

厚生労働行政推進調査事業費補助金

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  
( H30 - 循環器等 - 指定 - 001 )

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲葉 洋平

平成31(2019)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

|   |   |
|---|---|
| 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と<br>受動喫煙による健康影響の評価手法の開発 ..... | 1 |
| 稲葉洋平, 櫻田尚樹  |   |

## II. 分担研究報告

|   |    |
|---|----|
| 1. 加熱式たばこのフェノール類の分析法の確立と適用 .....            | 7  |
| 稲葉洋平, 高橋秀人, 櫻田尚樹, 内山茂久                      |    |
| 2. 電子タバコ, 加熱式タバコ等非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析 ..... | 20 |
| 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 野口真由美, 石塚美帆, 佐藤綾菜         |    |
| 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 .....     | 31 |
| 稲葉洋平, 内山茂久                                  |    |
| 4. 新型たばこに含まれる化学成分の特徴 .....                  | 40 |
| 戸次加奈江, 稲葉洋平, 櫻田尚樹                           |    |
| 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 .....         | 47 |
| 中村純   |    |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... | 55 |
|---------------------------|----|

## 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シ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。

### 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で喫煙した場合、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サイ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。

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



## II. 分担研究報告

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)  
分担研究報告書

加熱式たばこのフェノール類の分析法の確立と適用

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
研究分担者 高橋 秀人 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  
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院

研究要旨

2014年以降加熱式たばこ IQOS、glo、Ploom TECH などの製品が次々と販売され、我が国の喫煙者に広く普及している。これらは、紙巻たばこと比較して有害化学物質量が 90% 低減されていると報告されているが、その報告はたばこ産業からの論文が多く、公衆衛生機関の報告は少ない。本研究班では、これまでに主流煙のカルボニル類、揮発性有機化合物、たばこ特異的ニトロソアミンなどについて研究を進めてきた。本研究では、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。

A. 研究目的

紙巻きたばこの主流煙には、約 5300 種類の化学物質が含まれ (1)、発がん性を示すたばこ特異的ニトロソアミン (tobacco-specific *N'*-

nitrosamines; TSNA) や多環芳香族炭化水素類 (polycyclic aromatic hydrocarbons; PAHs) などに代表される 70 種類以上の発がん関連物質が存在する (2)。現在、本研究班も参画している WHO

のたばこ研究室ネットワーク (WHO Tobacco Laboratory Network; TobLabNet) は、製品規制の政策実施を目的として組織され、たばこ製品の化学物質分析法の標準化を行い、標準作業手順書 (Standard Operating Procedure; SOP) の作成を実施している (3-7)。これまでにニコチン, TSNA, PAHs, アンモニアなどの SOP を公表している。我が国のたばこ製品に関しては、分析法が確立されている主流煙 TSNA や PAHs の報告があり、TSNA は 31.0-143 ng/本 (8)、PAHs は 63.5-90.8 ng/本 (9) 存在することが明らかにされている。さらに、ホルムアルデヒドを含むカルボニル類とベンゼンを含む揮発性有機化合物の含有量 (10) も明らかにされている。しかし、たばこ煙中に有害化学物質は数多く存在するため、発がんの可能性を持つ化学物質の分析法の確立及び国産たばこ銘柄の実態調査も望まれる。その化学物質として、たばこ主流煙中に 32.0-140  $\mu\text{g}$ /本と比較的高濃度で存在するフェノール類があげられる (11)。このフェノール類の Catechol、Phenol、*o*-Cresol、*m*-Cresol、*p*-Cresol は、2012 年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) が策定した「たばこ製品やたばこの煙に含有され喫煙者や非喫煙者に害を引き起こす可能性がある有害または潜在的に有害な成分」の 93 成分のリスト (12) に含まれており、規制が検討されている。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。フェノール類の発生要因は、たばこの熱分解と報告され (13)、たばこ製品に使用されている葉の種類やたばこ燃焼時の温度により生成物質が異なることが記載されている。

加熱式たばこは 2013 年に日本たばこ産業から

「Ploom」が販売され、2014 年にはフィリップモリス社から「IQOS」、2016 年にはブリティッシュアメリカンタバコ社から「glo」が販売された。加熱式たばこ (IQOS) の構造は、ロール状に加工されたたばこ葉を携帯型の装置によって 350°C で加熱し、ニコチンなどの化学物質を吸煙する製品である。加熱式たばこは、これまでの紙巻きたばこの燃焼温度のように 500-900°C まで上昇することがない。一般的に有害化学物質は燃焼温度に達すると多く発生するため、350°C 付近の場合、発生量は少なくなることに着目して開発されている。加熱式たばこから発生するフェノール類に関しては、たばこ産業からの情報のみで、海外・国内の公衆衛生機関から報告がない。

先行研究においてたばこ主流煙中フェノール類分析は、ガスクロマトグラフ/質量分析 (GC/MS) 法 (14-16) や高速液体クロマトグラフ/蛍光検出 (HPLC/FLD) 法が報告されている (16-18)。HPLC/FLD 法は固相抽出や誘導体化等の煩雑な前処理の必要性がなく、より高感度に検出できる蛍光検出器 (FLD) を使用している。この HPLC/FLD を用いたたばこ煙中フェノール類の測定は海外で報告されており、銘柄間の濃度の差が大きいことが報告されている (11)。これらのことから、国産たばこでも製造に使用した、たばこ葉の種類により銘柄間のたばこ煙中フェノール類濃度の差が予想される。しかし、これまで国産たばこ銘柄の主流煙中フェノール類の分析報告もほとんどないことから、主流煙のフェノール類濃度を測定することは喫煙者の健康影響を評価する上で貴重な情報となる。

そこで本研究では、たばこ主流煙中フェノール類によるヒトへの健康影響を評価する上で必要

になるたばこ煙中フェノール類の前処理法を確立し、HPLC/FLDによるフェノール類の測定法を検討した。確立した手法を用いて、ISO法及びHCI法により捕集した標準たばこ、国産たばこ数

## B. 研究方法

### 1. 分析対象フェノール類及び各種試薬

分析対象フェノール類は、Hydroquinone、Resorcinol、Catechol、Phenol、*p*-Cresol、*m*-Cresol、*o*-Cresol、Guaiacol、3-Methylcatechol、4-Methylcatechol、4-Chlorophenolの11成分とした(Fig. 1)。Hydroquinone、Resorcinol、Catechol、Guaiacol、3-Methylcatechol、4-Methylcatechol、4-Chlorophenolは東京化成社製を、PhenolはSIGMA-ALDRICH社製の標準原液(100 mg/dL)を、*o*-Cresol、*p*-Cresol、*m*-CresolはSIGMA-ALDRICH社製のanalytical standardを使用した。アセトニトリルはSIGMA-ALDRICH社製のHPLC用を使用した。酢酸は和光純薬社製の精密分析用を使用した。ギ酸は東京化成社製のLC/MS用を使用した。メタノールは和光純薬社製のLC/MS用を使用した。なお、HPLC及び試薬調製用の超純水の作製にはMillipore社製のMilli-Qシステムを使用した。

### 2. 使用たばこ銘柄

加熱式たば製品は、IQOS、glo、Ploom TECHとした。分析対象のIQOS銘柄は、Regular、Balanced Regular、MentholとMINTの4銘柄を市場より購入した。gloの対象銘柄は、bright tobacco、fresh mix、intensely freshの3製品、Ploom TECHの対象銘柄は、REGULAR、GREEN、PURPLEの3製品とした。比較対象の紙巻たばこ銘柄として日本の市

銘柄と加熱式たばこの主流煙中フェノール類を測定した。

場で購入可能なMEVIUS One(タール 1 mg, ニコチン 0.1 mg)とSeven Stars(タール 12 mg, ニコチン 1.0 mg)を採用した。また、標準たばこの3R4F、CM6も合わせて分析した。

### 3. たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集方法は、自動喫煙装置(LX20とLM4E, Borgwaldt KC GmbH)を用いてISO法及びHCI法を行った。ISO法を若干改良し(一服につき2秒間で35 mL吸引, 30秒毎に一服させ, 通気孔は開放状態)はISO 4387(19)に、HCI法(一服につき2秒間で55 mL吸引, 30秒毎に一服させ, 通気孔は全封鎖状態)はHealth Canada Intense protocol T-115(20)に準拠して行った。すべての喫煙法のIQOS 1本あたりの吸煙は11回とした。紙巻たばこに関しては、ISO法とHCI法に従って実施した。たばこは、ISO 3402(21)に従って捕集前に恒温恒湿化を行い、たばこ主流煙中の総粒子状物質(total particle matter; TPM)はCambridge filter pad(CFP, φ44 mm, Borgwaldt KC GmbH)で捕集した。HCI法はCFP1枚につき、たばこ3本分の主流煙を捕集し、1試料とした。たばこ銘柄ごとに5試料調製し、それぞれフェノール分析に供した。

### 4. たばこ煙中フェノール類の分析

主流煙サンプルの前処理

たばこ主流煙を捕集したCFPは、すぐに遮光

した 100 mL の三角フラスコに入れ、1%酢酸水溶液 40 mL を加え振とう抽出を行った。振とう抽出は 45 分間 180 回転/分とし、抽出液はサンプル濃度に応じ、1%酢酸水溶液で 5 倍に希釈した。希釈により定量下限値以下になるサンプルでは、抽出液を希釈せず分析を行った。

#### 主流煙の分析；HPLC 測定条件

フェノール類の分析には、prominence シリーズのデガッサー (DGU-20A3)、ポンプ (LC-20AD)、オートサンプラー (SIL-20ACHT)、カラムオープン (CTO-20AC) (島津製作所社製) 及び蛍光検出器は RF-10AXL (島津製作所社製) を使用した。分離カラムは、プレカラムフィルター (0.5  $\mu$ m, Supelco 社製) を接続した Kinetex F5 カラム (4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ m, Phenomenex 製) を使用した。カラムオープン温度は 27°C とし、試料注入量は 5-20  $\mu$ L とした。また、移動相には 0.1%ギ酸水溶液 (A 液) と 0.1%ギ酸メタノール (B 液) を用いた。送液プログラムは流量を 1 mL/分とし、0→5 分 (A : B=88% : 12%)、5→15 分 (A : B=98% : 12%→65% : 35%)、15→25 分 (A : B=65% : 35%→45% : 55%)、25→27 分 (A : B=45% : 55%→10% : 90%)、27→31 分 (A : B=10% : 90%)、31→34 分 (A : B=10% : 90%→88% : 12%)、34→45 分 (A : B=88% : 12%) と設定し、分析時間は 45 分とした。蛍光/励起波長 (Em / Ex) は 0→13.5 分 (Em / Ex = 310 / 280)、13.5→30 分 (Em / Ex = 298 / 274)、30→45 分 (Em / Ex = 310 / 280) と設定した。得られたピークの強度と濃度から検量線を作成し、定量した。

## C. 結果及び考察

### 1. 加熱式たばこの加熱原理について

加熱式たばこの加熱原理について Fig. 2 に示した。IQOS は 300-350°C, glo は 240°C に加熱されていると報告されている。Ploom TECH は吸い口部分が 35°C と報告されており、Ploom TECH の特徴である電熱コイルとグリセロールが反応する温度については報告されていない。加熱式たばこは、紙巻たばこの燃焼温度帯 (500-900°C) と比較すると低くなっている。この加熱式たばこの温度帯は、たばこ葉中のニコチンは一旦ガスになり冷やされて喫煙者に曝露されるが、有害化学物質の発生量は少ない温度帯になっている。

### 2. フェノール類の定量下限値

本分析での HPLC/FLD によるフェノール類標準溶液の検量線を作成した (Table 1)。各フェノール類の定量範囲は Hydroquinone、Catechol が 5-3000 ng/mL、Phenol が 5-1000 ng/mL、*p*-Cresol、*m*-Cresol、*o*-Cresol が 5-500 ng/mL、Resorcinol が 5-200 ng/mL、Guaiacol が 25-1500 ng/mL、3-Methylcatechol、4-Methylcatechol が 50-1500 ng/mL、4-Chlorophenol が 100-1500 ng/mL となり、相関係数は 0.9980-0.9999 と良好であった。

### 3. 標準たばこ主流煙中フェノール類捕集法の検討及び分析

紙巻たばこ主流煙のフェノール類の粒子成分及びガス成分の分布を評価するため、粒子成分を CFP で捕集し、ガス成分をインピンジャーで捕集した。CFP からは 11 成分全てを定量することができた。一方でインピンジャーはフェノールが検

出されたものの定量下限値以下であり、それ以外の成分は未検出であった。このことから、主流煙中フェノール類は粒子成分に存在することが確認された。そこで本研究では主流煙中フェノール類の捕集は CFP で行った。

上記捕集法で測定した標準たばこ主流煙中フェノール類の分析を行った。ISO 法及び HCl 法で捕集した 2 種類の標準たばこ (3R4F、CM6) 主流煙の CFP 抽出液を 5 倍希釈し、フェノール類を定量した。フェノール類 11 成分のクロマトグラフのピークは夾雑成分との重なりがなく、11 成分同時に定量することが可能であった。

次に、ISO 法、HCl 法で捕集した標準たばこ 3R4F 主流煙中フェノール類を分析した結果を、HPLC/FLD で分析した。先行研究 (11, 22, 23) 及び GC/MS で分析した先行研究 (24-26) と比較したところ (Table 1)、本分析法によるフェノール類の分析結果は、先行研究と同等の分析値であった。

#### 4. 加熱式たばこ主流煙のフェノール類

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 (Table 2)。この結果は、IQOS、glo は 240-350°C でたばこ葉を直接加熱するため、カテコールなどが発生するが、Ploom TECH は、たばこ葉を間接的に加熱しているため加熱温度が低い点が影響していると考えられた。IQOS、glo の ISO 法及び HCl 法による分析値は、カテコールが最も高く 9.58-15.6  $\mu\text{g}/\text{本}$  (IQOS)、1.62-4.11  $\mu\text{g}/\text{本}$  (glo) となった。次いでハイド

ロキノンが高い値となった。紙巻たばこもカテコール、ヒドロキシノンの順で分析値が高くなり、各フェノール類の濃度比率は、加熱式たばこと紙巻たばこも同等であると考えられる。総フェノール量について、加熱式たばこと紙巻たばこを比較すると加熱式たばこは 90%以上削減されていた (HCl 法)。しかし、ISO 法の結果で比較すると紙巻たばこも同等である場合も確認された。これは、紙巻たばこが喫煙法とたばこ銘柄の組合せによって 15.2-424  $\mu\text{g}/\text{本}$  と大きく変動することが原因である。一方で加熱式たばこは、喫煙法によるフェノール類濃度の変動が紙巻きたばこほど大きくなかった。次に、フェノール類濃度を加熱式たばこ銘柄間で比較すると IQOS > glo > Ploom TECH であった。これは、加熱式たばこの加熱温度が影響していると予想された。

最後に IQOS Regular と glo bright tobacco は、グアイアコール濃度が 5.10 および 1.67  $\mu\text{g}/\text{本}$  であった。この濃度は紙巻たばこと比較しても同等であった。

今後は、加熱式たばこ主流煙のリスク評価を実施するために、金属類、芳香族アミン類の分析法の確立と加熱式たばこへの適用を行い、紙巻たばこ、電子タバコと比較をする必要がある。また現在、日本たばこ産業が Ploom S と Ploom TECH プラス、インペリアルタバコが PULZE (パルズ) など新しい加熱式たばこを販売開始した。これらの加熱装置は、加熱温度、使用制限などが違うため、化学物質の発生量も変化することが予測される。今後はこのような製品調査も行っていく。

#### D. 結論

本研究では、加熱式たばこ IQOS、glo、



PloomTECH及び紙巻たばこ主流煙フェノール類の分析法を確立し、各製品の分析を行った。フェノール類は、燃焼によって発生する成分が多いために加熱式たばこと紙巻たばこの分析値に左が認められた。一方で、グアイアコールのように大きい濃度差が無いフェノール類も確認された。本分析を使用して、新しい加熱式たばこ製品にも適用する計画である。

#### E 参考文献

- (1) Rodgman A, Perfetti T A. Alphabetical Component Index. In: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke Second Edition. Rodgman A, Perfetti TA, editors. Boca Raton, FL: CRC Press, 2013;xxix-xciii
- (2) 稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹. 我が国におけるたばこ規制枠組条約第9, 10条「たばこ製品の成分規制とたばこ製品の情報開示に関する規制」に基づいたたばこ対策の必要性. 日本衛生学雑誌. 2015;70:15-23.
- (3) WHO. Standard operating procedure for intense smoking of cigarettes: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 01). Geneva, World Health Organization, 2012.
- (4) WHO. Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 03). Geneva, World Health Organization, 2014.
- (5) WHO. Standard operating procedure for determination of nicotine in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 04). Geneva, World Health Organization, 2014.
- (6) WHO. Standard operating procedure for determination of benzo[a]pyrene in mainstream cigarette smoke: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 05). Geneva, World Health Organization, 2015.
- (7) WHO. Standard operating procedure for determination of ammonia in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 07). Geneva, World Health Organization, 2016.
- (8) 杉山 晃一, 稲葉 洋平, 大久保 忠利, 内山 茂久, 高木 敬彦, 櫻田 尚樹. 国産たばこ主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン類の異なる捕集法を用いた測定. 日本衛生学雑誌, 2012;67: 423-430.
- (9) 大久保 忠利, 稲葉 洋平, 原 泰子, 内山 茂久, 櫻田 尚樹. 個人輸入たばこ及び同銘柄の国産たばこの主流煙中多環芳香族炭化水素及び変異原性及び葉中重金属の測定. 日本衛生学雑誌. 2016;71:84-90.
- (10) 伊豆 里奈, 内山 茂久, 戸次 加奈江, 稲葉 洋平, 中込 秀樹, 櫻田 尚樹. 固体捕集管を用いた国産タバコ主流煙中の揮発性有機化合物, カルボニル化合物の同時捕集と GC/MS, HPLC 分析. 分析化学 2014;63: 885-893.
- (11) Wu J, Rickert WS, Masters A. An improved high performance liquid chromatography-

- fluorescence detection method for analysis of major phenolic compound in cigarette smoke and smokeless tobacco products. *Journal of Chromatography A* 2012;1264:40-47.
- ( 1 2 ) FDA: Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke; Established List. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/UCM297981.pdf> (令和元年 5 月 18 日 接続)
- ( 1 3 ) McGrath TE, Brown AP, Meruva NK, Chan WG. Phenolic compound formation from the low temperature pyrolysis of tobacco. *J. Anal. Appl. Pyrol.* 2009;84: 170-178.
- ( 1 4 ) Vaughan C, Stanfill SB, Polzin GM, Ashley DL, Watson CH. Automated determination of seven phenolic compounds in mainstream tobacco smoke. *Nicotine Tob Res.* 2008;10:1261-1268.
- ( 1 5 ) Clark TJ. and Bunch JE. Quantitative Determination of Phenols in Mainstream Smoke with Solid-Phase Microextraction-Gas Chromatography-Selected Ion Monitoring Mass Spectrometry. *J. Chromatogr. Sci.* 1996;34: 272-275.
- ( 1 6 ) Moldoveanu SC, Kiser M. Gas chromatography/mass spectrometry versus liquid chromatography/fluorescence detection in the analysis of phenols in mainstream cigarette smoke. *J. Chromatogr. A.* 2007;1141:90-97.
- ( 1 7 ) Saha S, Mistri R, Ray BC. A rapid and selective method for simultaneous determination of six toxic phenolic compounds in mainstream cigarette smoke using single-drop microextraction followed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405: 9265–9272.
- ( 1 8 ) Risner CH, Cash SL. A high-performance liquid chromatographic determination of major phenolic compounds in tobacco smoke. *J Chromatogr Sci.* 1990;28:239-244.
- ( 1 9 ) ISO 4387. Cigarettes -- Determination of total and nicotine-free dry particulate matter using a routine analytical smoking machine. 2000.
- ( 2 0 ) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- ( 2 1 ) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- ( 2 2 ) CORESTA. Determination of selected phenolic compounds in mainstream cigarette smoke by HPLC-FLD . CORESTA Recommended method N° 78. 2014.
- ( 2 3 ) Margham J, McAdam K, Forster M, Liu C, Wright C, Mariner D, Proctor C. Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chem Res Toxicol.* 2016;29:1662-1678.
- ( 2 4 ) Romer E, Scharamke H, Weiler H, Buettner A, Kausche S, Weber S, Berges A, Stueber M, Muench M, Sticken ET, Pype J, Kohlgrueber K, Voelkel H, Wittke S. Mainstream Smoke Chemistry and In Vitro and In Vivo Toxicity of the Reference Cigarettes 3R4F and 2R4F. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2012;25:316-335.
- ( 2 5 ) Eldridge A, Betson TR, Gama MV, McAdam

K. Variation in tobacco and mainstream smoke toxicant yields from selected commercial cigarette products. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;71:409-427.

(26) Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D, Cudazzo G, Smart D, Tricker A.R, Gautier L, Yerly M, Pires R.P, Bouhellec S.L, Ghosh D, Hofer I, Garcia E, Vanscheeuwijck P, Maeder S. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;81:S27-S47.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N.

Spectrophotometric determination of ammonia levels in tobacco fillers of and sidestream smoke from different cigarette brands in Japan. Environ Health Prev Med. 2018;23:15. doi:10.1186/s12199-018-0704-5

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.

Bando M, Inaba Y, Yunokawa T. Challenges and action on environmental health for the Tokyo Olympic Games and Paralympic Games in 2020. J. Natl. Inst. Public Health. 2019; 68:17-26.

WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet).

WHO TobLabNet SOP 8 - Standard operating procedure for determination of aldehydes in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions 2018

([https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/standard-operation-validation-08/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/standard-operation-validation-08/en/))

WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet).

WHO TobLabNet SOP 9 - Standard operating procedure for determination of volatile organics in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions 2018

([https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/standard-operation-validation-09/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/standard-operation-validation-09/en/))

##### 2. 学会発表

稲葉洋平, 有村悠子, 内山茂久, 櫻田尚樹. たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法の確立と国産たばこ銘柄への適用. 日本薬学会第139年会. 2019.3.21-23; 千葉. 同プログラム. DVD 要旨集.

野口真由美, 内山茂久, 稲葉洋平, 小倉裕直, 櫻田尚樹. 加熱式タバコ, 電子タバコ等非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析. 本薬学会第139年会. 2019.3.21-23; 千葉. 同プログラム. DVD 要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹. 加熱式たばこの互換機から発生する有害化学物質の分析. 第28回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会; 2019.2.23-24; 千葉. 同抄録集. p.34.

稲葉洋平, 杉田和俊, 戸次加奈江, 内山茂久, 榎田尚樹. 加熱式たばことその互換機によって発生する主流煙フェノール類の比較. 第 89 回日本衛生学会学術総会; 2019.2.1-3; 名古屋. 同講演集. S163.

安蘇谷咲乃, 稲葉洋平, 内山茂久, 高橋勇二, 榎田尚樹. 加熱式たばこ IQOS と互換機の主流煙に含まれる有害化学物質の比較. 第 89 回日本衛生学会学術総会; 2019.2.1-3; 名古屋. 同講演集. S163.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 榎田尚樹. 加熱式たばこ主流煙に含まれるニコチンとたばこ特異的ニトロソアミンの分析. 平成 30 年室内環境学会学術大会; 2018.12.6-7; 東京. 同講演プログラム集. p.19.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 榎田尚樹. 加熱式たばこ 3 製品と紙巻たばこから発生する有害化学物質の比較. 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会; 2018.11.29-30; 横浜. 同講演集. p.274-275.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 榎田尚樹. 加熱式たばこ 3 製品と紙巻たばこの使用による受動喫煙曝露分析. 第 77 回日本公衆衛生学会総会; 2018.10.24-26; 郡山. 抄録集 p365.

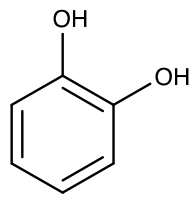
稲葉洋平, 内山茂久, 杉田和俊, 榎田尚樹. 加熱式たばこ主流煙のカテコール、ヒドロキノン、クレゾールの分析. 日本分析化学会第 67 年会; 2018.9.12-14; 仙台. 同講演プログラム集. p.35.

榎田尚樹, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 内山茂久. 加熱式タバコのエアロゾル成分と健康影響 第 65 回日本小児保健協会学術集会 ミニシンポジウム; 2018.6.14-16; 鳥取

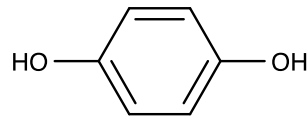
#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

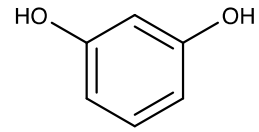
カテコール



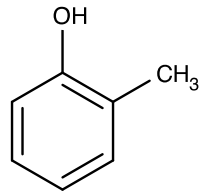
ヒドロキノン



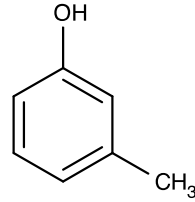
レゾルシノール



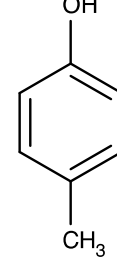
*o*-クレゾール



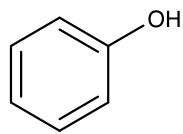
*m*-クレゾール



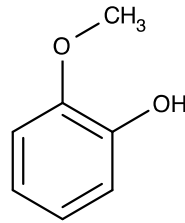
*p*-クレゾール



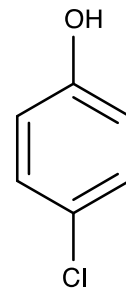
フェノール



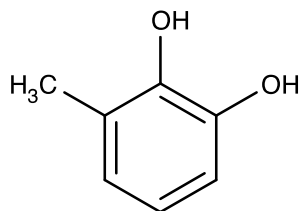
グアイアコール



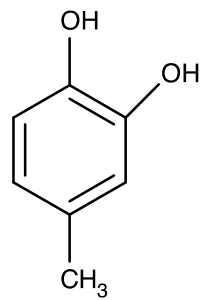
4-クロロフェノール



3-メチルカテコール



4-メチルカテコール



**Fig. 1 分析対象フェノール類**


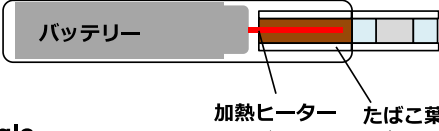
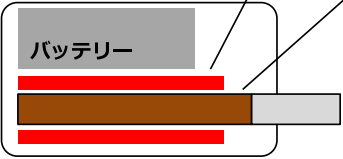

| 紙巻たばこ   | たばこ葉加熱温度 (°C)     | たばこ葉の燃焼 | 装置の連続使用           |
|---|-------------------|---------|-------------------|
|  <p>たばこ葉</p>   | 500-900<br>(燃焼温度) | 有       | —                 |
| <p>iQOS</p>  <p>加熱ヒーター たばこ葉</p>                      | 最大350             | 無       | 出来ない<br>(1本ごとに充電) |
| <p>glo</p>  <p>加熱ヒーター たばこ葉</p>                       | 最大240             | 無       | 可能                |
| <p>Ploom Tech</p>  <p>電熱コイル<br/>充填液 (プロピレングリコール)</p> | 30                | 無       | 可能                |

Fig. 2 加熱式たばこの加熱原理のまとめと紙巻たばことの比較

Table 1 本分析法と先行研究分析結果の比較 (標準たばこ 3R4F)

| ISO法                  |                           | Concentration (µg/本) |            |            |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 分析法                   | Hydroquinone<br>Mean ± SD | Resorcinol           |            | Catechol   |           | Phenol    |           | p-Cresol  |           | m-Cresol  |           | o-Cresol  |           |
|                       |                           | Mean ± SD            | Mean ± SD  | Mean ± SD  | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD |
| 本研究                   | 25.4 ± 2.3                | 0.8 ± 0.1            | 32.1 ± 2.1 | 9.4 ± 0.7  | 5.3 ± 0.3 | 1.6 ± 0.2 | 2.2 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| CORESTA, 2014         | 32.8 ± 1.5                | 0.6 ± 0.1            | 36.8 ± 1.8 | 7.1 ± 0.6  | 4.6 ± 0.3 | 1.8 ± 0.1 | 2.3 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| Eldridge et al., 2015 | 31.1 ± 1.9                | 0.8 ± 0.1            | 38.9 ± 4.3 | 7.6 ± 0.6  | 4.7 ± 0.5 | 2.1 ± 0.1 | 2.5 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| Romer et al., 2015    | 29.1 ± 0.1                | N.A.                 | 37.1 ± 0.2 | 7.0 ± 0.2  | N.A.      | N.A.      | N.A.      |           |           |           |           |           |           |
| HCl法                  |                           | Concentration (µg/本) |            |            |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
| 分析法                   | Hydroquinone<br>Mean ± SD | Resorcinol           |            | Catechol   |           | Phenol    |           | p-Cresol  |           | m-Cresol  |           | o-Cresol  |           |
|                       |                           | Mean ± SD            | Mean ± SD  | Mean ± SD  | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD |
| 本研究                   | 69.4 ± 2.9                | 2.0 ± 0.2            | 75.7 ± 4.0 | 16.8 ± 0.7 | 9.2 ± 0.6 | 2.0 ± 0.2 | 3.1 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| CORESTA, 2014         | 89.6 ± 4.2                | 1.9 ± 0.2            | 90.2 ± 5.2 | 13.1 ± 1.2 | 8.5 ± 0.6 | 3.3 ± 0.3 | 4.2 ± 0.3 |           |           |           |           |           |           |
| Eldridge et al., 2015 | 86.7 ± 4.9                | 2.3 ± 0.4            | 97.7 ± 5.4 | 14.7 ± 0.6 | 9.4 ± 0.6 | 3.9 ± 0.3 | 4.7 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| Margham et al., 2016  | 81.1 ± 4.2                | 1.9 ± 0.1            | 94.9 ± 3.6 | 14.2 ± 1.7 | 8.2 ± 0.6 | 3.4 ± 0.3 | 4.6 ± 0.4 |           |           |           |           |           |           |
| Schaller et al., 2016 | 83.1 ± 5.5                | 1.9 ± 0.1            | 91.4 ± 5.6 | 13.6 ± 0.9 | 9.2 ± 0.4 | 3.0 ± 0.1 | 4.5 ± 0.2 |           |           |           |           |           |           |
| Romer et al., 2015    | 75.7 ± 1.0                | N.A.                 | 89.3 ± 0.5 | 14.8 ± 0.3 | N.A.      | N.A.      | N.A.      |           |           |           |           |           |           |

**Table 2 加熱式タバコ及び紙巻タバコ主流煙に含まれるフェノール類**

| ISO              | Concentration(µg/cig) |              |              |              |              |                |               |                 |               |                |             |                |               |                |                |               |                |               |                |                |                |                 |                     |             |             |             |             |                      |               |                |             |             |
|------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|-------------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|---------------|----------------|-------------|-------------|
|                  | Philip Morris /IQOS   |              |              |              |              |                |               |                 |               |                |             | JT /Ploom TECH |               |                |                |               |                |               |                |                |                |                 | Reference cigarette |             |             |             |             | Commercial Cigarette |               |                |             |             |
|                  | British American /plc |              |              |              |              |                |               |                 |               |                |             | JT             |               |                |                |               |                |               |                |                |                |                 | Reference cigarette |             |             |             |             | Commercial Cigarette |               |                |             |             |
|                  | Regular               | Balanced     | Regular      | MINT         | Menthol      | bright tobacco | fresh mix     | intensely fresh | Regular       | Purple         | Menthol     | 3R4F           | CM6           | MEV1US         | Regular        | Balanced      | Regular        | MINT          | Menthol        | bright tobacco | fresh mix      | intensely fresh | Regular             | Purple      | Menthol     | 3R4F        | CM6         | MEV1US               | One 100's BOX | Seven Stars    |             |             |
| Mean             | SD                    | Mean         | SD           | Mean         | SD           | Mean           | SD            | Mean            | SD            | Mean           | SD          | Mean           | SD            | Mean           | SD             | Mean          | SD             | Mean          | SD             | Mean           | SD             | Mean            | SD                  | Mean        | SD          | Mean        | SD          | Mean                 | SD            |                |             |             |
| Hydroquinone     | 5.5 ± 0.73            | 6.1 ± 0.81   | 4.1 ± 0.39   | 5.4 ± 0.63   | 0.52 ± 0.08  | 0.68 ± 0.11    | 0.32 ± 0.05   | n.d.            | n.d.          | n.d.           | 25.4 ± 2.3  | 63.1 ± 2.03    | 6.30 ± 0.45   | 57.3 ± 2.9     | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001   | n.d.                | n.d.        | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16          | 0.15 ± 0.03   | 6.77 ± 0.47    | 0.14 ± 0.04 | 1.50 ± 0.07 |
| Resorcinol       | 0.02 ± 0.002          | 0.02 ± 0.004 | 0.02 ± 0.002 | 0.02 ± 0.002 | 0.04 ± 0.001 | 0.005 ± 0.001  | 0.004 ± 0.001 | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | 0.82 ± 0.08    | 1.64 ± 0.21   | 0.14 ± 0.04    | 0.82 ± 0.08    | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | n.d.        | 32.1 ± 2.1  | 82.8 ± 2.3  | 6.51 ± 0.33 | 62.0 ± 2.4           | 0.14 ± 0.04   | 1.50 ± 0.07    |             |             |
| Catechol         | 12.3 ± 1.37           | 11.3 ± 1.27  | 9.58 ± 0.8   | 11.3 ± 1.3   | 3.95 ± 0.5   | 4.11 ± 0.3     | 2.83 ± 0.5    | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | 0.08 ± 0.004   | 0.011 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 5.33 ± 0.35 | 12.7 ± 0.8  | 0.15 ± 0.03 | 6.77 ± 0.47 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| Phenol           | 0.33 ± 0.07           | 0.33 ± 0.09  | 0.22 ± 0.02  | 0.32 ± 0.08  | 0.11 ± 0.01  | 0.10 ± 0.01    | 0.08 ± 0.004  | 0.01 ± 0.001    | n.d.          | n.d.           | n.d.        | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| p-Cresol         | 0.01 ± 0.002          | 0.01 ± 0.002 | 0.01 ± 0.001 | 0.02 ± 0.01  | 0.01 ± 0.003 | 0.01 ± 0.001   | 0.01 ± 0.001  | 0.01 ± 0.001    | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| m-Cresol         | 0.05 ± 0.008          | 0.06 ± 0.007 | 0.04 ± 0.004 | 0.05 ± 0.01  | 0.01 ± 0.001 | 0.01 ± 0.001   | 0.00 ± 0.001  | 0.00 ± 0.001    | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| o-Cresol         | 0.01 ± 0.003          | 0.01 ± 0.002 | 0.00 ± 0.001 | 0.01 ± 0.002 | 0.01 ± 0.001 | 0.004 ± 0.001  | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.001   | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| 4-Methylcatechol | n.d.                  | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.           | n.d.          | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| 3-Methylcatechol | n.d.                  | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.           | n.d.          | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| Guaiacol         | 1.86 ± 0.22           | 0.36 ± 0.07  | 0.15 ± 0.02  | 0.21 ± 0.05  | 0.51 ± 0.02  | 0.28 ± 0.03    | 0.24 ± 0.01   | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| 4-Chlorophenol   | n.d.                  | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.         | n.d.           | n.d.          | n.d.            | n.d.          | n.d.           | n.d.        | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.          | n.d.           | n.d.           | n.d.           | n.d.            | n.d.                | 1.58 ± 0.16 | 2.60 ± 0.33 | 0.09 ± 0.01 | 1.67 ± 0.16 | 0.15 ± 0.03          | 6.77 ± 0.47   |                |             |             |
| Total Phenol     | 20.1 ± 2.3            | 18.2 ± 2.22  | 14.1 ± 1.2   | 17.4 ± 1.89  | 5.1 ± 0.55   | 5.2 ± 0.4      | 3.5 ± 0.54    | 0.011 ± 0.001   | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 | 86.8 ± 6.72 | 228 ± 8.41     | 15.2 ± 1.0    | 169 ± 7.83     | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001  | 0.003 ± 0.0003 | 0.003 ± 0.001   | 0.003 ± 0.0003      | 86.8 ± 6.72 | 228 ± 8.41  | 15.2 ± 1.0  | 169 ± 7.83  | 0.003 ± 0.0003       | 0.003 ± 0.001 | 0.003 ± 0.0003 |             |             |
| HCl              |                       |              |              |              |              |                |               |                 |               |                |             |                |               |                |                |               |                |               |                |                |                |                 |                     |             |             |             |             |                      |               |                |             |             |



## 電子タバコ、加熱式タバコ等非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析

内山茂久，稲葉洋平，樺田尚樹（国立保健医療科学院）

野口真由美，石塚美帆，佐藤綾菜（千葉大学）

**研究要旨** 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する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シ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．

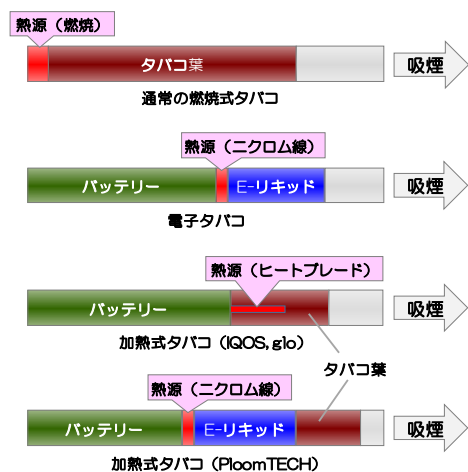
### A. 研究目的

タバコの有害性が大きな社会問題となり，有害物質の発生が少ないとされる，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始めている．天然のタバコは，ナス科タバコ属の植物で，葉にニコチンを含む．このタバコ葉を燃焼させ発生するニコチンを含む煙を喫煙するものが従来の紙巻タバコ（燃焼タバコ）である．喫煙の習慣は，エリザベス一世の時代から現代まで続いているが，近年，タバコ煙の有害性が社会問題にもなり，有害な化学物質の発生が少ないとされる，このようなタバコ代替品が開発された<sup>1)</sup>．

燃焼タバコ代替品として，先ず，電子タバコが販売された．これは，E-リキッド（プロピレングリコール，グリセロールと香料から構成）をニクロム線で加熱し，発生するミストを吸煙する喫煙具である．2010年頃から販売されているが，日本では薬機法（旧薬事法）によりニコチンの使用が禁止されているので，ニコチンを摂取することはできない．

次に登場したのは，最近話題になっている“加熱式タバコ”である．これは，タバコ葉を電氣的に加熱して，発生するニコチンを含む煙を吸煙する喫煙具である．現在，フィリップモリス・インターナショナルが

IQOS，ブリティッシュ・アメリカン・タバコが glo，日本たばこ産業が PloomTECH を販売している．下の図に電子タバコと加熱式タバコの構造を示す．



IQOS と glo は，タバコ葉を直接ヒートブレードやヒートブロックを用いて加熱する．一方，PloomTECH は，言ってみれば電子タバコと加熱式タバコのハイブリッドである．E-リキッドを加熱して発生したミストをタバコ葉に通過させ，ニコチンを含む煙を喫煙する<sup>1,2)</sup>．

たミストをタバコ葉に通過させ、ニコチンを含む煙を喫煙する<sup>1,2)</sup>。

しかし、これら非燃焼式タバコの安全性に関する検討は十分とは言えない。そこで本研究では、我々が開発した固体捕集 / 2相溶出法<sup>2,3)</sup>を用いて、非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析を行い、人への影響を検討した。

## B. 実験

### B.1. 粒子ガス捕集用カートリッジの作製

カーボンモレキュラーシーブス Carboxen 572 粒子 300 mg を充填したカートリッジ CX572<sup>2,4)</sup>に、9 mmφ にカットしたグラスファイバーフィルターGFを挿入し GF-CX572 カートリッジ<sup>2)</sup>を作製する。

### B.2. タバコ主流煙の捕集と分析

GF-CX572 カートリッジを自動喫煙装置に取り付け、タバコ主流煙を捕集した。捕集を終えたカートリッジは、2相/One-pod 溶出法<sup>3)</sup>により溶出し、GC/MS でニコチンと VOC を、GC/TCD で水分を分析した。また、溶出液に DNPH 溶液を添加してカルボニル化合物を誘導体化し、HPLC で分析した。

加熱式タバコの自動喫煙装置の喫煙プロトコールは、Canadian Intense Regime (HCI 法) に準拠し、吸煙量は 55 mL、2 秒に設定したが、捕集条件をそろえるためパフ数は全て 12 (HCI) にした。従って、3 分間稼働する glo は、パフ間隔を HCI 法の場合 16 秒、ISO 法の場合 38 秒に設定した。また、電子タバコに関しては吸煙時間を 3 秒、吸煙回数を 15 に設定した。

### B.3. 分析した非燃焼式タバコの種類

検討を行った非燃焼式タバコは以下の通りである。  
電子タバコ：銘柄 A (中国製、最大出力電力 75 W)、

銘柄 B (中国製、最大出力電力 75 W)、銘柄 C (中国製、最大出力電力 85 W) の 3 銘柄を検討した。なお、E-リキッドは、BI-SO グリーンアップルメンソール (ニコチン含有) を使用した。

加熱式タバコ：フィリップ・モリス・インターナショナル IQOS, ブリティッシュ・アメリカン・タバコ glo, 日本たばこ産業 Ploom TECH の 3 製品を検討した。使用したタバコ葉は、IQOS が regular, menthol, mint ; glo が bright tobacco, fresh mix, intensely fresh ; Ploom TECH は regular, Coolar Green, Coolar Purple である。この他、最近発売された IQOS に挿入するタイプのニコチンを含まないタバコ葉スティック NICOLESS も検討した。

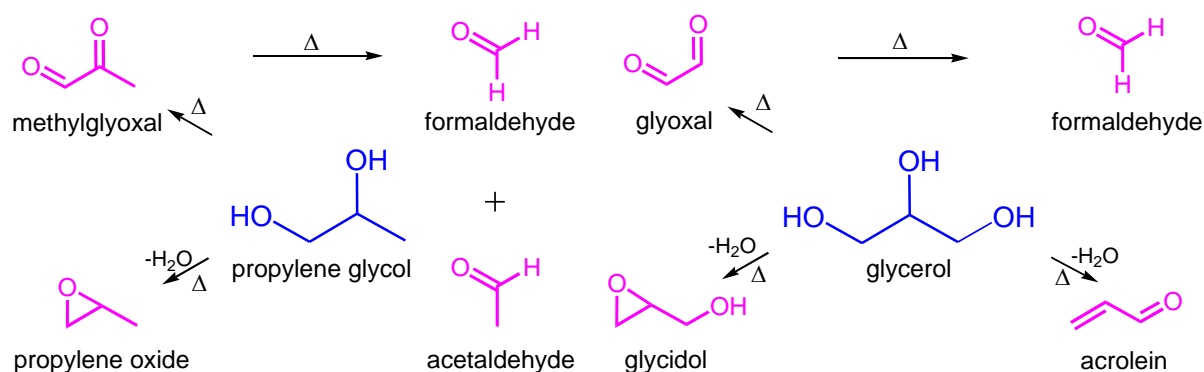
比較のために、燃焼式タバコ (CM6, 3R4F, 1R5F) の主流煙も分析した。

## C. 結果と考察

### C.1. 非燃焼式タバコ主流煙から発生する化学物質

非燃焼式タバコの主流煙を HCI 法で捕集、2相溶出法で分析した化学物質量を Table 1 に示す。

電子タバコ：今回検討した電子タバコは、いずれも消費電力を変化させることが出来る製品であるが、消費電力によって化学物質発生量が大きく変化したので、全て 40W に設定した時の値である。電子タバコから発生する総化学物質量 (TGPM) は 330~440 mg を示し、加熱式タバコ (19~43 mg) や燃焼式タバコ (30 mg) の 10 倍程度多い値である。TGPM の大部分は E-リキッドの成分プロピレングリコール、グリセロールである。これらの物質の毒性は比較的だが、熱分解により、プロピレンオキシド、グリシドール、グリオキサール、メチルグリオキサール、ホルムアルデ



Scheme 1. Thermal dehydration and decomposition of propylene glycol and glycerol to form oxides and carbonyls.

Table 1. Chemical compounds in mainstream smoke from HTPs, E-Cigarettes and traditional cigarette collected with the sorbent cartridge followed by one-pot elution method. n.a., not analyzed; 2,5-DMF, 2,5-dimethylfuran.

| compound         | E-Cigarette (40W)    |                      |                      | Heated Tobacco Product |                  |                 |                | Cigarette           |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------|
|                  | Brand A<br>µg/15puff | Brand B<br>µg/15puff | Brand C<br>µg/15puff | IQOS<br>µg/stick       | IQOS<br>Nicoless | glo<br>µg/stick | PT<br>µg/stick | CM6<br>µg/cigarette |
| Puff Number      | 15                   | 15                   | 15                   | 12                     | 12               | 12              | 12             | 13                  |
| 1,3-butadiene    | < 0.03               | < 0.03               | < 0.03               | 0.21                   | n.a.             | < 0.03          | < 0.03         | 110                 |
| isoprene         | 0.0                  | 1.7                  | 0.0                  | 2.5                    | 0.24             | < 0.04          | < 0.04         | 980                 |
| propylene oxide  | 1.5                  | 13                   | 4.6                  | 0.67                   | 5.3              | 0.03            | n.a.           | n.a.                |
| glycidol         | 12                   | 29                   | 3.7                  | 2.7                    | 17               | 0.71            | n.a.           | n.a.                |
| acrylonitrile    | 0.0                  | 1.4                  | 0.1                  | 0.16                   | 0.40             | < 0.03          | < 0.03         | 21                  |
| diacetyl         | 2.1                  | 5.3                  | 2.6                  | 65                     | 7.4              | 61              | < 0.05         | 270                 |
| benzene          | < 0.08               | < 0.08               | < 0.08               | 0.91                   | 0.84             | 0.1             | < 0.02         | 100                 |
| toluene          | < 0.08               | < 0.08               | < 0.08               | 2.2                    | 2.3              | 0.35            | 1.9            | 180                 |
| 2,5-DMF          | 1.2                  | 0.5                  | 0.3                  | 2.1                    | 0.89             | 0.27            | < 0.03         | 87                  |
| furfural         | 11.2                 | 4.7                  | 2.5                  | 33                     | 28               | 120             | < 0.03         | 180                 |
| acetol           | 150                  | 140                  | 120                  | 230                    | 190              | 200             | < 0.08         | 110                 |
| propylene glycol | 310000               | 240000               | 230000               | 390                    | 19000            | 270             | 6800           | 11                  |
| glycerol         | 130000               | 100000               | 98000                | 5100                   | 6900             | 4000            | 3400           | 59                  |
| menthol          | 2000                 | 1100                 | 1400                 | 2400                   | 3900             | 2500            | 720            | < 0.01              |
| nicotine         | 1200                 | 790                  | 890                  | 1200                   | 8.5              | 510             | 250            | 2600                |
| formaldehyde     | 39                   | 2100                 | 5.1                  | 6.2                    | 2.8              | 10              | < 0.07         | 42                  |
| acetaldehyde     | 170                  | 350                  | 0.62                 | 210                    | 69               | 260             | 0.25           | 1200                |
| acrolein         | 21                   | 170                  | 3.8                  | 8.2                    | 8.2              | 5.3             | < 0.2          | 100                 |
| crotonaldehyde   | < 0.2                | < 0.2                | < 0.2                | 4.5                    | 3.0              | 18              | < 0.2          | 51                  |
| butanal          | < 0.2                | < 0.2                | < 0.2                | 20                     | 15               | 30              | < 0.2          | 80                  |
| glyoxal          | 0.3                  | 1000                 | 3.4                  | 5.4                    | 3.2              | 7.8             | < 0.2          | 26                  |
| methylglyoxal    | 25                   | 440                  | 290                  | 5.2                    | 9.7              | 33              | < 0.2          | 38                  |
| TGPM (mg)        | 440                  | 340                  | 300                  | 43                     | 50               | 29              | 19             | 30                  |

ヒド、アクロレイン、アセトアルデヒドが発生することが予期される (Scheme 1) <sup>1)</sup>。Table 1 において、これらの分解物を赤字でハイライトさせてあるが、いずれも発ガン性等を示す有害物質であり、電子タバコから発生する量は比較的多い。

**加熱式タバコ:** 加熱式タバコから発生する化学物質は、水分、プロピレングリコール、グリセロール、アセトールを除いて、全体的に化学物質発生量は少ない <sup>1)</sup>。水分量は、IQOS と glo の場合、総化学物質の 75~85%であるのに対し、PloomTECH の場合は 17~27%であった。加熱式タバコから発生するプロピレングリコール (HCl, 240~850 µg/stick) は、通常のタバコ (HCl, 11~28 µg/stick) より非常に多い。

また、加熱式タバコから発生するニコチンは燃焼式タバコより少なく IQOS (1200 µg/stick)、glo (510 µg/stick)、PloomTECH (250 µg/stick) であった。一方、タバコ葉に含有するニコチンからの発生率は IQOS (23%) glo (30%) PloomTECH (3.5%) であった。

### C.3. プロピレングリコール、グリセロールの熱分解物の分析

前述したようにプロピレングリコールは、熱分解によりメチルグリオキサル、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、脱水反応によりプロピレンオキサイド

を生成する可能性がある <sup>1)</sup>。また、グリセロールは、熱分解によりグリオキサル、ホルムアルデヒド、脱水反応によりグリシドール、アクロレインを生成する可能性がある <sup>1)</sup>。これらの物質の中で、グリオキサル、メチルグリオキサルは官能基を二つ有するジカルボニル化合物であるが、分析が困難であるため測定値の報告は非常に少ない <sup>5)</sup>。また、プロピレンオキサイド、グリシドールは不安定であり、そのまま分析することは困難とされている。

#### C.3.1. グリオキサル、メチルグリオキサールの分析

電子タバコ主流煙を固体捕集/2相溶出法で分析した時の HPLC クロマトグラムを Fig. 1 に示す。上のクロマトグラムは GF に捕集された粒子状物質、下のクロマトグラムは Caboxen 572 に捕集されたガス状物質である。グリオキサル、メチルグリオキサールの大半は粒子状で存在していることが分かる。今まで、これらの物質の分析報告がほとんどされていないが、我々はグリオキサル、メチルグリオキサールの 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体を合成し、HPLC の保持時間、誘導体のスペクトルから分析可能であることを確認した。Fig. 2 にグリオキサル、メチルグリオキサールの DNPH 誘導体のスペクトルを他のアルデヒド類誘導体とともに示す。ジカルボニル誘導体であるグリオキサル、メチルグリオキサル誘導体

のスペクトルは、極大吸収波長が 400~450nm 付近にあり、他のアルデヒド類と大きく異なった。また、モル吸光係数も 2 倍以上大きい。これらの結果から、HPLC の分析波長を 300~450 nm の最大波長に設定することで、分析が可能であることが分かった。

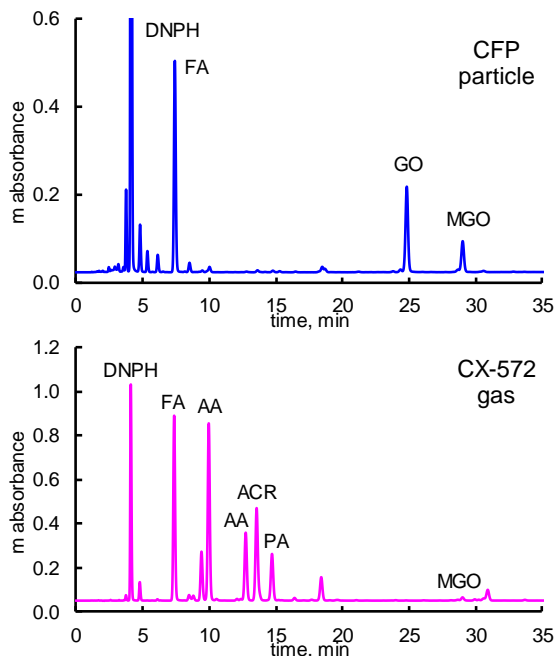


Fig. 1. Representative chromatographic profiles of carbonyl compounds in particulate matter (upper panel) and gaseous compounds (lower panel) generated from E-cigarettes. FA, formaldehyde; AA, acetaldehyde; AC, acetone; ACR, acrolein; PA, propanal; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal.

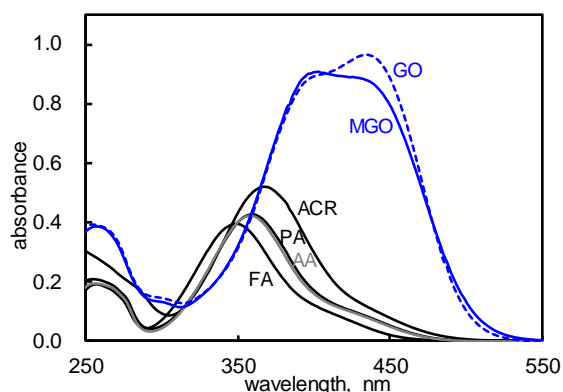


Fig. 2. UV-visible absorption spectra of monoaldehyde-DNPhydrazones (black lines) and dicarbonyl-DNPhydrazones (blue lines). FA, formaldehyde; AA, acetaldehyde; AC, acetone; ACR, acrolein; PA, propanal; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal.

### C.3.2. プロピレンオキシド、グリシドールの分析

一般に、プロピレンオキシドやグリシドールのようにエポキシ環を有する物質は反応性が高く、不安定

であるため、分析が困難とされてきた。しかし、GC/MS のカラムに VOCOL (60 cm × 0.25 mm id, 1.5 μm) を用いることで、プロピレンオキシドとグリシドール (GLD) を完全に分離定量することが可能であった Fig. 3 にプロピレンオキシド (PO), Fig. 4 にグリシドール (GLD) の GC/MS クロマトグラムを示す。

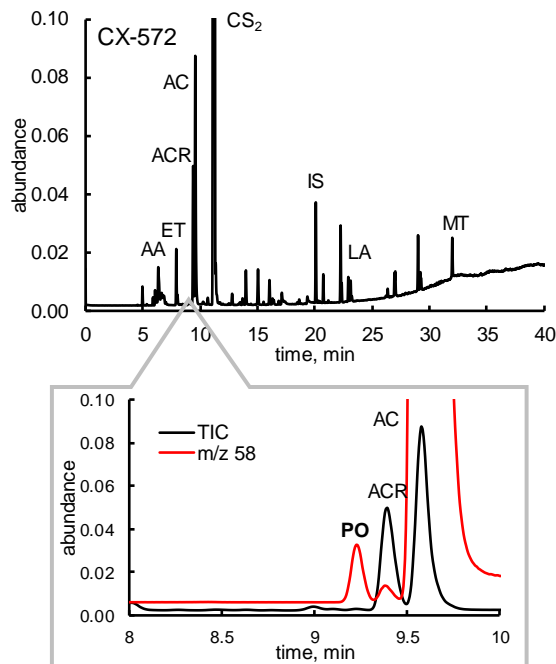


Fig. 3. Representative chromatographic profile of propylene oxide (PO) in gas phase of E-cigarette smoke.

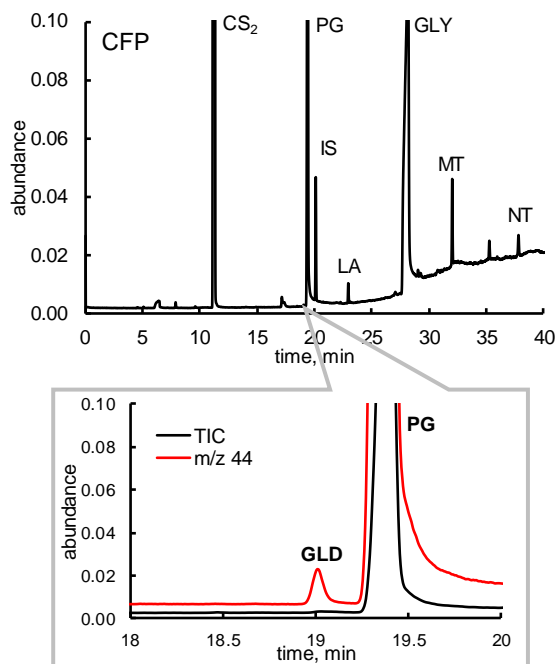


Fig. 4. Representative chromatographic profile of glycidol (GLD) in particle phase of E-cigarette smoke.

#### C.4. 電子タバコの消費電力と化学物質発生量

最近流行している、いわゆる“爆煙型電子タバコ”は、消費電力を変化させることができる。そこで、電

子タバコ本体の電力を 10W~80W に設定し、発生する化学物質を分析した。各種電子タバコにおける、電力と化学物質発生量の関係を Fig. 5~Fig. 7 に示す。

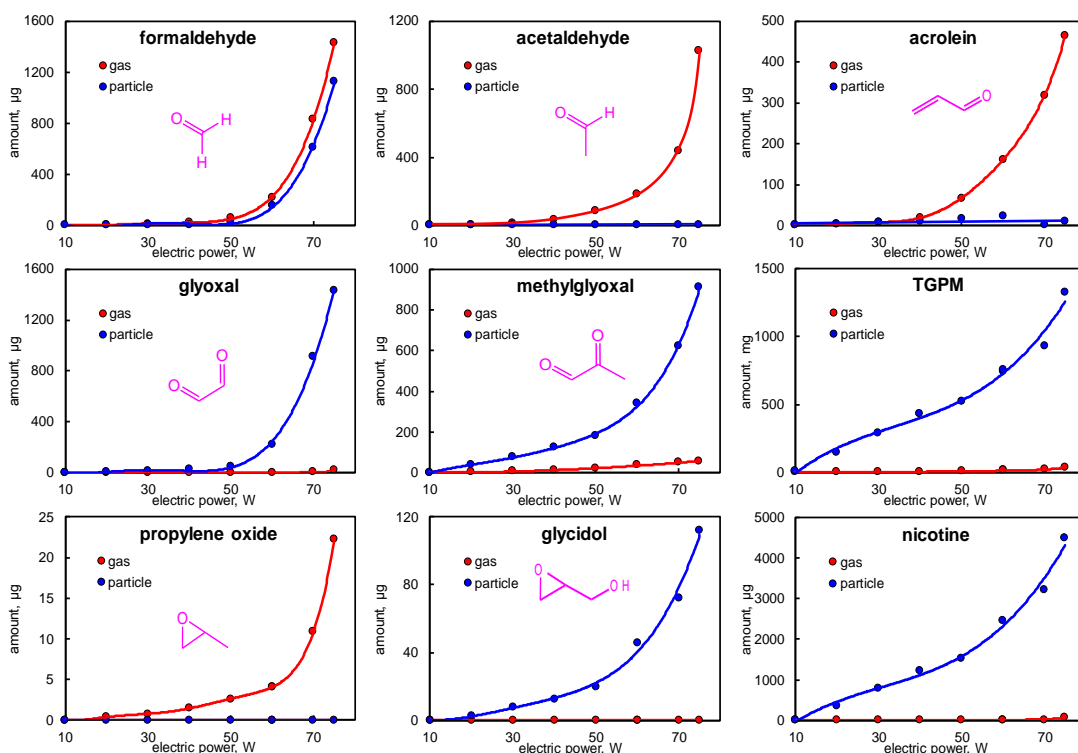


Fig. 5. Changes in the amount of chemicals generated from E-Cigarette (**brand A**) with electric power. Puff volume, number and duration are 55 mL, 15 times and 60 s, respectively. TGPM: total gaseous and particulate matter.

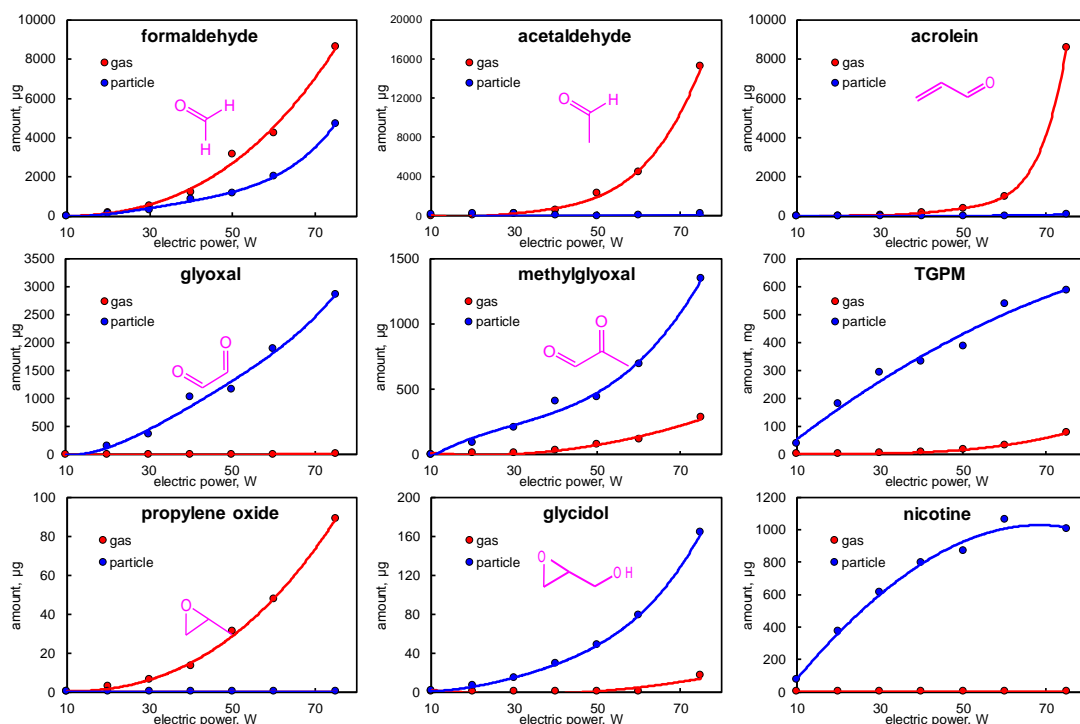


Fig. 6. Changes in the amount of chemicals generated from E-Cigarette (**brand B**) with electric power. Puff volume, number and duration are 55 mL, 15 times and 60 s, respectively. TGPM: total gaseous and particulate matter.

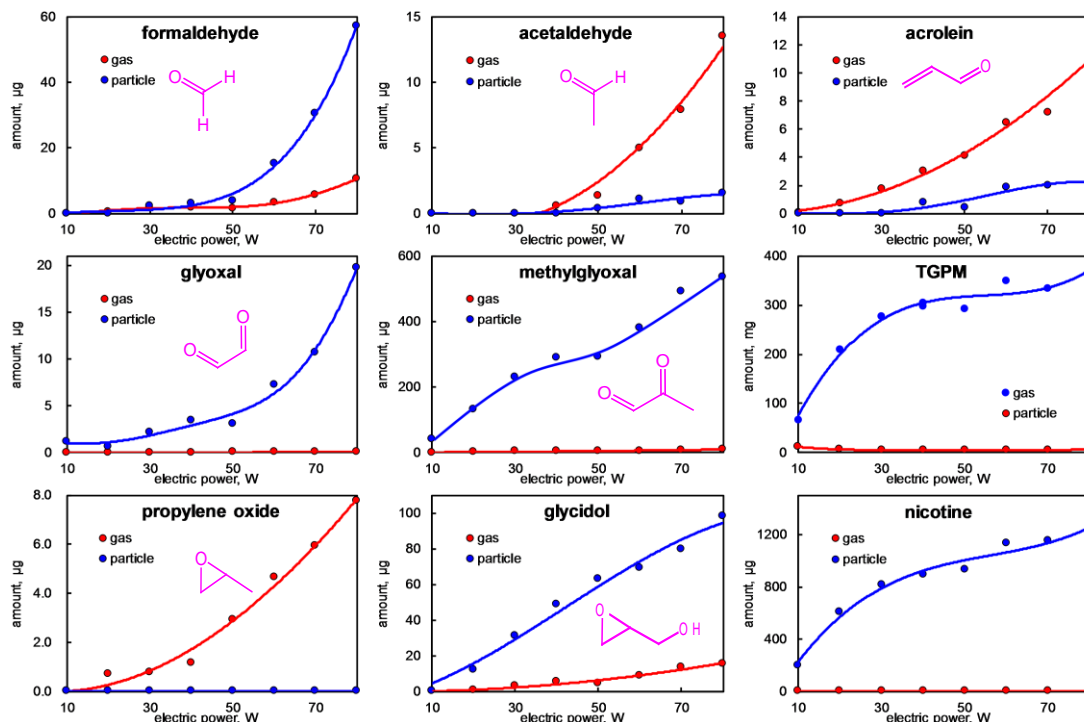


Fig. 7. Changes in the amount of chemicals generated from E-Cigarette (brand C) with electric power. Puff volume, number and duration are 55 mL, 15 times and 60 s, respectively. TGPM: total gaseous and particulate matter.

電子タバコの設定可能電力は、銘柄 A が 1 W~75 W, 銘柄 B が 7 W~75 W, 銘柄 C が 7 W~80 W である。また、使用したアトマイザーの規定(推奨)電力は、銘柄 A が 40 W~50 W, 銘柄 B が 15 W~60 W, 銘柄 C が 30 W~60 W である。

いずれの電子タバコにおいても、消費電力の上昇に伴い各種化学物質の発生量が増加した。これらの物質の中で、アセトアルデヒド、アクロレイン、プロピレンオキサイドは、ほとんど気相に存在し、グリオキサル、メチルグリオキサル、グリシドール、ニコチンは粒子相に存在した。また、ホルムアルデヒドは、ガス相、粒子相両方に存在した。これらの物質の物性

Table 2. Physical properties of chemical compounds generated from E-cigarettes

| compounds        | M.W.<br>g/mol | b.p.<br>°C | vapor pressure<br>kPa |
|------------------|---------------|------------|-----------------------|
| formaldehyde     | 30.0          | -19.3      | 518.6 (25°C)          |
| acetaldehyde     | 44.1          | 20.2       | 101 (20°C)            |
| acrolein         | 56.1          | 53         | 29 (20°C)             |
| glyoxal          | 58.0          | 51         | 2.4 (20°C)*           |
| methylglyoxal    | 72.1          | 72         | 3.56 (25°C)           |
| propylene oxide  | 58.1          | 34.2       | 58.9 (20°C)           |
| glycidol         | 74.1          | 166        | 120 (25°C)            |
| nicotine         | 162.2         | 248.8      | 0.006 (20°C)          |
| glycerol         | 92.1          | 290        | 0.01 (25°C)           |
| propylene glycol | 76.1          | 188.2      | 10.6 (20°C)           |

\*40% soln

を Table 2 に示す。Scheme 1 の反応により、E-リキッドの成分であるプロピレングリコールが熱分解により先ずメチルグリオキサルを生成し、さらなる加熱でホルムアルデヒド、アセトアルデヒドを生成する。同様にグリセロールが熱分解により、グリオキサル、そしてホルムアルデヒドを生成することが推測される一方、加熱による脱水反応によりプロピレングリコールからプロピレンオキサイドが、グリセロールからグリシドール、アクロレインが生成する。プロピレングリコール、グリセロールは沸点が高く、蒸気圧が低いいためほとんど粒子状で存在する。気相の物質は、プロピレングリコール、グリセロールから酸化したことが考えられるが、ホルムアルデヒドを除き、存在状態は、概ね、沸点、蒸気圧に依存している。

ホルムアルデヒドは沸点が非常に低く、蒸気圧が非常に高いのでガス状で存在し易いはずであるが、粒子中にも多く存在する。ホルムアルデヒドは、大きな付着係数を有する非常に可溶性の極性分子である。したがって、気体形態および粒子形態の両方で存在する可能性が高いことが考えられる。

爆煙型電子タバコの電力は自由に変更できる。喫煙者は、メーカー規定のアトマイザー電力を守るとは限らず、そもそも、規定内の電力においても高濃度の化学物質を発生する場合があった。

### C.5. 消費電力によるアトマイザーの温度変化

電子タバコのアトマイザーは、E-リキッドを“煙”に変換させる部品である。しかし、高温になりすぎると、E-リキッドの主成分であるプロピレングリコールやグリセロールを分解し様々な化学物質を発生させてしまう。従って、アトマイザーの温度コントロールは非常に重要である。熱電対をアトマイザーの一番高温になる箇所を設置し、稼働中の温度を記録した。なお、吸煙は、スイッチを入れてから3秒後に開始し、3秒間行った。いずれの電子タバコも、スイッチを入れてから10秒でオフになるが、継続して200秒までモニタリングした。Fig. 8に各電子タバコの様々な消費電力におけるアトマイザー温度の変化を示す。

Brand Bは最高温度が570°C (70 W) に達した。75 Wの時のガス状化学物質発生量は、ホルムアルデヒド 8600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、アセトアルデヒド 15000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、アクロレイン 8600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、プロピレンオキシド 90  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。一方、粒子状化学物質発生量は、ホルムアルデヒド 4700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、グリオキサール 2900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、メチルグリオキサール 1300  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、グリシドール 160  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。Brand Cは、最も化学物質発生量が少なかった電子タバコであるが、アトマイザーの温度制御は他の製品に比べ安定している。

### C.6. 電子タバコ煙の温度と消費電力

前述したように、本研究で検討した“爆煙タイプ”の電子タバコは消費電力を変化させることで、タバコ煙の量を制御することができる。電子タバコの電力を高くすると、煙の量が増えるわけであるが、発熱量も増加する。Fig. 11～Fig. 13に電子タバコの消費電力とタバコ煙温度の関係を示す。吸煙毎にタバコ煙温度が上昇するが、瞬間的に200°Cを超える場合もあった。消費電力が10 Wの時は30～50°C程度であるが、発煙量は非常に少ない。十分なタバコ煙量を発生させるためには、いずれの電子タバコも30 W以上の電力が必要である。このとき、タバコ煙温度は100°C以上になる。喫煙時に、発煙量が少なく煙の密度が低い場合は、それほど熱さを感じないが、200°Cを超え、発煙量が多く煙の密度が高くなった場合は、口腔部の火傷が危惧される。実際の測定中にも、電子タバコのプラスチック製マウスピースが熱により熔解してしまうことがあった。

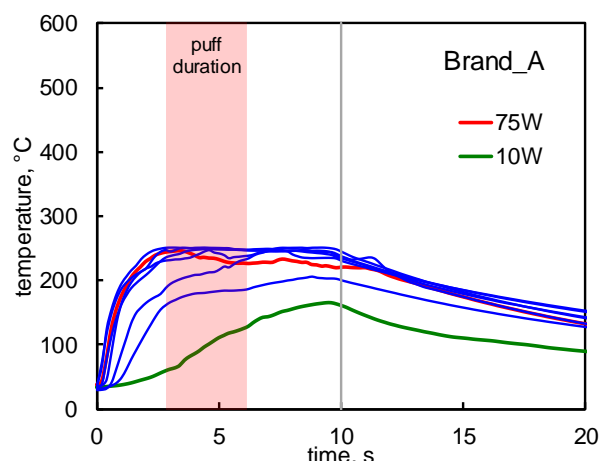


Fig. 8. Changes in the atomizer temperature with time at various electric power values. (Brand A)

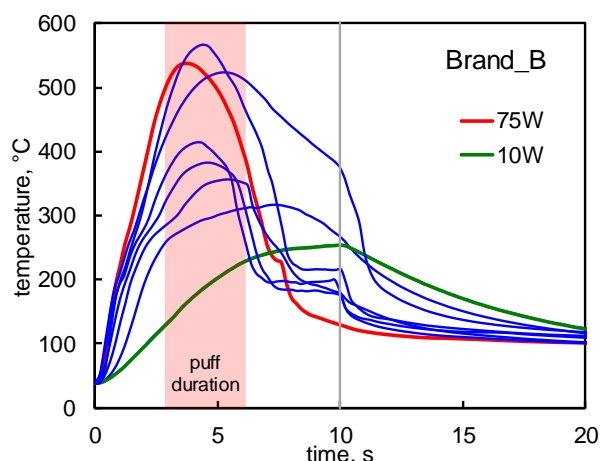


Fig. 9. Changes in the atomizer temperature with time at various electric power values. (Brand B)

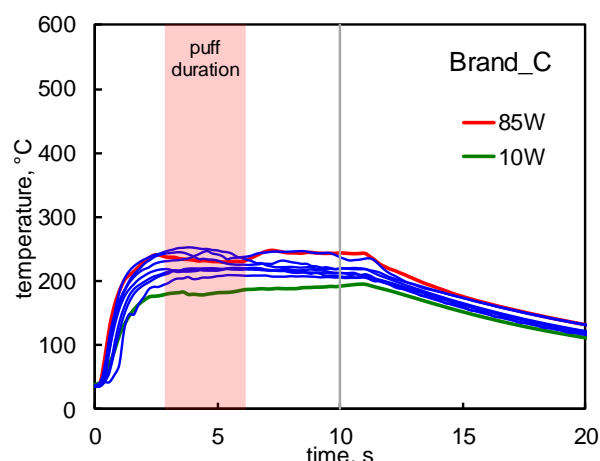


Fig. 10. Changes in the atomizer temperature with time at various electric power values. (Brand C)

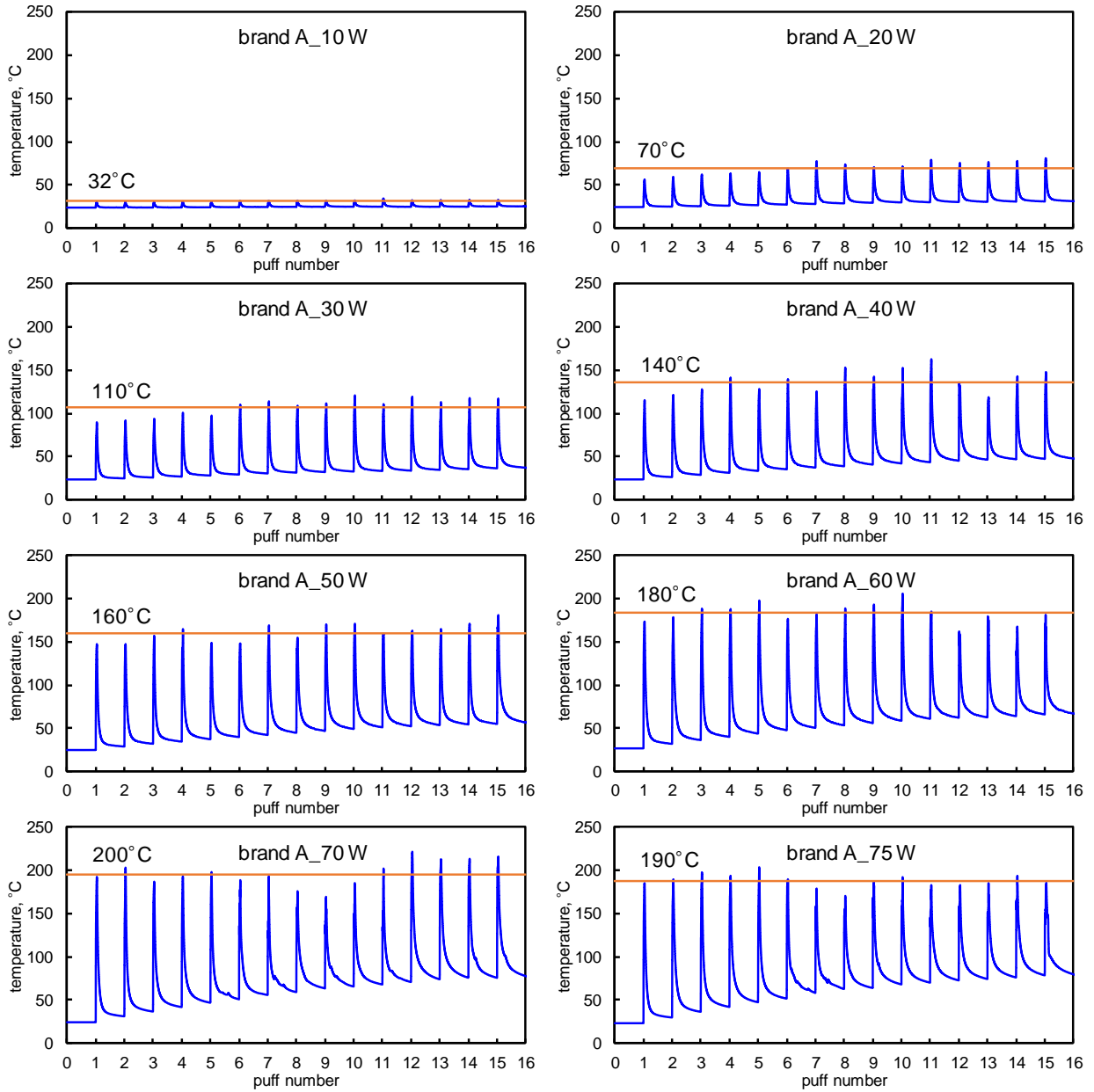


Fig. 11. Changes in the temperature of E-cigarette smoke with puff number at various electric power. Puff volume, puff duration and puff interval are 55 mL, 3 min and 57 s, respectively. Red line indicates the mean value of maximum temperature for every puff.



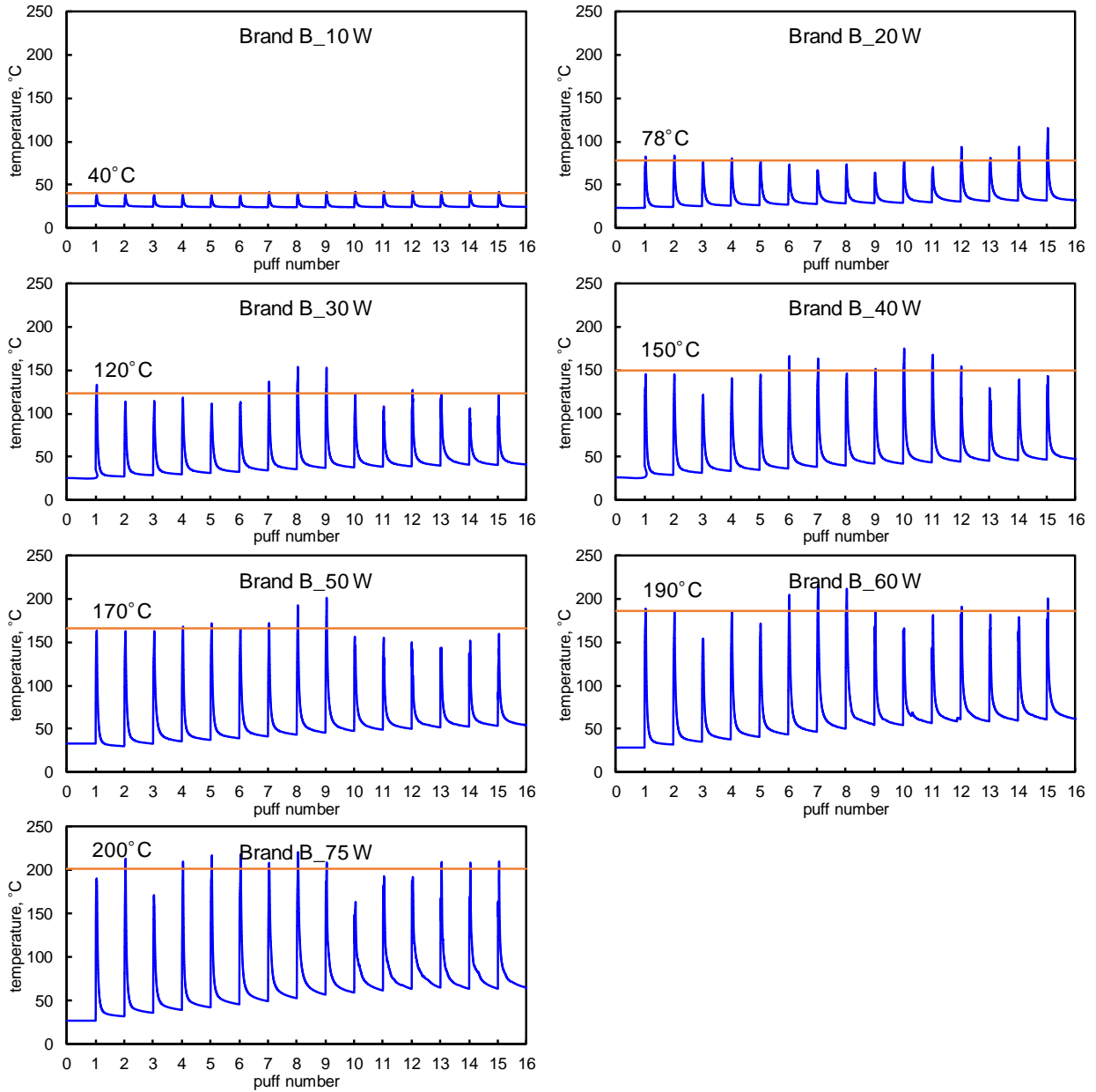


Fig. 12. Changes in the temperature of E-cigarette smoke with puff number at various electric power. Puff volume, puff duration and puff interval are 55 mL, 3 min and 57 s, respectively. Red line indicates the mean value of maximum temperature for every puff.

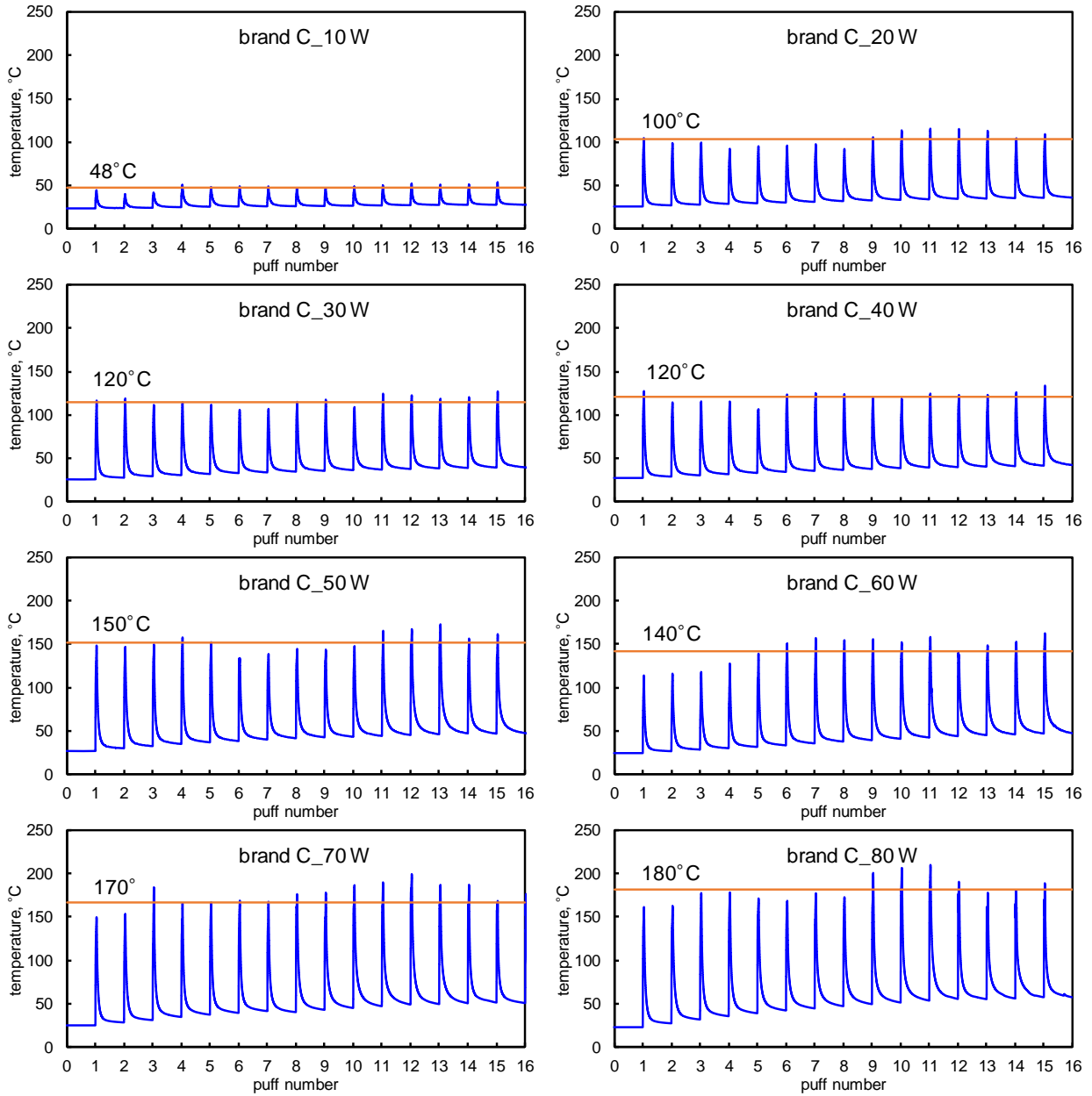


Fig. 13. Changes in the temperature of E-cigarette smoke with puff number at various electric power. Puff volume, puff duration and puff interval are 55 mL, 3 min and 57 s, respectively. Red line indicates the mean value of maximum temperature for every puff.

## D. まとめ

本研究により、非燃焼式タバコ、いわゆる加熱式タバコや電子タバコから様々な化学物質が発生することが明らかになった。燃焼式タバコ、加熱式タバコ、電子タバコは、それぞれ煙を発生させるメカニズムが異なり、発生する化学種が異なった。

プロピレングリコールとグリセロールは電子タバコに E-リキッドとして使用されているが、加熱式タバコのタバコ葉にも含まれている(おそらく保湿剤として添加)。プロピレングリコールやグリセロールは食品添加物にも使用されている毒性の低い物質であるが、熱分解により、有害なプロピレンオキシド、グリシドール、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を生成することが本研究により明らかになった。最近普及している“爆煙タイプ”の電子タバコは喫煙者が自由に電力を制御することができるが、必要以上に高電力にすると有害物質の発生量が増えるばかりでなく、煙が高温になり危険である。

## E. 文献

1. 内山茂久. 加熱式タバコから発生する化学物質. 現代化学. 2018;10:21-24.
2. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, et al. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chemical research in toxicology*. 2018;31(7):585-593.
3. Uchiyama S, Hayashida H, Izu R, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of nicotine, tar, volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a glass filter and a sorbent cartridge followed by the two-phase/one-pot elution method with carbon disulfide and methanol. *J. Chromatogr. A*. 2015;1426:48-55.
4. Uchiyama S, Tomizawa T, Inaba Y, Kunugita N. Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution. *J. Chromatogr. A*. 2013;1314:31-37.
5. Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of Chemical Compounds Generated from Second-generation E-cigarettes Using a Sorbent Cartridge Followed by a Two-step Elution Method. *Analytical Sciences*. 2016;32(5):549-555.

## F. 研究発表

### 論文発表

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. *Chemical Research in Toxicology* **2018**, *31*, 585-593.

内山茂久 加熱式タバコから発生する化学物質 現代化学 **2018**, *10*, 21-24.

### 学会発表

野口真由美; 内山茂久; 稲葉洋平; 小倉裕直; 樺田尚樹 加熱式タバコ、電子タバコ等非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月, 千葉

野口真由美; 内山茂久; 菱木麻佑; 稲葉洋平; 小倉裕直; 樺田尚樹 室内空気に存在する化学物質の挙動と季節変動 平成 30 年室内環境学会学術大会, 2018 年 12 月, 東京

野口真由美; 内山茂久; 稲葉洋平; 樺田尚樹; 小倉裕直 室内空気に存在する有害物質の季節的変動及び生活用品による汚染 第 77 回日本公衆衛生学会総会 2018 年 10 月, 福島

野口真由美; 内山茂久; 稲葉洋平; 樺田尚樹; 小倉裕直 室内空気に存在するガス状化学物質の季節的変動 第 59 回大気環境学会年会, 2018 年 9 月, 九州大学

野口真由美; 内山茂久; 稲葉洋平; 樺田尚樹; 小倉裕直 拡散サンプラーを用いる室内空気に存在するガス状化学物質の季節変動の測定 第 27 回環境化学討論会, 2018 年 5 月, 沖縄(CD-ROM)

Noguchi, M.; Uchiyama, S.; Tin Tin Win Shwe; Kunugita, N. Seasonal variation of chemical compounds in indoor and outdoor air at residential houses in Japan. 47th Myanmar Health Research Congress, Yangon, Myanmar, January 2019.

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 IQOS 互換機から発生する有害化学物質の分析

分担研究者 稲葉 洋平 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

研究要旨

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°C と報告されているが、互換機では 400°C 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て喫煙した場合、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°C 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。

A. 研究目的

加熱式たばこは 2013 年に日本たばこ産業 (JT) から「Ploom」が販売され、2014 年にはフィリップモリス社から「IQOS」、2016 年にはブリティッシュアメリカンタバコ社から「glo」が販売された。2019 年には JT が新たに「Ploom TECH+」と「Ploom S」を販売開始した。そし

てインペリアル・タバコ・ジャパンは、2019 年 6 月に「PULZE (パルズ)」を販売すると発表した。このように我が国は、たばこ産業のメジャー各社が加熱式たばこ製品を販売する唯一の国となっている。日本人喫煙者における加熱式たばこ使用率は、20%を越える勢いであり、なかでも IQOS の普及率は高い。IQOS は専用の

ヒートスティック（加工されたたばこ葉）を用いて喫煙するが、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IQOS専用ヒートスティックで連続喫煙ができるIQOS互換機を販売し、現在では加熱法や加熱温度の種類も増えている。これらIQOS互換機の喫煙者はIQOSと互換機の主流煙はほぼ同じだと思っていると考えられる。しかし実際は各互換製品の説明欄に「IQOSのヒートスティックで喫煙ができる」との記載があるだけで、たばこ煙の分析結果は公開されておらず、分析が行われていない可能性もあると考えられる。

現在、加熱式たばこの主流煙喫煙法は定まっていないため、本研究では2つの喫煙法について事前に検討を行った。まず、日本国内で販売される紙巻たばこ主流煙の捕集は国際標準化機構（International Organization for Standardization; ISO）の規格で機械喫煙装置を使用して実施されている（1）。粒子成分は機械喫煙装置に設置したガラス繊維フィルターの捕集される成分であり、ガス成分はガラス繊維フィルターを通過した成分と定義されている。ISO法による捕集・化学分析の結果は、研究の成果からヒトの喫煙行動に相当しない事が分かってきた。その対策としてカナダ保健省はHealth Canada Intense (HCI) 法を提案し、これをWHOも推奨している（2、3）。この喫煙法はヒトの喫煙行動に近いとされている。そこで本研究は、IQOSと互換機8製品についてHCI法で主流煙を捕集し、有害化学物質（タール、ニコチン、一酸化炭素、グリセロール、発がん性物質であるたばこ特異的ニトロソアミ

ン類 (TSNAs)、フェノール類) を分析し、比較することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 使用たばこ銘柄と分析対象IQOS互換機

IQOS専用ヒートスティック（レギュラー）を使用加熱式たばこ銘柄とした。なお、試料は主流煙捕集前48時間から10日間、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 3\%$ で恒温・恒湿化を行った。このヒートスティックの加熱装置にIQOSと互換機8製品（A, B, C, D, E, F, G, H）を用いた。これら互換機は、インターネット販売より購入した。

### 3. たばこ主流煙の化学物質の分析

#### たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集方法は、自動喫煙装置（LM4E, Borgwaldt KC GmbH）を用いてHCI法を行った。HCI法は、（一服につき2秒間で55 mL吸引, 30秒毎に一服させ, 通気孔は全封鎖状態）はHealth Canada Intense protocol T-115（2）に準拠して行った。すべての喫煙法のIQOS1本あたりの吸煙は12回とした。たばこは、ISO 3402（4）に従って捕集前に恒温恒湿化を行い、たばこ主流煙中の総粒子状物質(total particle matter ; TPM)はCambridge filter pad (CFP,  $\phi 44$  mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。HCI法では1枚につき、たばこ3本分の主流煙を捕集し、1試料とした。たばこ銘柄ごとに5試料調製し、それぞれ測定に供した。

#### 主流煙の分析

## ニコチン，一酸化炭素の分析

捕集後の CFP は、2-プロパノール（20 mL）を添加し、室温で 20 min の振とう抽出を行った。2-プロパノール抽出液中のニコチン濃度は ISO 10315（5）に準じて、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器（GC/FID）により分析を行った。CO は、ISO8454（6）に準じて、非分散型赤外線分析計（Non-dispersive infrared；NDIR，IR200，横河電機製）を用いて分析した

## TSNAs

4 成分の TSNA（*N'*-nitrosonornicotine（NNN）、4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone（NNK）、*N'*-nitrosoanatabine（NAT）、*N'*-nitrosoanabasine（NAB））は、WHO TobLabNet SOP 3 の分析を採用し（7）、CFP を振とう抽出後、得られた抽出液を固相抽出後に LC/MS/MS で分析した。

## グリセロール類

たばこ主流煙を捕集したフィルターを 50 mL 共栓付三角フラスコに入れ、イソキノリン入り 1,3-ブタンジオール 20 mL を加え、180 rpm で 20 分間振とう抽出し、ガスクロマトグラフ/水素炎イオン化検出器（GC/FID、島津製作所社製）で分析した。分析条件は、WHO TobLabNet SOP6 にしたがって設定した（8）。

## フェノール類

主流煙サンプルの前処理

たばこ主流煙を捕集した CFP は、すぐに遮光した 100 mL の三角フラスコに入れ、1%酢酸水溶液 40 mL を加え振とう抽出を行った。振とう抽出は 45 分間 180 回転/分とし、抽出液はサンプル濃度に応じ、1%酢酸水溶液で 5 倍に希釈した。希釈により定量下限値以下になるサンプルでは、抽出液を希釈せず分析を行った。

フェノール類の分析には、prominence シリーズのデガッサー（DGU-20A3）、ポンプ（LC-20AD）、オートサンプラー（SIL-20ACHT）、カラムオーブン（CTO-20AC）（島津製作所社製）及び蛍光検出器は RF-10AXL（島津製作所社製）を使用した。分離カラムは、プレカラムフィルター（0.5  $\mu$ m，Supelco 社製）を接続した Kinetex F5 カラム（4.6 mm  $\times$  250 mm，5  $\mu$ m，Phenomenex 製）を使用した。カラムオーブン温度は 27°C とし、試料注入量は 5-20  $\mu$ L とした。また、移動相には 0.1%ギ酸水溶液（A 液）と 0.1%ギ酸メタノール（B 液）を用いた。送液プログラムは流量を 1 mL/分とし、0→5 分（A：B=88%：12%）、5→15 分（A：B=98%：12%→65%：35%）、15→25 分（A：B=65%：35%→45%：55%）、25→27 分（A：B=45%：55%→10%：90%）、27→31 分（A：B=10%：90%）、31→34 分（A：B=10%：90%→88%：12%）、34→45 分（A：B=88%：12%）と設定し、分析時間は 45 分とした。蛍光/励起波長（ $E_m$  /  $E_x$ ）は 0→13.5 分（ $E_m$  /  $E_x$  = 310 / 280）、13.5→30 分（ $E_m$  /  $E_x$  = 298 / 274）、30→45 分（ $E_m$  /  $E_x$  = 310 / 280）と設定した。

## C. 結果及び考察

### 1. 主流煙タール・ニコチン・水分

タールはフィルターに捕集された粒子成分の総称であり、ここにグリセロール、TSNA、多環芳香族炭化水素類などの化学物質が混在している。主流煙中タール量とニコチン量を Table 1 に示した。たばこ主流煙中のタール量は 14.4 mg/stick. (IQOS) と 4.93-24.5 mg/stick. (互換機) となり、IQOS に対して互換機の値は 0.3-1.7 倍となった。ニコチン量は 1.27 mg/stick. (IQOS) と 0.64-2.09 mg/stick. (互換機)、ニコチンのたばこ葉から主流煙への移行率は 30.3% (IQOS) と 15.3-50.0% (互換機) となり、IQOS に対して互換機の値は 0.5-1.6 倍となった。よって、主流煙中タール量とニコチン量共に IQOS と差のある互換機が確認された。ニコチンはたばこ葉に含まれていて、喫煙時に主流煙へ移行する成分である。発がん性はないが、神経系に作用し、強い依存、心拍数・血圧上昇や動脈硬化を引き起こす。国内で販売される紙巻たばこの外箱には、タール・ニコチン量が表示されているが、加熱式たばこのヒートスティックには表示義務がない。そのため、加熱式たばこ喫煙者は主流煙タール・ニコチン量を知ることが出来ない。今回の分析結果で、IQOS ヒートスティックを喫煙しても、加熱装置の違いによってタール・ニコチン量に影響を与えることが確認された。

### 2. 主流煙一酸化炭素

主流煙中 CO 量を Table 1 に示した。たばこ主流煙中の CO 量は 0.47 mg/stick (IQOS) と 0.21-13.9 mg/stick (互換機) となり、IQOS に

対して互換機の値は 0.4-29.6 倍となった。よって、主流煙中 CO 量が IQOS と差のある互換機が確認された。13.9 mg/stick. の CO 量は、紙巻たばこを HCl 法で喫煙した時の 3/5 程度になることから比較的高値であった。

### 3. グリセロール類

主流煙中グリセロール量を Table 1 に示した。グリセロール量は 5.74 mg/stick (IQOS) と 3.24-6.16 mg/stick (互換機)、グリセロールのたばこ葉から主流煙への移行率は 12.2% (IQOS) と 6.89-13.1% (互換機) となり、IQOS に対して互換機の値は 0.6-1.1 倍となった。プロピレングリコール量は 0.42 mg/stick (IQOS) と 0.35-0.50 mg/stick (互換機)、プロピレングリコールのたばこ葉から主流煙への移行率は 55.7% (IQOS) と 46.5-66.1% (互換機) となり、IQOS に対して互換機の値は 0.8-1.2 倍となった。よって、主流煙中グリセロール量が IQOS と少し差のある互換機はあり、プロピレングリコール量は IQOS と互換機であまり差がないことが確認された。グリセロール類の分析結果では、各互換機に大きな差が認められない理由として、グリセロール類は燃焼による発生ではなく、IQOS 専用ヒートスティックから主流煙へ移行する成分のためであると考えられる。

### 4. TSNA

主流煙中 TSNA 量を Table 1 に示した。4 種類の TSNA 合算量は 47.3 ng/stick (IQOS) と 27.4-62.3 ng/stick (互換機)、TSNA のたばこ葉から主流煙への移行率は 20.6% (IQOS) と 12.0-27.2% (互換機) となり、IQOS に対して

互換機の値は 0.6-1.3 倍となった。よって、主流煙中 TSNA 合算量が IQOS と少し差のある互換機が確認された。また TSNA の移行率は、ニコチン (15.3-50.0%)、グリセロール (46.5-66.1%) と比較すると低くなっていた。

## 5. フェノール類

フェノール類の分析結果を Table 2 に示す。総フェノール量は、IQOS が 26.9  $\mu\text{g}/\text{stick}$  に対して互換機が 12.9-118  $\mu\text{g}/\text{stick}$  となった。CO の分析結果と同様に互換機 B が高い分析結果となった。特にフェノール、*o*-、*m*-、*p*-クレゾールが他の互換機と比較して 100 倍以上高い結果となることが確認された。このように互換機の種類によっては、IQOS を販売するフィリップ・モリスの報告とは異なる曝露量となることが分かった。

## 5. 互換機の違いによる主流煙の化学物質の変化

燃焼によって発生する CO は B の値が 13.9 mg/stick で IQOS に対して 29.6 倍と高値であるものの、B 以外の互換機の CO 量で最高値なのは 0.55 mg/stick で、IQOS に対して 1.2 倍であり、あまり差がないと分かった。B と IQOS の加熱法は同じで加熱温度設定が異なり、IQOS が 350°C、B が 400°C であるため、この加熱温度の違いが CO 値や総フェノール値に影響をより与えたと考えられる。

TSNA には F や G のようにたばこを周りから加熱する装置が高値であったため、加熱法が TSNA 値に影響をより与えたと考えられる。このように、加熱式たばこは加熱装置の加熱温度や加熱法に影響を受けて化学物質量は変化す

ることが分かった。

## D. 結論

本研究では、加熱式たばこ IQOS と互換機を使用した際の主流煙有害化学物質量の分析を行った。その結果、主流煙の有害化学物質の発生量が IQOS と異なる互換機が確認された。さらに、加熱装置の加熱温度や加熱法によって、化学物質発生量が変化することが分かった。よって、IQOS 専用ヒートスティックで喫煙できる互換機によっては、IQOS よりも高くなる製品が日本国内で販売されており、その発生量は、互換機購入者には伝えられていないことが分かった。現在も IQOS 互換機は、次々に市場に投入されており、その互換機を使用した時の有害化学物質発生量について開示されていない状況が続いている。

## E 参考文献

- (1) ISO 4387. Cigarettes -- Determination of total and nicotine-free dry particulate matter using a routine analytical smoking machine. 2000.
- (2) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (3) WHO. Standard operating procedure for intense smoking of cigarettes: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 01). Geneva, World Health Organization, 2012.
- (4) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (5) ISO 10315. International Organization for



Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.

(6) ISO 8454. Cigarettes -- Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke -- NDIR method. 2007.

(7) WHO. Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 03). Geneva, World Health Organization, 2014.

(8) WHO. Standard operating procedure for determination of ammonia in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 07). Geneva, World Health Organization, 2016.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N.

Spectrophotometric determination of ammonia levels in tobacco fillers of and sidestream smoke from different cigarette brands in Japan. *Environ Health Prev Med.* 2018;23:15. doi:10.1186/s12199-018-0704-5

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.

Bando M, Inaba Y, Yunokawa T. Challenges and action on environmental health for the Tokyo Olympic Games and Paralympic Games in 2020. *J. Natl. Inst. Public Health.* 2019; 68:17-26.

WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet).

WHO TobLabNet SOP 8 - Standard operating procedure for determination of aldehydes in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions 2018

([https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/standard-operation-validation-08/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/standard-operation-validation-08/en/))

WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet).

WHO TobLabNet SOP 9 - Standard operating procedure for determination of volatile organics in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions 2018

([https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/standard-operation-validation-09/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/standard-operation-validation-09/en/))

### 2. 学会発表

稲葉洋平, 有村悠子, 内山茂久, 櫻田尚樹. たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法の確立と国産たばこ銘柄への適用. 日本薬学会第 139 年会, 2019.3.21-23; 千葉. 同プログラム. DVD 要旨集.

野口真由美, 内山 茂久, 稲葉 洋平, 小倉 裕直, 櫻田 尚樹. 加熱式タバコ, 電子タバコ等非燃焼式タバコから発生する化学物質の分析. 本薬学会第 139 年会, 2019.3.21-23; 千葉. 同プログラム. DVD 要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹. 加熱式たばこの互換機から発生する有害化学物質の分析. 第 28 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会; 2019.2.23-24; 千葉. 同抄録集. p.34.

稲葉洋平, 杉田和俊, 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹. 加熱式たばことその互換機によって発生する主流煙フェノール類の比較. 第 89 回日本衛生学会学術総会; 2019.2.1-3; 名古屋. 同講演集. S163.

安蘇谷咲乃, 稲葉洋平, 内山茂久, 高橋勇二, 櫻田尚樹. 加熱式たばこ IQOS と 互換機の主流煙に含まれる有害化学物質の比較. 第 89 回日本衛生学会学術総会; 2019.2.1-3; 名古屋. 同講演集. S163.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 櫻田尚樹. 加熱式たばこ主流煙に含まれるニコチンとたばこ特異的ニトロソアミンの分析. 平成 30 年室内環境学会学術大会; 2018.12.6-7; 東京. 同講演プログラム集. p.19.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 櫻田尚樹. 加熱式たばこ 3 製品と紙巻たばこから発生する有害化学物質の比較. 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会; 2018.11.29-30; 横浜. 同講演集. p.274-275.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 櫻田尚樹. 加熱式たばこ 3 製品と紙巻たばこの使用による受動喫煙曝露分析. 第 77 回日本公衆衛生学会総会; 2018.10.24-26; 郡山. 抄録集 p365.

稲葉洋平, 内山茂久, 杉田和俊, 櫻田尚樹. 加熱式たばこ主流煙のカテコール、ヒドロキノン、クレゾールの分析. 日本分析化学会第 67 年会; 2018.9.12-14; 仙台. 同講演プログラム集. p.35.

櫻田尚樹, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 内山茂久. 加熱式タバコのエアロゾル成分と健康影響 第 65 回日本小児保健協会学術集会 ミニシンポジウム; 2018.6.14-16; 鳥取

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Table 1 IQOS 及び互換機的主流煙中ニコチン、水分、タール、グリセロール類、TSNA、CO の分析結果

| Target           | Unit     | IQOS        |             | A           | B※          | C           |             | D           |             | E           |           | F         |           | G         |           | H         |           |
|------------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                  |          | Mean ± SD   | Mean ± SD   |             |             | Mean ± SD   | Mean ± SD   | Mean ± SD   | Mean ± SD   | Mean ± SD   | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD |
| Nicotine         |          | 1.27 ± 0.11 | 1.32 ± 0.09 | 2.09 ± 0.40 | 1.03 ± 0.11 | 0.64 ± 0.18 | 1.56 ± 0.18 | 1.83 ± 0.10 | 1.59 ± 0.10 | 1.42 ± 0.05 |           |           |           |           |           |           |           |
| Water            |          | 28.9 ± 2.38 | 32.9 ± 1.73 | 35.7 ± 9.52 | 25.0 ± 1.33 | 19.4 ± 2.18 | 35.6 ± 3.06 | 39.3 ± 3.20 | 32.0 ± 1.71 | 30.2 ± 3.10 |           |           |           |           |           |           |           |
| Tar              | mg/stick | 14.4 ± 1.71 | 4.93 ± 2.30 | 24.5 ± 9.38 | 10.6 ± 2.61 | 8.64 ± 1.12 | 10.9 ± 1.34 | 10.1 ± 2.03 | 17.0 ± 2.78 | 10.9 ± 1.20 |           |           |           |           |           |           |           |
| Glycerol         |          | 5.74 ± 0.66 | 3.86 ± 0.72 | 6.16 ± 1.60 | 4.95 ± 1.02 | 3.24 ± 1.83 | 3.63 ± 0.54 | 5.31 ± 0.64 | 5.43 ± 1.33 | 3.56 ± 0.78 |           |           |           |           |           |           |           |
| Propylene Glycol |          | 0.42 ± 0.02 | 0.36 ± 0.05 | 0.50 ± 0.09 | 0.47 ± 0.07 | 0.35 ± 0.10 | 0.46 ± 0.02 | 0.48 ± 0.05 | 0.45 ± 0.06 | 0.40 ± 0.03 |           |           |           |           |           |           |           |
| NNN              |          | 14.3 ± 1.14 | 11.8 ± 1.23 | 14.0 ± 2.19 | 10.9 ± 0.84 | 7.92 ± 3.57 | 10.2 ± 0.64 | 16.3 ± 1.60 | 18.1 ± 2.49 | 9.30 ± 0.98 |           |           |           |           |           |           |           |
| NNK              |          | 12.7 ± 1.55 | 9.81 ± 1.14 | 16.3 ± 2.67 | 8.55 ± 0.96 | 6.11 ± 3.36 | 7.68 ± 0.65 | 15.2 ± 2.19 | 17.0 ± 4.16 | 6.93 ± 1.02 |           |           |           |           |           |           |           |
| NAT              | ng/stick | 17.3 ± 1.55 | 14.6 ± 1.52 | 16.2 ± 1.41 | 15.1 ± 1.13 | 11.7 ± 4.49 | 14.9 ± 1.15 | 20.0 ± 1.64 | 22.3 ± 1.47 | 13.0 ± 1.39 |           |           |           |           |           |           |           |
| NAB              |          | 3.00 ± 0.22 | 2.26 ± 0.26 | 2.10 ± 0.37 | 2.31 ± 0.25 | 1.73 ± 0.82 | 2.35 ± 0.19 | 4.34 ± 0.48 | 4.79 ± 0.68 | 2.53 ± 0.31 |           |           |           |           |           |           |           |
| Total TSNA       |          | 47.3 ± 4.41 | 38.4 ± 4.12 | 48.5 ± 5.85 | 36.9 ± 3.12 | 27.4 ± 12.2 | 35.1 ± 2.61 | 55.8 ± 5.21 | 62.3 ± 8.73 | 31.7 ± 3.66 |           |           |           |           |           |           |           |
| CO               | mg/stick | 0.47 ± 0.04 | 0.41 ± 0.05 | 13.9 ± 9.31 | 0.32 ± 0.05 | 0.21 ± 0.09 | 0.33 ± 0.02 | 0.42 ± 0.08 | 0.55 ± 0.20 | 0.26 ± 0.03 |           |           |           |           |           |           |           |

※Bはn=6で実施。

Table 2 IQOS 及び IQOS 互換機の主流煙中フェノール類の分析

| Regular 12buff<br>HCI<br>(µg/stick) | IQOS 互換機    |    |             |    |             |    |             |    |             |    |             |    |             |    |             |    |             |    |
|-------------------------------------|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|
|                                     | Regular     |    | A           |    | B           |    | C           |    | D           |    | E           |    | F           |    | G           |    | H           |    |
|                                     | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD | Mean        | SD |
| Hydroquinone                        | 6.6 ± 0.49  |    | 3.4 ± 0.53  |    | 19.6 ± 8.82 |    | 4.4 ± 1.4   |    | 3.2 ± 3.3   |    | 3.9 ± 0.38  |    | 2.8 ± 0.85  |    | 5.1 ± 2.9   |    | 1.5 ± 0.18  |    |
| Resorcinol                          | 0.07 ± 0.01 |    | 0.05 ± 0.01 |    | 0.29 ± 0.18 |    | 0.06 ± 0.02 |    | 0.04 ± 0.04 |    | 0.05 ± 0.00 |    | 0.07 ± 0.02 |    | 0.08 ± 0.03 |    | 0.03 ± 0.01 |    |
| Catechol                            | 14.1 ± 0.96 |    | 8.3 ± 1.3   |    | 24.2 ± 8.5  |    | 8.5 ± 2.4   |    | 6.2 ± 5.4   |    | 9.8 ± 0.88  |    | 11.9 ± 3.3  |    | 18.3 ± 8.3  |    | 9.5 ± 1.1   |    |
| Phenol                              | 1.35 ± 0.16 |    | 0.59 ± 0.13 |    | 38.1 ± 27.3 |    | 0.85 ± 0.40 |    | 0.58 ± 0.88 |    | 1.54 ± 0.25 |    | 1.28 ± 0.41 |    | 2.13 ± 1.18 |    | 0.48 ± 0.06 |    |
| p-Cresol                            | 0.07 ± 0.01 |    | 0.03 ± 0.01 |    | 8.08 ± 6.40 |    | 0.04 ± 0.02 |    | 0.03 ± 0.06 |    | 0.07 ± 0.01 |    | 0.04 ± 0.01 |    | 0.07 ± 0.04 |    | 0.02 ± 0.00 |    |
| m-Cresol                            | 0.04 ± 0.01 |    | 0.02 ± 0.00 |    | 3.50 ± 2.82 |    | 0.03 ± 0.01 |    | 0.02 ± 0.02 |    | 0.04 ± 0.01 |    | 0.04 ± 0.01 |    | 0.06 ± 0.03 |    | 0.02 ± 0.00 |    |
| o-Cresol                            | 0.07 ± 0.01 |    | 0.03 ± 0.01 |    | 6.25 ± 4.88 |    | 0.04 ± 0.03 |    | 0.03 ± 0.06 |    | 0.08 ± 0.02 |    | 0.06 ± 0.02 |    | 0.09 ± 0.05 |    | 0.02 ± 0.00 |    |
| 4-Methylphenol                      | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    |
| 3-Methylphenol                      | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    |
| Guaiacol                            | 4.64 ± 0.51 |    | 3.36 ± 0.43 |    | 17.7 ± 9.59 |    | 2.27 ± 0.41 |    | 1.79 ± 1.34 |    | 4.91 ± 0.30 |    | 7.65 ± 0.93 |    | 8.93 ± 1.44 |    | 3.50 ± 0.18 |    |
| 4-Chlorophenol                      | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    | n.d.        |    |
| Total Phenols                       | 26.9 ± 1.76 |    | 15.7 ± 2.28 |    | 118 ± 67.5  |    | 16.2 ± 4.73 |    | 12.9 ± 11.0 |    | 20.5 ± 1.61 |    | 23.8 ± 5.07 |    | 34.7 ± 13.9 |    | 15.1 ± 1.41 |    |

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、 $\alpha$ 、 $\beta$ -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。 $\alpha,\beta$ -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  $\mu$ 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- $\gamma$ ) 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]。

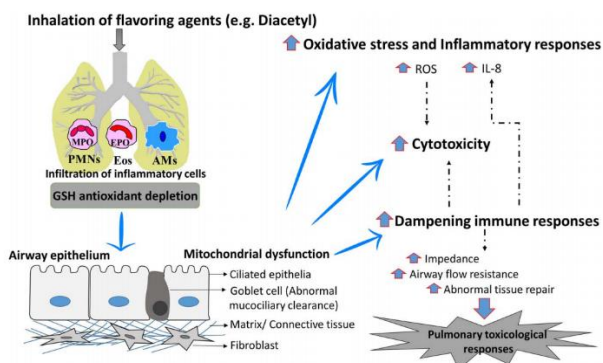


図1 気道上皮細胞における香料曝露が引き起こす毒性メカニズム [25]

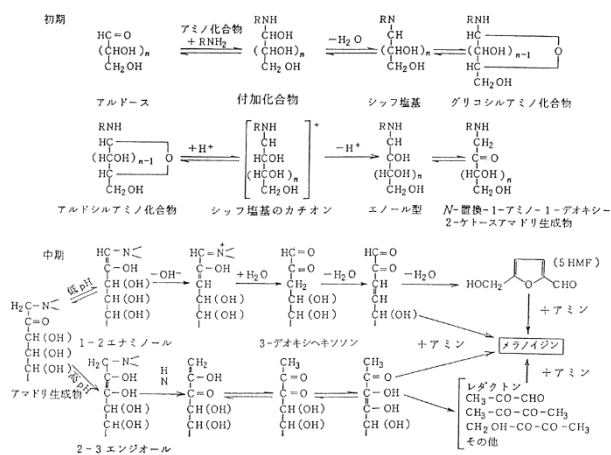


図2 メイラード反応の主要経路 [23]

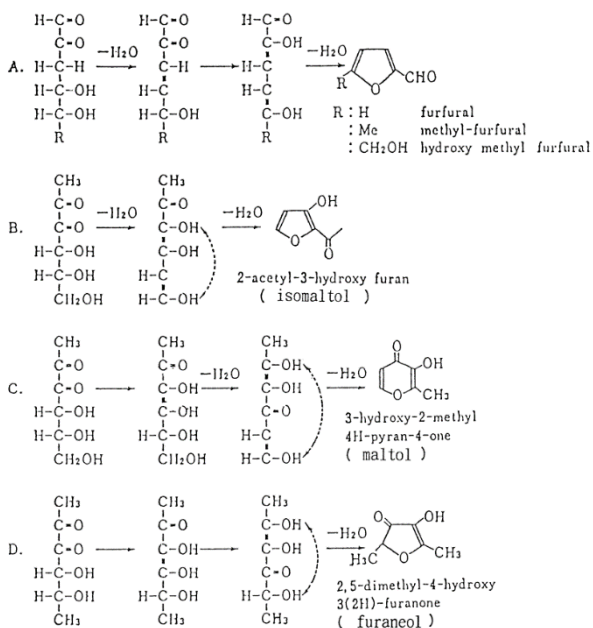


図3 フロン、フラノン、ピロン類の生成 [23]

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ネル、TRP チャネル (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<sup>+</sup>）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

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

研究分担者 中村 純 大阪府立大学

研究要旨

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

A. 目的

たばこ煙あるいは環境中の微粒子の慢性的な暴露が動脈硬化などの生活習慣病の発症に深く関与していることが疫学的および実験的に証明されている (1-4)。さらに、機序は未だ不明だが、慢性的な肺の炎症が心血管系疾患を引き起こすことも明らかになってきている (5)。本研究では、加熱式および電子たばこのエアロゾルなどに含まれる AA および FA が蛋白と反応してハイブリッド型付加体を産生することに注目し、その付加体の中で、生活習慣病の病態に影響を及ぼす可能性のあるものを特定する。本年度は、付加体の精製を行うことに加え、それら付加体に対する抗体価の測定法を確立し、免疫反応のターゲットとなりうる付加体を明らかにすることを目指した。

B. 方法

ハイブリッド型リジン付加体の精製および部分精製: AA ないし FA をマロンジアルデヒド (MDA) の存在下でリジンアナログであるアミノカプロン酸 (6ACA) と生理食塩水中で 37 度、7 日間反応させた。その後、反応物からリジン付加体の精製物および部分精製物を HPLC-DAD 法を用いて分離した (図 1 および 2)。

付加体を用いた抗原の作製: ハイブリッド型リジ

ン付加体を凍結乾燥後、キャリアー蛋白に結合させ (図 3)、さらに透析を行い、**Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)** に用いる抗原を作製した。

リジン付加体抗原を用いた ELISA: リジン付加体抗原は一定量 96 穴プレートに固相化し、スキンミルクを用いてブロッキングした後、マウス血清と一晚反応させた。その後、パーオキシダーゼをラベルした二次抗体に反応させ、最後にパーオキシダーゼの基質と反応させ、プレートリーダーで定量を行った。

血清サンプル: 粥状動脈硬化感受性マウスの ApoE 欠損マウスと野生型マウスの血清は米国ノースキャロライナ大学の Xianwen Yi 博士から入手した。また、大阪府立大学の井澤武史准教授との共同研究で実施中の生活習慣病 (非アルコール性脂肪性肝炎) のラットを用いた実験において、ラットの血清を入手した。

(倫理面への配慮)

動物実験は大阪府立大学の実験動物委員会の承認を得て行なった。

C. 結果および D. 考察

ハイブリッド型リジン付加体の精製: 加熱式および電子たばこのエアロゾルなどに含まれる AA およ

よび FA は単独でリジン側鎖のアミノ基と反応するが、安定な付加体を形成することはない。そのため、AA および FA 単独のリジン付加体は良いバイオマーカーとはなり難い。一方、AA および FA は組織中でグルタチオンを枯渇し、脂質過酸化を引き起こす。その脂質過酸化によってリン脂質からマロンジアルデヒド (MDA) が産生される。MDA (OHC-CH<sub>2</sub>-CHO) の両側のアルデヒドは蛋白のアミノ基などに反応することに加え、MDA の中央の炭素が AA や FA などのアルデヒドと反応することで多種多様な安定なハイブリッド型リジン付加体が産生される (6-7)。これまでに MDA が AA とリジン側鎖のアミノ基と反応して、ハイブリッド型の M2AA 付加体ができることを我々を含む研究者が報告してきている (図 1) (6, 8)。この M2AA は粥状動脈硬化の原因となる付加体の一つとも推察されている (8)。AA と同様に、FA が MDA とリジン側鎖のアミノ基と反応して、ハイブリッド型の M2FA 付加体を産生することを最近我々が初めて報告した (図 2) (7)。そこで、本研究では、AA を MDA の存在下で 6ACA と生理食塩水中で 37 度、7 日間反応させ、安定なリジン付加体ができるか否かを HPLC-DAD 法で検討した。その結果、2 分子の MDA、1 分子の AA と 6ACA からなる M2AA (7) のピークが約 6.8 分の Retention time を持って検出された (図 4)。また、M2AA 以外にもいくつかの主要なピークが認められた。同様に、MDA、FA と 6ACA を反応させたところ、2 分子の MDA、1 分子の FA と 6ACA からなる M2FA (7) のピークが約 6.4 分の Retention time を持って分離された (図 4)。AA の場合と同様、M2FA 以外にもピークが散見された。M2AA 以外の主要なピークが認められたため、個々の付加体の特徴を理解する目的で HPLC を用いた分離条件を変更した。その結果、MDA、AA と 6ACA 反応物から M2AA を含む 8 種類の主要な物質を精製あるいは部分精製することに成功した (図 5)。現在その分子量を測定する実験を行っている。また、AA、MDA、6ACA

の反応物中には主要なピーク以外にも数多くの小さなピークが検出されたことより、HPLC-DAD 法を用いて MDA、AA と 6ACA 反応物を無作為に 9 分画 (分画/分) に分離し (図 6)、ノンターゲット法による ELISA 解析を行うこととした。

#### ハイブリッド型リジン付加体に対する抗体価の上昇と動脈硬化

: タバコ煙あるいは環境中の微粒子を ApoE 欠損マウスに吸入暴露させることで粥状動脈硬化が悪化することが報告されている (9,10)。今年 3 月に行われた米国毒性学会においても ApoE 欠損マウスを用いてタバコ煙と加熱式タバコのエアロゾルの粥状動脈硬化への影響を比較した結果がフィリップスモリスから報告されていた (11)。この様に ApoE 欠損マウスは環境中の大気汚染物質の動脈硬化への影響を明らかにするために頻繁に使われている。我々は最近、ApoE 欠損マウスの血液中に M2AA および M2FA に対する抗体が動脈硬化発症時に上昇することを明らかにした (6,7)。しかし、M2AA や M2FA 以外の AA および FA 由来のリジン付加体の中にも免疫原性があるエピトープが存在する可能性があった。そこで、AA と MDA と 6ACA の反応物の 9 分画のフラクションを BSA に個別に結合させ、ApoE 欠損マウスの血清中にこれらの抗原に対する抗体が存在するかを検討した。その結果、全ての分画に対する抗体が ApoE 欠損マウスの血清中に存在することが明らかになった (図 6)。さらに、程度の差が有るものの、野生型マウスに比較してその抗体価の上昇が確認された (図 6)。一方、これまでに粥状動脈硬化の原因の一つではないかと推察されていたホスフォコリン (PC) 抗原 (12) に対する抗体価の上昇は認められなかった。これらの疾患モデルマウスの実験結果から、粥状動脈硬化症の発症初期に M2AA 以外の AA 由来のハイブリッド型リジン付加体が存在し、その付加体が抗原性を示すことにより免疫機構を刺激していることが強く示唆された。また、これまでに同定されていない炎症性を示すハイ

ブリッド型付加体が生活習慣病の発症機序に関与している可能性が示唆された。この成果は今年3月に開かれた米国毒性学会で口頭発表に選ばれ、その結果は高く評価された。

#### **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**：今年3月上旬に米国、ボルチモアで開催された米国毒性学会（SOT）に参加した際に、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のでその一部を報告する。加熱式および電子たばこの使用は、従来の紙巻たばこの使用よりも安全であるとたばこメーカーは主張しているが、発生したエアロゾル自体が安全か否かは十分な証拠がない。さらに、エアロゾルの安全性を判断する上での問題を難しくしているのが、電子タバコの使用における多様なバリエーション（電子タバコのデバイスタイプ、ワット数または温度設定、香味料、ニコチン濃度など）である。このような多様性によって、毒性試験の一般的方法が確立されていない。SOTでは、エアロゾルの毒性に関して、大学関連の研究機関から28演題、FDAから1演題、たばこ企業から24演題、その他の企業から8演題、計61演題が発表された。たばこ企業からは大がかりな動物実験あるいは臨床試験の結果などが報告された。また、たばこ企業からの研究は、そのほとんどが燃焼型たばこ煙と比較して加熱式および電子たばこのエアロゾルの毒性が低いといった報告であり、加熱式および電子たばこのエアロゾルの毒性とコントロールエア暴露とを詳細に比較したものは少なかった。一方、大学の研究は小規模な培養細胞レベルの実験が主体であった。動物を用いたエアロゾルの生体への影響をアカデミアが公平な立場で評価する研究が望まれる。また、大学関連の研究機関からは、エアロゾルに含まれるフレーバーが酸化ストレスを起こしたり、白血球を刺激したり、血管内皮細胞に影響を及ぼしたりする可能性を示すものが多く報告されていた。ワークショップでは、妊

婦が加熱式および電子たばこを使用するケースが増えていることを取り上げ、その使用が胎児ないしは出生後に起こる可能性がある肥満などの生活習慣病を危惧するセッションが設けられた。

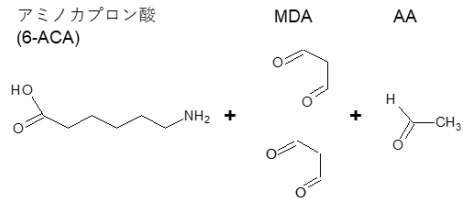
#### **E. 結論**

加熱式および電子たばこのエアロゾルなどに含まれるAAおよびFAが酸化ストレス下で多種多様なハイブリッド型リジン付加体を産生することが明らかになった。その付加体の中には免疫原性を示すものがあり、生活習慣病の炎症反応を促進する可能性がある。今後、ハイブリッド型付加体の構造を明らかにするとともに、その生物学的重要性を明らかにすることに加え、新たなバイオマーカーになりうるかを検討する。

#### **引用文献**

- 1) Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med.* 1965;273(15):775-9.
- 2) Sackett DL, Gibson RW, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study. *N Engl J Med.* 1968;279(26):1413-20.
- 3) Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):201-6.
- 4) Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, Aguinaldo JG, Fayad ZA, Fuster V, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA.* 2005;294(23):3003-10.
- 5) Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation

- and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):11-6.
- 6) Shimomoto T, Collins LB, Yi X, Holley DW, Zhang Z, Tian X, Uchida K, Wang C, Hörkkö S, Willis MS, Gold A, Bultman SJ, Nakamura J. A purified MAA-based ELISA is a useful tool for determining anti-MAA antibody titer with high sensitivity. *PLoS One.* 2017; 21;12(2):e0172172.
- 7) Nakamura J, Shimomoto T, Collins LB, Holley DW, Zhang Z, Barbee JM, Sharma V, Tian X, Kondo T, Uchida K, Yi X, Perkins DO, Willis MS, Gold A, Bultman SJ. Evidence that endogenous formaldehyde produces immunogenic and atherogenic adduct epitopes. *Sci Rep.* 2017;7(1):10787.
- 8) Antoniak DT, Duryee MJ, Mikuls TR, Thiele GM, Anderson DR. Aldehyde-modified proteins as mediators of early inflammation in atherosclerotic disease. *Free Radic Biol Med.* 2015;89:409-18.
- 9) Lo Sasso G, Schlage WK, Boué S, Veljkovic E, Peitsch MC, Hoeng J. The Apoe(-/-) mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction. *J Transl Med.* 2016;14(1):146.
- 10) Fetterman JL, Pompilius M, Westbrook DG, Uyeminami D, Brown J, Pinkerton KE, Ballinger SW. Developmental exposure to second-hand smoke increases adult atherogenesis and alters mitochondrial DNA copy number and deletions in apoE(-/-) mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e66835.
- 11) Phillips B, Szostak J, Titz B, Schlage WK, Guedj E, Leroy P, Vuillaume G, Martin F, Buettner A, Elamin A, Sewer A, Sierro N, Choukrallah MA, Schneider T, Ivanov NV, Teng C, Tung CK, Lim WT, Yeo YS, Vanscheeuwijck P, Peitsch MC, Hoeng J. A six-month systems toxicology inhalation/cessation study in ApoE-/- mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of modified risk tobacco products, CHTP 1.2 and THS 2.2, compared with conventional cigarettes. *Food Chem Toxicol.* 2019;126:113-141.
- 12) Que X, Hung MY, Yeang C, Gonen A, Prohaska TA, Sun X, Diehl C, Määttä A, Gaddis DE, Bowden K, Pattison J, MacDonald JG, Ylä-Herttuala S, Mellon PL, Hedrick CC, Ley K, Miller YI, Glass CK, Peterson KL, Binder CJ, Tsimikas S, Witztum JL. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature.* 2018 Jun;558(7709):301-306.
- F. 健康危険情報 なし
- G. 研究発表
1. 論文発表 なし
2. 学会発表 (1 件)  
米国毒性学会 (SOT) 年次総会、J. Nakamura J, Kawanishi M, Okada T, Yagi T, and Kunugita N. Blood Titers of Antibody against Complex Malondialdehyde-Acetaldehyde-Lysine Adducts as a Biomarker for the Very Early Stage of Metabolic Syndromes, Such as Atherosclerosis.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



↓ 37度, 7日間, pH7.4で反応後  
 HPLC-DAD法にて精製

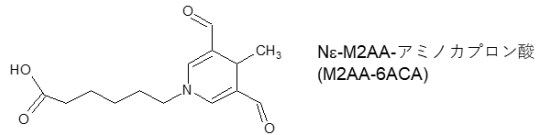
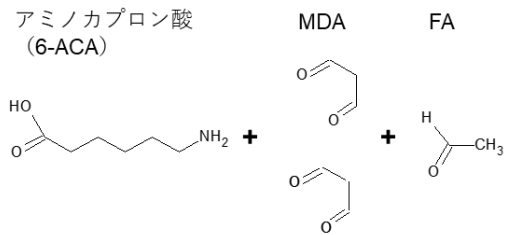


図1 M2AA-6ACAの合成



↓ 37度, 7日間, pH7.4で反応後  
 HPLC-DAD法にて精製

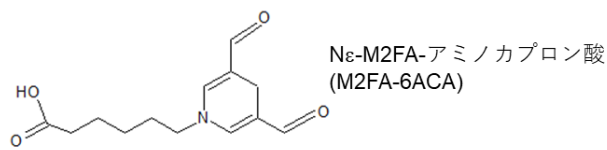


図2 M2FA-6ACAの合成



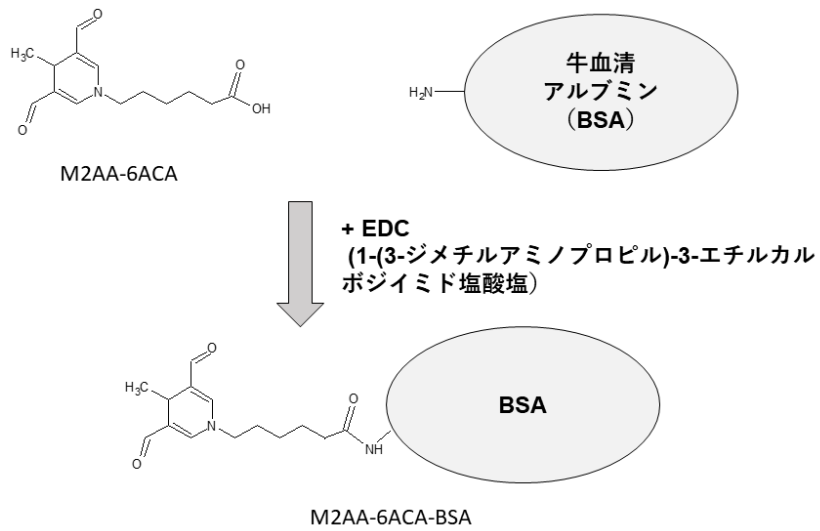


図 3 M2AA-6ACA と BSA の結合反応

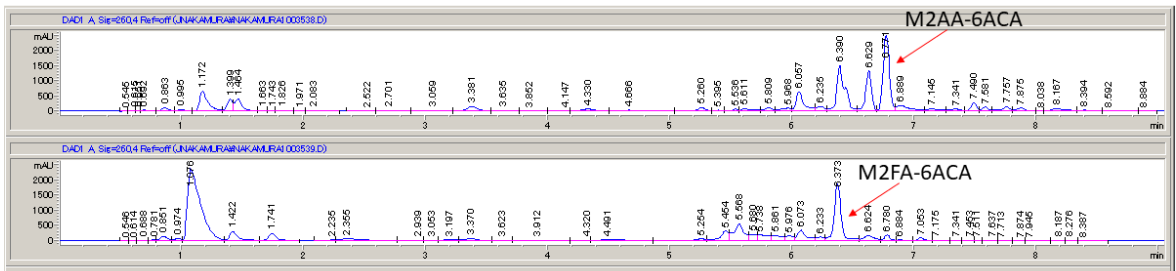


図4 M2AA-6ACAおよびM2FA-6ACAのHPLC-DADを用いた分離

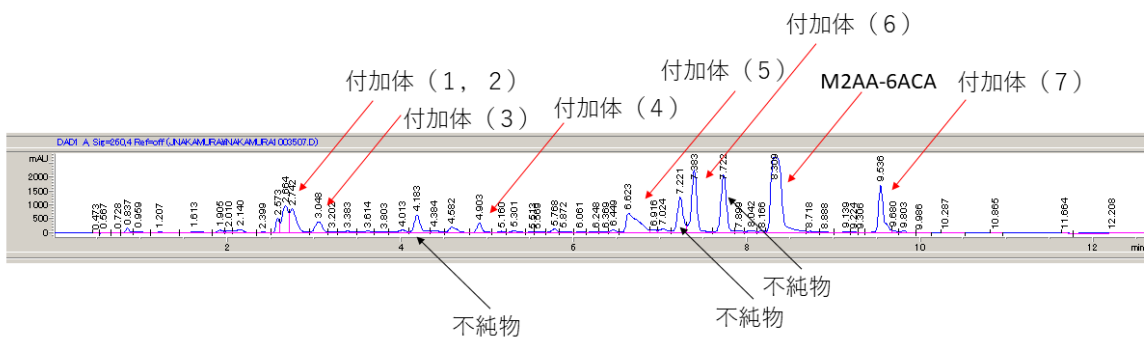
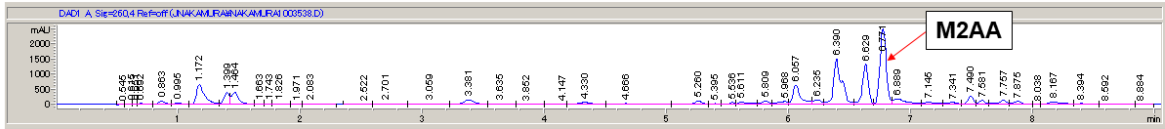


図5 AAとMDAと6ACAの反応物からの付加体の精製および部分精製



Fraction 1      Fraction 2      Fraction 3      Fraction 4      Fraction 5      Fraction 6      Fraction 7      Fraction 8      Fraction 9

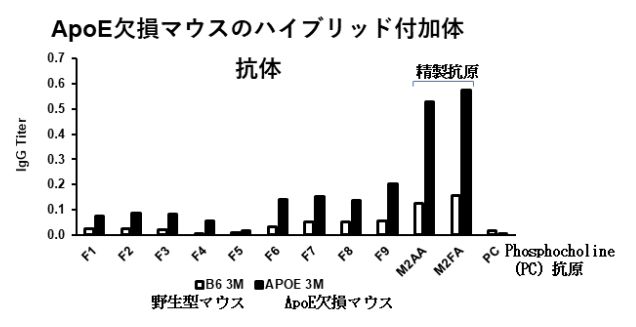
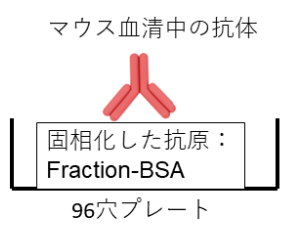


図 6 AAとMDAと6ACAの反応物の各分画に対するApoE欠損マウスの抗体価

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名                                   | 論文タイトル名  | 書籍全体の編集者名 | 書籍名                 | 出版社名 | 出版地         | 出版年  | ページ  |
|--|--|-----------|---------------------|------|-------------|------|------|
| WHO (Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N.) | Standard operating procedure for determination of aldehydes in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking                    | TobLabNet | WHO TobLabNet SOP 8 | WHO  | Switzerland | 2018 | 1-30 |
| WHO (Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N.) | Standard operating procedure for determination of volatile organics in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions | TobLabNet | WHO TobLabNet SOP 9 | WHO  | Switzerland | 2018 | 1-30 |

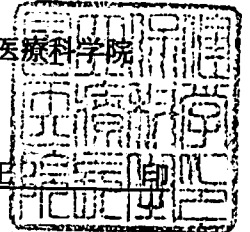
雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                                   | 巻号    | ページ     | 出版年  |
|---|---|--|-------|---------|------|
| 樺田尚樹, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 内山茂久   | 加熱式タバコのエアロゾル成分と健康影響   | 小児保健研究                                 | 77(6) | 615-620 | 2018 |
| 樺田尚樹  | 新型タバコと健康影響 どう考えればよいか?   | 臨床栄養                                   | 133   | 10-11   | 2018 |
| 樺田尚樹  | 【呼吸器疾患と喫煙への対策(1)】 タバコ対策の新たな火種 加熱式タバコへの対策  | 健康管理                                   | 65(6) | 21-34   | 2018 |
| 樺田尚樹  | 加熱式タバコ 本当に害が少ない? 加熱式タバコの実態  | 歯科衛生士                                  | 42    | 66-67   | 2018 |
| 樺田尚樹  | 新型タバコに含まれる成分【ミニ特集】タバコの害から子どもたちを守るために— 新型タバコの登場をふまえて —   | 小児科臨床                                  | 72(1) | 13-18   | 2019 |
| Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N   | Spectrophotometric determination of ammonia levels in tobacco fillers of and sidestream smoke from different cigarette brands in Japan. | Environ Health Prev Med                | 23    | 15      | 2018 |
| 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.                                       | <i>Chemical Research in Toxicology</i> | 31    | 585-593 | 2018 |
| 内山茂久  | 加熱式タバコから発生する化学物質  | 現代化学                                   | 10    | 21-24   | 2018 |

|                               |   |                               |    |      |       |
|-------------------------------|---|-------------------------------|----|------|-------|
| Bando M, Inaba Y, Yunokawa T. | Challenges and action on environmental health for theTokyo Olympic Games and Paralympic Games in 2020 | J. Natl. Inst. Public Health. | 68 | 2019 | 17-26 |
|-------------------------------|---|-------------------------------|----|------|-------|

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院  
 所属研究機関長 職名 院長  
 氏名 福島 靖正



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活環境研究部・部長  
 (氏名・フリガナ) 櫻田 尚樹・クヌギタ ナオキ

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |           |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関    | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立保健医療科学院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |   |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

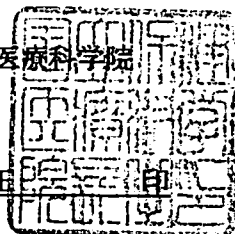
平成31年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活環境研究部・主任研究官

(氏名・フリガナ) 稲葉 洋平・イナバ ヨウヘイ

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |           |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関    | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立保健医療科学院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |   |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



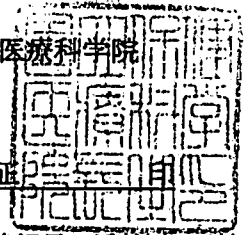
平成31年3月 26 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活環境研究部・主任研究官  
(氏名・フリガナ) 戸次 加奈江・ベッキ カナエ

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |           |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関    | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立保健医療科学院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |           | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |   |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

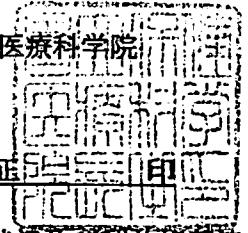
平成31年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正



次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括研究官  
(氏名・フリガナ) 高橋 秀人・タカハシ ヒデト

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |   |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 大阪府立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 辰巳砂 昌弘

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大阪府立大学 生命環境科学研究科 客員研究員

(氏名・フリガナ) 中村 純・ナカムラ ジュン

#### 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |        |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 大阪府立大学 | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |   |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

#### 6. 利益相反の管理

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。