

**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)**

**令和元年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 稲葉 洋平

令和2(2020)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  
受動喫煙による健康影響の評価手法の開発 ..... 1  
稲葉洋平

## II. 分担研究報告

1. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害物質の分析 ..... 9  
稲葉洋平，牛山明，内山茂久
2. 固体捕集・二層溶出法による電子タバコ，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 ..... 19  
内山茂久，野口真由美，佐藤綾菜，石塚美帆
3. 加熱式たばこ IQOS 互換機から発生する多環芳香族炭化水素類の分析 ..... 29  
稲葉洋平，高橋秀人，内山茂久
4. 加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の分析 ..... 37  
戸次加奈江，内山茂久，稲葉洋平，牛山明
5. 電子たばこ専用リキッドを対象としたビタミン E アセテートの分析 ..... 43  
戸次加奈江，稲葉洋平
6. 加熱式たばこの葉に含有される水銀の分析 ..... 48  
杉田和俊，稲葉洋平
7. 加熱式たばこの副流煙の捕集・分析法に関する検討 ..... 53  
稲葉洋平，戸次加奈江，牛山明，内山茂久
8. 加熱式タバコなど新しいタバコ製品が政策に及ぼす影響 ..... 59  
櫻田尚樹
9. アルデヒドによるハイブリッド型付加体の形成 ..... 65  
中村純

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 77

令和元年度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  
稲葉 洋平 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手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)からも期待されている。本研究班は、改正健康増進法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、2019年に新たに販売された加熱式たばこ(IQOS3.0、Ploom TECH+、Ploom SとPULZE)に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。エアロゾルのニコチン量は 1.13-1.43 mg/stick (IQOS)、0.17-0.28 mg/stick(Ploom TECH+)、0.35-0.54 mg/stick(Ploom S)と 0.52-0.70 mg/stick(PULZE)となり、ニコチン量の差は8倍程度あった。次に加熱式たばこの加熱温度による有害化学物質の発生を検証するためにIQOS 互換機を使用した。IQOS 互換機の中には400 で加熱する製品も存在し、それらの製品では紙巻たばこの有害化学物質量近い結果が得られた。また、高電力(最大220W)タイプの電子たばこが販売されており、発生するエアロゾルは極めて多い。推奨電力を60~80Wとしているが、ユーザーは簡単に200W以上に設定できる。200Wに設定すると、発がん性物質としてホルムアルデヒドが紙巻たばこの380倍、1,3-ブタジエンが11倍と高濃度を示した。電子たばこのユーザーは電力の設定に留意すべきである。さらに加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類を対象に、フィルターと個体捕集法を組み合わせたガス状及び粒子状成分の同時捕集法を検討することで、各加熱式たばこからの発生量と曝露量を明らかにし、健康影響や室内汚染への影響を調べる上で基礎データを取得した。

次に加熱式たばこの副流煙捕集及び分析法の検討を行った。副流煙捕集箇所は、紙巻たばこ用喫煙装置と同様にフィッシュテール、Cambridge filter pad (CFP)、XAD4カートリッジ、インピンジャーの4箇所で行った。粒子成分は、フィッシュテールとCFPで捕集し、ガス成分はXAD4カートリッジとインピンジャーで捕集した。IQOSの副流煙ニコチン量は26.7-27.4 µg/stickとなり、glo proは2.79-2.99 µg/stickであった。

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。今回、吸入曝露により呼吸器毒性が報告されている  $\alpha$ -ジケトン化合物であるメチルグリリオキサール(MGO)についてもハイブリッド型(M2MGO)リジン付加体が産生されることが明らかになった。

研究分担者	所属施設名
高橋秀人	国立保健医療科学院
牛山 明	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
杉田和俊	麻布大学
櫻田尚樹	産業医科大学

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 30 年度国民健康・栄養調査では 17.8%となった。しかし、ここ数年で「加熱式たばこ」という加熱装置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としては、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%程度削減といっているが、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。しかし我が国の喫煙者における加熱式たばこの使用の割合が、男性 30.6%、女性 23.6%であり、加熱式たばこのみ使用の割合が、男性 22.1%、女性 14.8%と平成 30 年度国民健康・栄養調査で報告された。今回の使用率を評価すると日本は、加熱式たばこ市場の最前線に位置している。

この加熱式たばこは、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多く、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 (TobLabNet) 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、2019年に新たに販売された加熱式たばこ (Ploom TECH +、Ploom S と PULZE) に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。また、昨年度報告をした加熱式たばこ互換機から発生する多環芳香族炭化水素 23 成分の一斉分析とカルボニル類とオキシド類の一斉分析を行なった。さらに、電子たばこ (高出力製品) から発生するカルボニル類及びオキシド類の分析も行った。最近、電子たばこも高出力製品の販売を見かけるようになった。販売量は調査が難しいものの、インターネット販売では、多くの種類の販売が認められている。そこで、いくつかの電子たばこ製品を購入し、分析に供した。さらに電子たばこの健康影響成分と考えられているビタミン E アセートの検出を国内で販売される電子たばこリキッドの実態調査も行った。

今年度は、新たに加熱式たばこから発生するフラン類、ピリジン類そして金属類の水銀の分析法

の確立を行った。これらの測定対象物質の検出から、最終年度では健康リスク評価を実施することを目的としている。

次に改正健康増進法において経過措置となっている加熱式たばこの受動喫煙による健康影響を評価するために、加熱式たばこ副流煙の捕集・ニコチン分析を目的とし、最終年度に他の有害化学物質分析の基礎データの構築も目的とし、さらに今後の展開として、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。以上の調査研究を踏まえつつ、加熱式たばこ、電子たばこの販売が各国のたばこ政策に与える影響について文献調査から取りまとめた。

## B. 今年度の研究成果

### 1. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

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。これまでにこれら 3 製品については、主流煙 (エアロゾル) の分析を行なってきた。しかし 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次々と販売する唯一の国となっている。これらの加熱式たばこ製品について分析結果の報告は、たばこ産業からのデータが大半であり公衆衛生機関からの研究成果が望まれる。また、加熱式たばこ製品間の比較についても報告が少ないのが現状である。本研究では、新たに IQOS3.0、Ploom

TECH+と Ploom S、及び PULZE から発生する有害化学物質を分析した。

エアロゾルのニコチン量は 1.13-1.43 mg/stick (IQOS)、0.17-0.28 mg/stick (Ploom TECH+)、0.35-0.54 mg/stick (Ploom S) と 0.52-0.70 mg/stick (PULZE) となり、ニコチン量の差は 8 倍程度あった。次に 4 種類のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 合算量は 12.1-26.5 ng/stick (IQOS) と 0.68-0.90 ng/stick (Ploom TECH+)、2.14-11.2 ng/stick と 14.0-16.3 ng/stick であった。これらの分析値は、紙巻たばこと比較して低値であった。しかしこの値は、たばこ葉の TSNAs 低減技術を採用したためであり、紙巻たばこも採用すれば、低減可能であると考えられた。燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素 (PAHs) とフェノール類の分析結果は加熱式たばこよりも低値であった。しかし、濃度は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。

## 2. 固体捕集・二層溶出法による電子タバコ、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

固体捕集 / 二層溶出法により紙巻きタバコ、加熱式タバコから発生する化学物質の分析を行った。通常のタバコのタバコ葉燃焼温度は 460℃であり、ニコチンの他、セルロースの燃焼による熱分解物が多く発生する。一方、加熱式タバコのタバコ葉加熱温度は、セルロースの発火温度 (250 ~ 260℃) より低い 100 ~ 250℃である。加熱式タバコから発生する化学物質は燃焼式タバコと比較して、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、全体的に少ない。しかし、プロピレングリコールの発生量は燃焼式タバコよ

り非常に多く、10 ~ 20 倍程度である。プロピレングリコールは加熱により熱分解し、アセトールを生成するため、アセトールの発生量も多くなっている。また、グリセロールの発生量も非常に多く、燃焼式タバコの 10 ~ 50 倍程度発生した。電子タバコから発生する化学物質は、加熱式タバコや紙巻タバコと異なり、炭素数が 3 以下のオキシド類、アルデヒド類が多く発生する。またグリセロールやプロピレングリコールから構成されるエアロゾル (総物質質量) が、他のタバコより一桁程度高い値を示した。この電子タバコエアロゾルは 2 μm 以下の人体に有害な微小粒子である。最近、高電力 (最大 220 W) タイプの電子タバコが販売されているが、発生するエアロゾルは極めて多い。推奨電力を 60 ~ 80 W としているが、ユーザーは簡単に 200 W 以上に設定できる。200 W に設定すると、発がん性物質としてホルムアルデヒドが紙巻きタバコの 380 倍、1、3-ブタジエンが 11 倍、アセトアルデヒドが 19 倍、プロピレンオキサイドが 250 倍、グリシドールが 390 倍と異常な高濃度を示した。電子タバコのユーザーは電力の設定に留意すべきである。

## 3. 加熱式たばこ IQOS 互換機から発生する多環芳香族炭化水素類の分析

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が

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、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。そこで昨年度は、IQOS の専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）を用いて喫煙し連続喫煙が可能な IQOS 互換機の分析を行った。今年度は、燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素類(PAHs)を分析し、比較することを目的とした。

たばこ主流煙中の PAHs 合算量は 104 ng/cig. (IQOS)で互換機が 50.1-5012 ng/cig.(互換機)となり、IQOS に対して互換機の値は 0.5-48.2 倍となった。よって、主流煙中 PAH 合算量が IQOS と差のある互換機が確認された。この差のある互換機は、昨年度、一酸化炭素とフェノール類が高値である互換機であった。この互換機は、加熱温度が高く設定可能な装置であると共に、製品間のばらつきも大きいことが分かった。今回、IQOS 互換機の分析結果から、正規品との同じ曝露状況になるかは分析を実施しないと証明することは難しいことが確認された。

#### 4. 加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の分析

新型たばこから発生する主流煙中の有害成分については、従来の紙巻たばこよりも多くのものが低減される傾向にある中で、近年、加熱式たばこからは、香料などの添加物や、添加物の加熱により発生する成分が高濃度検出されている。一般に、フレーバーとして使用される添加物には、安全性が確保された食品添加物が使用されているものの、喫煙による吸入曝露の影響は限られた情報しかなく、その曝露量についても明確とされて

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

#### 5. 電子たばこ専用リキッドを対象としたビタミン E アセテートの分析

近年、国内外では、若者を中心とした電子たばこの需要が急激に上昇している。その一方で、米国を中心に電子たばこによる健康被害の増加が問題とされ、アメリカ疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) が実施した調査から、カンナビジオールやビタミン E アセテート (D- $\alpha$ -トコフェロール) 等の添加物が、電子たばこ製品の使用に関連する肺損傷

( electronic-cigarette 、 or vaping 、 product use-associated lung injury : EVALI ) を引き起こす要因となる可能性が懸念されている。この様な実態を踏まえ、本研究では、様々なフレーバーから成る国内の電子たばこ専用リキッド 60 種類において D- $\alpha$ -トコフェロールの使用実態について調査した。結果として、国内で市販される 60 種類の電子たばこ専用リキッドには、D- $\alpha$ -トコフェロールが含まれておらず、健康影響との関連性は見出されなかった。これまでの既往研究において、国内で販売される電子たばこの主流煙中には、発がん性物質を含む多種類の有害成分が含まれていることから、現在こうしたものによる健康リスクが懸念されている。今後国内では、電子たばこの利用による健康被害の未然防止の上でも、この様な健康リスクを踏まえた電子たばこの規制に向けた対応が必要と考えられる。

## 6. 加熱式たばこの葉に含有される水銀の分析

近年、加熱式たばこの愛用者が増加し、喫煙者において 20% を超えるシェアを占めるようになった。加熱式たばこは、燃焼を伴わないため、一般に有害性は低いと言われているものの、燃焼条件などが定まらないことから、従来の紙巻きたばこの比較ができていない。また、燃焼温度やフィルターなども加熱式たばこの製品により異なり、加熱式たばこ間の比較も難しい。そこで本研究は、紙巻たばこ、葉巻たばこおよび加熱式たばこの葉に含油される有害金属の 1 つである水銀を測定し、比較することを目的とした。

加熱式たばこの葉に含まれる水銀量は 1 カートリッジあたり 4.3ng ( 3.0~6.9 ng ) であった。紙巻きたばこでは 13.8 ng ( 7.3~27.8 ng )、葉巻きたばこでは 5.7 ng ( 2.9~10 ng ) であり、紙巻たばこと比較すると約 1/3 であり、1 カートリッジが 1

本と換算すると水銀含有量は小さいことが判った。

## 7. 加熱式たばこの副流煙の捕集・分析法に関する検討

2020 年 4 月 1 日から施行された健康増進法の一部を改正する法律 ( 改正健康増進法 ) は、「望まない受動喫煙をなくす」、「受動喫煙による健康影響が大きい子ども、患者等に特に配慮」するために、施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。この法律において飲食店等は第二種施設に指定され原則屋内禁煙ではあるものの、いくつかの経過措置が取られている。その 1 つとして「加熱式たばこ」は、専用喫煙室で飲食可能であることが認められている。この対応は、加熱式たばこの受動喫煙による影響が、まだ解明されていない点が多い。そのため、加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価する必要がある。そこで、本研究では、まだ確立されていない加熱式たばこ副流煙の捕集法を検討し、副流煙のニコチン分析を行うことを目的とした。

加熱式たばこの副流煙捕集は、喫煙装置と捕集ポンプを組み合わせて実施した。副流煙捕集箇所は、紙巻たばこ用喫煙装置と同様にフィッシュテール、Cambridge filter pad ( CFP )、XAD4 カートリッジ、インピンジャーの 4 箇所で行った。粒子成分は、フィッシュテールと CFP で捕集し、ガス成分は XAD4 カートリッジとインピンジャーで捕集した。IQOS の副流煙ニコチン量は 26.7-27.4  $\mu\text{g}/\text{stick}$  となり、glo pro は 2.79-2.99  $\mu\text{g}/\text{stick}$  であった。いずれの加熱式たばこも紙巻たばこと比較すると低値であった。また、加熱式たばこのニコチンも紙巻たばこと同様に粒子成分に 90% 以上が捕集されることが確認された。この分析結果は、先行研究において IQOS の副流煙ニコチン量は

0.09 µg/stick 以下とした報告よりも高値であることから、捕集方法の効率によって影響されることが分かった。今後は、この捕集法を応用し、他の有害化学物質の分析を進めていく計画である。この研究成果が、「改正健康増進法 参議院付帯決議」に記載された「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て、その結果に基づき、必要な措置を速やかに講ずること」に貢献が可能であると考えられる。

## 8. 加熱式タバコなど新しいタバコ製品が政策に及ぼす影響

2018年7月健康増進法が改正され、受動喫煙対策の義務化が盛り込まれるようになり、順次施行され、2020年4月より全面施行となった。加熱式タバコについては健康影響を引き起こす有害化学物質は含まれていることは明確であるが、販売後間もないこともあり、現時点では科学的知見が十分でないとし、従来の「分煙」と同様な対応下で飲食店等における飲食サービスも可能とする緩やかな対応による経過措置が設けられた。

WHOでは、加熱式タバコや電子タバコ等の新しいタバコ関連製品群の販売拡大に懸念を示し、科学的エビデンスの提示を進めて来ている。2018年5月に加熱式タバコに関するインフォメーション・シートを発行し、その中で、加熱式タバコとはどのようなものか、電子タバコとの相違、従来の紙巻きタバコに比べた安全性、受動喫煙の影響、などについて解説した上で、加熱式タバコには依存性の高いニコチンに加えその他のフレーバーも含まれており、全てのタバコ製品は有害であり、たばこ規制枠組条約FCTCに基づいた規制が必要である、と示された。引き続き、2019年にはFCTCに基づく各国の政策の実施状況を報告す

る報告書の中で、初めて加熱式タバコと電子タバコの項目が設けられ政策提言がなされている。国内の学協会等からも、加熱式タバコに関する解説・注意喚起を含め声明等が出されている。

加熱式タバコは、非常に依存性の高いニコチンを高濃度に含み喫煙継続につながるだけでなく、紙巻タバコとの二重使用を引き越している。さらに発がん性物質を含む様々な有害化学物質が、紙巻タバコよりは低い濃度ながら、種類はほぼ同様に含まれている。中には、紙巻きタバコより高濃度の化学物質も発生している。今後も全てのタバコ製品に対し、FCTCに基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

## 9. アルデヒドによるハイブリッド型付加体の形成

加熱式および電子たばこのエアロゾルにはプロピレングリコール(PG)およびグリセロール(VG)の加熱によって生ずるカルボニル化合物が含まれる。これまでの研究からそのエアロゾルに含まれるカルボニル化合物の中に既知ヒト発癌物質であるホルムアルデヒド(FA)およびヒトの発癌物質の可能性のあるアセトアルデヒド(AA)が相当量含まれていることが明らかになっている。そのため、FAおよびAAの健康におよぼす影響についての懸念が広がっている。また、エアロゾル中にはカルボニル化合物の香料がさらに加わる。エアロゾル中のカルボニル化合物やラジカルは呼吸器組織の酸化ストレスを高め、マロンジアルデヒド(MDA)などの脂質過酸化に由来する内因性カルボニルを産生する。すなわち、加熱式および電子たばこのエアロゾルを吸引した場合、ヒトの呼吸器中にはこれらエアロゾル由来のカルボニル化合物とそれによって生体内で産生される内因性カルボニル化合物が混在しているこ

とになる。カルボニル化合物はお互いに結合して新たな化合物ができることが知られているが、その健康への影響はほとんど知られていない。FA あるいは AA は MDA と結合して新たなハイブリッド型リジン付加体を作ることのわれわれはこれまでに報告してきた。これらの付加体は炎症性反応を引き起こす可能性が非常に高い。2019 年度の研究では、加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれる FA/AA 以外のカルボニル化合物が MDA と反応してリジン側鎖のアミノ基にハイブリッド型付加体を作るか否かを検討した。さらに、DNA 塩基の環外アミノ基に FA あるいは AA が MDA の存在下で同様のハイブリッド型付加体を作る可能性についての研究を実施した。

#### C. 結論

本研究班は、今年度も加熱式たばこの各種成分分析を実施した。測定対象として新しく販売開始された IQOS3.0、Ploom TECH+と Ploom S、及び PULZE とした。これらの加熱式たばこの有害化学物質の発生量は、加熱温度に比例するように上昇した。さらに、IQOS 互換機も調査し、加熱温度が高い製品では、紙巻たばこに匹敵する有害化学物質であることを確認した。さらに、我が国において高出力（最大 220 W）の電子たばこ製品が販売されており、発生するエアロゾルは極めて多い。推奨電力を 60~80 W としているが、ユーザーは簡単に 200 W 以上に設定できる。200 W に設定すると、発がん性物質としてホルムアルデヒドが紙巻きタバコの 380 倍、1、3-ブタジエンが 11 倍、アセトアルデヒドが 19 倍、プロピレンオキサイドが 250 倍、グリシドールが 390 倍と異常な高濃度を示した。電子タバコのユーザーは電力の設定に留意すべきである。

今年度は新たに 2 ( 5H ) -furanone や 2-

furanmethanol( furfuryl alcohol )など発がん性のあるフラン類を初め、ニコチンの熱分解により発生するピリジン類 ( 3/4-ethenylpyridine ( 3-EP )) が検出されている。これらの成分分析法の確立を行った。さらに改正健康増進法の付帯決議に求められている「加熱式たばこの受動喫煙による健康影響の調査」の一部として、加熱式たばこ副流煙分析法の確立も行った。最終年度は、これらの研究も推進していく計画である。

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

令和元年度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

新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
研究分担者 牛山 明 国立保健医療科学院  
研究協力者 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。これまでにこれら 3 製品については、主流煙 (エアロゾル) の分析を行ってきた。しかし 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次々と販売する唯一の国となっている。これらの加熱式たばこ製品について分析結果の報告は、たばこ産業からのデータが大半であり公衆衛生機関からの研究成果が望まれる。また、加熱式たばこ製品間の比較についても報告が少ないのが現状である。本研究では、新たに IQOS3.0、Ploom TECH+ と Ploom S、及び PULZE から発生する有害化学物質を分析した。

エアロゾルのニコチン量は 1.13-1.43 mg/stick (IQOS)、0.17-0.28 mg/stick (Ploom TECH+)、0.35-0.54 mg/stick (Ploom S) と 0.52-0.70 mg/stick (PULZE) となり、ニコチン量の差は 8 倍程度あった。次に 4 種類のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 合算量は 12.1-26.5 ng/stick (IQOS) と 0.68-0.90 ng/stick (Ploom TECH+)、2.14-11.2 ng/stick と 14.0-16.3 ng/stick であった。これらの分析値は、紙巻たばこと比較して低値であった。しかしこの値は、たばこ葉の TSNAs 低減技術を採用したためであり、紙巻たばこも採用すれば、低減可能であると考えられた。燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素 (PAHs) とフェノール類の分析結果は加熱式たばこよりも低値であった。しかし、濃度は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。

A. 研究目的

平成 30 年度の国民健康・栄養調査によると日本人喫煙者における加熱式たばこ使用率は、30.6%となっている。2013 年から数年で喫煙者は、紙巻たばこから加熱式たばこへ移行した。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

次々と販売する唯一の国となっている。加熱式たばこは、販売するたばこ産業によって加熱方式も異なり、それに対応したたばこスティックの組み合わせで使用するため、発生する化学物質、曝露量も異なることが予想される。

これらの加熱式たばこ製品について分析結果の報告は、たばこ産業からのデータが大半であり公衆衛生機関からの研究成果が望まれる。また、加熱式たばこ製品間の比較についても報告が少ないのが現状である。本研究では、新たに IQOS3.0、Ploom TECH+ と Ploom S、及び PULZE から発生する有害化学物質を分析した。

## B. 研究方法

### 1. 使用たばこ銘柄と分析対象加熱式たばこ加熱措置

IQOS Heets (4 銘柄)、Ploom TECH+ (4 銘柄)、Ploom S (3 銘柄) 及び PULZE (3 銘柄) 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  $22 \pm 2$ 、湿度  $60 \pm 3\%$  で恒温・恒湿化を行った。

この各たばこ銘柄に対応する加熱装置をブランド毎 (IQOS3.0、PULZE など) に 5 台ずつ購入した。各主流煙の捕集は、1 台あたり 1 サンプルとし、5 台による捕集・分析結果を平均値とした。

### 2. たばこ葉の化学物質の分析

#### ニコチン

たばこ葉のニコチン分析は、WHO TobLabNet SOP4 (1) に沿って実施した。まず恒湿化したたばこ葉 1.5 g を 200 mL 容の共栓付三角フラスコに入れた。次に、Milli-Q を 20 mL と 2M の NaOH を 10 mL を加えた。さらに、n-ヘプタデカン を 0.5 mg/mL になるように溶解した n-ヘキサン溶液を 40 mL を加えた後に振とう抽出を 60min 行った。遠心分離後 (3,500 rpm, 10 min)、有機層を回収しガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器 (GC/FID) へ供した。GC/FID は、島津製作所製 GC-2014 を使用し、分離カラムはアジレントテク

ノロジー製 HP-INNOWAX (0.25 mm i.d.  $\times$  30 m, 0.25  $\mu$ m) を用いた。分析条件はカラム温度 50°C (2 min 保持) - 50 °C から 180°C (昇温速度 15 °C/min) - 180°C から 190 (昇温速度 5°C/min) - 190°C から 250°C (昇温速度 30°C/min) - 250°C (1 min 保持) とした。注入条件は 1  $\mu$ L, スプリットレスとし、分析時間は 40 分であった。

#### たばこ特異的二トロソアミン (TSNA)

たばこ葉の TSNA 抽出は、カナダ保健省が作成したたばこ葉中 TSNA 分析法 (T-309) (2) に改良を加えた手法で行った。まず恒湿化したたばこ葉 1.0 g を 200 mL 容の共栓付三角フラスコに入れた。次に TSNA-d 溶液 0.5 mL を添加した後、クエン酸 - リン酸緩衝液 (pH 4.3) 50 mL と 1M アスコルビン酸溶液 1 mL を加えた。三角フラスコをアルミホイルで遮光し、振とう抽出を 180 rpm, 60 min で行った。振とう終了後、濾過を行い、この抽出液 10 mL を珪素土カラム (K-Solute, 10 mL 容, GLサイエンス製) に供した。抽出液導入後 5 分間静置し、ジクロロメタン / 2-プロパノール (95 / 5) 30 mL で溶出を行った。溶出液はエバポレータで減圧濃縮後、窒素気流下で溶媒留去した。溶媒留去後、10 % メタノール溶液 1 mL で再溶解したものを高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) に供し、TSNA の分析を行った (3)。

### 2. 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 HCl 法を行った。HCl 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 (4, 5) 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 12 回とした。たばこは、ISO 3402 (6) 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, 44 mm, Borgwaldt KC GmbH ) で捕集した。HCl 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中のニコチン濃度は ISO 10315 ( 7 ) 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 ( 8 ) 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 ( 9 )、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 ( 10 )。

### 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 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。

### 多環芳香族炭化水素 ( PAH )

分析対象 PAH は、2 環 ( ナフタレン ) から 6 環 ( ベンゾ[ghi]ペリレン ) までの計 23 成分とした。PAH の重水素体溶液 ( PAH-d ) は 11 成分から調整し、これを内部標準とした。たばこ主流煙中 PAH 成分抽出は、機械喫煙法 ( ISO 法及び HCl 法 ) で得た CFP へ PAH-d を添加後に n-ヘキサン 30 mL で振とう抽出した。得られた抽出液 10 mL を室温の窒素気流下で 1 mL まで濃縮した。次にこの濃縮液を作成した固相抽出カラム ( YMC 製シリカゲル、1 g/6 mL に硫酸アンモニ

ウム 1 g を充填したカラム)へ導入し、*n*-ヘキサン 5 mL と *n*-ヘキサン/ジクロロメタン (90/10, v/v) 5 mL で溶出した。溶出液は窒素気流下で試験管内を乾燥させないようにトルエンへ溶媒転換し分析試料 0.5 mL とした。PAHs の定量はガスクロマトグラフ/タンデム型質量分析装置 (GC/MS/MS, GC-MS-TQ8040, 島津製作所製) で行った。

## 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.1 に示した。これは、平成 29 年度の榊田班報告書の図を更新したものになる。IQOS は 300-350 , glo は 240 に加熱されていると報告されている。本対象加熱式たばことして Ploom TECH+, Ploom S と PULZE を追加した。Ploom TECH+は、Ploom TECH と同様に低温での加熱式たばことなる。Ploom S は、glo と同じ加熱方式を採用しているが、加熱温度が 200 程度と低くなっている。次に、PULZE は、IQOS と同様にたばこ葉の内側から加熱するタイプの装置を採用している。いずれの加熱式たばこも、紙巻たばこの燃焼温度帯 (500-900 ) と比較すると低くなっていた。

### 2. たばこ葉に含まれるニコチン・たばこ特異的ニトロソアミン類

IQOS、Ploom TECH+、Ploom S と PULZE のたばこ葉量は、1 スティックあたり 0.27-0.35 mg と各製品間の差は、一定の範囲、にあった (Table 1 )。たばこ葉のニコチン量は、2.84-7.05 mg/stick であり 2 倍程度の差があった。次に、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は、IQOS Heets、Ploom S と PULZE は 86.7-232 ng/stick であるのに対して、Ploom TECH+は 1192-1327 ng/stick であった。Ploom TECH+のたばこ葉 TSNAs が高値の理由は、Ploom TECH+は他の加熱式たばこ製品と異なり、加熱温度が 40 と低い温度帯で加熱するために、たばこ葉からエアロゾルへの移行量が非常に低

く抑えられるために、低濃度 TSNA のたばこ葉を使用する必要はないと考えていると予想される。そのため、同じ JT から販売されている Ploom S は、200 付近でたばこ葉を加熱する製品であるため、TSNAs 量は低くなっていた。

### 3. 主流煙タール・ニコチン・一酸化炭素

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 2 に示した。たばこ主流煙中のタール量は 6.6-15.0 mg/stick となっている。この値は、紙巻たばこと変わらない。しかしながら、加熱式たばこは、加熱温度帯が紙巻たばこよりも低い温度帯を採用しているため、燃焼によって発生する化学物質成分が少なくなる。一方で、ニコチン量は IQOS が 1.13-1.43 mg/stick となり、紙巻たばこと同程度の濃度となった。他の加熱式たばこのニコチン量は 0.17-0.28 mg/stick ( Ploom TECH+ )、0.35-0.54 mg/stick ( Ploom S ) と 0.52-0.70 mg/stick となった。加熱式たばこのたばこ葉あたりのニコチン量は、製品間差が 2 倍程度であった。主流煙のニコチン量の差は 8 倍程度に広がった。この要因は、加熱装置の加熱時間、加熱温度が寄与していると予想された。実際に、ニコチンのたばこ葉から主流煙への移行率の最大値は 29.4% ( IQOS )、23.0% ( PULZE )、16.8% ( Ploom S ) そして 5.29% ( Ploom TECH+ ) であった。次に一酸化炭素 ( CO ) の定量は、IQOS と PULZE 以外は、定量下限値以下であった。CO はたばこ葉の加熱によっても若干は発生するものの、Ploom S の加熱温度 200 では検出されなかった。

### 4. TSNAs

主流煙中 TSNAs 量を Table 1 に示した。4 種類の TSNA 合算量は 12.1-26.5 ng/stick ( IQOS ) と 0.68-0.90 ng/stick ( Ploom TECH+ )、2.14-11.2 ng/stick ( Ploom S ) と 14.0-16.3 ng/stick ( PULZE ) であっ

た。これらの分析値は、紙巻たばこと比較して低値であった。加熱式たばこの TSNA の値は、たばこ葉の TSNA の低値に起源される。この TSNA 含有量の差は、加熱式たばこのたばこ葉 TSNA が紙巻たばこ TSNA よりも低減されていた点にある。WHO は、これまでに低減可能な化学物質の成分として TSNA を指定しており、すでに低減技術も公開されている(11)。この技術を使用した紙巻たばこ銘柄も販売されてきた。TSNA が低減化された紙巻たばこと比較すると加熱式たばこ TSNA 量は変化がないと考えられる(12)。このように TSNA 削減技術は、紙巻たばこ製品にも応用可能ではあるが、一部の紙巻たばこ銘柄にしか適用していないのが現状である。

## 5. PAHs とフェノール類

燃焼によって発生する PAHs とフェノール類の分析結果を Table 1 に示す。ベンゾ[a]ピレンが検出されたのは、IQOS Heets と PULZE であった。Ploom S はナフタレン、ピレン、ベンゾ[a]アントラセンは検出されたもののベンゾ[a]ピレンは検出されなかった。これら PAHs 一斉分析の結果は、加熱装置の加熱温度によって変化することが確認された。次にカテコールなどのフェノール類に関しても同様の傾向が認められた。このように燃焼によって発生する有害化学物質量は、低減されていた。しかしながら、IQOS などの加熱式たばこでは、有害化学物質は確認され、複合曝露が継続されている事がわかった。

## 6. 最近の加熱式たばこの傾向

加熱式たばこは、Ploom TECH+ など低温タイプの加熱式たばこを中心に販売していた JT が Ploom S を販売開始し、glo を販売していたブリテッシュアメリカンが 280 で加熱する glo pro を販売するなど、高温タイプの加熱式たばこの販売が増えている。また、加熱式たばこの特徴として、香料を添加している銘柄が多い。紙巻たばこでは、メンソール入りのたばこ製品の販売には、規制が

かかるようになっている。今後は、加熱式たばこにおいても議論がされると考えられる。また、昨年あたりからリトルシガーという、紙巻たばこに構造と使用方法が近い葉巻が販売されている。この製品は、たばこ税が葉巻に分類されるため、紙巻たばこよりも低いたばこ税になっている。そのため 1 箱 20 本入りの価格が 330-360 円程度となり、紙巻たばこよりも 100 円ほど安くなっている。このように、有害成分を低くした加熱式たばこばかりでなく、低価格の紙巻たばこを販売するなど、国内において広い視野を持ってたばこ対策に迫られる状況になっている。

## D. 結論

本研究では、2019 年に販売された加熱式たばこ IQOS Heets と Ploom TECH+、Ploom S と PULZE の 4 種類の加熱式たばこ製品の有害化学物質の分析を行った。Ploom TECH+ が低温加熱型の加熱式たばこで、他の 3 製品は全て 200 以上の高温加熱型の加熱式たばこであった。高温加熱型の加熱式たばこは、ニコチン量が紙巻たばこと同程度の 1 mg であり、燃焼で発生する CO、PAHs、フェノール類は濃度が低いものの、成分数は多く検出された。一方で、低温型の加熱式たばこはニコチン量も低く、CO、PAHs、フェノール類は、定量下限値以下の成分も多く確認された。

## E 参考文献

- (1) 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.
- (2) Health Canada Test Method T-309. Determination of Nitrosamines in Whole Tobacco. 1999.
- (3) 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.

- ( 4 ) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- ( 5 ) 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.
- ( 6 ) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- ( 7 ) ISO 10315. International Organization for Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.
- ( 8 ) ISO 8454. Cigarettes -- Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke -- NDIR method. 2007.
- ( 9 ) 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.
- ( 10 ) WHO. Standard operating procedure for determination of humectants in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 06). Geneva, World Health Organization, 2016.
- ( 11 ) O'Connor RJ, Hurley PJ. Existing technologies to reduce specific toxicant emissions in cigarette smoke. Tob Control. 2008 Sep;17 Suppl 1:i39-48. doi:

10.1136/tc.2007.023689.

- ( 12 ) Rickert WS, Joza PJ, Sharifi M, Wu J, Lauterbach JH. Reductions in the tobacco specific nitrosamine (TSNA) content of tobaccos taken from commercial Canadian cigarettes and corresponding reductions in TSNA deliveries in mainstream smoke from such cigarettes. Regul Toxicol Pharmacol. 2008;51:306-310. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.04.009.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Oba S, Inaba Y, Shibuya T, Oshima J, Seyama K, Kobayashi T, Kunugita N, Ino T. Changes in oxidative stress levels during two weeks of smoking cessation treatment and their association with nutritional characteristics in Japanese smokers. Exp Ther Med. 2019;17:2757-2764.

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. Chem Res Toxicol.2020;33:576-583.

稲葉洋平. 加熱式たばこの調査研究からわかってきた課題 ビルと環境 2019;165:38-43.

稲葉洋平. たばこの煙の健康影響と受動喫煙のエビデンス 公衆衛生情報 2020;49:8-9.

稲葉洋平 監修「身近な“?”の科学 加熱式タバコ」雑誌 Newton. 2019.12.114-115.

### 2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS 互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析. 第 28 回環境化学討論会. 2019.6.12-14; 埼玉. 同プログラム集. P-059.

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，牛山明．加熱式たばこから発生する有害化学物質の分析．フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー．2019.8.31-9.1；京都．同講演要旨集．p.286.

稲葉洋平，内山茂久，牛山明．加熱式たばこ及び紙巻たばこの主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析．日本分析化学会第 68 年会．2019.9.11-13；千葉．同講演プログラム集．p.31.

佐藤綾菜，内山茂久，石塚美帆，野口真由美，稲葉洋平，櫻田尚樹，牛山明．電子タバコから発生するカルボニル化合物，オキシド類の分析．日本分析化学会第 68 年会．2019.9.11-13；千葉．同講演プログラム集．p.491.

石塚美帆，内山茂久，佐藤綾菜，野口真由美，稲葉洋平，櫻田尚樹，牛山明．電子タバコに含まれるプロピレングリコール，グリセロールの熱分解物の分析．日本分析化学会第 68 年会．2019.9.11-13；千葉．同講演プログラム集．p.492.

稲葉洋平，内山茂久，櫻田尚樹，牛山明．加熱式たばこ互換機および互換スティックを使用によって発生する化学物質の分析．第 78 回日本公衆衛生学会総会．2019.10.23-25；高知．同抄録集．p.366.

石塚美帆，内山茂久，佐藤綾菜，野口真由美，稲葉洋平，櫻田尚樹，牛山明．非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析法の開発．第 78 回日本

公衆衛生学会総会；2019.10.23-25；高知．抄録集 p581.

佐藤綾菜，内山茂久，石塚美帆，野口真由美，稲葉洋平，櫻田尚樹，牛山明．非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析結果．第 78 回日本公衆衛生学会総会；2019.10.23-25；高知．抄録集 p581.

稲葉洋平．新型タバコの成分分析．シンポジウム 4 新型タバコ時代のタバコ対策の進め方．第 26 回日本行動医学会学術総会；2019.12.6-7;東京．

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，牛山明．加熱式たばこ IQOS 互換性の違いによる有害化学物質発生量の比較．第 56 回全国衛生化学技術協議会年会．2019.12.5-6；広島．同講演集．p.24.

稲葉洋平，緒方裕光，井上博雅，黒澤一，寒川卓哉，町田健太郎，櫻田尚樹，水野雄二，尾上あゆみ，大森久光．加熱式たばこ喫煙者と紙巻たばこ喫煙者のたばこ煙曝露マーカーの比較．第 90 回日本衛生学会学術総会．2020.3.26-28;岩手．同講演集．P185．

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，牛山明．加熱式たばこの加熱温度の違いによる主流煙の化学物質の変化．日本薬学会第 140 年会．2020.3.25-28;京都．Web 講演集．

G．知的財産権の出願・登録状況  
特になし

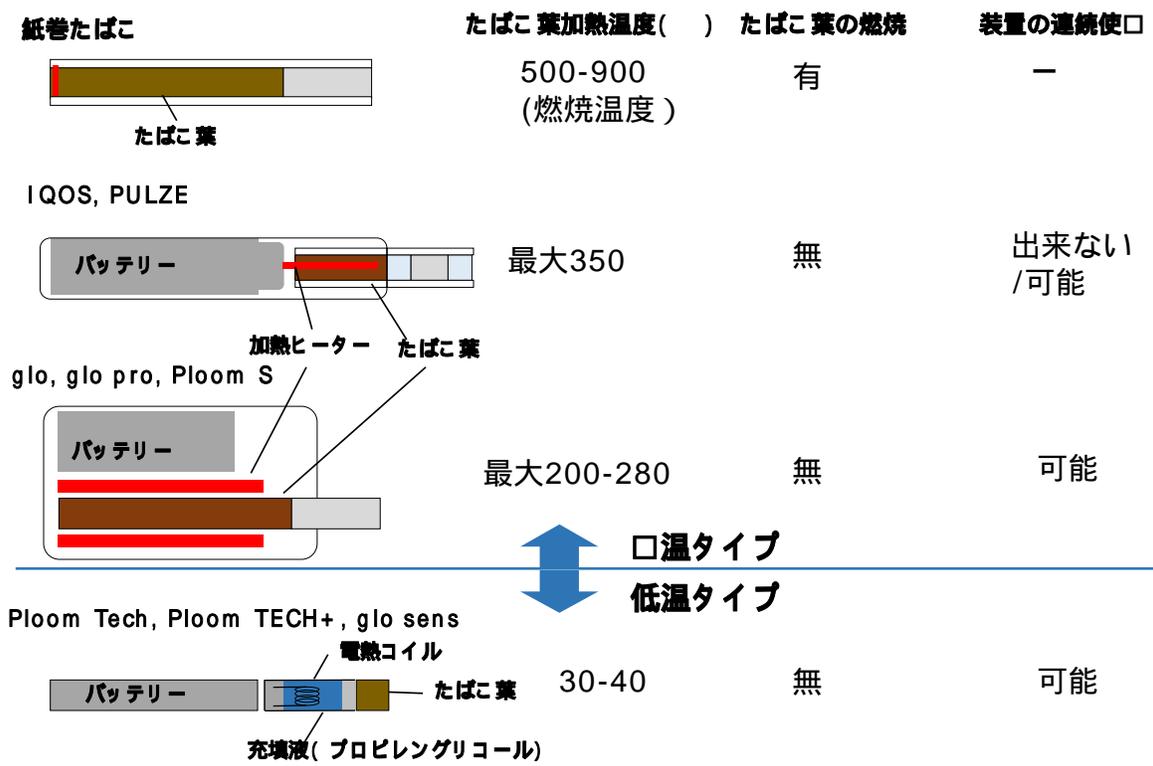


Fig. 1 加熱式たばこのエアロゾル発生原理

Table 1 加熱式たばこ製品のたばこ葉あたりの重量及び化学物質質量

Target compounds	IQOS HEETS										Ploom TECH+				Ploom S				PULZE								
	DEEP BRONZE		CLEAR SILVER		BALANCED YELLOW		FRESH EMERALD		MILD BLEND		ROAST BLEND		COLD MINT		CLEAR MINT		REGULAR TASTE		MENTHOL COOL EFFECT		REGULAR		MINT		MENTHOL		
	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	
重量 (g/stick)	0.31 ± 0.00		0.33 ± 0.01		0.32 ± 0.00		0.31 ± 0.01		0.34 ± 0.01		0.35 ± 0.00		0.35 ± 0.01		0.34 ± 0.00		0.27 ± 0.01		0.27 ± 0.01		0.28 ± 0.01		0.30 ± 0.01		0.27 ± 0.01		0.27 ± 0.01
Nicotine (mg/stick)	4.71 ± 0.03		5.07 ± 0.08		4.87 ± 0.04		4.67 ± 0.05		5.19 ± 0.04		5.29 ± 0.05		7.09 ± 0.04		6.58 ± 0.12		3.21 ± 0.04		3.18 ± 0.05		3.04 ± 0.04		3.39 ± 0.03		2.84 ± 0.04		2.84 ± 0.04
<b>たばこ葉</b>																											
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)																											
NNN	22.7 ± 2.54		89.3 ± 6.17		26.7 ± 2.02		46.3 ± 4.56	4	85.1 ± 16.6		76.9 ± 9.23		81.8 ± 18.7		76.6 ± 29.2		80.1 ± 3.33		73.1 ± 3.98		93.0 ± 3.47		81.0 ± 3.75		64.7 ± 3.60		64.7 ± 3.60
NAT	39.2 ± 3.31		84.1 ± 0.93		45.0 ± 4.29		62.8 ± 3.68		37.8 ± 6.1		33.1 ± 1.86		33.8 ± 7.49		34.4 ± 15.5		80.1 ± 2.06		72.1 ± 3.57		90.0 ± 3.69		75.4 ± 4.73		77.2 ± 5.34		77.2 ± 5.34
NAB	1.6 ± 0.84		5.2 ± 1.61		2.8 ± 0.77		4.3 ± 0.52		22.9 ± 1.2		21.8 ± 1.26		21.3 ± 0.60		20.5 ± 0.46		3.83 ± 0.90		3.91 ± 0.68		4.22 ± 0.62		3.15 ± 0.65		3.47 ± 0.66		3.47 ± 0.66
NNK	23.1 ± 1.14		52.9 ± 0.62		27.4 ± 1.35		54.6 ± 2.39		74.7 ± 2.8		69.8 ± 1.34		71.2 ± 2.13		75.0 ± 3.36		28.3 ± 1.79		27.8 ± 1.69		33.8 ± 1.33		28.3 ± 1.21		28.0 ± 1.40		28.0 ± 1.40
Total TSNA	86.7 ± 5.68		232 ± 7.40		102 ± 3.51		168 ± 6.01		1,327 ± 19.2		1,192 ± 8.89		1,248 ± 18.2		1,205 ± 42.7		192 ± 6.79		177 ± 5.94		221 ± 6.21		188 ± 6.26		173 ± 4.27		173 ± 4.27

Table 2 加熱式たばこの主流エアロゾルに含まれる化学物質質量

Target compounds	HCl Regimen												nd							
	IQOS HEETS				Ploom TECH+				Ploom S					PULZE						
	DEEP BRONZE	CLEAR SILVER	BALANCED YELLOW	FRESH EMERALD	MILD BLEND	ROAST BLEND	COLD MINT	CLEAR MINT	REGULAR TASTE	MENTHOL	COOL EFFECT	REGULAR		MENTHOL	MENTHOL	REGULAR	MENTHOL	MENTHOL		
	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD										
PM (mg/stick)	45.2 ± 5.03	49.0 ± 5.67	51.0 ± 2.84	38.8 ± 2.38	14.9 ± 0.91	14.9 ± 0.91	15.4 ± 1.51	16.4 ± 1.14	22.2 ± 3.04	23.7 ± 1.69	21.1 ± 1.28	31.5 ± 2.60	31.7 ± 0.88	29.7 ± 2.33	31.5 ± 2.60	31.7 ± 0.88	29.7 ± 2.33	31.5 ± 2.60	31.7 ± 0.88	29.7 ± 2.33
Nicotine (mg/stick)	1.20 ± 0.11	1.23 ± 0.24	1.43 ± 0.20	1.13 ± 0.06	0.19 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.54 ± 0.03	0.41 ± 0.06	0.35 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.69 ± 0.05	0.62 ± 0.06	0.70 ± 0.03	0.69 ± 0.05	0.62 ± 0.06	0.70 ± 0.03	0.69 ± 0.05	0.62 ± 0.06
Water (mg/stick)	30.3 ± 2.89	35.3 ± 5.12	34.6 ± 4.03	22.5 ± 3.06	3.1 ± 0.41	3.2 ± 0.36	3.8 ± 0.50	3.3 ± 0.76	15.1 ± 2.56	14.8 ± 1.87	11.6 ± 1.25	23.1 ± 2.27	19.4 ± 0.51	18.0 ± 1.61	23.1 ± 2.27	19.4 ± 0.51	18.0 ± 1.61	23.1 ± 2.27	19.4 ± 0.51	18.0 ± 1.61
Tar (mg/stick)	11.7 ± 2.09	12.5 ± 3.35	15.0 ± 2.74	13.1 ± 2.31	11.8 ± 0.86	11.4 ± 1.63	11.4 ± 1.43	12.8 ± 1.23	6.6 ± 0.84	8.5 ± 1.84	8.9 ± 0.77	7.7 ± 1.76	11.6 ± 0.73	11.1 ± 1.28	7.7 ± 1.76	11.6 ± 0.73	11.1 ± 1.28	7.7 ± 1.76	11.6 ± 0.73	11.1 ± 1.28
Menthol (mg/stick)	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.03	nd	nd	nd	nd	0.06 ± 0.05	0.26 ± 0.34	nd	0.46 ± 0.03	0.49 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.49 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.49 ± 0.02	0.42 ± 0.03
Carbon monoxide (mg/stick)	3.44 ± 0.42	3.63 ± 0.29	4.00 ± 0.21	3.54 ± 0.30	4.40 ± 1.08	4.68 ± 0.36	4.10 ± 0.44	4.42 ± 0.33	0.83 ± 0.15	0.77 ± 0.05	0.74 ± 0.03	3.29 ± 0.46	2.67 ± 0.37	2.38 ± 0.10	3.29 ± 0.46	2.67 ± 0.37	2.38 ± 0.10	3.29 ± 0.46	2.67 ± 0.37	2.38 ± 0.10
Glycerol	0.37 ± 0.03	0.41 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.26 ± 0.02	4.28 ± 0.91	5.09 ± 0.32	5.09 ± 0.35	5.92 ± 0.47	0.70 ± 0.09	1.10 ± 0.11	0.89 ± 0.09	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.05 ± 0.00
Propylene Glycol	nd	0.13 ± 0.01	nd	nd	0.13 ± 0.01	nd	nd	nd	0.13 ± 0.01	nd										
Triethylene Glycol	nd	0.13 ± 0.01	nd	nd	0.13 ± 0.01	nd	nd	nd	0.13 ± 0.01	nd										
Total Glycerols	<b>3.81 ± 0.44</b>	<b>4.05 ± 0.30</b>	<b>4.14 ± 0.22</b>	<b>3.80 ± 0.31</b>	<b>9.76 ± 0.68</b>	<b>8.67 ± 1.99</b>	<b>9.19 ± 0.79</b>	<b>10.3 ± 0.79</b>	<b>1.54 ± 0.19</b>	<b>1.87 ± 0.14</b>	<b>1.64 ± 0.08</b>	<b>3.47 ± 0.47</b>	<b>2.72 ± 0.37</b>	<b>2.43 ± 0.10</b>	<b>3.47 ± 0.47</b>	<b>2.72 ± 0.37</b>	<b>2.43 ± 0.10</b>	<b>3.47 ± 0.47</b>	<b>2.72 ± 0.37</b>	<b>2.43 ± 0.10</b>
<b>Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)</b>																				
NNN	3.27 ± 0.55	3.07 ± 0.31	9.21 ± 1.18	5.35 ± 0.46	0.23 ± 0.12	0.33 ± 0.03	0.34 ± 0.15	0.33 ± 0.06	0.84 ± 0.71	3.56 ± 0.67	0.69 ± 0.18	5.15 ± 0.41	4.53 ± 0.40	3.96 ± 0.11	5.15 ± 0.41	4.53 ± 0.40	3.96 ± 0.11	5.15 ± 0.41	4.53 ± 0.40	3.96 ± 0.11
NAT	6.76 ± 0.70	6.54 ± 0.51	12.8 ± 1.59	10.8 ± 0.79	0.37 ± 0.04	0.42 ± 0.06	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.03	1.23 ± 1.15	6.03 ± 1.35	1.24 ± 0.35	6.55 ± 0.53	6.16 ± 0.30	6.09 ± 0.04	6.55 ± 0.53	6.16 ± 0.30	6.09 ± 0.04	6.55 ± 0.53	6.16 ± 0.30	6.09 ± 0.04
NAB	1.24 ± 0.16	1.23 ± 0.13	2.23 ± 0.30	1.99 ± 0.16	0.08 ± 0.02	0.11 ± 0.04	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.10	0.60 ± 0.15	0.05 ± 0.04	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03
NK	1.24 ± 0.16	1.23 ± 0.13	2.23 ± 0.30	1.99 ± 0.16	0.08 ± 0.02	0.11 ± 0.04	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.10	0.60 ± 0.15	0.05 ± 0.04	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.03
Total TSNA	<b>12.5 ± 1.48</b>	<b>12.1 ± 1.07</b>	<b>26.5 ± 3.12</b>	<b>20.1 ± 1.44</b>	<b>0.68 ± 0.13</b>	<b>0.90 ± 0.13</b>	<b>0.74 ± 0.13</b>	<b>0.71 ± 0.08</b>	<b>2.36 ± 0.29</b>	<b>11.2 ± 2.39</b>	<b>2.14 ± 0.66</b>	<b>16.3 ± 1.23</b>	<b>14.7 ± 0.86</b>	<b>14.0 ± 0.29</b>	<b>16.3 ± 1.23</b>	<b>14.7 ± 0.86</b>	<b>14.0 ± 0.29</b>	<b>16.3 ± 1.23</b>	<b>14.7 ± 0.86</b>	<b>14.0 ± 0.29</b>
<b>Polycyclic aromatic hydrocarbons (ng/stick)</b>																				
Naphthalene	3.89 ± 0.27	3.79 ± 0.36	4.15 ± 0.57	3.04 ± 0.24	nd	nd	nd	nd	2.48 ± 0.26	2.89 ± 0.33	2.57 ± 0.39	3.55 ± 0.33	4.19 ± 0.27	4.16 ± 0.28	3.55 ± 0.33	4.19 ± 0.27	4.16 ± 0.28	3.55 ± 0.33	4.19 ± 0.27	4.16 ± 0.28
2-methyl Naphthalene	5.12 ± 0.44	5.24 ± 0.69	5.64 ± 0.61	3.99 ± 0.13	nd	nd	nd	nd	1.43 ± 0.16	2.17 ± 0.58	1.96 ± 0.18	3.59 ± 0.17	6.17 ± 0.54	4.73 ± 0.37	3.59 ± 0.17	6.17 ± 0.54	4.73 ± 0.37	3.59 ± 0.17	6.17 ± 0.54	4.73 ± 0.37
1-methyl Naphthalene	36.3 ± 3.72	36.2 ± 5.1	34.7 ± 2.5	22.8 ± 1.4	nd	nd	nd	nd	5.95 ± 0.46	5.75 ± 0.62	5.33 ± 0.35	19.8 ± 1.37	16.9 ± 2.65	9.48 ± 0.71	19.8 ± 1.37	16.9 ± 2.65	9.48 ± 0.71	19.8 ± 1.37	16.9 ± 2.65	9.48 ± 0.71
Acenaphthylene	1.06 ± 0.12	0.80 ± 0.10	0.91 ± 0.07	0.62 ± 0.05	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd							
Acenaphthene	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.16 ± 0.04	0.10 ± 0.02	nd	nd	nd	nd	0.07 ± 0.02	0.14 ± 0.07	0.14 ± 0.04	0.07 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01
Fluorene	2.02 ± 0.23	1.91 ± 0.22	1.81 ± 0.08	1.62 ± 0.16	nd	nd	nd	nd	1.56 ± 0.31	1.62 ± 0.22	1.63 ± 0.22	1.73 ± 0.07	1.87 ± 0.29	1.84 ± 0.11	1.73 ± 0.07	1.87 ± 0.29	1.84 ± 0.11	1.73 ± 0.07	1.87 ± 0.29	1.84 ± 0.11
Phenanthrene	7.29 ± 0.62	5.66 ± 0.37	6.15 ± 0.26	4.87 ± 0.48	nd	nd	nd	nd	3.76 ± 0.28	4.75 ± 0.76	4.55 ± 0.51	4.37 ± 0.29	4.52 ± 0.19	3.82 ± 0.29	4.37 ± 0.29	4.52 ± 0.19	3.82 ± 0.29	4.37 ± 0.29	4.52 ± 0.19	3.82 ± 0.29
Anthracene	0.58 ± 0.09	0.22 ± 0.11	0.37 ± 0.07	0.23 ± 0.05	nd	nd	nd	nd	0.56 ± 0.13	0.74 ± 0.13	0.86 ± 0.30	0.61 ± 0.14	0.71 ± 0.05	0.64 ± 0.08	0.61 ± 0.14	0.71 ± 0.05	0.64 ± 0.08	0.61 ± 0.14	0.71 ± 0.05	0.64 ± 0.08
Fluoranthene	7.55 ± 1.16	4.28 ± 0.30	5.95 ± 0.77	4.11 ± 0.23	nd	nd	nd	nd	0.82 ± 0.21	1.03 ± 0.26	1.00 ± 0.27	3.40 ± 0.13	3.22 ± 0.19	2.83 ± 0.21	3.40 ± 0.13	3.22 ± 0.19	2.83 ± 0.21	3.40 ± 0.13	3.22 ± 0.19	2.83 ± 0.21
Pyrene	9.02 ± 1.36	5.28 ± 0.40	7.14 ± 0.83	5.00 ± 0.29	nd	nd	nd	nd	1.02 ± 0.26	1.05 ± 0.24	0.99 ± 0.30	4.26 ± 0.19	3.71 ± 0.29	3.37 ± 0.22	4.26 ± 0.19	3.71 ± 0.29	3.37 ± 0.22	4.26 ± 0.19	3.71 ± 0.29	3.37 ± 0.22
7H-Benzofluorene	0.23 ± 0.06	0.14 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.16 ± 0.04	nd	nd	nd	nd	0.05 ± 0.02	0.13 ± 0.10	0.17 ± 0.06	0.16 ± 0.03	0.19 ± 0.08	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.19 ± 0.08	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.19 ± 0.08	0.14 ± 0.03
Benzofluoranthene	0.72 ± 0.13	0.42 ± 0.01	0.60 ± 0.09	0.41 ± 0.02	nd	nd	nd	nd	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.51 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.51 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.43 ± 0.04
Benzofluoranthene	2.29 ± 0.50	1.32 ± 0.06	2.02 ± 0.37	1.26 ± 0.13	nd	nd	nd	nd	0.06 ± 0.05	0.07 ± 0.04	0.13 ± 0.04	0.64 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.74 ± 0.43	0.64 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.74 ± 0.43	0.64 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.74 ± 0.43
Chrysene	3.05 ± 0.62	1.88 ± 0.16	2.51 ± 0.37	1.71 ± 0.14	nd	nd	nd	nd	0.12 ± 0.11	0.19 ± 0.08	0.23 ± 0.08	2.44 ± 0.21	1.56 ± 0.17	2.06 ± 0.21	2.44 ± 0.21	1.56 ± 0.17	2.06 ± 0.21	2.44 ± 0.21	1.56 ± 0.17	2.06 ± 0.21
Benz[e]acphenanthrylene	0.96 ± 0.22	0.56 ± 0.11	0.88 ± 0.21	0.50 ± 0.05	nd	0.97 ± 0.10	0.52 ± 0.07	0.90 ± 0.06	0.97 ± 0.10	0.52 ± 0.07	0.90 ± 0.06	0.97 ± 0.10	0.52 ± 0.07	0.90 ± 0.06						
7,12-dimethyl-Benz[ghi]perylene	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd											
Benzofluoranthene	0.46 ± 0.16	0.31 ± 0.06	0.44 ± 0.08	0.22 ± 0.06	nd	nd	nd	nd	0.44 ± 0.08	0.44 ± 0.08	0.44 ± 0.08	0.49 ± 0.06	0.30 ± 0.09	0.40 ± 0.10	0.49 ± 0.06	0.30 ± 0.09	0.40 ± 0.10	0.49 ± 0.06	0.30 ± 0.09	0.40 ± 0.10
Benzofluoranthene	0.62 ± 0.17	0.38 ± 0.06	0.55 ± 0.19	0.36 ± 0.06	nd	nd	nd	nd	0.55 ± 0.19	0.55 ± 0.19	0.55 ± 0.19	0.59 ± 0.12	0.37 ± 0.07	0.51 ± 0.06	0.59 ± 0.12	0.37 ± 0.07	0.51 ± 0.06	0.59 ± 0.12	0.37 ± 0.07	0.51 ± 0.06
Benzofluoranthene	0.62 ± 0.15	0.39 ± 0.04	0.56 ± 0.13	0.35 ± 0.03	nd	nd	nd	nd	0.56 ± 0.13	0.56 ± 0.13	0.56 ± 0.13	0.71 ± 0.08	0.38 ± 0.06	0.61 ± 0.04	0.71 ± 0.08	0.38 ± 0.06	0.61 ± 0.04	0.71 ± 0.08	0.38 ± 0.06	0.61 ± 0.04
Benzofluoranthene	0.94 ± 0.25	0.52 ± 0.07	0.80 ± 0.17	0.45 ± 0.05	nd	nd	nd	nd	0.80 ± 0.17	0.80 ± 0.17	0.80 ± 0.17	0.81 ± 0.09	0.48 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.81 ± 0.09	0.48 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.81 ± 0.09	0.48 ± 0.06	0.77 ± 0.05
3-Methylbenzofluorene	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd											
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.06 ± 0.00	nd	nd	nd	nd	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.27 ± 0.05	0.15 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.27 ± 0.05	0.15 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.27 ± 0.05	0.15 ± 0.04	0.22 ± 0.03
Dibenz[ah]anthracene	0.23 ± 0.05	0.15 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.13 ± 0.02	nd	nd	nd	nd	0.20 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.27 ± 0.04
Benzofluoranthene	<b>91.7 ± 10.6</b>	<b>73.0 ± 8.40</b>	<b>83.5 ± 6.77</b>	<b>56.7 ± 2.21</b>	<b>0.30 ± 0.04</b>	<b>0.01 ± 0.00</b>	<b>0.01 ± 0.00</b>	<b>0.01 ± 0.00</b>	<b>17.9 ± 1.23</b>	<b>20.6 ± 2.77</b>	<b>20.0 ± 1.16</b>	<b>49.3 ± 1.86&lt;/</b>								

令和元年度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  
固体捕集・二層溶出法による電子タバコ, 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

研究協力者 内山茂久, 野口真由美, 佐藤綾菜, 石塚美帆 (国立保健医療科学院、千葉大学)

研究要旨 固体捕集 / 二相溶出法により紙巻きタバコ, 加熱式タバコから発生する化学物質の分析を行った。通常のタバコのタバコ葉燃焼温度は 460 であり, ニコチンの他, セルロースの燃焼による熱分解物が多く発生する。一方, 加熱式タバコのタバコ葉加熱温度は, セルロースの発火温度 (250 ~ 260 ) より低い 100 ~ 250 である。加熱式タバコから発生する化学物質は燃焼式タバコと比較して, 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, 全体的に少ない。しかし, プロピレングリコールの発生量は燃焼式タバコより非常に多く, 10 ~ 20 倍程度である。プロピレングリコールは加熱により熱分解し, アセトールを生成するため, アセトールの発生量も多くなっている。また, グリセロールの発生量も非常に多く, 燃焼式タバコの 10 ~ 50 倍程度発生した。電子タバコから発生する化学物質は, 加熱式タバコや紙巻タバコと異なり, 炭素数が 3 以下のオキソド類, アルデヒド類が多く発生する。またグリセロールやプロピレングリコールから構成されるエアロゾル (総物質質量) が, 他のタバコより一桁程度高い値を示した。この電子タバコエアロゾルは 2  $\mu\text{m}$  以下の人体に有害な微小粒子である。最近, 高電力 (最大 220 W) タイプの電子タバコが販売されているが, 発生するエアロゾルは極めて多い。推奨電力を 60 ~ 80 W としているが, ユーザーは簡単に 200 W 以上に設定できる。200 W に設定すると, 発がん性物質としてホルムアルデヒドが紙巻きタバコの 380 倍, 1,3-ブタジエンが 11 倍, アセトアルデヒドが 19 倍, プロピレンオキサイドが 250 倍, グリシドールが 390 倍と異常な高濃度を示した。電子タバコのユーザーは電力の設定に留意すべきである。

#### A. 研究目的

“タバコ”はナス科の植物を原料とする嗜好品であり, 15 世紀末にアメリカ大陸で発見され, 16 世紀以降世界中に広まっている。タバコの種類は非常に多いが, 燃焼式タバコ, 噛みタバコ, 嗅ぎタバコに大別される。また, 燃焼式タバコは, 葉巻, パイプ, 水タバコ, 紙巻タバコ, キセル (煙管) に分類されるが, 現在, 紙巻タバコが世界中で広く使用されている。しかし, 紙巻タバコは燃焼により様々な有害物質を発生するため, 健康被害が大きな社会問題となっている。

そこで, タバコ葉を燃焼ではなく, 加熱によりニコチンを含む煙を発生させる“加熱式タバコ”や, タバコ葉ではなくグリセロールやプロピレングリコールを加熱してエアロゾルを発生させる“電子タバコ”などの非燃焼式タバコが普及し始めている。Fig. 1 に様々なタバコの概要を示す。

最近話題になっている加熱式タバコ (Heated Tobacco Products, HTPs) 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・インターナシヨナ

ルが IQOS, プリティッシュ・アメリカン・タバコが

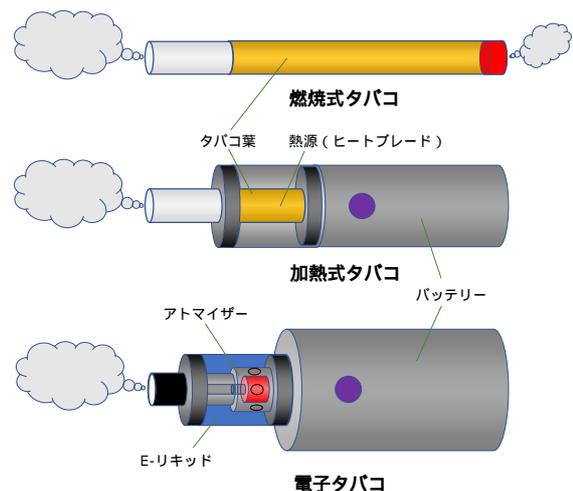


Fig. 1. Various type of cigarettes

ル, 日本たばこ産業が PloomTECH を販売している。図 1 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, Ploom TECH は, 言ってみれば電子タバコと加熱式タバコ



Fig. 2. Various HTPs and e-cigarettes sold in Japan.

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>。Fig. 2 に示すようにこれらの非燃焼式タバコの形状は多様である。

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・二相溶出法<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。特に、加熱式タバコに関しては、最近流通している非正規品 (IQOS 互換機)、電子タバコに関しては、高電力製品 (200 W) から発生する化学物質の分析を行った。

## 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>3,5</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、吸煙時間は 2 秒、吸煙間隔は 30 秒に設定した。また、高電力型電子タバコに関しては、吸煙量は 55 mL、吸煙時間は 3 秒、吸煙間隔は 60 秒、吸煙回数を 3 回に設定した。

### B.3. 検討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 220 W)、銘柄 B (中国製, 最大出力電力 220 W) の 2 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。主成分は、グリセロール 60%、プロピレングリコール 40% (メーカー公称値) である

加熱式タバコ: フィリップ・モリス・インターナショナル IQOS、プリティッシュ・アメリカン・タバコ glo の 2 製品の他、非正規品 8 銘柄 (NOS, Ocean, Wand, Quick 24, Quick 2, Buddy, EFOS, Jouz) の加熱式タバコから発生する化学物質の測定を行った。

使用したタバコ葉は、IQOS が regular, menthol, mint; glo が bright tobacco, fresh mix, intensely fresh である。この他、比較のために、燃焼式タバコ (CM6) の主流煙も分析した。

## C. 結果と考察

### C.1. 加熱式タバコ主流煙から発生する化学物質

加熱式タバコと燃焼式タバコの化学物質発生量を Table 1 に示す。加熱式タバコは、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。しかし、加熱式タバコから発生するプロピレングリコールは、燃焼式タバコより非常に多く、10~20 倍程度である。アセトールの発生量が多い原因としては、このプロピレングリコールが加熱により酸化され、アセトールを生成したことが考えられる。また、グリセロールの発生量も非常に多く、燃焼式タバコの 10~50 倍程度の量が発生した。これらの物質の毒性は比較的低い、熱分解により有害な物質が発生することがわかった。また、吸入による肺への影響が懸念される。一方、加熱式タバコから発生するニコチンの量は、燃焼式タバコより少なく、標準タバコの半分以下であった。加熱温度を変化できる加熱式タバコに着目すると、温度の上昇に伴って化学

Table 1. Table 1. VOCs, nicotine, carbonyls, water, and TGPM in mainstream cigarette smoke from HTP and traditional cigarettes collected with the GF-CX572 cartridge, followed by one-pot elution and HCl regimen, in units of  $\mu\text{g}/\text{stick}$  or  $\mu\text{g}/\text{cigarette}$ .

compound	IQOS glo		NOS		Ocean		Wand			Quick24			Quick2 BUDDY EFOS jouz				CM6
	12	8	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	11	12	12	12	
puff number	12	8	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	11	12	12	12	12
1,3-butadiene	0.3	n.d.	0.6	51	0.0	0.1	1.2	9.5	8.8	0.0	0.1	0.5	0.2	0.1	0.2	0.1	110
isoprene	2.1	0.1	7.0	500	0.2	0.4	15	120	120	0.2	1.4	7.2	2.3	0.6	0.8	0.8	1000
propylene oxide	0.2	n.d.	0.2	2.6	n.d.	n.d.	0.6	1.4	1.3	n.d.	0.1	0.3	0.2	0.1	0.3	0.1	1.4
acrylonitrile	0.3	0.1	0.4	11	0.1	0.4	1.1	3.5	4.0	0.1	0.2	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	25
diacetyl	26	31	23	76	13	63	180	140	130	3.6	15	34	21	15	21	13	240
benzene	0.7	0.1	1.2	49	0.2	0.5	2.1	16	15	0.2	0.4	1.0	0.6	3.1	0.3	0.4	120
acetol	130	73	140	360	88	260	530	600	600	35	84	150	170	110	120	100	210
2,5-DMF	1.9	0.2	2.5	35	0.4	1.5	9.0	37	44	0.4	1.4	4.9	2.0	0.8	0.6	1.0	100
glycidol	2.7	0.5	2.6	27	0.5	4.5	22	22	23	0.5	1.9	4.7	3.5	1.5	1.7	1.4	2.1
propylene glycol	310	150	220	270	290	360	330	270	250	150	210	240	280	350	340	300	16
toluene	2.0	0.3	3.7	89	0.7	1.5	6.7	59	64	0.5	1.4	5.3	2.1	1.0	0.9	1.1	200
furfural	33	51	28	58	38	59	65	78	73	14	21	27	35	30	37	25	55
glycerol	3700	1300	2200	3500	2300	4800	7100	5500	5500	1700	2600	3500	4200	2700	2200	2700	140
menthol	2.1	7.8	2.2	2.8	2.5	3.1	3.3	4.3	4.3	1.0	1.4	2.0	2.3	3.1	2.6	2.3	5.0
nicotine	910	240	630	700	830	940	1100	840	780	400	590	770	990	930	1100	790	2600
formaldehyde	3.4	1.1	1.9	25	0.8	3.8	16	19	20	0.4	1.8	5.7	3.8	1.5	12	1.3	42
acetaldehyde	110	62	95	480	77	140	300	340	330	38	79	140	78	75	81	81	1100
acetone	32	8.3	28	240	16	34	91	190	200	10	21	40	29	24	20	24	540
acrolein	5.5	1.8	4.0	40	1.9	7.3	27	29	28	1.5	3.6	7.2	5.3	3.8	14	3.3	140
propanal	11	6.6	9.3	66	6.4	13	43	53	55	3.2	6.9	13	8.4	7.4	8.7	7.0	110
crotonaldehyde	7.8	6.5	5.8	23	6.7	12	19	25	27	2.8	4.4	6.6	7.8	6.2	6.9	4.9	54
2-butanone	7.0	2.4	6.8	75	3.3	8.3	23	61	68	2.0	4.5	10	6.7	5.1	5.9	5.0	170
butanal	19	9.1	17	45	15	17	30	38	41	9.6	14	20	15	17	11	16	68
benzaldehyde	1.8	1.0	1.0	3.4	1.1	1.8	4.3	4.7	5.0	0.6	1.3	1.1	1.5	1.6	1.3	1.4	17
i-valeraldehyde	12	4.3	10	31	7.5	11	21	30	34	5.7	8.8	11	9.9	9.7	6.9	9.5	48
glyoxal	1.8	n.d.	0.7	5.9	0.3	2.0	1.0	8.1	12	0.4	0.8	1.2	2.6	1.1	2.8	1.0	9.6
valeraldehyde	0.2	0.7	0.4	8.2	0.0	1.3	0.8	6.0	7.5	n.d.	n.d.	0.1	0.4	0.4	0.5	0.1	12
p-tolualdehyde	0.9	1.6	0.5	7.1	0.3	1.3	5.9	7.5	8.7	n.d.	0.3	1.1	0.6	0.4	0.6	0.4	15
methylglyoxal	25	9.7	20	11	28	23	18	29	34	7.5	16	18	30	30	40	26	39
hexanal	1.0	0.2	0.5	1.5	0.5	0.9	1.2	2.5	2.9	0.0	0.3	0.6	0.9	1.0	0.8	n.d.	7.4
2,5-DMBA	n.d.	0.2	0.2	2.5	n.d.	0.5	0.6	1.8	1.5	0.1	0.2	0.5	0.2	0.3	8.8	3.6	18
heptanal	2.3	n.d.	8.2	n.d.	7.4	9.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.9	n.d.	2.6	3.6	2.9	5.1	4.8
octanal	n.d.	0.2	n.d.	1.4	n.d.	0.5	0.9	0.7	2.5	0.2	0.3	0.3	0.4	n.d.	0.2	n.d.	2.6
2-nonenal	n.d.	n.d.	0.5	0.2	0.2	0.2	n.d.	0.3	0.2	0.1	0.0	0.3	0.0	0.3	0.1	0.2	0.0
nonanal	0.7	n.d.	0.2	1.3	0.9	1.4	1.4	1.2	0.7	0.4	0.0	0.3	0.2	0.5	0.9	n.d.	1.9
decanal	2.7	0.3	2.6	5.1	0.2	4.5	4.1	4.3	3.8	0.2	1.8	1.9	3.3	3.2	0.3	1.2	1.7
water (mg)	25	11	19	23	18	33	23	30	22	21	23	16	27	25	22	24	7.6
TGPM (mg)	37	15	26	43	25	37	43	43	40	22	24	27	37	30	29	29	43

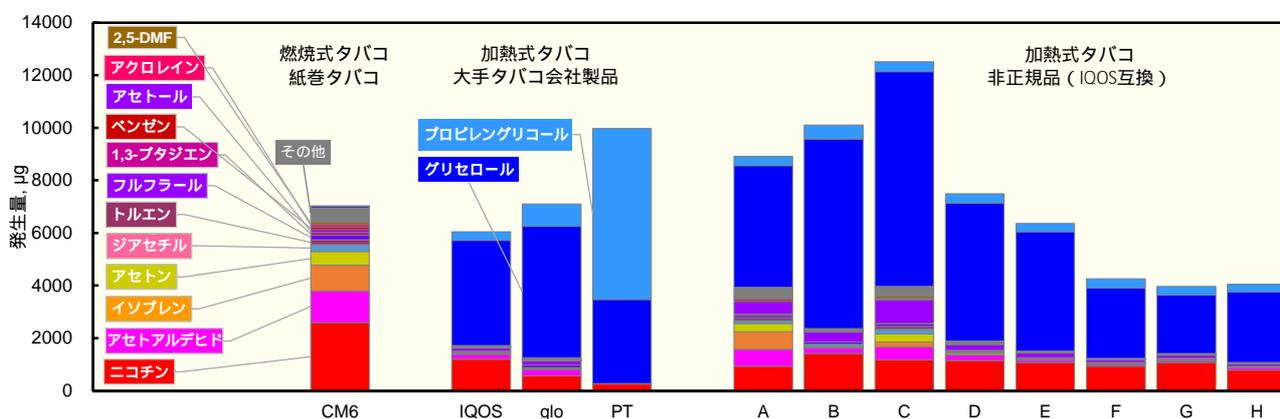


Fig. 3. Comparison of chemical compounds generated from traditional cigarette, iQOS, glo, Ploom TECH and third party products.

物質発生量も増加する傾向がみられた。赤字で示されている化学物質は、発ガン性を示す物質であるが、これらの有害物質の発生量は電圧の上昇に伴い著しく増加することが明らかになった。

燃烧式タバコと加熱式タバコから発生する化学物質は組成が大きく異なり、燃烧式タバコからはアルデヒド類等の熱分解物が多く発生したのに対し、加熱式タバコからはプロピレングリコールやグリセロールなどの一次発生物が多く検出された。発ガン性を示す物質の発生量はいずれも比較的燃烧式タバコより発生量が少ない。しかし、ホルムアルデヒド(0.4 ~ 25 µg)、ベンゼン(0.1 ~ 49 µg)、グリシドール(0.5 ~ 27 µg)、アセトアルデヒド(38 ~ 480 µg)というように、“それなりの量”を発生することが明らかになった。

#### C.1.2. 加熱式タバコから発生する化学物質の製品間のバラツキ

化学物質発生量が全体的に多かった銘柄(NOS)に関して、同一銘柄7製品による化学物質発生量の変化を検討した。なお、加熱温度は全て400に設定し、7個の製品(S, A, B, C, D, E, F)を用意し、上記と同じ喫煙方法で、それぞれ5回ずつ測定した。7つの製品と5回の測定から発生した代表的な化学物質量をFig. 4に示す。1,3-ブタジエン、イソプレン、ベンゼン、グリシドール、プロピレンオキシドの発生量は、製品CとEでの発生量が極端に低く、製品間の大き

なバラツキが認められた。一方、グリセロール、プロピレングリコール、ニコチンは製品間の差は小さかった。また、個々の製品をみても、5回それぞれで化学物質の発生量が変化することが明らかとなった。同じ製品であっても、化学物質発生量には個体差があり、毎回の喫煙によっても発生量が変化することがわかった。Table 2に、7つの製品の化学物質発生量の平均値、最小値、最大値、相対標準偏差(RSD)を示す。1,3-ブタジエン、イソプレン、ベンゼン、グリシドール、プロピレンオキシドは熱分解によって発生した物質であると考えられるが、RSDが48~69%とバラツキが非常に大きい。したがって、熱分解物の発生は大きく変動するため、正確な評価を行うためには、複数の製品を用いて複数回測定する必要がある。また、ユーザーも製品間のバラツキを認識すべきである。

Table 2. Mean, minimum, maximum values and RSD of various chemical compounds generated from the same E-cigarette product. n = 5

compound	mean	min	max	RSD (%)
1,3-butadiene	41	0.7	70	69
isoprene	400	11	630	67
propylene oxide	2.1	0.3	3.3	57
benzene	40	1.7	59	65
glycidol	22	5.6	31	48
propylene glycol	350	330	390	6.3
glycerol	3900	3100	4400	10
nicotine	820	730	890	6.2
TGPM	120	86	130	16

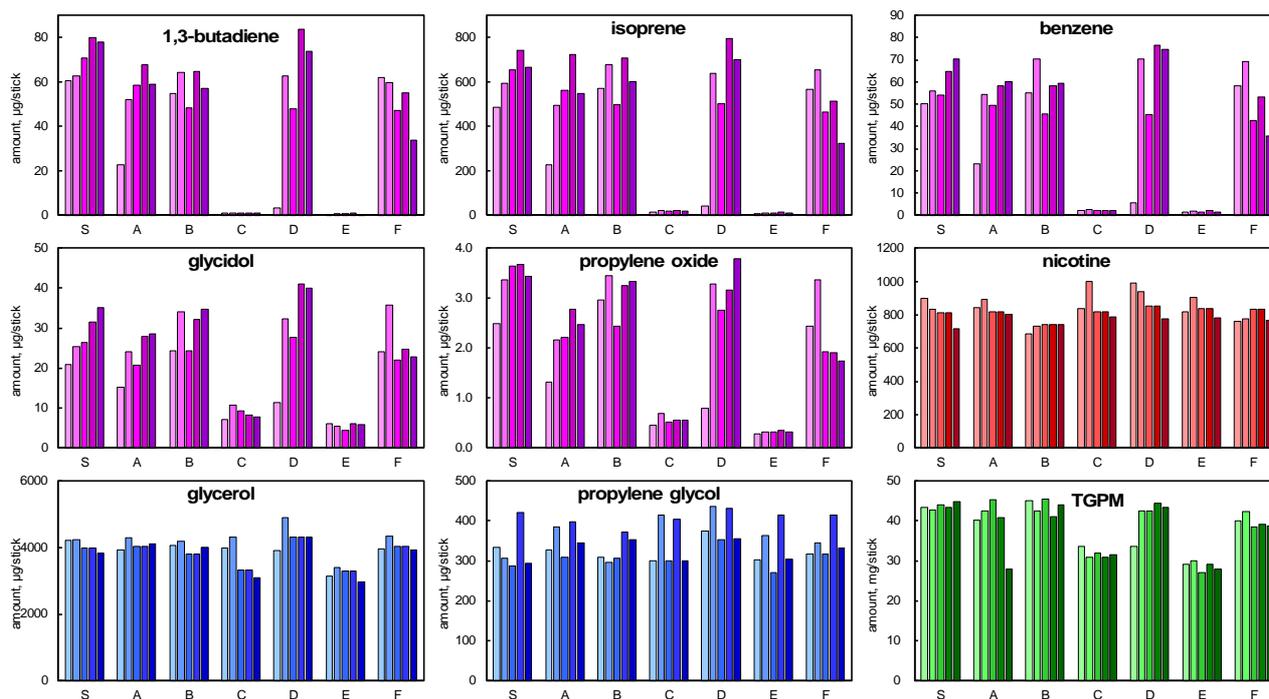


Fig. 4. Amounts of various chemical compounds and TGPM generated from seven products of same E-cigarette.

## C.2. 高電力電子タバコから発生する化学物質

最大消費電力を 220 W まで設定することができる 2 銘柄の高電力型電子タバコ (CAPT'N, SUPER BAT, ともに VAPTIO 社製) の消費電力と化学物質発生量の関係を分析した。実験に使用した 2 銘柄の電子タバコの特徴を Table 3 に示す。

Table 3. Properties of two brands of e-cigarettes according to the manufacturers.

Brand	e-cigarette body		atomizer	
	battery voltage	configurable electric power	resistance	recommended electric power
A	5.0 V	10 - 220W	0.15 Ω	60W - 80W
B	5.0 V	1 - 220 W	0.15 Ω	60W - 80W

### C.2.1 ガス状, 粒子状物質

様々な消費電力における総ガス状及び粒子状物質 (TGPM) の発生量の変化を Fig. 5 に示す。電子タバコはスイッチをオンにしてから 10 秒間稼働する。本実験では, スwitchをオンにしてから 3 秒後に, 主流煙を吸煙時間 3 秒間, 吸煙量 55 mL で 3 パフ捕集した。Fig. 5 の下の図はスイッチをオンにしてから 10 秒間連続して発生した総量を, 電子タバコ本体の重量変化により算出した値である。200W の時は 3 パフで約 1 mL の TGPM を発生したことになる。

総ガス状, 粒子状物質 TGPM は電力の上昇に伴い増加したが, 75W までは粒子状物質が大半を占めた。75W を超えると粒子状物質はほとんど変化せず, ガス状物質が増加した。最終的に 200W の時, ガス状物質は TGPM の約 30% を占めた。

電子タバコから発生するエアロゾルの粒径分布を求めるために, 8 段アンダーセンサンプラーを用いて, 分級捕集を行った<sup>6</sup>。なお, 電子タバコは KangerTech を用いて, 75 W で 10 秒間×3 回発生させた。エアロゾル粒子は, Fig. 6 に示すように, 粒子径 0.65 ~ 1.1 μm が最大になる分布を示した。また, 全粒子の 97% 以上は 2.1 μm 以下の微小粒子であった。なお, 燃焼式の紙巻タバコから発生する煙も同様の粒径分布を示した。一般に, 燃焼により一旦発生したガス状物質が凝集して, 2.1 μm 以下の二次粒子を形成する。電子タバコの場合は, 燃焼ではなく加熱により E-リキッドが気化し, 直ちに凝集して, 2.1 μm 以下の二次粒子を形成することが推測される。

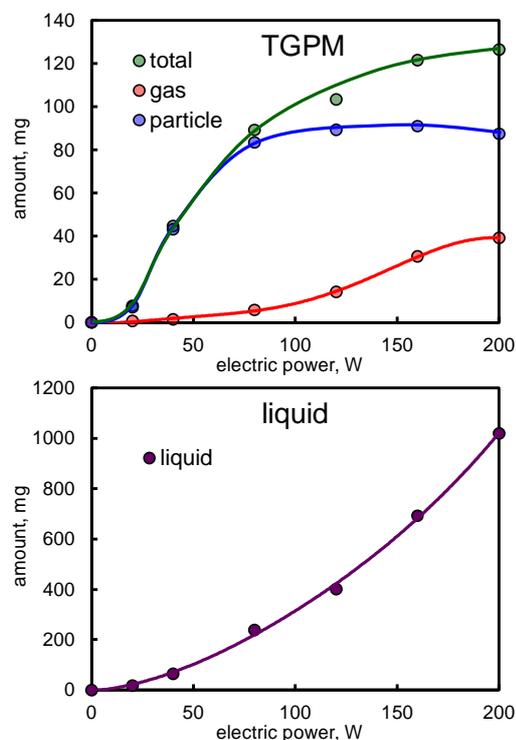


Fig. 5. Changes in the amount of total gaseous and particulate matter generated from an e-cigarette (brand A) with electric power. Puff volume, number, and duration are 55 mL, 3 times, and 3 s, respectively

紙巻タバコや非燃焼式タバコから発生する 2.1 μm 以下の微小粒子は, いわゆる PM2.5 であり, 喫煙者の肺胞まで達しやすく, 容易に体内に吸収されることから, 健康影響が懸念される。

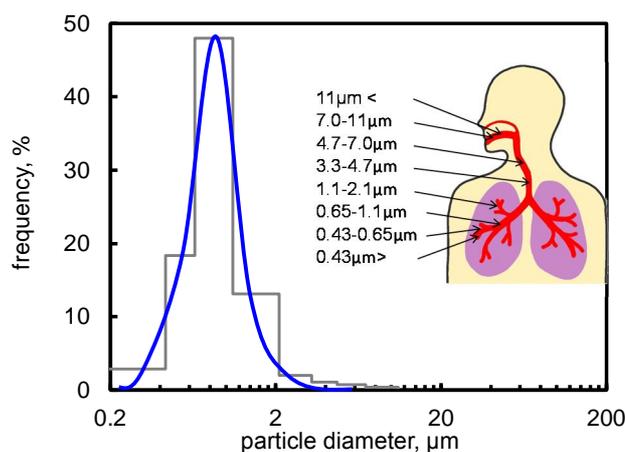
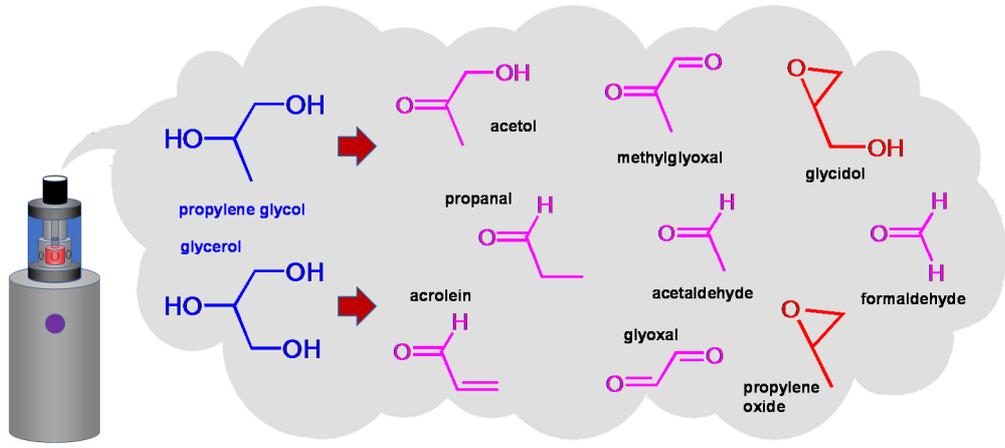


Fig. 6. Size distribution of e-cigarette aerosol.

### C.2.2 電子タバコから発生する熱分解物質

前述したように電子タバコとは, プロピレングリコールやグリセロールから構成される E-リキッドを電的に加熱し, 発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。プロピレングリコール (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) やグリセロ



E-cigarette

Fig. 7. Generation of oxides and carbonyls from propylene glycol and glycerol.

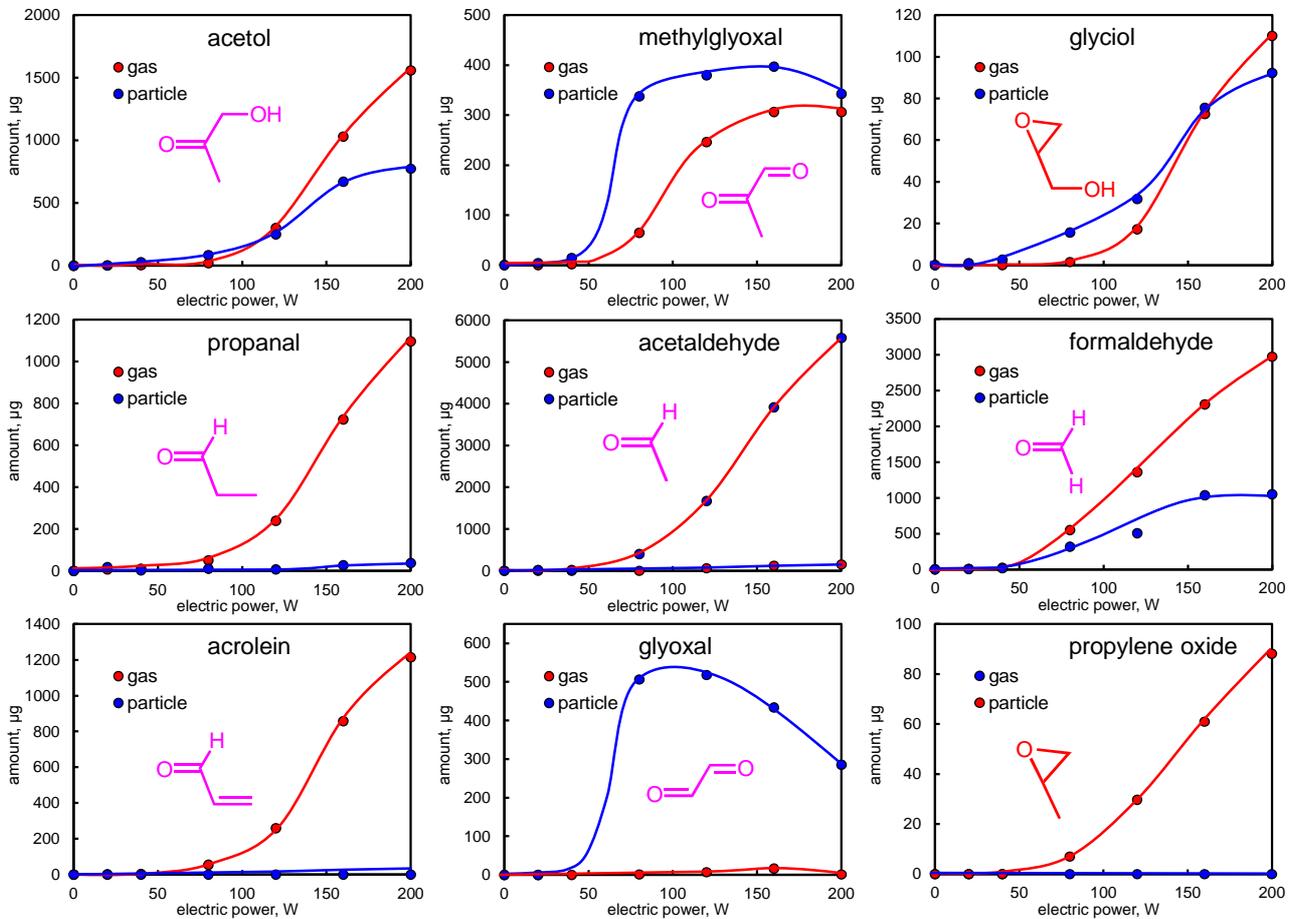


Fig. 8. Changes in the amount of chemicals generated from an e-cigarette with electric power. Puff volume, number, and duration are 55 mL, 3 times, and 60 s, respectively.

ール (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) から構成される E-リキッドを電氣的に加熱し、エアロゾルを発生させる。従って、炭素数が 3 以下の熱分解物が発生する可能性がある (Fig. 7)。

Fig. 8 に電子タバコから発生した炭素数 3 以下の熱分解物質に関して、電力と発生量の関係を示す。測定した全電力において、アセトアルデヒド、アクrolein、プロパナール、プロピレンオキサイドはガス状態で存在し、グリオキサールは粒子状態で存在した。一方、アセトール、メチルグリオキサール、グリシドールなど比較的沸点の高い物質は粒子、ガス、両方で存在した。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態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<sup>7</sup>。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。

### C.2.3 その他の熱分解物質及びニコチンの発生

プロピレングリコール、グリセロールの熱分解物として炭素数が3以下の物質が報告されている<sup>8</sup>が、高電力型の電子タバコからは炭素数が4以上の、1,3-ブタジエン ( $C_4H_6$ )、イソプレン ( $C_5H_8$ )、ジアセチル ( $C_4H_6O_2$ ) が多く発生した。これらの物質における電力と発生量の関係を Fig. 9 に示す。

1,3-ブタジエンとイソプレンは紙巻タバコから高濃度で発生する物質で、従来の電子タバコからはほとんど検出されていない。1,3-ブタジエン (IARC group 2A) とイソプレン (IARC group 2B) は、発ガン性物質であるが 200W の時、それぞれ 310  $\mu\text{g}/3\text{puff}$ 、180  $\mu\text{g}/3\text{puff}$  発生した。電子タバコの加熱部 (アトマイザー) にゴム製品が使用されていることから、1,3-ブタジエンとイソプレンは共にゴムの熱分解により発生することが示唆される。一方、ジアセチルは香料として用いられている物質であるので、E-リキッドに添加されていたものが加熱により発生したと思われる。

本研究では、海外で販売されているニコチン入りの E-リキッドを使用した。Fig. 10 に電力とニコチン発生量の関係を示す。他の化学物質と同様に、ニコチン発生量は電力の上昇に伴い増加するが、120 W を超えるとガス状のニコチン量の比率が高くなった。200 W の時は 15% がガス状であった。

### C.3. 各種非燃焼式タバコから発生する化学物質の比較

今回テストした各種非燃焼式タバコから発生する化学物質濃度の比較を Table 4 に示す。

ブルームテック (PT) はタバコ葉を加熱しないので、発生する化学物質濃度は非常に低い。加熱式タバコでは、IQOS のヒートスティックを使用する非正規品 (NOS) が紙巻きタバコに匹敵するくらい、高濃度の化学物質を発生した。

高電力型の電子タバコでは、メーカーは推奨電力を 60~80 W としているが、ユーザーは簡単に 200 W 以上に設定できる。200 W に設定すると、発ガン性物質としてホルムアルデヒドが紙巻きタバコの 380 倍、1,3-ブタジエンが 11 倍、アセトアルデヒドが 19 倍、プロピレノキサイドが 250 倍、グリシドールが 390

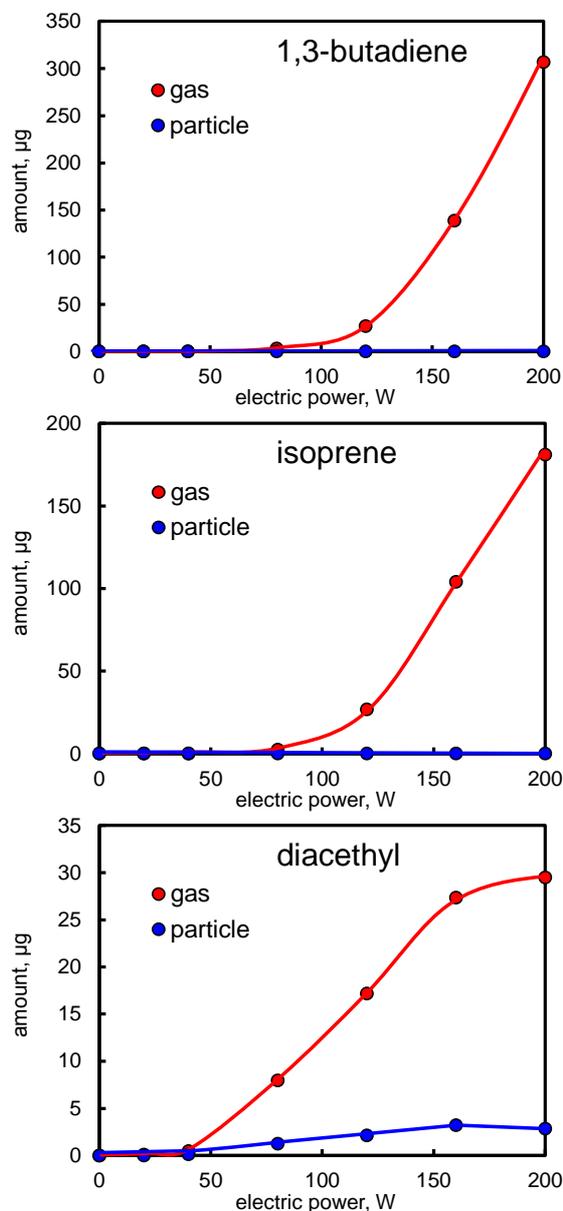


Fig.9. Changes in the amount of 1,3-butadiene, isoprene and diacetyl generated from an e-cigarette with electric power.

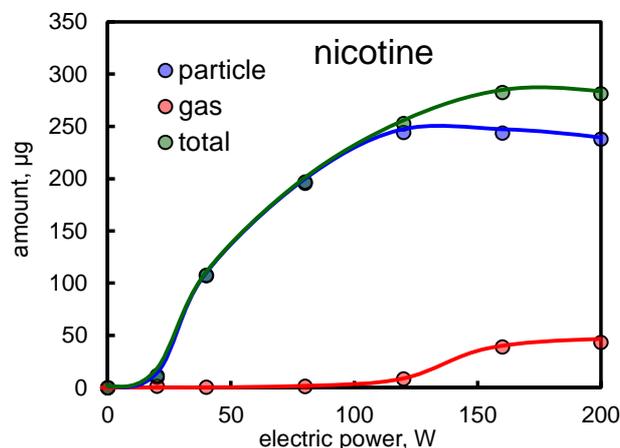


Fig.10. Changes in the amount of nicotine generated from an e-cigarette with electric power.

Table 4. VOCs, oxides, nicotine, and carbonyls in mainstream cigarette smoke from regular and non-regular HTPs, e-cigarettes and tradicional cigarette (CM6) collected with the GF-CX572 cartridge, followed by one-pot elution and HCl regimen, in units of µg/stick or µg/cigarette. TGPM, total gaseous and particulate matter. All data is converted to the equivalent of 12 puff. (µg/12puff)

compound	HTPs				e-cigarette				cigarette
	PT	IQOS	glo	NOS	A (50W)	B(50W)	C (50W)	X (200W)	CM6
propylene oxide	-	0.2	-	3.5	1.8	50	1.3	350.	1.4
glycidol	-	2.7	0.5	36	22	100	15	810	2.1
acetol	-	150	170	480	140	510	100	9300	110
formaldehyde	-	4.8	10	33	34	2600	19	16000	42
acetaldehyde	0.51	190	240	640	48	1400	3.7	23000	1200
acetone	1.5	36	26	320	18	230	5.2	5500	510
acrolein	-	7.3	5.5	53	34	670	3.7	4900	100
propanal	1.2	14	15	88	10	280	9.0	4500	120
glyoxal	-	4.5	6.5	7.9	45	750	5.1	1100	26
methylglyoxal	-	7.5	37	15	160	540	120	2600	38
1,3-butadiene	-	0.2	-	68	-	6.8	-	1200	110
isoprene	-	1.7	-	670	-	4.2	-	720	980
benzene	-	0.7	0.1	65	0.4	1.6	0.3	110	100
toluene	0.3	1.7	0.3	120	0.6	1.4	0.6	24	180
2,5-dimethylfuran	-	1.2	0.2	47	0.7	0.7	0.1	2.5	87
furfural	-	26	100	77	9.0	7.0	2.5	450	180
diacetyl	-	43	48	100	3.3	43	2.6	130	270
crotonaldehyde	-	7.5	18	31	2.5	5.1	4.4	16	51
2-butanone	-	9.9	15	100	160	540	24	6000	170
butanal	-	19	28	60	0.3	4.6	0.6	117	80
<i>i</i> -varelaldehyde	-	9.5	12	41	14	39	0.3	300	61
propylene glycol	6500	320	850	360	130000	100000	85000	83000	11
glycerol	3200	4000	5000	4700	300000	240000	200000	250000	59
menthol	0.4	0.41	6.8	3.7	2400	2100	1400	3700	-
necotine	270	1200	570	933	1800	1500	810	1100	2600
aerazol ( mg )	18	39	29	57	430	340	280	500	30

compounds	IARC	Heated Tobacco Products				e-cigarettes				cigarette
	group	PT	IQOS	glo	NOS	A	B	C	X	CM6
formaldehyde	1	-	4.8	10	33	34	2600	19	16000	42
benzene	1	-	0.7	0.1	65	0.4	1.6	0.3	110	100
1,3-butadiene	2A	-	0.2	-	68	-	6.8	-	1200	110
glycidol	2A	-	2.7	0.5	36	22	100	15	810	2.1
propylene oxide	2B	-	0.2	-	3.5	1.8	50	1.3	350	1.4
isoprene	2B	-	1.7	-	670	-	4.2	-	720	980
acetaldehyde	2B	0.51	190	240	640	48	1400	3.7	23000	1200
total		0.51	200	250	1500	110	4200	39	42000	2400

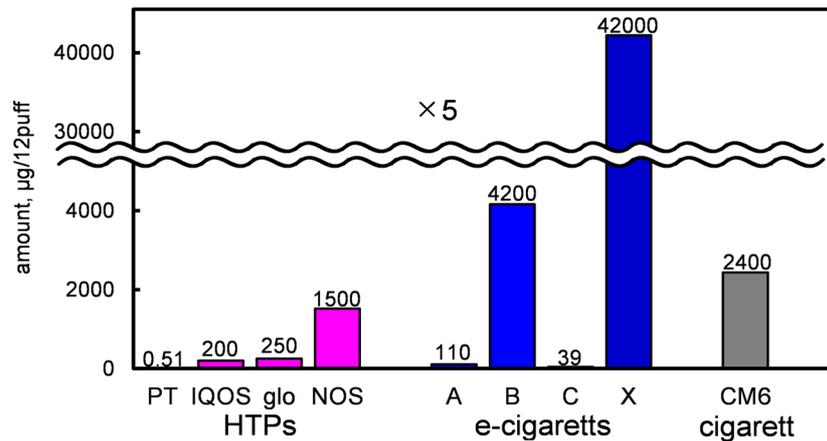


Fig. 11. Comparison of carcinogens generated from HTPs, e-cigarettes and traditional cigarette.

倍と異常な高濃度を示した。

Table 4 の化学物質の中で、発がん性のある物質を選択して Fig. 11 に表示，図示した。

全体として加熱式タバコから発生する発がん性物質の量は少ない。一方，電子タバコから発生する発がん性物質量は，製品間の差が大きだけでなく，消費電力によっても大きく変動する。特に，高電力（200 W）時には，極度に高濃度になるので注意が必要である。高電力型の電子タバコは，消費電力を自由に変更できる。今回テストした製品で，メーカーは 60～80W を推奨しているが，何故 200W まで設定可能にしているのか，非常に奇異である。

#### D. まとめ

加熱式タバコから発生する化学物質は，ベンゼンや 1,3-ブタジエンといった発がん性物質が紙巻タバコに比べて少ないが，ニコチンは発生する。また，高電力型の電子タバコは熱分解により，有害なオキシド類や，アルデヒド類を生成する。さらに，大量に発生する 2 μm 以下のエアロゾルは，直接喫煙者の肺胞に吸収されることに留意する必要がある。

今，新型コロナウイルス COVID-19 感染症によるパンデミックが発生し，世界中で大きな問題となっている。もともと，喫煙は心血管系および呼吸器系に害をもたらすが，COVID-19 はさらに増幅させる可能性がある。中国からの情報では，心血管および呼吸器に疾患のある人は，喫煙により COVID-19 の重篤な症状を発症するリスクが高まることが報告されている<sup>9</sup>。また，生涯非喫煙者とくらべて，現在・過去喫煙者の重症化リスク比が 1.66 倍，人工呼吸器装着または死亡のリスク比が 2.96 倍となることが報告されている<sup>9</sup>。さらに，喫煙や電子タバコの使用は，気道の異物を排除する絨毛に影響を与え，免疫機能を低下させ，炎症を誘発させるなどの理由から，これまでもインフルエンザをはじめとする感染症に罹患しやすく重症化することが報告されている<sup>10</sup>。

紙巻タバコの代替として様々な喫煙具が販売されているが，多くは有害である。また，新型コロナウイルス対策には，加熱式タバコや電子タバコを含めた禁煙と受動喫煙対策が必須である。喫煙者は害の少ないタバコを求めるより，喫煙という習慣の是非を考えるべきである。

#### 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. *Chem Res Toxicol*. 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(0):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.
6. 内山茂久, 櫻田尚樹. 電子タバコから発生する化学物質と健康影響. 現代化学. 2020(3):54-57.
7. Odabasi M, Seyfioglu R. Phase partitioning of atmospheric formaldehyde in a suburban atmosphere. *Atmos Environ*. 2005;39(28):5149-5156.
8. Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-Cigarettes. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(2):576-583.
9. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
10. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019;366:l5275.

## F. 本研究に関する研究発表

### 論文発表

Uchiyama, S.; Noguchi, M.; Sato, A.; Ishitsuka, M.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. *Chemical Research in Toxicology* 2020, 33, 576-583.

内山茂久, 櫻田尚樹 電子タバコから発生する化学物質と健康影響 *現代化学* 2020, 3, 54-57.

内山茂久 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 *ファルマシア* 2020, 印刷中.

### 学会発表

Kunugita N.; Uchiyama S.; Bekki K.; Inaba Y. Measurement of Hazardous Chemicals in the Mainstream Aerosol of Heated Tobacco Products. The 18th International Conference of the Pacific Basin Consortium for Environment and Health-Assessing and Mitigating Environmental Exposures in Early Life. 16-19 September 2019, Kyoto, Japan.

野口真由美; 内山茂久; 菱木麻祐; 石塚美帆; 佐藤綾菜; 櫻田尚樹; 稲葉洋平; 牛山明 屋内, 屋外, 個人曝露における有害化学物質濃度の季節変動調査 2019年室内環境学会学術大会, 2019年12月, 沖縄

佐藤綾菜; 内山茂久; 野口真由美; 石塚美帆; 櫻田尚樹; 稲葉洋平; 牛山明 正規品, 非正規品の加熱式タバコから発生する化学物質の分析 2019年室内環境学会学術大会, 2019年12月, 沖縄

石塚美帆; 内山茂久; 佐藤綾菜; 野口真由美; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 電子タバコから発生する熱分解物質の分析, 2019年12月, 沖縄

野口真由美; 内山茂久; 菱木麻祐; 石塚美帆; 佐藤綾菜; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 居住環境に存在する二酸化窒素とアンモニアの挙動と季節的変動 第78回日本公衆衛生学会, 2019年10月, 高知市

佐藤綾菜; 内山茂久; 石塚美帆; 野口真由美; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析結果 第78回日本公衆衛生学会, 2019年10月, 高知市

石塚美帆; 内山茂久; 佐藤綾菜; 野口真由美; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析法の開発 第78回日本公衆衛生学会, 2019年10月, 高知市

佐藤綾菜; 内山茂久; 石塚美帆; 野口真由美; 稲葉洋

平; 櫻田尚樹; 牛山明 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析結果 第68回日本分析化学会, 2019年9月, 千葉市

野口真由美; 内山茂久; 石塚美帆; 佐藤綾菜; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 居住環境に存在する二酸化窒素とアンモニアの挙動と季節的変動 第68回日本分析化学会, 2019年9月, 千葉市

石塚美帆; 内山茂久; 佐藤綾菜; 野口真由美; 稲葉洋平; 櫻田尚樹; 牛山明 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析法の開発 第68回日本分析化学会, 2019年9月, 千葉市

令和元年度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多環芳香族炭化水素類の分析

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プレート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ると喫煙した場合、IQOS と同じ主流煙の組成・発生量であるか検証されていない。そこで昨年度は、IQOS の専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）を用いて喫煙し連続喫煙が可能な IQOS 互換機の分析を行った。今年度は、燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素類（PAHs）を分析し、比較することを目的とした。

たばこ主流煙中の PAHs 合算量は 104 ng/cig. (IQOS) で互換機が 50.1-5012 ng/cig. (互換機) となり、IQOS に対して互換機の値は 0.5-48.2 倍となった。よって、主流煙中 PAH 合算量が IQOS と差のある互換機が確認された。この差のある互換機は、昨年度、一酸化炭素とフェノール類が高値である互換機であった。この互換機は、加熱温度が高く設定可能な装置であると共に、製品間のばらつきも大きいことが分かった。今回、IQOS 互換機の分析結果から、正規品との同じ曝露状況になるかは分析を実施しないと証明することは難しいことが確認された。

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。最近では加熱式たばこの加熱装置の値段が 5000 円以下で販売されている場合も出てきたが、10000 円程度の価格で販売されている時期もあった。ここ数年、IQOS の互換機が低価格で販売されるようになった。この装置は、たばこ会社の推奨ではない。昨年度、IQOS の専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）を用いて喫煙し連続喫煙が可能な IQOS 互換機の分析を行った (1)。昨年度の目的は、IQOS 互換機の喫煙者は IQOS と互換機の主流煙はほぼ同じ成

分であると考えていると予想された。しかしながら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たためである。また、加熱式たばこの主流煙喫煙法は定まっていないため、昨年度は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、人の喫煙行動に近いとカナダ保健省が提唱する Health Canada Intense (HCI) 法によって実施した(2, 3)。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)、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) が 47.3 ng/cig. (IQOS) と 27.4-62.3 ng/cig. (互換機) であった。昨年度の分析結果から、IQOS 互換機の1製品が、CO とフェノール類の含有量が高くなることが分かった。そこで今年度は、燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素類 (PAHs) 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。

### 2. 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 IQOS 1 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。

#### PAHs の分析

試薬; PAH 標準溶液 は 20 種混合溶液を調整し (Acenaphthene, Acenaphthylene, Anthracene, Benz[a]anthracene, Benzo[b]fluoranthene, Benzo[j]fluoranthene, Benzo[k]fluoranthene, Benzo[g,h,i]perylene, Benzo[c]phenanthrene, Benzo[a]pyrene, Benzo[e]pyrene, Chrysene, Dibenz[a,h]anthracene, Fluoranthene, Fluorene, Indeno[1,2,3-cd]pyrene, 3-Methylcholanthrene, Naphthalene, Phenanthrene, Pyrene)、AccuStandaed 社から購入した。次に、PAH-重水素体溶液は、7 種混合を調整 (Acenaphthylene- $d_8$ , Benzo[a]pyrene- $d_{12}$ , Benzo[g,h,i]perylene- $d_{12}$ , Fluoranthene- $d_{10}$ , Naphthalene- $d_8$ , Phenanthrene- $d_{10}$ , Pyrene- $d_{10}$ ) し、Cambridge Isotope Laboratories 社から購入した。トルエン 300 (残留農薬・PCB 試験用)、ヘキサン (残留農薬・PCB 試験用)、ジメチルスルホキシド (ダイオキシン類分析用) とジクロロメタン (残留農薬・PCB 試験用) は、富士フィルム和光純薬株式会社から購入した。

#### 主流煙 PAHs の前処理及び測定

粒子成分の処理は、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、PAH-重水素体混合溶液 (PAH-*d* 溶液) (200 ng/mL) 75  $\mu$ L を添加後、ヘキサン 15 mL を加え、170 rpm で 90 分間振とう抽出を行った。次に抽出液 10 mL を窒素気流下で溶媒を留去し、Sep-Pak に添加した。ヘキサン 5 mL とジクロロメタン/ヘキサン (1/9) で溶出し、窒素気流下で溶媒を留去した後、トルエン 500  $\mu$ L を添加し、再度窒素気流下で溶媒を留去し、トルエンで 500  $\mu$ L に希釈した。

ガス成分は自動喫煙装置にジメチルスルホキシド 30 mL を入れたインピンジャーを設置し捕集した。捕集後ジメチルスルホキシドと MilliQ30 mL を 100 mL 共栓付三角フラスコに入れ、このうち 40 mL を 200 mL 蓋付三角フラスコに移した。そこにヘキサン 50 mL を加え、170 rpm で 30 分間振とう抽出を行い、上清を 300 mL ナス型フラスコに取り出し、この動作もう一度行った。上清をエバポレーターで濃縮後、ヘキサンを加え窒素気流下で溶媒を留去した後、トルエン 500  $\mu$ L を添加し、再度窒素気流下で溶媒を留去した。留去後、1 mL メスフラスコに移し、PAH-*d* 溶液 (200 ng/mL) 100  $\mu$ L を添加し、トルエンで希釈した。

双方のサンプルをガスクロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (GC/MS/MS、島津製作所社製) で分析した。分析条件を Table 1、質量数を Table 2 に示した。

## C. 結果及び考察

### 1. 主流煙 PAHs

本研究では PAHs のナフタレンからベンゾ[ghi]ペリレンまでの 23 成分の分析を行った。たばこ主流煙中の PAHs 合算量は 104 ng/cig. (IQOS) で交換機が 50.1-5012 ng/cig. (交換機) となり、IQOS に対して交換機の値は 0.5-48.2 倍となった (Fig. 1)。よって、主流煙中 PAH 合算量が IQOS と差のある交換機が確認された。また、ベンゾ[a]ピレンは 0.53 ng/cig. (IQOS) と 0.25-4.30 ng/cig. (交換機) となり、IQOS に対して交換機の値は 0.5-8.1 倍と

なった (Table 3)。最も高い分析結果であった成分は、1-メチルナフタレンであった。PAHs 量は交換機 B の値が 5012 ng/cig. で IQOS に対して 48.2 倍と高値であるものの、交換機 B 以外の交換機の PAHs 最高値は 150 ng/cig. で、IQOS に対して 1.4 倍であり、あまり差がないと分かった。さらに、昨年度の主流煙中の一酸化炭素 (CO) 量も、交換機 B の値が 13.9 mg/cig. で IQOS に対して 29.6 倍と高値であるものの、B 以外の交換機の CO 量で最高値なのは 0.55 mg/cig. で、IQOS に対して 1.2 倍であり、あまり差がないと分かった (Fig. 2)。このように交換機 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、交換機 B が 400°C であるため、この加熱温度の違いが PAHs と CO のように燃焼によって発生する有害化学物質に影響を与えたと考えられる。

さらに交換機 B のロット間の PAHs、タール、ニコチンと CO のばらつきは大きいことが分かった (Table 4)。交換機 B を購入した消費者は、IQOS と同様の有害化学物質の曝露量と考えて、購入したと思うが曝露量は、紙巻たばこに匹敵する製品の存在が確認された。

## D. 結論

主流煙の PAHs の発生量が IQOS と数種類の交換機で確認された。この結果から、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加熱装置よっても健康リスクに幅が出てきた。IQOS 喫煙者は、それを念頭において使用することが望まれるが、現在も次々に新しい IQOS 交換機が販売されている状況である。

さらに 2020 年 4 月からは「健康増進法の一部を改正する法律」が施行される。この法律では、加熱式たばこは、飲食可能な喫煙室でも使用することができる。この加熱式たばこの該当製品が、純正品と交換機なのか？それとも純正品だけなのか？課題として残った。

## 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

Oba S, Inaba Y, Shibuya T, Oshima J, Seyama K, Kobayashi T, Kunugita N, Ino T. Changes in oxidative stress levels during two weeks of smoking cessation treatment and their association with nutritional characteristics in Japanese smokers. *Exp Ther Med*. 2019;17:2757-2764.

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. *Chem Res Toxicol*.2020;33:576-583.

稲葉洋平. 加熱式たばこの調査研究からわかってきた課題 ビルと環境 2019;165:38-43.

稲葉洋平. たばこの煙の健康影響と受動喫煙のエビデンス 公衆衛生情報 2020;49:8-9.

稲葉洋平 監修 「身近な“?”の科学 加熱式タバコ」雑誌 *Newton*. 2019.12.114-115.

### 2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS 互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析. 第 28 回環境化学討論会. 2019.6.12-14 ; 埼玉. 同プログラム集. P-059.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこから発生する有害化学物質の分析. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2019.8.31-9.1 ; 京都. 同講演要旨集. p.286.

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ及び紙巻たばこの主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析. 日本分析化学会第 68 年会. 2019.9.11-13 ; 千葉. 同講演プログラム集. p.31.

佐藤綾菜, 内山茂久, 石塚美帆, 野口真由美, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明. 電子タバコから発生

するカルボニル化合物，オキシド類の分析 日本分析化学会第 68 年会．2019.9.11-13；千葉．同講演プログラム集．p.491.

石塚美帆，内山茂久，佐藤綾菜，野口真由美，稲葉洋平，樺田尚樹，牛山明．電子タバコに含まれるプロピレングリコール，グリセロールの熱分解物の分析 日本分析化学会第 68 年会．2019.9.11-13；千葉．同講演プログラム集．p.492.

稲葉洋平，内山茂久，樺田尚樹，牛山明．加熱式タバコ互換機および互換スティックを使用によって発生する化学物質の分析．第 78 回日本公衆衛生学会総会．2019.10.23-25；高知．同抄録集．p.366.

石塚美帆，内山茂久，佐藤綾菜，野口真由美，稲葉洋平，樺田尚樹，牛山明．非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析法の開発．第 78 回日本公衆衛生学会総会；2019.10.23-25；高知．抄録集 p581.

佐藤綾菜，内山茂久，石塚美帆，野口真由美，稲葉洋平，樺田尚樹，牛山明．非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析結果．第 78 回日本公衆衛生学会総会；2019.10.23-25；高知．抄録集 p581.

稲葉洋平．新型タバコの成分分析．シンポジウム 4 新型タバコ時代のタバコ対策の進め方．第 26 回日本行動医学会学術総会；2019.12.6-7;東京.

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，牛山明．加熱式タバコ IQOS 互換性の違いによる有害化学物質発生量の比較．第 56 回全国衛生化学技術協議会年会．2019.12.5-6；広島．同講演集．p.24.

稲葉洋平，緒方裕光，井上博雅，黒澤一，寒川卓哉，町田健太郎，樺田尚樹，水野雄二，尾上あゆみ，大森久光．加熱式タバコ喫煙者と紙巻タバコ

喫煙者のタバコ煙曝露マーカーの比較．第 90 回日本衛生学会学術総会．2020.3.26-28;岩手．同講演集．P185.

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，牛山明．加熱式タバコの加熱温度の違いによる主流煙の化学物質質量の変化．日本薬学会第 140 年会．2020.3.25-28;京都．Web 講演集.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

Table 1. GC/MS/MS分析条件

<b>GC部</b>	島津製作所社製 GC-TQ 8040
カラム	VF-17ms (Agilent Technologies製, 30 m×0.25 mm, 0.25 μm)
注入方法	スプリットレス 2分
注入口温度	280°C
注入量	1 μL
キャリアーガス	ヘリウム
キャリアーガス流量	0.86 mL/分
カラムオープン温度	80°C (2分) — 10°C/分 — 260°C (0分) — 3°C/分 — 315°C (20分)
<b>MS/MS部</b>	島津製作所社製 GCMS-TQ8040
トランスファーライン	280°C
イオン源	EI
イオン源温度	230°C
測定モード	MRM

Table 2 GC/MS/MS の MRM 条件

化合物名	開始時間 (分)	終了時間 (分)	Ch1 m/z	Ch1 CE	Ch2 m/z	Ch2 CE
Naphthalene-d <sub>8</sub>	8.42	9.54	136.10>134.10	15	136.10>108.10	18
Naphthalene	8.42	9.54	128.10>102.10	18	128.10>78.10	24
2-methyl-Naphthalene / 1-methyl-Naphthalene	9.54	11.94	141.10>115.10	18	142.10>115.10	27
Acenaphthylene-d <sub>8</sub>	11.94	14.18	160.10>158.10	21	160.10>132.20	27
Acenaphthylene	11.94	14.18	152.10>150.10	27	152.10>126.10	24
Acenaphthene	11.94	14.18	154.10>152.10	27	153.10>151.20	27
Fluorene	14.18	16.23	165.10>163.10	30	165.10>115.10	27
Phenanthrene-d <sub>10</sub>	16.23	19.39	188.20>160.20	24	188.20>158.10	30
Phenanthrene	16.23	19.39	178.10>176.20	27	178.10>152.20	24
Anthracene-d <sub>10</sub>	16.23	19.39	188.20>158.10	30	188.20>160.10	30
Anthracene	16.23	19.39	178.10>176.10	27	178.10>152.10	27
Fluoranthene-d <sub>10</sub>	19.39	21.47	212.20>210.00	27	212.20>208.10	36
Fluoranthene	19.39	21.47	202.10>200.00	30	202.10>176.10	30
Pyrene-d <sub>10</sub>	21.47	22.56	212.20>208.30	36	212.20>210.10	33
Pyrene	21.47	22.56	202.10>200.10	33	200.10>150.00	27
7H-Benzo[c]fluorene	22.56	24.5	215.10>213.10	27	215.10>189.10	24
Benzo[c]phenanthrene	24.5	26	228.10>226.00	33	227.10>224.40	45
Benz[a]anthracene	26	28	228.10>226.00	36	226.10>224.10	39
Chrysene-d <sub>12</sub>	26	28	240.20>236.10	39	236.20>231.90	42
Chrysene	26	28	228.10>226.00	36	226.10>224.10	33
Benzo[e]acephenanthrylene	28	32.75	252.10>250.00	36	264.20>260.00	42
Benzo[k]fluoranthene-d <sub>12</sub>	28	32.75	264.20>259.90	45	252.10>250.10	36
7,12-dimethyl-Benz[a]anthracene	28	32.75	241.10>239.20	30	256.20>239.10	39
Benzo[k]fluoranthene	28	32.75	252.10>250.00	33	250.10>248.00	30
Benzo[j]fluoranthene	28	32.75	252.10>249.90	42	250.10>248.00	39
Benzo[e]acephenanthrylene	32.75	33.75	252.10>250.00	36	264.20>260.00	42
Benzo[k]fluoranthene-d <sub>12</sub>	32.75	33.75	264.20>259.90	45	252.10>250.10	36
7,12-dimethyl-Benz[a]anthracene	32.75	33.75	241.10>239.20	30	256.20>239.10	39
Benzo[k]fluoranthene	32.75	33.75	252.10>250.00	33	250.10>248.00	30
Benzo[j]fluoranthene	32.75	33.75	252.10>249.90	42	250.10>248.00	39
Benzo[e]pyrene	33.75	34.75	252.10>249.90	42	250.10>247.90	39
Benzo[a]pyrene-d <sub>12</sub>	33.75	34.75	264.20>260.00	39	263.20>259.10	33
Benzo[a]pyrene	33.75	34.75	252.10>249.90	36	250.10>247.90	36
3-Methylcholanthrene	34.75	38.68	268.20>253.10	15	253.10>250.00	42
Di-benz[a,h]anthracene-d <sub>14</sub>	38.68	42.62	292.20>287.90	36	293.20>289.30	39
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	38.68	42.62	276.10>274.00	45	278.10>276.00	45
Di-benz[a,h]anthracene	38.68	42.62	278.10>275.90	45	276.10>274.00	45
Benzo[g,h,i]perylene-d <sub>12</sub>	42.62	45	288.20>284.10	42	288.20>286.00	27
Benzo[ghi]perylene	42.62	45	276.10>273.90	45	274.10>271.90	36

Table 3 IQOS 互換機的主流煙中 PAHs 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	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Naphthalene	ng/cig.	6.86 ± 0.65	3.69 ± 0.66	1,599 ± 1,669	6.00 ± 1.52	4.11 ± 1.83	8.78 ± 5.17	8.61 ± 1.88	10.4 ± 6.23	5.50 ± 0.40									
2-methyl-Naphthalene	ng/cig.	8.71 ± 0.90	4.49 ± 0.88	1,490 ± 1,430	7.36 ± 2.54	4.68 ± 3.16	10.4 ± 7.58	10.73 ± 3.57	7.98 ± 1.56	4.32 ± 0.52									
1-methyl-Naphthalene	ng/cig.	63.1 ± 3.84	37.1 ± 5.61	1,403 ± 1,303	47.3 ± 16.2	24.2 ± 14.8	45.8 ± 7.47	99.8 ± 12.5	95.4 ± 15.4	44.0 ± 3.64									
Acenaphthylene	ng/cig.	1.28 ± 0.13	1.00 ± 0.10	150 ± 183	0.95 ± 0.20	0.59 ± 0.23	2.00 ± 1.37	2.84 ± 0.54	2.51 ± 0.23	1.13 ± 0.09									
Acenaphthene	ng/cig.	0.19 ± 0.04	0.19 ± 0.06	47.3 ± 37.6	n.d.	n.d.	0.36 ± 0.32	0.30 ± 0.10	n.d.	0.18 ± 0.03									
Fluorene	ng/cig.	2.67 ± 0.20	1.97 ± 0.30	86.9 ± 89.5	1.95 ± 0.30	1.65 ± 0.29	2.87 ± 1.00	3.51 ± 0.51	3.26 ± 0.48	2.15 ± 0.03									
Phenanthrene	ng/cig.	6.57 ± 0.24	6.96 ± 0.90	96.7 ± 108	6.59 ± 0.63	5.92 ± 0.3	7.44 ± 0.69	7.84 ± 0.28	8.14 ± 0.80	7.95 ± 0.48									
Anthracene	ng/cig.	0.46 ± 0.03	0.34 ± 0.05	29.7 ± 31.1	0.39 ± 0.16	0.29 ± 0.12	0.50 ± 0.13	0.78 ± 0.11	0.87 ± 0.20	0.49 ± 0.07									
Fluoranthene	ng/cig.	3.82 ± 0.21	4.21 ± 0.45	26.8 ± 22.7	3.40 ± 0.65	2.53 ± 0.31	3.85 ± 0.28	4.42 ± 0.50	5.13 ± 0.32	5.48 ± 0.30									
Pyrene	ng/cig.	4.52 ± 0.19	5.26 ± 0.49	23.4 ± 17.3	4.51 ± 0.84	3.03 ± 0.40	4.27 ± 0.30	4.96 ± 0.48	5.97 ± 0.33	6.36 ± 0.47									
7H-Benzo[ <i>c</i> ]fluorene	ng/cig.	0.17 ± 0.02	0.14 ± 0.03	12.5 ± 10.3	0.47 ± 0.06	0.09 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.16 ± 0.02	0.19 ± 0.03	0.16 ± 0.04									
Benzo[ <i>c</i> ]phenanthrene	ng/cig.	0.38 ± 0.03	0.35 ± 0.03	3.28 ± 2.66	0.29 ± 0.06	0.19 ± 0.05	0.32 ± 0.02	0.40 ± 0.08	0.49 ± 0.05	0.35 ± 0.02									
Benzo[ <i>a,h</i> ]anthracene	ng/cig.	1.19 ± 0.14	1.01 ± 0.07	9.49 ± 7.78	0.91 ± 0.20	0.60 ± 0.22	0.93 ± 0.06	1.43 ± 0.35	1.62 ± 0.31	0.89 ± 0.07									
Chrysene	ng/cig.	1.70 ± 0.14	1.43 ± 0.10	14.6 ± 12.1	1.31 ± 0.27	0.93 ± 0.29	1.29 ± 0.05	2.03 ± 0.52	2.29 ± 0.39	1.24 ± 0.09									
Benzo[ <i>b</i> ]acephenanthrylene	ng/cig.	0.58 ± 0.04	0.53 ± 0.04	4.35 ± 3.29	0.49 ± 0.16	0.30 ± 0.12	0.42 ± 0.03	0.68 ± 0.20	0.78 ± 0.18	0.37 ± 0.03									
Benzo[ <i>k</i> ]fluoranthene	ng/cig.	0.32 ± 0.04	0.33 ± 0.02	1.47 ± 0.94	0.27 ± 0.08	0.20 ± 0.07	0.25 ± 0.03	0.35 ± 0.10	0.44 ± 0.09	0.24 ± 0.02									
Benzo[ <i>j</i> ]fluoranthene	ng/cig.	0.40 ± 0.05	0.37 ± 0.03	2.32 ± 1.79	0.35 ± 0.10	0.21 ± 0.09	0.31 ± 0.03	0.41 ± 0.08	0.56 ± 0.12	0.27 ± 0.02									
Benzo[ <i>e</i> ]pyrene	ng/cig.	0.36 ± 0.04	0.34 ± 0.06	2.63 ± 1.95	0.32 ± 0.09	0.19 ± 0.07	0.26 ± 0.04	0.42 ± 0.13	0.50 ± 0.14	0.22 ± 0.02									
Benzo[ <i>a</i> ]pyrene	ng/cig.	0.53 ± 0.04	0.48 ± 0.06	4.30 ± 3.24	0.44 ± 0.14	0.25 ± 0.12	0.35 ± 0.05	0.56 ± 0.16	0.69 ± 0.18	0.30 ± 0.03									
3-Methylcholanthrene	ng/cig.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.									
Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyrene	ng/cig.	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.01	1.80 ± 1.35	0.15 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0.14 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.08 ± 0.01									
Dibenzo[ <i>a,h</i> ]anthracene	ng/cig.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.									
Benzo[ <i>ghi</i> ]perylene	ng/cig.	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.02	1.64 ± 1.28	0.13 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.14 ± 0.07	0.16 ± 0.07	0.07 ± 0.03									

※ Bはn=6で実施。

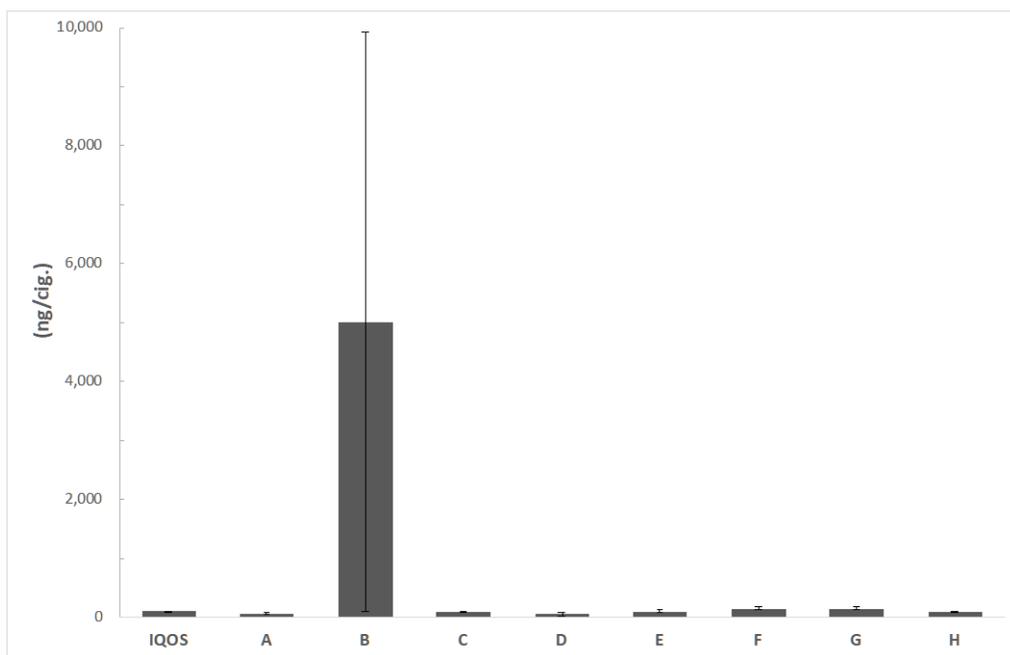


Fig. 1 IQOS 互換機主流煙の PAHs 積算量

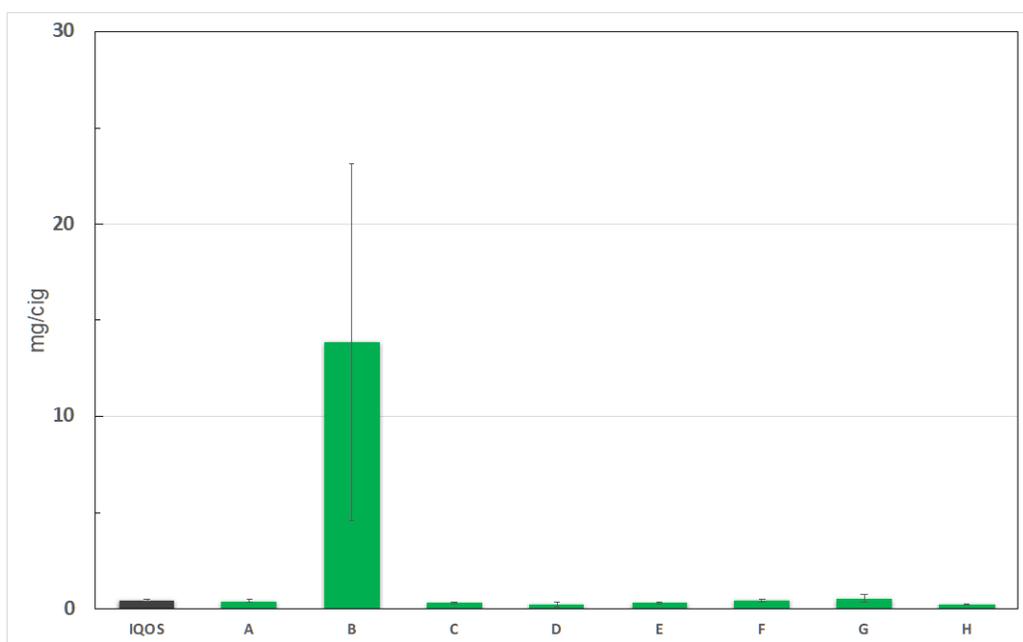


Fig. 2 IQOS 互換機主流煙の一酸化炭素量

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

加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の分析

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

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

#### A. 研究目的

近年、国内で普及する加熱式たばこ等の新型たばこに多くの関心が集まる中、新型たばこの主な特徴として、従来の紙巻たばこに比べ有害成分の大幅な低減化が挙げられる。しかしながら、実際、これらの製品は、市場に出て間もないことから、発がん性等に関する疫学的データは殆どなく、有害性や安全性に関しては未知の問題が多く残されている。

実際に、健康影響との関連性の高い加熱式たばこの主流煙中の成分については、WHO が指定する9つの規制対象成分にも含まれるたばこ特異的二トロソアミン類(TSNAs)やカルボニル化合物などの発がん性物質が、低濃度ながらも含まれており<sup>3,4)</sup>、特に喫煙者は直接曝露される危険性がある。一方で、加熱式たばこからは、紙巻たばこと同程度、あるいはそれを上回る濃度の化合物も検出されている<sup>1)</sup>。こうした加熱式たばこからは、香料

などの添加物や、添加物が加熱されることで発生する成分が比較的高濃度検出される傾向にある<sup>1)</sup>。一般に、フレーバーとして使用される添加物には、安全性が確保された食品添加物が使用されていることが殆どであるものの、米国食品香料製造業者協会 (FEMA) は、この様な食品添加物の中にも、有害性が懸念されるものがある (1037 種類) ことを指摘している<sup>5)</sup>。また中には、糖類の加熱分解成分として食品中などからも検出されるフラン類 (2(5H)-furanone、2-furanmethanol (furfuryl alcohol) etc.) や、ニコチンの熱分解により生成するピリジン類 (ex. 3-ethenylpyridine (3-EP))<sup>2)</sup> が検出されているが、こうした成分に対する安定性の高い捕集法及び分析法は確立されていないため、喫煙者に対する曝露量が明らかとされておらず、より高感度な捕集方法が必要とされている。そこで本研究では、加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類を対象に、フィルターと個体捕集法を組み合わせたガス状及び粒子状成分の同時捕集法を検討することで、より高感度な分析法を確立する。また、本手法により各加熱式たばこから発生する成分の発生量と曝露量を明らかにし、健康影響や室内汚染への影響を調べる上での基礎データを得ることを目的とする。

## B. 研究方法

### B. 1. ガス状成分捕集用カートリッジの作製

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

### B. 2. たばこ主流煙の捕集及び分析

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

### B. 3. 分析に使用したたばこ製品

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

## C. 結果及び考察

### C. 1. 捕集及び分析条件の検討

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

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

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

### C.2. 加熱式たばこの主流煙に含まれるフラン類及びピリジン類の分析

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

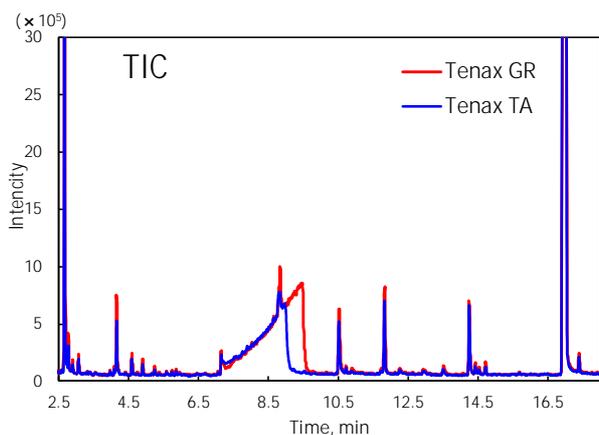


Figure 1 TIC chromatograms of Tenax TA and Tenax GR by GC/MS.

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

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

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

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

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

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

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

#### D. 結論

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

#### E. 参考文献

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

3. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 2017, 39: 201-207.
4. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H, Kunugita N. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chem Res Toxicol* 2018, 31: 585-593.
5. Alert N. Preventing Lung Disease in Workers Who Use or Make Flavorings. NIOSH Publication No. 2004-2110, 2003.

#### F. 研究発表

なし

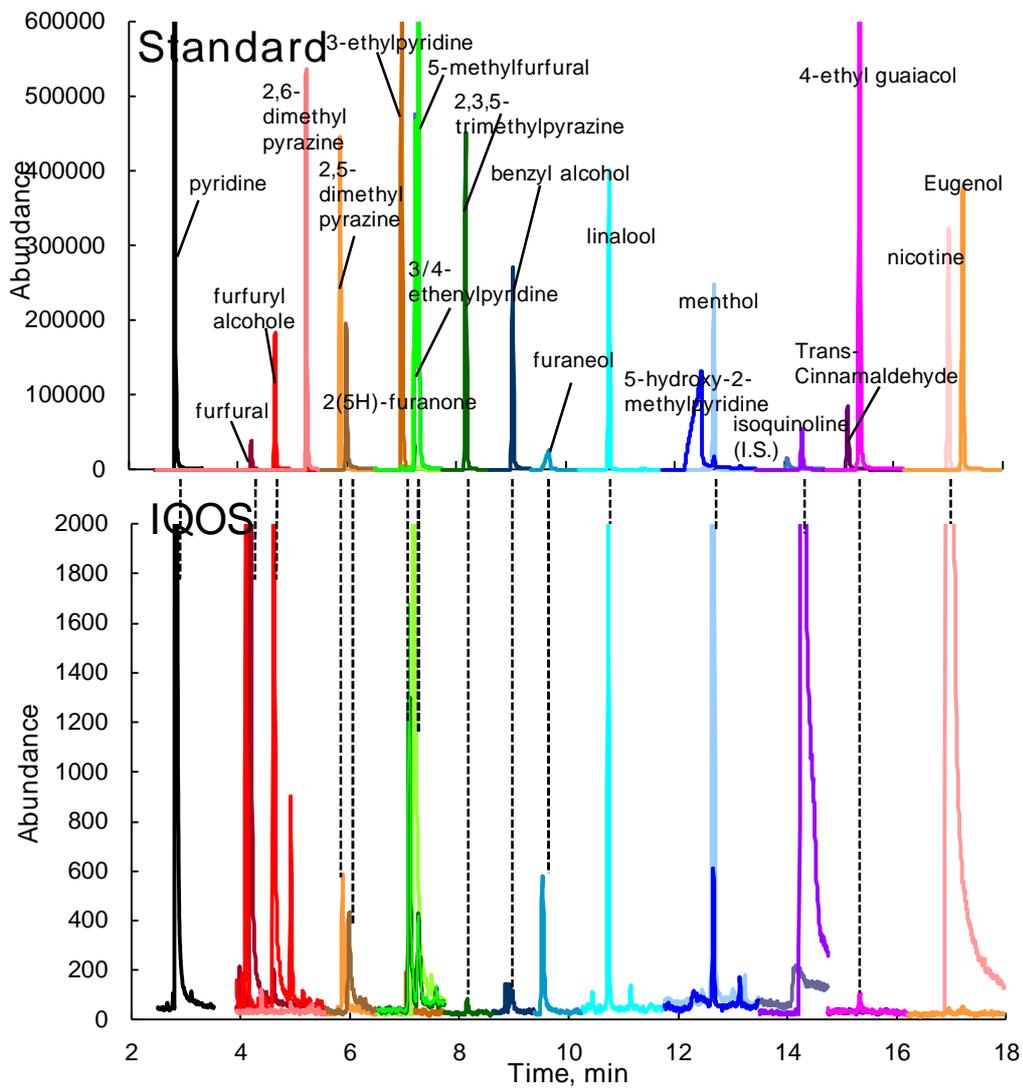


Figure 2 MRM chromatograms of standard and mainstream smoke of IQOS (menthol).

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

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

## 電子たばこ専用リキッドを対象としたビタミン E アセテートの分析

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

研究要旨：近年、国内外では、若者を中心とした電子たばこの需要が急激に上昇している。その一方で、米国を中心に電子たばこによる健康被害の増加が問題とされ、アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が実施した調査から、カンナビジオールやビタミン E アセテート（D- $\alpha$ -トコフェロール）等の添加物が、電子たばこ製品の使用に関連する肺損傷（electronic-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury：EVALI）を引き起こす要因となる可能性が懸念されている。この様な実態を踏まえ、本研究では、様々なフレーバーから成る国内の電子たばこ専用リキッド 60 種類において D- $\alpha$ -トコフェロールの使用実態について調査した。結果として、国内で市販される 60 種類の電子たばこ専用リキッドには、D- $\alpha$ -トコフェロールが含まれておらず、健康影響との関連性は見出されなかった。これまでの既往研究において、国内で販売される電子たばこの主流煙中には、発がん性物質を含む多種類の有害成分が含まれていることから、現在こうしたものによる健康リスクが懸念されている。今後国内では、電子たばこの利用による健康被害の未然防止の上でも、この様な健康リスクを踏まえた電子たばこの規制に向けた対応が必要と考えられる。

### A．研究目的

近年、国内外では、若者を中心とした電子たばこの需要が急激に上昇している。その一方で、米国を中心に電子たばこによる健康被害の増加が問題とされ、アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が実施した調査から、その要因として、電子たばこに含まれる特定の成分との関連性が指摘されている。2019 年 10 月に CDC が実施した調査によると、電子たばこの使用により肺疾患を発症した 867 人の患者（電子たばこ製品の使用に関連する肺損傷：EVALI）のうち、86%の患者が使用する製品中に大麻に由来する成分であるカンナビジオール（CBD）が含まれていたと報告されている<sup>1)</sup>。CBD は、

その薬理効果が期待され、医療用大麻としての利用も国内で増えてきていることから、電子たばこ専用リキッドでは“CBD オイル”といった名称で販売利用されている。しかしながら、吸入により摂取した場合の安全性については未だ明確な科学的根拠が示されていない。また、FDA や州立の公衆衛生研究所では、こうした電子たばこ製品の中で有害性が懸念される成分（ビタミン E アセテート（D- $\alpha$ -トコフェロール）、中鎖脂肪酸、脂質等）について幅広い調査が行われており、その中では D- $\alpha$ -トコフェロールが多くの製品で検出されたことが報告されている。実際に、CDC が行った米国 16 州の EVALI 患者 51 人の気管支肺胞洗浄（BAL）液を分析し、健康な人の BAL 液と比較したとこ

る、EVALI 患者 51 人中 48 人の BAL 液に D- $\alpha$ -トコフェロールが含まれていたと報告がある<sup>2)</sup>。こうしたことから、現在、電子たばこの専用リキッドに含まれるカンナビジオールや D- $\alpha$ -トコフェロール等の添加物が、EVALI の発症因子となる可能性が懸念されている。

このような実態を踏まえ、本研究では、国内で販売される様々なフレーバーの電子たばこ専用リキッドを対象に、D- $\alpha$ -トコフェロールの使用実態について調査することとした。

## B . 研究方法

### B . 1. 実験装置及び試薬

本研究で対象とした D- $\alpha$  トコフェロールは、GC/MS (TQ8040-XEBO , SHIMADZU) を用い、EI 法による SIM モード ( $m/z=165$ ) で分析した。GC/MS の分析条件は以下に示す通りである。カラムの昇温条件:100  $\rightarrow$ (20 /min)  $\rightarrow$ 310 (10 min) 注入口温度:250 、インターフェース温度:280 、キャリアーガス:ヘリウム、流速:1.4mL/min、注入方法:スプリットレス、注入量:2  $\mu$ L。実験に使用した試薬として、D- $\alpha$ -トコフェロールは東京化成工業株式会社製のものを、希釈に使用したメタノールは、富士フィルム和光純薬株式会社製のものを使用した。

### B. 2. サンプルの調整

市販される電子たばこの専用リキッドを購入し、D- $\alpha$ -トコフェロールのスクリーニングに用いた。購入した専用リキッドは、Grovy Vape、Vaporever、ARASHI、HANGBOO のブランドが販売するフレーバー付きのリキッドであり、全 60 種類を購入した。各リキッドから 100  $\mu$ l ずつ分取し、メタノールで 100 倍に希釈したものをサンプルとして分析に用いた。

## C . 結果及び考察

### C . 1 . D- $\alpha$ -トコフェロールの分析

検量線は 0.20-2.0  $\mu$ g/ml の範囲で相関係数 ( $r^2 = 0.9964$ ) の良好な直線性が得られたため、2,4-bromophenetyl alcohol を内部標準物質とする内標準法を定量法として定めた。

上記に示す分析法により、購入した 60 種類の専用リキッドを対象に、D- $\alpha$ -トコフェロールの有無について調べた結果を Table 2 に示す。

結果として、本研究で対象としたいずれのサンプルからも、D- $\alpha$ -トコフェロールは検出されないことを確認した。

本調査結果から、国内で販売される主要な電子たばこ専用リキッドからは、D- $\alpha$ -トコフェロールは検出されなかったものの、国内におけるこれまでの研究報告からは、電子たばこの主流煙中から、発がん性物質であるカルボニル化合物を初め、酸化物や揮発性有機化合物等の有害成分が多数含まれていることが報告されており<sup>3, 4)</sup>、電子たばこにおける主な健康リスク因子としても懸念されている。また、米国における昨今の実態を踏まえると、国ごとに電子たばこの使用方法が異なることや、それに伴う健康影響とその要因が異なる可能性も考えられるため、今後は、たばこ製品の使用方法の違い等も考慮した国ごとの対応策も必要である。

## D . 結論

本調査により、国内で市販される 60 種類の電子たばこ専用リキッドには、D- $\alpha$ -トコフェロールが含まれていないことが確認された。しかしながら、これまでの既往研究において、国内で販売される電子たばこの主流煙中には、発がん性物質を含む多種類の有害成分が含まれており、こうしたものによる健康影響との関連性が懸念されている。今後国内では、このような健康リスクを踏まえた電子たばこの規制に向け

た対応が必要である。

#### E . 参考文献

1 . Moritz ED, Zapata LB, Lekhiachvili A, et al. Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Group; Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Task Force. Update: characteristics of patients in a national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use associated lung injuries. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68: 985–989.

236-240.

2 . Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, Braselton M, Brosius CR, Caron KT, Chambers D, Corstvet J, Cowan E, De Jesús VR, Espinosa P, Fernandez C, Holder C, Kuklennyik Z, Kusovschi JD, Newman C, Reis GB, Rees J, Reese C, Silva L, Seyler T, Song MA, Sosnoff C, Spitzer CR, Tevis D, Wang L, Watson C, Wewers Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020; 382: 697-705.

MD, Xia B, Heitkemper DT, Ghinai I, Layden J, Briss P, King BA, Delaney LJ, Jones CM, Baldwin GT, Patel A, Meaney-Delman D, Rose D, Krishnasamy V, Barr JR, Thomas J, Pirkle JL. Lung Injury Response Laboratory Working

Group. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-3 . Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11: 11192-11200.

4. Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-Cigarettes. *Chem Res Toxicol*. 2020; 33: 576-583.

#### F . 研究発表

なし

Table 1 電子たばこ専用リキッドに含まれる D- $\alpha$ -トコフェロールの分析結果

No.	製品名	フレーバー	D- $\alpha$ -トコフェロール
1	GROVY VAPE	Black Menthol USA Mix	< LOD
2	GROVY VAPE	Blueberry	< LOD
3	GROVY VAPE	Coffee	< LOD
4	GROVY VAPE	Grape	< LOD
5	GROVY VAPE	Grapefruit	< LOD
6	GROVY VAPE	Green Apple	< LOD
7	GROVY VAPE	Ice Mint	< LOD
8	GROVY VAPE	Lemon	< LOD
9	GROVY VAPE	Mango	< LOD
10	GROVY VAPE	Melon	< LOD
11	GROVY VAPE	Menthol	< LOD
12	GROVY VAPE	Muscat Menthol	< LOD
13	GROVY VAPE	Peach	< LOD
14	GROVY VAPE	Red Cola	< LOD
15	GROVY VAPE	Red Energy	< LOD
16	GROVY VAPE	Red Energy Menthol	< LOD
17	GROVY VAPE	Strawberry	< LOD
18	GROVY VAPE	Tobacco	< LOD
19	GROVY VAPE	Vanilla	< LOD
20	GROVY VAPE	Vitamin C	< LOD
21	VAPOREVER	Apple	< LOD
22	VAPOREVER	Cantaloupe	< LOD
23	VAPOREVER	Chocolate	< LOD
24	VAPOREVER	Coffee	< LOD
25	VAPOREVER	Grape	< LOD
26	VAPOREVER	Green USA Mix	< LOD
27	VAPOREVER	i-Mist	< LOD
28	VAPOREVER	Lemon	< LOD
29	VAPOREVER	Mints	< LOD
30	VAPOREVER	Mixed fruit	< LOD
31	VAPOREVER	Mango	< LOD
32	VAPOREVER	Menthol	< LOD

33	VAPOREVER	Peach	< LOD
34	VAPOREVER	Red Cola	< LOD
35	VAPOREVER	Red Energy	< LOD
36	VAPOREVER	Strawvberry	< LOD
37	VAPOREVER	Tiramisu	< LOD
38	VAPOREVER	USA MIX	< LOD
39	ARASHI	Black Coffee	< LOD
40	ARASHI	Blueberry	< LOD
41	ARASHI	Grapefruit	< LOD
42	ARASHI	Green Apple	< LOD
43	ARASHI	Hard Mint	< LOD
44	ARASHI	Ice Cola	< LOD
45	ARASHI	Koyoho Grape	< LOD
46	ARASHI	Lemon Passion fruit	< LOD
47	ARASHI	Mango Smoothie	< LOD
48	ARASHI	Mix Fruits	< LOD
49	ARASHI	Muscat	< LOD
50	ARASHI	Pineapple	< LOD
51	HANGBOO	グ リンアップ° ルメンソール	< LOD
52	HANGBOO	グ リンレモング レーブ° フルーツ	< LOD
53	HANGBOO	コーヒー	< LOD
54	HANGBOO	セブ° スター風味	< LOD
55	HANGBOO	ハイパ° -メンソール	< LOD
56	HANGBOO	パ° ッションフルーツ	< LOD
57	HANGBOO	ブ ルーベ° リー	< LOD
58	HANGBOO	マスカットアイス	< LOD
59	HANGBOO	マルボ° □	< LOD
60	HANGBOO	メンソール	< LOD
61	HANGBOO	ライチ	< LOD
62	HANGBOO	レッド° フルアイス	< LOD

---

LOD=0.16 µg/ml

令和元年度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

加熱式たばこの葉に含有される水銀の分析

研究分担者 杉田 和俊 麻布大学獣医学部

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

近年、加熱式たばこの使用者が増加し、喫煙者において 20%を超えるシェアを占めるようになった。加熱式たばこは、燃焼を伴わないため、一般に有害性は低いと言われているものの、燃焼条件などが定まらないことから、従来の紙巻きたばこの比較ができていない。また、燃焼温度やフィルターなども加熱式たばこの製品により異なり、加熱式たばこ間の比較も難しい。そこで本研究は、紙巻たばこ、葉巻たばこおよび加熱式たばこの葉に含油される有害金属の1つである水銀を測定し、比較することを目的とした。

加熱式たばこの葉に含まれる水銀量は1カートリッジあたり 4.3ng (3.0~6.9ng)であった。紙巻きたばこでは 13.8ng(7.3~27.8ng)、葉巻きたばこでは 5.7ng (2.9~10ng)であり、紙巻たばこと比較すると約 1/3 であり、1カートリッジが1本と換算すると水銀含有量は小さいことが判った。

A. 研究目的

加熱式たばこは、2013年以降に日本国内での販売が開始され、すでに喫煙者において20%を超えるシェアを占めるようになった。しかし、この加熱式たばこは、市場に出て間もないため、評価に長い時間を要する発がん等の健康影響に関する疫学的評価は非常に困難である。

他方、水銀は、日本では水俣病に代表される有機水銀汚染、世界では金鉱山や金属製錬などに伴う無機水銀汚染などが報告されており、未だに代表的な環境汚染物質である。水銀には発がん性は報告されていないものの、メチル水銀では神経毒性が報告されている。水銀蒸気の場合、主に腎臓に蓄積するとともに血液-脳関門を通過し脳内に運ばれる。その結果として胸の痛み、呼吸困難、咳、喀血を続発し、間質系肺炎の引き起こすこともある。たばこ主流煙中水銀は蒸気として吸引するため、上記の影響が考えられる。そこで、喫煙によ

る水銀曝露量を推定することを目的として、たばこ葉に含まれる総水銀量を測定した。

B. 研究方法

1. 使用たばこ銘柄

分析に供したたばこは国内で販売されている紙巻きたばこ(Tobacco)15種類、最近発売された葉巻たばこ(Cigar)5種類および加熱式たばこ(Heated Tobacco)3種類とした。

2. たばこ葉中水銀の濃度測定

水銀の前処理および酸分解

たばこ葉は、一箱若くは一箱の半分を取り出し、フードプロセッサで粉碎し、均質化したものを水銀分析用試料とした。

水銀分析は「水銀分析マニュアル」(環境省2004)に若干変更を加えた方法で行なった。即

ち、試料 0.5g を分解用メスフラスコに入れ、超純水 1mL を添加、更に硝酸(関東化学、電子工業用)-過塩素酸(60%、ナカライテスク株式会社、有害金属測定用) (1:1) 4mL 及び硫酸(富士フィルム和光純薬株式会社、有害金属測定用) 5mL を加え、約 250 に温めたホットプレート上で 1 時間の分解を行った。放冷後、試料を超純水で 45mL に定容し、水銀分析用試料とした。

水銀の測定は、水銀分析用試料 20mL をガラス製測定容器に入れ、硫酸(富士フィルム和光純薬株式会社、有害金属測定用) (1+1)1mL 及び 10% 塩化すず(塩化すず( )二水和物、富士フィルム和光純薬株式会社、有害金属測定用)水溶液 1mL を添加し、発生した Hg 蒸気をセルに導き吸光度を測定した。水銀の測定は Mercury Analyzer HG400 (平沼産業株式会社) を用いた。水銀の定量には水銀標準試薬(Hg 100, 富士フィルム和光純薬株式会社)を適宜希釈して用いた。

## C. 結果及び考察

### 1. たばこ葉中水銀の酸処理条件の検討

「水銀分析マニュアル」は様々な試料形態に対応しているものの、実際のたばこ葉に適用するにあたり、酸分解条件について検討した。即ち、たばこ葉 0.5g に水銀 5ng を添加し、硝酸-過塩素酸(1:1)を 2mL、4mL 及び 6mL と変化させた条件でたばこ葉の分解を行なった。同じ条件で水銀未添加の測定結果を対照として、回収率を算出した。その結果を Table 1 に示す。硝酸-過塩素酸 2mL 及び 4mL で回収率が約 93% と良好な結果が得られた。標準偏差は硝酸-過塩素酸 4mL で少し大きいものの、繰り返し測定での異常値の発生がなく、安定した結果が得られた。また、分解時間 30 分では、未分解の状態が確認された。そこで、「水銀測定マニュアル」の分解条件について、硝酸-過塩素酸(1:1)を 2mL から 4 mL に、分解時間を 30 分から 1 時間に変更し、以後の分析を行うこととした。

### 2. たばこ葉中水銀含有量

国外では紙巻たばこでは、たばこ 1 本当たり 10ng 程度の Hg が含まれていることが報告され(1, 2)Kowalski et al. 2009, Panta et al. 2008)、たばこによる水銀の暴露影響に懸念が持たれている。しかし、日本国内で流通されている紙巻たばこや加熱式たばこに関する水銀の報告は非常に少ない。そこで、たばこ煙による健康影響調査の一環として、まず、各種たばこに含まれる水銀量を測定した。即ち、たばこ一箱から無作為に半数の 10 本を選び、葉を取り出して、フードプロセッサで粉碎するとともに均質化した(一箱の本数が少ない(10 本)ものは一箱分)。粉碎試料から 0.5g を測りとり、上記方法にて前処理を行い、水銀分析を行なった。その結果を Table 2 に示す。Table 2 には水銀濃度と合わせて表示してあるタール量とニコチン量を示した。最近発売された葉巻たばこについてはタールやニコチンについては測定方法が確立されていないことから、表示は義務づけされていない。そのため、表中は「-」で示した。紙巻たばこ 1 本当たりの平均 Hg 含有量は 13.8ng、葉巻たばこ 1 本当たりでは 5.7ng、加熱式たばこ 1 本あたりでは 4.3ng と紙巻たばこが非常に高い含有量であり、葉巻たばこや加熱式たばこの Hg 含有量はこの約 1/3 ~ 1/2 と低い結果になった。たばこ葉重量当たりでは大きな違いは見られなかったものの、たばこ 1 本当たりの葉の量が葉巻たばこや加熱式たばこでは半分以下のため、1 本当たりになると少なくなった。特に加熱式たばこの MEVIUS REGULAR では CARTRIDGE が一箱に 5 つで他の加熱式たばこの 1/4 でありと少ないため、吸い方にもよるが Hg の摂取量が少なくなることが推定される。

## D. 結論

本研究では、日本で市販されている従来の紙巻たばこと近年発売された Little Cigar と呼ばれる葉巻きたばこ、加熱式たばこのたばこ葉に含まれる総水銀量を測定した。その結果、1 本中の水銀含有量は紙巻きたばこ>>葉巻たばこ>加熱式たばこ

であり、加熱式たばこの水銀曝露量は紙巻きたばこに比べると小さいことが判った。

#### E 参考文献

- ( 1 ) 環境省 (2004) 水銀分析マニュアル.
- ( 2 ) KOWALSKI, Radosław and WIERCIŃSKI, Janusz (2009) Mercury content in smoke and tobacco from selected cigarette brands, Ecological Chemistry and Engineerings, Vol.16, No.S2, pp155-162.
- ( 3 ) PANTA, Yogendra M., Qian, Shizhi, Cross, Chad L., Cizdziel, James V. (2008) Mercury content of whole cigarettes, cigars and chewing

tobacco packets using pyrolysis atomic absorption spectrometry with gold amalgamation, Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, Vol.83, No.1, pp7-11.

F . 研究発表  
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

Table 1 たばこ葉中水銀分析のための酸分解条件の検討

	Recovery (ng)		Recovery rate (%)		Remarks
	Average	sd	Average	sd	
硝酸-過塩素酸 2mL	4.67	0.41	93.4	8.3	n=4
硝酸-過塩素酸 4mL	4.67	0.77	93.5	15.3	n=5
硝酸-過塩素酸 6mL	6.74	1.21	134.8	24.2	n=4

Table 2 たばこ葉（紙巻たばこ，葉巻たばこおよび加熱式たばこ）に含まれる水銀含有量

No.	Tobacco	Tar (mg)	Nicotin (mg)	Hg (ng/cig)	CIGARS	Hg (ng/cig)	Heated Tobacco	Hg (ng/cig)
1	KENT1 100's	1	0.1	10.3	CAMEL CIGARS ORIGINAL	6.2	KENT bright tobacco (GLO)	3.1
2	MEVIUS ONE 100's-1	1	0.1	8.7	echo CIGARS	5.7	Marlbore ORIGINAL (IQOS)	3.0
3	xs CASTER	5	0.4	24.0	Forte Lights	2.9	MEVIUS ORIGINAL (PROOM TECH)	6.9
4	CABIN	8	0.6	27.8	Forte ORIGINAL	3.9		
5	COOL Natural	8	0.6	23.4	WAKABA (Brown package)	10.0		
6	LARK MILDS 9	9	0.8	7.9				
7	PARLIAMENT	9	0.7	7.3				
8	MEVIUS ORIGINAL 10	10	0.8	9.3				
9	The Peace	10	1.0	15.4				
10	AMERICAN SPIRIT (Turquoise)	12	1.4	18.3				
11	Marlbro Box	12	1.0	8.5				
12	HOPE	14	1.1	9.4				
13	SEVEN STARS	14	1.2	12.1				
14	echo (Orenge package)	15	1.0	9.9				
15	WAKABA (Green package)	19	1.4	14.5				
	average			13.8		5.7		4.3
	sd			6.6		2.7		2.2
	mode			10.3		5.7		3.1
	min			7.3		2.9		3.0
	max			27.8		10.0		6.9

令和元年度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

加熱式たばこの副流煙の捕集・分析法に関する検討

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

研究要旨

2020年4月1日から施行された健康増進法の一部を改正する法律（改正健康増進法）は、「望まない受動喫煙をなくす」、「受動喫煙による健康影響が大きい子ども、患者等に特に配慮」するために、施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。この法律において飲食店等は第二種施設に指定され原則屋内禁煙ではあるものの、いくつかの経過措置が取られている。その1つとして「加熱式たばこ」は、専用喫煙室で飲食可能であることが認められている。この対応は、加熱式たばこの受動喫煙による影響が、まだ解明されていない点が多い。そのため、加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価する必要がある。そこで、本研究では、まだ確立されていない加熱式たばこ副流煙の捕集法を検討し、副流煙のニコチン分析を行うことを目的とした。

加熱式たばこの副流煙捕集は、喫煙装置と捕集ポンプを組み合わせ実施した。副流煙捕集箇所は、紙巻たばこ用喫煙装置と同様にフィッシュテール、Cambridge filter pad (CFP)、XAD4カートリッジ、インピンジャーの4箇所で行った。粒子成分は、フィッシュテールとCFPで捕集し、ガス成分はXAD4カートリッジとインピンジャーで捕集した。IQOSの副流煙ニコチン量は26.7-29.6  $\mu\text{g}/\text{stick}$  となり、glo proは2.79-2.99  $\mu\text{g}/\text{stick}$  であった。いずれの加熱式たばこも紙巻たばこと比較すると低値であった。また、加熱式たばこのニコチンも紙巻たばこと同様に粒子成分に90%以上が捕集されることが確認された。この分析結果は、先行研究においてIQOSの副流煙ニコチン量は0.09  $\mu\text{g}/\text{stick}$  以下とした報告よりも高値であることから、捕集方法の効率によって影響されることが分かった。今後は、この捕集法を応用し、他の有害化学物質の分析を進めていく計画である。

A. 研究目的

2020年4月1日から施行された健康増進法の一部を改正する法律（改正健康増進法）は、「望まない受動喫煙をなくす」、「受動喫煙による健康影響が大きい子ども、患者等に特に配慮」するために、施設の類型・場所ごとに対策を実施すること

で対応している。この法律において飲食店等は第二種施設に指定され原則屋内禁煙ではあるものの、いくつかの経過措置が取られている(1, 2)。その1つとして「加熱式たばこ」は、喫煙室で飲食可能であることが認められている。これは加熱式たばこから発生した煙が他人の健康を損なう

おそれがあることが明らかでないたばことして厚生労働大臣が指定しているためである (1, 2)。

加熱式たばこは、加工されたたばこ葉を携帯型の装置で加熱することによって発生する煙 (エアロゾル) を吸引するたばこ製品である。特に 2014 年に販売開始された iQOS(現在は IQOS)は、広く喫煙者に普及した。平成 30 年度の国民健康・栄養調査によると加熱式たばこの使用者の比率は喫煙者の 30.6%まで拡大し、加熱式たばこ市場の成長が確認されている (3)。改正健康増進法で経過措置となった加熱式たばこの受動喫煙による健康影響評価は、これから数年のたばこ対策における課題である。その加熱式たばこの受動喫煙評価のアプローチとして 4 つのステップが考えられる。

1. 加熱式たばこから発生する副流煙成分の分析 (発生成分の実態把握)
2. 加熱式たばこ専用室の空気分析 (副流煙、呼出煙、換気の複合効果の関係性の調査)
3. 加熱式たばこ受動喫煙者の生体試料分析 (たばこ成分の曝露成分、健康影響評価マーカーの分析)
4. 1-3 の結果を踏まえつつ、家庭、喫煙室の環境のあり方を提言

そこで本研究では、昨年度作製した加熱式たばこ専用の副流煙捕集用のガラス器具を使用し、副流煙を捕集・ニコチンの分析を目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 使用たばこ銘柄と分析対象加熱式たばこ加熱措置

IQOS レギュラー、glo リッチタバコの 2 銘柄を「対象」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。

加熱装置は、IQOS3.0 と glo pro を使用した。

### 2. 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 (4, 5) に準拠して行った。すべての喫煙法の IQOS および glo スティック 1 本あたりの吸煙は 12 回とした。たばこは、ISO 3402 (6) 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。副流煙の捕集は、LM4E で主流煙を捕集時に、加熱式たばこから発生する副流煙の捕集を 3L/min の流速で行った。なお捕集は、フィッシュテール、CFP、XAD4 カートリッジ、インピンジャーの 4 箇所で行った。粒子成分は、フィッシュテールと CFP で捕集し、ガス成分は XAD4 カートリッジとインピンジャーで捕集した。それぞれの捕集箇所毎にニコチン分析を実施した。比較対象として、紙巻たばこの副流煙も紙巻たばこ専用の捕集装置で実施した。

### 主流煙の分析

ニコチンの分析

捕集後の CFP は、2-プロパノール (15 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 (7) 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。ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器 (GC/FID) へ供した。GC/FID は、島津製作所製 GC-2014 を使用し、分離カラムはアジレントテクノロジー製 HP-INNOWAX ( $0.25$  mm i.d.  $\times$  30 m,  $0.25$   $\mu\text{m}$ ) を用いた。分析条件はカラム温度  $50^{\circ}\text{C}$  (2 min 保持)  $-50^{\circ}\text{C}$  から  $180^{\circ}\text{C}$  (昇温速度  $15^{\circ}\text{C}/\text{min}$ )  $-180^{\circ}\text{C}$  から  $190^{\circ}\text{C}$  (昇温速度  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ )

-190°C から 250°C (昇温速度 30°C /min) -250°C (1 min 保持) とした。注入条件は 1 μL, スプリットレスとし、分析時間は 40 分であった。

## C. 結果及び考察

### 1. 紙巻たばこ副流煙に含まれるニコチン

Table 1 は、紙巻たばこに含まれるニコチン分析結果を示している。この分析値の特徴は、主流煙においてニコチン表示量が 0.1 から 1mg と 10 倍の差になっているたばこ銘柄の副流煙分析値が、3.33-4.25 mg の範囲になっていた。この結果から、副流煙の分析値は主流煙のパッケージ表示ニコチン量とは異なり、一定の濃度範囲に収まることが確認された。紙巻たばこのニコチンは、粒子を捕集するフィッシュテールと CFP に 95%以上が検出された。よって、紙巻たばこのニコチンは、粒子に存在していた。

紙巻たばこ副流煙は、紙巻きたばこ専用の副流煙装置によって捕集しており、効率よく副流煙の捕集が可能となっている。一方で、加熱式たばこは副流煙捕集装置が存在せず、肯定法が定まっていない状況にある。

### 2. 加熱式たばこの副流煙に含まれるニコチン

加熱式たばこの捕集は、肯定法が存在しないため、今回、新たに副流煙を捕集するガラス器具を設計し予備検討を行った。副流煙を捕集する箇所は、フィッシュテール、CFP、XAD4 カートリッジ、インピンジャーの 4 箇所で行った。なお粒子成分は、フィッシュテールと CFP で捕集し、ガス成分は XAD4 カートリッジとインピンジャーで捕集した。それぞれの捕集箇所毎にニコチン分析を実施した。また、捕集の条件として加熱装置を水平と斜めに設置し捕集する 2 種類で実施した。

Table 2 に分析結果を示す。IQOS の副流煙は 0.0267-0.0296 mg/stick (26.7-29.6 μg/stick) となり、glo pro は 0.00279-0.00299 mg/stick (2.79-2.99 μg/stick) であった。いずれの加熱式たばこも紙巻

たばこと比較すると低値であった。また、IQOS が glo pro よりニコチン量が高いことが分かった。加熱式たばこの副流煙ニコチンも紙巻たばこ同様に粒子成分に 90%以上が検出されることが確認された。Cancelada らは、捕集方式が異なる手法を採用し、加熱式たばこの副流煙を分析したところ、ニコチン量は 0.09 μg/stick 以下と報告している (8)。我々研究班の捕集法は、ニコチンが吸着しやすい化合物であると判断し、ガラス器具を採用したために分析値が高い値を示したと考えられる。

最後に高い一酸化炭素濃度が計測された IQOS 互換機で IQOS 副流煙分析を行った。ニコチン量は、0.0635 mg/stick (63.5 μg/stick) となり、IQOS3.0 より高値となった。この互換機の副流煙を捕集し、ガスクロマトグラフ質量分析計で含有成分のスクリーニングを調査した。その結果、粒子成分を捕集するフィルターからは、プロピレングリコール、グリセロール、*o*-クレゾール、ニコチン、フェノールが検出された。次にガス成分を捕集する XAD4 カートリッジには、プロピレングリコール、ピリジン、2-フランメタノール、3-エテニルピリジン、フェノール、グアイアコール、ニコチンなどが検出された。Cancelada らの報告によると、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、クロトンアルデヒド、アクロレイン、アセトール、グリシドール、ジアセチル、ブタナール、プロパナール、2-フランメタノール、3-エテニルピリジンなども検出されていることから今後、既に本研究班で確立している主流煙分析法を副流煙に展開し、定量を進めていく計画である。

## 5. 今後の方針

加熱式たばこの副流煙の捕集法を検討し、ニコチン分析を行った。加熱式たばこのニコチン量は、紙巻たばこよりも低いものの、定量可能であった。今後は、ニコチン以外の成分についても捕集法を確認し、カルボニル類、揮発性有機化合物、多環芳香族炭化水素類などと測定項目を拡大し、加熱

式たばこの受動喫煙の指標を評価していく計画である。

#### D. 結論

本研究では、加熱式たばこ IQOS3.0 と glo pro の 2 種類の加熱式たばこ製品の副流煙捕集法の検討を行い、ニコチン分析を行った。その結果、紙巻たばこより低値であるものの、先行研究の分析値より効率的にニコチンの捕集が可能になったと考えられる。今後は、この方法を応用し、測定項目を拡大していく計画である。

#### E 参考文献

- (1) 厚生労働省. 健康増進法の一部を改正する法律 (平成 30 年法律第 78 号) 概要 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/00469083.pdf>) 2020 年 3 月 31 日接続
- (2) 厚生労働省. 改正健康増進法の体系 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/00489407.pdf>) 2020 年 3 月 31 日接続
- (3) 厚生労働省. 平成 30 年国民健康・栄養調査結果の概要 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/0000615383.pdf>) 2020 年 3 月 31 日接続
- (4) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (5) 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.
- (6) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (7) ISO 10315. International Organization for Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.

- (8) Cancelada L, Sleiman M, Tang X, et al. Heated Tobacco Products: Volatile Emissions and Their Predicted Impact on Indoor Air Quality. Environ Sci Technol. 2019; 53: 7866 - 7876.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Oba S, Inaba Y, Shibuya T, Oshima J, Seyama K, Kobayashi T, Kunugita N, Ino T. Changes in oxidative stress levels during two weeks of smoking cessation treatment and their association with nutritional characteristics in Japanese smokers. Exp Ther Med. 2019;17:2757-2764.

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. Chem Res Toxicol.2020;33:576-583.

稲葉洋平. 加熱式たばこの調査研究からわかってきた課題 ビルと環境 2019;165:38-43.

稲葉洋平. たばこの煙の健康影響と受動喫煙のエビデンス 公衆衛生情報 2020;49:8-9.

稲葉洋平 監修 「身近な“?”の科学 加熱式タバコ」雑誌 Newton. 2019.12.114-115.

##### 2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS 互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析. 第 28 回環境化学討論会. 2019.6.12-14 ; 埼玉. 同プログラム集, P-059.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこから発生する有害化学物質の分析. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2019.8.31-9.1 ; 京都. 同講演要旨集. p.286.

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ及び紙巻たばこの主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析. 日本分析化学会第 68 年会. 2019.9.11-13; 千葉. 同講演プログラム集. p.31.

佐藤綾菜, 内山茂久, 石塚美帆, 野口真由美, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明. 電子タバコから発生するカルボニル化合物, オキシド類の分析 日本分析化学会第 68 年会. 2019.9.11-13; 千葉. 同講演プログラム集. p.491.

石塚美帆, 内山茂久, 佐藤綾菜, 野口真由美, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明. 電子タバコに含まれるプロピレングリコール, グリセロールの熱分解物の分析 日本分析化学会第 68 年会. 2019.9.11-13; 千葉. 同講演プログラム集. p.492.

稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹, 牛山明. 加熱式たばこ互換機および互換スティックを使用によって発生する化学物質の分析. 第 78 回日本公衆衛生学会総会. 2019.10.23-25; 高知. 同抄録集. p.366.

石塚美帆, 内山茂久, 佐藤綾菜, 野口真由美, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明. 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析法の開発. 第 78 回日本公衆衛生学会総会; 2019.10.23-25; 高知. 抄録集 p581.

佐藤綾菜, 内山茂久, 石塚美帆, 野口真由美, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明. 非燃焼式タバコから発生する有害物質の分析結果. 第 78 回日本公衆衛生学会総会; 2019.10.23-25; 高知. 抄録集 p581.

稲葉洋平. 新型タバコの成分分析. シンポジウム 4 新型タバコ時代のタバコ対策の進め方. 第 26 回日本行動医学会学術総会; 2019.12.6-7; 東京.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS 互換性の違いによる有害化学物質発生量の比較. 第 56 回全国衛生化学技術協議会年会. 2019.12.5-6; 広島. 同講演集. p.24.

稲葉洋平, 緒方裕光, 井上博雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 櫻田尚樹, 水野雄二, 尾上あゆみ, 大森久光. 加熱式たばこ喫煙者と紙巻たばこ喫煙者のたばこ煙曝露マーカーの比較. 第 90 回日本衛生学会学術総会. 2020.3.26-28; 岩手. 同講演集. P185.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこの加熱温度の違いによる主流煙の化学物質の変化. 日本薬学会第 140 年会. 2020.3.25-28; 京都. Web 講演集.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

Table 1 紙巻たばこ 6 銘柄の副流煙ニコチン量

cigarette brands	Concentration (mg/cigarette)			
	Total	Fishtail	Filter	Impinger
	MEVIUS extralights	3.69 ± 0.30	0.70 ± 0.12	2.75 ± 0.32
MEVIUS super lights	3.46 ± 0.18	0.78 ± 0.15	2.53 ± 0.22	0.15 ± 0.18
Marlboro menthol lights	4.25 ± 0.75	0.83 ± 0.16	3.19 ± 0.72	0.23 ± 0.16
Winston CABIN	3.33 ± 0.19	0.56 ± 0.06	2.37 ± 0.15	0.40 ± 0.08
MEVIUS original	3.76 ± 0.26	0.76 ± 0.10	2.79 ± 0.24	0.20 ± 0.07
Seven Stars	4.00 ± 0.17	0.84 ± 0.13	2.94 ± 0.14	0.23 ± 0.11

Table 2 加熱式たばこ副流煙に含まれるニコチン量

HCI			n=5							
			IQOS 3				glo pro			
			本体を斜めに		本体を水平		本体を斜めに		本体を水平	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Mainstream	粒子	Filter	1.22 ± 0.11	1.73 ± 0.73	1.37 ± 0.17	1.37 ± 0.17				
Sidestream	粒子	Filter	0.0216 ± 0.0105	0.0258 ± 0.0060	0.00148 ± 0.00076	0.00187 ± 0.00096				
		Fishtail	0.0030 ± 0.0013	0.0011 ± 0.0002	0.00053 ± 0.00020	0.00043 ± 0.00011				
	ガス	Cartridge	0.0016 ± 0.0021	0.0022 ± 0.0019	0.00036 ± 0.00014	0.00030 ± 0.00015				
		Impinger	0.0005 ± 0.0000	0.0005 ± 0.0000	0.00041 ± 0.00026	0.00038 ± 0.00159				
Total Sidestream			0.0267 ± 0.0133	0.0296 ± 0.0062	0.00279 ± 0.00093	0.00299 ± 0.00119				

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

加熱式タバコなど新しいタバコ製品が政策に及ぼす影響

研究分担者 榎田尚樹 産業医科大学 産業保健学部 産業・地域看護学 教授

## 研究要旨

2018年7月健康増進法が改正され、受動喫煙対策の義務化が盛り込まれるようになり、順次施行され、2020年4月より全面施行となった。加熱式タバコについては健康影響を引き起こす有害化学物質は含まれていることは明確であるが、販売後間もないこともあり、現時点では科学的知見が十分でないとし、従来の「分煙」と同様な対応下で飲食店等における飲食サービスも可能とする緩やかな対応による経過措置が設けられた。

WHOでは、加熱式タバコや電子タバコ等の新しいタバコ関連製品群の販売拡大に懸念を示し、科学的エビデンスの提示を進めて来ている。2018年5月に加熱式タバコに関するインフォメーション・シートを発行し、その中で、加熱式タバコとはどのようなものか、電子タバコとの相違、従来の紙巻きタバコに比した安全性、受動喫煙の影響、などについて解説した上で、加熱式タバコには依存性の高いニコチンに加えその他のフレーバーも含まれており、全てのタバコ製品は有害であり、たばこ規制枠組条約FCTCに基づいた規制が必要であると示された。引き続き、2019年にはFCTCに基づく各国の政策の実施状況を報告する報告書の中で、初めて加熱式タバコと電子タバコの項目が設けられ政策提言がなされている。国内の学協会等からも、加熱式タバコに関する解説・注意喚起を含め声明等が出されている。

加熱式タバコは、非常に依存性の高いニコチンを高濃度に含み喫煙継続につながるだけでなく、紙巻タバコとの二重使用を引き越している。さらに発がん性物質を含む様々な有害化学物質が、紙巻タバコよりは低い濃度ながら、種類はほぼ同様に含まれている。中には、紙巻タバコより高濃度の化学物質も発生している。今後も全てのタバコ製品に対し、FCTCに基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

### A．研究目的

喫煙は予防可能な最大の健康障害要因であり、国内で能動喫煙により年間約13万人、受動喫煙により1.5万人が死亡していると報告されている。WHOの報告では、世界中で毎年800万人以上がタバコにより死亡し、そのうち120万人が受動喫煙による被害者である。国内では、財務省・たばこ事業法に基づいて製造タバコは販売されているが、製品規制は十分でない。そのため、フレーバーを添加したメンソールカプセルタバコや様々な無煙タバコ、加熱式タバコなど新しい製品群が、

タバコ対策施策が実施されるたびに対抗するかのようになり、日本をテストマーケットにして販売されてきた経緯がある。

ここでは、これら製品の政策に及ぼす影響を検討した。

### B．研究方法

国内外の論文、国際機関等が発表した報告書を参考に文献的検討を行った。

### C．研究結果

#### C-1) 加熱式タバコ

JT 日本たばこ産業株式会社は、2018 年 12 月 13 日に、2018 年全国たばこ喫煙者率調査による喫煙率は、紙巻タバコ、加熱式タバコ、パイプ、葉巻等の使用するものを喫煙者として、成人男性 27.8%、女性 8.7%、男女計 17.9%と報告している[1]。一方 1965 年から 54 年間継続してきた本調査を 2018 年を最後に中止すると発表した。

厚生労働省による国民健康・栄養調査では、2018 年調査において、喫煙率は成人男性 29.0%、女性 8.1%、男女計 17.8%と報告している[2]。さらに初めて加熱式タバコの使用実態を調査しているが、喫煙者のうち使用するタバコ製品の種類は「紙巻きタバコのみ」、「加熱式タバコのみ」、「紙巻きタバコ及び加熱式タバコ」の割合は、それぞれ男性では 68.1%、22.1%、8.5%、女性では 76.1%、14.8%、8.8%であり、喫煙者における加熱式タバコの使用割合は、男性 30.6%、女性 23.6%に達していた。

我々が継続して実施しているインターネット調査においても 2019 年には喫煙者の 30%が加熱式タバコを使用していることが確認されている[3]。

東京オリンピック・パラリンピックを控え、2018 年 7 月健康増進法が改正され、受動喫煙対策の義務化が盛り込まれるようになり、順次施行され、2020 年 4 月より全面施行となった。改正健康増進法では望まない受動喫煙をなくすとし、多数の者が利用する施設等の区分に応じ受動喫煙の防止措置が定められた。一方で、加熱式タバコについては我々のこれまでの研究報告も含め健康影響を引き起こす有害化学物質は含まれていることは明確であるが、販売後間もないこともあり、現時点では科学的知見が十分でないとし、従来の「分煙」と同様な対応下で飲食店等における飲食サービスも可とする緩やかな対応による経過措置が設けられた[4]。

WHO では、加熱式タバコや電子タバコ等の新しいタバコ関連製品群の販売拡大に懸念を示し、科学的エビデンスの提示を進めて来ている。2018

年 5 月に加熱式タバコに関するインフォメーション・シートを発行し、その中で、加熱式タバコとはどのようなものか、電子タバコとの相違、従来の紙巻きタバコに比べた安全性、受動喫煙の影響、などについて解説し、加熱式タバコには依存性の高いニコチンに加えその他のフレーバーも含まれており、全てのタバコ製品は有害であり、たばこ規制枠組条約 FCTC に基づいた規制が必要であると示された[5]。引き続き、2019 年には FCTC に基づく各国の政策の実施状況を報告する報告書の中で、初めて加熱式タバコと電子タバコの項目が設けられ、次のような要点が示された[6]。

#### 加熱式たばこ (HTP ; Heated Tobacco Products) に関する、キー・インフォメーションと推奨事項

- HTP にはタバコが含まれており、タバコ製品と同様に規制されるべきである。
- HTP は有害物質を放出し、その多くはタバコの煙に含まれる成分と似ている。
- HTP ユーザーは製品から放出される有害物質にさらされており、周辺の人もこれらの有害成分の受動喫煙の可能性がある。
- HTP の有害物質のレベルは従来の紙巻きタバコより低いが、高いものもある。有害物質の濃度が低いことは、必ずしも健康リスクの低下を意味するわけではない。
- HTP にはニコチンが含まれている。ニコチンは依存性が強く、特に子供、妊娠中の女性、青少年の健康有害性に関連する。
- HTP 使用および HTP 排出物への曝露の長期的な健康への影響は不明である。現在、相対リスクおよび絶対リスクに関する独立した証拠は不十分である。ユーザーや周辺の人には、健康上のリスクを判断するには、独立した研究が必要である。

また、The UNION 国際結核肺疾患予防連合[7]は 2018 年に、WHO の見解と同様な意見に加え、

加熱式タバコから得られる公衆衛生に対する潜在的な利益やリスクについては、未だ明確にされていないものの、初期に発表された研究報告によると、タバコ会社は既にそのリスクを認識していたことも明示されている。UNIONは、政府側への要望として、将来的な予防のためにも、加熱式タバコの使用を規制することを勧めている。各国で加熱式タバコを販売する際は、加熱式タバコ健康影響について、独自に実施された評価結果を参照すべきであり、単にタバコ会社の主張を鵜呑みにしてはならない。広告、販売促進に関して未成年や非喫煙者への影響の懸念があること、各国のタバコ使用のモニタリングに加熱式タバコを含めるべきであること、国内に加熱式タバコが既に導入されている国では、これらの製品が禁煙するための手段になるといった主張を正確な科学的根拠が明らかとされるまでは禁止するべきである、と述べている。加熱式タバコを使用することによって、禁煙する意欲が低減したり、紙巻タバコとの二重使用が蔓延する可能性に対する懸念があるといった見解を示している。

国内でも日本禁煙推進医師歯科医師連盟[8]、日本呼吸器学会[9]等の各学協会等から同様の趣旨の声明・注意喚起が発出されている。

また、禁煙治療においても急速に広まる加熱式タバコ使用に対して、2020年の診療報酬改定により禁煙治療を公的医療保険の適用対象とすることとし、「禁煙治療のための標準手順書」にも記載された[10]。

## C-2) 電子タバコ

海外では基剤としてプロピレングリコールやグリセロールの溶液(e-リキッドなどと呼ばれる)を用い、これにニコチンとさまざまな香料を添加し、電氣的に加熱してタバコの煙に模したエアロゾルを発生させ利用される電子タバコが非常に幅広く流行している。前述の加熱式タバコはタバコ葉を使用し電氣的に加熱吸引するものであり国内

ではたばこ事業法の製造たばことして販売される。一方、電子タバコについては、医薬品医療機器等法(薬機法)の規制によりリキッドにニコチンを入れることは規制されており、ニコチンを含まない電子タバコが流通している。したがって電子タバコは玩具などと同様、消費者製品となる。

WHOでは前述の報告書の中で、電子タバコについて新しい章で次のように報告されている[6]。

### 電子タバコ(ENDS)規制:

- (a) 非喫煙者、妊婦、若者へのENDSの販売促進と使用を防ぐべきである。
- (b) ENDSユーザーと非ユーザーに対する潜在的な健康リスクを最小限に抑えるべきである。
- (c) ENDSについて証明されていない健康を強調する表示を禁止するべきである。そして
- (d) 既存のタバコ規制の枠組みをタバコ産業の商業的および既得権益から保護すべきである。

### 電子たばこに関する、キー・インフォメーションと推奨事項

- ENDSは、各国がENDSを効果的に規制できるように、法律で慎重かつ明確に定義する必要がある。
- 多くの国では、しばしばENDSをタバコ製品として分類するオプションを有している。これが可能であれば、各国は既存のタバコ規制法によりENDSの潜在的な害から人々を適切に保護すべきである。
- ENDS製品は、若者の従来の紙巻たばこ喫煙へのゲートウェイとなったり、社会において喫煙を再正規化する可能性がある。
- 各国は、若者による使用を抑止するために、製品の広告とフレーバー使用を禁止すべきである。
- 各国は、若者にとって魅力のない製品とするよう(たとえばプレーンパッケージの導入など)、メーカーに強制する方針を導入することを検討すべきである。

米国では2019年3月より電子タバコまたはペ

イピングに関連した肺障害（lung injury associated with e-cigarettes or vaping : E-VALI）が急増したが、当初原因、診断、治療、経過は不明であり社会問題にもなった。多くは全身症状、呼吸器症状のみならず消化器症状を呈し、集中治療室（ICU）管理を含め呼吸器管理を要する症例と死者が多発した。患者の多くは大麻成分のテトラヒドロカンナビノール（THC）を含むリキッドを使用していたが、それ以外にも様々なものが使用されていることが報告されている。

その後の調査で THC あるいはその代謝物とともに、ビタミン E アセテートが検出され、原因物質と考えられている[11]。米国疾病管理予防センター（CDC）の報告では、THC を含む電子タバコ・リキッドのリスク認知の広がり、ビタミン E アセテートの使用禁止など様々な規制が実施され患者は減少したが、2020 年 2 月 18 日現在、全米で 68 例の死亡を含む 2,807 例が報告されている。

電子タバコのエアロゾルには、プロピレングリコールやグリセロールの熱分解により生成したホルムアルデヒドに代表される発がん物質が高濃度に発生するものがあり、中には紙巻タバコ主流煙より高濃度を示すものもある[12]。

#### D. 考察

加熱式タバコや電子タバコといった新しいデバイスがタバコの有害性が広く認知され、喫煙率が低下して来た社会において、タバコ関連産業により喫煙を改めて再正規化する動きにつながり様々な障害を生み出して来ている。

タバコ規制への影響としては、喫煙率調査においてもすでに喫煙者の 30%が加熱式タバコを使用している状況となっていることから、単に「タバコを吸いますか?」、「喫煙していますか?」という質問だけでは正確なモニタリングが困難な状況となっている。加えて、加熱式タバコ使用は喫煙でない、すなわち禁煙していると誤認している集団が一定程度広がっていることが指摘されてい

る[13]。

禁煙支援においても、紙巻きタバコから加熱式タバコに切り替えた喫煙者は、一定量のニコチンを摂取することが可能であり、依存性の高いニコチンを継続摂取できるため禁煙意図を阻害する可能性がある。また従来は禁煙外来において呼気中一酸化炭素濃度をモニターすることで禁煙継続の判断が可能であったが、加熱式タバコは燃焼を伴わないため主流煙（エアロゾル）中の一酸化炭素濃度が低く、加熱式タバコの継続使用者は判別できず、状況に応じてニコチン代謝産物である尿中ニコチン濃度などを利用して正確な判断が求められる。

#### E. 結論

加熱式タバコは、非常に依存性の高いニコチンを高濃度に含み喫煙継続につながるだけでなく、紙巻タバコとの二重使用を引き越している。さらに紙巻タバコよりは低い濃度ながら、一般的に受け入れられるリスクに相当する濃度よりは高い、発がん性物質を含む有害化学物質が多数含まれている。最近の研究からは加熱式タバコはリスクが低減されたタバコとするタバコ産業の主張を覆す研究が多数報告されつつあり、今後も FCTC に基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 中村正和, 田淵貴大, 尾崎米厚, 大和 浩, 櫻田尚樹, 他. 加熱式たばこ製品の使用実態, 健康影響, たばこ規制への影響とそれを踏まえた政策提言, 日本公衆衛生雑誌. 2020;67:3-14.

##### 2. 学会発表

1. 櫻田尚樹. 新型タバコを含むタバコ煙に含まれる有害成分と健康影響. 第 42 回日本分子生物学会年会ワークショップ 1AW-09 環境因

- 子と生体修復反応(令和元年 12 月 3 日)福岡
2. 山西大輔, 櫻田尚樹. 大学生における加熱式タバコに対する意識調査. 第 37 回産業医科大学学会総会(令和元年 10 月 12 日)北九州
  3. 櫻田尚樹. 加熱式タバコと電子タバコに含まれる有害成分. 第 8 回日本タバコフリー学会学術大会・教育講演(令和元年 9 月 22 日)東京
  4. Kunugita N, Uchiyama S, Bekki K, Inaba Y. Concentrations of hazardous chemicals in mainstream aerosol generated by heated tobacco products. The 29th China Korea Japan Conference on Occupational Health (April/21–23/2019) Nanjing China

#### G . 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

#### 引用文献

1. 日本たばこ産業株式会社. 「全国たばこ喫煙者率調査(2018 年)」の概要について(2018/12/13) [https://www.jti.co.jp/investors/library/press\\_releases/2018/1213\\_01.html](https://www.jti.co.jp/investors/library/press_releases/2018/1213_01.html)
2. 厚生労働省. 平成30年「国民健康・栄養調査」結果 (2020/1/14) [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_08789.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08789.html)
3. Hori A, Tabuchi T, Kunugita N. Rapid increase in heated tobacco product (HTP) use from 2015 to 2019 –from the Japan “Society and New Tobacco” Internet Survey (JASTIS), Tob Control. 2020;(accepted)
4. 厚生労働省. 受動喫煙対策. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000189195.html>
5. WHO. Heated tobacco products (HTPs) information sheet. (2018年5月) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272875/WHO-NMH-PND-17.6-eng.pdf?ua=1>
6. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>
7. The Union; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. THE UNION’S POSITION ON HEATED TOBACCO PRODUCTS (HTP). (2018年1月) <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/official/body/Heated-Tobacco-Product-Union-Position-Statement-Final-25.01.18.pdf>
8. 日本禁煙推進医師歯科医師連盟. 加熱式タバコに対する運営委員会緊急声明(改訂版). (2017年10月16日) [http://www.nosmoke-med.org/wp/wp-content/uploads/2015/11/171101\\_運営委員会緊急声明\\_v2.pdf](http://www.nosmoke-med.org/wp/wp-content/uploads/2015/11/171101_運営委員会緊急声明_v2.pdf)
9. 日本呼吸器学会. 加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言. (改定 2019年12月11日) [https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=127](https://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=127)
10. 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 日本癌学会, 日本呼吸器学会. 禁煙治療のための標準手順書 第7版. (2020年4月) [https://www.j-circ.or.jp/kinen/anti\\_smoke\\_std/pdf/anti\\_smoke\\_std\\_rev7.pdf](https://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev7.pdf)
11. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, Morel-Espinosa M, Valentin-Blasini L, Gardner M, et al. Vitamin E Acetate in

Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI, N Engl J Med. 2019;382:697-705.

12. Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-Cigarettes, Chem Res Toxicol. 2020;33:576-583.
13. 中村正和, 田淵貴大, 尾崎米厚, 大和 浩, 櫻田尚樹, 他. 加熱式たばこ製品の使用実態, 健康影響, たばこ規制への影響とそれを踏まえた政策提言, 日本公衆衛生雑誌. 2020;67:3-14.

## アルデヒドによるハイブリッド型付加体の形成

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はプロピレングリコール（PG）およびグリセロール（VG）の加熱によって生ずるカルボニル化合物が含まれる。これまでの研究からそのエアロゾルに含まれるカルボニル化合物の中に既知ヒト発癌物質であるホルムアルデヒド（FA）およびヒトの発癌物質の可能性のあるアセトアルデヒド（AA）が相当量含まれていることが明らかになっている。そのため、FAおよびAAの健康におよぼす影響についての懸念が広がっている。また、エアロゾル中にはカルボニル化合物の香料がさらに加わる。エアロゾル中のカルボニル化合物やラジカルは呼吸器組織の酸化ストレスを高め、マロンジアルデヒド（MDA）などの脂質過酸化に由来する内因性カルボニルを産生する。すなわち、加熱式および電子たばこのエアロゾルを吸引した場合、ヒトの呼吸器中にはこれらエアロゾル由来のカルボニル化合物とそれによって生体内で産生される内因性カルボニル化合物が混在していることになる。カルボニル化合物はお互いに結合して新たな化合物ができることが知られているが、その健康への影響はほとんど知られていない。FAあるいはAAはMDAと結合して新たなハイブリッド型リジン付加体を作ることのわれわれはこれまでに報告してきた。これらの付加体は炎症性反応を引き起こす可能性が非常に高い。2019年度の研究では、加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれるFA/AA以外のカルボニル化合物がMDAと反応してリジン側鎖のアミノ基にハイブリッド型付加体を作るか否かを検討した。さらに、DNA塩基の環外アミノ基にFAあるいはAAがMDAの存在下で同様のハイブリッド型付加体を作る可能性についての研究を実施した。また、FAにより生ずるDNA-蛋白クロスリンク体の質量解析結果とFAの発癌との関連性について最近総説を発表したのでその成果についても報告する。

### A. 目的

電子タバコと加熱タバコ製品は、燃焼の必要性がないため、従来のタバコの煙よりも毒性物質の生成が少ないと考えられている。しかし、最近、本研究班の研究によって第3世代の加熱タバコ製品のエアロゾルから種々のカルボニル化合物が検出されることが明らかになった[1]。これらのカルボニル化合物はプロピレングリコール

（PG）およびグリセロール（VG）が加熱分解、脱水および酸化反応によって産生される。カルボニル化合物は、DNAおよびタンパク質に直接反応し付加体を形成したり、間接的にグルタチオンの枯渇を介し酸化ストレスを引き起こしたりすることで毒性を示す。また、電子タバコと加熱タバコ製品のエアロゾルに含まれるフリーラジカルが直接酸化ストレスを引き起こすことも考えら

れる。これらの機序で誘導される酸化ストレスはさらに、マロンジアルデヒド (MDA) を含む内因性の反応性アルデヒドの形成をもたらす。すなわち、電子タバコと加熱タバコ製品から発生するエアロゾルを吸い込んだ肺にはこのような種々のカルボニル化合物が混在している条件で炎症などの健康障害が発生すると考えられる。

われわれはこれまでに、MDA とホルムアルデヒド (FA) が複雑に反応することによってリジンの側鎖にあるアミノ基に抗原性の高い炎症性 1,4-ジヒドロピリジン (DHP) タイプの付加体の M2FA が作られることを発見した (図 1) [2]。このハイブリッド型付加物は、MDA の 2 つの分子、FA とリジンの 1 つの分子で構成される。電子タバコと加熱タバコ製品からのエアロゾルには、FA 以外にもアセトアルデヒド (AA) などの様々なアルデヒドが含まれており、肺の組織内で MDA と反応しリジン付加体や DNA 付加体の形成につながる可能性がある (図 1)。そこで、電子タバコと加熱タバコ製品のエアロゾル中に存在するアルデヒドが MDA の存在下で複雑なリジン付加物を生成するかどうかを検討した。今回の研究では、FA、AA に加え、メチルグリオキサール (MGO) およびグリオキサール (GO)、さらに香料由来の 2,3-ブタンジオン (ジアセチル) およびシナムアルデヒドを使用した。MGO および GO は PG および VG のエアロゾル化に伴って産生される  $\alpha$ -ジカルボニル化合物である [1]。また、ジアセチルは E-液体に含まれる  $\alpha$ -ジカルボニル化合物の香料である。これら  $\alpha$ -ジカルボニル化合物は吸入暴露によって有毒な影響を呼吸器にもたらす可能性がある。中でもジアセチルについては最も研究されている。約 20 年前にバター風味の蒸気にさらされた電子レンジ用ポップコーン工場の労働者に重症の閉塞性細気管支炎が発症した [3]。最近の研究では、ジアセチルのエアロゾルの吸入がラットに閉塞性細気管支炎様病変を引き起こすことも実証されている [4]。これらの結果から、揮発性の  $\alpha$ -ジカルボニル化合物、特にジアセチルがポップコーン肺疾

患の原因物質であることが特定された。最近の研究では、類似の  $\alpha$ -ジカルボニル化合物である 2,3-ペンタンジオンが吸入暴露によりラットとマウスに重大な呼吸器毒性を引き起こすことが示された [5,6]。さらに、ラットにジアセチルを暴露することにより生じる気道上皮壊死は、MGO でも認められ、炭素鎖が短い MGO の方がジアセチルより肺毒性が強いことが明らかになった (肺毒性: MGO > ジアセチル > 2,3-ペンタンジオン) [4]。MGO およびジアセチルが炎症性のある DHP 型リジン付加体をつくるか否かを明らかにすることは  $\alpha$ -ジカルボニル化合物に起因する肺毒性を理解するために重要と考えられる。

DHP 型付加体はリジン側鎖のアミノ基のみならず DNA の環外アミノ基にも産生される可能性がある。DHP 型の付加体の構成要素である MDA は単独でグアニン塩基と反応して Exocyclic な付加体 (M1G) を作ることをわれわれを含むいくつかの研究グループが報告している [7-10]。M1G は脂質過酸化によって生じる主要な DNA 付加体であり、変異原性を示す [11]。FA および AA もまた DNA 塩基の環外アミノ基と反応し、不安定な DNA 付加体や DNA-蛋白クロスリンクを作ると報告してきた [12-14] (図 2)。後述するが、われわれは最近、外因性 FA によるメチレン架橋により生ずる DNA-蛋白付加体 (dG-CH<sub>2</sub>-シスチン) とその発癌性についての総説を発表した [14]。その総説の中で MDA と FA が相互に反応し、塩基の環外アミノ基に DHP 型付加体をつくる可能性があることを記述した (図 3)。実際、Kronberg らの研究グループが塩基と MDA、AA/FA を酸性下で反応させ、DHP 型の塩基付加体ができることをこれまでに報告している [15-17]。本研究では、Kronberg らの研究結果が再現できるかをまず確認することを目的とし、グアニンあるいはアデニンを MDA の存在下で FA あるいは AA と反応させた後に HPLC-DAD で精製し、LC-MS で質量解析を行った。

## B. 方法

### FA/AA 以外のカルボニル化合物による DHP-リジン付加体の形成

FA、AA、MGO および GO、さらに香料由来のジアセチルおよびシナムアルデヒドをカルボニル化合物として反応に使用した。各カルボニル化合物を、37 で PBS 中の MDA とリジンアナログである 6-ACA とを反応させた (図 1)。反応後、HPLC-DAD 法を用い、いくつかのピークを分離し、さらに UV 吸収スペクトルと蛍光特性の両方をもとに DHP 型付加体と思われるピークを精製した。最終的にノースキャロライナ大学の質量解析研究室にて LC-MS 法を用い質量を定量した。

### FA/AA に由来する DHP-DNA 塩基付加体の形成

FA および AA を 37、弱酸性リン酸緩衝液 (pH 5.8) 中で MDA の存在下で、グアニンあるいはアデニンと反応させた。反応液から HPLC-DAD 法を用いいくつかのピークを分離し、UV 吸収スペクトルと蛍光特性の両方から DHP 型付加体および他のハイブリッド型付加体と思われるピークを精製した。さらに上述のようにノースキャロライナ大学の質量解析研究室にて質量を定量した。

## C. 結果および D. 考察

### FA/AA 以外のカルボニル化合物による DHP 型リジン付加体の形成

FA および AA に加え、MGO、GO、ジアセチルおよびシナムアルデヒドを MDA の存在下でリジンアナログの 6-ACA と反応させた (図 4 A)。その結果、M2FA および M2AA 以外に、MGO との反応液中に DHP 型リジン付加体に特有の蛍光吸収スペクトルを検出し (図 4 B)、質量解析において M2MGO (図 4 C) に相当する質量が検出できた。このことから、MGO、MDA およびリジンの反応で DHP 型のリジン付加体を作られることが明らかとなった。その他のカルボニル化合物では検出可能に十分量な

DHP 型付加体は検出されなかった。-ジカルボニル化合物のジアセチルは吸入暴露によって有毒な影響を呼吸器にもたらす[3]。さらに、ラットに MGO を吸入暴露した場合、ジアセチルより低い濃度で肺毒性が認められている[4]。今回明らかとなった MGO 由来の DHP 型リジン付加体 (M2MGO) と FA/AA 由来の M2FA および M2AA が電子タバコや加熱式タバコの呼吸器毒性の発現に關与しているかさらに研究する必要がある。

タバコ煙の暴露による肺の炎症に DHP 型リジン付加体が關与しているという報告がこれまでにいくつかある[18-20]。野生型マウスにタバコ煙とエタノールを暴露することによって DHP 型リジン付加体が肺の蛋白中に検出されている (抗体を用いたプロット法) [18]。これまでの報告から、肺サーファクタント D (SPD) のような肺の蛋白に DHP 型付加体が付加している可能性が高いと考えられている。付加体が付いてない SPD は自然免疫の一環として生体防御作用がある。一方、DHP 型付加体が付加した SPD (SPD-DHP) が肺に暴露されることでケモカイン CXCL1 および CXCL2 の分泌を特徴とする炎症反応を誘発する[19]。さらに、SPD-DHP の鼻腔内注入により気管支肺胞洗浄液の好中球の増加が認められ、肺の白血球浸潤が観察されている。それに対し、付加体が付いてない SPD ではそのような影響は認められていない。これらの反応は scavenger receptor A (SR-A1/CD204) 欠損マウスでは認められないことから、pattern recognition receptors (PRRs) が DHP 型付加体を認識し、炎症反応を引き起こしている可能性がある[20]。今後、電子タバコあるいは加熱タバコ製品の使用から気管支肺胞洗浄液などのサンプルが得られれば、そのサンプル中の SPD に DHP 型付加体 (M2FA/M2AA/M2MGO など) が存在することを質量解析で確認することが可能となるであろう。さらにその結果から、エアロゾル中のどのカルボニル化合物が肺組織で大きな影響を及ぼしているかを理解することができると考えられる。

## **DHP 型 DNA 付加体の検出**

グアニンおよびアデニンを MDA の存在下で FA あるいは AA と反応させた。その後、HPLC-DAD 法でいくつかの物質を精製し、LC-MS で質量解析を行った。我々の実験も Kronberg らと同様に DHP 型付加体が産生されやすい弱酸性環境で反応を行った。その結果、M2FA-アデニン (図 5) および M2AA-グアニン付加体 (図 6) が産生されることが明らかになった。しかし、今回の質量解析において検出された M2AA-グアニン付加体は DHP 型付加体 M2AA-グアニン II なのか Exocyclic 型付加体 M2AA-グアニン I (図 6) なのかを区別することはできなかった。また、DHP 型付加体以外にもハイブリッド型の付加体として M1FA-グアニン (図 7) および M1AA-グアニン付加体 (図 8) が検出された。これら DHP 型塩基付加体および Exocyclic な塩基付加体は生理的条件下でかなり安定と考えられる。今後中性環境下でこれらの塩基付加体が産生されるかを検討するとともに、細胞内でこの DHP 型の安定な塩基付加体が生じることが明らかになれば、電子タバコおよび加熱式タバコの喫煙による新たなバイオマーカーとして使える可能性があり、生物学的重要性を含めて今後も研究される必要がある。

## **FA に由来する DNA-蛋白クロスリンク体と発癌について**

最近われわれが発表した FA に関する総説について報告する[14]。FA の吸入暴露は国際がん研究機関 (IARC) によってヒトおよび動物の既知発がん性物質として分類されている[21-23]。電子タバコや加熱式タバコのエアロゾルにも含まれる FA がヒト体内に吸入された場合、最初に接触する上部気道の粘膜上皮細胞が FA の主たるターゲットとなると考えられる。興味あることに、FA は外因性に暴露されるだけでなく、内因性にも作られるためヒトの体内には FA が恒常的に存在する。炎症などの病的条件下では FA の

産生がさらに増加する[2,24]。外因性 FA の吸入暴露による発癌機序については DNA-蛋白クロスリンク体 (DPC) に加え、FA の細胞毒性、炎症および再生性細胞増殖が相まって発癌に結び付くことが考えられている[25]。ラットを用いた研究では、外因性の FA 吸入暴露が上咽頭扁平上皮癌 (SCC) の発生率を 6 ppm 以上 で増加させることが示されている (図 9A) [21,26]。外因性の FA に暴露された場合、内因性と外因性の FA が体内に共存することになる。そのため、内因性および外因性 FA 誘発 DPC を区別して定量化する高感度な LC-MS / MS 法が最近開発された[27-29]。これまでの DPC の定量法は質量解析を使わないことで簡便ではあるが FA 由来の DPC か否かが不明で、しかもその正確な数を定量できなかった。新たに確立された質量解析法によって、外因性 FA への暴露によって外因性 FA 由来の DPC の増加を引き起こし、動物組織に長期間蓄積するという重要な結果が明らかになってきている。具体的には、ラットおよびサルに安定同位体で標識された外因性 FA ( $[^{13}\text{CD}_2]$ -FA) を吸入暴露後、鼻組織および他の臓器/組織内の内因性 (非標識) DPC (dG-CH<sub>2</sub>-シスチン) および外因性 DPC (dG- $^{13}\text{CD}_2$ -シスチン) が LC-MS / MS を用いて測定された [27-29]。15 ppm の  $[^{13}\text{CD}_2]$ -FA に連続 4 日間 (6 時間/日) 暴露されたラットの鼻上皮には、外因性 DPC が蓄積し、4 日目に 1.8 クロスリンク /  $10^7$ dG に達した。一方、内因性 DPC 形成は蓄積傾向は示さなかった (0.37 クロスリンク /  $10^7$ dG) (図 5B)。同様に、2 ppm の外因性 FA を 4 週間 (6 時間/日) 曝露した場合、外因性 DPC の蓄積を誘発したが、その外因性 DPC 量は 4 週間の暴露後も内因性 DPC 量を超えることはなかった (図 5C)。外因性 DPC レベルは、4 週間の曝露後の回復期間中に最大 1 週間持続した (図 5C)。一方、6 ppm の外因性 FA に 2 日間連続して曝露されたサルも、ラットのデータと非常に類似した結果を示した (図 5E)。曝露期間中の外因性 FA 由来 DPC の蓄積および回復期間中の DPC の持続性は、外因性の FA により誘発

される DPC の修復効率が低いことを強く示唆している。FA が引き起こす DPC はメチレン橋を介したクロスリンクだけではなく、付加体自体にカルボニル基を持つ M2FA-アデニン、M1FA-グアニン（図 5 および 7）を介した DPC も作られる可能性がある。メチレン橋を介した DPC に比べ、これらハイブリッド型付加体を作る DPC は構造的により安定であることが容易に想像されることから蓄積性も高いと考えられる。これらのことから、電子タバコや加熱式タバコのエアロゾルにも含まれる FA のリスクを考える上で FA に由来する様々な DNA 障害の質量解析を用いたバイオモニターリングが重要と考える。

### **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、アナハイムで開催される予定であった米国毒性学会の要旨集から、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。

**内因性リポイド肺炎：**米国 CDC および FDA は最近、電子タバコ製品の使用後に肺損傷の症例が増加していることを報告している。マウスでの研究によると、ニコチンとは関係なく、電子タバコの蒸気への慢性暴露が肺上皮細胞の生理機能に影響を及ぼし、脂質代謝の恒常性の変化をもたらすことが示されている。初期の臨床報告では、エアロゾルを吸入することで肺への脂質蓄積が認められた。この脂質蓄積は当初外因性リポイド肺炎によるものと提案された。しかし最近では、肺損傷は吸入毒性物質に起因する内因性リポイド肺炎の可能性が高いことが提唱されている。しかし、現在までのところ、原因物質は特定されていない。電子液に含まれる様々な物質が加熱過程で熱分解、酸化および脱水反応することにより予期せぬ化合物（例：Ketene など）が産生されてしまうことで内因性リポイド肺炎が発

症するのではないかと警戒している（Ab#3589）。

**電子タバコの妊婦への影響：**多くの妊婦は電子タバコのエアロゾルを吸引することがあたかも安全であると思い込んでいるようである。しかし、電子タバコエアロゾルへの出生前暴露による新生児あるいは幼児期の健康リスクについてはほとんど知られていない。妊娠中のマウスが電子タバコエアロゾルに曝露され、その親から生まれたマウス（6 週齢時）の肺組織について検査したところ、性依存的ではあるが肺疾患を発症しやすくなることを示唆する所見が得られている。これらの結果は、妊娠中の電子タバコの使用は安全ではなく、子供の間質性肺疾患の傾向を高める可能性があることを示唆している（Ab#2444）。

**電子タバコ由来のカルボニル化合物による心血管障害：**短鎖の有毒なアルデヒドを含むカルボニル化合物が電子タバコ由来のエアロゾル中に検出されている。しかし、ヒトにおける電子タバコの慢性暴露の心血管毒性は評価されていない。12 週間に渡りニコチン、アクロレイン、またはクロトンアルデヒドを含む電子タバコのエアロゾルを動脈硬化感受性マウスである ApoE 欠損マウスに曝露することにより、フィルター処理された空気対照群と比較して動脈硬化が著しく増加した。これらの結果は、アルデヒドを含むニコチン供給電子タバコのエアロゾルに曝露されたヒトの心血管疾患リスクを高める可能性を示唆している（Ab#1766）。

**ヒト気液界面（air-liquid-interface）気道モデルを用いた FA の毒性評価：**FA は、吸入毒性を惹起することが良く知られている刺激性の高いアルデヒドである。FA の *in vitro* の毒性結果を動物およびヒト（*in vivo*）で観察された結果と比較するために、*in vitro* のヒト気液界面（ALI）気道モデルで FA 蒸気に対する組織反応を体系的に評価した。細胞培養液は、VITROCELL®Spiking システムによって生成された 7.5、15、30 ppm の FA 蒸気に空気界面で連続 4 日間、1 日 4 時間曝露された。30 ppm FA への 2 回の曝

露は有意な細胞毒性を誘発したため、この曝露濃度は研究から除外された。FAへの曝露は、用量依存的に繊毛細胞と杯細胞に機能変化を引き起こし、酸化ストレスが持続し、15 ppmで扁平上皮に分化する可能性が認められた。さらに、炎症性サイトカインであるIL-8、IL-9、およびIL-17Aの分泌は、15 ppmのFA蒸気に繰り返し曝露することで誘発された。15 ppm FAはDNA修復酵素MGMTの発現を減少させた。このことは、電子タバコのエアロゾルに含まれるタバコ特異的二トロソアミンによって気道上皮細胞に作られるO6-メチルグアニンのMGMTによる修復能力を低下させる可能性を示唆している。以上まとめると、ALI気道モデルを用いたFA蒸気曝露において酸化ストレス、炎症誘発性応答、およびDNA修復機構の抑制などが認められ、*in vivo*で報告されたFA毒性との間の一致性が確認できた。これらの結果は、吸入物質の呼吸器毒性を評価するための*in vitro*アプローチとしてALI培養システムの適用が有用であることを示唆している（Ab#3587）。

## E. 結論

加熱式および電子タバコのエアロゾルには種々のカルボニル化合物が含まれる。カルボニル化合物の中でもヒトにおける発癌性が証明されているFAおよび発癌の可能性があると報告されているAAは1ないし2個の炭素からなる反応性が高いアルデヒドである。これらFA/AAは酸化ストレス下で多種多様な炎症性ハイブリッド型（M2FA/M2AA）リジン付加体を産生することが明らかになっている。今回、吸入曝露により呼吸器毒性が報告されているジケトン化合物であるMGOについてもハイブリッド型（M2MGO）リジン付加体が産生されることが明らかになった。MGOは糖尿病で増加する糖分解物でもあることから、DHP型リジン付加体であるM2MGOの抗原性、炎症性を含めた動物細胞および組織への病態生理学的影響について調べる必要が

ある。また、グアニンやアデニンの環外アミノ基にも試験管内でハイブリッド型付加体ができることが明らかになった。今後、生理学条件下および細胞内で同様の反応物が産生され、検出されるかを検討する必要がある。

## 引用文献

1. Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-Cigarettes. *Chem Res Toxicol* [Internet]. American Chemical Society; 2020 [cited 2020 Apr 17];33:576–83.
2. Nakamura J, Shimomoto T, Collins LB, Holley DW, Zhang Z, Barbee JM, et al. Evidence that endogenous formaldehyde produces immunogenic and atherogenic adduct epitopes. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 17];7:10787.
3. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 [cited 2020 Apr 17];347:330–8.
4. Hubbs AF, Kreiss K, Cummings KJ, Fluharty KL, O'Connell R, Cole A, et al. Flavorings-Related Lung Disease: A Brief Review and New Mechanistic Data. *Toxicol Pathol* [Internet]. SAGE Publications Inc.; 2019 [cited 2020 Apr 17];47:1012–26. 208
5. Morgan DL, Jokinen MP, Johnson CL, Price HC, Gwinn WM, Bousquet RW, et al. Chemical Reactivity and Respiratory Toxicity of the  $\alpha$ -Diketone Flavoring Agents: 2,3-Butanedione, 2,3-Pentanedione, and 2,3-Hexanedione. *Toxicol Pathol* [Internet]. SAGE Publications Inc.; 2016 [cited 2020 Apr 17];44:763–83. [Im.nih.gov/pubmed/27025954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025954)
6. Flake GP, Morgan DL. Pathology of diacetyl and 2,3-pentanedione airway lesions in a rat model of obliterative bronchiolitis. *Toxicology* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 17];388:40–7.
7. Basu AK, O'Hara SM, Valladier P, Stone

- K, Mols O, Marnett LJ. Identification of adducts formed by reaction of guanine nucleosides with malondialdehyde and structurally related aldehydes. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 1988 [cited 2020 Apr 17];1:53–9.
8. Jeong Y-C, Sangaiah R, Nakamura J, Pachkowski BF, Ranasinghe A, Gold A, et al. Analysis of M1G-dR in DNA by aldehyde reactive probe labeling and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2005 [cited 2019 Nov 17];18:51–60.
9. Mao H, Schnetz-Boutaud NC, Weisenseel JP, Marnett LJ, Stone MP. Duplex DNA catalyzes the chemical rearrangement of a malondialdehyde deoxyguanosine adduct. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1999 [cited 2019 Nov 19];96:6615–20.
10. Jeong Y-C, Nakamura J, Upton PB, Swenberg JA. Pyrimido[1,2-a]-purin-10(3H)-one, M1G, is less prone to artifact than base oxidation. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 17];33:6426–34.
11. Johnson KA, Mierzwa ML, Fink SP, Marnett LJ. MutS recognition of exocyclic DNA adducts that are endogenous products of lipid oxidation. *J Biol Chem* [Internet]. 1999 [cited 2020 Apr 17];274:27112–8.
12. Lu K, Craft S, Nakamura J, Moeller BC, Swenberg JA. Use of LC-MS/MS and stable isotopes to differentiate hydroxymethyl and methyl DNA adducts from formaldehyde and nitrosodimethylamine. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 17];25:664–75.
13. Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, et al. Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol Sci* [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 19];120 Suppl 1:S130-45.
14. Nakamura J, Nakamura M. DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Mar 12];88:102806.
15. Le Curieux F, Pluskota D, Munter T, Sjöholm R, Kronberg L. Formation of a fluorescent adduct in the reaction of 2'-deoxyadenosine with a malonaldehyde-acetaldehyde condensation product. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 1998 [cited 2020 Apr 17];11:989–94.
16. Le Curieux F, Pluskota D, Munter T, Sjöholm R, Kronberg L. Identification of fluorescent 2'-deoxyadenosine adducts formed in reactions of conjugates of malonaldehyde and acetaldehyde, and of malonaldehyde and formaldehyde. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2000 [cited 2019 Nov 17];13:1228–34.
17. Pluskota-Karwatka D, Le Curieux F, Munter T, Sjöholm R, Kronberg L. Identification of conjugate adducts formed in the reactions of malonaldehyde-acetaldehyde and malonaldehyde-formaldehyde with cytidine. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2002 [cited 2020 Apr 17];15:110–7.
18. McCaskill ML, Kharbanda KK, Tuma DJ, Reynolds JD, Devasure JM, Sisson JH, et al. Hybrid malondialdehyde and acetaldehyde protein adducts form in the lungs of mice exposed to alcohol and cigarette smoke. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1106–13.
19. Wyatt TA, Kharbanda KK, McCaskill ML, Tuma DJ, Yanov D, DeVasure J, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde-adducted protein inhalation causes lung injury. *Alcohol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 18];46:51–9.
20. Sapkota M, DeVasure JM, Kharbanda KK, Wyatt TA. Malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted surfactant protein induced lung inflammation is mediated through scavenger receptor a (SR-A1). *Respir Res* [Internet]. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2020 Apr 18];18:36.
21. Swenberg JA, Gralla EJ, Kerns WD, Mitchell RI, Pavkov KL. Induction of Squamous Cell Carcinomas of the Rat Nasal Cavity by Inhalation Exposure to Formaldehyde Vapor. *Cancer Res*. 1980;40:3398–402.
22. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2006;88:1–478.
23. Zhang L, Tang X, Rothman N,

Vermeulen R, Ji Z, Shen M, et al. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 17];19:80–8.

24. Yu PH, Wright S, Fan EH, Lun Z-R, Gubisne-Harberle D. Physiological and pathological implications of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2003 [cited 2020 Apr 18];1647:193–9.

25. Swenberg JA, Moeller BC, Lu K, Rager JE, Fry RC, Starr TB. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 years and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 17];41:181–9.

26. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* [Internet]. 1983 [cited 2019 Nov 17];43:4382–92.

27. Lai Y, Yu R, Hartwell HJ, Moeller BC, Bodnar WM, Swenberg JA. Measurement of Endogenous versus Exogenous Formaldehyde-Induced DNA-Protein Crosslinks in Animal Tissues by Stable Isotope Labeling and Ultrasensitive Mass Spectrometry. *Cancer Res* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 17];76:2652–61.

28. Leng J, Liu C-W, Hartwell HJ, Yu R, Lai Y, Bodnar WM, et al. Evaluation of inhaled low-dose formaldehyde-induced DNA adducts and DNA-protein cross-links by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Arch Toxicol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 17];93:763–73.

29. Liu C-W, Tian X, Hartwell HJ, Leng J, Chi L, Lu K, et al. Accurate Measurement of Formaldehyde-Induced DNA-Protein Cross-

Links by High-Resolution Orbitrap Mass Spectrometry. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 17];31:350–7.

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表 (3件)

(1) Tian X, Chen Y, Nakamura J. Development of a novel PIG-A gene mutation assay based on a GPI-anchored fluorescent protein sensor. *Genes Environ.* 2019 Dec 10;41:21. PMID: 31867084.

(2) Ridpath JR, Nakamura J. Acid-specific formaldehyde donor is a potential, dual targeting cancer chemotherapeutic/chemo preventive drug for FANCB/BRCA-mutant cancer. *Genes Environ.* 2019 Dec 27;41:23. PMID: 31890056.

(3) Nakamura J, Nakamura M. DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites. *DNA Repair (Amst)*. 2020 Apr;88:102806. PMID: 32070903.

### 2. 学会発表 (1件)

米国毒性学会 (SOT) 年次総会 (COVID-19 により開催中止) J. Nakamura J, Kawanishi M, Yagi T, Okada T, and Kunugita N. Antigenic, Inflammatory DHP-Lysine Adducts Are Induced by Aldehydes in the Vapor of Both Flavored and Unflavored E-cigarettes and Heated Tobacco Products (Ab# 3172).

## 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

図1 電子タバコおよび加熱タバコ由来のエアロゾル中のカルボニル化合物が作る可能性がある DHP-リジン付加体の産生メカニズム

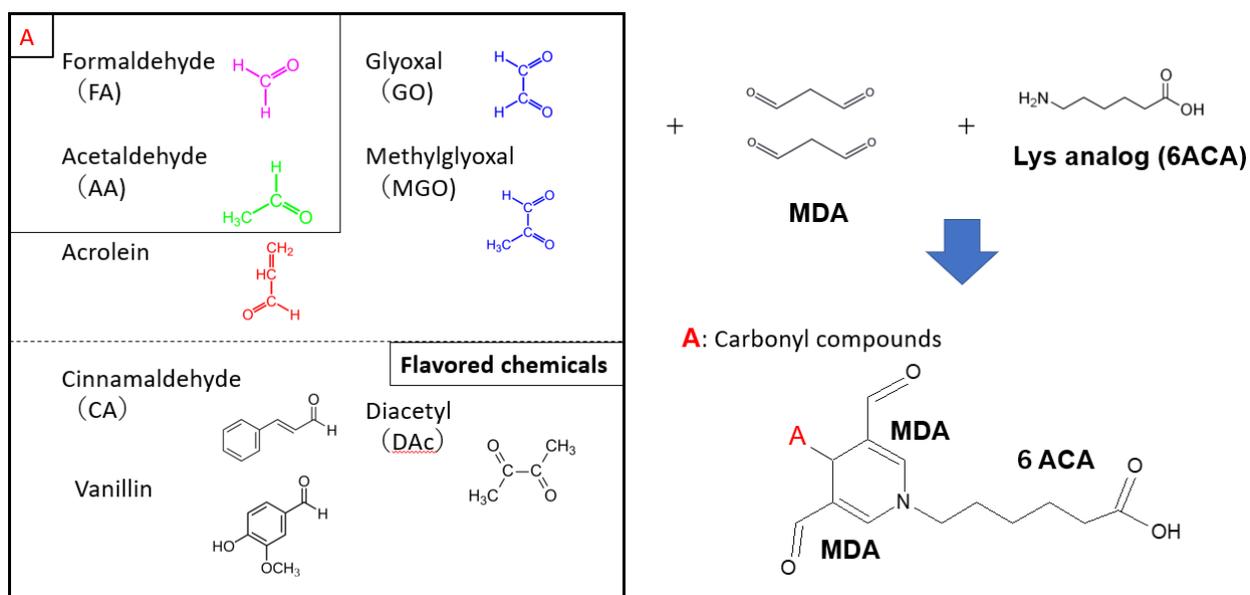


図2 FA由来のDPC産生メカニズム

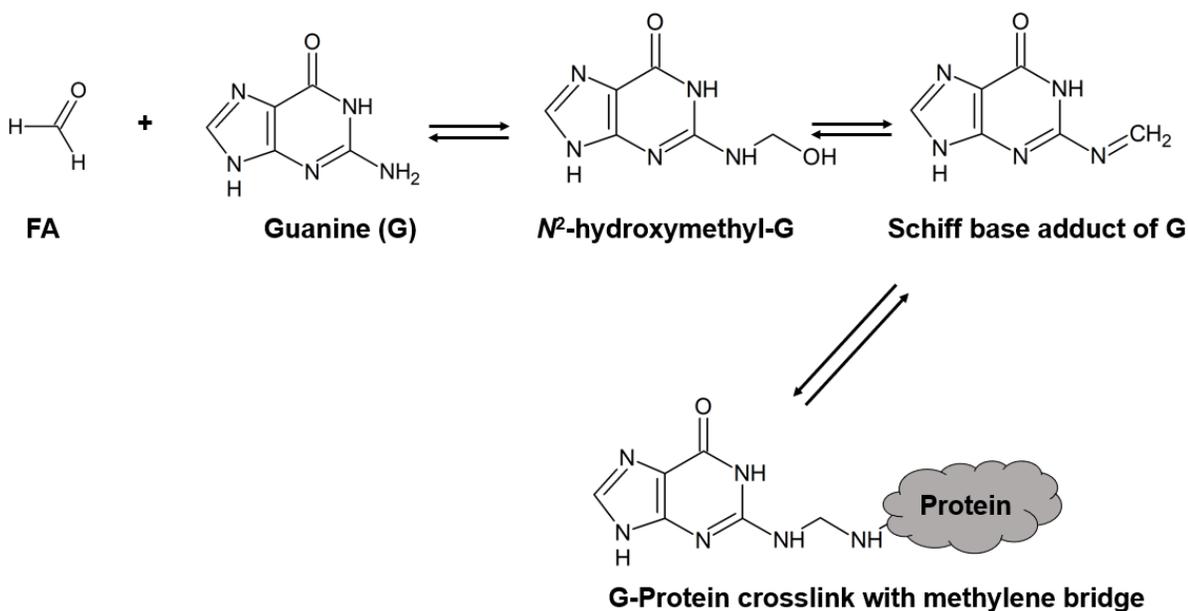


図3 M2FA-アデニン (A) 付加体の産生メカニズム

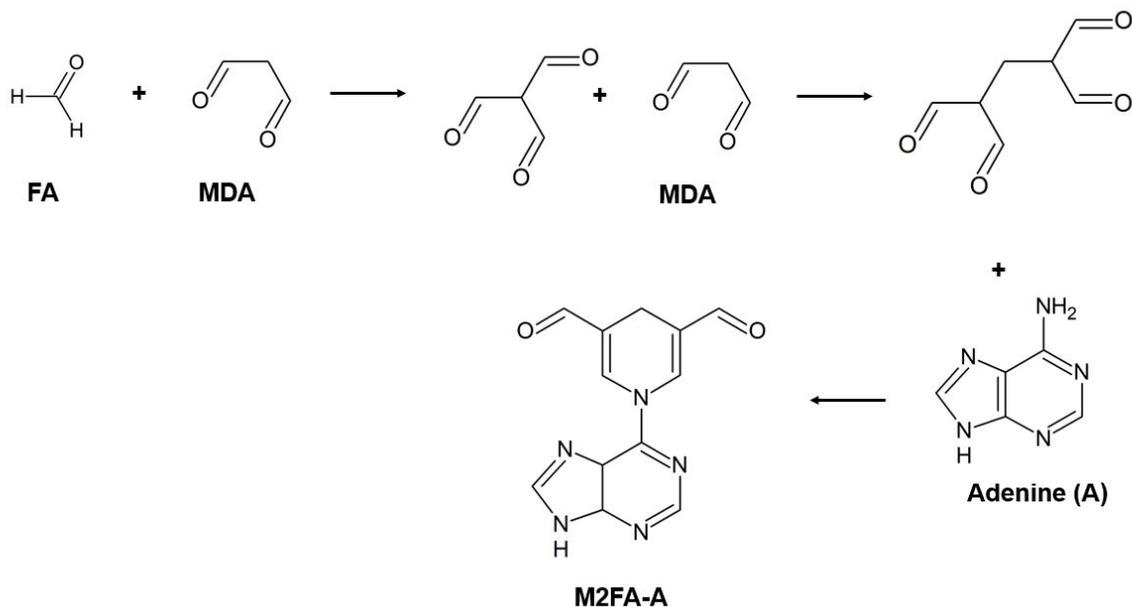
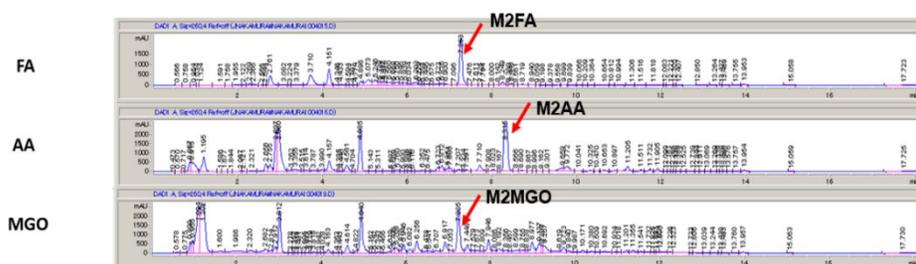
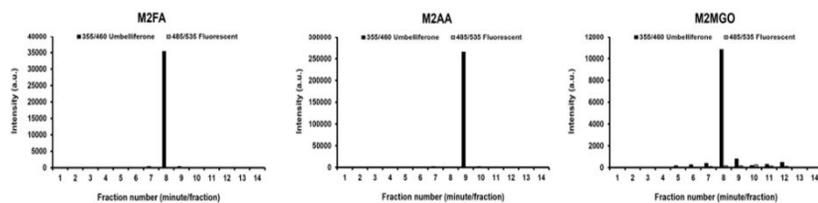


図4 M2FA、M2AA、および M2MGO の構造、特徴および HPLC を用いた精製

### A. HPLC Purification



### B. Fluorescence detection



### C. Adduct structure

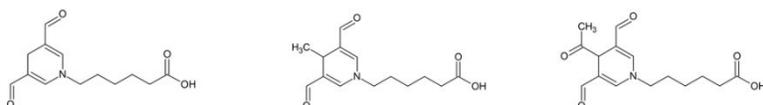


図5 M2FA-Aの質量解析

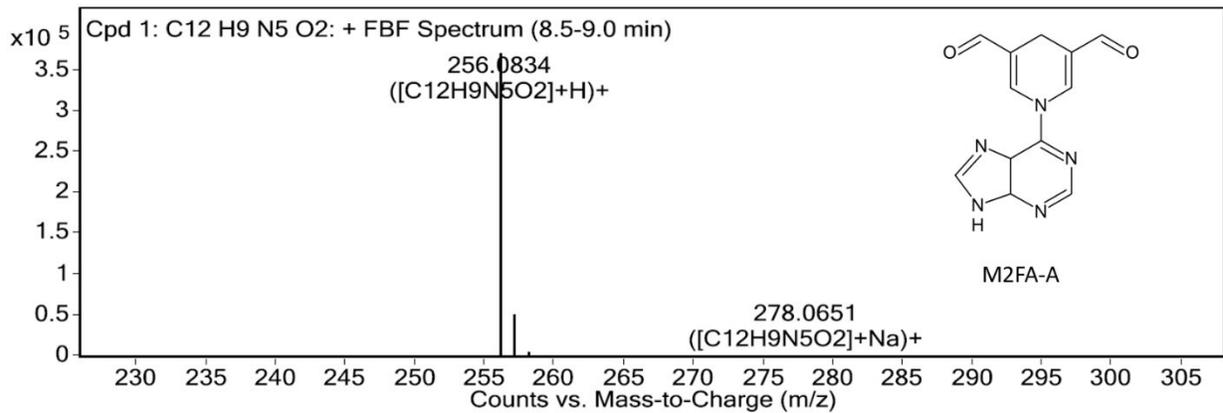


図6 M2AA-GIおよびM2AA-GIIの質量解析

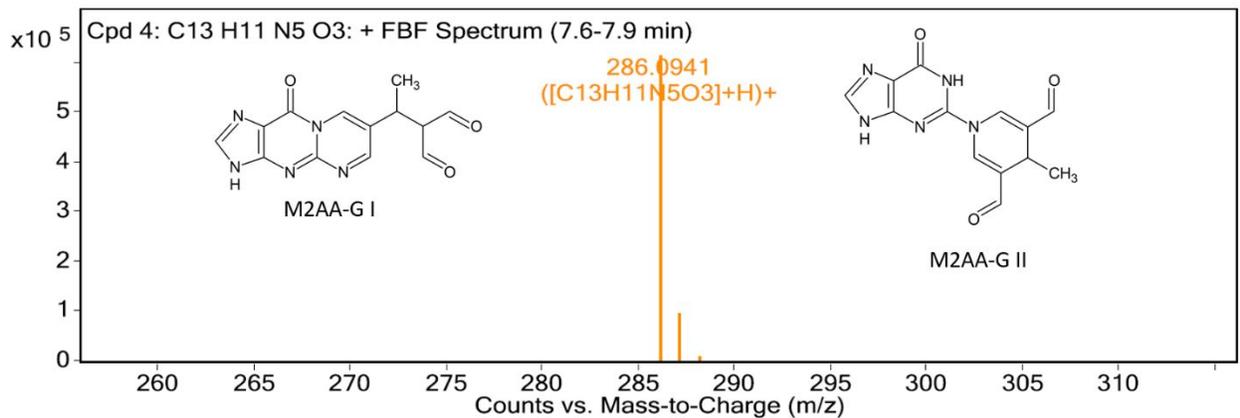


図7 M1FA-Gの質量解析

MS Zoomed Spectrum

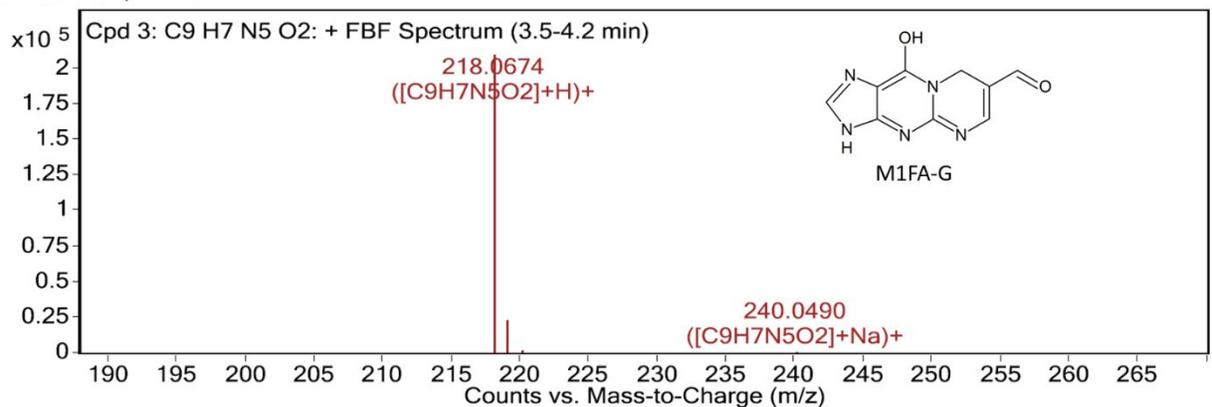


図8 M1AA-Gの質量解析

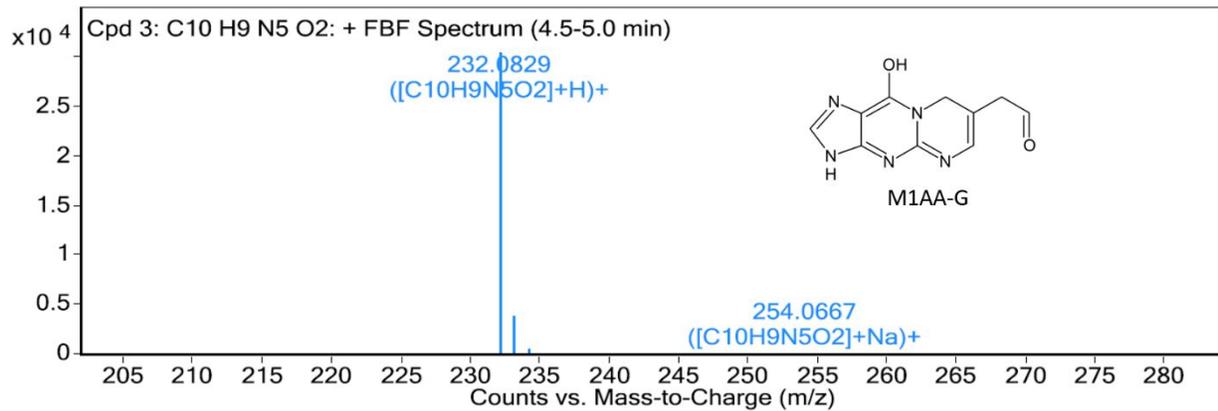
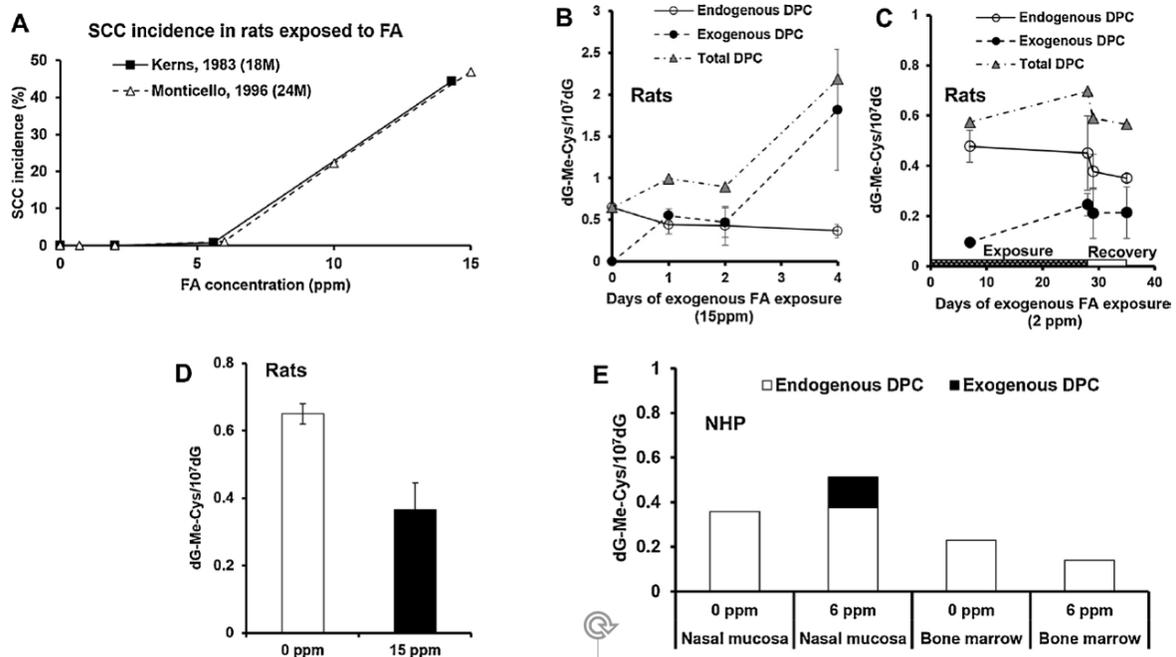


図9 FAに暴露された動物の鼻部における腫瘍発生頻度およびDPCの定量



FAに暴露された動物の鼻部における腫瘍とDPCの形成。A. 18および24ヶ月間のFA吸入暴露（6時間/日、5日/週）によりラットに発生した鼻腫瘍（SCC）の発生頻度。B. 15 ppm [13CD2]-FA（6時間/日）に4日間暴露されたラットの鼻組織における内因性および外因性のFA由来DPC（dG-Me-Cys）[9]。C. 2 ppm [13CD2]-FA（6時間/日、5日/週）に4週間暴露されたラットの鼻組織における内因性および外因性のFA誘発DPC。D. 15 ppmの[13CD2]-FA（6時間/日）に4日間暴露したラットの内因性FA由来DPCに対する影響。E. 6 ppmの[13CD2]-FA（6時間/日）に2日間暴露されたカニクイザルの鼻と骨髄における内因性および外因性のFA誘発DPC。

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N	Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes.	Chem Res Toxicol	33	576-583	2020
稲葉洋平	加熱式たばこの調査研究からわかってきた課題	ビルと環境	165	38-43	2019
稲葉洋平	たばこの煙の健康影響と受動喫煙のエビデンス	公衆衛生情報	49	8-9	2020
稲葉洋平	「身近な“？”の科学 加熱式タバコ」	Newton	12	114-115	2020
内山茂久, 樺田尚樹	電子タバコから発生する化学物質と健康影響	現代化学	3	54-57	2020
内山茂久	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	ファルマシア			2020
中村正和, 田淵貴大, 尾崎米厚, 大和浩, 樺田尚樹, 他	加熱式たばこ製品の使用実態, 健康影響, たばこ規制への影響とそれを踏まえた政策提言.	日本公衆衛生雑誌	67	3-14	2020
Tian X, Chen Y, Nakamura J	Development of a novel PIG-A gene mutation assay based on a GPI-anchored fluorescent protein sensor.	Genes Environ	41	21	2019
Ridpath JR, Nakamura J	Acid-specific formaldehyde donor is a potential, dual targeting cancer chemotherapeutic/chemopreventive drug for FANC/BRCA-mutant cancer.	Genes Environ	41	23	2019
Nakamura J, Nakamura M	DNA-protein crosslink formation by endogenous aldehydes and AP sites.	DNA Repair (Amst)	88	102806	2020

令和2年3月23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 印

次の職員の令和元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。

- 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 (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) ・該当する口を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3月23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 印

次の職員の令和元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。

- 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 (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。

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 印

次の職員の令和元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 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 (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3月23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 印

次の職員の令和元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。

- 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 統括研究官・  
(氏名・フリガナ) 牛山 明・ウシヤマ アキラ

## 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。

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 (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)

該当なし

(※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。

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人麻布獣医学園麻布大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 柏崎 直巳

次の職員の令和元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) 獣医学部 講師

(氏名・フリガナ) すぎた かずとし 杉田 和俊

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。

厚生労働大臣 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 東 敏昭

次の職員の令和元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。

- 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 産業保健学部・教授  
(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 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。