Franko J, Jackson LG, Hubbs A, Kashon M,

- Meade BJ, Anderson SE. Evaluation of furfuryl alcohol sensitization potential following dermal and pulmonary exposure: enhancement of airway responsiveness. *Toxicol Sci* 2012, 125: 105-115.
18. Cho WS, Han BS, Nam KT, Park K, Choi M, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*. 2008, 46: 3172-3177.
 19. Wu SW, Fowler DK, Shaffer FJ, Lindberg JEM, Peters JH. Ethyl vanillin activates TRPA1. *J Pharmacol Exp Ther* 2017, 362: 368-377.
 20. Xu H, Delling M, Jun JC, Clapham DE. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci* 2006, 9: 628-635.
 21. Inoue M, Fujita T, Goto M, Kumamoto E. Presynaptic enhancement by eugenol of spontaneous excitatory transmission in rat spinal substantia gelatinosa neurons is mediated by transient receptor potential A1 channels. *Neuroscience* 2012, 210: 403-415.
 22. Chung G, Im ST, Kim YH, Jung SJ, Rhyu MR, Oh SB. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by eugenol. *Neuroscience* 2014, 261: 153-160.
 23. Kaimoto T, Hatakeyama Y, Takahashi K, Imagawa T, Tominaga M, Ohta T. Involvement of transient receptor potential A1 channel in algescic and analgesic actions of the organic compound limonene. *Eur J Pain* 2016, 20: 1155-1165.
 24. Hodge J. E. Dehydrated Foods, Chemistry of Browning Reactions in Model Systems. *J Agric Food Chem* 1953, 1: 928-943.
 25. Helen GS, Jacob III P, Nardone N, et al. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure 2018, 27: 30-36.
 26. Kaur G, Muthumalage T, Rahman I. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett* 2018. 15; 288: 143-155.

F. 研究発表

なし