

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

加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の分析

研究分担者	戸次 加奈江	国立保健医療科学院
研究協力者	内山 茂久	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	牛山 明	国立保健医療科学院

研究要旨：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、近年、加熱式たばこからは、香料などの添加物や、添加物の加熱により発生する成分が高濃度検出されている¹⁾。一般に、フレーバーとして使用される添加物には、安全性が確保された食品添加物が使用されているものの、喫煙による吸入曝露の影響は限られた情報しかなく、その曝露量についても明確とされていない。また、検出された成分の中には、2(5H)-furanone や 2-furanmethanol (furfuryl alcohol) など発がん性のあるフラン類を初め、ニコチンの熱分解により発生するピリジン類(3/4-ethenylpyridine (3-EP))²⁾が検出されている。これらは喫煙者への曝露による健康リスク因子となるのみでなく、室内汚染の要因にもなることから、その発生量を明確にする必要がある。そこで本研究では、加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類を対象に、フィルターと個体捕集法を組み合わせたガス状及び粒子状成分の同時捕集法を検討することで、各加熱式たばこからの発生量と曝露量を明らかにし、健康影響や室内汚染への影響を調べる上での基礎データを得ることを目的とする。検討の結果、Tenax GR を用いることで、フラン類とピリジン類を高感度に検出することができた。また、3-EP は紙巻たばこと比較すると低濃度ではあったものの、本研究により加熱式たばこからの発生量が明らかとなった。これらは、特に、3-EP はニコチン由来のたばこ特異的なガス状成分であり、呼出煙により環境中へ排出されることで室内の汚染要因となることから、従来の紙巻たばこと同様に、加熱式たばこにおいても受動喫煙や三次喫煙の評価指標となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

近年、国内で普及する加熱式たばこ等の新型たばこに多くの関心が集まる中、新型たばこの主な特徴として、従来の紙巻たばこに比べ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、健康影響との関連性の高い加熱式たばこの主流煙中の成分については、WHO が指定する9つの規制対象成分にも含まれるたばこ特異的二トロソアミン類(TSNAs)やカルボニル化合物などの発がん性物質が、低濃度ながらも含まれており^{3,4)}、特に喫煙者は直接曝露される危険性がある。一方で、加熱式たばこからは、紙巻たばこと同程度、あるいはそれを上回る濃度の化合物も検出されている¹⁾。こうした加熱式たばこからは、香料

などの添加物や、添加物が加熱されることで発生する成分が比較的高濃度検出される傾向にある¹⁾。一般に、フレーバーとして使用される添加物には、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、この様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⁵⁾。また中には、糖類の加熱分解成分として食品中などからも検出されるフラン類 (2(5H)-furanone、2-furanmethanol (furfuryl alcohol) etc.) や、ニコチンの熱分解により生成するピリジン類 (ex. 3-ethenylpyridine (3-EP)²⁾) が検出されているが、こうした成分に対する安定性の高い捕集法及び分析法は確立されていないため、喫煙者に対する曝露量が明らかとされておらず、より高感度な捕集方法が必要とされている。そこで本研究では、加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類を対象に、フィルターと個体捕集法を組み合わせたガス状及び粒子状成分の同時捕集法を検討することで、より高感度な分析法を確立する。また、本手法により各加熱式たばこから発生する成分の発生量と曝露量を明らかにし、健康影響や室内汚染への影響を調べる上での基礎データを得ることを目的とする。

B. 研究方法

B. 1. ガス状成分捕集用カートリッジの作製

本研究では、ガス状で存在するニコチンや 3-EP の捕集剤として推奨される Tenax TA 及び Tenax GR (GL サイエンス社製) をそれぞれ 200 mg ずつポリエチレン製カートリッジ (Rezorian tube, 1 mL) に充填し、2 種類のカートリッジを作製した。本カートリッジは、予め抽出溶媒 10 ml を通液し洗浄し、窒素ガス 2L を通気し乾燥させた後、捕集までの期間冷暗所にて保管した。

B. 2. たばこ主流煙の捕集及び分析

自動喫煙装置 (Borgwaldt Technik GmbH 製, LM4E) に、ガス状成分及び粒子状成分の捕集を目的とした固体捕集カートリッジと石英繊維フィルター (ケンブリッジフィルターパッド: CFP) を接続し、たばこ主流煙を捕集した。加熱式たばこの主流煙を捕集する際、各たばこの専用スティックは、フィルターの通気孔を塞ぎ、吸煙量 55 mL、吸煙時間 2 秒、吸煙間隔 30 秒に準拠して行った。捕集後は、捕集チューブ及び CFP を有機溶媒で抽出し、ガスクロマトグラフィータンデム質量分析装置 (GC-MS/MS) で定量した。

B. 3. 分析に使用したたばこ製品

本実験で使用した加熱式たばこは、IQOS (Phillip Morris) glo (British American Tobacco) plloom tech (日本たばこ産業株式会社) の 3 製品であり、各製品の専用スティックには以下の銘柄を使用した。IQOS は menthol、balanced regular、glo では berry boost、dark fresh、plloom tech では regular taste、menthol purple を使用した。

C. 結果及び考察

C. 1. 捕集及び分析条件の検討

はじめに 2 種類のカートリッジについて、HCI 法により IQOS (balanced regular) の主流煙を捕集し、酢酸エチル (0.0125 % トリエチルアミン) 抽出液を GC-MS を用い分析した。得られた TIC クロマトグラムを Figure 1 に示す。検出された主な成分は、furfural、5-methylfurfural などのフラン類や pyridine や nicotine などのピリジン類、そして menthol や linalool などの添加物が比較的高濃度であった。これらの成分については、その殆どが Tenax TA よりも Tenax GR の方が高感度に検出される傾向にあることが分かった。

また、夾雑成分を多く含むたばこ煙中において、ピリジン類の中でも分離が困難であった 3-EP 及び 4-EP を定性定量するため、同じ試料を対象に

GC-MS/MS を用いた分析を行った。このとき、GC/MS による scan データをもとに、furfural を初めとしたフラン類とニコチンの熱分解物である 3/4-EP を含むピリジン類、そして香料などの添加物として使用される menthol や ethyl vanillin を含む 21 成分を GC-MS/MS による分析の対象成分とした。GC-MS/MS により得られた標準試料及び IQOS 主流煙のクロマトグラムを Figure 2 に示す。また、Tenax TA と Tenax GR の両カートリッジから検出された対象成分の濃度を比較したところ (Table 2)、Tenax GR は Tenax TA よりも約 1.2 - 1.7 倍程度感度が高く (Table 1) さらに取扱が容易であることから、Tenax GR をガス状成分の捕集剤として用いることとした。

C.2. 加熱式たばこの主流煙に含まれるフラン類及びピリジン類の分析

本研究では、Tenax GR カートリッジと CFP の組み合わせにより、加熱式たばこから発生する主流煙中のガス状及び粒子状成分を捕集し、成分濃度を分析した。Tenax GR カートリッジにより IQOS の主流煙を GC-MS/MS で分析した MRM クロマトグラムを Figure 3 に示す。このとき、対象とした 21 成分のうち 16 成分が検出され、フラン

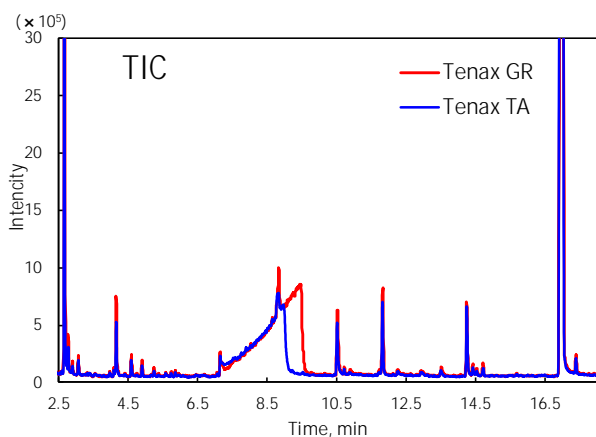


Figure 1 TIC chromatograms of Tenax TA and Tenax GR by GC/MS.

類については検出された成分の中でも furfural (170 $\mu\text{g}/\text{stick}$) が最も高濃度であり、続いて 5-methylfurfural (34 $\mu\text{g}/\text{stick}$)、furfuryl alcohol (18

$\mu\text{g}/\text{stick}$)、2(5H)-furanone (2.7 $\mu\text{g}/\text{stick}$) が比較的高濃度であった。一方で、ピリジン類については、最も高濃度であったピリジン (9.7 $\mu\text{g}/\text{stick}$) の他、3/4-EP がガス状成分として検出された。3/4-EP については、ニコチン由来のガス状成分として、従来より受動喫煙や三次喫煙に関する空気中のマーカー成分として着目されており、紙巻たばこに比べると比較的低濃度ではあるが、加熱式たばこにおいても、呼出煙などを介した室内汚染の影響やその評価指標となる可能性が考えられた。また、CFP からは対象成分の中でもニコチンが主に検出されたが、これらはカートリッジを通過する粒子状成分に含まれていたものと考えられる。

本研究では、さらに IQOS に継ぎ国内での需要が高い加熱式たばことして、glo 及び ploom tech の主流煙中の成分について比較した結果を Table 2 に示す。IQOS と同様に Glo 及び ploom tech にお

Table 1 Concentrations of furans and pyridines detected in the mainstream smoke collected by Tenax GR and Tenax TA ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

Compounds	Tenax GR	Tenax TA	Ratio (GR/TA)
Pyridine	9.7	6.2	1.6
Furfural	170	110	1.5
Furfuryl Alcohol	18	13	1.4
2,6-Dimethylpyridine	0.1	n.d.	-
2,5-Dimethylpyrazine	0.7	0.5	1.4
2(5H)-furanone	2.7	1.8	1.5
3-Ethylpyridine	0.1	0.1	1.7
5-methylfurfural	34	24	1.4
3/4-Ethenylpyridine	0.2	0.2	1.0
2,3,5-Trimethylpyrazine	0.1	0.1	1.1
Benzyl Alcohol	n.d.	n.d.	-
Furaneol	12	9.0	1.4
Linalool	2.1	1.4	1.5
Menthol	0.4	0.3	1.4
5-Hydroxymethylfurfural	n.d.	n.d.	-
Trans-Cinnamaldehyde	0.1	n.d.	-
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	-
Nicotine	1300	1000	1.3
Eugenol	n.d.	n.d.	-
Ethyl Vanillin	n.d.	n.d.	-

いても furfural や 5-methylfurfural などのフラン類が比較的多く検出された。これらは、IQOS よりも glo の方が比較的高濃度が高い傾向が見られた。フラン類については、たばこ葉中の糖の熱分解による発生要因があるとされているが、その他にも香

料 (furfural、5-methylfurfural, furfuryl alcohol、5-hydroxymethylfurfural etc.) としてたばこ葉に添加されたものである可能性もあるため、特に多種類のフレーバーが使用される glo (berry boost) から比較的多く検出されたものと推測された。一方で、pyridine や nicotine などは、IQOS の方が glo や plom S に比べて高濃度であった。一般に、IQOS の最大加熱温度は 350 、 glo は 240 、そして plom S は 30 であることから、主流煙中の成分濃度はこれら製品の加熱温度に依存したものであると推察された。

D. 結論

本研究において、加熱式たばこ使用時の喫煙者に対するフラン類及びピリジン類の曝露量が明らかとなった。フラン類については、香料として使用される成分も多いため、添加物としてたばこ葉から移行したものが含まれている可能性があるものの、殆どの成分は各製品の加熱温度に依存した発生量であるものと推察された。これらの成分については、喫煙者への曝露による健康影響のみでなく、呼出煙により環境中へ排出されることで、室内の汚染要因となる可能性がある。特に 3/4-EP は、ニコチン由来のたばこ特異的なガス状成分であることから、従来の紙巻たばこと同様に、加熱式たばこにおいても受動喫煙や三次喫煙の評価指標となることが示唆された。

E. 参考文献

1. St Helen G, Jacob Iii P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tob Control*. 2018 27(Suppl 1): s30-s36.
2. Frank, R.L., R.W. Holley, and D.M. Wikholm: 3,2 Nicotyrine. Insecticidal properties of certain azo derivatives; *J. Am. Chem. Soc.* 64 (1942) 2835-2838.

3. 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.
4. 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.
5. Alert N. Preventing Lung Disease in Workers Who Use or Make Flavorings. NIOSH Publication No. 2004-2110, 2003.

F. 研究発表

なし

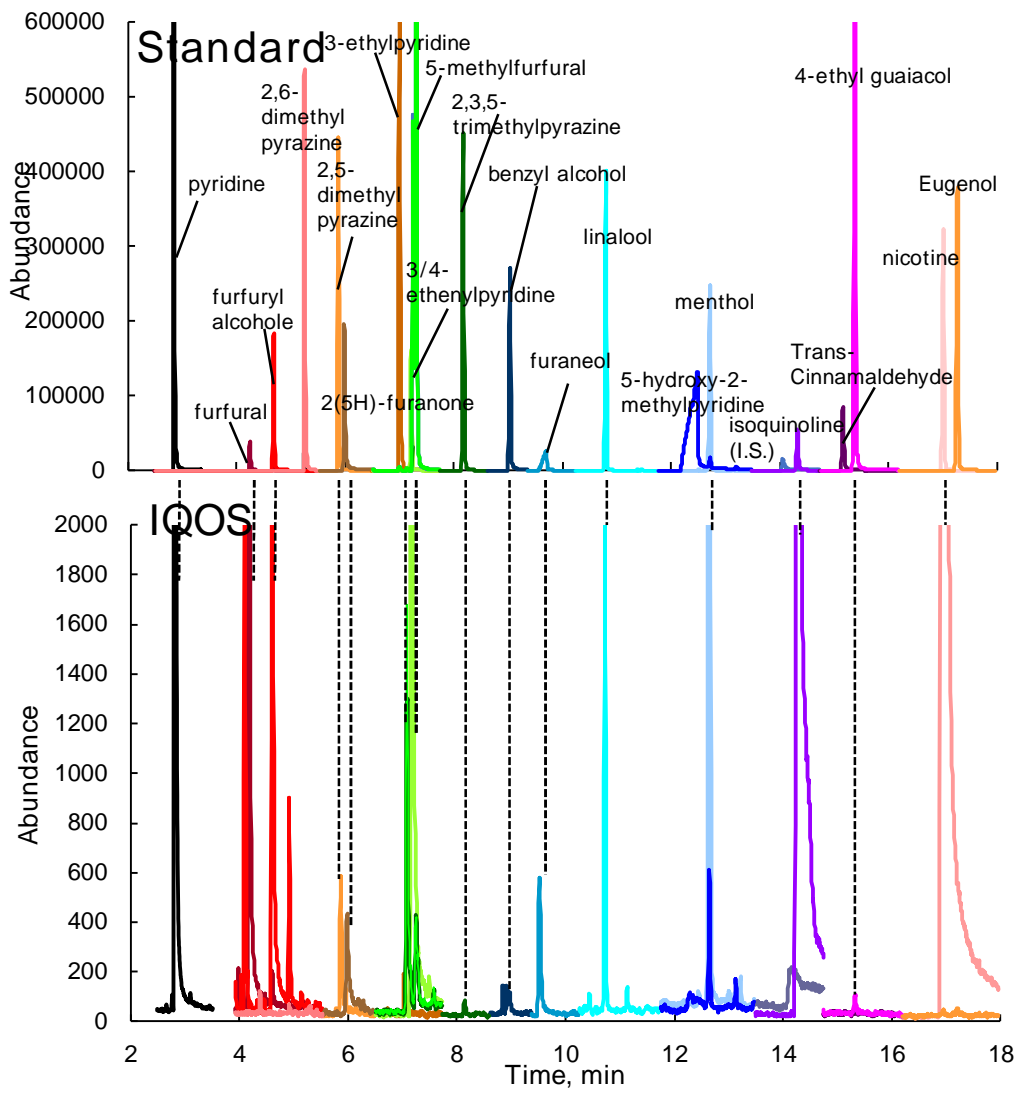


Figure 2 MRM chromatograms of standard and mainstream smoke of IQOS (menthol).

Table 2 Concentration of chemical compounds detected in the mainstream smoke of HTPs using Tenax GR cartridge and CFP ($\mu\text{g}/\text{stick}$). n.d. means not determined.

Compound	IQOS		glo		ploom S	
	Menthol	Balanced regular	Berry boost	Dark fresh	Regular taste	Menthol purple
Pyridine	5.5	9.7	3.8	0.23	1.8	1.0
Furfural	81	170	290	2.9	21	15
Furfuryl Alcohol	3.3	18	63	n.d.	2.9	2.1
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	0.09	n.d.	n.d.
2,5-Dimethylpyrazine	0.46	0.72	0.59	0.59	1.2	0.41
2(5H)-furanone	0.76	2.7	20	n.d.	1.3	0.75
3-Ethylpyridine	n.d.	0.13	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5-Methylfurfural	7.8	34	69	n.d.	3.1	2.1
3/4-Ethenylpyridine	0.14	0.18	0.22	n.d.	0.055	n.d.
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	0.055	0.061	0.085	2.8	n.d.
Benzyl Alcohol	1.7	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.
Furaneol	2.9	12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Linalool	0.78	2.1	18	n.d.	n.d.	6.5
Menthol	1900	0.46	4100	520	2.5	2200
5-Hydroxymethylfurfural	0.12	0.79	95	1.1	n.d.	n.d.
Trans-Cinnamaldehyde	n.d.	0.12	0.12	0.20	n.d.	2.2
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nicotine	820	1500	910	20	690	360
Eugenol	n.d.	n.d.	0.064	n.d.	n.d.	n.d.
Ethyl Vanillin	0.31	n.d.	11	n.d.	n.d.	n.d.