

厚生労働科学研究費補助金・循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する

基礎的研究

令和1年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸塚ゆ加里

令和2年 3月

目次

I. 総括研究報告	1
加熱式たばこの in vitro および in vivo 遺伝毒性評価	1
研究代表者氏名 戸塚ゆ加里	
II. 分担研究報告	8
1. 加熱式たばこの in vivo 一般毒性評価	8
研究分担者 中江 大	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
IV. 倫理審査等報告書の写し	12

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

加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究
(19FA1015)

加熱式たばこの *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性評価

研究代表者 戸塚 ゆ加里 国立がん研究センター研究所・発がん・予防研究分野

研究要旨：バクテリアを用いて、紙巻及び加熱式タバコの遺伝毒性について検討した。TA1535 を用いた Ames 試験では、今回試験したいずれの条件下でも、変異原性は観察されなかった。その理由として、本研究条件下での煙捕集法では多環芳香族炭化水素などの化学物質の濃度が低すぎたのではないかと考えられる。また、NGS を用いたグローバルな変異解析についても実施してみたが、今回の条件下では、コントロールに比べ紙巻タバコ、IQOS 共に変異頻度の明らかな上昇は観察されなかった。理由として、+/- S9 mix 存在下におけるコントロールの変異頻度(MF)が通常よりも高くなっており、グローバル変異解析を行うのに最適な条件でないことが推測できた。一方、変異シグネチャーの解析から、3種類のシグネチャーが抽出された。これらシグネチャーは、既存のヒトデータベースに掲載されている、たばこ由来のシグネチャー(SBS4)との類似性は見られなかったものの、紙巻/加熱式たばこ曝露グループでは、コントロール(背景)由来のシグネチャーに加えて、噛みたばこに関する変異シグネチャーが観察された。今後は、最適な条件下で再試験を行うと共に、*in vivo* の遺伝毒性試験も実施する予定である。

研究協力者：

佐藤春菜 国立がん研究センター研究所・発がん・予防研究分野
実験補助員

しないなどの情報から、現在では多くの喫煙者が利用している。しかしながら、これらの情報は加熱式たばこメーカーにより出されているものであることから、加熱式たばこによるヒト健康影響についての懸念は未だ払拭されていない。

A. 研究目的

加熱式タバコ(製品名 IQOS, Ploom TECH, glo など)は2014年以降に日本国内に導入され、従来の紙巻きタバコとは異なり、有害性成分が低減化していることに加え、副流煙が発生

さらに、これら加熱式タバコは市場に出て間もないため、ヒトを対象とした発がん性を含む健康影響に関する疫学的な評価が困難で

あり、現在のところ3課題が厚生労働省・AMEDにより実施されているが、いずれも加熱式たばこ煙の成分分析や暴露マーカーの探索などについて検討しているものであって、加熱式たばこの直接的な有害性を評価する研究ではない。加熱式たばこの直接的な有害性を評価する研究としては、前述の通り製造メーカーが独自に行ったものがあるのみであることから、これら加熱式たばこの直接的な有害性を中立的な立場で評価することが必要である。さらに、本研究は、衆議院・参議院において為された健康増進法の一部を改正する法律案に対する付帯決議（指定たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響に関する調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得ること）に貢献する有用な情報を提供できるものであり、喫緊に取り組むべき重要な課題である。

このような背景から、本研究では、加熱式たばこの*in vivo*遺伝毒性の評価を行い、ヒト健康影響に対する化学的なエビデンスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

■ 紙巻タバコ及び加熱式タバコ煙の捕集

2019年10月28日に開催した班会議兼情報交換会において、タバコ煙の捕集方法を議論した結果、喫煙条件はカナダ強制喫煙条件[CIR]で捕集は蒸気相成分と粒子相成分の両方を捕集でき、かつ、将来的に動物実験に供することも考慮して、PBSにインピンジャーにて捕集することとした。また、捕集は研究協力者の国立保健医療科学院：稲葉洋平博士にご協力いただいた。まずは、試験法の確立のため、標準紙巻きたばこ(3R4F)及びIQOSを2本、5本分を30 mLのPBSに捕集した。蒸気層成分の揮発

を避けるため、捕集後速やかに凍結し、ドライアイスを入れて国立がん研究センター研究所まで送付いただいた。受領後、サンプルは直ちに-80℃で使用直前まで保管した。

■ バクテリアを用いた生存率の観察と遺伝毒性試験

代謝活性化酵素(S9mix)存在および非存在下でのAmes試験菌株(*Salmonella typhimurium* TA1535)に対する変異原性およびSurvivalについて検討した。

2.0 mLのエッペンドルフチューブに前培養したTA1535培養液200 μL、DMSO 300 μL、S9 mixまたは0.1M リン酸緩衝液(pH 7.4)を500 μL加え、この溶液に被験物質（紙巻たばこ、またはIQOS煙捕集液）を1000 μL添加し、37℃、20分間インキュベートした。コントロール溶媒にはPBSを用いた。インキュベート終了後、下記の方法に従い、Ames試験、Survival、次世代シーケンサーによるグローバル変異解析を行った。

Ames 試験

上記反応液700 μLにトップアガー2.5 mLを添加し、最少グルコース寒天平板培地に重層し、固まったら上下逆さまにして37℃で48時間培養する。結果の判定は寒天培地に生えたコロニーをカウントする。

Survival

上記反応液を一部取り、10⁴倍に希釈して100 μLをNB plateにスプレッドした。37℃で一晩培養した後、コロニーをカウントした。

NGSによるグローバル変異解析

上記反応溶液1 mLを取り、2X NB培地1 mLを添加し、37℃、一晩培養した。培養液を遠心分離して集菌し、Cell lysis溶液にて細胞を溶解後、フェノール/クロロホルム法にてバクテリアのゲノムDNAの抽出を行った。次にNGSシーケンス試薬を用いてライブラリーの調整を行い、NovaSeqにより全ゲノム解析を行った。得られたデータはCLC work flowにより参照ゲノム配列 (*Salmonella typhimurium* ゲノム) にマッピングし、変異の検出を行った。

バクテリアの生存率(Survival%)は溶媒コントロールと比べ、S9mix存在下で77%(2本分)、69%(5本分)、S9mix非存在下で70%(2本分)、46%(5本分)と、いずれもタバコの本数依存的に細菌生存率が低下する結果となった。

(倫理面への配慮)

本年度は、情報収集を行ったので、倫理的な問題が存在しない。

表2 バクテリアの生存率(Survival%)の結果

Survival%		紙巻タバコ IQOS	
		紙巻タバコ	IQOS
S9 mix存在下	Control	100	100
	2本	71.4	75.8
	5本	69	81.6
S9 mix非存在下	Control	100	100
	2本	53.8	69.4
	5本	15.9	55

C. 研究結果

■ バクテリアを用いた生存率の観察と遺伝毒性試験

Ames 試験

Ames試験による遺伝毒性の結果を表1に示す。Ames試験での遺伝毒性陽性の判定は、コントロールの2倍以上の復帰変異コロニー数が観察された場合である。今回、試験した全ての条件において変異原性は観察されなかった。

表1 Ames試験の結果

Ames test		紙巻タバコ		IQOS	
		Revertants	Fold induction	Revertants	Fold induction
S9 mix存在下	Control	23	1	17	1
	2本	19	0.85	20	1.18
	5本	22	0.96	19	1.12
S9 mix非存在下	Control	17	1	15	1
	2本	18	1	18	1.16
	5本	14	0.8	18	1.16

NGSによるグローバル変異解析

NGSによるグローバル変異解析の結果を表3に示す。今回、+/- S9 mix存在下におけるコントロールの変異頻度(MF)がいずれも高く 10^{-6} オーダーとなっており、グローバル変異解析を行うのに最適な条件でないことが推測できる。(通常では 10^{-7} オーダー) こういった背景から、今回、紙巻タバコ、IQOS共に変異頻度の明らかな上昇は観察されていない。

表3 NGSによるグローバル変異解析の結果

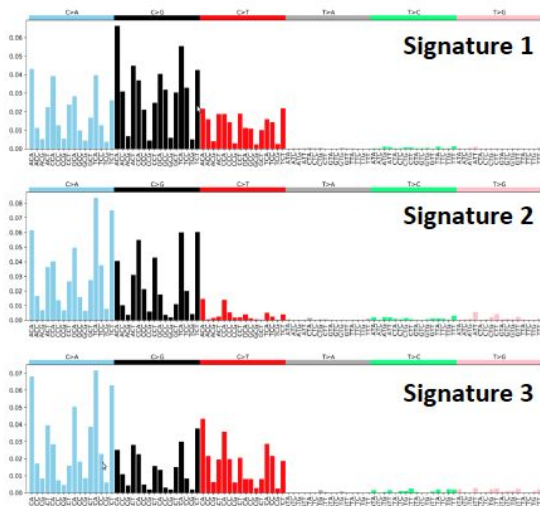
Survival

		IQOS+S9			IQOS-S9		
		Cont.	2cig1	5cig1	Cont.	2cig1	5cig1
変異数	SNV	1166	516	615	513	908	707
	MNV	2	0	0	0	1	0
	Deletion	78	40	45	54	41	55
	Insertion	29	16	12	22	23	18
	total	881588240	316244467	574724294	566311119	781006824	696465915
変異頻度	MF_SNV	1.3226E-06	1.6316E-06	1.0701E-06	9.0586E-07	1.1626E-06	1.0151E-06
	MF_MNV	2.2686E-09	0	0	0	1.2804E-09	0
	MF_Deletion	8.8477E-08	1.2648E-07	7.8298E-08	9.5354E-08	5.2496E-08	7.897E-08
	MF_Insertion	3.2895E-08	5.0594E-08	2.088E-08	3.8848E-08	2.9449E-08	2.5845E-08
	MF_total	1.4463E-06	1.8087E-06	1.1693E-06	1.0401E-06	1.2458E-06	1.1199E-06
		紙巻タバコ+S9			紙巻タバコ-S9		
		Cont.	2cig	5cig	Cont.	2cig	5cig
変異数	SNV	2426	2692	319	2359	545	441
	MNV	1	2	0	0	1	0
	Deletion	200	374	53	309	265	71
	Insertion	69	118	16	77	76	18
	total	1847754352	2526351537	215439064	2109300721	813689588	295119454
変異頻度	MF_SNV	1.3129E-06	1.0656E-06	1.4807E-06	1.1184E-06	6.5979E-07	1.4943E-06
	MF_MNV	5.412E-10	7.9166E-10	0	0	1.229E-09	0
	MF_Deletion	1.0824E-07	1.4804E-07	2.4601E-07	1.4649E-07	3.2568E-07	2.4058E-07
	MF_Insertion	3.7343E-08	4.6708E-08	7.4267E-08	3.6505E-08	9.3402E-08	6.0992E-08
	MF_total	1.4591E-06	1.2611E-06	1.801E-06	1.3014E-06	1.0901E-06	1.7959E-06

SNV: Single nucleotide variant, MNV: Multiple nucleotides variant, MF: Mutation frequency

変異の数的な変化は見られなかったものの、質的な変化があるかもしれないと思い、次に、各々の変異スペクトルの内訳を変異箇所の前後を含んだ周辺配列により96パターンに分類したものの(変異シグネチャー)を抽出した。その結果、3種類の変異シグネチャーが同定され (Signature 1~3、図1)、これら変異シグネチャーはいずれもC A/G/T変異が多く観察され、T A/C/G変異はほとんど観察されていない。

図1 紙巻および加熱式タバコ捕集溶液曝露サンプルより抽出された変異シグネチャー

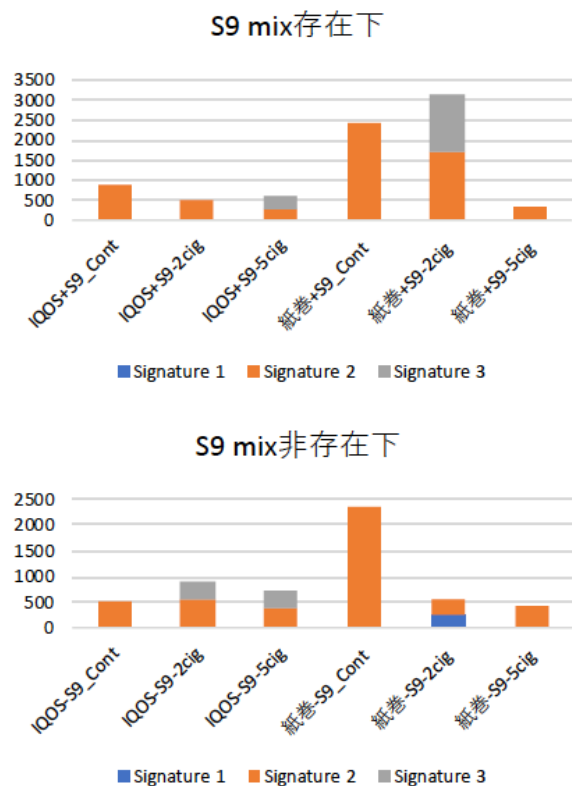


グループ毎の変異シグネチャー分布の

内訳を図2に示す。Signature 2はコントロールグループに共通しており、このことからこのシグネチャーは背景に存在するシグネチャーであると考えられる。一方、S9 mix存在下でのIQOS-5cig、紙巻-2cig、S9 mix非存在下でのIQOS-2cig、紙巻-2cigでは、背景由来のシグネチャーに加え、Signature 3およびSignature 1が観察された。これらシグネチャーは、紙巻および加熱式タバコ捕集溶液曝露に由来するものと考えられた。

各シグネチャーと既存のヒト腫瘍由来の変異シグネチャー (COSMIC; <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures>) データベースとの類似度分析の結果から、Signature 2および3は酸化ストレス由来の変異シグネチャーと類似していた。これに加え、Signature 3は嘔みタバこの習慣がある症例から得られた腫瘍に観察される変異シグネチャーと類似していた。

図2 グループ毎の変異シグネチャー分布



ある。

D. 考察

バクテリアを用いて、紙巻及び加熱式タバコの遺伝毒性について検討した。TA1535 を用いた Ames 試験では、今回試験したいずれの条件下でも、変異原性は観察されなかった。通常、紙巻たばこの変異原性を調べる際には、フィルターにタール成分を吸着させた後、有機溶媒で抽出してサンプルとする。しかし今回は、インピンジャーを用いて PBS 30mL に補修したことにより、多環芳香族炭化水素などの化学物質の濃度が低すぎ、紙巻たばこ煙の捕集溶液でも変異原性が観察されなかったのではないかと考えられる。

また、NGS を用いたグローバルな変異解析についても実施してみたが、今回の条件下では、コントロールに比べ紙巻タバコ、IQOS 共に変異頻度の明らかな上昇は観察されなかった。今回、+/- S9 mix 存在下におけるコントロールの変異頻度(MF)が通常よりも高くなっており、グローバル変異解析を行うのに最適な条件でないことが推測できた。その理由としては、Survival のデータからもわかるように、紙巻および IQOS 曝露後の増殖が悪く、NGS 解析用のサンプリングの際の培養時間を通常よりも長く設定したことによると考えた。バクテリアは自然突然変異が入りやすく、細胞増殖時間をもっと短く設定して解析し直す必要があることがわかった。

一方、変異シグネチャーの解析から、3種類のシグネチャーが抽出された。これらシグネチャーは、既存のヒトデータベースに掲載されている、たばこ由来のシグネチャー(SBS4)との類似性は見られなかったものの、紙巻/加熱式たばこ曝露グループでは、コントロール(背景)由来のシグネチャーに加えて、噛みたばこに関する変異シグネチャーが観察されることがわかった。

今後は、最適な条件下で再試験を行うと共に、in vivo の遺伝毒性試験も実施する予定で

E. 結論

バクテリアを用いて、紙巻及び加熱式タバコの遺伝毒性について検討した。TA1535 を用いた Ames 試験および NGS を用いたグローバルな変異解析では、今回試験したいずれの条件下でも、顕著な変異原性は観察されなかった。

一方、変異シグネチャーの解析から、3種類のシグネチャー(Signature 1~3)が抽出された。これらシグネチャーは、既存のヒトデータベースに掲載されている、たばこ由来のシグネチャー(SBS4)との類似性は見られなかったものの、紙巻/加熱式たばこ曝露グループでは、コントロール(背景)由来のシグネチャーに加えて、噛みたばこに関する変異シグネチャーが観察されることがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K. Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. *Carcinogenesis*. 2019 Jun 20.
2. Gi M, Fujioka M, Totsuka Y, Matsumoto M, Masumura K, Kakehashi A, Yamaguchi T, Fukushima S, Wanibuchi H. Quantitative analysis of mutagenicity and carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in F344 gpt delta transgenic rats. *Mutagenesis*. 2019 Sep 20; 34 (3): 279-287.
3. Totsuka Y, Lin Y, He Y, Ishino K, Sato H, Kato M, Nagai M, Elzawahry A, Totoki Y,

- Nakamura H, Hosoda F, Shibata T, Matsuda T, Matsushima Y, Song G, Meng F, Li D, Liu J, Qiao Y, Wei W, Inoue M, Kikuchi S, Nakagama H, Shan B. DNA Adductome Analysis Identifies N-Nitrosopiperidine Involved in the Etiology of Esophageal Cancer in Cixian, China. *Chem Res Toxicol.* 2019 Aug 19; 32 (8): 1515-1527.
4. Dertinger SD, Totsuka Y, Bielas JH, Doherty AT, Kleinjans J, Honma M, Marchetti F, Schuler MJ, Thybaud V, White P, Yauk CL. High Information Content Assays for Genetic Toxicology Testing: A Report of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT). *Mutation Res.* 2019 Nov;847:403022.
 5. Totsuka Y, Wakabayashi K. Biological significance of aminophenyl- β -carboline derivatives formed from co-mutagenic action of β -carbolines and aromatic amines and its effect on tumorigenesis in humans: A review. *Mutation Res.* 2020, Feb - Mar;850-851:503148.
2. 学会発表
1. Totsuka Y, Exploration of Esophageal Cancer Etiology using DNA Adductome Analysis, 6th ACEM-48th JEMS(東京、2019年11月)
 2. Iwamura K, Shimada H, Matsuda T, Kato M, Elzawahry A, Nagai M, Endo O, Totsuka Y., Whole genome sequencing analysis elucidates the association between environmental factors and human cancer development. 6th ACEM-48th JEMS(東京、2019年11月)
 3. Ono H, Nagai M, Narushima D, Hamamoto R, Totsuka Y, Kato M. Detection of DNA adducts by nanopore sequencing using deep learning. 6th ACEM-48th JEMS(東京、2019年11月)
 4. Totsuka Y, Whole genome sequencing analysis elucidates the association between environmental factors and human cancer development, 日本癌学会学術総会シンポジウム。(京都、2019年9月)
 5. Totsuka Y, Exploration of Esophageal Cancer Etiology using Comprehensive DNA Adduct Analysis (DNA Adductome Analysis) 2nd Hebei International Forum on Theory and Practice of Cancer Prevention and Control(石家荘、2019年7月)
 6. Totsuka Y, How Adductomics Can Inform Cancer Etiology, Mutgraph meeting (リヨン、2019年7月)
 7. 戸塚ゆ加里 ナノマテリアルの遺伝毒性評価の動向 JRC 会議に参加してー MMS 定例会(京都、2019年6月)
 8. 戸塚ゆ加里 発がん性評価法としての DNA アダクトーム解析の展望 日本毒性学会シンポジウム(徳島、2019年6月)
 9. Exploration of esophageal cancer etiology using comprehensive DNA adduct analysis (DNA adductome analysis), Yukari Totsuka, Yingsong Lin, Yutong He, Haruna Sato, Tomonari Matsuda, Yoshitaka Matsushima, Mamoru Kato, Asmaa Elzawahry, Yasushi Totoki, Tatsuhiro Shibata, Baoen Shan, Hitoshi Nakagama, Environmental Carcinogenesis: Potential Pathway to Cancer Privention, AACR meeting, 2019/7/22-24
 10. Whole genome sequencing analysis elucidates the association between environmental factors and human cancer development, Yukari Totsuka, Tomonari Matsuda, Mamoru Kato, Asmaa Elzawahry,

Yasushi Totoki, Tatsuhiro Shibata, Hitoshi
Nakagama, the 47th Meeting of the
European Environmental Mutagenesis and
Genomics Society, 2019/5/19-23

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

G. 知的財産権の取得状況

なし

1. 特許取得

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

加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究
(19FA1015)

加熱式たばこの *in vivo* 一般毒性評価

研究分担者 中江 大 東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科 教授

研究要旨：本研究の目的は、動物を用いて加熱式たばこの一般毒性および遺伝毒性の評価を行い、科学的根拠に基づいた加熱式たばこの規制などによるヒト健康の維持・増進に資する基礎的情報を得ることである。その中で、本分担研究は、主に一般毒性について解析する。本年度は、動物実験開始に先立ち、加熱式たばこの安全性に関する情報を収集した。その結果、加熱式たばこの主流煙・副流煙には、有害物質が存在することが判明した、また、加熱式たばこは、ヒトに肺疾患を誘発し、その原因に重金属やビタミンE 酢酸塩が関与する可能性が示された。以上の結果から、加熱式たばこは必ずしも安全であると言えず、本研究を含む各種の解析により精確なリスク評価を行い、その結果に基づき、科学的根拠をもった適切なリスク管理を行う必要があることが示された。

研究協力者:

美谷島 克宏 東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科
准教授
煙山 紀子 東京農業大学応用生物学部食品安全健康学科
助教

A. 研究目的

加熱式タバコは、2014年以降に日本国内に導入され、従来の紙巻きタバコに比べて有害成分が少なく、副流煙があまり発生しないなどの情報から、多くの喫煙者が利用している。しかし、これらの情報は、メーカーが発信している

ものであり、必ずしも科学的信憑性が担保されていると言えない。それゆえ、加熱式たばこによるヒト健康影響についての懸念は払拭されていないが、これまで加熱式たばこの直接的な有害性を評価する研究はメーカーにより実施されたものがあるのみである。したがって、加熱式たばこのリスクは、中立的な立場で科学的に評価する必要がある。一方、衆議院・参議院において為された健康増進法の一部を改正する法律案に対する付帯決議には「指定たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響に関する調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得ること」と明記されていて、厚生労働行政において

加熱式たばこのリスク評価・管理は喫緊の課題となっている。

本研究の目的は、以上の背景に立脚し、動物を用いて加熱式たばこの一般毒性および遺伝毒性の評価を行い、科学的根拠に基づいた加熱式たばこの規制などによるヒト健康の維持・増進に資する基礎的情報を得ることである。その中で、本分担研究は、主に一般毒性について解析する。

B. 研究方法

本年度は、動物実験の開始に先立ち、文献調査などにより、加熱式たばこの安全性に関する情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本年度は、情報収集を行ったので、倫理的な問題が存在しない。

C. 研究結果

加熱式たばこの主流煙中で、たばこ特異的ニトロソアミン、多環芳香族炭化水素、アンモニア、一酸化炭素など有害物質の含有量は、紙巻たばこの場合に比べて少量である。しかし、それは、量的に少ないということであって、存在しないというわけでない。さらに、それらの中には、変異原性物質であって、毒性・発がん性に閾値を求めることができないものが含まれている。また、一酸化炭素や多環芳香族炭化水素であるアセナフテンについては、加熱式たばこの主流煙の含有量の方がむしろ多いという報告もある。主流煙のニコチンや粉塵の含有量は、多くの報告において加熱式たばこと紙巻たばこで同等であるとされている。揮発性化合物については、多くが加熱式たばこの場合に少量であるが、アクロレイン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどについては紙巻たばこ同等であると報告されている。一方、加熱式たばこの副流煙については、ニコチン、ホルムアルデヒ

ド、粉塵が含まれていることが明らかになっている。

米国を中心とする地域では、加熱式たばこの主流煙による製品使用関連肺傷害(EVALI)と呼ばれる疾患が報告されている。EVALIの患者は、呼吸困難および咳嗽を主症状とし、画像診断で両側の肺胞性陰影を観察し、低酸素血症を伴う。EVALIについては、精力的な研究が行われており、その原因にとして、テトラヒドロカンナビノールやビタミンE酢酸塩の関与が有力視されている。また、EVALIに関しては、喘息などの基礎疾患があると発生数や重症度が高まると報告されている。

加熱式たばこがヒトの疾患リスクに及ぼす影響については、疫学的研究が為されている。それらによれば、加熱式たばこの使用は、がんおよび非がん病変のリスクを高めるとされている。の報告がある。それには、前述の有害化学物質やEVALIが関与しているが、それ以外に、加熱式たばこが発生させるエアロゾル中の重金属の影響が大きいとされている。関係する重金属としては、主にクロム・ニッケル、従にカドミウム・鉛・マンガン・砒素などが挙げられている。

D. 考察

冒頭に述べたように、加熱式たばこは、従来の紙巻きタバコに比べて有害性成分が少なく、副流煙があまり発生しないという情報が流布されているが、文献調査を行ったところ、そのような情報が正しくないことが明らかとなった。加熱式たばこの主流煙に含まれる有害物質は、紙巻たばこの場合より少量であることが多い。しかし、中には同等かむしろ多量である場合もあり、いずれにしても、それらの化学物質の性質上、毒性・発がん性を無視または過度に軽視すべきでない。さらに、副流煙は存在し、その中にも量的な多寡はともかく有害物質が含まれているのは事実である。これらの報告には加熱式たばこの種類や測定条件など様々な影響要因があり、相互に異なる知見も発表されているので、

加熱式たばこの安全性を評価するに当っては、そうした状況に鑑みて慎重に検討することが必要である。その意味で、本研究の重要性は、高まったものと考えられる。

また、EVALI の存在は、加熱式たばこの使用が実際にヒトの肺疾患を誘発することを示すものである。EVALI については、今後、その詳細な実態を解析し、また、日本の状況を調査し、加熱式たばこのリスク評価に反映する必要がある。また、喘息など EVALI の高リスク群が存在することは、加熱式たばこのリスク評価、さらにリスク管理において考慮する必要がある。

本年度の文献調査の結果、加熱式たばこの毒性、また、それによるヒト疾患リスクへの悪影響が評価および管理すべき事象であることが明らかとなったが、その詳細については様々な角度からのさらなる解析が必要である。中でも当該毒性の原因または増悪因子となる物質に関する調査と解析はきわめて重要であり、その意味でエアロゾル中の重金属がヒトの疾患リスクの増大因子であると判明したことは注目に値する。

E. 結論

本年度の文献調査の結果、加熱式たばこの安全性は、ヒトの健康の維持・増進を図る厚生

労働行政において、重要な要素であることが判明した。したがって、当該安全性については、中立公正で科学的なリスク評価に基づき、適切にリスク管理し、それらに関するリスクコミュニケーションを担保する必要がある。本研究は、動物を用いて、加熱式たばこの直接的な有害性を評価することを目的に実施するものであり、そうしたリスク評価に資する情報を供給する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) 中江 大. 化学物質リスク評価の最前線. 第9回レギュラトリーサイエンス学会学術大会(2019年9月7日, 東京都千代田区).

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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
	該当なし						

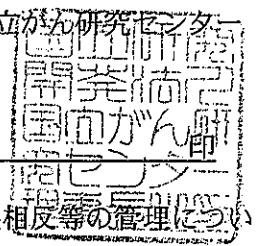
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当なし				

2020年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 中釜 斉



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究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 加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所・発がん・予防研究分野・ユニット長
(氏名・フリガナ) 戸塚 ゆ加里・トツカ ユカリ

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"/>	国立がん研究センター	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (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) ・該当する口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。

令和2年 5月 8日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 東京農業大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 高野 克己



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究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。

- 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
- 研究課題名 加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 応用生物学部食品安全健康学科・教授
(氏名・フリガナ) 中江 大 ・ ナカエ ダイ

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 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 (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。