

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2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲葉 洋平

令和3（2021）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. 加熱温度の異なる加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量の比較	10
稲葉洋平, 牛山明, 高橋秀人, 内山茂久	
2. たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析法の確立	16
稲葉洋平, 郡司夏美, 内山茂久	
3. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の変動	24
稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明, 内山茂久	
4. 高電力型電子タバコから発生する熱分解物質の分析	32
内山茂久, 清水萌花, 小倉裕直	
5. 国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較	40
戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明	
6. 電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物の分析	49
戸次加奈江, 稲葉洋平	
7. たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析	58
稲葉洋平, 牛山明, 瀬戸口流星	
8. 加熱式たばこ主流煙に含まれる水銀の研究	79
杉田和俊, 稲葉洋平	
9. 加熱式たばこの加熱式たばこ副流煙（エアロゾル）分析法の開発	83
稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明, 内山茂久	
10. 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	90
樺田尚樹	
11. アルデヒドによる付加体の形成と種々の毒性発現のメカニズム	96
中村純	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	107
---------------------------	-----

令和2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、加熱式たばこ（glo, glo pro）の加熱温度の違いによる有害化学物質の発生量の違いが生じるのか？に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。その結果、加熱温度が高い glo pro が glo よりもニコチン・たばこ特異的ニトロソアミン量は高い結果となった。次に、発がん性物質である4-アミノピフェニル、*o*-トルイジンを含む芳香族アミン類と鉛、ヒ素、水銀などをはじめとする金属類の分析法の確立を行なった。また、昨年度開発した手法を用いて、加熱式たばこから発生するフラン類、ピリジン類の実態調査を行った。結果として、フラン類では、対象としたフルフラール、2-フランメタノール、2(5H)-フラノン、5-メチルフルフラールについて、多種類の銘柄を有する glo から標準たばこよりも高く検出される傾向が見られた。また、ピリジン類については、燃焼成分として標準たばこからも高濃度発生するピリジンや環境たばこ煙のマーカー成分として知られるエテニルピリジンの発生が確認された。次に、昨年度から継続して電子たばこ（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。次に低出力型の電子たばこの数日間使用による一酸化炭素とフェノール類の発生について調査を行った。その結果、5日間の使用によって、一酸化炭素、フェノール類が検出され、製品によっては紙巻たばこよりも高値となった。

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捕集法の確立を行い、ニコチンと発がん性物質を含むたばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。その結果、加熱式たばこからニコチン、メンソール、TSNAsが定量されたことから、加熱式たばこからも副流煙が発生することが分かった。今後、この捕集法を使用して、各種有害化学物質の分析を継続する必要があると考えている。

この3カ年の研究を通して、我が国で販売される加熱式たばこの有害成分量、加熱装置の互換機使用による有害成分量などの調査を複数の成分分析法を開発することによって行ってきた。燃焼による有害化学物質の低減は確認されたが、低減されていない成分もわかった。また、副流煙の分析法も確立した。今後は、新たな加熱式たばこへの対応、受動喫煙に関するリスク評価研究を進める。

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
樺田尚樹	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
清水萌花	千葉大学
小倉裕直	千葉大学
郡司夏美	東京薬科大学
瀬戸口流星	東京薬科大学

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、令和元年度国民健康・栄養調査では 16.7%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・報告されていない。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 27.2%、女性 25.2%であり、加熱式たばこのみ使用の割合が、男性 20.3%、女性 20.4%と令和元年度国民健康・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し喫煙するたばこ製品である。加熱の温度帯

(Ploom TECH:30°C, glo:240°C, IQOS:350°C)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、加熱式たばこ (glo, glo pro) の加熱温度の違いによる有害化学物質の発生量の違いが生じるのか？に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。次に、発がん性物質である4-アミノピフェニル、*o*-トルイジンを含む芳香族アミン類と鉛、ヒ素、水銀などをはじめとする金属類の分析法の確立を行った。また、昨年度開発した手法を用いて、加熱式たばこから発生するフラン類、ピリジン類の実態調査を行った。

次に、昨年度から継続して電子たばこ (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。次に

低出力型の電子たばこの数日間使用による一酸化炭素とフェノール類の発生について調査を行った。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アセテート、ニコチン、フラン類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。

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捕集法の確立を行い、ニコチンと発がん性物質を含むたばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。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. 加熱温度の異なる加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量の比較

2019年に販売開始された glo pro は、従来の glo よりも加熱温度が高く設定可能なたばこ製品である。glo pro から誘導加熱技術を採用し、加熱温度が 240°C から 280°C へ上昇した。この温度帯の上昇により化学物質発生量に変化するのかを検証することを目的とした。本研究では、2020年に販売された加熱式たばこ glo pro と従来の glo から発生する有害化学物質の比較を行った。その結果、加熱式たばこの glo と glo pro は、4つのたばこ銘柄の分析結果からニコチン量は、glo が 0.85-1.76mg/stick となり、glo pro が 1.0-2.09 mg/stick と若干高い値となった。また、一酸化炭素量も glo が 0.10-0.11 mg/stick に対して glo pro は 0.23-0.25 mg/stick となり2倍の上昇率が認められた。また、

発がん性物質のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 量は, glo が 25.3-43.3 ng/stick となり, glo pro が 54.8-82.2 ng/stick と若干高い値となった。以上の結果から新製品の glo pro を使用することによって, ニコチン, 一酸化炭素, TSNA の分析値が上昇することが分かった。加熱式たばこの新製品が従来品と比較して必ずしも有害化学物質が低減されていないことが確認された。今回のように, 一旦, 加熱式たばこが喫煙者の中で普及した状況で, 有害化学物質の上昇が行われる可能性に注視する必要がある。

2. たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析法の確立

たばこ主流煙には, 国際がん研究機関のグループ 1 (ヒトに対して発がん性のある) に該当する 4-アミノビフェニル, *o*-トルイジン, 2-ナフチルアミン等の芳香族アミン類が含まれている。現在, 国内で販売される紙巻たばこ銘柄の報告は少ない状況である。また, これまでの芳香族アミン類分析の公定法では, 主に 4 種類 (1-ナフチルアミン, 2-ナフチルアミン, 3-アミノビフェニル, 4-アミノビフェニル) の芳香族アミンを対象としてきた。そこで本研究では, これまでガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) での報告が多いこれらの芳香族アミンに加えてさらに対象物質を増やし, 高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS) を使用した分析法を確立し, 国産たばこ銘柄に適用することを目的とした。この手法は, 主流煙フィルターから芳香族アミンの前処理を抽出液, CH カラム, K-Solute を組み合わせることによって, 測定妨害成分を除去することが可能となった。また, 芳香族アミン類は, 構造異性体が多いため HPLC 分析カラムを数種類, 比較検討したところ Raptor Fluoro Phenyl カラムが適して

いた。この手法を先行研究と比較し, 国産たばこ銘柄に適用した。測定対象とした芳香族アミン類は, 全て検出された。発がん性物質は, *o*-トルイジンが, 2-ナフチルアミン, 4-アミノビフェニルより高い値であった。また, 外箱表示が 0.1 mg ニコチンたばこをヒトの喫煙行動に近い喫煙法で主流煙を分析すると, ニコチン表示量が 1.2 mg たばこの含有量の 1/2 から 1/3 であった。このことから, ニコチン表示量が有害化学物質の曝露量に比例すると考える喫煙者も多いが, そのようにはならないことが確認された。また, 加熱式たばこへの適用も検討した。

3. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の変動

本研究班では, これまで電子たばこの高出力タイプの製品の調査結果から, ホルムアルデヒドをはじめとするカルボニル類が発生することを報告してきた。最近, 電子たばこの主流エアロゾルには, 一酸化炭素 (CO), フェノール類が含まれると報告があった。そこで本研究では, 低出力 100W 以下の電子たばこにおいても CO, フェノール類が発生するのかを検討した。その時に, 実際にたばこを使用する環境を想定して, 数日間, 電子たばこを使用することで分析値に変化するのか? について合わせて評価を行った。実際の電子たばこ使用者を想定して, 5 日間使用して分析値を確認した。その結果, 使用開始当初は, 分析値は低い値であったが, 2 日目以降は分析値が上昇する傾向が確認された。特に 70W の電子たばこでは, CO が紙巻たばこよりも高値であることが分かった。28W の電子たばこは, 50 回目の喫煙時は 3.90 mg/回となった。70W の電子たばこは, 50 回目の喫煙時は, 46.9 mg/回となった。この数値は, 紙巻たばこ主流煙の CO 量よりも高値であった。

次にフェノール類に関しては、28Wの電子たばこの特徴は、検出された化合物がフェノール、カテコール、4-メチルカテコールの3物質であった。また、総フェノール類の合計値は、50回目の467 ng/回であった。次に、70Wの電子たばこは、ハイドロキノン、レゾルシノール、3種類のクレゾールなども検出された。最も高い総フェノール量は、15,267 ng/回となった。今回の分析結果から、低出力の電子たばこであっても有害化学物質が発生することが確認された。

4. 高電力型電子タバコから発生する熱分解物質の分析

爆炎型電子タバコから発生する化学物質に関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。爆炎型電子タバコの多くは電力を200W以上に設定できるが、E-リキッドを入れてなくてもスイッチを入れることが可能である。この時、電熱線コイルの温度は最大1300°Cに達し、アトマイザー内の空気温度も1100°Cを示した。E-リキッドを充填した場合、電熱線コイル、ミストの温度は280°Cを超えることがなかった。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。また、メッシュタイプのアトマイザーはコイルタイプと比較して、ミスト発生量は少ないが熱分解物質の発生量は多かった。ホルムアルデヒドの場合、最大発生量はメッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、ガス状物質は9100 µg/12puff、粒子状物質は2700 µg/12puff発生しコイルタイプの4.3倍、4.1倍高い値を示した。これは紙巻タバコの約10倍の値である。ほとんどの

電子タバコはメーカー推奨電力を超える高電力に設定することが可能であり、E-リキッドが入っていない状態でも稼働するため、安全対策が必要である。

5. 国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較

近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、フレーバーなどの添加物を使用した多種多様な銘柄が販売され、主流煙中の成分においても従来の紙巻たばことは異なる特徴が報告されている。本研究では、発生する成分の中でも、特に、加熱式たばこに特徴のある成分であり、有害性が指摘されるフラン類とピリジン類を対象に主流煙を対象とした分析法を確立し、喫煙者への曝露量を調べることにした。結果として、フラン類では、対象としたフルフラール、2-フランメタノール、2(5H)-フラノン、5-メチルフルフラールについて、多種類の銘柄を有するgloから標準たばこよりも高く検出される傾向が見られた。また、ピリジン類については、燃焼成分として標準たばこからも高濃度発生するピリジンや環境たばこ煙のマーカ成分として知られるエチニルピリジンの発生が確認された。検出された成分の中でも、特に、フルフラールについては吸入曝露や経皮曝露により有害性が指摘されていることや、2-フランメタノールとピリジンについては、IARC（国際がん研究機関）により発癌性が危惧される成分でもあることから、加熱式たばこの使用により引き起こされる健康影響の要因として寄与する可能性が考えられた。本研究で検出された成分については、呼出煙や副流煙を介した室内汚染や受動喫煙の原因物質になる可能性が考えられるため、上記の成分による室内汚染への影響についても更なる研究が必要と考えられる。

6. 電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物の分析

2019年6月以降、米国を中心に電子たばこの使用者における深刻な肺疾患が急増した。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- α -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ことが示唆されている。また、電子たばこ専用リキッドに添加される様々な香料成分は、若者への喫煙を誘導する魅惑性がある他、その有害性についても懸念されている。そのため、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（72種類）を対象に、各成分の使用実態について調査を行った。調査の結果、どのリキッドもD- α -トコフェロールを含んでいないことが確認された。また、ニコチン入りのリキッドからは10000-21000 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の範囲でニコチンが検出され、香料成分に関しては、フレーバーごとに同一成分が検出される傾向が確認された。また、検出された成分の中には、有害性が指摘されるものも含まれていることから、今後は、電子たばこの主流煙中における濃度や喫煙者への曝露の実態についても調査の必要性が考えられた。

7. たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析

たばこには金属類が含まれていると報告されている。なかでも金属類には国際がん研究機関により、発がん性がある、または、おそらく発がん性があると分類されているカドミウム（Cd）、鉛化合物（Pb）などが含まれる。そのため、金属類の継

続的な定量はたばこ製品の実態を把握するうえで重要である。しかし、国内の分析値は報告が少なく、分析法も標準化されていない。そこで本研究は、分析法の確立とたばこ葉及び主流煙中の金属類の定量、たばこ葉から主流煙中への移行率の分析を行い国内で販売されるたばこ製品の実態把握を目的とした。

たばこ試料は、標準たばこの3R4F、1R6Fの2銘柄と、国産たばこ10銘柄、外国産たばこ10銘柄、リトルシガー5銘柄、加熱式たばこのglo、IQOSの2種類の計29種類を使用した。たばこ葉中の金属類の分析は、たばこ葉を硝酸で一晩反応させ、その後マイクロウェーブ処理により有機物を分解した後、誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MSMS）で分析を行った。たばこ主流煙の捕集は自動喫煙装置を用い、ヒトの喫煙行動に近いHCl法で行った。金属類の捕集は静電捕集装置を接続し、ガラス管に捕集を行った。その後、前処理を行い、ICP-MSMSに供した。分析対象は9Be、24Mg、27Al、52Cr、55Mn、58Ni、60Ni、59Co、63Cu、66Zn、75As、111Cd、112Cd、208Pbとした。

たばこ葉の金属類は、全てのたばこ銘柄、測定対象成分について検出・定量が可能であった。国産たばこ主流煙中の平均値（ng/cig）はAl:329 \pm 183、Cr:10.5 \pm 6.00、As:6.60 \pm 2.37、Cd:76.1 \pm 36.2、Pb:32.4 \pm 14.3、外国産たばこはAl:257 \pm 153、52Cr:8.44 \pm 5.56、As:5.00 \pm 2.01、Cd:71.2 \pm 44.3、Pb:31.7 \pm 9.42、リトルシガーはAl:345 \pm 133、Cr:10.6 \pm 3.47、As:6.49 \pm 2.20、Cd:95.5 \pm 33.8、Pb:34.4 \pm 7.86、加熱式たばこはAl:155 \pm 45.3、Cr:0.23 \pm 0.10、As:0.60 \pm 0.28、Cd:0.01 \pm 0.00、Pb:0.51 \pm 0.35となった。たばこに含まれる金属類は土壌や農薬由来の為、銘柄・産地によって変化することが考えられる。加熱式たばこの健康影響は個別で見ると数値は低いが、有害化学物質数は

紙巻きたばこと変わらないため、長期的な調査が必要であると考えられる。

8. 加熱式たばこ主流煙に含まれる水銀の研究

近年、加熱式たばこの喫煙者が増加し、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。しかし、販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの受動喫煙等による健康影響は不明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要である。そこで、本年度は、有害金属の1つである水銀について加熱式タバコのタバコ葉及び主流煙中の含有量を測定し、主流煙への移行率について検討することを目的とした。

本研究では加熱式たばこ4社25銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀量を測定した。その結果、加熱式たばこのたばこ葉中水銀含有量は1本あたり平均3.3 ng (0.6~6.8 ng/cig)であった。また、主流煙中の水銀濃度はデバイスの加熱温度に大きく影響され、デバイスの加熱温度が40°Cの銘柄では0.15 ng/cig、デバイスの加熱温度が200°C以上では1.5 ng/cigと10倍の差があることがわかった。これらの結果から、低温加熱式のデバイスでは移行率が約3%、高温加熱式のデバイスでは移行率が40~107%と10倍以上異なり、水銀の曝露影響は高温加熱式に比べ低温加熱式デバイスが小さいことが認められた。

9. 加熱式たばこの加熱式たばこ副流煙(エアロゾル)分析法の開発

加熱式たばこは、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)を喫煙者が吸引するたばこ製品である。このたばこ製品は、燃焼を伴わないために紙巻たばこから発生する有害化学物質の発生を抑制する。日本人喫煙者の男性27.2%と女性25.2%が加熱式たばこを

使用していた。特に、20-40代はさらに使用率が高い。この加熱式たばこは、有害化学物質の発生量が90%削減と報告されている。一方で、副流煙に関しては、ほとんど報告されていない。そこで、本研究では、加熱式たばこ副流煙の分析法の開発を行った。

加熱式たばこの副流煙は、加熱式たばこ主流煙捕集用の喫煙装置に適した捕集法の開発を行った。まず、副流煙を捕集するためのガラス器具を2種類製作した。今回の研究では、測定対象をニコチンとした。副流煙の捕集は、ガラス器具、フィルター、XAD-4カートリッジ、インピンジャーの4箇所で行った。ニコチンの分析は、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC/FID)で行った。

IQOSの副流煙は、ガラス器具に吸着したニコチン量(mg/stick)が0.0034、フィルターは0.052、カートリッジが0.0015そしてインピンジャーが定量下限値以下であった。IQOS1本あたりの副流煙は、0.057 mg/stickとなった。ニコチン捕集を可能としたガラス器具は、紙巻たばこ副流煙捕集用のガラス器具である「フィッシュテール」に近い構造としている。今後は、他の成分に関しても調査を拡大していく計画である。

10. 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。

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起こしている。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。

コロナ禍においてもタバコ産業からは販売拡大戦略としての広告が拡大されるとともに、たばこ規制枠組条約 FCTC 第 5 条 3 項に規定されているが、日本は政策決定に対するタバコ産業からの干渉が最も大きい国と評価されている。

米国 FDA は、リスクが修飾（軽減）されたタバコ製品： Modified Risk Tobacco Products (MRTPs) に関する評価において、IQOS を有害物質の曝露が低減されたタバコと評価した。ただし、リスクの低減されたタバコとしては承認していない。

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。

11. アルデヒドによる付加体の形成と種々の毒性発現のメカニズム

加熱式および電子タバコのエアロゾルにはホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) などのカルボニル化合物が検出される。そのカルボニル化合物が脂質過酸化に由来するマロンジアルデヒド (MDA) と複雑に反応してハイブリッド型 (1,4-dihydropyridine [DHP] 型) リジン付加体および DNA 付加体が産生されることをわれわれはこれまでに明らかにしてきた。2020 年度の研究では、FA および AA が細胞膜の構成成分であるリン脂質に DHP 型付加体をつくる可能性を検討した。アミノ基を持つリン脂質 (アミノリン脂質) のホスファチジルエタノールアミン (PE) お

よびその頭部のエタノールアミンをそれぞれ MDA の存在下で FA あるいは AA と 37°C にて反応させた。その結果、M2FA-/M2AA-リジン付加体と同質の蛍光波長および吸光度を示す物質が検出された。さらに、PE に検出された付加体はホスホリパーゼ D あるいは強酸による加水分解によりエタノールアミン付加体として検出されることが明らかになった。新たに検出された M2FA-/M2AA-PE 付加体が膜の特性、膜輸送体、チャネル、受容体、および酵素の機能の変調などに影響することで細胞死ならびに免疫細胞の活性化を引き起こす可能性が考えられる。また、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が動物レベルで組織内の高濃度の FA の解毒に関与している可能性を示唆する結果をマウスを用いて報告した。東アジア人の約 50% が ALDH2 の低機能変異体であるドミナントネガティブ ALDH2*2 対立遺伝子を持っており、ALDH2*1/*2 (ヘテロ型) の ALDH2 機能は野生型と比較して FA の解毒機能が著しく低い。低活性型 ALDH2*2 アレルを持つ人が加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれる高濃度の FA および AA に暴露された場合、野生型のアレル (ALDH2*1/*1) のみを持つ人に比べ FA に起因した呼吸器毒性が強く出る可能性について今後の検討が必要と考えられる。

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。新たに芳香族アミン類、金属類の分析法を確立した。その手法を紙巻たばこと加熱式たばこにも適用した。昨年度に分析法を確立した水銀、フラン類、ピリジン類に関しては、加熱式たばこ銘柄への適用を行った。加熱式たばこから発生する有害化学物質は、加熱装置の原理から考えると加熱温度の上昇に伴い、化学物質量が

上昇すると予想される。今回、glo と glo pro の加熱温度が 240 から 280°Cへ変更されたことによる影響を調査した。その結果、加熱温度が高い glo pro が glo よりも化学物質量は高い結果となった。

爆炎型電子タバコから発生する化学物質に関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。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した条件によっては、紙巻たばこよりも高い分析値となった。次に低出力型の電子たばこを数日間使用して、一酸化炭素とフェノール類を分析したところ、分析値が徐々に上昇し、5日目の一酸化炭素量は、紙巻たばこより高い分析値となる製品も確認された。電子たばこのリキッドを調査したところ、D- α -トコフェロールは含有されていなかった。

本研究は、加熱式たばこ副流煙の捕集法を確立した。次に確立した捕集法を使用してニコチン、メンソール、TSNAsの分析を行った。加熱式たばこからニコチン、メンソール、TSNAsが定量されたことから、加熱式たばこからも副流煙が発生することが分かった。今後、この捕集法を使用して、各種有害化学物質の分析を継続する必要があると考えている。

加熱式および電子タバコのエアロゾルにはホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) などのカルボニル化合物が検出される。そのカルボニル化合物が脂質過酸化に由来するマロンジアルデヒド (MDA) と複雑に反応してハイブリッド型 (1,4-dihydropyridine [DHP] 型) リジン付加体および DNA 付加体が産生されることをわれわれはこれまでに明らかにしてきた。2020年度の研究では、FA および AA が細胞膜の構成成分であるリン脂質に DHP 型付加体をつくる可能性を検討した。

コロナ禍においてもタバコ産業からは販売拡大戦略としての広告が拡大されるとともに、たばこ規制枠組条約 FCTC 第5条3項に規定されているが、日本は政策決定に対するタバコ産業からの干渉が最も大きい国と評価されている。

米国 FDA は、リスクが修飾 (軽減) されたタバコ製品: Modified Risk Tobacco Products (MRTPs) に関する評価において、IQOS を有害物質の曝露が低減されたタバコと評価した。ただし、リスクの低減されたタバコとしては承認していない。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。

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2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

加熱温度の異なる加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量の比較

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 牛山 明 国立保健医療科学院
分担研究者 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

2019年に販売開始された glo pro は、従来の glo よりも加熱温度が高く設定可能なたばこ製品である。glo pro から誘導加熱技術を採用し、加熱温度が 240℃から 280℃へ上昇した。この温度帯の上昇により化学物質発生量が増加するのかを検証することを目的とした。本研究では、2020年に販売された加熱式たばこ glo pro と従来の glo から発生する有害化学物質の比較を行った。その結果、加熱式たばこの glo と glo pro は、4つのたばこ銘柄の分析結果からニコチン量は、glo が 0.85-1.76mg/stick となり、glo pro が 1.0-2.09 mg/stick と若干高い値となった。また、一酸化炭素量も glo が 0.10-0.11 mg/stick に対して glo pro は 0.23-0.25 mg/stick となり 2 倍の上昇率が認められた。また、発がん性物質のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 量は、glo が 25.3-43.3 ng/stick となり、glo pro が 54.8-82.2 ng/stick と若干高い値となった。以上の結果から新製品の glo pro を使用することによって、ニコチン、一酸化炭素、TSNA の分析値が増加することが分かった。加熱式たばこの新製品が従来品と比較して必ずしも有害化学物質が低減されていないことが確認された。今回のように、一旦、加熱式たばこが喫煙者の中で普及した状況で、有害化学物質の上昇が行われる可能性に注視する必要がある。

A. 研究目的

紙巻たばこは、たばこ葉の燃焼によって発生する有害化学物質が多い。それに対して加熱式たばこは、加工されたたばこ葉を燃焼より低い温度 (200-350℃) で加温するたばこ製品である。喫煙者は加熱装置を購入し、加熱式たばこ用のスティック銘柄を組み合わせで喫煙している。たばこ産業は、加熱式たばこが低い温度で喫煙するため有害化学物質の発生を抑制すると報告している (1)。このように加熱式たばこは、たばこ葉の加熱・燃焼の温度帯の違いが、有害化学物質の発生に影響を与えることに着目したたばこ製品であると考えられる。わが国では IQOS、glo、Ploom TECH など加熱式たばこが次々に日本市場に投入され、

日本人喫煙者の加熱式たばこ使用率は男性で 27.6%、女性で 25.2%にまで普及している。2019年に販売開始された glo pro は、従来の glo よりも加熱温度が高く設定可能なたばこ製品である。glo pro から誘導加熱技術を採用し、加熱温度が 240℃から 280℃へ上昇した。この温度帯の上昇により化学物質発生量が増加するのかを検証することを目的とした。そこで本研究では、同一銘柄のたばこ製品を使用して glo と glo pro の主流煙に含まれる化学物質の比較を行なった。

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装置

glo 製品の bright tobacco、ROASTED+、DARK+、DARK FRESH+と rich tobacco の計 5 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±2℃、湿度 60 ±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として glo と glo pro を 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（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 glo 及び glo pro 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, φ44 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

(1) ニコチン、一酸化炭素の分析

捕集後の CFP は、2-プロパノール（20 mL）を添加し、室温で 20 min の振とう抽出を行った。2-プロパノール抽出液中のニコチン濃度は ISO 10315（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。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.×30 m, 0.25 μm）を用いた。分析条件はカラム温度 50℃（2 min 保持）−50℃から 180℃（昇温速度 15℃/min）

−180℃から 190℃（昇温速度 5℃/min）−190℃から 250℃（昇温速度 30℃/min）−250℃（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。一酸化炭素（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。

(2) 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 SOP3 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）。

(3) 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）。

C. 結果及び考察

1. 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。今回分析を行った成分の平均値を Table 1 に示した。加熱式たばこの glo と glo pro は、4 つのたばこ銘柄の分析結果から比較を行った。ニコチン量は、glo が 0.85-1.76mg/stick となり、glo pro が 1.0-2.09 mg/stick と若干高い値となった。また、一酸

化炭素量も glo が 0.10-0.11 mg/stick に対して glo pro は 0.23-0.25 mg/stick となり 2 倍の上昇率が認められた。またメンソールが添加されている DARK FRESH+は、glo pro のメンソール量が 4.03 mg/stick と通常の紙巻たばこのメンソール量よりも高値であることが分かった。グリセロール量は、glo が 3.41-5.37 mg/stick となり、glo pro が 6.65-7.00 mg/stick と若干高い値となった。このように同じたばこスティックを使用しても加熱温度が 240 から 280°Cに上昇することによって化学物質の曝露量が上昇することが確認された。一方で、ニコチン以外の一酸化炭素量は、紙巻たばこより低値であることは確認された。一方で glo pro が glo よりも有害化学物質の曝露量を上昇させる製品であることも分かった。

2. TSNAs

発がん性物質のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 量は、glo が 25.3-43.3 ng/stick となり、glo pro が 54.8-82.2 ng/stick と若干高い値となった (Table 1)。glo 製品の主流煙 TSNAs 分析値は、紙巻たばこと比較して低値であった。昨年度の報告書にも記載したが、加熱式たばこの TSNAs の値は、たばこ葉の TSNA 量に依存している。加熱式たばこと紙巻たばこの TSNAs 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。世界保健機関 (WHO) は、これまでに低減可能な化学物質の成分として TSNAs 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。TSNAs が低減化された紙巻たばこと比較すると加熱式たばこ TSNAs 量は変化がないと考えられる (12)。このように TSNAs 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応していないのが現状である。

6. 最近の加熱式たばこの傾向

glo 製品は、glo pro 販売開始後に、glo hyper と

glo hyper+を市場に投入している。その他の製品では、たばこ葉を加熱装置に充填し使用する ARKX (アークエックス) のような製品も投入されている。また、紙巻たばこを加熱する装置や ARKX と同様に紙巻たばこの葉を充填するような加熱装置が次々に市場で販売されている。現在、我が国の法律では、加熱装置に関する規制はなく、その販売会社、製造会社にも加熱装置から発生する有害化学物質のデータを公開する義務が無い状況である。さらには加熱式たばこの定義も確定されていないため、たばこ葉を指すのか？たばこ葉と加熱装置を組み合わせた状態を指すのか？使用者にとっては不明である。

しかしながら、毎年のように多くの加熱装置が販売されているため、新たな加熱装置の仕様によって紙巻たばこに近い有害化学物質量が発生するのか？継続的な調査を行う必要性があると考えている。

D. 結論

本研究では、2020 年に販売された加熱式たばこ glo pro と従来の glo から発生する有害化学物質の比較を行った。その結果、新製品の glo pro を使用することによって、ニコチン、一酸化炭素、TSNA の分析値が上昇することが分かった。加熱式たばこの新製品が従来品と比較して必ずしも有害化学物質が低減されていないことが確認された。今回のように、一旦、加熱式たばこが喫煙者の中で普及した状況で、有害化学物質の上昇が行われる可能性に注視する必要がある。

E. 参考文献

- (1) Schaller JP, Keller D, Poget L. et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;81; Suppl 2:S27-S47.
- (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) 杉山晃一, 稲葉洋平, 大久保忠利, 内山茂久, 高木敬彦, 樺田尚樹. 国産たばこ主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン類の異なる捕集法を用いた測定. 日本衛生学雑誌 2012;67: 423-430.
- (9) 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.
- (10) 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.

- (11) 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

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Chem Res Toxicol. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. 2020, 33, 2, 576–583.

稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. 保健医療科学. 2020;69:144–152.

戸次加奈江, 稲葉洋平, 牛山明. 喫煙による室内汚染 —三次喫煙という新たな課題. 保健医療科学. 2020;69:138–143.

2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量は加熱温度の影響を受ける. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2020.9.4-5 ; 講演要旨集による誌上発表並びに Web 開催. 同講演要旨集. p.221.

稲葉洋平. 特別シンポジウム「新型タバコの科学と社会インパクト」 新型タバコの成分分析の最新情報 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020.10.1-3. ハイブリット開催 (広島、Web) オンライン要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 国内で販売されるメンソールたばこ銘柄の主流煙の有害化学物質の分析 第 79 回日本公衆衛生学会

総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集.
p.349.

小山真緒、坂元宏成、佐藤綾菜、内山茂久、櫻田尚樹、稲葉洋平、牛山明. 化学物質個人曝露量に与える室内濃度の影響 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集.
p.483.

稲葉洋平. 「シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える」新型たばこ(加熱式たばこ・電子たばこ)の特徴と成分分析について 第 14 回日本禁煙学会学術総会. 2020.11.13-14. ハイブリット開催(郡山、Web 開催).

坂元宏成、内山茂久、佐藤綾菜、稲葉洋平、牛山明. 有害化学物質の室内濃度と個人曝露濃度 2020 年室内環境学会学術大会. 2020.12.3-4. 郡山市と Web 開催. 同講演要旨集. P55-56.

稲葉洋平、内山茂久、牛山明. 紙巻たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P260-261.

戸次加奈江、内山茂久、稲葉洋平、牛山明. 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 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020.11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P252-253.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. 加熱式たばこ副流煙(エアロゾル)分析法の開発 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

澤麻理恵、牛山明、稲葉洋平、服部研之、石井一行. 発生エアロゾル吸入後の生理応答からみた加

熱式たばこの動物ばく露用喫煙装置の有用性 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. リトルシガーから発生する化学物質の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

郡司夏実、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. LC/MS/MS を用いたたばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

瀬戸口竜星、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. たばこ葉及びたばこ主流煙に含まれる金属類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

3.その他

稲葉洋平. 加熱式タバコの有害性 中学保健ニュース(第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース(第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 加熱式タバコ・紙巻きタバコの害ほけん通信 中学保健ニュース(第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース(第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 紙面掲載 たばこニコチン加熱式も注意を「一部紙巻に匹敵」読売新聞(関西版)2020 年 11 月 15 日 社会面 31 ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 glo と glo pro の主流煙中の有害化学物質の分析結果と成分量の上昇率

	bright tobacco		ROASTED+		DARK+		DARK FRESH+		rich tobacco	
	glo (mg/stick)	glo pro 上昇率 (%)								
TNCO(mg/stick)										
TPM	31.1	42.5 ↑	28.5	42.6 ↑	29.6	40.1 ↑	37.4	42.4 ↑	31.1	41.0 ↑
Nicotine	0.85	1.29 ↑	1.47	1.85 ↑	1.76	2.09 ↑	1.31	1.88 ↑	0.97	1.00 ↑
Water	17.7	27.8 ↑	20.6	24.6 ↑	21.1	23.3 ↑	23.7	20.7 ↑	20.0	23.7 ↑
Tar	12.5	14.5 ↑	6.44	16.1 ↑	6.71	14.7 ↑	12.5	19.8 ↑	10.2	16.4 ↑
Menthol										
Carbon monoxide	0.12	0.25 ↑	0.11	0.25 ↑	0.10	0.24 ↑	0.10	0.25 ↑	0.10	0.23 ↑
Glycerol(mg/stick)										
Glycerol	5.37	6.91 ↑	3.88	6.77 ↑	3.90	7.00 ↑	4.05	6.75 ↑	3.41	6.65 ↑
Propylene Glycol	0.66	0.81 ↑	0.52	0.60 ↑	0.48	0.55 ↑	1.08	1.32 ↑	0.59	0.55 ↑
Total Glycerol	6.03	7.71 ↑	4.40	7.37 ↑	4.37	7.55 ↑	5.13	8.07 ↑	4.00	7.21 ↑
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)										
NNN	13.4	15.0 ↑	8.25	18.3 ↑	5.58	17.4 ↑	4.88	19.9 ↑	8.48	11.8 ↑
NAT	21.2	34.4 ↑	19.7	36.8 ↑	17.7	40.4 ↑	15.2	42.0 ↑	18.6	26.2 ↑
NAB	3.68	5.15 ↑	2.88	6.00 ↑	2.52	6.34 ↑	2.08	6.40 ↑	2.70	3.67 ↑
NNK	4.98	14.3 ↑	5.57	12.9 ↑	3.99	13.41 ↑	3.14	14.0 ↑	8.29	13.1 ↑
Total TSNA	43.3	68.8 ↑	36.4	76.0 ↑	29.8	77.6 ↑	25.3	82.2 ↑	38.1	54.8 ↑

令和2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

たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析法の確立

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
研究協力者 郡司 夏美 東京薬科大学
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院

研究要旨

たばこ主流煙には、国際がん研究機関のグループ1（ヒトに対して発がん性のある）に該当する4-アミノビフェニル、*o*-トルイジン、2-ナフチルアミン等の芳香族アミン類が含まれている。現在、国内で販売される紙巻たばこ銘柄の報告は少ない状況である。また、これまでの芳香族アミン類分析の公定法では、主に4種類（1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、3-アミノビフェニル、4-アミノビフェニル）の芳香族アミンを対象としてきた。そこで本研究では、これまでガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）での報告が多いこれらの芳香族アミンに加えてさらに対象物質を増やし、高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS）を使用した分析法を確立し、国産たばこ銘柄に適用することを目的とした。この手法は、主流煙フィルターから芳香族アミンの前処理を抽出液、CHカラム、K-Soluteを組み合わせることによって、測定妨害成分を除去することが可能となった。また、芳香族アミン類は、構造異性体が多いためHPLC分析カラムを数種類、比較検討したところRaptor Fluoro Phenylカラムが適していた。この手法を先行研究と比較し、国産たばこ銘柄に適用した。測定対象とした芳香族アミン類は、全て検出された。発がん性物質は、*o*-トルイジンが、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルより高い値であった。また、外箱表示が0.1 mgニコチンたばこをヒトの喫煙行動に近い喫煙法で主流煙を分析すると、ニコチン表示量が1.2 mgたばこの含有量の1/2から1/3であった。このことから、ニコチン表示量が有害化学物質の曝露量に比例すると考える喫煙者も多いが、そのようにはならないことが確認された。また、加熱式たばこへの適用も検討した。

A. 研究目的

たばこ主流煙には、200種類以上の発がん関連物質が含まれており、70種類の発がん性物質が含まれていると報告されている。発がん性物質として、1,3-ブタジエン、ホルムアルデヒド、ベンゼンのようなガス成分やベンゾ[a]ピレン、たばこ特異的ニトロソアミン類などの粒子成分が存在しており、これまでに本研究班からも国内で販売される紙巻たばこ銘柄について分析結果を報告してきた。これらの化学物質以外にも、4-アミノビフェニル、*o*-トルイジン、2-ナフチルアミンなどは、

国際がん研究機関の発がん性リスク一覧のグループ1（ヒトに対する発がん性が認められる）に分類され発がん性を有し、含有量が数ngでもその有害性は高いと報告されている。この4-アミノビフェニルをはじめとする芳香族アミンは、ベンゼン環にアミンが置換されている構造となっている。しかし、国内で販売されている紙巻たばこについての分析結果の報告は少なくその実態が不明である。また、これまでの芳香族アミン類分析の公定法では、主に4種類（1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、3-アミノビフェニル、4-アミノ

ビフェニル)の芳香族アミンを対象としてきた。そこで本研究では、これまでガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)での報告が多いこれらの芳香族アミンに加えてさらに対象物質を増やし、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)を使用した分析法を確立し、国産たばこ銘柄に適用することを目的とした。この分析法を応用することによって加熱式たばこへ適用することも目的とした。

B. 研究方法

1. 使用たばこ銘柄

たばこ試料

標準たばこ3銘柄(3R4F、1R6F、CM8)、国産たばこ10銘柄の計13銘柄を使用した。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。

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(LX20, Borgwaldt KC GmbH)を用いてISO法とHCI法を行った。ISO法(一服につき2秒間で35 mL吸引、60秒毎に一服)はISO 4387に、準拠して行った。HCI法、(一服につき2秒間で55 mL吸引、30秒毎に一服させ、通気孔は全封鎖状態)はHealth Canada Intense protocol T-115(1, 2)に準拠して行った。たばこは、ISO 3402(3)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。ISO法では、1枚につき、たばこ5本分の主流煙を捕集し、1試料とした。HCI法は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。

芳香族アミンの分析

前処理法

たばこ主流煙からの芳香族アミン抽出は、捕集後のフィルターを0.1%ギ酸溶液で振とう抽出後、Bond-Elut CHカラムと珪藻土カラムの2段階で前処理を組み合わせることで行った。得られた前処理溶液をLC/MS/MSに供した。

測定対象成分

20種類の芳香族アミン(アニリン、*o*-、*m*-、*p*-アニシジン、*o*-、*m*-、*p*-トルイジン、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-ジメチルアニリン、2-、3-、4-エチルアニリン、1-、2-ナフチルアミン、1-メチル-2-ナフチルアミン、2-、3-、4-アミノビフェニル)について分析を行った。

LC/MS/MS条件

分析カラムは、Raptor Fluoro Phenylカラム(RESTEK製 $1.8\mu\text{m}$ 、 $100 \times 2.1\text{mm}$)を使用した。移動相は、A:0.1%ギ酸とB:メタノールを採用し、流速は0.35 mL/min、カラムオープン温度 30°C とした。高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)は、Waters Xevo TQ-Sで行った。

C. 結果及び考察

1. 芳香族アミンHPLC分離カラムの選定

本分析法の確立において、数種類のPFPカラムによる分析・比較を行ったところ、①たばこの妨害成分ピークの影響が少なく、②1-、2-ナフチルアミンの分離が可能、③*o*-、*m*-、*p*-トルイジンの分離が可能、④2-、3-、4-アミノビフェニルの分離が可能である、以上4項目に関して全ての条件を満たすカラムは、RESTEK製のPFPカラムであった。本分析法では、全ての紙巻たばこの主流煙に芳香族アミンが検出・定量された。本法で行った標準たばこの分析結果とGC/MSを用いた先行研究と比較すると、ISO法、HCI法ともに2-ナフチルアミンを除き、*o*-トルイジン、2,6-ジメチルアニリン、3-、4-アミノビフェニルは近い分析結果となり、

一部の成分で若干高い値となった。

2. 標準たばこによる本手法と先行研究との比較

標準たばこ3銘柄の芳香族アミン類を本研究法と先行研究との比較を行った (Table 1a, 1b)。先行研究は、たばこ産業の分析研究会である Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco (CORESTA) の共同分析研究のデータとの比較を行った。なお、先行研究は、GC/MS-CI を検出装置としている。ISO 法及び HCl 法による捕集結果を比較すると ISO 法よりも HCl 法による捕集結果の方が高い値となった。また、先行研究との比較を行ったところ、HCl 法の2-ナフチルアミンの分析値以外は、本手法による分析値が高い結果であった。先行研究はフロリジルカラムによる前処理に対し、本手法は CH カラム、K-Solute の2種類のカラムによって測定妨害成分の除去を行ったことで、マトリックス効果が抑制され、数値が高くなったとも考えられる。

3. 紙巻たばこ銘柄の分析

芳香族アミン類分析結果を Table 2-3 に示す。国産たばこ銘柄の HCl 法の分析結果が ISO 法に比べて高い値であった。これは、ISO 法は紙巻たばこ外箱パッケージ表示に使用する喫煙法であり、吸煙量はヒトの喫煙行動と比較すると少ない。一方で HCl 法はヒトの喫煙行動に近い喫煙法で吸煙量も ISO 法より多く、世界保健機関 (WHO) も標準的な喫煙法として推奨している。この吸煙量の差が分析結果に反映していると考えられる。次に、紙巻たばこ外箱パッケージ表示タール・ニコチン量が高いたばこは、主流煙中の芳香族アミンの分析値も高くなった。Table 3 は、HCl 法で捕集した国産たばこ銘柄主流煙の芳香族アミン量を示している。これらの結果から、主流煙中に最も多く含まれるのはアニリンであり、最も少ないのは *p*-アニシジンであった。また、測定対象とした芳香族アミン類は、全て検出された。発がん性物

質は、*o*-トルイジンが、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルより高い値であった。各銘柄を比較すると、メビウス・ワンからセブンスターへたばこ外箱表示タール・ニコチン量は上昇しており、メビウス・ワンのニコチン量が 0.1 mg/本に対してセブンスターは 1.2 mg と 12 倍の差がある。しかし、HCl 法で捕集した芳香族アミン量の差は、2-5 倍程度であった。日本人喫煙者は、0.1 mg ニコチンたばこを使用する割合が 23.6%となっている。もし、表示量が低いたばこを使用する事で、喫煙による健康リスクを低減することを考えているのであれば、期待しているほどの効果は無いと考えられる。また、たばこ製品は、芳香族アミン類以外にも多くの有害化学物質の複合曝露を生じるため、健康影響を低減することは難しい。

今後は、海外産たばこ銘柄との比較、加熱式たばこへの分析法の適用と実態調査を進める計画である。

6. 加熱式たばこへの適用

今回確立した紙巻たばこ主流煙の芳香族アミン類分析法は、主流煙に含まれる測定妨害成分を除去し、芳香族アミン類の分析に適していた。一方で、加熱式たばこの主流煙は、燃焼によって発生する有害化学物質量は、低くなることが予想される。たばこ産業による報告でも、*o*-トルイジンは低値であった。そこで、加熱式たばこ抽出液を直接 LC/MS/MS に供したが、測定妨害成分によって、検出が出来なかった。今回の前処理法を行いつつ加熱式たばこの芳香族アミン類の分析を行う工夫をすることによって加熱式たばこ IQOS の分析が可能となった。今後は、他の加熱式たばこにも適用できるか検証を進める計画である。

D. 結論

本研究は、紙巻たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法を確立した。この手法は、主流煙フィルターから芳香族アミンの前処理を抽出液、CH カラム、K-Solute を組み合わせることによって、測

定妨害成分を除去することが可能となった。また、芳香族アミン類は、異性体が多いため HPLC 分析カラムを数種類、比較検討したところ Raptor Fluoro Phenyl カラムが適していた。この手法を先行研究と比較し、国産たばこ銘柄に適用した。測定対象とした芳香族アミン類は、全て検出された。発がん性物質は、*o*-トルイジンが、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルより高い値であった。

E. 参考文献

- (1) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (2) 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.
- (3) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Chem Res Toxicol. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. 2020, 33, 2, 576–583.

稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. 保健医療科学. 2020;69:144–152.

戸次加奈江, 稲葉洋平, 牛山明. 喫煙による室内汚染 —三次喫煙という新たな課題. 保健医療科学. 2020;69:138–143.

2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量は加熱温度の影響を受ける. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2020.9.4-5; 講演要旨集による誌上発表並びに Web 開催. 同講演要旨集. p.221.

稲葉洋平. 特別シンポジウム「新型タバコの科学と社会インパクト」 新型タバコの成分分析の最新情報 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020.10.1-3. ハイブリット開催 (広島、Web) オンライン要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 国内で販売されるメンソールたばこ銘柄の主流煙の有害化学物質の分析 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22; Web 開催. 同講演抄録集. p.349.

小山真緒, 坂元宏成, 佐藤綾菜, 内山茂久, 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明. 化学物質個人曝露量に与える室内濃度の影響 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22; Web 開催. 同講演抄録集. p.483.

稲葉洋平. 「シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える」新型たばこ (加熱式たばこ・電子たばこ) の特徴と成分分析について 第 14 回日本禁煙学会学術総会. 2020.11.13-14. ハイブリット開催 (郡山、Web 開催).

坂元宏成, 内山茂久, 佐藤綾菜, 稲葉洋平, 牛山明. 有害化学物質の室内濃度と個人曝露濃度 2020 年室内環境学会学術大会. 2020.12.3-4. 郡山市と Web 開催. 同講演要旨集. P55-56.

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 紙巻たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P260-261.

戸次加奈江、内山茂久、稲葉洋平、牛山明. 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 第57回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020.11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P252-253.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. 加熱式たばこ副流煙（エアロゾル）分析法の開発 第91回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

澤麻理恵、牛山明、稲葉洋平、服部研之、石井一行. 発生エアロゾル吸入後の生理応答からみた加熱式たばこの動物ばく露用喫煙装置の有用性 第91回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. リトルンガーから発生する化学物質の分析 日本薬学会 第141年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

郡司夏実、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. LC/MS/MSを用いたたばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 日本薬学会 第

141年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

瀬戸口竜星、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. たばこ葉及びたばこ主流煙に含まれる金属類の分析 日本薬学会 第141年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

3.その他

稲葉洋平. 加熱式タバコの有害性 中学保健ニュース（第1784号付録、2020年5月18日発行）、高校保健ニュース（第689号付録、2020年5月18日発行） 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 加熱式タバコ・紙巻きタバコの害ほけん通信 中学保健ニュース（第1784号付録、2020年5月18日発行）、高校保健ニュース（第689号付録、2020年5月18日発行） 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 紙面掲載 たばこニコチン加熱式も注意を「一部紙巻に匹敵」読売新聞（関西版）2020年11月15日 社会面31ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 芳香族アミン分析法の比較

ISO 法

ISO	1R6F			3R4F			CM8		
	This method		CORESTA MEAN	This method		CORESTA MEAN	This method		CORESTA MEAN
	MEAN	SD		MEAN	SD		MEAN	SD	
<i>o</i> -anisidine	3.25	± 0.20	1.6	3.09	± 0.50	1.5	6.13	± 0.81	2.9
<i>o</i> -toluidine	68.9	± 3.55	36.7	45.8	± 3.50	34.8	108	± 4.65	54.1
2,6-dimethylaniline	3.82	± 0.27	3.8	5.54	± 1.04	2.8	6.94	± 0.28	6.9
1-naphthylamine	25.2	± 0.96	12.4	21.6	± 0.98	11.0	38.5	± 1.45	15.9
2-naphthylamine	5.11	± 0.35	6.6	4.15	± 0.23	6.2	7.63	± 0.37	8.1
3-aminobiphenyl	3.25	± 0.50	1.6	2.17	± 0.18	1.7	3.61	± 0.13	1.9
4-aminobiphenyl	1.66	± 0.38	1.0	1.07	± 0.06	1.1	1.79	± 0.08	1.2

HCl 法

HCl	1R6F			3R4F			CM8		
	This method		CORESTA MEAN	This method		CORESTA MEAN	This method		CORESTA MEAN
	MEAN	SD		MEAN	SD		MEAN	SD	
<i>o</i> -anisidine	6.42	± 0.37	2.9	5.24	± 0.55	3.1	8.75	± 0.61	5.3
<i>o</i> -toluidine	96.9	± 7.06	67.7	75.9	± 4.46	79.5	113	± 2.15	94.3
2,6-dimethylaniline	8.43	± 0.74	8.3	8.03	± 0.44	9.1	15.7	± 1.04	13.0
1-naphthylamine	47.0	± 1.92	21.9	40.0	± 1.73	22.6	60.2	± 2.55	32.5
2-naphthylamine	6.13	± 0.30	12.0	6.05	± 0.05	13.2	9.24	± 0.58	15.9
3-aminobiphenyl	6.00	± 0.68	3.5	4.91	± 0.05	4.0	6.15	± 0.51	4.0
4-aminobiphenyl	3.23	± 0.32	2.4	2.83	± 0.18	2.8	3.48	± 0.14	2.5

Table 2 国産たばこ銘柄の主流煙の芳香族アミン類 (ISO 法)

ISO	メバウス・ワン		ウインストン・キヤズ タワー・ ホワイト1		メバウス・エクストラライト		ウインストン・キヤズ タワー・ ホワイト5		キャメル・メンソール・ラ イト		メバウス・スーパーライト		メバウス・ライト		メバウス		セブンスター		わかば		
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	
	aniline	66.8 ± 9.15	57.2 ± 13.6	133 ± 24.5	184 ± 13.0	265 ± 24.3	234 ± 29.3	238 ± 35.5	234 ± 29.3	238 ± 35.5	234 ± 29.3	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5	238 ± 35.5
<i>o</i> -anisidine	0.43 ± 0.06	0.41 ± 0.08	1.12 ± 0.25	1.34 ± 0.08	2.36 ± 0.40	2.07 ± 0.13	2.21 ± 0.44	2.07 ± 0.13	2.21 ± 0.44	2.07 ± 0.13	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44	2.21 ± 0.44
<i>m</i> -anisidine	0.05 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.24 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.06
<i>p</i> -anisidine	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.53 ± 0.15	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.07	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.07	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07
<i>o</i> -toluidine	3.51 ± 0.27	3.71 ± 0.57	13.1 ± 1.02	21.2 ± 2.21	28.7 ± 2.24	27.0 ± 1.06	32.3 ± 2.13	27.0 ± 1.06	32.3 ± 2.13	27.0 ± 1.06	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13	32.3 ± 2.13
<i>m</i> -toluidine	3.17 ± 0.27	6.75 ± 4.34	18.6 ± 1.58	30.5 ± 2.31	38.2 ± 2.52	37.7 ± 1.29	48.1 ± 3.69	37.7 ± 1.29	48.1 ± 3.69	37.7 ± 1.29	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69	48.1 ± 3.69
<i>p</i> -toluidine	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.03	11.5 ± 0.68	15.9 ± 1.28	14.6 ± 0.53	18.0 ± 1.20	14.6 ± 0.53	18.0 ± 1.20	14.6 ± 0.53	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20	18.0 ± 1.20
2-ethyl-aniline	0.94 ± 0.20	0.85 ± 0.24	4.06 ± 0.28	6.51 ± 1.44	6.44 ± 0.69	8.62 ± 0.58	13.2 ± 2.36	6.44 ± 0.69	8.62 ± 0.58	6.44 ± 0.69	8.62 ± 0.58	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36	13.2 ± 2.36
3-ethyl-aniline	0.99 ± 0.19	1.28 ± 0.15	2.72 ± 0.13	4.78 ± 0.54	5.82 ± 0.54	5.67 ± 0.19	7.43 ± 0.33	5.67 ± 0.19	7.43 ± 0.33	5.67 ± 0.19	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33	7.43 ± 0.33
4-ethyl-aniline	0.91 ± 0.09	1.14 ± 0.05	2.76 ± 0.20	4.63 ± 0.42	4.91 ± 0.53	6.07 ± 0.39	7.08 ± 0.73	6.07 ± 0.39	7.08 ± 0.73	6.07 ± 0.39	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73	7.08 ± 0.73
2,3-dimethyl-aniline	0.62 ± 0.18	0.88 ± 0.24	1.30 ± 0.51	2.34 ± 0.22	2.87 ± 0.56	2.93 ± 0.26	3.54 ± 0.38	2.93 ± 0.26	3.54 ± 0.38	2.93 ± 0.26	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38	3.54 ± 0.38
2,4-dimethyl-aniline	0.62 ± 0.05	0.65 ± 0.08	1.98 ± 0.23	3.18 ± 0.24	3.64 ± 0.29	3.55 ± 0.69	4.01 ± 0.77	3.55 ± 0.69	4.01 ± 0.77	3.55 ± 0.69	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77	4.01 ± 0.77
2,5-dimethyl-aniline	1.39 ± 0.46	1.25 ± 0.25	3.82 ± 0.42	6.43 ± 0.64	6.37 ± 0.91	7.91 ± 1.20	9.01 ± 0.98	7.91 ± 1.20	9.01 ± 0.98	7.91 ± 1.20	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98	9.01 ± 0.98
2,6-dimethyl-aniline	0.42 ± 0.14	0.32 ± 0.08	0.82 ± 0.09	1.35 ± 0.34	1.75 ± 0.17	1.91 ± 0.27	2.36 ± 0.23	1.91 ± 0.27	2.36 ± 0.23	1.91 ± 0.27	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23	2.36 ± 0.23
1-naphthylamine	2.81 ± 0.11	2.99 ± 0.33	6.95 ± 0.31	9.95 ± 0.42	11.2 ± 0.46	12.2 ± 0.52	14.6 ± 0.77	12.2 ± 0.52	14.6 ± 0.77	12.2 ± 0.52	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77	14.6 ± 0.77
2-naphthylamine	0.73 ± 0.04	0.95 ± 0.13	1.58 ± 0.05	1.97 ± 0.06	2.61 ± 0.13	2.23 ± 0.13	2.48 ± 0.09	2.23 ± 0.13	2.48 ± 0.09	2.23 ± 0.13	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09	2.48 ± 0.09
2-methyl-1-naphthylamine	0.31 ± 0.03	0.36 ± 0.11	1.00 ± 0.04	2.10 ± 0.16	5.99 ± 1.10	2.92 ± 0.13	3.54 ± 0.27	2.92 ± 0.13	3.54 ± 0.27	2.92 ± 0.13	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27	3.54 ± 0.27
2-aminobiphenyl	0.39 ± 0.05	0.48 ± 0.13	0.90 ± 0.05	1.46 ± 0.16	1.60 ± 0.26	1.90 ± 0.32	2.00 ± 0.09	1.90 ± 0.32	2.00 ± 0.09	1.90 ± 0.32	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09
3-aminobiphenyl	0.31 ± 0.09	0.43 ± 0.25	0.52 ± 0.05	1.21 ± 0.39	1.28 ± 0.39	1.22 ± 0.09	1.54 ± 0.15	1.22 ± 0.09	1.54 ± 0.15	1.22 ± 0.09	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15	1.54 ± 0.15
4-aminobiphenyl	0.29 ± 0.10	0.42 ± 0.29	0.35 ± 0.02	0.83 ± 0.34	1.05 ± 0.53	0.81 ± 0.11	1.08 ± 0.10	0.81 ± 0.11	1.08 ± 0.10	0.81 ± 0.11	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.10

ng/L, n=5

Table 3 国産たばこ銘柄の主流煙の芳香族アミン類 (HCI 法)

HCI	メロウ・ワン		ウインストン・キャス ター・ ホワイト1		メロウ・エクストラ ライト		ウインストン・キャス ター・ ホワイト5		キャナル・メンロー ル・ライト		メロウ・スーパー ライト		メロウ・ライト		メロウ・オリジ ナル		セブンスター		わかば	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
aniline	370 ± 46.0		437 ± 17.3		444 ± 23.6		485 ± 46.8		652 ± 37.9		590 ± 53.4		608 ± 36.4		904 ± 25.7		803 ± 63.9		796 ± 45.5	
o-anisidine	2.74 ± 0.47		3.57 ± 0.28		4.06 ± 0.51		5.23 ± 1.45		5.75 ± 0.39		5.24 ± 0.89		5.13 ± 0.42		6.97 ± 0.84		6.73 ± 0.78		7.64 ± 0.85	
m-anisidine	0.13 ± 0.02		0.11 ± 0.02		0.21 ± 0.08		0.35 ± 0.28		0.24 ± 0.03		0.20 ± 0.07		0.26 ± 0.08		0.37 ± 0.04		0.25 ± 0.13		0.20 ± 0.08	
p-anisidine	0.26 ± 0.07		0.38 ± 0.06		0.43 ± 0.10		0.55 ± 0.11		0.60 ± 0.09		0.61 ± 0.10		0.62 ± 0.05		0.82 ± 0.17		0.80 ± 0.05		0.76 ± 0.06	
o-toluidine	35.3 ± 5.60		45.9 ± 2.69		51.1 ± 3.64		56.2 ± 7.30		77.6 ± 3.80		65.4 ± 5.48		67.3 ± 3.26		97.2 ± 2.63		90.1 ± 6.89		97.7 ± 5.28	
m-toluidine	68.3 ± 6.31		85.5 ± 5.27		108 ± 6.08		133 ± 25.4		142 ± 4.43		130 ± 11.47		138 ± 11.6		197 ± 8.91		194 ± 23.4		280 ± 31.0	
p-toluidine	25.4 ± 2.40		31.2 ± 2.09		38.4 ± 1.79		50.2 ± 11.6		52.3 ± 1.87		47.4 ± 4.58		48.3 ± 4.76		73.5 ± 3.51		72.0 ± 9.19		88.0 ± 6.14	
2-ethylamine	16.3 ± 1.90		20.0 ± 1.88		34.2 ± 2.33		38.6 ± 12.8		36.2 ± 2.51		47.1 ± 8.21		47.3 ± 4.84		63.1 ± 3.26		77.7 ± 9.96		142 ± 17.8	
3-ethylamine	8.76 ± 0.47		10.8 ± 0.72		15.9 ± 0.70		20.0 ± 3.60		17.6 ± 0.45		20.2 ± 2.68		15.8 ± 1.25		22.6 ± 1.45		19.0 ± 2.55		23.2 ± 1.92	
4-ethylamine	7.22 ± 0.36		9.18 ± 0.59		14.9 ± 1.14		18.8 ± 3.88		14.9 ± 0.81		19.1 ± 2.36		13.7 ± 1.32		19.3 ± 0.52		20.7 ± 2.28		27.9 ± 3.04	
2,3-dimethylaniline	4.01 ± 0.49		4.69 ± 0.35		6.02 ± 0.62		7.48 ± 1.91		7.16 ± 0.52		7.01 ± 0.49		6.99 ± 0.89		9.17 ± 0.74		8.25 ± 0.81		7.70 ± 0.76	
2,4-dimethylaniline	5.03 ± 0.61		5.51 ± 0.70		7.29 ± 0.54		8.83 ± 1.87		10.5 ± 0.55		8.89 ± 1.09		9.00 ± 0.82		13.2 ± 1.07		12.9 ± 1.45		12.1 ± 0.86	
2,5-dimethylaniline	10.4 ± 0.88		11.6 ± 0.52		14.2 ± 0.54		17.1 ± 3.08		20.2 ± 1.10		18.2 ± 1.44		17.3 ± 1.96		26.1 ± 1.16		24.2 ± 2.26		24.9 ± 1.47	
2,6-dimethylaniline	2.00 ± 0.48		2.39 ± 0.44		2.59 ± 0.33		3.18 ± 0.52		5.88 ± 1.04		4.17 ± 0.64		5.47 ± 0.29		7.65 ± 0.40		8.65 ± 1.20		10.3 ± 0.54	
1-naphthylamine	18.8 ± 0.74		20.4 ± 0.58		22.0 ± 0.80		23.3 ± 1.07		38.0 ± 0.54		31.7 ± 3.04		35.3 ± 2.44		45.1 ± 1.46		45.4 ± 3.95		44.4 ± 3.31	
2-naphthylamine	3.20 ± 0.15		3.17 ± 0.14		3.41 ± 0.29		3.49 ± 0.35		5.22 ± 0.22		4.65 ± 0.51		5.29 ± 0.42		6.97 ± 1.29		7.13 ± 0.37		8.65 ± 1.14	
2-methyl-1-naphthylamine	12.6 ± 6.21		5.71 ± 0.45		5.32 ± 0.30		5.84 ± 0.40		9.36 ± 0.32		7.07 ± 0.56		6.62 ± 1.29		5.13 ± 1.74		8.06 ± 1.72		7.91 ± 1.46	
2-aminobiphenyl	2.94 ± 0.30		3.00 ± 0.19		3.16 ± 0.19		3.24 ± 0.12		5.47 ± 0.19		4.07 ± 0.34		4.45 ± 0.31		5.68 ± 0.15		5.13 ± 0.38		4.81 ± 0.41	
3-aminobiphenyl	2.45 ± 0.73		2.59 ± 0.18		3.67 ± 0.85		4.03 ± 0.36		4.33 ± 0.18		4.75 ± 0.82		7.20 ± 1.82		6.73 ± 0.30		6.69 ± 0.90		6.11 ± 0.61	
4-aminobiphenyl	2.01 ± 0.61		1.71 ± 0.17		2.29 ± 0.66		2.68 ± 0.30		2.63 ± 0.07		2.78 ± 0.36		5.40 ± 1.31		4.38 ± 0.43		4.93 ± 0.32		5.69 ± 1.08	

ng/本, n=5

令和2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

電子タバコから発生する一酸化炭素とフェノール類の変動

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院
分担研究者 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

本研究班では、これまで電子タバコの高出力タイプの製品の調査結果から、ホルムアルデヒドをはじめとするカルボニル類が発生することを報告してきた。最近、電子タバコの主流エアロゾルには、一酸化炭素 (CO)、フェノール類が含まれると報告があった。そこで本研究では、低出力 100W 以下の電子タバコにおいても CO、フェノール類が発生するのかを検討した。その時に、実際にタバコを使用する環境を想定して、数日間、電子タバコを使用することで分析値に変化するか?について合わせて評価を行った。実際の電子タバコ使用者を想定して、5 日間使用して分析値を確認した。その結果、使用開始当初は、分析値は低い値であったが、2 日目以降は分析値が上昇する傾向が確認された。特に 70W の電子タバコでは、CO が紙巻タバコよりも高値であることが分かった。28W の電子タバコは、50 回目の喫煙時は 3.90 mg/回となった。70W の電子タバコは、50 回目の喫煙時は、46.9 mg/回となった。この数値は、紙巻タバコ主流煙の CO 量よりも高値であった。次にフェノール類に関しては、28W の電子タバコの特徴は、検出された化合物がフェノール、カテコール、4-メチルカテコールの 3 物質であった。また、総フェノール類の合計値は、50 回目の 467 ng/回であった。次に、70W の電子タバコは、ハイドロキノン、レゾルシノール、3 種類のクレゾールなども検出された。最も高い総フェノール量は、15,267 ng/回となった。今回の分析結果から、低出力の電子タバコであっても有害化学物質が発生することが確認された。

A. 研究目的

本研究班では、これまで電子タバコの高出力タイプの製品の調査結果から、ホルムアルデヒドをはじめとするカルボニル類が発生することを報告してきた (1, 2)。これらの研究成果は、電子タバコの出力の幅が広く、さまざまな製品が販売されている環境において、製品のあり方を検討する必要があると考える一助となっている。

最近、電子タバコの主流エアロゾルには、一酸化炭素 (CO)、フェノール類が含まれると報告があった (3-5)。これは、電子タバコのリキッドに含

まれるプロピレングリコール、グリセロールを原料として、高出力の電子タバコを使用すると CO とフェノール類が発生すると報告されている (3-5)。そこで本研究では、低出力 100W 以下の電子タバコにおいても CO、フェノール類が発生するのかを検討した。その時に、実際にタバコを使用する環境を想定して、数日間、電子タバコを使用することで分析値に変化するか?について合わせて評価を行った。

B. 研究方法

1. 電子たばこ加熱装置

電子たばこは、28W と 70W の電子たばこ装置 A, B を使用した。アトマイザーは、電熱線がコイル状の製品とメッシュ状の製品の二種類を使用した。抵抗値はそれぞれ 0.40 Ω (28W), 0.15 Ω (70W) であった。

2. 電子たばこ主流煙 (エアロゾル) の化学物質の分析

電子たばこ主流煙 (エアロゾル) の捕集

電子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、(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 (6, 7) に準拠して行った。HCl 法 1 回あたりの吸煙は 12 回とした。電子たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter ; TPM) は Cambridge filter pad (CFP, φ44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。HCl 法では CFP1 枚につき、10 回の吸引を捕集し、1 試料とした。

主流煙の分析

(1) フェノール類と一酸化炭素の分析

分析対象フェノール類及び各種試薬

分析対象フェノール類は、Hydroquinone, Resorcinol, Catechol, Phenol, p-Cresol, m-Cresol, o-Cresol, Guaiacol, 3-Methylcatechol, 4-Methylcatechol, 4-Chlorophenol の 11 成分とした (Fig. 1)。Hydroquinone, Resorcinol, Catechol, Guaiacol, 3-Methylcatechol, 4-Methylcatechol, 4-Chlorophenol は東京化成社製を、Phenol は SIGMA-ALDRICH 社製の標準原液 (100 mg/dL) を、o-Cresol, p-Cresol, m-Cresol は SIGMA-ALDRICH 社製の analytical standard を使用した。アセトニトリルは SIGMA-ALDRICH 社製の HPLC 用を使用した。酢酸は和光純薬社製の精密分析用を使用した。ギ酸は東京化成社製の LC/MS 用を使用した。メタノールは和光純薬社

製の LC/MS 用を使用した。なお、HPLC 及び試薬調製用の超純水の作製には Millipore 社製の Milli-Q システムを使用した。

主流煙サンプルの前処理

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

主流煙の分析 ; HPLC 測定条件

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

一酸化炭素 (CO) 分析

一酸化炭素 (CO) は、テドラバックに捕集し、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。

C. 結果及び考察

1. 一酸化炭素の分析

出力が 40W と 70W の 2 種類の電子たばこについて、1 日 10 回の喫煙を 5 日間使用して CO の分析を行った (計 50 回の喫煙)。なお 1 回の喫煙は、HCl 法で 12puff とした。喫煙開始直後の CO は濃度が低かった。しかし、電子たばこの使用が 10 回を越えていくと徐々に CO の上昇が認められた。その変化を Fig. 1 に示す。28W の電子たばこは、50 回目の喫煙時は 3.90 mg/回となった。70W の電子たばこは、50 回目の喫煙時は、46.9 mg/回となった。この数値は、紙巻たばこ主流煙の CO 量よりも高値であった。この結果から 100W 以下の出力であっても継続的な利用で CO 値が上昇する現象が認められた。電子たばこのコイルの交換時期は、製品によって様々である。今回は、1 日 10 回の使用を 5 日間としたが、これ以上使用する喫煙者は、CO の曝露量が増えることを伝え、コイルをこまめに交換する必要があると周知するか、ある程度の使用で動かなくなる設定をするなどの工夫があっても良いと考えられる。

2. フェノール類の分析

出力が 40W と 70W の 2 種類の電子たばこについて、1 日 10 回の喫煙を 5 日間行いフェノール類の分析を行った (計 50 回の喫煙)。なお 1 回の喫煙は、HCl 法で 12puff とした。28W と 70W の電子たばこも、フェノール類の分析値は CO の分析結果と同様に喫煙回数が増えるにつれて上昇した (Fig. 2, 3)。28W の電子たばこの特徴は、検出された化合物がフェノール、カテコール、4-メチルカテコールの 3 物質であった。また、総フェノール類の合計値は、50 回目の 467 ng/回であっ

た。次に、70W の電子たばこは、ヒドロキノン、レゾルシノール、3 種類のクレゾールなども検出された。最も高い総フェノール量は、15,267 ng/回となった。フェノール類に関しては 28W と 70W の電子たばこ総フェノール比は、30 程度となり、出力によって発生量が異なることが確認された。

3. 今後の研究の方向性

今回の分析結果から、低出力の電子たばこであっても有害化学物質が発生することが確認された。また、その成分が燃焼によって発生すると考えられることから、今後、多環芳香族炭化水素類や、カルボニル類、揮発性有機化合物の分析について検討する必要がある。また、電子たばこ喫煙者の曝露マーカーから健康リスク評価の研究も望まれる。

D. 結論

本研究では、低出力の電子たばこから発生する一酸化炭素 (CO) とフェノール類の分析を行なった。実際の電子たばこ使用者を想定して、5 日間使用して分析値を確認した。その結果、使用開始当初は、分析値は低い値であったが、2 日目以降は分析値が増える傾向が確認された。特に 70W の電子たばこでは、CO が紙巻たばこよりも高値であることが分かった。

E. 参考文献

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) El-Hellani A, Al-Moussawi S, El-Hage R, Talih S, Salman R, Shihadeh A, Saliba NA.

Carbon Monoxide and Small Hydrocarbon Emissions from Sub-ohm Electronic Cigarettes. *Chem Res Toxicol.* 2019 Feb 18;32(2):312-317. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00324. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30656934.

- (4) Son Y, Bhattarai C, Samburova V, Khlystov A. Carbonyls and Carbon Monoxide Emissions from Electronic Cigarettes Affected by Device Type and Use Patterns. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 17;17(8):2767. doi: 10.3390/ijerph17082767. PMID: 32316435; PMCID: PMC7215697.
- (5) El-Hage R, El-Hellani A, Salman R, Talih S, Shihadeh A, Saliba NA. Vaped Humectants in E-Cigarettes Are a Source of Phenols. *Chem Res Toxicol.* 2020 Sep 21;33(9):2374-2380. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00132. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32786548.
- (6) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (7) 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.

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. *Chem Res Toxicol.* Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. 2020, 33, 2, 576–583.

稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. *保健医療科学.* 2020;69:144–152.

戸次加奈江, 稲葉洋平, 牛山明. 喫煙による室内

汚染 —三次喫煙という新たな課題. *保健医療科学.* 2020;69:138–143.

2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量は加熱温度の影響を受ける. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2020.9.4-5 ; 講演要旨集による誌上発表並びに Web 開催. 同講演要旨集. p.221.

稲葉洋平. 特別シンポジウム「新型タバコの科学と社会インパクト」 新型タバコの成分分析の最新情報 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020.10.1-3. ハイブリット開催 (広島, Web) オンライン要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 国内で販売されるメンソールたばこ銘柄の主流煙の有害化学物質の分析 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集. p.349.

小山真緒, 坂元宏成, 佐藤綾菜, 内山茂久, 樺田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明. 化学物質個人曝露量に与える室内濃度の影響 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集. p.483.

稲葉洋平. 「シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える」新型たばこ (加熱式たばこ・電子たばこ) の特徴と成分分析について 第 14 回日本禁煙学会学術総会. 2020.11.13-14. ハイブリット開催 (郡山, Web 開催).

坂元宏成, 内山茂久, 佐藤綾菜, 稲葉洋平, 牛山明. 有害化学物質の室内濃度と個人曝露濃度 2020 年室内環境学会学術大会. 2020.12.3-4. 郡山市と Web 開催. 同講演要旨集. P55-56.

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 紙巻たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P260-261.

戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 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 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P252-253.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ副流煙 (エアロゾル) 分析法の開発 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 服部研之, 石井一行. 発生エアロゾル吸入後の生理応答からみた加熱式たばこの動物ばく露用喫煙装置の有用性 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. リトルシガーから発生する化学物質の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

郡司夏実, 稲葉洋平, 内山茂久, 戸張裕子, 堀祐

輔, 牛山明. LC/MS/MS を用いたたばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

瀬戸口竜星, 稲葉洋平, 内山茂久, 戸張裕子, 堀祐輔, 牛山明. たばこ葉及びたばこ主流煙に含まれる金属類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

3.その他

稲葉洋平. 加熱式タバコの有害性 中学保健ニュース (第 1784 号付録, 2020 年 5 月 18 日発行), 高校保健ニュース (第 689 号付録, 2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 加熱式タバコ・紙巻きタバコの害ほけん通信 中学保健ニュース (第 1784 号付録, 2020 年 5 月 18 日発行), 高校保健ニュース (第 689 号付録, 2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 紙面掲載 たばこニコチン加熱式も注意を「一部紙巻に匹敵」読売新聞 (関西版) 2020 年 11 月 15 日 社会面 31 ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

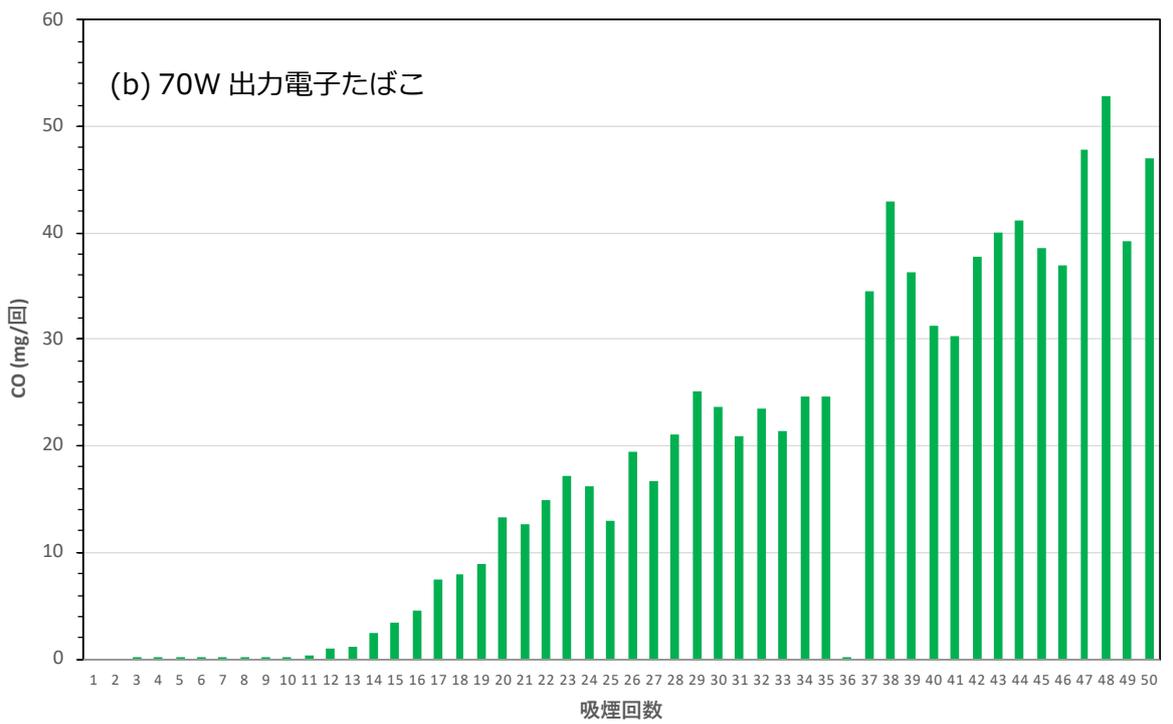
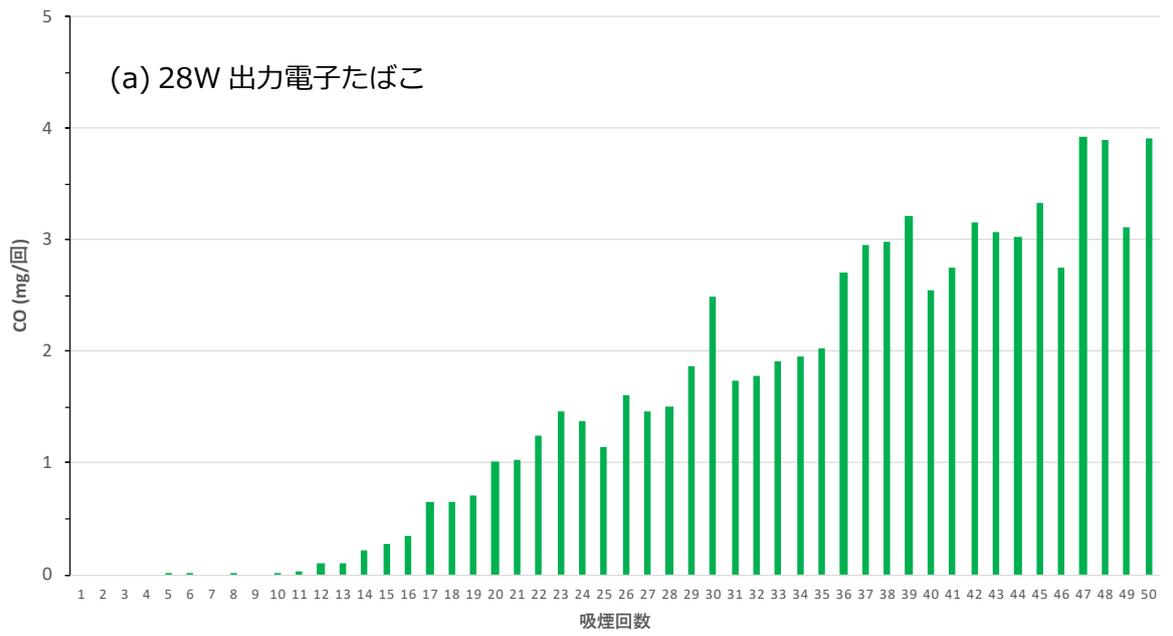


Fig. 1 電子たばこから発生する一酸化炭素量の変動

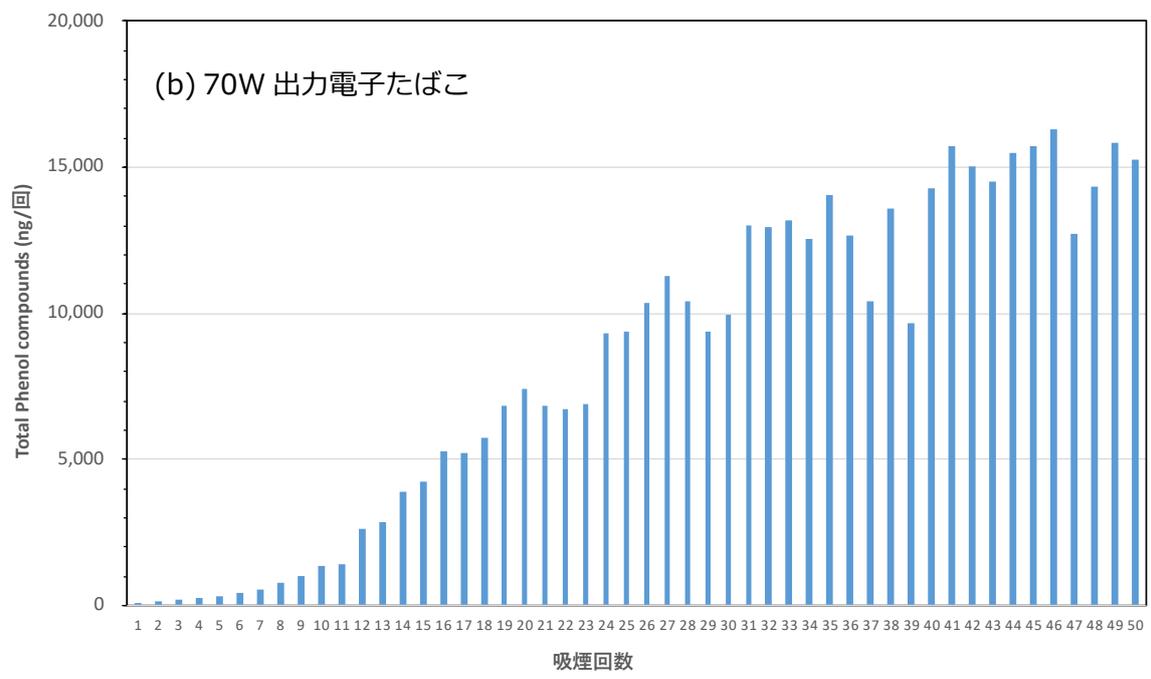
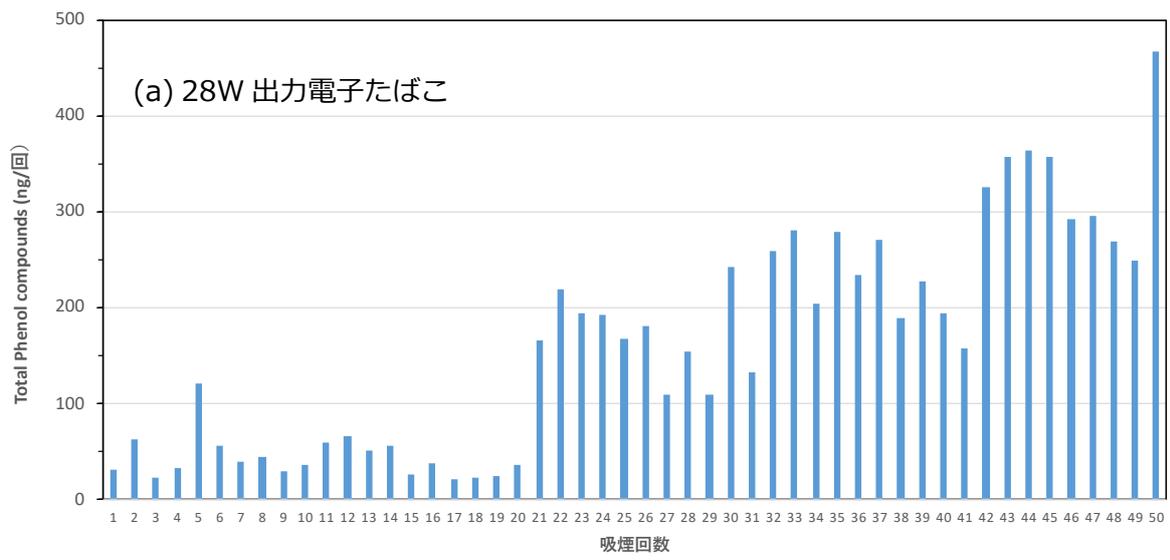


Fig. 2 総フェノール類の合計量の変動

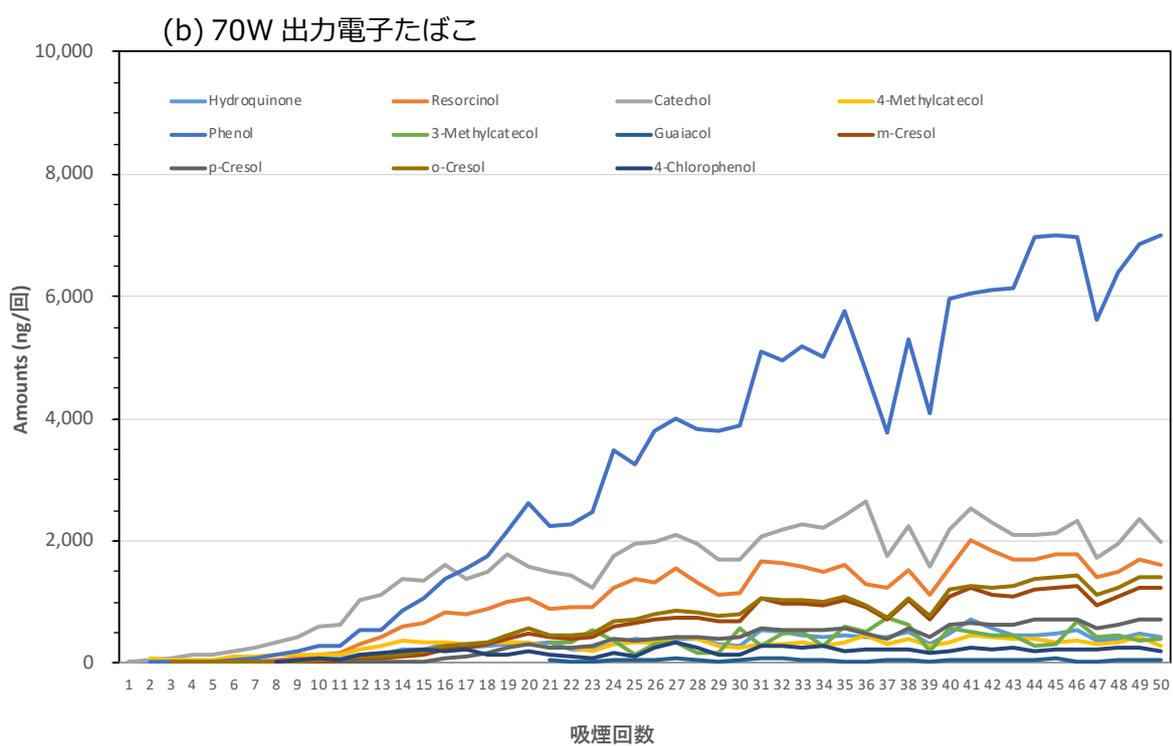
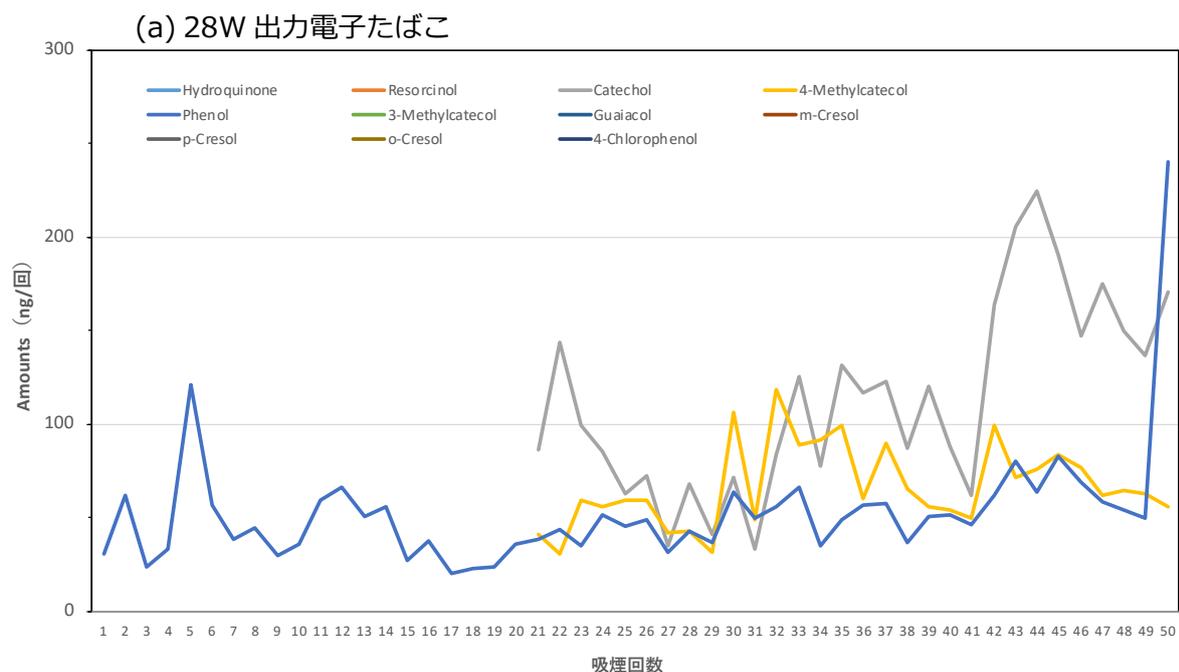


Fig. 3 各フェノール成分の分析結果の変動

高電力型電子タバコから発生する熱分解物質の分析

研究協力者 内山茂久, 清水萌花, 小倉裕直（千葉大学）

研究要旨

爆炎型電子タバコから発生する化学物質に関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。爆炎型電子タバコの多くは電力を200W以上に設定できるが、E-リキッドを入れてなくてもスイッチを入れることが可能である。この時、電熱線コイルの温度は最大1300℃に達し、アトマイザー内の空気温度も1100℃を示した。E-リキッドを充填した場合、電熱線コイル、ミストの温度は280℃を超えることがなかった。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）が、他のタバコより一桁程度高い値を示した。また、メッシュタイプのアトマイザーはコイルタイプと比較して、ミスト発生量は少ないが熱分解物質の発生量は多かった。ホルムアルデヒドの場合、最大発生量はメッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、ガス状物質は9100 µg/12puff、粒子状物質は2700 µg/12puff 発生しコイルタイプの4.3倍、4.1倍高い値を示した。これは紙巻タバコの約10倍の値である。ほとんどの電子タバコはメーカー推奨電力を超える高電力に設定することが可能であり、E-リキッドが入っていない状態でも稼働するため、安全対策が必要である。

A. 研究目的

電子タバコとは、グリセロールやプロピレングリコールから構成されるE-リキッドを電気的に加熱し、発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。世界初の電子タバコとして、1965年にHerbert A Gilbertが“煙の出ない非タバコ製品”として燃焼タバコに代わる喫煙具“電子タバコ”の特許を取得している¹。ニコチンは人工的にE-リキッドに入れている。日本では2010年ころから販売されているが、葉機法によりニコチンの使用が禁止されている。また、電子タバコには“タバコ”という言葉が使用されているが、タバコ葉を使用していないので、厳密にはタバコ製品ではない。年々、電子タバコの大型化に伴い、エアロゾルの発生量が増大し、現在は電力可変型の、いわゆる“爆炎型”電子タバコが主流になりつつある。しかし、エアロゾル発生量の増大に伴い、呼吸器疾患の報告が増し、2019年から死亡事象まで発生するようになった^{2,3}。

そこで、本研究では爆炎型電子タバコから発生する熱分解物質を分析し、健康影響を考察した。

B. 実験

B.1. 実験装置と捕集器具

B.1.1 装置

ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)は島津製作所製QP2010 Ultraを使用した。分離カラムはGL Sciences社製InertCap AQUATIC-2 (60 m × 0.25 mm i.d., 1.4 µm)を用い、カラム温度40℃を6分間保持した後、250℃まで35分間で昇温(6℃/min)した。キャリアガスにはヘリウムを用い0.61 mL/minの流速で分析した。注入量は1 µL (スプリットインジェクション, スプリット比10:1, セプタムパーシ 1 mL/min)で、インジェクター温度は240℃とした。質量分析の条件は、m/z 40-500のフルスキャンモードおよびSIMモード、イオン化電圧は70 eVである。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、LC-20AD送液ポンプを2台、SIL-20ACオートサンプラーとSPD M20Aフォトダイオードアレー検出器を備えた島津製作所製Prominence LC-20を使用した。分離カラムはAscentis RP-Amide (3µm particle size,

150 mm × 3 mm i.d., Supelco 社製) を用い, カラムオープン温度 30°C, 注入量 10 μ L とした。グラジェントモードの HPLC 分析には, 移動相に 10 mmol/L の酢酸アンモニウムを含むアセトニトリル (50%) と水 (50%) の混合溶液 (A 溶液) と, アセトニトリル (80%) と水 (20%) の混合溶液 (B 溶液) を用いた。カラム流量 0.7 mL/min で A 溶液 100%を 5 分間保ち, 50 分間で B 溶液を 100%にした後, 10 分間 B 溶液 100%を保った。

タバコ主流煙の捕集には自動喫煙装置 Borgwaldt Technik GmbH 製 (Model LM1/PLUS) を使用した。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 3 秒, 吸煙間隔は 60 秒, 吸煙回数を 3 回に設定した。

B.1.2 ガス状物質捕集用捕集管 (CX-572 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 粒子を ATD-tube に充填し 380°C で 5 時間コンディショニングを行う。コンディショニングを終えた Carboxen 572 粒子 300 mg を 6 mL SPE-tube に充填し, CX-572 カートリッジ⁴とした。

B.2. タバコ主流煙の捕集と分析

電子タバコの吸煙口に Cambridge Filter Pad (CFP), CX-572 cartridge (CX-572) を取り付け自動喫煙装置に接続した (Fig. 1) 。捕集を終えた CFP と CX-572 は二硫化炭素とメタノールを用いる二相溶出法⁵により溶出を行い, VOC は GC/MS でカルボニル化合物は HPLC で分析を行った。

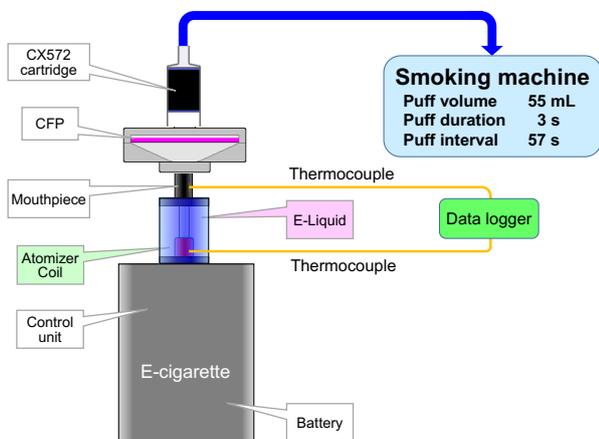


Fig. 1. Schematic of the sampling system of chemical compounds generated from E-cigarettes.

分析の概要を Fig. 2 に示す。

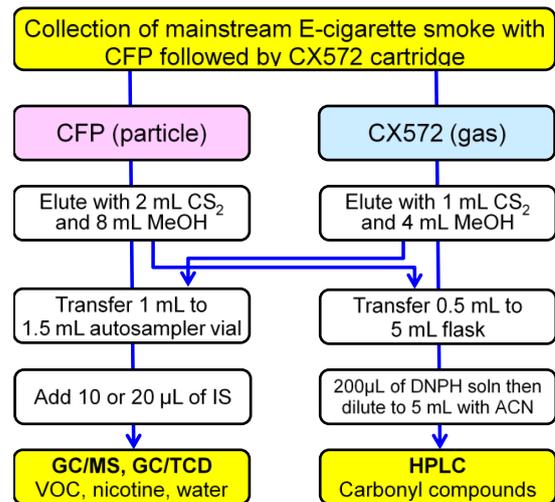


Fig. 2. Analytical flowchart of the analysis of chemical compounds generated from E-cigarettes.

C. 結果と考察

C.1 電子タバコアトマイザーの温度

前述したように, 電子タバコとはグリセロールやプロピレングリコールから構成される E-リキッドを電気的に加熱し, 発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。一般に, 高電力型の電子タバコは電力可変型の製品が多く販売されているが, Fig. 3 に本研究で使用した高電力型電子タバコの構造を示す。

アトマイザー各部の温度変化を調べるために, 熱電対を各所に設置し電子タバコ稼働中の温度変化を測定した。熱電対には外径 1 mm のシースタイプを使用し, コットン部 (CT), コットンと電熱線の間 (CC), ミスト部 (MS) に設置した (Fig. 3)。なお, アトマイザーは, 電熱線がコイル状の製品とメッシュ状の製品の二種類を使用した。抵抗値はそれぞれ 0.40 Ω , 0.15 Ω である。

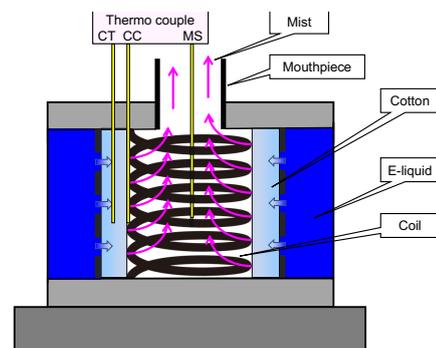


Fig. 3. Schematic of the coil type atomizer of E-cigarette.

電力は 1.0 - 220 W に設定可能であるが、メーカーは推奨電力をコイル状が 40 - 100 W (best 60 - 80W), メッシュタイプが 40-80 W (best 60-70W) としている。また、スイッチを入れると 10 秒稼働できる。

C.1.1 アトマイザー各部の温度 (E-リキッド無し)

電子タバコのアトマイザーに E-リキッドを入れずに稼働させたときの各部温度変化を Fig. 4 に示す。なお、200W で測定したとき、コイルが切断し測定不能になった。E-リキッドを入れないで電子タバコを稼働させることは、極めて異例でメーカーも禁止している

が、スイッチをオンにすると通常通り稼働した。

コイルの温度は 10 W, 20 W, 50 W, 100 W, 150 W の時それぞれ、180°C, 330°C, 750°C, 1200°C, 1300°C の最高温度を示した。また、コットンの温度はそれぞれ、82°C, 150°C, 230°C, 190°C, 160°C であり、コイルの熱はあまり伝わっていない。一方、ミスト温度 (空気温度) は、79°C, 200°C, 660°C, 1000°C, 1100°C を示し、コイル温度に近い高温を示した。1000°C を超える空気を喫煙者が吸えば、口腔、咽喉を火傷することが危惧されるばかりでなく発火の危険

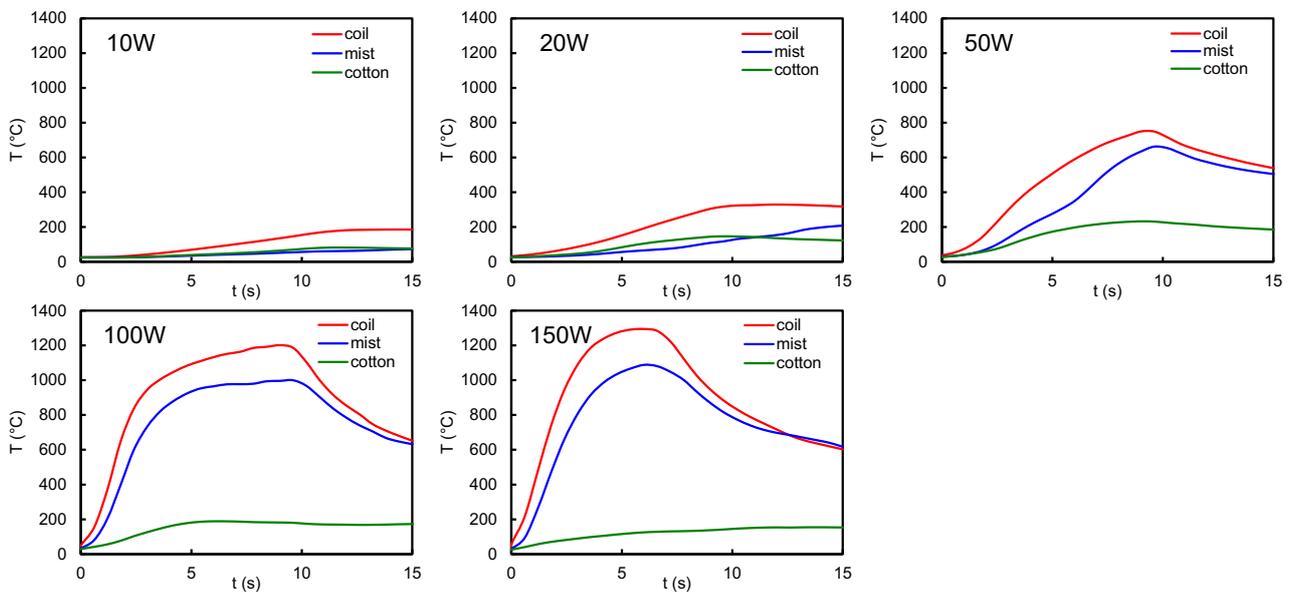


Fig. 4. Changes in temperature at various places of the atomizer with time. The atomizer does not contain E-liquid.

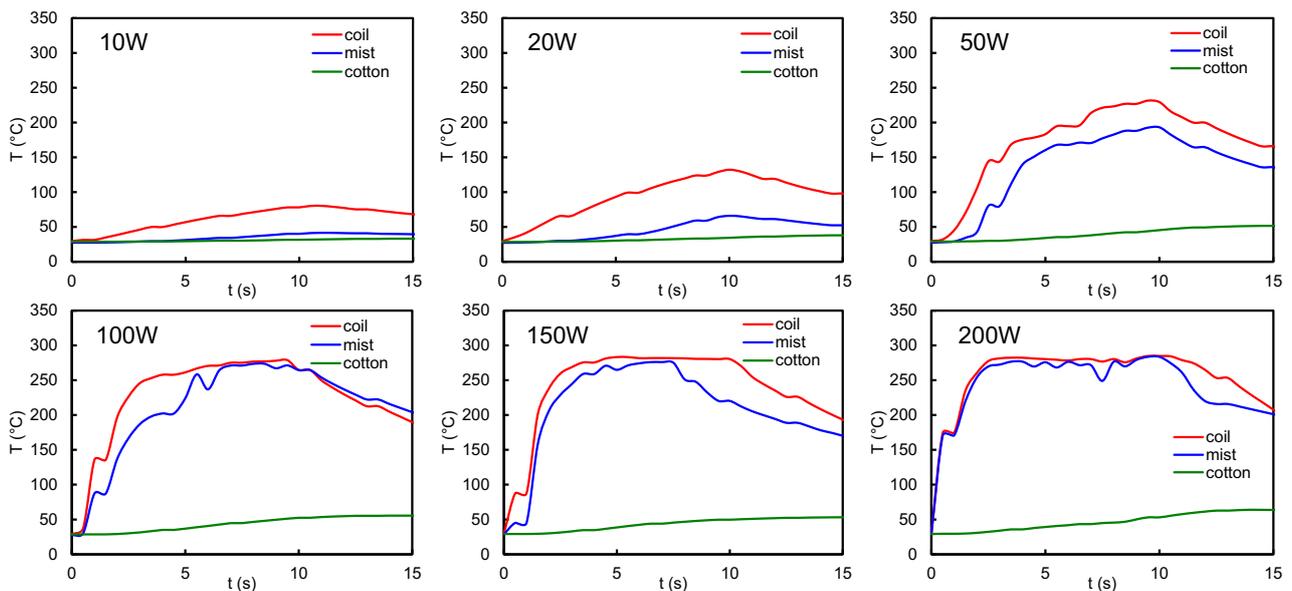


Fig. 5. Changes in temperature at various places of the atomizer with time. The atomizer contains E-liquid.

もあり、空焚き防止対策が必要である。

C.1.2 アトマイザー各部の温度 (E-リキッド有)

アトマイザーに E-リキッドを規定量入れ 1 日放置し、充分コットンに浸透させてから、様々な電力における各部の温度変化を測定した。E-リキッドを入れて稼働させたときの各部の温度変化を Fig. 5 に示す。

E-リキッドを充填するとアトマイザーの温度は大幅に下がり、測定期間中コイルが切断することは無かった。コイルの温度は 10 W, 20 W, 50 W, 100 W, 150 W, 200 W の時それぞれ、80℃, 130℃, 230℃, 280℃, 280℃, 280℃の最高温度を示した。また、コットンの温度はそれぞれ、33℃, 38℃, 51℃, 55℃, 190℃, 64℃であり、コイルの熱はあまり伝わらず空焚き状態の時に比べ非常に低い。一方、ミスト温度は、41℃, 66℃, 193℃, 270℃, 280℃, 280℃を示し、空焚き状態の時と同様にコイル温度に近い温度を示した。しかし、280℃のミストは非常に熱く、直接吸煙すると火傷をする恐れがある。

電子タバコのみスト発生メカニズムとして、リキッドタンクからコットンに浸透した E-リキッドが高温のコイルと接触して一旦気化し、直ぐに凝集して粒子化することが推測される。E-リキッドの主成分であるグリセロールの沸点は 290℃であることから、コットンとコイルの接触部 (CC) の温度が約 280℃で平衡状態になったことが考えられる。従ってミスト温度も 280℃以上になることは無い。

C.2. 高電力型電子タバコから発生する化学物質

電子タバコのアトマイザーには熱源として電熱線が使用されている。電熱線をコイル状にしたものが主流であるが、最近、より多くのミストを発生させるためにメッシュ状に加工した製品も販売されている。そこで、二種類の電熱線による化学物質発生量の違いを測定した。

C.2.1 総ガス状物質と総粒子状物質の発生量

電子タバコから発生した化学物質について、一時発生である総ガス状物質と総粒子状物質 (TGPM) の各電力における発生量の変化を Fig. 6 に、ニコチン発生量の変化を Fig. 7 に示す。なお、実験は 3 パフで測定を行ったが、通常のタバコと比較するために

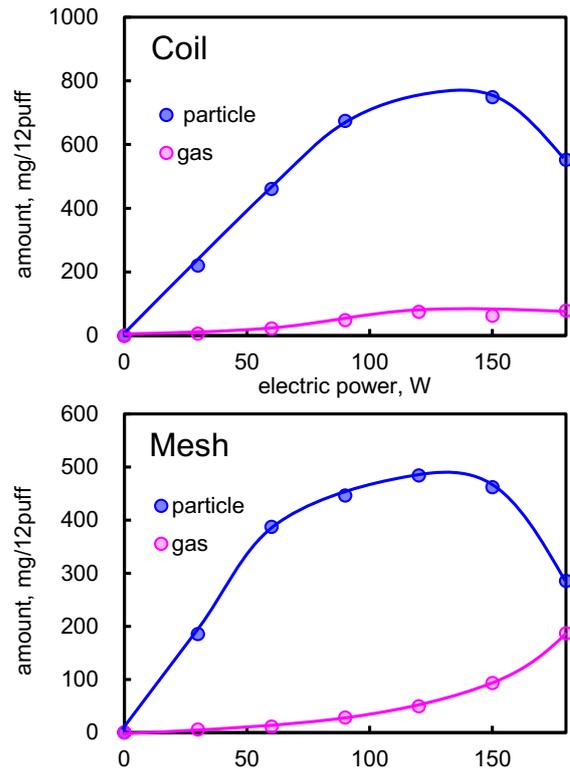


Fig. 6. Changes in the amount of gaseous and particulate compounds generated from an e-cigarette with electric power.

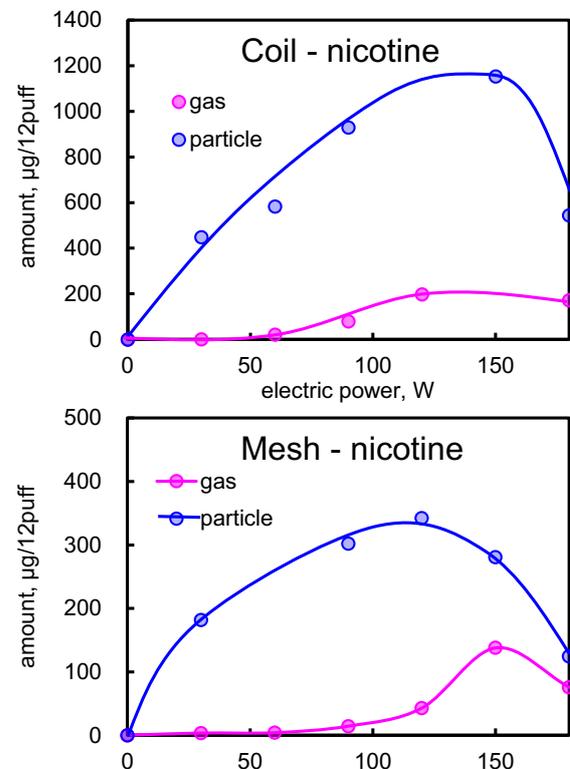


Fig. 7. Changes in the amount of gaseous and particulate nicotine generated from an e-cigarette with electric power.

12 パフに換算してある。で全体的にコイルタイプのアトマイザーの方がミストの発生量が多いが、メッシュタイプの方が 60~80W の間で発生量の変化が少ない。

C.2.1 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 (C₃H₈O₂) やグリセロール (C₃H₈O₃) から構成される E-リキッドを電氣的に加熱し、発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。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. 8) Fig. 9, 10 それぞれに電子タバコから発生し代表的な熱分解物質に関して、電力と発生量の関係を示す。これらの物質の中で、アセトアルデヒド、アセトン、アクロレイン、プロパナール、アセトール、グリオキサール、メチルグリオキサールは炭素数が 3 以下であることから、E-リキッドの主成分(プロピレングリコール、グリセロール)の熱分解物質であることが推測される。

また、測定した全電力において、アセトアルデヒド、アクロレイン、プロパナール、プロピレンオキサイドはガス状で存在し、グリオキサールは粒子状で存在した。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⁶。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。

メッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、総化学物質(TGPM)発生量は 470 mg であるのに対し、コイルタイプを使用したときは 630 mg であり、メッシュタイプが 0.75 倍の値を示した。一方、二次生成化合物(熱分解物)の発生量は、全体的にメッシュタイプのアトマイザーを使用したときの方が多い。例えば、ホルムアルデヒドの場合、最大発生量はメッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、ガス状物質は 9100 μg/12puff、粒子状物質は 2700 μg/12puff 発生したが、コイルタイプを使用したときは、ガス状物質は 2100 μg/12puff、粒子状物質は 660 μg/12puff 発生し、メッシュタイプの方がそれぞれ 4.3 倍、4.1 倍高い値を示した。

また、アセトアルデヒドの場合、最大発生量はメッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、ガス状物質は 18000 μg/12puff 発生したが、コイルタイプを使用したときは 3000 μg/12puff 発生し、メッシュタイプの方が 6 倍高い値を示した。

一次発生物質である TGPM やニコチンなどはコイルタイプのアトマイザーを使用したときに多く発生し、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドのような熱分解による二次発生物質は、メッシュタイプのアトマイザーを使用したときの方が多く発生することが明らかになった。

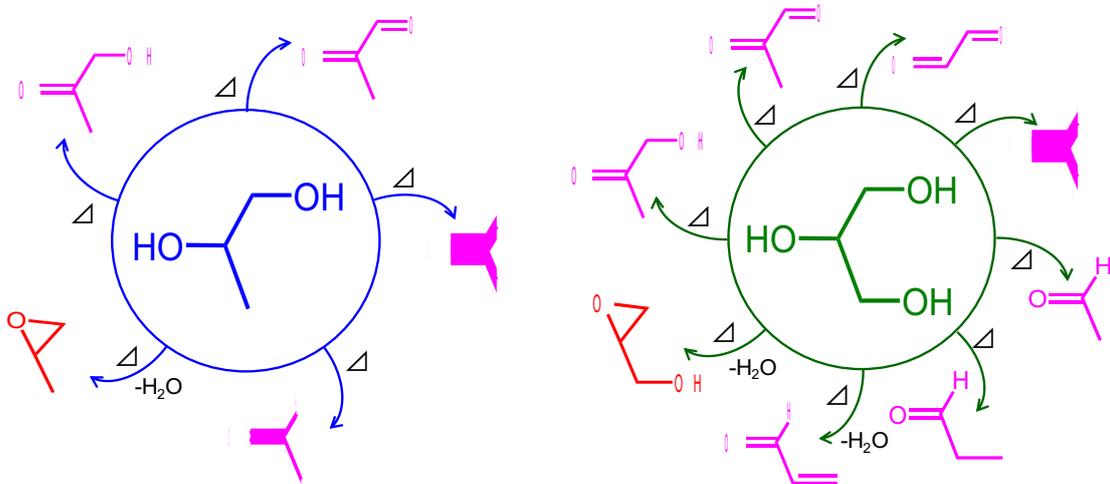


Fig. 8. Generation of oxides and carbonyls from propylene glycol and glycerol.

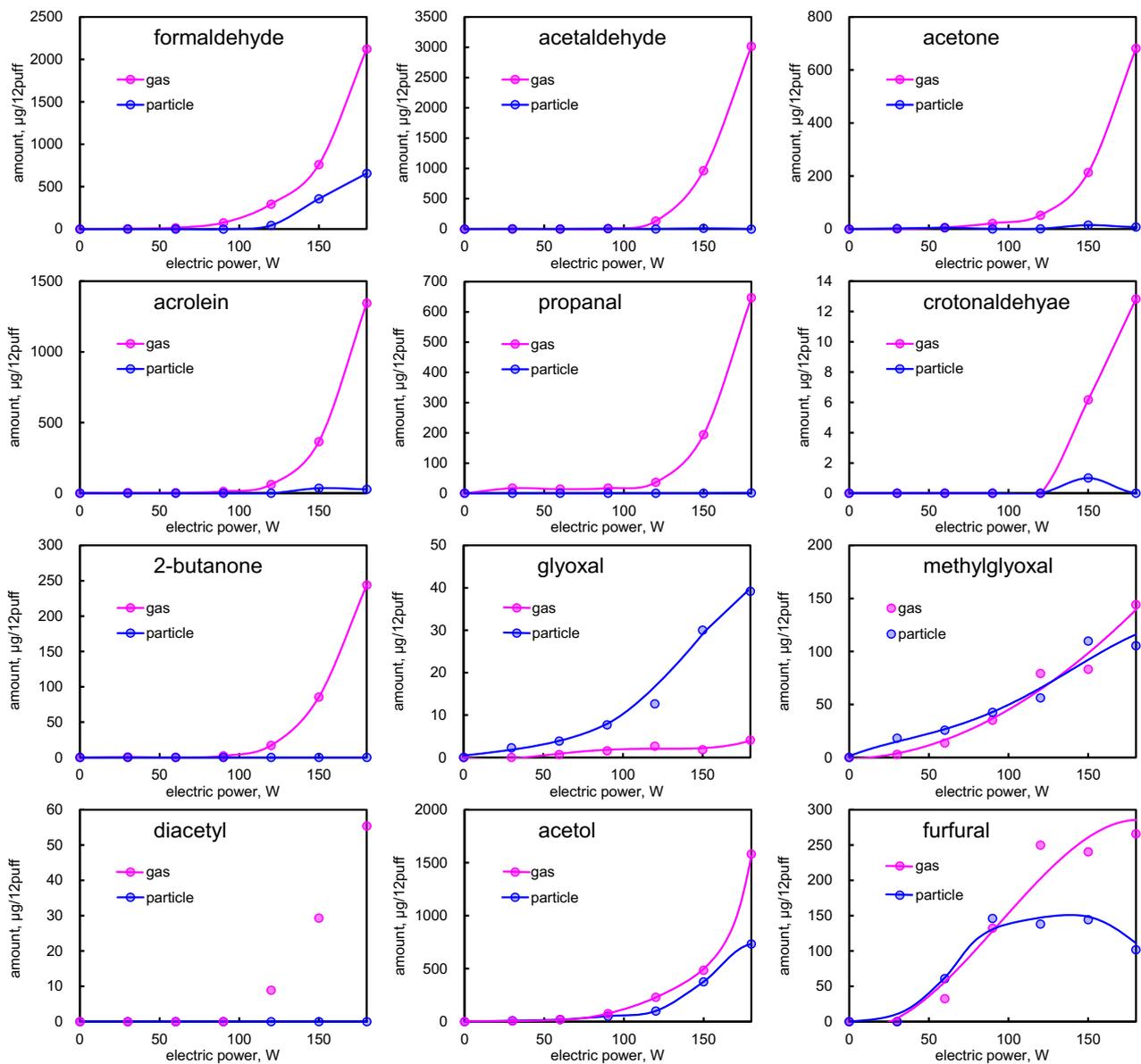


Fig. 9. Changes in amount of chemical compound generation from E-cigarette with electric power. Coil type atomizer was used.

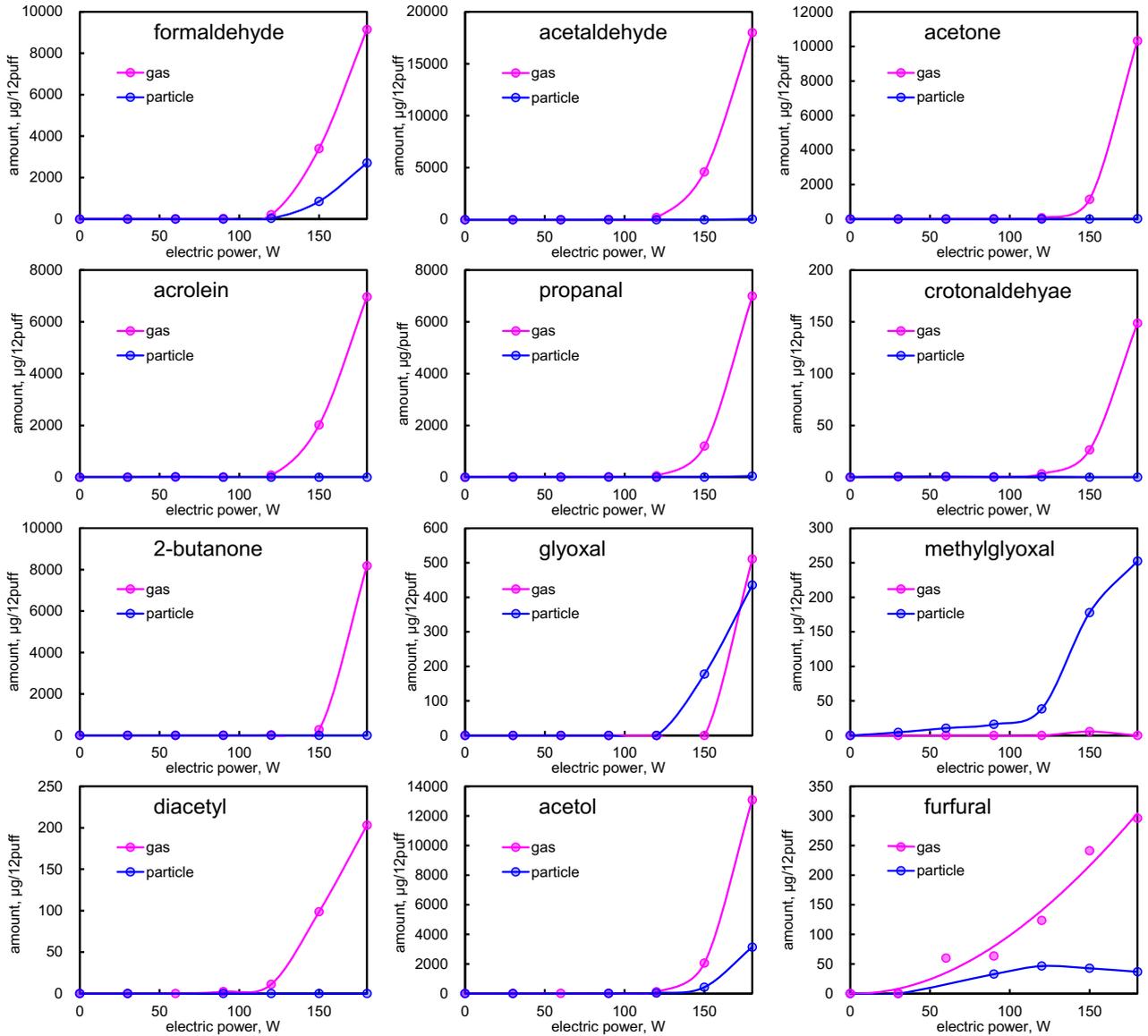


Fig. 10 Changes in amount of chemical compound generation from E-cigarette with electric power. Mesh type atomizer was used.

E. まとめ

最近流行している爆炎型電子タバコに関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。

空焚き状態でも電子タバコを稼働させることは可能であるが、この時電熱線の温度は 1300℃に達し、アトマイザー内の空気温度も 1100℃を示した。また、電子タバコから発生する有害な熱分解物(二次生成物質)の発生量は、アトマイザーの形状によって大きく左右されることが明らかになった。

今回の実験で、ほとんどの電子タバコはメーカー推奨電力を超える高電力に設定することが可能であったり、E-リキッドが入っていない状態でも稼働したりするため、安全対策が必要である。

文献

1. Gilbert HA. *Patent US3200819 Smokeless non-tobacco cigarette*. 1965.
2. Centers for Disease Control (2019) Smoking & Tobacco Use, Outbreak of Lung Disease Associated with E-Cigarette Use, or Vaping. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Published 2019. Updated Posted September 12, 2019 at 6:15pm ET. Accessed accessed August 24, 2019.
3. Illinois Department of Public Health (2019) Illinois Resident Experiencing Respiratory Illness After Vaping Dies. <http://www.dph.illinois.gov/news/illinois-resident-experiencing-respiratory-illness-after-vaping-dies>. Published 2019. Updated 23rd Aug, 2019. Accessed accessed August 24, 2019, 2019.
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, 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.

6. Odabasi M, Seyfioglu R. Phase partitioning of atmospheric formaldehyde in a suburban atmosphere. *Atmos Environ*. 2005;39(28):5149-5156.

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, 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 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, 56, 729-732.

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

国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較

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：近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、フレーバーなどの添加物を使用した多種多様な銘柄が販売され、主流煙中の成分においても従来の紙巻たばことは異なる特徴が報告されている。本研究では、発生する成分の中でも、特に、加熱式たばこに特徴のある成分であり、有害性が指摘されるフラン類とピリジン類を対象に主流煙を対象とした分析法を確立し、喫煙者への曝露量を調べることにした。結果として、フラン類では、対象としたフルフラール、2-フランメタノール、2(5*H*)-フラノン、5-メチルフルフラールについて、多種類の銘柄を有する glo から標準たばこよりも高く検出される傾向が見られた。また、ピリジン類については、燃焼成分として標準たばこからも高濃度発生するピリジンや環境たばこ煙のマーカー成分として知られるエテニルピリジンの発生が確認された。検出された成分の中でも、特に、フルフラールについては吸入曝露や経皮曝露により有害性が指摘されていることや、2-フランメタノールとピリジンについては、IARC（国際がん研究機関）により発癌性が危惧される成分でもあることから、加熱式たばこの使用により引き起こされる健康影響の要因として寄与する可能性が考えられた。本研究で検出された成分については、呼出煙や副流煙を介した室内汚染や受動喫煙の原因物質になる可能性が考えられるため、上記の成分による室内汚染への影響についても更なる研究が必要と考えられる。

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は、従来の紙巻たばこに比べ有害成分が大幅に低減されたことが特徴とされている。しかしながら、これらの製品は、市場に出て間もないことから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も多く残されている。実際に、健康影響と関連性の高い加熱式たばこの主流煙中には、WHO が指定する 9 つの規制対象成分（たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) やカルボニル化合物などの発がん性のある物質）が低濃度ながら含まれており^{1,2)}、特に喫煙者は直接曝露

される危険性がある。さらに、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おり³⁾、こうした成分には、香料などの添加物や、加熱により生成し有害性のあるピリジン類やフラン類等が比較的多く含まれている³⁾。しかしながら、こうした成分に対する安定性の高い捕集方法や分析法が確立されておらず、喫煙者に対する曝露量は明らかにされていない。そこで本研究では、国内で販売される加熱式たばこから発生する主なフラン類及びピリジン類を対象に捕集及び分析方法を確立することで、各成分の発生量と曝露実態を明らか

にし、より詳細な加熱式たばこの喫煙リスクを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 個体捕集カートリッジの作製

Tenax GR (GLサイエンス社製) 20 mg をポリエチレン製カートリッジ (Rezorian tube, 1 mL) に充填し、予め酢酸エチル、メタノール、エタノール各 10ml を通液し洗浄した後、窒素ガス 2L を通気し乾燥させ、捕集まで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、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、ガス状成分及び粒子状成分を捕集した。このとき各たばこ専用スティックは、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 秒で 12 puff/stick を捕集した。捕集後は、捕集チューブ及び CFP を有機溶媒で抽出し分析に供した。また本研究では、多くの夾雑成分を含むたばこ主流煙を対象に微量成分も含めた 21 成分の分析を行うため、高感度高選択性の高い GC-MS/MS の MRM モードにより分析した (Table 1)。

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 (バージョン: IQOS 3) (Phillip Morris)、glo (British American Tobacco)、ploom S (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 regular 及び menthol、glo は berry boost、dark fresh、ploom S では regular taste、menthol purple を使用した。

C. 結果及び考察

C. 1. 捕集及び前処理の検討

カートリッジに捕集された成分の抽出条件を検討するため、性質の異なる有機溶媒を用いて抽出効率を調べた。本研究では、極性の違い等、対象とする成分の物性が異なることから、溶媒の種類によって成分ごとに抽出効率には差が見られた。異なる 4 種類の溶媒 (酢酸エチル、2-プロパノール、メタノール、エタノール) から得られたクロマトグラムを Figure 1 に示す。無極性溶媒である酢酸エチルからは、ピリジンが高感度に検出された。また、極性溶媒と無極性溶媒の両方に溶ける両親媒性を持つ 2-プロパノールからは、殆どの成分が高感度に検出される傾向が見られた。そのため、抽出溶媒には 2-プロパノールを用いることとした。

また、個体捕集カートリッジ及び CFP に捕集された成分の回収率を求めため、対象とする 19 成分それぞれ 5 µg をカートリッジへ添加し、窒素ガスで通気し乾燥させたものを 2-プロパノール 5 ml で 30 min 振とう抽出し、添加回収率を求めた。その結果、殆ど全ての回収率は 91~102%、変動係数は 2.0~5.5% の範囲内であった。

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

固体捕集カートリッジ及び CFP により IQOS の主流煙を捕集し GC-MS/MS で分析した MRM クロマトグラムを Figure 1 に示す。このとき、対象とした 19 成分のうち 12 成分が検出され、多くの成分が個体捕集カートリッジから比較的高濃度検出された。フラン類については以下の順に検出され (フルフラール > 5-メチルフルフラール > 2-フランメタノール > 2(5H)-フラノン), ピリジン類については、最も高濃度であったピリジンの他、3/4-エテニルピリジン (3/4-EP) がガス状成分として検出された。このうち、フルフラールについては、吸入により摂取することで、頭痛、めまい、吐き気などの中毒症状を示す可能性が指摘

されており⁴⁾、ACGIH (アメリカ合衆国産業衛生専門官会議) では“動物実験で発がん性が認められた物質”として A3 に分類されている⁵⁾。2-フランメタノール及びピリジンについては、IARC により“発がん性を示す可能性のあるもの”として Group 2B に分類されている。さらに、3/4-EP 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も着目されているため、呼出煙や副流煙などによる室内への影響や、その評価指標となる可能性が考えられた。

また、国内で需要の高い加熱式たばこ 3 種 (IQOS, glo, plloom S) の主流煙中の成分を比較した結果を Table 1 に示す。IQOS と同様、glo 及び plloom S においてもフラン類が比較的多く検出され、特にフラン類については、たばこ葉中の糖の熱分解などによる発生経路もあるが⁶⁾、香料 (フルフラール, 5-メチルフルフラール, 2-フランメタノール etc.) としても幅広く利用されているため、様々なフレーバーによる銘柄を有す glo で比較的高濃度検出されたものと推測された。一方で、ピリジンやニコチンについては、IQOS の方が glo や plloom S に比べて高濃度であった。この要因として、各製品の加熱温度が IQOS : 350°C, glo : 240°C, plloom S : 200°C とされていることから、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。

C. 3. Puff 数に依存したフラン類及びピリジン類の発生量の変化

IQOS を対象に、固体捕集カートリッジを用い発生する主流煙を 1 puff ごとに捕集した結果を Figure 3 に示す。1 puff ごとの濃度は白いバーで表示しており、12 puff までの積算値は黒いバーで表示している。その結果、検出された成分の殆どは、一部の成分を除き puff 数に依存した濃度上昇が確認された。2-フランメタノールについては、加熱開始から 2 puff 目までは定量限界以下であ

り、加熱開始から定量可能な範囲に達するまでには時間を要したものの、3 puff 以降は puff 数に依存した濃度上昇が確認された。また、Table 2 に示したように、本研究では専用スティック 3 本分を 1 つのカートリッジに捕集し定量を行っているものの、本実験結果より、専用スティック 1 本分あるいは puff 数ごとの定量が可能である高感度な捕集法を確立することができた。加熱式たばこについては、主流煙の捕集に関する公定法が定められていないことから、加熱式たばこの使用による喫煙行動に適した主流煙の捕集及び定量にも対応可能であることが示された。

D. 結論

本研究で確立した、加熱式たばこ主流煙中のフラン類及びピリジン類に関する捕集方法及び分析方法を用いることで、加熱式たばこの使用による各成分の曝露量を明らかにすることができた。今後は、各成分の有害性に関する情報と総合的に検証することで、従来に比べ、より詳細な健康リスクの算出にも繋げることが可能である。さらに加熱式たばこは、喫煙者への曝露の他に、呼出煙や副流煙により環境中へも排出されることで、受動喫煙や三次喫煙の指標となる可能性も示唆された。

E. 参考文献

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. フルフラール : Wikipedia.
<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%95%E3%83%AB%E3%83%95%E3%83%A9%E3%83%BC%E3%83%AB%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7>
5. フルフラール : GHS 分類結果 .
<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/06-imcg-0914.html>.
6. Hodge JE. Dehydrated Foods, Chemistry of Browning Reactions in Model Systems. *J Agric Food Chem*. 1953; 1: 928-943.

F. 研究発表

(国内学会)

1. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 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. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 ; 2020.11.9-10 ; 宮崎 (誌上発表). 同講演集. P252-253
2. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較. 日本薬学会第 141 年会 ; 2021.3.26-28 ; 広島 (zoom 開催)

Table 1 MS/MS parameters for the target compounds.

No.	Compound	Retention time (min)	Precursor ion > Product ion (m/z) (Collision energy)
1	Pyridine	3.4	79.00>52.10 (12) 79.00>77.00 (36)
2	Furfural	4.6	95.00>67.00 (6) 96.00>54.00 (21)
3	2-Furanmethanol	5.0	98.00>70.10 (6) 161.00>91.00 (15)
4	2,6-Dimethylpyridine	5.6	107.00>65.10 (21) 107.00>92.10 (15)
5	2,5-Dimethylpyrazine	6.1	108.00>81.10 (9) 108.00>67.10 (6)
6	2(5H)-furanone	6.4	84.00>55.00 (6) 84.00>65.00 (21)
7	2-Ethenylpyridine	6.6	105.00>79.10 (9) 79.00>52.10 (15)
8	3-Ethylpyridine	7.2	107.00>92.10 (12) 107.00>65.10 (24)
9	5-Methylfurfural	7.3	109.00>53.10 (15) 110.00>81.00 (12)
10	4-Ethenylpyridine	7.2	105.00>78.10 (15) 105.00>52.10 (21)
11	3-Ethenylpyridine	7.4	105.00>78.00 (12) 105.00>52.20 (21)
12	2,3,5-Trimethylpyrazine	8.4	122.00>81.10 (9) 122.00>54.10 (18)
13	Benzyl Alcohol	9.0	108.00>77.10 (27) 108.00>79.00 (15)
14	Linalool	10.7	93.00>77.10 (15) 71.00>68.00 (36)
15	Menthol	12.5	95.00>67.10 (9) 71.00>67.00 (15)
16	5-Hydroxy-2-methylpyridine	12.5	109.00>80.10 (15) 109.00>53.10 (27)
17	4-Ethyl guaiacol	15.2	137.00>94.10 (18) 137.00>122.10 (12)
18	Nicotine	16.8	162.00>84.10 (9) 84.00>72.00 (15)
19	Eugenol	17.1	164.00>149.10 (9) 164.00>147.00 (24)

Table 1 Concentrations of chemical compounds detected in the mainstream smoke of HTPs using Tenax GR cartridge and CFP ($\mu\text{g}/\text{stick}$) (n=3). n.d. means not determined.

Compound ($\mu\text{g}/\text{stick}$)	IQOS		glo		ploom S		3R4F
	Regular	Menthol	Berry boost	Dark fresh	Regular taste	Menthol purple	
<i>Furans</i>							
Furfural	98 \pm 16	1.7 \pm 0.17	170 \pm 8.4	180 \pm 16	11 \pm 0.49	2.0 \pm 0.16	86 \pm 22
2-Furanmethanol	15 \pm 5.1	0.11 \pm 0.010	34 \pm 4.5	46 \pm 5.6	2.4 \pm 0.18	2.1 \pm 0.11	4.2 \pm 0.74
2(5H)-Furanone	3.0 \pm 0.98	n.d.	12 \pm 1.8	14 \pm 1.1	1.4 \pm 0.10	n.d.	6.6 \pm 0.91
5-Methylfurfural	33 \pm 6.8	0.35 \pm 0.030	55 \pm 4.3	70 \pm 8.2	2.7 \pm 0.17	1.0 \pm 0.07	12 \pm 2.3
<i>Pyridines</i>							
Pyridine	5.2 \pm 0.84	6.1 \pm 0.85	2.7 \pm 0.33	3.1 \pm 0.20	0.75 \pm 0.020	0.41 \pm 0.02	33 \pm 4.1
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.5 \pm 0.28
2,5-Dimethylpyrazine	0.78 \pm 0.013	0.010 \pm 0.0	0.42 \pm 0.030	0.53 \pm 0.0	0.73 \pm 0.020	0.22 \pm 0.03	4.0 \pm 0.62
2-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.59 \pm 0.10
3-Ethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.4 \pm 0.93
4-Ethenylpyridine	1.5 \pm 0.30	0.67 \pm 0.14	2.5 \pm 0.26	0.94 \pm 0.030	0.65 \pm 0.010	1.1 \pm 1.0	6.3 \pm 1.4
3-Ethenylpyridine	0.50 \pm 0.13	n.d.	0.15 \pm 0.010	0.55 \pm 0.080	0.31 \pm 0.020	0.19 \pm 0.060	3.7 \pm 0.36
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Additives</i>							
Benzyl Alcohol	0.30 \pm 0.080	0.080 \pm 0.010	0.62 \pm 0.12	1.0 \pm 0.050	0.22 \pm 0.020	n.d.	4.2 \pm 0.31
Linalool	0.52 \pm 0.36	0.020 \pm 0.0	13 \pm 1.4	0.05 \pm 0.010	0.020 \pm 0.0	3.4 \pm 0.18	0.12 \pm 0.11
Menthol	2.5 \pm 0.22	1100 \pm 64	1700 \pm 200	1500 \pm 41	0.93 \pm 0.18	720 \pm 12	4.5 \pm 3.9
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.79 \pm 0.090
Eugenol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.10 \pm 0.01	n.d.
<i>Others</i>							
Nicotine (mg/stick)	1.2 \pm 0.059	1.3 \pm 0.082	1.0 \pm 0.0037	1.2 \pm 0.022	0.7 \pm 0.0	0.6 \pm 0.0	1.8 \pm 0.0
Water (mg/stick)	27 \pm 7.7	26 \pm 4.4	15 \pm 1.0	17 \pm 1.7	16 \pm 0.3	18 \pm 0.6	10 \pm 2.3
Tar (mg/stick)	13 \pm 3.0	10 \pm 5.3	22 \pm 2.4	18 \pm 2.5	13 \pm 8.5	12 \pm 9.8	27 \pm 1.8
Total (mg/stick)	42 \pm 1.3	38 \pm 0.42	38 \pm 2.3	37 \pm 2.8	30 \pm 3.3	31 \pm 3.3	49 \pm 3.7

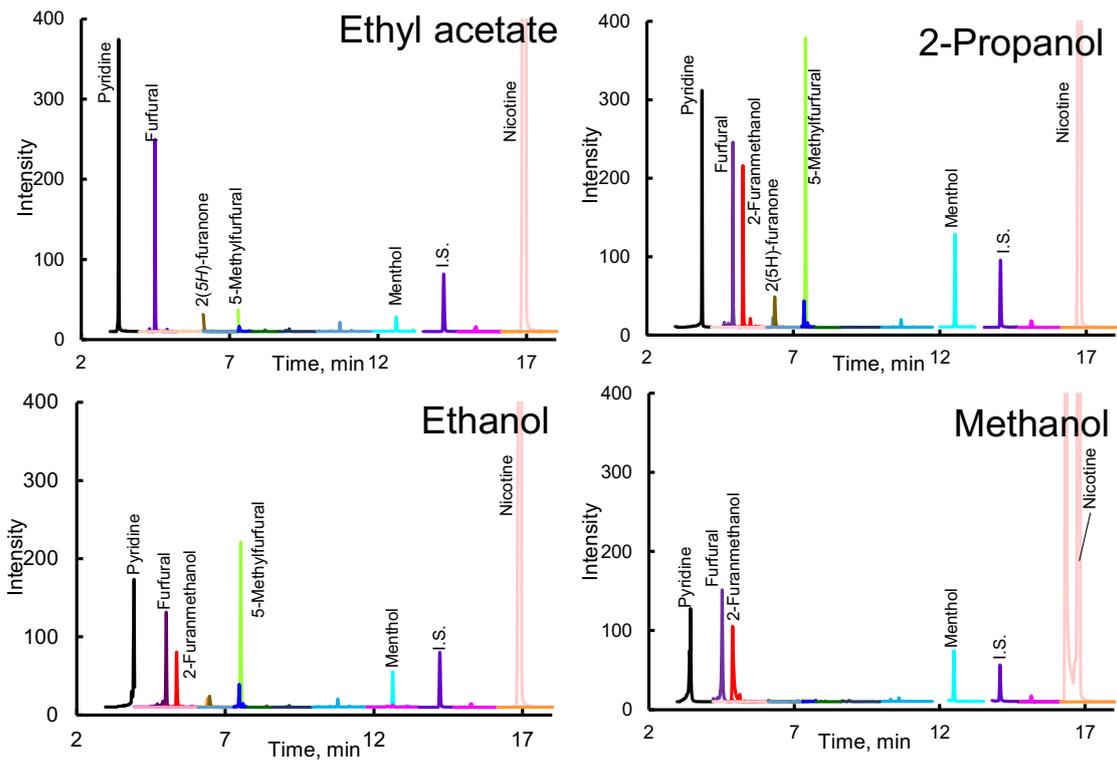


Figure 1 MRM chromatograms of mainstream smoke of IQOS (regular) extracted with polar and non-polar solvent.

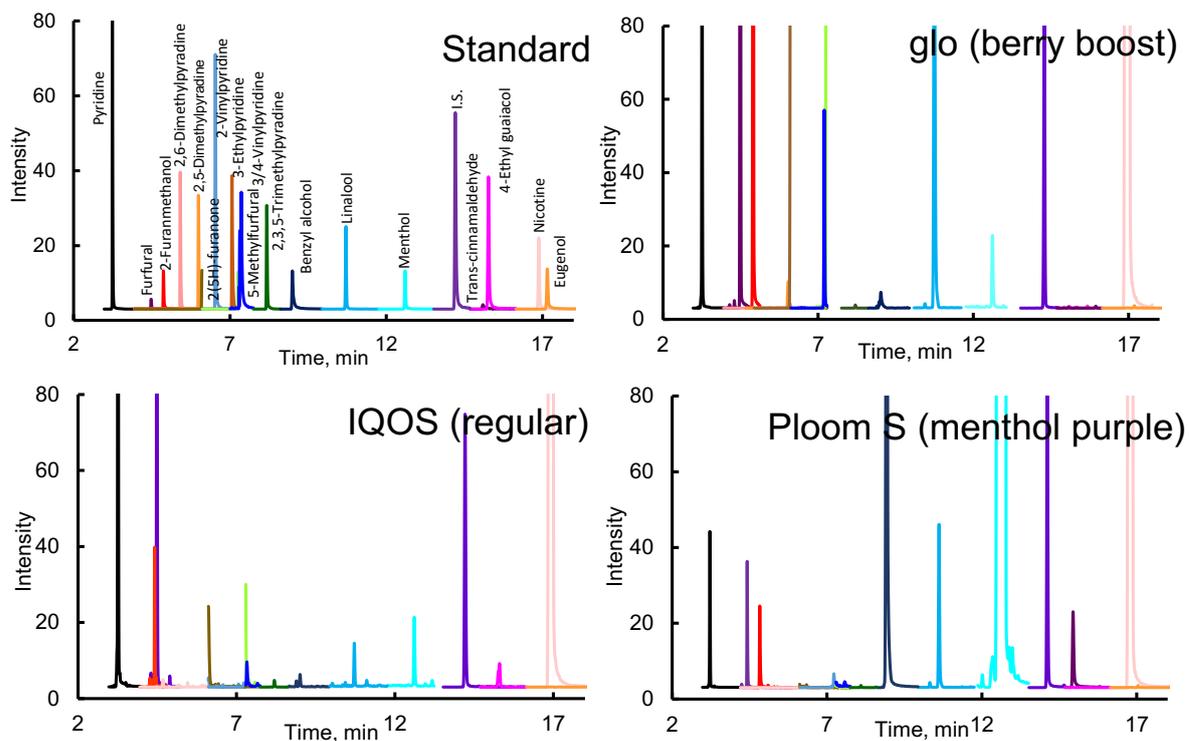


Figure 2 MRM chromatograms of standard and mainstream smoke of HTPs (IQOS, glo, ploom S). The concentration of standard mix was 0.5 $\mu\text{g/mL}$.

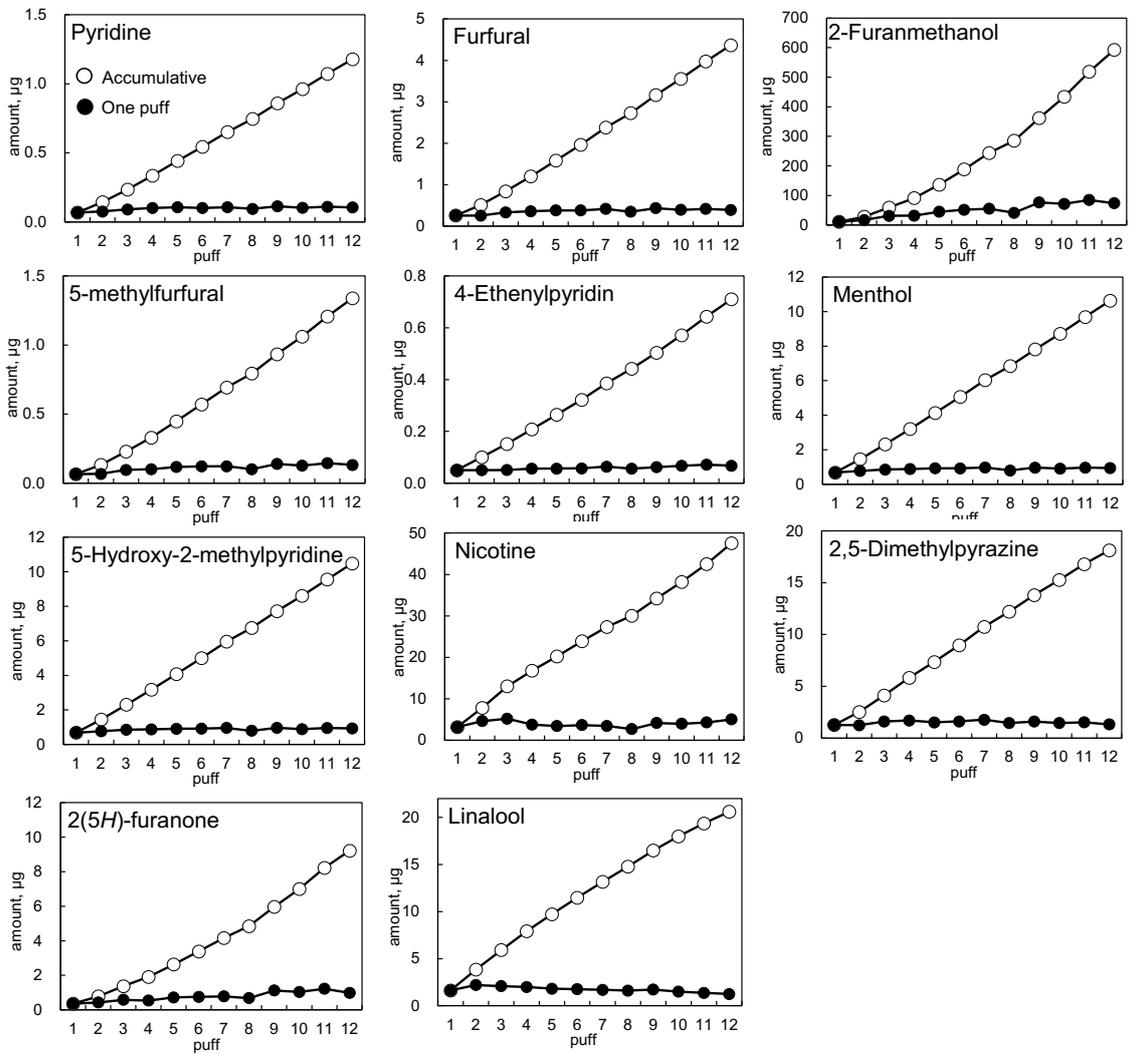


Figure 3 Changes in the amount of target compounds detected in the mainstream smoke of IQOS (regular).

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

電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物の分析

研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院
研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨：2019年6月以降、米国を中心に電子たばこの使用者における深刻な肺疾患が急増した。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- α -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ことが示唆されている。また、電子たばこ専用リキッドに添加される様々な香料成分は、若者への喫煙を誘導する魅惑性がある他、その有害性についても懸念されている。そのため、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（72種類）を対象に、各成分の使用実態について調査を行った。調査の結果、どのリキッドもD- α -トコフェロールを含んでいないことが確認された。また、ニコチン入りのリキッドからは10000-21000 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の範囲でニコチンが検出され、香料成分に関しては、フレーバーごとに同一成分が検出される傾向が確認された。また、検出された成分の中には、有害性が指摘されるものも含まれていることから、今後は、電子たばこの主流煙中における濃度や喫煙者への曝露の実態についても調査の必要性が考えられた。

A. 研究目的

2019年6月以降、米国イリノイ州やウィスコンシン州を中心に電子たばこの使用者における深刻な肺疾患が急増したり。その後、米国内30以上の州で同様の疾患が報告されたため、電子たばこの使用による健康被害は米国全域の健康問題として、その原因解明のための対応が早急に進められてきた^{2,3)}。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。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の中でもビタミンEアセテート（D- α -トコフェロール）、中鎖脂肪酸、脂質等について幅広い調査を実施しており、特にD- α -トコフェロール

が多く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液と比較したところ、EVALI患者51人中48人のBAL液にD- α -トコフェロールが含まれていたと報告がある^{4,5)}。こうしたことから、電子たばこの専用リキッドに含まれるD- α -トコフェロール等の添加物は、EVALIの発症因子の一つとなる可能性が懸念されてきた。また一方で、電子たばこについては、これまでの紙巻たばこの種類を上回る、様々な香料を用いた専用リキッドが販売されてきている。電子たばこの専用リキッドには、多種多様な香料を添加することで何千種類もの専用リキッドが生産されており、実際、2014年1月までの報告によると、専用リキッドには466種類のブランドと、8000種類のフレー

バーが販売されており、1カ月あたり10.5ブランド、242種類のフレーバーが新規に開発されている状況である。フレーバーの原料としては、一般に、安全性が確保された食品添加物が使用されていることが殆どであるものの、米国食品香料製造業者協会（FEMA）は、この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）ことを指摘しており⁶⁾、フルフラールや2-フランメタノール（フルフリルアルコール）、メンソールなど有害性や魅惑性のある添加物も多数含まれている。

さらに、電子たばこが有害性を示す要因の一つに、欧米では多くの若い世代がニコチン入り電子リキッドを使用する実態がある。ニコチンは依存症を引き起こすのみでなく、急性呼吸器疾患などの要因となる可能性もあることから、特に危険性が指摘されている。日本国内では薬機法による規制の基、たばこ製品に由来しないニコチンを含む製品の販売が法的に禁じられているため、個人輸入による入手以外、店頭での販売は許可されていない。しかしながら、国民生活センターによると⁷⁾、多くの違法リキッドが国内でも広まっていることから、消費者への注意喚起や販売停止・回収の指導なども行われてきている。

この様な実態を踏まえ、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、ニコチン、D- α -トコフェロール、フラン類を中心とした香料成分の含有量を調査することとした。

B. 研究方法

B. 1. 分析方法

本研究で対象とした成分は、GC-MS/MS（TQ8040-XEBO, SHIMADZU）を用い、EI法によるMRMモードで分析した。対象とした成分とMRM分析条件は、前項に示す「国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較」と同様である。また、GC-MS/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°C→(20°C/min)→310°C(10 min)、注入口温度：250°C、インターフェース温度：280°C、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 μ L。

B. 2. サンプルの調整

市販される電子たばこ専用リキッドをインターネットで購入し、各成分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、HiLiQ、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72種類を購入した。各リキッドから100 μ lずつ分取し、2-プロパノールで100倍に希釈したものをサンプルとして分析に用いた。

B. 3. 検量線

ニコチン及び香料成分に関する検量線は前項「国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較」の報告と同様のものを使用した。また、D- α -トコフェロールについては0.20-2.0 μ 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、イソキノリンを内部標準物質とする内標準法を定量法として定めた。

C. 結果及び考察

本研究では、国内市場で入手可能な国内産のリキッド及び海外から国内へ輸入されるリキッド全72種類を対象に成分調査を実施した。各銘柄の概要及び成分の測定結果をTable 2に示す。

C. 1. D- α -トコフェロールの分析

調査の結果、どのリキッドもD- α -トコフェロールは定量限界以下であることが確認された。これまで、D- α -トコフェロールは、カンナビオイルの溶媒として使用されてきたものの、その有害性が指摘されたことで、各国でも使用が規制されることとなった。実際に、イギリスでもD- α -トコ

フェロールの使用が規制されたため、昨今市場に出回るリキッドからは、いずれも D- α -トコフェロールは検出されていない⁸⁾。米国から輸入された製品においても定量限界以下であることを確認している。

C. 2. ニコチンの分析

日本の薬機法により、国内で販売されるリキッドの殆どはニコチンを含まないものとして、パッケージ上にもその旨が表示されている。しかしながら、2007年以降、国内でも電子たばこに関する消費生活センターへの問い合わせ事例が急増したことから、国内で販売されるリキッドについて、ニコチンを中心とした成分調査が進められてきた。これらの調査によると、ニコチン入りでないリキッドからも、ニコチンが検出される事例がいくつも報告されており、事業者側の安全性の検証やより厳格な品質管理の必要性が求められているところでもある。こうしたことから、本研究では、ニコチン入りリキッドとそうでないニコチンを含まないリキッドについて、その実態を調べた。その結果、ニコチン入りのリキッドからは 10000-21000 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の範囲でニコチンが検出されたものの、その他の製品については、いずれも定量下限値以下であった。

C. 3. 香料成分の分析

電子たばこ専用リキッドには、香料の種類により多種多様な銘柄が販売されている (Table 1)⁹⁾。こうしたものの多くは、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が、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。特に、電子たばこに使用される香料の中でも、これまでの報告から香料自体の有害性や健康影響との関連性が指摘されるフラン類やピリジン類を中心に選択し、国内で市販されるリキッド中での濃度を調べることにした。

測定の結果、検出された化合物については、異

なるブランドであっても、フレーバーごとに同一成分が検出される傾向が確認された。また、検出された成分の中には、有害性が指摘されるものも含まれるため、今後は、電子たばこの主流煙中の濃度について調べ、喫煙者への曝露実態についても明らかにしていく必要性があると考えられた。

D. 結論

本調査により、国内で市販される 72 種類の電子たばこ専用リキッドにおいて、ニコチンを含まないリキッドの場合、ニコチン及び D- α -トコフェロールは定量下限を下回ることが確認された。一方で、健康影響との関連が指摘されるフラン類やピリジン類などの香料成分については、フレーバーごとに種類の異なる同一成分が確認された。今後は、電子たばこの主流煙中での発生量から喫煙者への曝露実態についても明らかにし、健康被害の未然防止に向けた対応が必要であると考えられた。

E. 参考文献

- 1) Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde M, Navon L, Hoots B, Salvatore PP, Elderbrook M, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—Preliminary report. *N Engl J Med.* 2020, 382: 903-916.
- 2) Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Layer M, Cates JE, Kimball A, Weissman DN, Petersen EE, Reagan-Steiner S, et al. Update: Interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury—United States, October 2019. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019, 68: 919-927
- 3) Davidson K, Brancato A, Heetderks P, Mansour W, Matheis E, Nario M, Rajagopalan

S, Underhill B, Wininger J, Fox D. Outbreak of electronic-cigarette-associated Acute Lipoid Pneumonia—North Carolina, July–August 2019. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019, 68:784-786.

4) 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 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. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 697-705.

5) Moritz ED, Zapata LB, Lekachvili A, et al. Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Group; 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.

6) Alert N. Preventing lung disease in workers who use or make flavorings. NIOSH Publication No. 2004-2110, 2003.

7) 国民生活センター. 電子たばこの安全性を考える . http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100818_1.html.

8) E-cigarette use or vaping: reporting suspected adverse reactions, including lung injury <https://www.gov.uk/drug-safety-update/e-cigarette-use-or-vaping-reporting-suspected-adverse-reactions-including-lung-injury>

9) Aszyk J, Kubica P, Wozniak M.K., Namiesnik

J, Wasik A, Kot-Wasik A. Evaluation of flavour profiles in e-cigarette refill solutions using gas chromatography–tandem mass spectrometry *J Chromatogr A* 2018, 1547: 86-98.

F. 研究発表

なし

Table 1 電子たばこ専用リキッドに使用される香料の分類⁹⁾

Compounds name	Odour type (Good Scents Company)	Assigned flavour category
methyl heptenone, limonene, citral	Citrus	Fruity
δ-decalactone, γ-nonalactone	Coconut	
melonal	Melon	
ethyl butyrate, ethyl lactate, isopentyl acetate, benzaldehyde, ethyl heptanoate, β-damascone, γ-decalactone, ethyl 2-methylpropanoate, isopentyl isovalerate, diethyl succinate, isoamyl butyrate, ethyl caproate, ethyl 3-methyl-3-phenylglycidate, raspberry ketone, γ-undecalactone, γ-dodecalactone, 4-methyl-2-(1-methylethyl)-thiazole, diethyl malonate	Fruity	
2-methylpyrazine, 2,3,5-trimethylpyrazine, 2,3,5,6-tetramethylpyrazine, 2,6-dimethylpyridine, methyl cyclopentenolone, furaneol, maltol, ethyl maltol, 5-methylfurfural	Nutty	Sweet
methyl cyclopentenolone, furaneol, maltol, ethyl maltol, 5-methylfurfural	Caramellic	Sweet
ethyl vanillin, vanillin	Vanilla	
2,5-dimethylpyrazine, cocal	Chocolate	
anisyl acetate	Powdery	
Furfural, leaf aldehyde, cis-3-hexenol, cis-3-hexenylacetate, trans-2-hexenol, styrallyl acetate, cis-3-hexenyl valerate, hexyl hexanoate	Green	Miscellaneous
δ-tetradecalactone	Waxy	Miscellaneous
capric acid	Fatty	
2-acetylpyrrole	Musty	
3-ethylpyridine	Tobacco	
furfuryl alcohol	Bready	
2-acetylpyrazine, 2-acetylpyridine	Popcorn	
γ-butyrolactone	Creamy	
α-terpineol	Terpenic	
ethyl-3-methylthiopropionate	Sulfurous	
tetrahydrolinalool, geranyl propionate, linalool, phenylethyl alcohol, benzyl acetate, 4'-methylacetophenone, benzyl alcohol, epoxydihydrolinalool, nerol, citromellol, geraniol, ethyl phenylacetate, β-ionone, phenethyl isovalerate, α,α-dimethylphenethyl butyrate, hedione, α-ionone	Floral	
2-isopropyl-5-methylhex-2-enal, theaspirate, linalyl acetate, γ-valeroactone, n- hexanol	Herbal	Herbal
γ-hexalactone, 3,4-dihydrocoumarin	Tonka	Herbal
menthone, carvone, methyl salicylate	Minty	
L-menthylacetate, menthol	Mentholic	
eugenol	Spicy	Spicy
methyl cinammate, ethyl cinammate	Balsamic	Alcoholic
Decanal	Aldehydic	Alcoholic
1-amyralcohol	Fermented	

Table 2 電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物

NO	Bland	Flavor	Furfural	2-Furan-methanol	2,5-Dimethyl-pyrazine	2(5H)-furanone	2-Ethenyl-pyridine	5-Methyl-furfural	4-Ethenyl-pyridine	3-Ethenyl-pyridine	2,3,5-Trimethyl-pyrazine	Benzyl Alcohol	Linalool	Menthol	Nicotine	Eugenol	α -Tocopherol
1	HANGBOO	green apple	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	HANGBOO	green lemon grapefruit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.031	n.d.	n.d.	n.d.	15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	HANGBOO	coffee	n.d.	n.d.	0.56	n.d.	n.d.	6.1	n.d.	n.d.	4.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	HANGBOO	sevenstar	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5	HANGBOO	hyper menthol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.83	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4300	n.d.	n.d.	n.d.
6	HANGBOO	passion fruit	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	HANGBOO	blueberry	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	HANGBOO	muscat ice	29	n.d.	0.42	n.d.	n.d.	n.d.	0.0075	n.d.	n.d.	n.d.	1.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	HANGBOO	marlboro	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.019	n.d.	1.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10	HANGBOO	menthol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.58	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4200	n.d.	n.d.	n.d.
11	HANGBOO	lychee	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
12	HANGBOO	redbull ice	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1100	n.d.	n.d.	n.d.
13	ARASHI	Black Coffe	n.d	n.d	0.38	n.d	n.d	2.3	0.42	n.d	1.1	41	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
14	ARASHI	Blueberry	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	2.8	1.9	n.d	8.5	15	1600	n.d	n.d	n.d
15	ARASHI	Grapefruit	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.19	n.d	n.d	n.d	7.8	1	n.d	n.d	n.d
16	ARASHI	Green Apple	n.d	14	n.d	n.d	n.d	n.d	0.19	n.d	n.d	5.2	1.2	390	n.d	n.d	n.d
17	ARASHI	Hard Mind	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.0050	n.d	n.d	n.d	n.d	2600	n.d	n.d	n.d
18	ARASHI	Ice Cola	n.d	n.d	n.d	n.d	0.41	n.d	0.25	n.d	n.d	13	14	11	n.d	29	n.d
19	ARASHI	Koyoho Grape	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.017	n.d	n.d	n.d	6.3	n.d	n.d	n.d	n.d
20	ARASHI	Lemon Passion fruit	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.1	n.d	n.d	3.2	15	0.82	n.d	n.d	n.d
21	ARASHI	Mango Smoothie	n.d	n.d	n.d	n.d	4.9	n.d	0.059	n.d	n.d	n.d	4.5	n.d	n.d	n.d	n.d
22	ARASHI	Mix Fruits	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.36	n.d	n.d	3.9	11	380	n.d	n.d	n.d
23	ARASHI	Muscat	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.018	n.d	n.d	n.d	2.3	250	n.d	n.d	n.d
24	ARASHI	Pineapple	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	0.83	n.d	n.d	7.4	18	670	n.d	n.d	n.d
25	Pharma Hemp	strawberry flavor	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.69	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
26	Pharma Hemp	vanilla cream flavor	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
27	Pharma Hemp	cannabis flavor	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.4	2.0	n.d.	n.d.	n.d.
28	Pharma Hemp	apple flavor	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	52	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	CANNAPRESSO	strawberry	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.3	n.d.	n.d.	4.2	2.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
30	CANNAPRESSO	mango	n.d.	6.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.88	n.d.	n.d.	59	4.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
31	CANNAPRESSO	cherry mint	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8.4	n.d.	n.d.	27	n.d.	830	n.d.	n.d.	n.d.
32	CANNAPRESSO	straw-melon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.2	n.d.	n.d.	31.3	2.3	46	n.d.	n.d.	n.d.
33	VAPE SERIES	blue raspberry	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.33	n.d.	n.d.	n.d.	15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	VAPE SERIES	strawberry kiwi	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.8	n.d.	n.d.	21	8.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	VAPE SERIES	strawberry milk	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.4	n.d.	n.d.	150	92	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	VAPE SERIES	wild watermelon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.12	n.d.	n.d.	n.d.	6.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
37	HiLIQ	STARLIGHT nicotine salt liquid 30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.7	n.d.	n.d.	380	220	6.3	11000	n.d.	n.d.
38	HiLIQ	SUPERBLAST nicotine salt liquid 30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	33	3.8	7700	10000	9.5	n.d.

39	HiLIQ	STARLIGHT nicotine salt liquid 35	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.6	n.d.	n.d.	450	260	7.7	21000	n.d.	n.d.
40	HiLIQ	SUPERBLAST nicotine salt liquid 35	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	49	5.7	10000	21000	15	n.d.
41	ABSK Vape	Coffee	n.d.	n.d.	0.58	0.28	n.d.	5.0	n.d.	n.d.	2.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Table 2 continued

NO	Bland	Flavor	Furfural	Furfuryl-Alcohol	2,5-Dimethyl-pyrazine	2(5H)-furanone	2-Ethenyl-pyridine	5-Methyl-furfural	4-Ethenyl-pyridine	3-Ethenyl-pyridine	2,3,5-Trimethyl-pyrazine	Benzyl Alcohol	Linalool	Menthol	Nicotine	Eugenol	α -Tocopherol
42	ABSK Vape	Double Menthol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	n.d.	2.8	n.d.	n.d.	52	0.94	8700	n.d.	n.d.	n.d.
43	ABSK Vape	Double Apple	n.d.	12	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.2	n.d.	n.d.	n.d.
44	ABSK Vape	Ice Mint	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	14	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	1.8	6800	n.d.	n.d.	n.d.
45	ABSK Vape	Pink Lemon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	0.65	n.d.	n.d.	9.3	82	n.d.	n.d.	2.4	n.d.
46	ABSK Vape	Strawberry Crea	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.0	n.d.	n.d.	970	12	0.72	n.d.	24	n.d.
47	ABSK Vape	Tobacco (sevenstar flavor)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
48	ABSK Vape	VK Mint Blueberry	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2	n.d.	n.d.	680	40	3500	n.d.	n.d.	n.d.
49	TORIDO	strawberry watermelon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12	n.d.	n.d.	690	130	48	n.d.	n.d.	n.d.
50	TORIDO	green apple mint	n.d.	64	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.89	4600	n.d.	n.d.	n.d.
51	TORIDO	Pineapple	4.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	11	n.d.	n.d.	270	280	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
52	TORIDO	banana	n.d.	n.d.	n.d.	0.49	n.d.	n.d.	0.89	n.d.	n.d.	n.d.	57	2.2	n.d.	750	n.d.
53	TORIDO	Peach	n.d.	n.d.	n.d.	0.32	n.d.	n.d.	29	n.d.	n.d.	250	1000	24	n.d.	n.d.	n.d.
54	TORIDO	muscat	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.4	n.d.	n.d.	97	1.6	1.00	n.d.	n.d.	n.d.
55	TORIDO	mix fruits	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.0	n.d.	270	n.d.	n.d.	590	150	n.d.	n.d.	39	n.d.
56	TORIDO	tangerine lemon	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.5	n.d.	1.0	n.d.	n.d.	4.5	190	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
57	TORIDO	melon vanilla	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	14	1.3	33	n.d.	n.d.	n.d.
58	TORIDO	menthol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.62	n.d.	0.66	n.d.	n.d.	7.1	4.2	23000	n.d.	2.5	n.d.
59	TORIDO	lychee	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	11	n.d.	n.d.	2200	140	140	n.d.	4.7	n.d.
60	TORIDO	palm	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.1	n.d.	n.d.	790	n.d.	4.8	n.d.	n.d.	n.d.
61	Ciberae	Blackcurrant (cassis)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.61	n.d.	n.d.	5.6	3.4	7.0	n.d.	n.d.	n.d.
62	Ciberae	Brueberry	n.d.	n.d.	n.d.	0.16	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.5	n.d.	4.1	n.d.	n.d.	n.d.
63	Ciberae	Cherry	n.d.	n.d.	n.d.	0.21	n.d.	n.d.	8.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8.7	n.d.	n.d.	n.d.
64	Ciberae	Grape	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5.8	6.8	n.d.	n.d.	n.d.
65	Ciberae	Green Apple	n.d.	6.1	n.d.	0.19	n.d.	n.d.	0.74	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.5	n.d.	n.d.	n.d.
66	Ciberae	Ice Menthol	n.d.	n.d.	n.d.	0.19	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7700	n.d.	n.d.	n.d.
67	Ciberae	Melon	n.d.	n.d.	n.d.	0.20	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.7	9.9	n.d.	n.d.	n.d.
68	Ciberae	Orange	n.d.	n.d.	n.d.	0.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	80	10	n.d.	n.d.	n.d.
69	Ciberae	Peach	n.d.	n.d.	n.d.	0.19	n.d.	n.d.	0.68	n.d.	n.d.	n.d.	88	3.4	n.d.	n.d.	n.d.
70	Ciberae	Raspberry	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	170	2.7	36	n.d.	n.d.	n.d.
71	Ciberae	Strawberry	n.d.	n.d.	n.d.	0.19	n.d.	n.d.	1.0	n.d.	n.d.	n.d.	0.61	1.4	n.d.	n.d.	n.d.
72	Ciberae	Water Melon	n.d.	n.d.	n.d.	0.18	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.5	2.5	n.d.	n.d.	n.d.
73	Koil killaz Salt		n.d.	n.d.	0.48	n.d.	0.55	0.85	n.d.	n.d.	n.d.	7.9	2.4	1.4	4800	n.d.	n.d.
74	ORO Salt	LIMONADA	n.d.	n.d.	0.4	n.d.	0.73	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	220	12	60	3300	n.d.	n.d.
75	Lemon Drop Salt Peach	PEACH	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4.3	5.9	1.0	3200	n.d.	n.d.
76	Blackwood Salt	DUKE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.82	n.d.	n.d.	7.6	n.d.	n.d.	n.d.	4500	n.d.	n.d.
77	HiLIQ	Virginia	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	28	n.d.	n.d.	n.d.	3800	n.d.	n.d.
78	HiLIQ	ICE APPLE	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3500	n.d.	n.d.
79	Bandito	pure strong menthol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1200	860	n.d.	n.d.
80	Horny Flava	Red Apple	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.07	n.d.	520	n.d.	n.d.
81	Chunky Juice	Orange Soda	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	16	n.d.	550	n.d.	n.d.

82	Fcukin' Flava	Yummy Guava	n.d.	28	0.84	n.d.	290	3.9	n.d.								
----	---------------	-------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	----	------	------	-----	-----	------

令和2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

たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 牛山 明 国立保健医療科学院
研究協力者 瀬戸口 流星 東京薬科大学

研究要旨

たばこには金属類が含まれていると報告されている。なかでも金属類には国際がん研究機関により、発がん性がある、または、おそらく発がん性があると分類されているカドミウム (Cd)、鉛化合物 (Pb) などが含まれる。そのため、金属類の継続的な定量はたばこ製品の実態を把握するうえで重要である。しかし、国内の分析値は報告が少なく、分析法も標準化されていない。そこで本研究は、分析法の確立とたばこ葉及び主流煙中の金属類の定量、たばこ葉から主流煙中への移行率の分析を行い国内で販売されるたばこ製品の実態把握を目的とした。

たばこ試料は、標準たばこの 3R4F、1R6F の 2 銘柄と、国産たばこ 10 銘柄、外国産たばこ 10 銘柄、リトルシガー 5 銘柄、加熱式たばこの glo、IQOS の 2 種類の計 29 種類を使用した。たばこ葉中の金属類の分析は、たばこ葉を硝酸で一晩反応させ、その後マイクロウェーブ処理により有機物を分解した後、誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MSMS) で分析を行った。たばこ主流煙の捕集は自動喫煙装置を用い、ヒトの喫煙行動に近い HCl 法で行った。金属類の捕集は静電捕集装置を接続し、ガラス管に捕集を行った。その後、前処理を行い、ICP-MSMS に供した。分析対象は ^9Be 、 ^{24}Mg 、 ^{27}Al 、 ^{52}Cr 、 ^{55}Mn 、 ^{58}Ni 、 ^{60}Ni 、 ^{59}Co 、 ^{63}Cu 、 ^{66}Zn 、 ^{75}As 、 ^{111}Cd 、 ^{112}Cd 、 ^{208}Pb とした。

たばこ葉の金属類は、全てのたばこ銘柄、測定対象成分について検出・定量が可能であった。国産たばこ主流煙中の平均値 (ng/cig) は Al: 329 ± 183 、Cr: 10.5 ± 6.00 、As: 6.60 ± 2.37 、Cd: 76.1 ± 36.2 、Pb: 32.4 ± 14.3 、外国産たばこは Al: 257 ± 153 、 ^{52}Cr : 8.44 ± 5.56 、As: 5.00 ± 2.01 、Cd: 71.2 ± 44.3 、Pb: 31.7 ± 9.42 、リトルシガーは Al: 345 ± 133 、Cr: 10.6 ± 3.47 、As: 6.49 ± 2.20 、Cd: 95.5 ± 33.8 、Pb: 34.4 ± 7.86 、加熱式たばこは Al: 155 ± 45.3 、Cr: 0.23 ± 0.10 、As: 0.60 ± 0.28 、Cd: 0.01 ± 0.00 、Pb: 0.51 ± 0.35 となった。たばこに含まれる金属類は土壌や農薬由来の為、銘柄・産地によって変化することが考えられる。加熱式たばこの健康影響は個別で見ると数値は低い為、有害化学物質数は紙巻きたばこと変わらないため、長期的な調査が必要であると考えられる。

A. 研究目的

たばこに含まれる有害化学物質

たばこに含まれる有害化学物質には、代表的なものでニコチン、ベンゾ[a]ピレン、たばこ特異的ニトロソアミン (tobacco specific nitrosamines; TSNA)、揮発性有機化合物などがある。ニコチンは強い依

存性を持っている。ベンゾ[a]ピレンと TSNA は発がん性を持つ。揮発性有機化合物にはベンゼン、1,3-ブタジエンなどの発がん性物質やトルエンなどの毒性をもつ成分が報告されている。このように有機化合物による健康影響が懸念されているが、さらに無機成分として一酸化炭素のような無

機ガス、金属類なども報告されている。ヒ素及び無機ヒ素化合物、ベリリウム、カドミウム、六価クロム化合物は IARC によって Group1 に、無機鉛化合物は IARC によって「おそらく発がん性がある」Group2A に分類されている (1)。

また、ヒ素、ベリリウム、カドミウム、六価クロム化合物は発がん性以外にも毒性を持つ。ヒ素は皮膚疾患や代謝疾患、神経疾患などを引き起こす。ベリリウムは細胞組織に対して腐食性であり、慢性ベリリウム症と呼ばれる致死性の慢性疾患を引き起こす。カドミウムは慢性毒性では腎機能障害やイタイイタイ病を引き起こした。六価クロム化合物は皮膚・呼吸器粘膜の腐食や潰瘍を引き起こす (2)。そのため、たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析は喫煙者の健康影響を評価するうえで重要である。

金属類の分析法

金属類の分析法は、原子吸光分析法、誘導結合プラズマ発光分析法 (Inductivity coupled plasma optical emission spectrometer ; ICP-OES)、誘導結合プラズマ質量分析法 (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry ; ICP-MS) などがある。原子吸光度法は多元素同時定量分析ができないことや検量線の範囲が狭いという欠点があり、ICP 発光分析法は分析前処理の酸による適切な溶液化や分光干渉に注意した解析処理が困難という欠点がある。誘導結合プラズマ質量分析法は他元素同時定量が可能であること、分析前処理が簡便である。さらに、ICP-OES と比較して 2~3 桁ほど高感度であるため、超微量元素の測定が可能である。そのため、たばこ主流煙中の金属類の分析には ICP-MS が適切であると考えられる。

先行研究

これまでに、標準たばこ中の金属類の分析の報告は数例 (3) あるが、国内で販売されているたばこ銘柄の報告例は少なく、喫煙装置を使用した分析法でないといった分析精度による課題がある。また、分析法の標準化が進んでいないなどの国際的な課題もある。また、海外の先行研究ではたば

こ主流煙の金属類は静電捕集によって石英管を使用している。先行研究では、捕集後の石英管に付着した金属類を含むタールの回収に硝酸を使用している。しかし、この硝酸による回収が金属類の分析値のばらつきに影響を与えている可能性がある。次に、加熱式たばこは、加熱箇所金属ブレードを使用している。そのため、加熱式たばこは、たばこ葉からの金属類の移行に加えて、金属ブレードからの移行も考えられる。そのため、加熱式たばこの主流煙金属類分析を行い、実態を把握することは必要である。しかしながら、加熱式たばこ装置が毎年のように更新されながら販売されているために報告値が少ない。

そこで本研究では、現在、前処理法が確立されていない紙巻たばこ及び加熱式たばこ主流煙中金属類の分析法確立を目的とした。さらに、紙巻たばこでは、国産たばこ、外国産たばこ、リトルシガー、加熱式たばこのたばこ葉及び主流煙中の金属類の分析と移行率の比較を目的とした。

B. 研究方法

3. 装置と試薬

装置

- 紙巻たばこ用自動喫煙装置 (LX20, BORGWALD KC 製)
- 加熱式たばこ用自動喫煙装置 (LM4E, BORGWALD KC 製)
- 静電捕集装置 (High Voltage Generator HV1, BORGWALD KC 製)
- エバポレーター (EYEL4 N-1200 型シリーズ, 東京理化学器械株式会社製)
- マイクロウェーブ装置 (ETHOS TOUCH CONTROL, MILESTONE 社製)
- 誘導結合プラズマ質量分析装置 (8800, Agilent Technologies 社製)

試薬

- メタノール (LC/MS 用, 和光純薬工業)
- 硝酸 (有害金属測定用, 和光純薬工業)
- 過酸化水素 (原子吸光分析用, 和光純薬工業)

- 超純水（日本ミリポア）
- ICP-MS/MS 用内部標準液（CERTIFICATE OF ANALYSIS, AccuStandard 社製）
- ICP 汎用混合液（Custom Assurance Standard, SPEX CertiPrep 社製）

2. たばこ試料

たばこ試料は、標準たばこの 3R4F、1R6F、CM8 と国産たばこ 10 銘柄（Table1）、外国産たばこ 9 銘柄（Table2）、リトルシガー5 銘柄（Table3）、加熱式たばこの IQOS と glo をそれぞれ 1 銘柄ずつ（Table4）の計 29 銘柄を使用した。またそれぞれのたばこ葉も使用した。リトルシガーとは、外観が紙巻たばこのような形状であり、1 箱 20 本入り 350 円程度で販売している葉巻きたばこである。値段が紙巻たばこと比較して 100 円以上安いために、ここ数年で急速に販売量が増加している。

たばこ試料の調製

たばこ葉及び主流煙捕集用たばこは、ISO-3402（4）に準じ、前処理操作前に 48 時間－10 日、温度 22±2℃、湿度 60±3% で恒湿化を行った後に金属類の分析に使用した。

3. 紙巻たばこ主流煙の捕集

紙巻たばこ主流煙の捕集は、自動喫煙装置（LX20, BORGWALD KC 製）と静電捕集装置（High Voltage Generator HV1, BORGWALD KC 製）で行った。喫煙法は、ヒトの喫煙行動に近く、カナダ保健省が推奨する HCI 法（吸引量 55 mL/回）を用いた（5）。HCI 法では、フィルター部分の通気孔をテープで完全に塞いで捕集を行った。金属類の捕集には自動喫煙装置に接続した静電捕集装置を用い約 17.5 kV を維持しガラス管へ捕集を行った。試料はガラス管 1 本あたりにたばこ主流煙 3 本分を捕集し 1 試料とした。

4. 加熱式たばこ主流煙の捕集

加熱式たばこ主流煙の捕集は、自動喫煙装置（LM4E, BORGWALD KC 製）と静電捕集装置（High Voltage Generator HV1, BORGWALD KC 製）を接続して行った。喫煙法は紙巻たばこと同様に HCI 法を用いた。紙巻たばこと異なる点は、自動喫煙装置の種類、吸引回数を加熱式たばこは 12 回で固定して行うこと、ガラス管 1 本あたりにたばこ主流煙 5 本分を捕集し、そのガラス管 2 本（計たばこ主流煙 10 本分）を 1 試料とした点が異なる。それ以外は紙巻たばこ主流煙と同じ条件で捕集を行った。

5. たばこ葉及びたばこ主流煙中の金属類の分析

測定対象成分は、9Be、24Mg、27Al、52Cr、55Mn、60Ni、59Co、63Cu、66Zn、75As、111Cd、208Pb とした。

たばこ葉の金属類の分析は、たばこ葉約 0.3 g をマイクロウェーブ装置専用容器に入れ、そこに硝酸 10 mL を加え、一晚反応させたものをタイムプログラムに従ってマイクロウェーブ処理を行った。次に、分解溶液を PP フラスコで 100 mL に希釈し、誘導結合プラズマ質量分析装置（8800, Agilent Technologies 社製）に供して分析を行った。

たばこ主流煙の金属類の分析は R.Steven らの手法（3）を一部改良した手法を用いた。捕集後のガラス管、自動喫煙装置専用のホルダー、自動喫煙装置と静電捕集装置を繋いでいたチューブをメタノール（LC/MS 用、和光純薬工業）約 50 mL でナス型フラスコに洗いこんだ。得られた抽出液をエバポレーター（EYEL4 N-1200 型シリーズ、東京理化学株式会社製）で約 4 mL まで濃縮を行った。濃縮した溶液をテフロン製 50 mL 形ビーカーに移し、超純水（日本ミリポア）2 mL を加え、ホットプレート上で加熱濃縮（200℃）を行いながら、5%に調製した硝酸（有害金属測定用、和光純薬工業）約 2 mL と硝酸を約 4 mL 加えた。この硝酸溶液をマイクロウェーブ

ブ装置専用容器に入れ、硝酸を加えて全量約 10 mL にした後、マイクロウェーブ処理を行った。分解溶液は、たばこ葉と同様の処理で分析を行った。

標準溶液には ICP 汎用混合液 (Custom Assurance Standard, SPEX CertiPrep 社製) の濃度を 0.5、1、2、5、10、20、50、100、1000 ng/mL に 3%硝酸で調製した溶液を使用した。また、内部標準液は ICP-MS/MS 用内部標準液

(CERTIFICATE OF ANALYSIS, AccuStandard 社製) の濃度を 50 ng/mL に 3%硝酸で調整した溶液を使用した。

C. 結果及び考察

1. たばこ葉の金属類

標準たばこ

標準たばこは、たばこ製品の分析について国際基準となる紙巻たばこであり、ニコチンなどのたばこに含まれる主要な有害化学物質の値が公開されている。市場で販売されている紙巻たばこの成分は、販売国、年代によって変動することが報告されているため、分析法の比較には適していない。そこで本研究では、標準たばこによって他の分析法との比較検討を行った。標準たばこ銘柄のたばこ葉中金属類の分析結果を Table 5 に示す。なお、測定は 1 銘柄につき 10 回行った。結果は有害性が高いと予想される金属類 (Be、Cr、Ni、As、Cd、Pb)、たばこマーカである Al に注目した。たばこ 1 本あたりの平均値の範囲 ($\mu\text{g}/\text{本}$) は、9Be が 0.01-0.02、27Al が 221-497、52Cr が 0.57-1.11、60Ni が 1.20-1.53、75As が 0.09-0.22、111Cd が 0.14-0.82、208Pb が 0.31-0.44 であった。

発がん性や毒性のある金属類は銘柄によらず数 μg と低い値となり人体に与える影響は大きくないと考えられる (2)。また、各成分は銘柄間の最低値と最高値の比較は、111Cd の約 5.9 倍が最も高く、他の成分は約 1.2-2.4 倍となった。

標準たばこ葉中金属類の先行研究との比較

Fresquez らの先行研究 (6) と標準たばこ葉中金属類の比較を行った。結果を Table 6 に示す。比較対象は 3R4F たばこ葉中に含まれる 9Be、52Cr、55Mn、59Co、60Ni、75As、111Cd、Pb である。Pb は Fresquez の研究は質量数 206、207、208 を合計したものだが、本研究は質量数 208 で分析している。標準たばこ葉の結果 ($\mu\text{g}/\text{g}$) は、9Be が先行研究は 0.019、本研究が 0.019 であった。52Cr は 1.3 に対して 1.46 であった。さらに 75As は 0.33 に対して 0.29 であった。111Cd は 1.3 に対して 1.08 であった。最後に Pb が 0.64 に対して 0.58 であった。その他、55Mn、59Co、60Ni に関しても同様の傾向がみられた。標準たばこ葉中金属類の分析に先行研究と本研究との大きな差はなく、たばこ葉中金属類の分析は本方法で可能であると考えられる。

国産たばこ

国産たばこ銘柄のたばこ葉中金属類の分析結果を Table 7 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 5 回行った。たばこ 1 本あたりの範囲 ($\mu\text{g}/\text{本}$) は、9Be:0.005-0.02、27Al:142-631、52Cr:0.31-1.22、60Ni:0.66-1.32、75As:0.07-0.25、111Cd:0.64-1.60、208Pb:0.25-0.69 であった。

国産たばこでは、Meivius 10 が多くの成分で高値をとり、わかば、echo、Meivius one が多くの成分で低値をとる結果となった。この結果から、ブランドが同じであっても、分析値に差が出ることが分かった。また、同じ成分の銘柄間の最低値と最高値との比較では、Cdのみ約 2.5 倍であったが、他成分は約 2-4.4 倍と高かった。

外国産たばこ

外国産たばこ銘柄のたばこ葉中金属類の分析結果を Table 8 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 5 回行った。測定結果 ($\mu\text{g}/\text{本}$) は、9Be:0.01-0.03、27Al:257-844、52Cr:0.55-1.33、60Ni:0.95-1.50、75As:0.08-0.33、111Cd:0.43-1.31、208Pb:0.19-0.48 で

あった。国産たばこと比較すると、外国産たばこが多く成分で高く（約 1.1-1.7 倍）だったが、Cd と Pb では外国産たばこが低く（約 0.7 倍）なった。たばこ葉中の金属類は土壌や肥料に影響されるため（7,8）、外国の土壌や肥料は複数の金属類を多く含むが、Cd と Pb については国産たばこの方が多く含まれていた。また、外国産たばこでは AMERICAN SPIRITS の 2 銘柄が多く成分で高値をとり、一方で Marlboro、PARIAMENT が低値であった。

リトルシガー

リトルシガーたばこ葉中金属類の分析結果を Table 9 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 5 回行った。分析結果（ $\mu\text{g}/\text{本}$ ）は、9Be:0.004-0.01、27Al:157-220、52Cr:0.38-0.57、60Ni:0.51-0.74、75As:0.05-0.08、111Cd:0.40-0.98、208Pb:0.16-0.25 であった。リトルシガーの分析結果は、紙巻たばこ葉より低値であった。しかし 27Al と 52Cr の最低値に関しては、国産たばこ葉がリトルシガーより低い値となった。リトルシガーは、特定の銘柄が各成分で高値または低値をとることはなかった。これは、紙巻たばこ葉の分析結果とは異なっていた。また、銘柄間の最小値と最大値の比較は約 1.4-3 倍であった。

加熱式たばこ

加熱式たばこ葉の金属類の分析結果を Table 10 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 5 回行った。分析結果（ $\mu\text{g}/\text{本}$ ）は、9Be: glo は 0.002 に対し IQOS は 0.005、27Al:37.7 に対し 175、52Cr:1.13 に対し 0.48、60Ni:0.21 に対し 0.53、75As:0.01 に対し 0.05、111Cd:0.13 に対し 0.24、208Pb:0.07 に対し 0.12 であった。glo と IQOS との比較では、IQOS の方が多くの成分で高い分析値（約 1.7-4.7 倍）となった。また、加熱式たばこは、紙巻たばこやリトルシガーと比較すると、全ての分析値が下回る結果となった。これは、たばこ 1 本あたりのたばこ葉の量が少ないことも影響していると考えられる。しか

し、まだサンプル数が少ないため、これからの継続的な分析が必要である。

国産たばこ及び外国産たばこ葉中金属類の先行研究との比較

鈴木らの研究（9）と、国産たばこ及び外国産たばこ葉中金属類の比較を行った。この研究では、国産たばこ 4 銘柄、外国産たばこ 3 銘柄を測定していた。その結果を Table 11, 12 に示す。比較対象は 63Cu、66Zn、Cd、208Pb である。Cd は本研究では 111Cd と 112Cd の両方を含める。国産たばこ葉の結果（ $\mu\text{g}/\text{g}$ ）は、63Cu は鈴木らの研究が 11.3-13.9 であり、本研究は 15.8-35.8 となった。66Zn、Cd も 63Cu と同様に先行研究と本研究では差があった。208Pb は 0.6-1.7 に対し 0.82-2.29 となり差は他成分に比べると小さかった。

外国産たばこ葉については、63Cu は 10.6-14.4 に対し 19.0-40.4 であった。66Zn、Cd も同様に先行研究と本研究で差がみられた。しかし、208Pb は 0.6-2.2 に対し 0.64-1.59 と差が小さかった。63Cu、66Zn、Cd において差が出た原因としては、鈴木らの研究では、銘柄が異なる、たばこ葉の恒湿化がされていない、購入時期が 2008 年などの違いがあるために、分析値の差が生じた可能性が予想される。

たばこ主流煙中金属類

標準たばこ

標準たばこ銘柄のたばこ主流煙中金属類の分析結果を Table 13 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 3 回行った。分析結果（ $\text{ng}/\text{本}$ ）は、9Be:<0.01-0.03、27Al:140-492、52Cr:9.78-16.2、60Ni:20.0-23.0、75As:4.63-7.12、111Cd:20.3-103、208Pb:26.3-31.0 であった。銘柄間の最小値と最大値の比較は約 1.1-5.0 倍であり、最も大きかったものは 111Cd であった。この結果は標準たばこ葉の結果と同様の傾向であった。

標準たばこ主流煙中金属類の先行研究との比較

Steven らの研究 (3) と、標準たばこ主流煙中金属類の比較を行った。その結果を Table 14 に示す。比較対象は 3R4F 中の 52Cr、55Mn、59Co、60Ni、75As、111Cd、Pb である。Pb については、Steven らの研究は質量数 204、206、207、208 を合計した分析値である。本研究では Pb は質量数 208 のみである。また、本研究は ICP-MS/MS を使用したため、Steven らの研究結果 (米国 CDC triple quad method の結果) と比較を行った。結果 (ng/本) は 52Cr: 先行研究<0.85 に対し、本研究は 11.4 となった。59Co、60Ni も同様の傾向であり、先行研究と比較すると本研究が高い値 (約 13-24 倍) となった。他成分は約 0.8-1.4 倍と近い値をとった。この結果の原因としては、Steven らの研究は 52Cr と 59Co の ICP-MS/MS 分析を NH₃ ガスで行っているが、本研究では 52Cr を He ガスで、59Co を H₂ ガスで分析することによって、測定値に違いがみられたのではないかと考えられる。また、60Ni では、ブランク値がサンプル値よりも高くなるなど、ばらつきが大きくなる場合があった。そのため、これら 3 成分 (52Cr、59Co、60Ni) については今後とも検討が必要である。

国産たばこ

国産たばこ銘柄のたばこ主流煙中金属類の分析結果を Table 15 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 3 回行った。分析結果 (ng/本) は、9Be:<0.01-0.05、27Al:76.1-640、52Cr:5.52-22.3、60Ni:<0.009-35.4、75As:3.39-8.48、111Cd:45.5-156、208Pb:19.2-186 であった。銘柄間の最小値と最大値の比較について、60Ni は定量限界値以下のものもあったが、35.4 ng/本含む銘柄もあるなど幅があった。また、たばこ葉で多くの成分が高値であった Mevius 10 は、主流煙 63Cu と 208Pb 含有量以外では低値であった。国産たばこでは、たばこ葉に金属類分析値が高い銘柄であっても、主流煙中金属類が低い銘柄があることが分かった。

外国産たばこ

外国産たばこ銘柄のたばこ主流煙中金属類の分析結果を Table 26 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 3 回行った。分析結果 (ng/本) は 9Be:<0.01-0.03、27Al:122-662、52Cr:4.68-13.8、60Ni:<0.009-34.9、75As:2.87-11.7、111Cd:31.9-106、208Pb:18.7-43.8 であった。

外国産たばこ主流煙も国産たばこ主流煙と同様に、特定の銘柄が多くの成分において高値をとる、または低値をとるという差はなかった。国産たばこ同様に、外国産たばこ葉中の金属類分析値が高い銘柄であっても、主流煙濃度が低い銘柄も確認された。また、銘柄間の最小値と最大値の比較は、国産たばこと同様の傾向であったが、208Pb のみ国産たばこが 9.7 倍、外国産たばこ 2.3 倍となり外国産たばこの銘柄間の数値の幅は狭かった。

リトルシガー

リトルシガー銘柄のたばこ主流煙中金属類の分析結果を Table 17 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 3 回行った。分析結果 (ng/本) は 9Be:<0.01-0.05、27Al:228-573、52Cr:6.59-15.3、60Ni:<0.009-27.5、75As:3.66-8.99、111Cd:66.5-148、208Pb:28.4-46.5 であった。リトルシガーは、たばこ葉については国産たばこ葉や外国産たばこ葉と比べると、リトルシガーたばこ葉に含まれる金属類は低かった。しかし、主流煙濃度は、52Cr、Ni、75As、208Pb など多くの成分が国産たばこや外国産たばこ比べてリトルシガーが同等または高い結果となった。

加熱式たばこ

加熱式たばこ主流煙中金属類の分析結果を Table 18 に示す。なお測定は 1 銘柄につき 1 回行った。分析結果 (ng/本) は、9Be:glo IQOS 共に 0.005、27Al:123 に対し 187、52Cr:0.16 に対し 0.30、60Ni:0.54 に対し 0.93、75As:0.40 に対し 0.79、111Cd:共に 0.01、208Pb:0.26 に対し 0.75 であった。加熱式たばこ主流煙の結果は、多くの成分で

IQOS が glo よりも高い値をとった。これは、加熱式たばこ葉の結果と同じ傾向であった。次に、紙巻たばここと加熱式たばこを比較すると、全ての成分において、加熱式たばこの値が低い結果となった。これは、加熱式たばこが 1 本あたりに含まれるたばこ葉の量が紙巻たばこより少ない点や、紙巻たばここと比較して加熱式たばこの加熱温度が低いことなどが原因であると考えられる。

たばこ葉からたばこ主流煙への金属類の移行率

たばこ主流煙の金属類は、たばこ葉に含まれる金属類が移行することによって定量されている。移行率とは、たばこ葉に含まれる金属類が燃焼温度によって主流煙に移行する割合を示しており、金属類ごとに変動するのかを評価した。

標準たばこ

標準たばこの移行率の結果を Table 19 に示す。分析結果 (%) は、9Be:<0.10-0.18、27Al:0.03-0.22、52Cr:1.02-2.86、60Ni:1.43-1.67、75As:3.10-4.95、111Cd:12.5-15.1、208Pb:7.03-11.8 であった。移行率の結果は、同じ成分では銘柄間に大きな差がみられなかった。しかし、成分ごとの移行率には、特徴が認められ、特に移行率が高い成分は 111Cd と 208Pb であった。

国産たばここと外国産たばこ

国産たばこの移行率の結果を Table 19 に示す。9Be、27Al、75As、208Pb は標準たばここと同様の傾向であった。しかし、52Cr: 0.56-5.48、60Ni:<0.001-27.4、111Cd:3.16-20.2 は同じ成分でも銘柄間での差が大きかった。52Cr に関しては、Peace の主流煙結果が他の銘柄よりも高かった。60Ni において Peace が高い理由は、Peace のたばこ葉に含まれる 60Ni が他の銘柄に比べて低いために移行率が高くなっていた。Cd はわかばや echo など特定の銘柄で主流煙中の値が高く、その結果、移行率も高くなった。

次に外国産たばこの移行率の結果を Table 19

に示す。移行率は国産たばここと同様の傾向であった。一方で、60Ni は差があった。この原因は、主流煙中の分析で、検出限界以下の銘柄が出たことに起因していた。Ni の主流煙結果に関しては分析値の範囲が他の成分と比べて広がったため、今後、分析精度を向上させる工夫が必要であると考えられた。

リトルシガー

リトルシガーの移行率の結果を Table 19 に示す。分析結果 (%) は、9Be:<0.20-0.70、27Al:0.11-0.34、52Cr:1.60-3.40、60Ni:<0.001-3.98、75As:6.90-11.8、111Cd:15.1-20.6、208Pb:17.0-23.4 であった。リトルシガーたばこの移行率の結果は、52Cr、75As、208Pb などが国産たばこや外国産たばこに比べて高い値となった。これは、リトルシガーたばこ葉中の金属類は紙巻たばこに比べて低い値となったが、主流煙中の金属類は紙巻たばここと差がなかったため、移行率は高くなったと考えられる。

加熱式たばこ

加熱式たばこの移行率の結果を Table 19 に示す。分析結果 (%) は、9Be:glo が 0.20、IQOS が 0.09、27Al:0.33 に対し 0.11%、52Cr:0.12 に対し 0.06、60Ni:0.25 に対し 0.18、75As:2.94 に対し 1.54、111Cd:0.007%に対し 0.004、208Pb:0.36 に対し 0.63 であった。

たばこ葉、主流煙の分析では IQOS の方が glo よりも高い結果となったが、移行率では glo が高い成分も出る結果となった。燃焼温度は IQOS の方が高いため、移行率も IQOS の方が高くなると仮説していたが異なる結果となった。現在、加熱式たばこの製品数は、PULZE、Ploom S、glo pro 及び glo hyper など増えているため、分析結果を積み重ねたのちに評価を進めていく。

D. 結論

報告例の少なかった、たばこ葉及びたばこ主流

煙中金属類の分析法を確立し、国内で販売されているたばこ銘柄において分析を行った。たばこ葉及びたばこ主流煙には有害な金属類が含まれていることが分かった。しかし、金属類は生活排水では数十 $\mu\text{g/L}$ 以下であること、と規制されている。また、経気道的に摂取あるいは吸収されると全て吸収されるわけではなく、半分以下の吸収となる。そのためたばこ主流煙中の金属類の影響は、現段階では人体に影響を与えるほどではないと予想される (2)。これらの金属類は土壌や肥料由来と考えられるため (7,8)、たばこを栽培する場所や肥料を変えることによりたばこ葉及びたばこ主流煙中に含まれる金属類は変化すると考えられる。そのため製造番号による違いなどの調査も望まれる。また、測定銘柄数もまだ少ないため、これからより多くの分析数を扱い、継続的な調査が必要であると考えられる。

E. 参考文献

- (1) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs , Volumes 1 – 127. 2013.
- (2) 別府正敏ほか,最新衛生薬学.第3版,東京,廣川書店,2015,605p
- (3) Pappas RS, Gray N, Gonzalez-Jimenez N, Fresquez M, Watson CH. Triple Quad-ICP-MS Measurement of Toxic Metals in Mainstream Cigarette Smoke from Spectrum Research Cigarettes. J Anal Toxicol. 2016 Jan-Feb;40(1):43-8. doi: 10.1093/jat/bkv109. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359486.
- (4) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (5) T-115. Determination of tar, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. Health Canada, 1999.
- (6) Fresquez MR, Pappas RS, Watson CH. Establishment of toxic metal reference range in tobacco from US cigarettes. J Anal Toxicol. 2013 Jun;37(5):298-304. doi: 10.1093/jat/bkt021. Epub

2013 Apr 2. PMID: 23548667; PMCID: PMC4547355.

- (7) Adamu CA, Bell PF, Mulchi C, Chaney R. Residual metal concentrations in soils and leaf accumulations in tobacco a decade following farmland application of municipal sludge. Environ Pollut. 1989;56:113-26. doi: 10.1016/0269-7491(89)90170-x. PMID: 15092482.
- (8) Bell PF, Mulchi CL, Chaney RL. Microelement levels in Maryland air-cured tobacco. Communications in Soil Science and Plant Analysis. 1992;23:1617-1628.
- (9) 鈴木 康弘, 鈴木 真一, ICP-MS によるたばこ及びたばこ吸殻中微量元素の分析と法科学的異同識別への応用. 分析化学 2012;61:911-916.

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Chem Res Toxicol. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. 2020, 33, 2, 576–583.

稲葉洋平、牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. 保健医療科学. 2020;69:144–152.

戸次加奈江、稲葉洋平、牛山明. 喫煙による室内汚染 —三次喫煙という新たな課題. 保健医療科学. 2020;69:138–143.

2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量は加熱温度の影響を受ける. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2020.9.4-5 ; 講演要旨集による誌上発表並びに Web 開催. 同講演要旨集. p.221.

稲葉洋平. 特別シンポジウム「新型タバコの科学

と社会インパクト」 新型タバコの成分分析の最新情報 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020.10.1-3. ハイブリット開催 (広島、Web) オンライン要旨集.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. 国内で販売されるメンソールたばこ銘柄の主流煙の有害化学物質の分析 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集. p.349.

小山真緒、坂元宏成、佐藤綾菜、内山茂久、櫻田尚樹、稲葉洋平、牛山明. 化学物質個人曝露量に与える室内濃度の影響 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22 ; Web 開催. 同講演抄録集. p.483.

稲葉洋平. 「シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える」新型たばこ (加熱式たばこ・電子たばこ) の特徴と成分分析について 第 14 回日本禁煙学会学術総会. 2020.11.13-14. ハイブリット開催 (郡山、Web 開催).

坂元宏成、内山茂久、佐藤綾菜、稲葉洋平、牛山明. 有害化学物質の室内濃度と個人曝露濃度 2020 年室内環境学会学術大会. 2020.12.3-4. 郡山市と Web 開催. 同講演要旨集. P55-56.

稲葉洋平、内山茂久、牛山明. 紙巻たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P260-261.

戸次加奈江、内山茂久、稲葉洋平、牛山明. 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 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020.11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P252-253.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. 加熱式たばこ副流煙 (エアロゾル) 分析法の開発 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

澤麻理恵、牛山明、稲葉洋平、服部研之、石井一行. 発生エアロゾル吸入後の生理応答からみた加熱式たばこの動物ばく露用喫煙装置の有用性 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. リトルシガーから発生する化学物質の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

郡司夏実、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. LC/MS/MS を用いたたばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

瀬戸口竜星、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. たばこ葉及びたばこ主流煙に含まれる金属類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

3.その他

稲葉洋平. 加熱式タバコの有害性 中学保健ニュース (第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース (第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 加熱式タバコ・紙巻きタバコの害ほけん通信 中学保健ニュース (第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース (第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 紙面掲載 たばこニコチン加熱式も注

意を「一部紙巻に匹敵」読売新聞（関西版）2020
 年11月15日 社会面31ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況
 特になし

Table1 国産たばこ銘柄

	タール(mg/本)	ニコチン(mg/本)
Mevius One	1	0.1
Mevius 10	10	0.8
Seven Stars	14	1.2
CABIN	8	0.7
CASTER	5	0.4
HOPE	14	1.1
わかば	19	1.4
echo	15	1.0
Peace	21	1.9
The Peace	10	1.0

Table 2 外国産たばこ銘柄

	タール(mg/本)	ニコチン(mg/本)
LARK MILDS	9	0.7
PARIAMENT	9	0.7
Marlboro	12	0.9
KOOL NATURAL	8	0.8
KENT	1	0.1
LUCKY STRIKE	11	1
WEST DEEP BLUE	8	0.6
AMERICAN SPIRITS GOLD	6	0.8
AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	12	1.5

Table 3 リトルシガー銘柄（葉巻たばこ）

銘柄
FORTE LIGHT
FORTE ORIGINAL
CAMEL
わかば
echo

Table 4 加熱式たばこ

種類	銘柄
glo pro	KENT bright tobacco
IQOS3	Marlboro REGULAR

Table 5 標準たばこ葉中金属類の分析結果

Concentration (µg/本)																	
⁹ Be			²⁴ Mg			²⁷ Al			⁵² Cr			⁵⁵ Mn			⁶⁰ Ni		
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1R6F	0.01	± 0.001	2902	± 94.8	277	± 13.8	0.70	± 0.09	85.5	± 15.0	1.20	± 0.14					
3R4F	0.01	± 0.002	5029	± 238	497	± 52.9	1.11	± 0.10	127	± 9.28	1.45	± 0.10					
CM8	0.02	± 0.001	4815	± 269	221	± 21.4	0.57	± 0.05	143	± 21.9	1.53	± 0.19					
Concentration (µg/本)																	
⁵⁹ Co			⁶³ Cu			⁶⁶ Zn			⁷⁵ As			¹¹¹ Cd			²⁰⁸ Pb		
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1R6F	0.27	± 0.03	4.76	± 0.12	25.3	± 2.88	0.17	± 0.02	0.60	± 0.05	0.26	± 0.02					
3R4F	0.37	± 0.03	5.93	± 0.42	24.7	± 0.70	0.22	± 0.03	0.82	± 0.04	0.44	± 0.03					
CM8	0.65	± 0.04	9.93	± 0.95	22.7	± 0.78	0.09	± 0.01	0.14	± 0.01	0.33	± 0.09					

Table 6 標準たばこ葉中金属類の先行研究との比較

金属類	Concentration ($\mu\text{g/g}$)			
	先行研究		本研究	
^9Be	0.019	± 0.002	0.019	± 0.003
^{52}Cr	1.3	± 0.3	1.46	± 0.13
^{55}Mn	202	± 10.0	167	± 12.2
^{59}Co	0.56	± 0.04	0.48	± 0.04
^{60}Ni	2.2	± 0.2	1.91	± 0.13
^{75}As	0.33	± 0.05	0.29	± 0.03
^{111}Cd	1.3	± 0.1	1.08	± 0.05
Pb	0.64	± 0.05	0.58	± 0.03

Table 7 国産たばこ葉金属中の分析結果

測定銘柄	Concentration(μg/本)											
	⁹ Be		²⁴ Mg		²⁷ Al		⁵² Cr		⁵⁵ Mn		⁶⁰ Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mevius One	0.01 ± 0.002	3137 ± 138	197 ± 5.84	0.51 ± 0.09	126 ± 5.49	0.81 ± 0.08						
Mevius 10	0.03 ± 0.002	11770 ± 1261	631 ± 89.8	1.22 ± 0.18	257 ± 24.2	0.77 ± 0.19						
Seven Stars	0.01 ± 0.001	3756 ± 302	218 ± 9.49	0.51 ± 0.10	118 ± 9.76	0.80 ± 0.14						
CABIN	0.02 ± 0.001	6096 ± 208	340 ± 22.7	0.82 ± 0.09	142 ± 13.9	1.11 ± 0.09						
CASTER	0.01 ± 0.002	6804 ± 683	228 ± 14.6	0.60 ± 0.06	124 ± 7.46	0.80 ± 0.13						
HOPE	0.02 ± 0.003	6966 ± 239	315 ± 34.7	1.03 ± 0.14	110 ± 9.29	1.25 ± 0.26						
わかば	0.01 ± 0.002	2793 ± 238	142 ± 13.9	0.36 ± 0.05	101 ± 14.7	0.66 ± 0.08						
echo	0.01 ± 0.001	3092 ± 276	155 ± 18.5	0.40 ± 0.07	92.4 ± 8.42	0.68 ± 0.09						
Peace	0.02 ± 0.002	7973 ± 332	319 ± 32.2	0.41 ± 0.04	137 ± 7.79	0.13 ± 0.01						
The Peace	0.01 ± 0.002	3330 ± 139	226 ± 21.2	0.31 ± 0.02	99.3 ± 5.55	0.39 ± 0.02						

測定銘柄	Concentration(μg/本)											
	59Co		63Cu		66Zn		75As		111Cd		208Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mevius One	0.35 ± 0.03	6.16 ± 0.45	24.0 ± 0.78	0.10 ± 0.01	0.71 ± 0.03	0.28 ± 0.01						
Mevius 10	0.66 ± 0.10	10.7 ± 0.90	54.1 ± 11.2	0.25 ± 0.03	1.60 ± 0.11	0.69 ± 0.05						
Seven Stars	0.34 ± 0.03	5.20 ± 0.38	25.3 ± 3.01	0.12 ± 0.02	0.90 ± 0.06	0.40 ± 0.05						
CABIN	0.40 ± 0.04	7.44 ± 0.56	30.0 ± 3.26	0.16 ± 0.02	0.77 ± 0.06	0.39 ± 0.02						
CASTER	0.28 ± 0.02	8.00 ± 0.68	33.9 ± 1.77	0.11 ± 0.01	1.01 ± 0.06	0.35 ± 0.04						
HOPE	0.30 ± 0.04	8.22 ± 0.74	31.9 ± 1.97	0.22 ± 0.09	1.10 ± 0.03	0.69 ± 0.05						
わかば	0.31 ± 0.05	5.29 ± 0.15	18.2 ± 0.87	0.07 ± 0.00	0.64 ± 0.05	0.25 ± 0.02						
echo	0.29 ± 0.03	4.73 ± 0.36	22.3 ± 2.35	0.07 ± 0.01	0.84 ± 0.09	0.33 ± 0.03						
Peace	0.35 ± 0.05	9.37 ± 1.46	38.0 ± 3.17	0.19 ± 0.02	1.11 ± 0.07	0.55 ± 0.06						
The Peace	0.27 ± 0.04	6.33 ± 0.50	22.7 ± 1.06	0.13 ± 0.03	0.77 ± 0.07	0.36 ± 0.06						

Table 8 外国産たばこ葉金属中の分析結果

測定銘柄	Concentration (µg/本)											
	9Be		24Mg		27Al		52Cr		55Mn		60Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
LARK MILDS	0.02 ± 0.002	0.002	3869 ± 113	113	442 ± 24.4	24.4	1.22 ± 0.14	0.14	113 ± 10.5	10.5	1.49 ± 0.23	0.23
PARIAMENT Marlboro	0.01 ± 0.003	0.003	2700 ± 103	103	330 ± 19.5	19.5	0.86 ± 0.06	0.06	94.0 ± 8.08	8.08	1.10 ± 0.16	0.16
KOOL NATURAL KENT	0.02 ± 0.003	0.003	2986 ± 170	170	257 ± 16.4	16.4	0.55 ± 0.02	0.02	104 ± 11.4	11.4	1.31 ± 0.37	0.37
LUCKY STRIKE	0.01 ± 0.001	0.001	7626 ± 259	259	443 ± 42.4	42.4	0.73 ± 0.02	0.02	133 ± 11.5	11.5	1.15 ± 0.08	0.08
WEST DEEP BLUE	0.02 ± 0.002	0.002	4733 ± 290	290	433 ± 51.1	51.1	1.33 ± 0.34	0.34	174 ± 5.74	5.74	1.22 ± 0.22	0.22
AMERICAN SPIRITS GOLD	0.01 ± 0.001	0.001	7130 ± 148	148	457 ± 23.3	23.3	1.13 ± 0.17	0.17	109 ± 14.5	14.5	1.17 ± 0.11	0.11
AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	0.02 ± 0.002	0.002	3923 ± 159	159	329 ± 16.6	16.6	0.64 ± 0.04	0.04	155 ± 13.2	13.2	0.95 ± 0.16	0.16
	0.02 ± 0.002	0.002	9816 ± 125	125	454 ± 73.3	73.3	0.82 ± 0.25	0.25	150 ± 13.9	13.9	1.32 ± 0.32	0.32
	0.03 ± 0.008	0.008	8821 ± 578	578	844 ± 58.1	58.1	0.82 ± 0.06	0.06	148 ± 17.9	17.9	1.50 ± 0.20	0.20

測定銘柄	Concentration (µg/本)											
	59Co		63Cu		66Zn		75As		111Cd		208Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
LARK MILDS	0.49 ± 0.05	0.05	6.62 ± 0.44	0.44	19.9 ± 2.45	2.45	0.15 ± 0.04	0.04	0.44 ± 0.02	0.02	0.26 ± 0.02	0.02
PARIAMENT Marlboro	0.42 ± 0.08	0.08	5.69 ± 0.50	0.50	15.5 ± 0.47	0.47	0.10 ± 0.01	0.01	0.48 ± 0.13	0.13	0.20 ± 0.01	0.01
KOOL NATURAL KENT	0.34 ± 0.02	0.02	6.18 ± 0.19	0.19	18.5 ± 1.31	1.31	0.08 ± 0.01	0.01	0.43 ± 0.02	0.02	0.19 ± 0.01	0.01
LUCKY STRIKE	0.46 ± 0.02	0.02	10.7 ± 0.92	0.92	29.6 ± 3.27	3.27	0.14 ± 0.02	0.02	0.79 ± 0.17	0.17	0.32 ± 0.07	0.07
WEST DEEP BLUE	0.47 ± 0.04	0.04	9.20 ± 0.61	0.61	35.6 ± 1.88	1.88	0.12 ± 0.02	0.02	0.89 ± 0.05	0.05	0.36 ± 0.03	0.03
AMERICAN SPIRITS GOLD	0.36 ± 0.02	0.02	9.99 ± 0.32	0.32	26.8 ± 0.52	0.52	0.15 ± 0.03	0.03	0.71 ± 0.08	0.08	0.31 ± 0.01	0.01
AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	0.37 ± 0.02	0.02	6.25 ± 0.63	0.63	26.7 ± 1.95	1.95	0.14 ± 0.01	0.01	0.80 ± 0.15	0.15	0.39 ± 0.05	0.05
	0.32 ± 0.05	0.05	11.2 ± 0.34	0.34	51.1 ± 3.16	3.16	0.33 ± 0.04	0.04	1.31 ± 0.10	0.10	0.48 ± 0.04	0.04
	0.60 ± 0.06	0.06	12.1 ± 1.81	1.81	26.6 ± 3.66	3.66	0.14 ± 0.02	0.02	0.61 ± 0.04	0.04	0.26 ± 0.02	0.02

Table 9 リトルシガーたばこ葉中金属類の分析結果

測定銘柄	Concentration (µg/本)																	
	9Be			24Mg			27Al			52Cr			55Mn			60Ni		
	Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD	
FORTE LIGHT	0.005 ±	0.001		2108 ±	73.0		157 ±	10.6		0.38 ±	0.02		75.4 ±	5.67		0.73 ±	0.06	
FORTE ORIGINAL	0.006 ±	0.001		2043 ±	74.0		167 ±	18.9		0.41 ±	0.08		77.2 ±	3.48		0.74 ±	0.08	
CAMEL	0.010 ±	0.001		2824 ±	95.3		219 ±	21.1		0.41 ±	0.06		110 ±	8.00		0.69 ±	0.07	
わかば	0.012 ±	0.001		4481 ±	199		214 ±	15.1		0.57 ±	0.06		154 ±	8.86		0.73 ±	0.18	
echo	0.007 ±	0.0004		2351 ±	98.4		146 ±	6.83		0.38 ±	0.05		77.9 ±	6.37		0.51 ±	0.05	
	Concentration (µg/本)																	
測定銘柄	59Co			63Cu			66Zn			75As			111Cd			208Pb		
	Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD	
FORTE LIGHT	0.22 ±	0.01		3.87 ±	0.18		14.6 ±	0.96		0.08 ±	0.00		0.48 ±	0.03		0.17 ±	0.01	
FORTE ORIGINAL	0.21 ±	0.01		3.68 ±	0.30		14.5 ±	0.68		0.07 ±	0.01		0.40 ±	0.02		0.16 ±	0.02	
CAMEL	0.30 ±	0.03		5.20 ±	0.24		15.7 ±	0.13		0.06 ±	0.01		0.41 ±	0.03		0.16 ±	0.02	
わかば	0.34 ±	0.03		7.27 ±	0.46		33.7 ±	3.90		0.08 ±	0.01		0.98 ±	0.11		0.25 ±	0.02	
echo	0.21 ±	0.02		4.19 ±	0.24		12.6 ±	0.96		0.05 ±	0.00		0.54 ±	0.06		0.16 ±	0.02	

Table 10 加熱式たばこ葉中金属類の分析

測定銘柄	Concentration (µg/本)											
	9Be		24Mg		27Al		52Cr		55Mn		60Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
glo pro	0.002 ± 0.001		1108 ± 37.4		37.7 ± 1.50		0.13 ± 0.01		38.9 ± 0.62		0.21 ± 0.02	
IQOS	0.01 ± 0.001		1467 ± 44.7		175 ± 8.00		0.48 ± 0.03		41.6 ± 0.67		0.53 ± 0.05	
測定銘柄	Concentration (µg/本)											
	59Co		63Cu		66Zn		75As		111Cd		208Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
glo pro	0.09 ± 0.003		1.35 ± 0.04		4.66 ± 0.10		0.01 ± 0.001		0.13 ± 0.003		0.07 ± 0.002	
IQOS	0.24 ± 0.01		2.29 ± 0.04		9.14 ± 0.73		0.05 ± 0.001		0.24 ± 0.001		0.12 ± 0.01	

Table 11 国産たばこ葉中金属類の先行研究との比較

金属類	Concentration (µg/g)									
	先行研究					本研究				
⁶³ Cu	11.3	± 1.2	~	13.9	± 4.2	15.8	± 1.20	~	35.8	± 2.99
⁶⁶ Zn	40.9	± 2.9	~	45.6	± 5.1	60.6	± 2.91	~	180	± 37.3
Cd	1.1	± 0.1	~	1.4	± 0.3	2.14	± 0.17	~	5.34	± 0.35
²⁰⁸ Pb	0.6	± 0.1	~	1.7	± 0.9	0.82	± 0.07	~	2.29	± 0.17

Table 12 外国産たばこ葉中金属類の先行研究との比較

金属類	Concentration (µg/g)									
	先行研究					本研究				
⁶³ Cu	10.6	± 1.1	~	14.4	± 2.0	19.0	± 1.67	~	40.4	± 6.03
⁶⁶ Zn	41.4	± 1.7	~	46.1	± 3.5	51.7	± 1.57	~	170	± 10.5
Cd	1.1	± 0.1	~	1.2	± 0.2	1.42	± 0.08	~	4.78	± 0.38
²⁰⁸ Pb	0.6	± 0.2	~	2.2	± 1.3	0.64	± 0.02	~	1.59	± 0.14

Table 13 標準たばこ主流煙中金属類の分析結果

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁹ Be		²⁴ Mg		²⁷ Al		⁵² Cr		⁵⁵ Mn		⁶⁰ Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1R6F	0.01	± 0.01	177	± 93.5	253	± 68.0	9.8	± 0.70	5.82	± 4.45	20.0	± 2.09
3R4F	<0.01		115	± 25.9	140	± 20.9	11.4	± 2.53	4.51	± 2.11	20.7	± 3.69
CM8	0.03	± 0.0004	224	± 61.0	492	± 54.9	16.2	± 1.85	3.49	± 0.62	23.0	± 19.4

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁵⁹ Co		⁶³ Cu		⁶⁶ Zn		⁷⁵ As		¹¹¹ Cd		²⁰⁸ Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
1R6F	1.41	± 0.06	60.5	± 5.74	529	± 72.8	7.12	± 0.45	86.3	± 0.98	30.3	± 0.68
3R4F	2.20	± 1.13	61.9	± 7.37	431	± 47.9	6.94	± 0.46	103	± 3.50	31.0	± 1.17
CM8	1.55	± 0.18	66.2	± 26.1	1147	± 70.9	4.63	± 0.33	20.5	± 0.87	26.3	± 1.85

Table 14 標準たばこ主流煙中金属類の先行研究との比較

金属類	3R4F (reference cigarette) 単位: ng/cig	
	先行論文	本方法
⁵² Cr	<0.85	11.4 ± 2.53
⁵⁵ Mn	3.2 ± 0.3	4.51 ± 2.11
⁵⁹ Co	0.15 ± 0.05	2.20 ± 1.13
⁶⁰ Ni	0.87 ± 0.22	20.4 ± 3.61
⁷⁵ As	8.9 ± 0.7	6.94 ± 0.46
¹¹¹ Cd	135 ± 12	103 ± 3.50
Pb	34 ± 2	31.0 ± 1.17

Table 15 国産たばこ主流煙中金属類の分析結

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁹ Be		²⁴ Mg		²⁷ Al		⁵² Cr		⁵⁵ Mn		⁶⁰ Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mevius One	0.03	± 0.01	566	± 211	347	± 98.1	21.9	± 6.22	2.57	± 0.42	18.2	± 5.11
Mevius 10	<0.01		370	± 105	137	± 13.8	6.84	± 4.65	3.75	± 0.41	<0.009	
Seven Stars	0.05	± 0.02	1103	± 427	435	± 35.6	19.5	± 1.52	4.82	± 0.70	24.4	± 7.12
CABIN	0.00	± 0.00	338	± 22.3	76.1	± 33.4	7.28	± 5.66	5.53	± 2.33	<0.009	
CASTER	<0.01		395	± 76.2	94.3	± 26.7	10.3	± 6.59	2.23	± 0.05	15.0	± 9.8
HOPE	0.01	± 0.01	256	± 54.1	468	± 186	7.45	± 1.36	2.40	± 0.70	29.2	± 8.90
わかば	0.01	± 0.01	368	± 54.6	148	± 41.3	5.89	± 0.71	2.87	± 0.16	14.0	± 1.93
echo	0.01	± 0.01	315	± 209	308	± 123	5.52	± 0.48	3.04	± 0.59	32.6	± 15.0
Peace	0.04	± 0.02	661	± 124	640	± 10.3	22.3	± 4.90	6.63	± 1.67	35.4	± 14.0
The Peace	0.02	± 0.01	871	± 238	212	± 40.3	5.75	± 0.62	1.78	± 0.06	<0.009	
測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁵⁹ Co		⁶³ Cu		⁶⁶ Zn		⁷⁵ As		¹¹¹ Cd		²⁰⁸ Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mevius One	0.93	± 0.42	48.2	± 7.79	350	± 128	3.39	± 0.40	45.5	± 3.78	21.4	± 0.72
Mevius 10	0.92	± 0.18	2223	± 1526	543	± 233	3.98	± 0.68	50.7	± 7.52	186	± 143
Seven Stars	1.50	± 0.35	83.3	± 27.6	798	± 457	5.62	± 0.28	52.3	± 1.84	32.5	± 33.0
CABIN	1.16	± 0.26	59.4	± 6.51	1441	± 544	5.07	± 0.15	46.1	± 1.08	29.7	± 13.2
CASTER	1.05	± 0.15	40.7	± 4.97	707	± 168	4.00	± 0.72	47.3	± 2.35	19.2	± 0.49
HOPE	1.02	± 0.12	93.1	± 56.9	864	± 116	6.44	± 1.32	126	± 11.1	62.1	± 10.4
わかば	1.45	± 0.04	61.4	± 8.66	945	± 86.5	6.16	± 0.57	130	± 6.01	42.0	± 2.40
echo	1.06	± 0.29	95.5	± 87.6	875	± 83.8	4.22	± 0.20	107	± 9.44	42.3	± 8.56
Peace	1.38	± 0.21	101	± 22.6	1396	± 354	4.08	± 0.23	156	± 10.0	26.9	± 1.21
The Peace	1.41	± 0.44	104	± 22.1	1741	± 507	8.48	± 1.99	123	± 8.75	49.8	± 50.3

Table 16 外国産たばこ主流煙中金属類の分析

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁹ Be		²⁴ Mg		²⁷ Al		⁵² Cr		⁵⁵ Mn		⁶⁰ Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
LARK MILDS	0.01	± 0.01	<6.85		222	± 72.0	6.87	± 0.82	3.67	± 1.31	<0.009	
PARIAMENT	0.01	± 0.01	139	± 116	314	± 10.1	5.75	± 1.05	3.07	± 0.06	<0.009	
Marlboro	<0.01		522	± 207	181	± 33.0	6.76	± 1.67	3.97	± 1.36	<0.009	
KOOL NATURAL	0.01	± 0.00	131	± 79.6	213	± 24.5	11.6	± 1.27	2.47	± 0.35	<0.009	
KENT	0.01	± 0.01	51.1	± 27.8	230	± 73.5	5.78	± 1.28	3.36	± 0.69	25.8	± 9.12
LUCKY STRIKE	<0.01		225	± 171	122	± 44.8	4.68	± 0.17	3.03	± 0.91	27.2	± 7.28
WEST DEEP BLUE	0.03	± 0.01	176	± 185	176	± 89.1	6.46	± 2.58	4.81	± 0.42	<0.009	
AMERICAN SPIRITS GOLD	<0.01		410	± 478	362	± 182	6.22	± 1.55	3.50	± 0.40	34.9	± 16.9
AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	<0.01		213	± 56.0	662	± 167	13.8	± 3.18	3.03	± 0.49	24.2	± 3.30
測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁵⁹ Co		⁶³ Cu		⁶⁶ Zn		⁷⁵ As		¹¹¹ Cd		²⁰⁸ Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
LARK MILDS	1.60	± 0.25	62.9	± 10.1	724	± 138	4.56	± 0.58	43.7	± 2.49	31.1	± 3.65
PARIAMENT	0.98	± 0.24	56.2	± 2.86	796	± 269	3.35	± 0.81	41.9	± 1.06	24.8	± 3.39
Marlboro	1.16	± 0.45	96.7	± 19.0	646	± 126	3.79	± 0.43	36.0	± 2.95	33.3	± 0.75
KOOL NATURAL	1.65	± 0.71	62.8	± 12.2	563	± 128	2.87	± 0.71	76.5	± 5.88	20.6	± 3.72
KENT	0.96	± 0.09	61.0	± 9.48	595	± 64.1	6.18	± 0.70	39.8	± 1.64	26.0	± 2.04
LUCKY STRIKE	1.17	± 0.47	96.7	± 19	530	± 204	3.82	± 0.62	31.9	± 3.21	29.1	± 16.00
WEST DEEP BLUE	1.17	± 0.23	85.4	± 15.8	721	± 62.9	7.77	± 1.16	91.8	± 2.77	43.8	± 2.50
AMERICAN SPIRITS GOLD	1.50	± 0.60	116	± 4.31	745	± 270	11.7	± 2.24	106	± 14.3	23.9	± 4.46
AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	1.18	± 0.39	89.3	± 31.6	537	± 169	5.45	± 0.48	49.6	± 5.41	18.7	± 2.34

Table 17 リトルシガーの主流煙中金属類の分

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁹ Be		²⁴ Mg		²⁷ Al		⁵² Cr		⁵⁵ Mn		⁶⁰ Ni	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FORTE LIGHT	<0.01		211	± 112	313	± 93.0	8.43	± 1.69	4.90	± 3.60	19.1	± 18.3
FORTE ORIGINAL	<0.01		232	± 148	573	± 155	15.3	± 12.5	3.91	± 1.00	<0.009	
CAMEL	0.01	± 0.01	790	± 114	280	± 48.7	6.59	± 2.43	5.58	± 1.15	27.5	± 6.97
わかば	0.03	± 0.01	325	± 192	228	± 23.9	9.88	± 0.36	5.35	± 0.42	<0.009	
echo	0.05	± 0.00	325	± 176	330	± 158	12.8	± 4.47	6.05	± 0.54	<0.009	

測定銘柄	Concentration (ng/本)											
	⁵⁹ Co		⁶³ Cu		⁶⁶ Zn		⁷⁵ As		¹¹¹ Cd		²⁰⁸ Pb	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FORTE LIGHT	1.38	± 0.21	165	± 44.0	1458	± 334	8.99	± 0.30	79.8	± 8.16	28.6	± 6.45
FORTE ORIGINAL	1.84	± 0.81	152	± 3.93	838	± 255	8.43	± 1.76	73.0	± 5.35	28.4	± 1.00
CAMEL	1.99	± 0.91	124	± 23.4	1339	± 266	5.51	± 0.57	66.5	± 5.33	30.4	± 2.72
わかば	1.35	± 0.08	105	± 18.2	2447	± 385	5.86	± 0.45	148	± 3.10	46.5	± 6.94
echo	2.27	± 0.11	105	± 10.1	2249	± 232	3.66	± 0.61	110	± 8.63	38.3	± 6.04

Table 18 加熱式たばこの主流煙中金属類の分

測定銘柄	Concentration (ng/本)					
	⁹ Be	²⁴ Mg	²⁷ Al	⁵² Cr	⁵⁵ Mn	⁶⁰ Ni
glo pro	0.005	<6.85	123	0.16	0.36	0.54
IQOS	0.005	<6.85	187	0.30	<0.15	0.93

測定銘柄	Concentration (ng/本)					
	⁵⁹ Co	⁶³ Cu	⁶⁶ Zn	⁷⁵ As	¹¹¹ Cd	²⁰⁸ Pb
glo pro	0.02	3.19	<1.00	0.40	0.01	0.26
IQOS	0.02	11.6	<1.00	0.79	0.01	0.75

Table 19 金属類の移行率 (%) の結果

種類	銘柄	移行率											
		⁹ Be	²⁴ Mg	²⁷ Al	⁵² Cr	⁵⁵ Mn	⁶⁰ Ni	⁵⁹ Co	⁶³ Cu	⁶⁶ Zn	⁷⁵ As	¹¹¹ Cd	²⁰⁸ Pb
標準たばこ	1R6F	0.10	0.01	0.09	1.39	0.01	1.67	0.52	1.27	2.09	4.21	14.4	11.8
	3R4F	<0.10	0.002	0.03	1.02	0.004	1.43	0.60	1.04	1.74	3.10	12.5	7.03
	CMS	0.18	0.00	0.22	2.86	0.002	1.50	0.24	0.67	5.05	4.95	15.1	7.93
国産たばこ	Mevius One	0.36	0.02	0.18	4.34	0.002	2.24	0.26	0.78	1.46	3.51	6.44	7.54
	Mevius 10	<0.04	0.003	0.02	0.56	0.001	<0.001	0.14	20.7	1.00	1.61	3.16	5.29
	Seven Stars	0.67	0.03	0.20	3.79	0.004	3.04	0.44	1.60	3.15	4.53	5.79	8.08
	CABIN	0.01	0.01	0.02	0.89	0.004	<0.001	0.29	0.80	4.81	3.09	6.03	7.71
	CASTER	<0.11	0.01	0.04	1.73	0.002	1.88	0.37	0.51	2.08	3.77	4.67	5.52
	HOPE	0.07	0.004	0.15	0.72	0.002	2.33	0.34	1.13	2.71	2.98	11.5	9.05
	わかば	0.16	0.01	0.10	1.65	0.003	2.12	0.47	1.16	5.20	8.63	20.2	17.1
	echo	0.20	0.01	0.20	1.39	0.003	4.80	0.36	2.02	3.92	6.16	12.7	12.7
	Peace	0.25	0.01	0.20	5.48	0.005	27.4	0.39	1.08	2.67	2.17	14.1	4.86
	The Peace	0.17	0.03	0.09	1.87	0.002	<0.002	0.53	1.64	7.68	6.73	16.0	13.9
外国産たばこ	LARK MILDS	0.05	<0.0002	0.05	0.56	0.003	<0.001	0.33	0.95	3.64	3.10	9.89	12.1
	PARIAMENT	0.07	0.01	0.10	0.67	0.003	<0.001	0.23	0.99	5.14	3.40	8.80	12.4
	Marlboro	<0.06	0.02	0.07	1.22	0.004	<0.001	0.34	1.57	3.50	4.56	8.45	17.3
	KOOL NATURAL	0.07	0.002	0.05	1.58	0.002	<0.001	0.36	0.59	1.90	2.05	9.73	6.52
	KENT	0.05	0.001	0.05	0.44	0.002	2.11	0.20	0.66	1.67	5.28	4.46	7.30
	LUCKY STRIKE	<0.08	0.003	0.03	0.42	0.003	2.32	0.33	32.7	1.97	2.50	4.48	9.52
	WEST DEEP BLUE	0.17	0.004	0.05	1.00	0.003	<0.001	0.32	1.37	2.70	5.47	11.5	11.1
	AMERICAN SPIRITS GOLD	<0.06	0.004	0.08	0.76	0.002	2.65	0.47	1.03	1.46	3.55	8.10	5.00
	AMERICAN SPIRITS TURQUOISE	<0.04	0.002	0.08	1.69	0.002	1.62	0.20	0.74	2.02	4.01	8.17	7.25
	リトルシガー	FORTE LIGHT	<0.21	0.01	0.20	2.22	0.01	2.62	0.64	4.26	10.0	11.6	16.6
FORTE ORIGINAL		<0.20	0.01	0.34	1.94	0.01	<0.001	0.88	4.13	5.78	11.8	18.2	17.3
CAMEL		0.10	0.03	0.13	1.60	0.01	3.98	0.66	2.39	8.55	8.73	16.2	18.7
わかば		0.25	0.01	0.11	1.72	0.003	<0.001	0.40	1.45	7.26	6.90	15.1	18.4
加熱式たばこ	echo	0.70	0.01	0.23	3.40	0.01	<0.001	1.07	2.51	17.9	8.08	20.6	23.4
	glo pro	0.20	<0.0006	0.33	0.12	0.001	0.25	0.02	0.24	<0.02	2.94	0.01	0.36
	IQOS	0.09	<0.0005	0.11	0.06	<0.0004	0.18	0.01	0.51	<0.01	1.54	0.004	0.63

令和2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

加熱式たばこ主流煙に含まれる水銀の研究

研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 杉田 和俊 麻布大学獣医学部

研究要旨

近年、加熱式たばこの喫煙者が増加し、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。しかし、販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの受動喫煙等による健康影響は不明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要である。そこで、本年度は、有害金属の1つである水銀について加熱式タバコのタバコ葉及び主流煙中の含有量を測定し、主流煙への移行率について検討することを目的とした。

本研究では加熱式たばこ4社 25 銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀量を測定した。その結果、加熱式たばこのたばこ葉中水銀含有量は1本あたり平均 3.3 ng (0.6~6.8 ng/cig)であった。また、主流煙中の水銀濃度はデバイスの加熱温度に大きく影響され、デバイスの加熱温度が 40℃の銘柄では 0.15 ng/cig、デバイスの加熱温度が 200℃以上では 1.5ng/cig と 10 倍の差があることがわかった。これらの結果から、低温加熱式のデバイスでは移行率が約 3%、高温加熱式のデバイスでは移行率が 40~107%と 10 倍以上異なり、水銀の曝露影響は高温加熱式に比べ低温加熱式デバイスが小さいことが認められた。

A. 研究目的

健康増進法が 2020 年 4 月に改定され、国は受動喫煙の防止に関する施策の策定に必要な調査研究を推進するように努めることとされている。加熱式たばこについては、紙巻たばこに比べ販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響は不明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。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。加熱式たばこは、紙巻たばこのような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。また、吸引デバイスや加熱温度なども製品により異なり、加熱式たばこ間の比較も難しい。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、未だに世界では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による健康影響が、水銀蒸気の場合では、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、その結果として胸の痛み、呼吸困難、咳、咯血を続発し、間質系肺炎の引き起こすことが報告されている。たばこ主流煙中の水銀は蒸気として吸引されるため、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、近年急増しつつある加熱式たばこに含有される水銀及び主流煙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加熱式たばこ3社、25銘柄とした。

2. 主流煙中水銀の捕集及び前処理

たばこ主流煙中の水銀は、水銀マニュアル(環境省)を若干変更し、0.6%過マンガン酸カリウム(試薬特級 富士フィルム 和光純薬株式会社)水溶液と硫酸水溶液(有害金属測定用 富士フィルム和光純薬工業株式会社)(1+15)を等量混合したものを吸収液とし、その15mlをインピンジャー1本に入れ、HClモードで機械喫煙により発生したたばこ3本分の主流煙を捕集した。捕集後、ホットプレート上で過マンガン酸カリウム溶液を加えながら、過マンガン酸カリウムの紫色が消えなくなるまで加熱分解した。水銀測定の前直前に10%ヒドロキシルアミン塩酸塩(試薬特級 和光純薬工業)溶液を添加し、過マンガン酸カリウム溶液の紫色を脱色し、水銀測定試料とした。

たばこ葉中の水銀は水銀マニュアル(環境省)を若干変更し、肉厚のメスフラスコ(50mL)に試料約0.5gを計り取り、水、硝酸(電子工業用含有率61% 関東化学株式会社製)-過塩素酸(有害金属測定用特級試薬 60% ナカライテスク株式会社製)を等量混合したものと硫酸(有害金属測定用 富士フィルム和光純薬工業株式会社)を加え、ホットプレート上で1時間の加熱分解を行った。冷却後、水を加え50mLに定容し、水銀測定用試料とした。

水銀の測定は、水銀測定用試料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(II)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蒸気を空気中でセルに導き吸光度を測定した。水銀の吸光度測定は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. 研究成果

1. 加熱式たばこの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), 喫煙による水銀の暴露影響が懸念されている。昨年の研究では15銘柄の紙巻たばこの葉中に平均で13.8ng/cig(7.3~27.8ng/cig)が含有されていることを報告した(2019年度報告書)。今年度は、近年急増している加熱式タバコについて25銘柄のたばこ葉及び主流煙中の水銀分析を行った。その結果をTable 1に示す。加熱式タバコの1本当たりのたばこ葉中水銀量については平均で3.3ng(0.6~6.8ng)と紙巻きたばこに比べると低い結果となった。メーカーやブランドによる差は認められなかった。海外で生産、製造されているものも多く、製造時期の違いなども関係すると考えられる。また、加熱式たばこでは様々なフレーバーなどがブレンドされている銘柄も多いため、製造時期による水銀含有量が異なることも考えられる。そのため、継続的な測定が必要である。

2. 加熱式たばこの主流中水銀含有量

加熱式たばこ25銘柄の主流煙は水銀分析マニュアル(環境省)の2-1-5 大気・空気試料の試料採取法を一部変更し、0.6%過マンガン酸カリウムと硫酸水溶液(1+15)の等量混合液を吸収液として用いた。捕集後、同じ過マンガン酸カリウムと硫酸水溶液の混合液を加え、前処理を行ったのち、水銀を測定した。Table 1に1本当たりの主流煙中水銀含有量に加え加熱温度を示してある。加熱式たばこでは加熱温度がデバイスにより異なっているのが大きな特徴である。今回の検討では4種類(40℃, 200℃, 240-

280℃及び 300-350℃)の温度のデバイスを用いた。低温加熱式(40℃)のデバイスでは主流煙中の水銀は平均 0.15ng/cig と高温加熱式デバイスの中でも 200℃と 300-350℃ではそれぞれ平均が 1.3 及び 1.4ng/cig と同様の結果であったが、240-280℃では 2.8ng/cig と高い結果になった。しかし、240-280℃のデバイスはメーカーも異なることから、タバコ葉やその加工方法、加熱方法も異なることが考えられ、詳細な検討が必要である。低温加熱式(40℃)では高温加熱式に比べ約 1/10 の含有量であり、葉の含有量からの移行率も 3.0%と非常に小さく、高温加熱式では移行率は 40-107%と大きく異なることが判った。

D. 考察

本研究結果から加熱式たばこのたばこ葉には 1 本当たり平均 3.3ng(0.6~6.8ng)の水銀が含まれていることが示された。この値は紙巻たばこ(平均 13.6ng/cig)の約 1/4 であった。加熱式たばこのたばこ葉重量は約 0.25g であり、紙巻たばこ(たばこ葉重量約 0.6g)の約 40%になっていることが要因の 1 つであると考えられる。しかし、それ以上に 1 本当たりの水銀含有量が小さくなっていることから、たばこ葉そのものやその加工なども原因となっていると考えられる。また、デバイスの加熱温度が主流煙中の水銀濃度に大きく影響することがわかった。低温加熱式では移行率が 3%と高温加熱式に比べると 1/10 以下であり、水銀の曝露影響の観点からすると、低温加熱式による喫煙の方が健康影響は少ないことが考えられた。加熱式たばこに関しては様々な香料を添加したたばこや新しいデバイスも販売されていることから、引き続き調査・監視を続ける必要がある。

E. 結論

本研究では加熱式たばこ 3 社 25 銘柄のたばこ及び主流煙中の水銀を測定した。その結果、

全ての試料(たばこ葉、主流煙)から水銀を検出した。たばこ葉では平均 13.6ng/cig (0.6~6.8ng/cig)、主流煙では 0.09ng/cig~2.9ng/cig であった。主流煙中の水銀濃度はデバイスの加熱温度に大きく影響され、低温加熱式では平均 0.15ng/cig、高温加熱式では平均 1.5ng/cig と約 10 倍の差が認められた。水銀の曝露影響の観点からすると、低温加熱式による喫煙の方が健康影響は少ないことが考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kazutoshi SUGITA, Hiroshi SATO, Sample Introduction Method in Gas Chromatography (Review), Anal. Sci. Vol.37. pp159-165, 2021.

Kazutoshi SUGITA, Junpei YAMAMOTO, Kimika KANESHIMA, Chika KITAOKA-SAITO, Masashi SEKIMOTO, Osamu ENDO, Yukihiro TAKAGI, Yuko KATO-YOSHINAGA, Acrylamide in dog food, Fundam. Toxicol. Sci. Accepted.

2. 学会発表

小野史礼, 杉田和俊, 高木敬彦, FO-20 土壌の塩素処理に伴う変異原性挙動の変化. 公益財団法人日本獣医学会 第 163 回日本獣医学会学術集会 (2020).

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
特になし

Table 1 Mercury content in tobacco leaves and mercury concentration in mainstream smoke of heated cigarettes

Heated Tobacco	device	company	Temperature (°C)	Hg in tobacco leaves (ng/cig)	Ave. tobacco leaves (ng/cig)	Hg in Mainstream(MS) (ng/cig)	Ave. MS (ng/cig)	apparatus transfer ratio (%)
MEVIUS CLEAR MINT	Ploom Tech Plus	JT	40	5.4		0.16		
MEVIUS GOLD CLEAR MINT	Ploom Tech Plus	JT	40	6.8		0.09		
MEVIUS ROAST BLEND	Ploom Tech Plus	JT	40	Not measured	4.9	0.15	0.15	3.0
MEVIUS GOLD ROAST	Ploom Tech Plus	JT	40	6.0		0.17		
MEVIUS ROAST (PLOOM TECH+)	Ploom Tech Plus	JT	40	1.1		0.17		
MEVIUS MENTHOL PURPLE	Ploom S	JT	200	2.5		1.4		
MEVIUS REGULAR	Ploom S	JT	200	2.3	2.0	1.4	1.3	63.9
CAMEL Regular	Ploom S	JT	200	0.6		1.1		
CAMEL Menthol	Ploom S	JT	200	2.6		1.2		
KENT bright tobacco	Glo	BAT	240-280	2.9	2.7	2.9	2.8	107.2
KENT mint boost	Glo	BAT	240-281	2.4		2.8		
MARLBORO REGULAR	IQOS	Philip Morris	300-350	3.1		2.7		
Marlbore MENTHOL	IQOS	Philip Morris	300-350	2.7		2.4		
MARLBORO RICH REGURALER	IQOS	Philip Morris	300-350	4.9		1.3		
MARLBORO BLANCED REGULAR	IQOS	Philip Morris	300-350	Not measured	3.7	1.1	1.5	40.9
MARLBORO SMOOTH REGULAR	IQOS	Philip Morris	300-350	4.8		1.2		
MARLBORO PURPLE MENTHOL	IQOS	Philip Morris	300-350	3.3		1.2		
MARLBORO BLACK MENTHOL	IQOS	Philip Morris	300-350	3.6		1.2		
MARLBORO MINT	IQOS	Philip Morris	300-350	Not measured		1.1		
HEETS DEEP BRONZE	IQOS	Philip Morris	300-350	1.9		1.3		
HEETS CLEAR SILVER	IQOS	Philip Morris	300-350	3.0		1.2		
HEETS FRESH EMERALD	IQOS	Philip Morris	300-350	2.4	3.0	1.1	1.2	39.2
HEETS FROST GREEN	IQOS	Philip Morris	300-350	2.1		1.2		
HEETS BALANCED YELLOW	IQOS	Philip Morris	300-350	5.3		1.1		
HEETS FRESH PURPLE	IQOS	Philip Morris	300-350	3.1		1.0		
Average				3.3				
SD				1.6				
min				0.6				
max				6.8				

令和2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

加熱式たばこの加熱式たばこ副流煙（エアロゾル）分析法の開発

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院
分担研究者 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、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）を喫煙者が吸引するたばこ製品である。このたばこ製品は、燃焼を伴わないために紙巻たばこから発生する有害化学物質の発生を抑制する。日本人喫煙者の男性 27.2%と女性 25.2%が加熱式たばこを使用していた。特に、20-40代はさらに使用率が高い。この加熱式たばこは、有害化学物質の発生量が90%削減と報告されている。一方で、副流煙に関しては、ほとんど報告されていない。そこで、本研究では、加熱式たばこ副流煙の分析法の開発を行った。

加熱式たばこの副流煙は、加熱式たばこ主流煙捕集用の喫煙装置に適した捕集法の開発を行った。まず、副流煙を捕集するためのガラス器具を2種類製作した。今回の研究では、測定対象をニコチンとした。副流煙の捕集は、ガラス器具、フィルター、XAD-4カートリッジ、インピンジャーの4箇所で行った。ニコチンの分析は、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器（GC/FID）で行った。

1種類目の副流煙捕集用ガラス器具を使用したところ、ニコチンが未検出であった。2種類目のガラス器具からは、ニコチンが検出された。IQOSの副流煙は、ガラス器具に吸着したニコチン量（mg/stick）が0.0034、フィルターは0.052、カートリッジが0.0015そしてインピンジャーが定量下限値以下であった。IQOS 1本あたりの副流煙は、0.057 mg/stickとなった。ニコチン捕集を可能としたガラス器具は、紙巻たばこ副流煙捕集用のガラス器具である「フィッシュテール」に近い構造としている。今後は、他の成分についても調査を拡大していく計画である。

A. 研究目的

2020年4月から改正健康増進法が施行された。この法律は、望まない受動喫煙の防止を目的としている。さらにこの法律は、多数の者が利用する施設等の区分に応じ、当該施設等の一定の場所を除き喫煙を禁止するとともに、当該施設等の管理について権限を有する者が講ずべき措置等について定める。加熱式たばこは指定たばことなり、さらに参議院の付帯決議では、加熱式たばこの受動喫煙による健康影響について、調査を進め

る必要があると指摘されている。

加熱式たばこは、主流煙の有害化学物質の曝露量が低いたばこ製品とたばこ産業が広報し、実際に燃焼由来の化学物質は低減されている成分もある(1)。そして加熱式たばこに関しては、副流煙が発生するのか確認する必要がある。そこで本研究では、日本で販売する加熱式たばこの副流煙分析法の開発を行い、ニコチン、メンソール、たばこ特異的ニトロソアミンの分析を行った。

B.方法

1. 使用たばこ銘柄と分析対象加熱式たばこ加熱装置

使用した加熱式たばこは、IQOS3、IQOS 互換機、glo pro、glo hyper、Ploom S、Ploom S 2.0 と PULZE を使用した。各加熱式たばこ銘柄は、YELLOW MENTHOL (IQOS)、neo Boost Mint (glo pro)、neo Fresco Menthol (glo hyper)、CAMEL MENTHOL (Ploom) そして MINT (PULZE) とした。なお、各たばこ銘柄は主流煙捕集前 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。この各たばこ銘柄に対応する加熱装置を 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. たばこ副流煙の化学物質の分析

たばこ副流煙の捕集

たばこ副流煙の捕集方法は、自動喫煙装置 (LM4E, Borgwaldt KC GmbH) を用いて HCl 法を行った。HCl 法、(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, 3) に準拠して行った。すべての喫煙法のたばこ銘柄の吸煙は 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、たばこ副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。なお、副流煙は、CFP だけではなく、科学院で作製したフィッシュテール、CFP、XAD-4 カートリッジ、インピンジャーの 4 箇所を捕集した。粒子成分は、フィッシュテール、CFP による捕集となっており、ガス成分は、XAD-4 カートリッジ、インピンジャーで捕集している。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。

副流煙の分析

(1) 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。得られた抽出液をエバポレーターで減圧濃縮した。2-プロパノール抽出液中のニコチン濃度は ISO 10315 (5) に準じて、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器 (GC/FID) により分析を行った。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 μm) 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 $15^\circ\text{C}/\text{min}$) -180°C から 190°C (昇温速度 $5^\circ\text{C}/\text{min}$) -190°C から 250°C (昇温速度 $30^\circ\text{C}/\text{min}$) -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。CFP 以外のフィッシュテール、XAD-4 カートリッジ、インピンジャーも 2-プロパノールで溶出後、ニコチン分析を行った。

(2) 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 (6)、CFP を振とう抽出後、得られた抽出液を固相抽出後に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 (7)。CFP 以外のフィッシュテール、XAD-4 カートリッジ、インピンジャーも 2-プロパノールで溶出後、TSNAs 分析を行った。

B. 結果及び考察

1. 加熱式たばこ副流煙捕集法の確立

これまで、紙巻たばこ副流煙を捕集する喫煙装置とその捕集・分析法は確立されてきたが、加熱

式たばこの副流煙を捕集法が確立されていない。加熱式たばこの副流煙は、紙巻たばこの燃焼による先端部分から発生する煙に着目するだけでなく、加熱装置のどの部分から発生しているのか不明である (Fig. 1)。そこで紙巻たばこ副流煙の捕集に使用しているフィッシュテール (ガラス器具) を加熱式たばこ用に設計し、制作を行った。このフィッシュテール内で加熱式たばこを喫煙することによって、副流煙の捕集を行った (Fig. 2)。

2. 加熱式たばこ副流煙の分析

ニコチン

IQOS の副流煙は、フィッシュテールに吸着したニコチン量 (mg/stick) が 0.0034、フィルターは 0.0052、XAD-4 カートリッジが 0.0015 そしてインピンジャーが定量下限値以下であった。これらの分析値を合致した値を Fig. 3 に示した。IQOS の総ニコチン量は 0.057 mg/stick となった。IQOS 互換機は 0.088 mg/stick と IQOS よりも高値であった。今回分析対象とした副流煙ニコチン量は、0.001-0.088 mg/stick の範囲となった。今回の分析から加熱式たばこ副流煙は、CFP に多く転出されていることから粒子成分に多い傾向であった。同時にメンソールの捕集・分析も行ったところ、メンソールは 0.016-0.172 mg/stick の範囲であり、ニコチンよりも若干高い濃度であった。メンソールとニコチンの異なる点は、メンソールはガス成分に多く含有されていた。

TSNAs

IQOS の副流煙の 1 本あたりの総 TSNA 量は、0.002-2.14 ng/stick であった (Fig. 4)。IQOS の発生量は、1.13 ng/stick であった。今回、加熱式たばこの副流煙に含まれるニコチン、TSNAs 量の分析法の確立および各加熱式たばこ銘柄の実態調査を行った。その結果、加熱式たばこから副流煙の発生が確認された。得られた分析値は、紙巻たばこの副流煙と比較すると低値ではあった。一方で、発がん性物質の TSNA の曝露も予想された。今後、

他の加熱式たばこ副流煙成分も合わせて分析した上で、健康リスク評価を進める必要があると考えている。さらに、加熱式たばこの受動喫煙を考える場合には、副流煙と呼出煙の曝露から評価を進め、ヒトの曝露実態も合わせて調査を進める必要があると考えている。

C. 結論

本研究は、加熱式たばこ副流煙の捕集法を確立した。次に確立した捕集法を使用してニコチン、メンソール、TSNAs の分析を行った。加熱式たばこからニコチン、メンソール、TSNAs が定量されたことから、加熱式たばこからも副流煙が発生することが分かった。今後、この捕集法を使用して、各種有害化学物質の分析を継続する必要があると考えている。

D. 参考文献

- (1) Schaller JP, Keller D, Poget L. et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;81; Suppl 2:S27-S47.
- (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) 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.

(7) 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.

F. 研究発表

1. 論文発表

Uchiyama S, Noguchi M, Sato A, Ishitsuka M, Inaba Y, Kunugita N. Chem Res Toxicol. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. 2020, 33, 2, 576–583.

稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. 保健医療科学. 2020;69:144–152.

戸次加奈江, 稲葉洋平, 牛山明. 喫煙による室内汚染 —三次喫煙という新たな課題. 保健医療科学. 2020;69:138–143.

2. 学会発表

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量は加熱温度の影響を受ける. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2020.9.4-5; 講演要旨集による誌上発表並びに Web 開催. 同講演要旨集. p.221.

稲葉洋平. 特別シンポジウム「新型タバコの科学と社会インパクト」 新型タバコの成分分析の最新情報 第 79 回日本癌学会学術総会. 2020.10.1-3. ハイブリット開催 (広島、Web) オンライン

要旨集.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 国内で販売されるメンソールたばこ銘柄の主流煙の有害化学物質の分析 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22; Web 開催. 同講演抄録集. p.349.

小山真緒, 坂元宏成, 佐藤綾菜, 内山茂久, 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明. 化学物質個人曝露量に与える室内濃度の影響 第 79 回日本公衆衛生学会総会. 2020.10.20-22; Web 開催. 同講演抄録集. p.483.

稲葉洋平. 「シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える」 新型たばこ (加熱式たばこ・電子たばこ) の特徴と成分分析について 第 14 回日本禁煙学会学術総会. 2020.11.13-14. ハイブリット開催 (郡山、Web 開催).

坂元宏成, 内山茂久, 佐藤綾菜, 稲葉洋平, 牛山明. 有害化学物質の室内濃度と個人曝露濃度 2020 年室内環境学会学術大会. 2020.12.3-4. 郡山市と Web 開催. 同講演要旨集. P55-56.

稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 紙巻たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020. 11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P260-261.

戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 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 第 57 回 全国衛生化学技術協議会年会. 2020.11.9-10. 紙上・Web 開催. 同講演集. P252-253.

稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ副流煙 (エアロゾル) 分析法の開発 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン

ン開催.

澤麻理恵、牛山明、稲葉洋平、服部研之、石井一行. 発生エアロゾル吸入後の生理応答からみた加熱式たばこの動物ばく露用喫煙装置の有用性 第 91 回日本衛生学会学術総会. 2021.3.6-8. オンライン開催.

稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、牛山明. リトルシガーから発生する化学物質の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

郡司夏実、稲葉洋平、内山茂久、戸張裕子、堀祐輔、牛山明. LC/MS/MS を用いたたばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 日本薬学会 第 141 年会. 2021.3.26-29. ハイブリット開催.

瀬戸口竜星、稲葉洋平、内山 茂久、戸張 裕子、堀祐輔、牛山明. たばこ葉及びたばこ主流煙に含まれる金属類の分析 日本薬学会 第 141 年会.

2021.3.26-29. ハイブリット開催.

3.その他

稲葉洋平. 加熱式タバコの有害性 中学保健ニュース (第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース (第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 加熱式タバコ・紙巻きタバコの害ほけん通信 中学保健ニュース (第 1784 号付録、2020 年 5 月 18 日発行)、高校保健ニュース (第 689 号付録、2020 年 5 月 18 日発行) 少年写真新聞社.

稲葉洋平. 紙面掲載 たばこニコチン加熱式も注意を「一部紙巻に匹敵」読売新聞 (関西版) 2020 年 11 月 15 日 社会面 31 ページ

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし



Fig. 1 加熱式たばこ副流煙の発生箇所とは

- 加熱式たばこの副流煙の発生箇所については、公開はされていない。
- また、加熱装置によっても異なると考えられる。

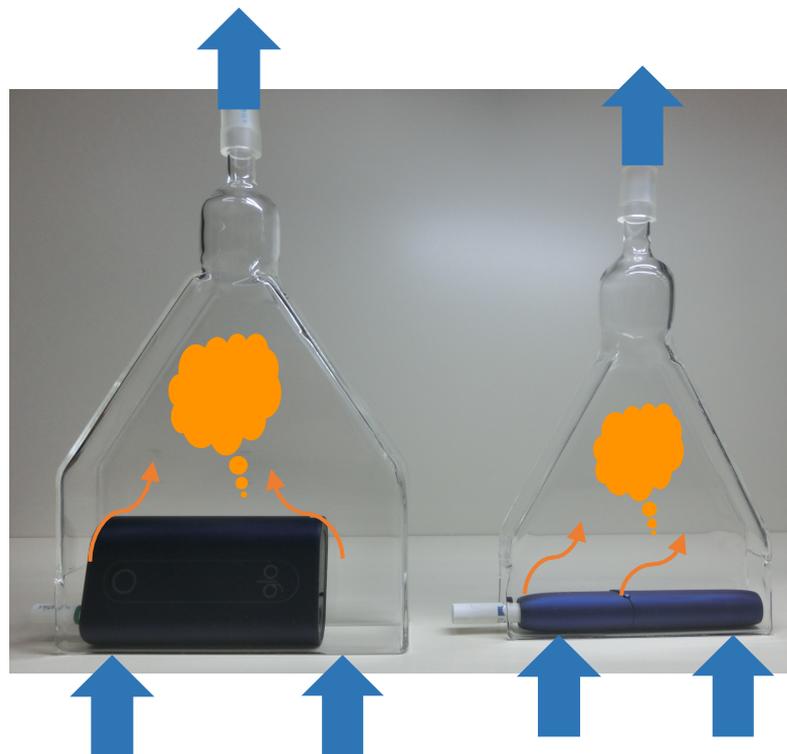


Fig. 2 加熱式たばこ副流煙の捕集法について（フィッシュテールを使用）

- フィッシュテール上部から流速 2-3 mL/min で捕集。
- 流速は、分析対象物質によって変動する。

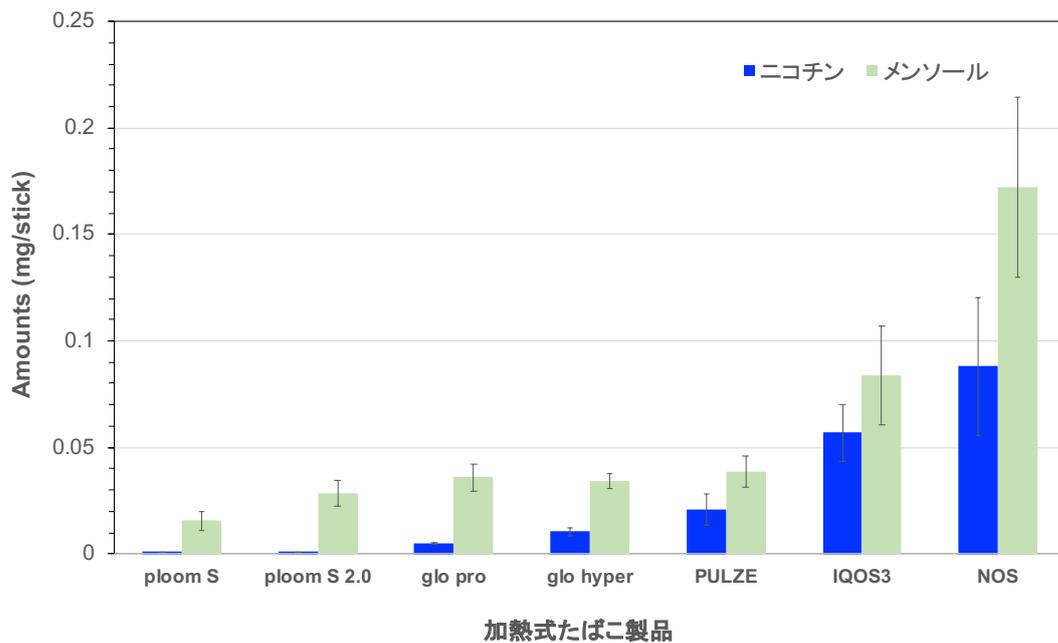


Fig. 3 加熱式たばこの副流煙に含まれるニコチン量 (n=5)

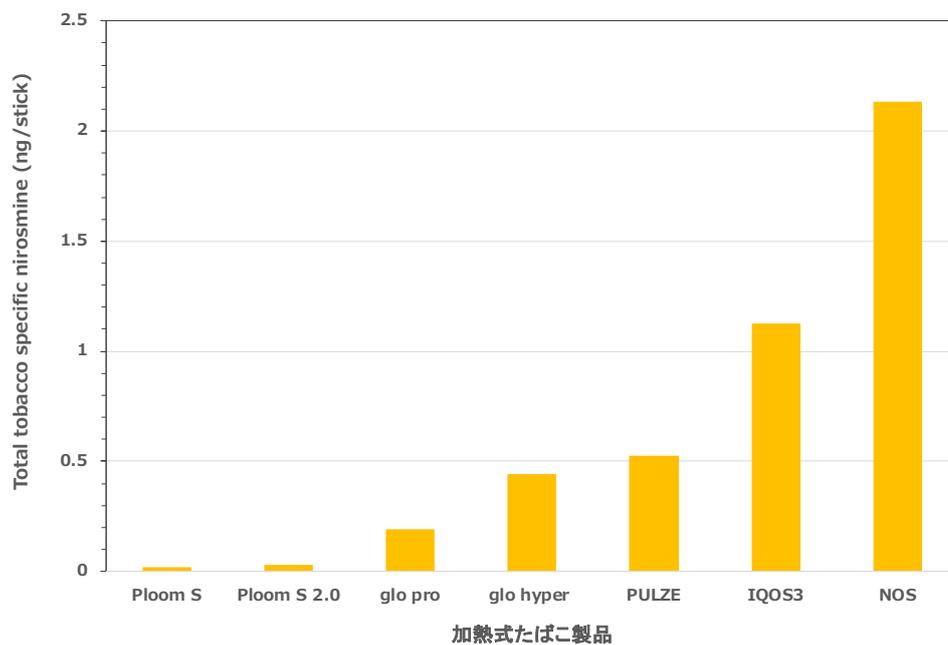


Fig. 4 加熱式たばこの副流煙に含まれる総たばこ特異的ニトロソアミン量 (n=5)

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 榊田尚樹 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。

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。

コロナ禍においてもタバコ産業からは販売拡大戦略としての広告が拡大されるとともに、たばこ規制枠組条約FCTC第5条3項に規定されているが、日本は政策決定に対するタバコ産業からの干渉が最も大きい国と評価されている。

米国FDAは、リスクが修飾（軽減）されたタバコ製品：Modified Risk Tobacco Products (MRTPs)に関する評価において、IQOSを有害物質の曝露が低減されたタバコと評価した。ただし、リスクの低減されたタバコとしては承認していない。

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阻害要因であり、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。

国内では、健康増進法に基づく受動喫煙対策がマナーとしての努力義務から、2018年7月に健康増進法の一部を改正する法律が成立し、2020年4月1日より全面施行され、罰則規定のあるルール化されたところである。そんな中、全面施行の直前から、新型コロナウイルス感染症のパンデミックが引き起こされた。在宅勤務が強いられるなど環境が激変した中、タバコ産業からは、「在宅時間が長い今、最新モデルを使おう！」などのキャッチコピーとともに加熱式タバコの販売拡大戦略が取られてきたところである。

このような状況下において、タバコ対策、禁煙

支援に従事する保健医療福祉職が正しい知識を獲得し、日々の活動の中で少しでもタバコ関連の情報を提供できるようになることが重要である。

ここでは、新しい製品群に関連した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) 成分分析における課題

これまでの本研究班成果はWHO TobLabNetとも連携し、次回のCOPに向けた加熱式タバコに関するドキュメントの準備を進めるとともに、国内の関連学会のシンポジウム等で報告してきた。なお、その中で成分分析のプロトコール作成においては吸煙プロファイル (puffing topography) の確認が必須であるが、文献調査からは、タバコ産業側の報告であるが、紙巻タバコの吸煙プロトコールであるISO法、HCI法に比べ加熱式タバコ使用者では1服の吸煙量が大きく、吸煙間隔が短いことが報告されていた[1,2]。

今後の分析法の標準化において主流煙・主流エアゾルの捕集法の検討が必須と思われる。

C-2) IQOS に対する米国 FDA の評価

米国では、FDAにタバコ製品規制に関する権限を与えられており、市販されている通常のタバコ製品より有害性が低く、タバコ関連疾患のリスクが低い、有害物質への曝露が低減されている、あるいは、有害物質を含んでいない製品であることを科学的なエビデンスとともに示すことができる製品群を、リスクが修飾（軽減）されたタバコ製品：Modified Risk Tobacco Products (MRTPs)として申請、承認する制度が設けられている[3]。フィリップモリスはIQOSについて2016年末にMRTPsとしての申請を行ったが、FDAの諮問委員会におい

ては有害成分の発生量の低減は認められるが、健康リスクが低減されたMRTP製品であるとの主張は否定された。その後、2019年4月、米国内でもタバコ製品としての販売を許可すると、FDAが発表した。MRTPに関しては、審議が継続され、2020年7月7日、FDAがIQOSを有害成分の発生量の低下は認められるとして「有害物質曝露低減タバコ製品」としての販売を許可した。ただし、「リスクが低減されたタバコ製品」として販売することは認めていない。この中でFDAが「安全な製品として承認した訳では無く」、消費者が誤解を招くような表現は許可しないとしている。さらに、若人の喫煙率増加につながる可能性が無いかモニターを継続するとともに、現在タバコ製品を使用していない若人が新たにタバコ製品を使用し始めることないようにすることが重要としている[4]。これに対して、WHOは、加熱式タバコが従来のタバコに比べて有害化学物質への曝露を減少させるという主張は誤解を招く可能性があり、すべてのタバコ製品は健康にリスクをもたらすものであり、FCTCの完全な実施を強く求めるとともに、それによって、若人をはじめとしたタバコ製品を使用したことがない人々の新規の使用開始を防ぐことができるとしている。さらに、適切な禁煙介入を推奨するなどとした声明を発出している[5]。

C-3) タバコ関連広告

このような中、前述のように2020年初頭からのコロナ禍において新聞紙上等で加熱式タバコを中心とした広告を目にする機会が増加している。定量的に評価されたタバコ関連広告の変動は、2020年における新聞広告は過去10年で最大であり、広告全体に占める割合も急増し最大であった。雑誌においては、広告の全体数は低下しているが、広告全体に占めるタバコ関連広告の割合は、やはり過去10年で最大であったと報告されている[6]。

C-4) タバコ産業による干渉指数

加熱式タバコの販売が、世界のテストマーケットとして日本での全国展開が繰り広げられてきたように、様々な新規タバコ製品群が世界に先駆けて国内で販売されてきた歴史を繰り返している。また前項で述べたように、コロナ禍でのタバコ広告の拡大や、健康増進法の改正時の混乱など、タバコ政策を推進する過程において様々な障壁が生じている。その背景に、たばこ規制枠組条約 FCTC 第5条3項で述べられている「たばこ規制に関する公衆衛生政策の策定と実施にあたり、国内法に従い、たばこ産業の商業上及び他の既存の利益からそのような政策を擁護するために行動する」ことの実施状況が影響していると考えられる。

日本は、FCTC 第5条3項の実施状況が最も弱い国と評価されてきているが、現在定期的に、タバコ産業の干渉指数が報告されている[7]。

最新の報告では、アフリカ、東地中海地域、中南米、北米、ヨーロッパ、南アジア、東南アジア、西太平洋地域の57カ国を対象に、公開されている情報に基づいて作成されている。各国は、それぞれの国のインデックスを作成した市民社会グループから提供されたスコアの合計に応じてランク付けされている(図1)。スコアが低ければ低いほど、全体的に干渉の度合いが低いことを意味し、その国にとっては良い結果となるが、日本は評価対象国中最高点、すなわちタバコ産業の干渉が最も大きい国と評価されている。タバコ産業の干渉を免れた国は無いが、違いをもたらしたのは、干渉に対処するための政府の行動であると示されている。

より多くの国が包括的なタバコ規制を導入しているにもかかわらず、タバコ産業は、新たなユーザーを獲得し、新製品を売り込むために、政府の努力を台無しにしようとし、さらには、COVID-19の大流行に乗じて、それを利用しようとしている。まさにその状況が、広告の拡大等においても見て取れるところである。

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は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。

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、2020年7月に第2版を発行した[8]。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ている。加熱式タバコから発生する有害化学物質量は一般的に紙巻タバコに含まれるよりは少ないものの、一部は紙巻たばこ主流煙に含まれないものやより高濃度のものがある。また加熱式タバコ特有の有害物質もある。これら事実は、現時点では長期的な健康影響が不明であり、必ずしも健康リスクが紙巻タバコより低減されるものでないことを示している。さらに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 MPOWER 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おり[9]、健康リスクの評価に今後も独立した研究が必要である。

E. 結論

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. Horii 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: tobaccocontrol-2020-055652. doi:10.1136/tobaccocontrol-2020-055652.

2. 学会発表

1. 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久. 有害化学物質濃度評価から加熱式タバコおよび電子タバコのリスクを考える. 日本産業衛生学会 シンポジウム 7 「これからの職場の喫煙対策 ～改正健康増進法施行後の戦略」 WEB 開催 ; 2020 年 6 月 12 日 ~ 6 月 28 日.
2. 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久. 今, 流行の加熱式タバコって安全なんですか? 第 84 回日本循環器学会学術集会 JCS 2020 ; 「人生 100 年時代の健康長寿」セッション 2. もっと知ろう! たばこの健康被害と禁煙のすべて. WEB 配信 ; 2020 年 7 月 27 日
3. 櫻田尚樹. 加熱式タバコのエアロゾルの有害成分について. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会 ; シンポジウム 「新型タバコの健康被害について」 WEB 開催 ; 2020 年 9 月 20 日 ~ 9 月 22 日
4. 櫻田尚樹. 指定発言 : 改正健康増進法の全面施行後の改善方策について. 第 79 回日本公衆衛生学会総会. シンポジウム S. [A4-5] 「改正健康増進法, 全面施行! 進捗評価と今後の推進方策」 WEB 開催 ; 2020 年 10 月 20 日

5. 櫻田尚樹, 加熱式タバコから発生する有害化学物質と政策の動向. 日本禁煙学会 シンポジウム 2 今こそ新型タバコを考える. 2020 年 11 月 14 日 ~ 11 月 15 日 (郡山市 & WEB 開催)

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. Gelbke HP, Ellis-Hutchings R, Müllerschön H, Murphy S, Pemberton M. Toxicological assessment of lower alkyl methacrylate esters by a category approach, Regul Toxicol Pharmacol. 2018;92: 104-127. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.11.013.
2. Gee J, Prasad K, Slayford S, Gray A, Nother K, Cunningham A, Mavropoulou E, Proctor C. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 8: Study to determine puffing topography, mouth level exposure and consumption among Japanese users, Regul Toxicol Pharmacol. 2018; 93:84-91. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.08.005.
3. FDA. Modified Risk Tobacco Products, <https://www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-tobacco-products>
4. FDA NEWS RELEASE. FDA Authorizes Marketing of IQOS Tobacco Heating System with 'Reduced Exposure' Information, (July 07, 2020) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes->

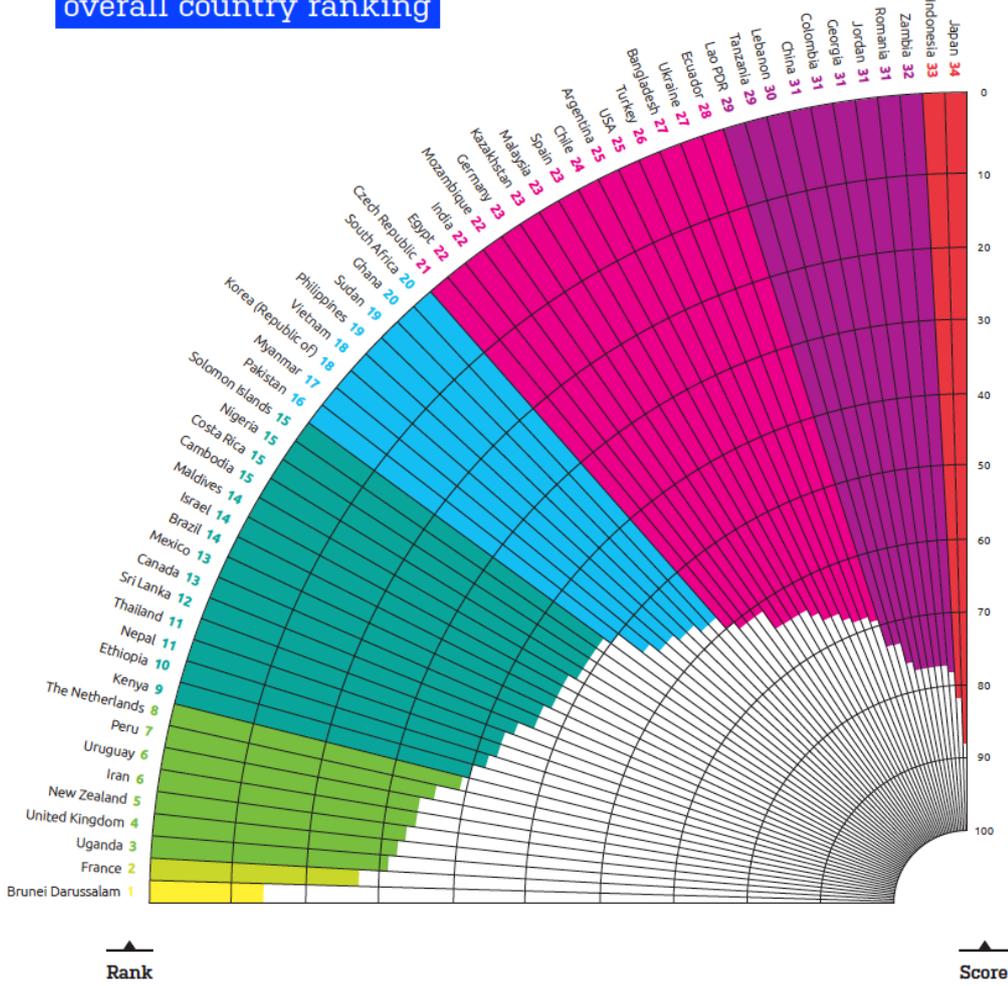
[marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information](#)

5. WHO. WHO statement on heated tobacco products and the US FDA decision regarding IQOS, (July 27, 2020) <https://www.who.int/news/item/27-07-2020-who-statement-on-heated-tobacco-products-and-the-us-fda-decision-regarding-iqos>
6. Ichikawa M, Inada H, Hori A, Tabuchi T, Tobacco Advertising During the COVID-19 Pandemic in Japan, J Epidemiol. 2021; doi.org/10.2188/jea.JE20210151
7. Mary Assunta. Global Tobacco Industry Interference Index 2019. Global Center for Good Governance in Tobacco Control (GGTC). Bangkok, Thailand. Nov 2020.
8. WHO. Heated tobacco products: information sheet-2nd edition. (2020年7月) <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-2020.2>
9. 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.

Figure 1: Tobacco industry interference overall country ranking

(Ref. 7 より引用)

日本
↓



厚生労働行政推進調査事業補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策研究事業
分担研究報告書

アルデヒドによる付加体の形成と種々の毒性発現のメカニズム

研究分担者 中村 純 大阪府立大学

研究要旨

加熱式および電子タバコのエアロゾルにはホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) などのカルボニル化合物が検出される。そのカルボニル化合物が脂質過酸化に由来するマロンジアルデヒド (MDA) と複雑に反応してハイブリッド型 (1,4-dihydropyridine [DHP] 型) リジン付加体および DNA 付加体が産生されることをわれわれはこれまでに明らかにしてきた。2020 年度の研究では、FA および AA が細胞膜の構成成分であるリン脂質に DHP 型付加体をつくる可能性を検討した。アミノ基を持つリン脂質 (アミノリン脂質) のホスファチジルエタノールアミン (PE) およびその頭部のエタノールアミンをそれぞれ MDA の存在下で FA あるいは AA と 37°C にて反応させた。その結果、M2FA-/M2AA-リジン付加体と同質の蛍光波長および吸光度を示す物質が検出された。さらに、PE に検出された付加体はホスホリパーゼ D あるいは強酸による加水分解によりエタノールアミン付加体として検出されることが明らかになった。新たに検出された M2FA-/M2AA-PE 付加体が膜の特性、膜輸送体、チャネル、受容体、および酵素の機能の変調などに影響することで細胞死ならびに免疫細胞の活性化を引き起こす可能性が考えられる。また、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が動物レベルで組織内の高濃度の FA の解毒に関与している可能性を示唆する結果をマウスを用いて報告した。東アジア人の約 50% が ALDH2 の低機能変異体であるドミナントネガティブ ALDH2*2 対立遺伝子を持っており、ALDH2*1/*2 (ヘテロ型) の ALDH2 機能は野生型と比較して FA の解毒機能が著しく低い。低活性型 ALDH2*2 アレルを持つ人が加熱式および電子タバコのエアロゾルに含まれる高濃度の FA および AA に暴露された場合、野生型のアレル (ALDH2*1/*1) のみを持つ人に比べ FA に起因した呼吸器毒性が強くなる可能性について今後の検討が必要と考えられる。

A. 目的

電子タバコと加熱式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[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) が加熱されることにより産生される。カルボニル化合物は、生体内の高分子 (DNA およびタンパク質など) に直接反応し付加体を形成する[2]。さらに、電子タバコと加熱式タバコ製品のエアロゾル内に存在するラジカル、重金属、および多環芳香族炭化水素 (PAH) などが呼吸器の中で酸化ストレスを惹起する[3]ことによって脂質過酸化が引き起こされ、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。

われわれはこれまでに、電子タバコと加熱式タバコ製品のエアロゾル中に含まれるホルムアルデヒド (FA) あるいはアセトアルデヒド (AA) が MDA と反応することにより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 (M2FA あるいは M2AA) を蛋白および DNA に作ることを明らかにした。そこで 2020 年度は、細胞膜の構成成分であるアミノ基を持つリン脂質 (アミノリン脂質) にも同様の付加体ができるか否か、さらにその検出法の検討を行った。

また、FA の生体内における毒性学的影響に及ぼすアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) の重要性に関してノースキャロライナ大学 (米国) と共同研究を実施した。ALDH2 の主たる基質はアルコール飲料に含まれるエタノールが代謝される時に大量に産生される AA である。ALDH2 はその AA を酢酸塩に代謝、無害化する。ALDH2 には、一塩基多型 (ALDH2*2) が存在し、特に日本を含めた東アジア諸国の人口の約 50% で不活性型の ALDH2*2 のアレルを持つ人がいる。ALDH2 は試験管内で FA の代謝にも関与していることが報告されていることから、われわれは FA の主たる代謝酵素であるアルコール脱水素酵素 5 (Adh5) に加え Aldh2 を共に欠損したマウスを作製し、Aldh2 の FA 代謝の重要性を生体レベルで検討を行った。

さらに、加熱式タバコ製品から産生されるエアロゾル中に存在するブタジエン (BD) のヒトにおける主たるエポキシ化代謝物である 3,4-epoxybutan-1,2-diol (EBD) の新たな遺伝毒性メカニズムを明らかにした。EBD は一つのエポキシ基と二つの水酸基 (ジオール) を持つ化合物である。同様の化合物は加熱式タバコ製品からのエアロゾル中に検出されるグリシドールがある。EBD およびグリシドールはエポキシ基を一つ持つことから一官能基化合物と考えられている。しかし、EBD がさらにアルコール脱水素酵素による代謝を受け、二つの水酸基のうちの一つがアルデヒド基に代わることで 2 官能基型の化合物となり、鎖間架橋を引き起こす可能性がある。そこで、DT40 細胞を用いた遺伝毒性検出法を使い、BD の 3 種のエポキシ化代謝体の遺伝毒性のメカニズムを比較する研究を実施した。

A. 方法

FA/AA による DHP 型リン脂質付加体の形成

FA および AA を、37°C で PBS 中にて MDA とエタノールアミン (EA) とを反応させた。反応液は HPLC-ダイオードアレイ検出器 (DAD) を用い分析し、いくつかのピークを分離した。さらに UV 吸収スペクトルと蛍光特性の両方をもとに DHP-EA 付

加体と思われるピークを精製した。また、同様に FA および AA を、37°C でクロロフォルム/水 (1/1) 中にて MDA とジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE) とを反応させた。修飾された DPPE は 1 あるいは 10N の塩酸または 1N の水酸化カリウムを用いて加水分解し、EA 付加体を解離させた。また、ホスホリパーゼ D (PL-D) を用いて同様に DPPE から EA 付加体を加水分解させた。その後、上述と同様に HPLC-DAD 法にて DHP-EA を検出した。

FA に対する感受性と ALDH2 機能

細胞内の FA は、主に細胞質中の ADH5 によって解毒される (図 1)。その ADH5 酵素のバックアップメカニズムとして機能すると考えられている代謝経路としてミトコンドリアに分布する ALDH2 の存在が提案されている。しかし、ALDH2 の FA の解毒に関する *in vivo* における重要性はほとんどわかっていない。そこで、我々はマウスを用いて FA 代謝の主要経路と代償経路の両方の遺伝子を欠損させた。すべてのマウス実験は、ノースキャロライナ大学動物実験施設の施設内動物管理使用委員会の審査委員会によって承認され実施された。マウスは、病原体のない、温度および光が制御された動物施設に、12 時間の明/暗サイクルで飼育され、標準的な餌と水が自由に与えられた。C57BL/6J バックグラウンドの *Aldh2 ko* マウス[4]および *Adh5 ko* マウス[5]を入手した。*Aldh2^{-/-}/Adh5^{-/-}* マウスを交配することにより、*Aldh2/Adh5 double ko (dko)* マウスの樹立を試みた。

エポキシ基と水酸基の両方持つ化合物が代謝によりアルデヒド基を持つ 2 官能基代謝体となり遺伝毒性を惹起する新たなメカニズムについて

DT40 細胞と DT40 細胞由来の一連の DNA 修復遺伝子変異細胞を使用した 96 穴プレートベースの遺伝毒性検出アッセイを実施した[6,7]。浮遊細胞 (ウェルあたり 75 μ l 中に約 1200 細胞を浮遊) を 96 穴プレートに播種し、BD のエポキシ化代謝物に曝露した。使用した被験物質を滅菌

1XPBS で段階希釈し、適切な濃度を得た。化学物質への暴露後、細胞は約 7~8 細胞周期の間分裂させた。次に、細胞生存率を XTT アッセイで測定した。プレートリーダーを使用し吸光度を測定後、GraphPad Prism 5 (La Jolla, CA, USA) を用いて 50%致死濃度 (LC₅₀) の定量を行った。さらに、野生型と DNA 修復欠損変異細胞を比較するため、相対 LC₅₀ を算出した。

B. 結果および D. 考察

FA/AA による DHP 型リン脂質付加体の形成

脂質過酸化は MDA や 4-hydroxynonenal (4-HNE) などのアルデヒドを産生し、そのアルデヒドが DNA や蛋白 (システイン、リジン、ヒスチジン) などの求核部位に共有結合することで付加体を形成する。これまでに、アルデヒドによる DNA や蛋白の修飾が生ずる生物学的影響についても研究されてきている [8]。一方、反応性が高いアルデヒドがホスファチジルエタノールアミン (PE) などのアミノリン脂質 (図 2) の求核部位に共有結合 (マイケルおよびシッフ塩基付加物を形成) する結果生ずる付加体については報告されてはいるものの、その病態生理学的影響はほとんど理解されていない。細胞膜および膜貫通タンパク質の機能における膜脂質である PE の重要な役割を考えると、その修飾が細胞内のさまざまなプロセスに影響を与えることが考えられる。アルデヒド-PE 付加物が膜の特性、膜輸送体、チャネル、受容体、および酵素の機能の変調などに影響することで細胞死ならびに免疫細胞の活性化を引き起こす可能性は容易に想像できる。さらに、PE 代謝の障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、非アルコール性肝疾患などの多くの慢性疾患や、アテローム性動脈硬化症、インスリン抵抗性、肥満などの生活習慣病に関与している。これらの疾患はこれまでわれわれが行ってきた M2FA-/M2AA-リジン付加体に起因す

ると考えられる疾患とオーバーラップすることも興味がある。

これまで α , β -不飽和アルデヒド (4-HNE など) と PE との反応によりさまざまな付加物が形成されることが報告されている。一方、脂質過酸化により生ずる主たるアルデヒドである MDA が PE ヘッドグループを修飾し、複雑な付加体を生成することが報告されている。たとえば、MDA と特定の PE とのインキュベーションにより、ジヒドロピリジン型の PE (DHP-PE : M2AA-PE) が試験管内において生成されることが明らかになっている [9]。

先行研究では、*in vitro* の実験において MDA と単一の構造の PE を反応させ、修飾された PE を HPLC を用いて分離し、DHP-PE 付加体の質量解析を実施している。しかし、細胞内には様々な種類の PE 分子 (脂肪酸の構造が異なる PE) が存在することから、DHP-PE の総量を測定するにはさらに検討が必要であった。そこで、アルデヒドによって修飾された PE の頭部構造の EA をリン酸部位から解離させた後、分離解析する方法が必要であると考えた。

まず、PE の 1 つである DPPE (図 3) を MDA の存在下で FA あるいは AA と 37°C にて反応させた。反応液はリジン、MDA、および FA あるいは AA との反応と同様に黄色となり (図 3)、DHP-リジンの励起波長に近い 365nm の波長で蛍光性の物質が検出された。このことから、DHP 型の付加体 (DHP-DPPE) が産生されている可能性が考えられた (図 3)。DHP-DPPE からアルデヒドによって修飾された EA を切り出す方法には、ホスホリパーゼ D (PL-D)、強塩基あるいは強酸による加水分解がある。切り出される可能性がある DHP-EA には FA によって作られる可能性のある M2FA-EA および AA による M2AA-EA が考えられる (図 3)。そこで、EA を MDA の存在下で FA あるいは AA とインキュベーションを行い DHP-EA が検出されるかを確認した。生理食塩水を用いて EA を MDA の存在下で FA ないしは AA を 37°C にて反応させ、その反応液中に DHP-EA が存在するか否かを HPLC-DAD

を用いて確認した。その結果、UV 吸光度スペクトラムをもとに M2FA-EA および M2AA-EA と考えられるピークが検出された (図4)。さらに、365nmの波長で蛍光性が検出されたことから、M2FA-EA および M2AA-EA がそれぞれ分離されたものと考えられた。

DHP-EA の強酸および強塩基の耐性を調べたところ、強酸にはある程度の安定性を認めたが、強塩基によって不安定な性状が確認できた。そこで、DHP-DPPE からの DHP-EA の解離反応には PL-D による酵素反応あるいは強酸による加水分解を用いることとした。次に、M2FA-DPPE および M2AA-DPPE を PL-D 処理あるいは強酸処理した反応液を HPLC による分析にかけたところ、精製された M2FA-EA および M2AA-EA のピークと同じ保持時間にピークを検出できたことから、これらの加水分解処理により DHP-EA が DHP-PE から切断可能であることが明らかになった (図4)。今後さらに検討を加え、定量的な解析ができるよう研究を続ける。

FA に対する感受性と ALDH2 機能

細胞内に存在する FA は、主に細胞質中の ADH5 ($K_m = 0.12-6.5 \mu M$) によって解毒される (図1)。その ADH5 酵素のバックアップメカニズムとして機能する代謝経路としてミトコンドリアの ALDH2 ($K_m = 170-400 \mu M$) の存在が提案されている。しかし、ALDH2 の FA の解毒に関する *in vivo* における重要性はほとんどわかっていない。そこで、我々は FA 代謝の主要経路と代償経路の両方の遺伝子を欠損させた (*Adh5/Aldh2 dko*) マウスの作製を試みた。

Adh5/Aldh2 dko マウスは、生後 21 日を過ぎて生存することはほとんどなく、非常にまれなケースとして、*Adh5/Aldh2 dko* マウスが生後 25 日まで生存した [10]。*Adh5/Aldh2 dko* マウスの体重は、*Aldh2*^{-/-}/*Adh5*^{+/+} および *Aldh2*^{+/-}/*Adh5*^{+/+} マウスの約 37% 程度にすぎなかった (図 5A および B)。この結果に基づくと、*Adh5/Aldh2 dko* 動物は、部分的な合成致死性または致死性の表現型を示していることが考えら

れる。この致命的な影響は ADH5 と ALDH2 の両方を不活性化することにより、マウスの胎児または新生児に内因性 FA が蓄積した可能性が高い。

われわれの論文が発表されてから 6 か月後に英国ケンブリッジ大学および京都大学の研究グループが共同して実施した研究の報告から、*Adh5/Aldh2 dko* マウスの諸臓器に FA 由来の DNA 付加物が単独の遺伝子欠損マウスより著しく増加していることが報告されている [11]。一方、AA 由来の DNA 付加体の増加は認められていない。

これらの研究の重要な点は、FA 解毒に関与する 2 つの主要な代謝経路の同時破壊が、マウスの胎児期および出生後早期に部分的な合成致死性をもたらすことである。東アジア人の約 50% が ALDH2 の低機能変異体であるドミナントネガティブ ALDH2*2 対立遺伝子を持っており、ALDH2*1/*2 (ヘテロ型) の ALDH2 機能は ALDH2*1/*1 (野生型) と比較して 8% 未満であると報告されている [16]。ALDH2*1/*2 の遺伝子型のヒト肝臓ミトコンドリアにおける FA の ALDH 活性は、野生型 (ALDH2*1/*1) の ALDH 活性の約 30% であると報告されている [12]。したがって、ALDH2*2 アレルを持つヒトでは、電子タバコと加熱式タバコ製品のエアロゾールに含まれる FA および AA の影響が野生型のヒトより強くでる可能性があると考えられる。(図 6)。今後、ALDH2*2 対立遺伝子を持つヒトに注意をはらった疫学調査が必要と思われる。

エポキシ基と水酸基の両方を持つ化合物である BD 代謝物の遺伝毒性の新たなメカニズムについて

BD は燃焼たばこ煙および加熱式たばこのエアロゾールなどにも含まれるヒトの既知発癌性物質である。BD は二つの炭素-炭素二重結合をもつ化合物である。ヒトでは、主として CYP2E1 などによって 1 つ炭素-炭素二重結合がエポキシ化されて (図7)、さらにミクロゾームエポキシドヒドロラーゼ (mEH) によって加水分解される。さらに、CYP2E1 などによって、もう一つの炭素-炭素二重結合が

エポキシ化されることでエポキシ基と水酸基の両方持つ EBD が生成される。われわれは、最近、この 1 官能基（エポキシ化）化合物である EBD があたかも 2 官能基様のクロスリンク型の遺伝毒性を引き起こすことを明らかにした[13]。EBD は他の BD 由来のエポキシ化代謝体と比べて最も弱い遺伝毒性を示すヒトの BD エポキシ化代謝体と考えられている。その一方で、EBD はヒトの体内で最も高濃度存在するエポキシ化代謝体でもある。EBD を DT40 ミュータント細胞を用いた遺伝子毒性アッセイ[14]にかけたところ、FA 暴露で認められた結果[7]と類似した現象が観察された。特に DNA 鎖間架橋を修復するファンconi貧血 (FANC) 関連遺伝子のミュータントの感受性が高い結果が得られた。この結果は、EBD が代謝過程において鎖間架橋をつくる代謝物ができる可能性を示唆するものである。

水酸基を持たない一官能基エポキシ化代謝物の 3,4-エポキシ-1-ブテン (EB) は FANC 欠損細胞において高感受性を示すことはない。すなわち、1 個のエポキシ基とジオールがそろった時にクロスリンク型の遺伝毒性を示す。細胞質に存在するアルコール脱水素酵素は一級および二級アルコールの酸化反応を触媒する。1,2-diol を持つ EBD と類似した構造をもつ BD 代謝物の 1-ブテン-3,4-ジオール (BDD) は細胞質 ADH が作用した場合、C-2 にカルボニル基をもつ HMVK と C-1 にカルボニル基を持つ HBAL が作られる[15]。可能性として、1,2-ジオールをもつ EBD が細胞質に存在する ADH により C-1 あるいは C-2 にカルボニル基ができることで EBD 分子のエポキシ基と合わせて 2 官能基をもち、DNA 鎖間架橋ができる可能性が考えられた。EBD に類似した構造のグリシドールはエポキシ基と水酸基の両方持つ化合物である。グリシドールは加熱式タバコや電子タバコの保湿剤が過熱されることによりエアロゾル内に産生される化合物である。このグリシドールはこれまで 1 官能基化合物と考えられてきているが、EBD と同じように ADH により水酸基がアルデヒドとなることで 2 官能基化

合物になり、鎖間架橋の形成を含めた強い遺伝毒性を引き起こす可能性がある。

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 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) リジン付加体および DNA 付加体を産生することを明らかにしてきた。今回、蛋白および DNA に加え、細胞膜成分であるアミノ基を持つリン脂質のひとつである PE についても M2FA/M2AA が付加することを明らかにした。修飾された PE は細胞膜の特性、膜輸送体、受容体、および酵素の機能の変調などに影響を及ぼす可能性があり、細胞死ならびに細胞死に付随して免疫細胞の活性化を引き起こす可能性がある。

過剰な FA を ALDH2 が解毒する可能性があることをマウスの実験により明らかにした。この結果から、不活性型 ALDH2*2 アレルを持った人が加熱式および電子タバコのエアロゾルに含まれる高濃度の FA に暴露された場合、野生型のアレルのみを持つ人に比べ FA に起因した呼吸器毒性を強く示す可能性がある。ALDH2*2 アレルを持つヒトに関する疫学調査が今後必要と思われる。

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]. 2020;33:576–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31950825>
2. 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. Available

- from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32070903>
3. Menicagli R, Marotta O, Serra R. Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health. *Int J Prev Med* [Internet]. 2020;11:53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32577183>
 4. Kitagawa K, Kawamoto T, Kunugita N, Tsukiyama T, Okamoto K, Yoshida A, et al. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 associates with oxidation of methoxyacetaldehyde; in vitro analysis with liver subcellular fraction derived from human and Aldh2 gene targeting mouse. *FEBS Lett* [Internet]. 2000 [cited 2020 Mar 12];476:306–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913633>
 5. Liu L, Yan Y, Zeng M, Zhang J, Hanes MA, Ahearn G, et al. Essential Roles of S-Nitrosothiols in Vascular Homeostasis and Endotoxic Shock. *Cell*. Cell Press; 2004;116:617–28.
 6. Hashimoto K, Sharma V, Sasanuma H, Tian X, Takata M, Takeda S, et al. Poor recognition of O6-isopropyl dG by MGMT triggers double strand break-mediated cell death and micronucleus induction in FANC-deficient cells. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget%0Awww.impactjournals.com/oncotarget/
 7. Ridpath JR, Nakamura A, Tano K, Luke AM, Sonoda E, Arakawa H, et al. Cells deficient in the FANC/BRCA pathway are hypersensitive to plasma levels of formaldehyde. *Cancer Res*. 2007;67:11117–22.
 8. Zarkovic N, Cipak A, Jaganjac M, Borovic S, Zarkovic K. Pathophysiological relevance of aldehydic protein modifications. *J Proteomics* [Internet]. 2013;92:239–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438936>
 9. Guo L, Chen Z, Amarnath V, Davies SS. Identification of novel bioactive aldehyde-modified phosphatidylethanolamines formed by lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2012;53:1226–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898174>
 10. Nakamura J, Holley DW, Kawamoto T, Bultman SJ. The failure of two major formaldehyde catabolism enzymes (ADH5 and ALDH2) leads to partial synthetic lethality in C57BL/6 mice. *Genes Environ* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 16];42:21. Available from: <https://genesenvironment.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41021-020-00160-4>
 11. Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, et al. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol Cell* [Internet]. 2020;80:996-1012.e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33147438>
 12. Wang R-S, Nakajima T, Kawamoto T, Honma T. Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2002 [cited 2020 Mar 12];30:69–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744614>
 13. Nakamura J, Carro S, Gold A, Zhang Z. An unexpected butadiene diolepoxide-mediated genotoxicity implies alternative mechanism for 1,3-butadiene carcinogenicity. *Chemosphere* [Internet]. 2021;266:129149. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33310515>
 14. Ridpath JR, Takeda S, Swenberg JA, Nakamura J. Convenient, multi-well plate-based DNA damage response analysis using DT40 mutants is applicable to a high-throughput genotoxicity assay with characterization of modes of action. *Environ Mol Mutagen*. *Environ Mol Mutagen*; 2011;52:153–60.
 15. Powley MW, Walker VE, Li Y, Upton PB, Swenberg JA. The importance of 3,4-epoxy-1,2-butanediol and hydroxymethylvinyl ketone in 3-butene-1,2-diol associated mutagenicity. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2007;166:182–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279707000336>

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (4件)

(1) Nakamura J, Holley DW, Kawamoto T, Bultman SJ. The failure of two major formaldehyde catabolism enzymes (ADH5 and ALDH2) leads to partial synthetic lethality in C57BL/6 mice. *Genes Environ.* 2020 Jun 3;42:21. PMID: 32514323.

(2) Tian S, Nakamura J, Hiller S, Simington S, Holley DW, Mota R, Willis MS, Bultman SJ, Luft JC, DeSimone JM, Jia Z, Maeda N, Yi X. New insights into immunomodulation via overexpressing lipoic acid synthase as a therapeutic potential to reduce atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2020 Oct-Nov;133-134:106777. PMID: 32750408.

(3) Nakamura J. Potential Doxorubicin-Mediated Dual-Targeting Chemotherapy in FANC/BRCA-Deficient Tumors via Modulation of Cellular Formaldehyde Concentration. *Chem Res Toxicol.* 2020 Oct 19;33(10):2659-2667. PMID: 32876438.

(4) Nakamura J, Carro S, Gold A, Zhang Z. An unexpected butadiene diolepoxide-mediated genotoxicity implies alternative mechanism for 1,3-butadiene carcinogenicity. *Chemosphere.* 2020 Nov 30;266:129149. PMID: 33310515.

2. 学会発表 (3件)

(1) Nakamura J, Carro S, Gold A, Zhang Z. Unexpected 3-Butene-1,2-Diol-Mediated Genotoxicity Implies Alternative Mechanism of 1,3-Butadiene Carcinogenesis. *Environmental Mutagenesis & Genomics Society Virtual Annual Meeting* 2020年9月

(2) 中村純, Carro S, Gold A, Zhang Z. エポキシブタンジオールの遺伝毒性の解析により明らかになったブタジエンの新たな発癌メカニズム。日本環境変異原学会、年次大会 O4-1 2020年11月

(3) 中村純 ホルムアルデヒド/アセトアルデヒドにより産生される蛍光性付加体と免疫反応。日本分子生物学会年会、フォーラム、環境因子と生体防御機構をイメージする！ 2020年12月

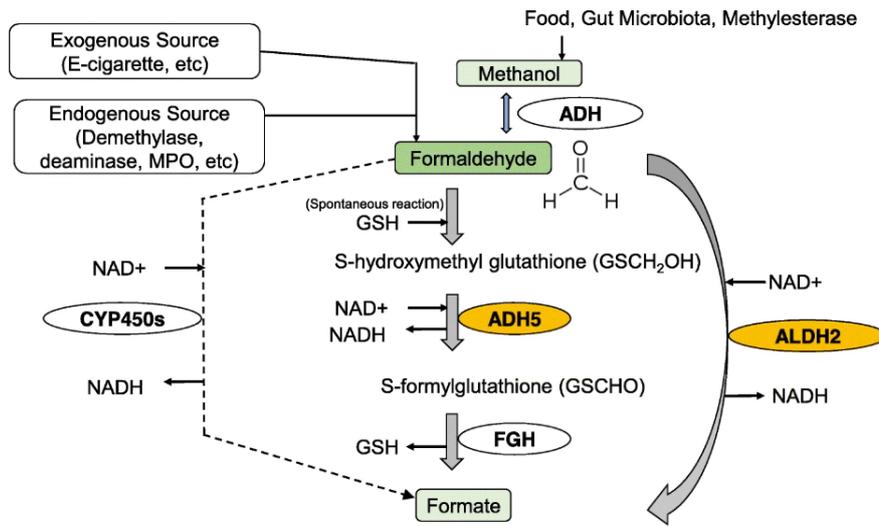
H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図1 ホルムアルデヒド代謝。



ホルムアルデヒド (FA) は主に ADH5 経路を介して無害化される。FA は非酵素的に GSH に結合し、ADH5 によって酸化され、さらに FGH によってギ酸に代謝される。ALDH2 は、ADH5 依存性解毒システムのバックアップ酵素として存在する。

図2 FA と脂質過酸化由来の MDA と生体内高分子との想定される不可逆的反応

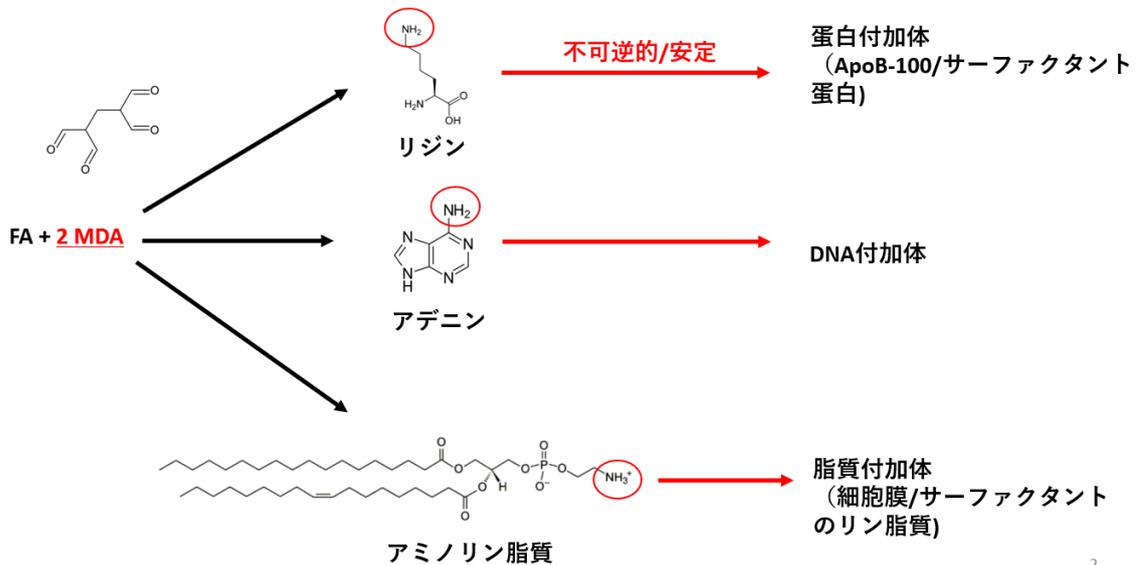


図3 アミノリン脂質に作られる DHP 型付加体

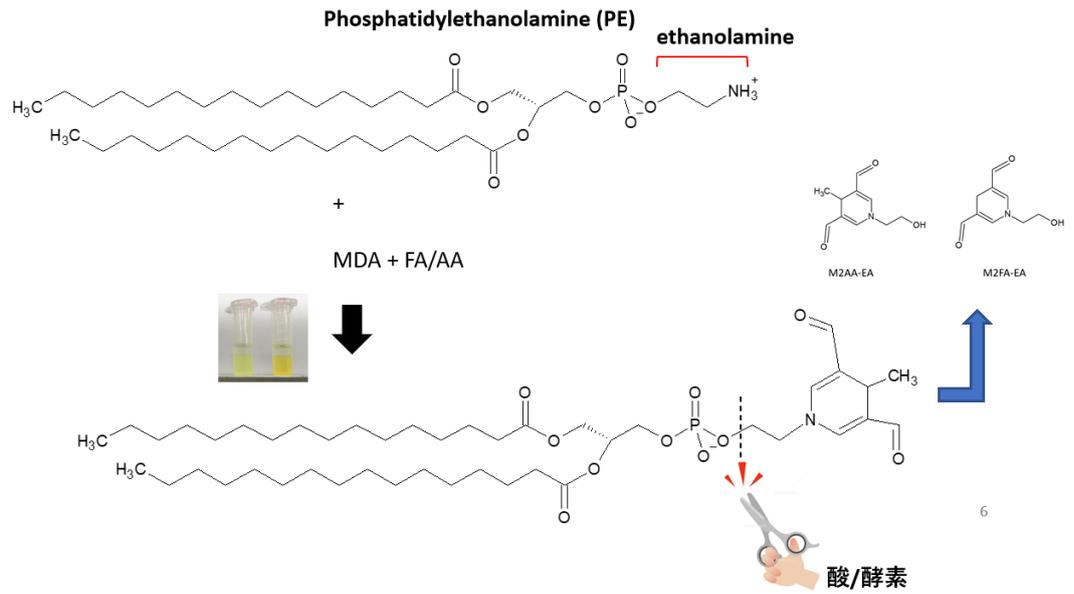


図4 精製された M2FA-EA と M2FA-DPPE から加水分解された M2FA-EA

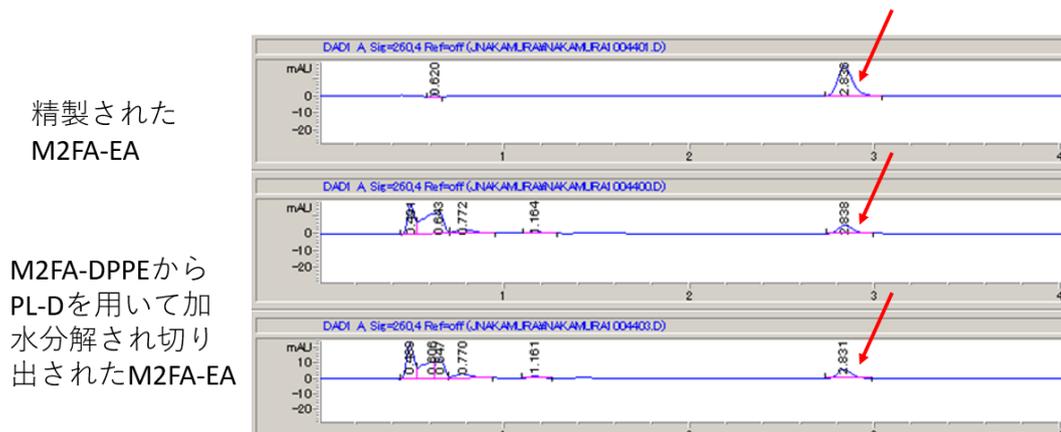
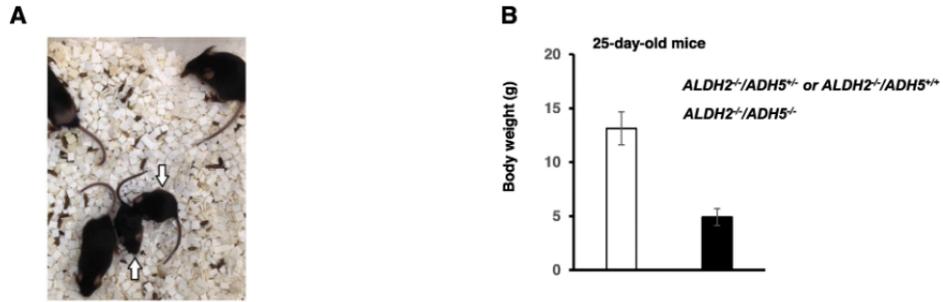
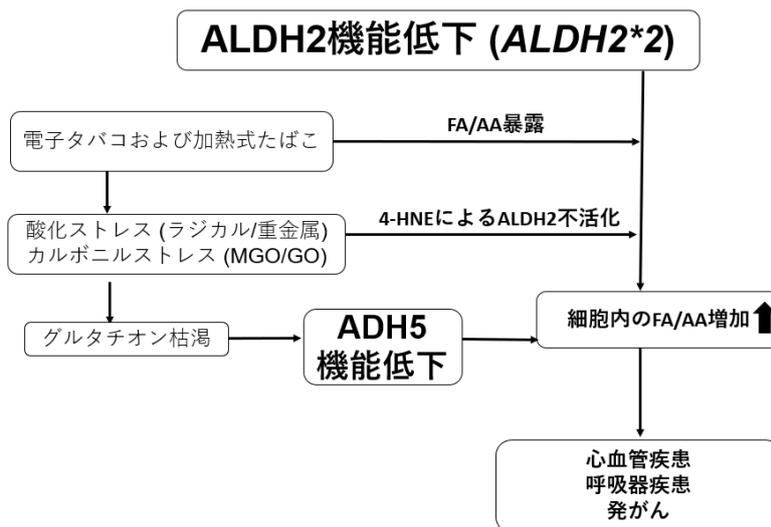


図5 Aldh2^{-/-} Adh5^{-/-}マウスの一般的な外観、体重および臓器重量。



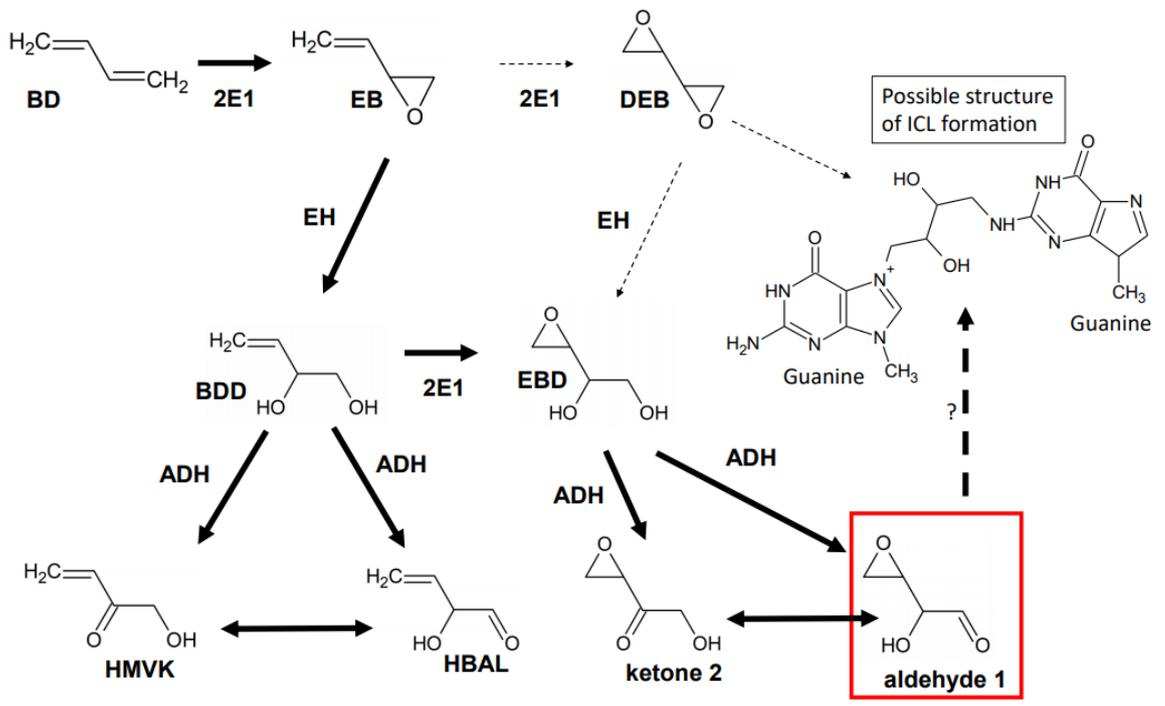
A. ケージ内の 25 日齢の *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{-/-} マウス (白い矢印) および *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{+/-} および *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{+/+} マウスの一般的な外観。**B.** *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{-/-} マウス (n = 2) および *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{+/-} および *Aldh2*^{-/-} *Adh5*^{+/+} マウス (n = 3) の体重 (平均 ± SD)。

図 6 *ALDH2**2 対立遺伝子を持つ個人の内因性ホルムアルデヒドによって引き起こされる可能性のある人間の病気の仮説的なメカニズム。



加熱式タバコのエアロゾルに含まれる化合物は *ALDH2**2 アレルを持つ日本人の *FA/AA* の解毒に大きな負荷をかける。さらに、グルタチオンの枯渇を介した *ADH5* の *FA* 解毒経路の障害を引き起こし、細胞内の *FA* 濃度を増加する可能性がある。

図 7 1,3-ブタジエン (BD) の代謝活性化経路および EBD の代謝活性化による鎖間架橋形成の仮説スキーム。



別紙4

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, 2,	576-583	2020
稲葉洋平、牛山明	加熱式たばこ製品の有害性	保健医療科	69	144-152	2020
戸次加奈江、稲葉洋平、牛山明	喫煙による室内汚染 — 三次喫煙という新たな課題	保健医療科学	69	138-143	2020
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	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	56	729-732	2020
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		tobaccocontrol-2020-055652. doi:10.1136/tobaccocontrol-2020-055652.	2020
Nakamura J, Holley DW, Kawamoto T, Bultman SJ.	The failure of two major formaldehyde catabolism enzymes (ADH5 and ALDH2) leads to partial synthetic lethality in C57BL/6 mice.	Genes Environ	42	21	2020

Tian S, Nakamura J, Hiller S, Simington S, Holley DW, Mota R, Willis MS, Bultman SJ, Luft JC, De Simone JM, Jia Z, Maeda N, Yi X.	New insights into immunomodulation via overexpressing lipoic acid synthase as a therapeutic potential to reduce atherosclerosis.	Vascul Pharmacol.	133-134	106777	2020
Nakamura J.	Potential Doxorubicin-Mediated Dual-Targeting Chemotherapy in FANC/BRCA-Deficient Tumors via Modulation of Cellular Formaldehyde Concentration.	Chem Res Toxicol.	33(10)	2659-2667	2020
Nakamura J, Carrero S, Gold A, Zhang Z.	An unexpected butadiene diolepoxide-mediated genotoxicity implies alternative mechanism for 1,3-butadiene carcinogenicity. Chemosphere.	Chemosphere	266	129149	2020

令和3年3月29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 宮寄 雅則 印



次の職員の令和2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) 生活環境研究部・上席主任研究官
(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□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3年3月29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 宮 崎 雅 則 印



次の職員の令和2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) 統括研究官・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。

令和3年3月29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 宮崎 雅則 印



次の職員の令和2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 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。

令和3年3月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 麻布大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 浅利 昌男 印



次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金における、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) 麻布大学 獣医学部 講師

(氏名・フリガナ) ^{スギタ} 杉田 ^{カストン} 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□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3年3月 29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 宮崎 雅則



次の職員の令和2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) 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□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

令和3年 3月 26日

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2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)

(※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:)

令和 3年 3月 31日

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 尾辻 豊 印

次の職員の令和2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。