

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
健康影響の研究
(21FA2001)

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲葉 洋平

令和4（2022）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研究 1
稲葉洋平

II. 分担研究報告

1. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析 1 0
稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明, 内山茂久
2. 加熱式たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析 2 0
稲葉洋平, 高橋秀人, 郡司夏美, 内山茂久
3. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類の分析 2 7
鳥羽陽
4. 加熱式タバコ, 電子タバコ等の新型タバコから発生する熱分解物質 3 2
内山茂久, 清水萌花, 齋藤みのり, 小倉裕直, 稲葉洋平
5. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の分析について 4 5
稲葉洋平, 戸次加奈江, 中田光紀, 内山茂久
6. 加熱式たばこの主流煙及びたばこ葉に含まれる水銀の研究 5 2
杉田和俊, 稲葉洋平
7. 加熱式たばこの副流煙に含まれる有害成分の分析 5 8
戸次加奈江, 稲葉洋平
8. 加熱式タバコの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性 6 2
李 時桓
9. 加熱式たばこエアロゾルが生体に及ぼす影響に関する実験的検討 6 6
牛山明, 中舘和彦, 服部研之, 澤麻理恵
- 1 0. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価 8 1
戸塚ゆ加里
- 1 1. 加熱式たばこの曝露による gpt delta マウスの病理組織学的解析 8 5
中江大, 美谷島克宏, 煙山紀子
- 1 2. 新型たばこ製品の現状と課題—FCTC COP9 の文書の取りまとめ— 8 9
稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	9 6
IV.	

令和3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研究

研究代表者

稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

健康増進法(改正)において、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、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いことから、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かっていないことも多いため更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。これまでに研究班では、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識をもとに新たな技術を開発してきており、WHO たばこ研究室ネットワークで国際標準化された分析法の開発を行ってきた(WHO TobLabNet SOP 8 and 9)。さらに、「加熱式たばこ副流煙の分析法を開発し、成分分析を一部実施」している。本研究では、これらの研究成果(分析法、実験装置)を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、①主流煙および環境たばこ煙の成分分析および評価、②動物実験を基盤として曝露マーカー、毒性試験、③副流煙の室内でのシミュレーションと実験環境下での実測などから受動喫煙による健康影響を研究、④加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての評価手法を検討、⑤本研究によって開発された健康影響の評価手法に従って、加熱式たばこなど新たなたばこ製品の評価を実施し、受動喫煙防止のための施策に活用することを目的としている。

初年度は、2020 から 21 年に販売開始された加熱式たばこ銘柄の主流煙タール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNAs)の分析とたばこ葉のニコチン、TSNAsの分析を行った。主流煙のニコチン量は、測定対象とした加熱式たばこにおいて1 mg/stick となっており、紙巻たばこニコチン量と同程度となっていた。現在、国内で販売される加熱式たばこは、ニコチン量が喫煙者にとって満足する水準まで高められた製品であることが分かってきた。加熱式たばこの使用による禁煙は困難であると考えられた。さらに、これまでに発がん性物質のo-トルイジン、4-アミノビフェニルが含まれる芳香族アミン類の一斉分析、さらには多環芳香族炭化水素キノロン類、揮発性のある水銀が検出された。これらの有害化学物質も加熱式たばこの主流煙に含まれていた。次に、電子たばこの粒径分布ごとの成分調査、長期使用による有害化学物質の発生など新たな知見が得られた。加熱式たばこ副流煙にもフラン類、ピリジン類が確認された。これらの基礎データをもとに、加熱式たばこの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性の解析に適用し、加熱式たばこ専用室でのたばこ成分の流れ、受動喫煙者の曝露評価を進めていく。

一方で、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスにIQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ(AM)内の還元型GSH濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、およびAMの泡沫化が起きることが示された。引き続き、遺伝毒性、病理組織学的解析なども曝露期間を調整して評価を再度行っていく。

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
中江 大	東京農業大学
杉田和俊	麻布大学
中舘 和彦	明治薬科大学
李 時桓	信州大学
鳥羽 陽	長崎大学
中田 光紀	国際医療福祉大学

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
齋藤みのり	千葉大学
小倉裕直	千葉大学
郡司夏美	東京薬科大学
美谷島 克宏	東京農業大学
煙山 紀子	東京農業大学
小宮 雅美	国立がん研究センター研究所
服部 研之	明治薬科大学
澤 麻理恵	明治薬科大学

A. 研究背景と目的

健康増進法（改正）において、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、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いことから、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かってないことも多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

研究代表者が所属する国立保健医療科学院は、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識を

もとに新たな技術を開発してきており、2014年にはWHO-CC指定協力研究センターに認定され、さらに、WHO-TobLabNet(たばこ研究室ネットワーク)に参画し、常に新しい技術開発に関する情報交換・国際標準化された分析法の開発を行ってきた(WHO TobLabNet SOP 8 and 9)。また、「国際標準化された分析法を使用して、日本国内で販売されている加熱式たばこ製品群の成分分析を行い、学術論文においても発表」している(JUOEH. 2017; 39: 201-07、Chem. Res. Toxicol. 2018, 31, 7, 585-593、Chem. Res. Toxicol. 2020, 33, 2, 576-583)。これまでには、「加熱式たばこ副流煙の分析法を開発し、成分分析を一部実施」している(H30-R2厚生労働行政推進調査事業費補助金)。また、AMED研究等で、加熱式たばこ喫煙者、加熱式たばこ受動喫煙者の曝露成分の分析法の開発、実態調査を行い、加熱式たばこの家族においてニコチン代謝物、たばこ特異的な発がん性物質を確認した。さらに、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置の開発を行い、その曝露量を分析し、現在は論文が公開されている。

本研究では、これらの研究成果(分析法、実験装置)を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、①主流煙および環境たばこ煙の成分分析および評価を行う。また、②動物実験を基盤として曝露マーカー、毒性試験、副流煙の室内でのシミュレーションと実験環境下での実測などから受動喫煙による健康影響を研究し、加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての評価手法を検討する。③本研究によって開発された健康影響の評価手法に従って、加熱式たばこなど新たなたばこ製品の評価を実施し、受動喫煙防止のための施策に活用する(総合評価)。また、新たなたばこ製品は、今後も新製品が継続的に開発、販売されていくことが見込まれるため、最新の市

場状況を反映した本研究の科学的知見の蓄積を生かしてたばこ対策の政策立案を行うことを目的としている。

①「成分分析」に関して、これまでの研究を継続し、WHO-TobLabNet 連携し、加熱式たばこの成分分析法の国際標準化を行う。加熱式たばこ製品の主流煙・副流煙分析は、毎年、市場から新たな製品や加熱装置等が投入されており、これらについて成分分析をすすめる。

②「受動喫煙の健康影響評価」に関しては、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性実験を行う。亜急性曝露・中期的な曝露からの呼吸器を中心としてその他の臓器への影響を評価する。副流煙・呼出煙（主流煙の30%と報告）の分析値をもとに、加熱式たばこ喫煙室での副流煙・呼出煙の対流から加熱式たばこ専用室の条件で開口部の煙の流出量と専用室で飲食する非喫煙者の曝露量シミュレーション（曝露のリスク評価）を行う。

③上記①、②より、経年的に情報を蓄積し評価するとともに、主として最終年度に加熱式たばこの健康影響評価を行う。加熱式たばこ喫煙者に関しては、確立した喫煙法をもとに、主流煙の成分分析を実施して、リスク評価を行う。実験室において、部屋の大きさ、換気状態、喫煙本数等一定の条件下において、環境たばこ煙の捕集・分析を行い、シミュレーションの妥当性を検証する。なお、加熱式たばこ互換機、紙巻たばこを加熱式たばこの様に加熱する装置についても、必要に応じて成分分析や健康影響の評価等を行っていく。

B. 今年度の研究成果

1. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

研究要旨

加熱式たばこは 2013 年に日本たばこ産業 (JT) から「Ploom」が販売され、2014 年にはフィリップモリス社から「IQOS」が販売され、それ以後も新たに加熱式たばこが販売されている。本研究では 2020 から 21 年にかけて新たに日本市場に投入された加熱式たばこ IQOS ILUMA (11 銘柄)、glo hyper+ (各 8 銘柄)、Ploom X (11 銘柄)、ARK X (6 銘柄) 及び lil HYBRID (3 銘柄) の加熱式たばこ製品の有害化学物質のタール、ニコチン、一酸化炭素とたばこ特異的ニトロソアミン類のたばこ葉と主流煙の分析を行った。

たばこ葉のニコチン量は、1.25-6.12 mg/stick であり 5 倍程度の差があった。次に、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は、72.9-355 ng/stick であった。たばこ主流煙中のニコチン量は IQOS が Ploom X の 0.34 から glo hyper+ の 2.67 mg/stick となった。今回のニコチンの分析結果を確認すると加熱式たばこ製品ごとに 1 mg/stick に近い銘柄があり、紙巻たばこと同程度の濃度を保っていた。一酸化炭素 (CO) の定量は、lil hybrid は、定量下限値以下であった。それ以外の加熱式たばこから CO はたばこ葉の加熱によっても若干は発生するものの、濃度範囲は 0.11-0.44 mg/stick であった。燃焼によって発生する成分である CO は、加熱温度から考えても発生量は低いことが分かった。4 種類の TSNA 合算量は IQOS ILUMA と Ploom X から発生する 3.22-19.6 ng/stick と glo hyper+、lil HYBRID、ARK X から発生する 50.7-125 ng/stick の 2 群に分けられた。

2020 年あたりから販売されている加熱式たばこは、Ploom TECH のような間接的にたばこ葉を加熱する製品は少なくなっており 200°C以上加熱する製品が増えてきた。Ploom についても Ploom X は 290°Cで加熱すると報告されている。日本の加熱式たばこ製品の傾向は、高温加熱帯で喫煙する

ために主流煙ニコチン量も 1 mg/stick に近くなっていることから、加熱式たばこの使用によって禁煙は難しいのではないかと考えられる。加熱式たばこ主流煙化学物質量は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。さらに測定対象物質を増やし、最終的には、加熱式たばこの発がん性物質のリスク評価を行っていく計画である。

2. 加熱式たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析

これまでに確立した紙巻たばこの主流煙芳香族アミン類の分析法を加熱式たばこに変更し、実態を調査することを目的とした。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った。我々は芳香族アミンの対象物質を増やし、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してきた。本研究では、加熱式たばこ 7 製品の 29 銘柄について分析を行ったところ、芳香族アミン類は加熱式たばこの加熱温度が高くなると若干高い濃度となった。定量された芳香族アミン類は 20 成分中 19 成分が検出された。特に *o*-トルイジンが発がん性物質であり、最も含有されている芳香族アミンであった。それ以外にも、発がん性物質 2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルと有害性が懸念されている 2,6-ジメチルアニリンも含有されていた。加熱式たばこの芳香族アミン類は紙巻たばこと比較すると 1/10 であるが、必ず喫煙者は

複数の芳香族アミン類に曝露されることから有害化学物質の複合曝露は継続されていることが確認された。

3. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類の分析

活性酸素種 (ROS) を生成し、酸化ストレスを引き起こす多環芳香族炭化水素キノン類 (PAHQ) を測定対象とし、日本国内で販売されている加熱式たばこ 6 種 (IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper+, PloomS, PloomX) の主流煙に含まれる PAHQ を定量することを目的とした。加熱式たばこの主流煙について、自動喫煙装置を用いてフィルターに捕集し、ジクロロメタンで抽出した後、PAHQ を還元・トリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。加熱式たばこ主流煙中の PAHQ を定量した結果、13~21 種類の PAHQ を検出することに成功した。検出種は主に 1~3 環の環数の少ない PAHQ であり、4 環以上の環数の PAHQ は一部を除いて検出されなかった。検出された PAHQ は加熱式たばこのどの銘柄でもほとんど共通しており、たばこ製品の加熱により生成しやすい PAHQ の存在が示唆された。たばこ煙中の PAHQ 含有量は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向が見られたことから、たばこ主流煙中 PAHQ の生成には加熱温度が深く関与していることが分かった。

4. 加熱式たばこ、電子たばこ等の新型たばこから発生する熱分解物質

加熱式たばこや電子たばこなどの新型たばこから発生する化学物質の定性・定量を行った。また、アンダーセンサンプラーを用いてこれらの主流煙を分級捕集し、粒子状成分の粒径分布を測定し人への影響を検討した。電子たばこからは E-リキ

ッド（グリセロール、プロピレングリコール）の熱分解物である有害なプロピレンオキサイド、グリシドール、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサールが生成することが明らかになった。また、これらの熱分解物質は沸点の高いグリセロールから多く発生した。発生量は電力に大きく依存しバラツキも非常に大きい。発ガン性物質の合算量で最大 42000 $\mu\text{g}/10\text{ s}$ 発生することもある。この量は、通常の紙巻たばこ（2400~3000）の10倍以上である。加熱式たばこの場合、発ガン性物質の合算量は 40~250 $\mu\text{g}/\text{stick}$ で紙巻たばこの10分の1程度であるがゼロではない。また、新型たばこから発生するエアロゾルの大半（92~95%）は 2 μm 以下の微小粒子であった。2 μm 以下の微小粒子は直接肺胞まで達するので健康影響が懸念される。電子たばこのエアロゾル発生量は電力だけではなく E-リキッドの組成によっても異なる。例えば、総粒子状物質は PG 100% の E-リキッドから 170 $\text{mg}/10\text{ s}$ （150 W）発生したが、これは GLY 100% の E-リキッドからの 50 $\text{mg}/10\text{ s}$ （150 W）の 3.4 倍である。総粒子状物質の主成分はグリセロール、プロピレングリコールであるが、これらの物質の毒性は比較的低い。2 μm 以下の微小粒子なので大量に摂取すると危険である。

5. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の分析について

本研究班では、これまでに低出力の電子たばこ製品の連続使用による調査結果から、70W の電子たばこでは、一酸化炭素（CO）が紙巻たばこよりも高値で 50 回目の喫煙時は、46.9 $\text{mg}/\text{回}$ となった。28W の電子たばこは、50 回目の喫煙時は 3.90 $\text{mg}/\text{回}$ となった。また、フェノール類に関してもヒドロキノン、レゾルシノール、3 種類のクレゾー

ルなども検出された。

しかし、これら有害化学物質が発生する条件はまだ解明されていない。そこで本年度は、電子たばこリキッド（配合、香料の種類）を変更することによって CO の発生条件を調査した。これまでの研究ではグリセロール（VG）の配合率が高いリキッドでは発生量が高いと考えられていた。そこで、香料なしのリキッドを調整し CO 分析を行ったが、検出されることはなかった。次に複数種類の PG/VG 配合比率のリキッドに香料を添加したが CO は検出されなかった。最後に、市販のリキッドを分析したところ、PG/VG が 25:75 条件で香料がスイーツ系と呼ばれている糖度がある製品において CO、フェノール類が定量された。CO 量（ $\text{mg}/\text{回}$ ）が 40W の出力の電子たばこは、2 日目から CO の発生が生じ、最高 12.5 $\text{mg}/\text{回}$ まで上昇した。90W 出力の電子たばこも 2 日目から CO の発生が生じ、最高 35.5 $\text{mg}/\text{回}$ まで上昇した。これらの結果は、我々の先行研究と同様の結果となった。次にフェノール類は、カテコールの発生量が多く、90W の電子たばこでは、130,000 $\text{ng}/\text{回}$ となった。本研究結果から、電子たばこの CO、フェノール類発生要因は、VG の配合比率が高く、スイーツ味のように糖度がある電子リキッドの使用が考えられた。これは、VG と糖度の影響で、電熱コイルが劣化したために CO などが発生したと考えている。引き続き、他の電子たばこリキッドについても重ねて調査を続ける計画である。

6. 加熱式たばこの主流煙及びたばこ葉に含まれる水銀の研究

20 代、30 代を中心に加熱式たばこの愛用者が増加し、喫煙者において 20% を超えるシェアを占めるようになった。また、様々なフレーバーを持つ新しい製品が次々と開発され、従来の喫煙習慣に

加え、香りを楽しむ要素が加わっている。販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの喫煙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、新製品を中心に、有害金属の1つであり揮発性が非常に高い水銀について加熱式たばこのたばこ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。

今年度は2社(JT及びPM)の加熱式たばこから新製品を中心に30銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀含有量を測定し、昨年度測定分と合わせて52銘柄について検討した。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3.7ng(1.1~5.8ng/cig)であった。また、主流煙中水銀含有量は全体の平均で1本あたり平均1.6ng(0.1~2.7ng/cig)であった。メーカー別ではJTでは1本当たりのたばこ葉中水銀含有量は平均3.4ng、主流煙中水銀含有量は1.3ng(低温加熱による主流煙中水銀含有量は含めず)、PMではそれぞれ1本あたり平均3.9ngと1.9ngであり、主流煙中水銀含有量で有意差($p<0.01$)が認められた。また、同じメーカー(JT)でも加熱温度(40°C)ではたばこ葉中水銀含有量は1本あたり3.5ng、主流煙中水銀含有量では1本あたり平均0.13ngとたばこ葉中水銀含有量は変わらないものの主流煙中水銀含有量では約10倍の差があることがわかった。以上の結果から、たばこ葉中水銀含有量はメーカー間で有意な差はないものの、主流煙中水銀含有量では有意な差が認められ、加熱温度が主流煙中水銀含有量に影響することがわかった。

7. 加熱式たばこの副流煙に含まれる有害成分の分析

近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、多種多様のフレーバーを使用した多くの銘柄が

販売され、主流煙中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。こうした主流煙中の成分は、加熱式たばこ本体や吸い口の先端部等から漏れ出す副流煙にも含まれ放散し、室内汚染の要因となる可能性も考えられる。そこで本研究では、これまでに確立した主流煙中のフラン類及びピリジン類に関する捕集及び分析方法を用い、副流煙中の各成分の濃度を調べることを目的とした。結果として、対象としたフラン類及びピリジン類、メンソールなどの殆どがカートリッジで比較的多く捕集され、ガス状のものが多く含まれていることが確認された。一方で、ニコチンは、フィルターで検出された他、フィッシュテールからも吸着したものが検出されていたため、主に粒子状で存在するものと推測された。また、検出された成分は、銘柄によって傾向がことなっていたことから、フレーバーに由来しているものと予想された。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発生する呼出煙や副流煙などによる室内汚染の影響や、受動喫煙による非喫煙者への曝露を引き起こす可能性も考えられた。

8. 加熱式たばこの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性

喫煙によって発生するたばこの煙は、主流煙と副流煙の両方の発がん物質として定義され、人の健康への危険性が広く認識されている。したがって、喫煙室などの屋内空間では、喫煙によって発生する汚染物質を効率的に除去するための換気設計が必要である。最近では、加熱式たばこ(紙

巻き状の非燃焼加熱式たばこ)は従来の紙巻式たばこより発生する副流煙が少ないため、加熱式たばこ専用の室内喫煙エリアも設置されている。しかし、加熱式たばこによる健康への危険性はまだ明らかになっておらず、室内環境における受動喫煙による有害性及びその健康影響については明確な検討事例が少ない。そこで本研究では、喫煙時の加熱式たばこ呼吸特性と汚染物質の発生を実測により定量的に分析し、呼吸特性を適用した解析モデルを提案することで化学種物質の挙動特性を明らかにすることを目的とした。喫煙時の加熱式たばこ呼吸特性に関する実測結果によると、喫煙時の一呼吸での空気流量は約 2,000 ml となり、非喫煙時の約 600 ml と比べ、約 3.3 倍増加した。また、非喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 40,000 ppm、喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 42,000 ppm と実測され、喫煙時と非喫煙時における呼気の CO₂ 濃度の差は小さかった。更に、数値解析により、喫煙による汚染物質発生量および空気中における挙動が再現され、CO₂ は非喫煙、喫煙時において常に発生し、室内に拡散されることが分かった。加熱式たばこの副流煙から発生する CO₂ 濃度は 1,100 ppm (紙巻式たばこは 10,000 ppm) として非常に少なく、副流煙から発生する CO₂ は室内への影響が小さい結果が得られた。

9. 加熱式たばこエアロゾルが生体に及ぼす影響に関する実験的検討

近年、国内においては新型たばこ製品「加熱式たばこ」の普及が著しい。加熱式たばこは燃焼式たばこと煙の発生原理が大きく異なり、たばこ葉が燃焼しない温度で加熱することで燃焼によって発生する有害化学物質量を低減していることがたばこ産業側の主張であるが、化学物質の複合ばく露は変わらず起こるため健康への影響が懸念

される。これまで加熱式たばこ主流煙の化学分析結果は報告されているが、生体影響に関する報告は少ない。その理由は動物等に加熱式たばこ主流煙を適切にばく露する装置がないためであり、動物実験を精度良く行うためにもその装置開発は重要である。本研究では、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスに IQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型 GSH 濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、および AM の泡沫化が起きることが示された。一方で、組織学的変化においては、短期間のばく露では明確な変化は認められず、より長期間のばく露・高用量のばく露などの条件による研究が必要であると考えられた。

10. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価

gpt delta マウスを用いて、iQOS の吸入暴露による肺を対象とした in vivo 遺伝毒性について検討した。研究代表者 (稲葉) らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を使用して、6 週齢の雄性 gpt delta マウスに 1 日あたり 1 時間 (iQOS 5 本分) x 2 回 x 5 日間の条件で吸入曝露を行なったのち、屠殺解剖を行なった。gpt 遺伝子における変異頻度を解析した結果、コントロール (非曝露群) 及び iQOS 曝露群に観察された変異頻度に差が認められなかったことから、今回の曝露濃度が低すぎ、変異原性が十分に観察されなかったのではないかと考えられた。今後、吸入曝露実験における曝露量 (iQOS の本数や曝露の回数) を検討していく必要があると考えている。

11. 加熱式たばこの曝露による gpt delta マウスの病理組織学的解析

本分担研究は、本研究の別の分担研究者である国立保健医療科学院の牛山らにより開発された主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性病理学的影響について解析した。本分担研究は、牛山らにより実施された、雄性 gpt delta マウス（入荷時8週齢）に、5日間で合計50本相当の IQOS エアロゾルを曝露した動物実験から供給を受けた材料を用い、病理組織学的解析および肺胞洗浄液（BALF）と血清中の炎症性サイトカインレベル測定を行った。その結果、胸腺・脾臓に病理組織学的な病変が認められたことから加熱式たばこの使用による免疫系組織への影響が示唆された。しかし、BALF 中および血清中の炎症系サイトカインの変動については、明確な影響が得られず、IQOS エアロゾルの影響が明らかでなかった。また、曝露群には実験装置への拘束に伴うストレスにより生じた影響と考えられる変化もあったため、次年度以降は実験条件の再検討が必要であると考えられた。

12. 新型たばこ製品の現状と課題

—FCTC COP9 の文書の取りまとめ—

FCTC COP9 において公開された FCTC 第9条及び第10条に関する文書と加熱式たばこについて記載された文書を取りまとめた。FCTC 第9条及び第10条は「たばこ製品の規制と情報開示」を求めた内容になっている。この報告書で専門家グループの提言として、「たばこ製品の規制は、製品の魅力や嗜好性を低下させることで、たばこの使用を減らすのに役立つ強力なツールである。製品規制は、包括的たばこ規制戦略、計画、プログラム

の一部となる。」記載されている。他にも提言がされている。現段階では、加熱式たばこはたばこ業界が主張するように、加熱式たばこの主流煙では発生する有害化学物質量は少ない。しかし、有害化学物質数は低減していない。さらに、紙巻たばこよりも高い含有量の化学物質の報告もされている。喫煙者についても、測定対象とした有害化学物質の代謝物、炎症成分は低減していたが、紙巻たばこよりも高い含有量の曝露による影響について調査はされていない。また、これらの新型たばこ製品の健康及び環境への影響に関する独立した（すなわち、製造者の資金提供又は製造によらない）データは初期段階にある。今後は、「たばこ規制の包括的アプローチの一環として、加熱式たばこの内容物、排出物、設計上の特徴を規制し、製品の情報開示を義務付けること。」「未成年者にアピールする香料の使用を制限し、第9条及び第10条の実施のための部分的なガイドラインの勧告を実施すること。」が望まれている。

C. 結論

初年度は、2020 から 21 年に販売開始された加熱式たばこ銘柄の主流煙タール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) の分析とたばこ葉のニコチン、TSNAs の分析を行った。さらに、これまでに発がん性物質の *o*-トルイジン、4-アミノビフェニルが含まれる芳香族アミン類の分析、さらには多環芳香族炭化水素キノロン類、揮発性のある水銀の分析も行った。これらの有害化学物質も加熱式たばこの主流煙に含まれていた。引き続き、電子たばこの粒径分布ごとの成分調査、長期使用による有害化学物質の発生など新たな知見が得られた。加熱式たばこ副流煙にもフラン類、ピリジン類が確認された。これらの基礎データをもとに、加熱式たばこの喫煙によ

る呼吸特性と化学種物質の挙動特性の解析に適用し、加熱式たばこ専用室でのたばこ成分の流れ、受度喫煙者の曝露評価を進めていく。

一方で、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスに IQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型 GSH 濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、および AM の泡沫化が起きることが示された。引き続き、遺伝毒性、病理組織学的解析なども曝露期間を調整して評価を再度行っていく。

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3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

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2013年に日本たばこ産業(JT)から「Ploom」が販売され、2014年にはフィリップモリス社から「IQOS」が販売され、それ以後も新たに加熱式たばこが販売されている。本研究では2020年から21年にかけて新たに日本市場に投入された加熱式たばこIQOS ILUMA(11銘柄)、glo hyper+(各8銘柄)、Ploom X(11銘柄)、ARK X(6銘柄)及びlil HYBRID(3銘柄)の加熱式たばこ製品の有害化学物質のタール、ニコチン、一酸化炭素とたばこ特異的ニトロソアミン類のたばこ葉と主流煙の分析を行った。

たばこ葉のニコチン量は、1.25-6.12 mg/stickであり5倍程度の差があった。次に、たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNAs)は、72.9-355 ng/stickであった。たばこ主流煙中のニコチン量はIQOSがPloom Xの0.34からglo hyper+の2.67 mg/stickとなった。今回のニコチンの分析結果を確認すると加熱式たばこ製品ごとに1 mg/stickに近い銘柄があり、紙巻たばこと同程度の濃度を保っていた。一酸化炭素(CO)の定量は、lil hybridは、定量下限値以下であった。それ以外の加熱式たばこからCOはたばこ葉の加熱によっても若干は発生するものの、濃度範囲は0.11-0.44 mg/stickであった。燃焼によって発生する成分であるCOは、加熱温度から考えても発生量は低いことが分かった。4種類のTSNA合算量はIQOS ILUMAとPloom Xから発生する3.22-19.6 ng/stickとglo hyper+、lil HYBRID、ARK Xから発生する50.7-125 ng/stickの2群に分けられた。

2020年あたりから販売されている加熱式たばこは、Ploom TECHのような間接的にたばこ葉を加熱する製品は少なくなっており200°C以上加熱する製品が増えてきた。PloomについてもPloom Xは290°Cで加熱すると報告されている。日本の加熱式たばこ製品の傾向は、高温加熱帯で喫煙するために主流煙ニコチン量も1 mg/stickに近くなっていることから、加熱式たばこの使用によって禁煙は難しいのではないかと考えられる。加熱式たばこ主流煙化学物質量は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。さらに測定対象物質を増やし、最終的には、加熱式たばこの発がん性物質のリスク評価を行っていく計画である。

A. 研究目的

我が国は、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)に批准しており、この条文に沿ったたばこ対策を進めている。これまでに第8条たばこ煙にさらされることからの保護として

2020年4月から改正健康増進法を施行し受動喫煙対策を強化している。また第14条 禁煙治療の普及についても推進している。このようにたばこ対策が進んできている分野もあるなかで、第9条、第10条たばこ製品の規制・情報開示については進んでいない。これはたばこ製品に含まれている成分が公衆衛生機関においても分析できる能力を求められるところもあり、さらにたばこ業界からデータを提供された場合に評価できる能力そして知識を備える必要がある。

現在、日本は加熱式たばこ使用率が海外と比較しても高く、販売されている加熱式たばこ製品の種類が多い。加熱式たばこは2013年に日本たばこ産業(JT)から「Ploom」が販売され、2014年にはフィリップモリス社から「IQOS」、2016年にはブリティッシュアメリカンタバコ社から「glo」が販売された。2019年にはJTが新たに「Ploom TECH+」と「Ploom S」を販売開始した。我々はこれまでに、国内で販売された加熱式たばこの成分について継続的に調査を進めてきた。

本年度の研究では、ARK X、lil HYBRID、IQOS ILUMA、glo hyper+、Ploom Xの5製品について有害化学物質の分析を行った。

B. 研究方法

1. 分析対象加熱式たばこ

IQOS ILUMA(11銘柄)、glo hyper+(各8銘柄)、Ploom X(11銘柄)、ARK X(6銘柄)及びlil HYBRID(3銘柄)とした。なお、試料は主流煙捕集前48時間から10日間、温度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60\pm 3\%$ で恒温・恒湿化を行った。この各たばこ銘柄に対応する加熱装置をブランド毎に5台ずつ購入した。各主流煙の捕集は、1台あたり1サンプルとし、5台による捕集・分析結果を平均値とした。

2. たばこ葉の化学物質の分析

ニコチン

たばこ葉のニコチン分析は、WHO TobLabNet

SOP4(1)に沿って実施した。まず恒湿化したたばこ葉に、Milli-Qと2MのNaOHを加えた。さらに、n-ヘプタデカンを0.5 mg/mLになるように溶解したn-ヘキササン溶液を加えた後に振とう抽出を60 min行った。遠心分離後(3,500 rpm、10 min)、有機層を回収しガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC/FID)へ供した。GC/FIDは、島津製作所製GC-2014を使用し、分離カラムはアジレントテクノロジー製HP-INNOWAX(0.25 mm i.d. \times 30 m、0.25 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。

たばこ特異的ニトロソアミン(TSNA)

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

2. たばこ主流煙の化学物質の分析

たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集方法は、自動喫煙装置

(LM4E、Borgwaldt KC GmbH) を用いて HCl 法を行った。HCl 法は、(一服につき 2 秒間で 55 mL 吸引、30 秒毎に一服させ、通気孔は全封鎖状態)は Health Canada Intense protocol T-115 (4、5) に準拠して行った。すべての喫煙法の IQOS 1 本あたりの吸煙は 12 回とした。たばこは、ISO 3402 (6) に従って捕集前に恒温恒湿化を行い、たばこ主流煙中の総粒子状物質(total particle matter ; TPM)は Cambridge filter pad (CFP、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

ニコチン、一酸化炭素の分析

捕集後の CFP は、2-プロパノール (20 mL) を添加し、室温で 20 min の振とう抽出を行った。2-プロパノール抽出液中中のニコチン濃度は ISO 10315 (7) に準じて、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器 (GC/FID) により分析を行った。CO は、ISO8454 (8) に準じて、非分散型赤外線分析計 (Non-dispersive infrared ; NDIR、IR200、横河電機製) を用いて分析した

TSNAs

4 成分の TSNA (*N*'-nitrosonornicotine (NNN)、4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)、*N*'-nitrosoanatabine (NAT)、*N*'-nitrosoanabasine (NAB)) は、WHO TobLabNet SOP 3 の分析を採用し (9)、CFP を振とう抽出後、得られた抽出液を固相抽出後に LC/MS/MS で分析した。

C. 結果及び考察

1. たばこ葉に含まれるニコチン・たばこ特異的ニトロソアミン類

測定対象とした 5 つの加熱式たばこのたばこ葉量は、1 スティックあたり 0.20-0.36 mg と各製

品間の差は、一定の範囲にあった (Table 1-4)。たばこ葉のニコチン量は、1.25-6.12 mg/stick であり 5 倍程度の差があった。次に、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は、72.9-355 ng/stick であった。各製品間での数値にある程度の濃度差が生まれていた。しかし、加熱式たばこの主流煙の化学物質量は、たばこ葉の濃度と装置の加熱温度、加熱法も影響することがわかっているため、主流煙の分析結果とともに考察を進める必要がある。今回、IQOS TERA からスティック中に金属片が含まれるようになった。これは IQOS ILUMA が電磁誘導加熱技術を採用してたばこ葉を加熱するために、スティックに金属板を入れている。その重量は 0.02 g であり、強度もあるため、誤飲、口で噛もうとすると口腔内に傷をつける可能性がある。この技術の採用によって IQOS はこれまでのブレードが折れるといった課題から解放される一方で、使用者及びその家族には負担が増える結果となっている。

2. 主流煙タール・ニコチン・一酸化炭素

これまでの研究において、加熱式たばこの主流煙捕集フィルターグリセロール、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。今回は主流煙中タール量とニコチン量を Table 5-8 に示した。たばこ主流煙中のタール量は Ploom X の 5.64 から ARK X の 31.9 mg/stick となっていた。この値は、紙巻たばこと変わらない。しかしながら、これまでの先行研究と同様に加熱式たばこは、加熱温度帯が紙巻たばこよりも低い温度帯を採用しているため、燃焼によって発生する化学物質成分が少なくなる。一方で、ニコチン量は IQOS が Ploom X の 0.34 から glo hyper+ の 2.67 mg/stick となった。今回のニコチンの分析結果を確認すると加熱式たばこ製品ごとに 1 mg/stick に近い銘柄があり、紙巻たばこと同程度の濃度を保っていた。次に一酸化炭素 (CO) の定量は、lil hybrid は、定量下限値以下であった。それ以外の加熱式たばこから CO はたばこ葉の加熱によっても若干は発生

するものの、濃度範囲は 0.11-0.44 mg/stick であった。燃焼によって発生する成分である CO は、加熱温度から考えても発生量は低いことが分かった。

3. たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs)

主流煙中 TSNAs 量を Table 5-8 に示した。4 種類の TSNA 合算量は IQOS ILUMA と Ploom X から発生する 3.22-19.6 ng/stick と glo hyper+、lil HYBRID、ARK X から発生する 50.7-125 ng/stick の 2 群に分けられた。TSNAs の分析値が 2 群に分けられる理由としては、複数の要因が挙げられる。たばこ葉中の TSNAs 量、硝酸イオン量、加熱温度、加熱方式など複数の要素が影響しているのではないかと考えている。しかし、加熱式たばこの TSNAs が紙巻たばこよりも低い理由として、加熱式たばこのたばこ葉 TSNAs が紙巻たばこ TSNAs よりも低減されていた点にある。WHO は、これまでに低減可能な化学物質の成分として TSNAs を指定しており、すでに低減技術も公開されている (11)。たばこ会社は、加熱式たばこが紙巻たばこよりも有害成分量が低いことを強調しているが、TSNAs 低減技術を使用した紙巻たばこ銘柄も販売されている。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, 13)。しかし、たばこ業界としてはそれでは、加熱式たばこの有効性を示すことができないため標準たばこ 3R4F という分析法の標準化をするためのたばこで比較した。このたばこは喫煙者が使用するためのたばこではない。一方で、TSNAs の低減技術が存在するにも関わらず、採用しないまま紙巻たばこでは販売していることも公衆衛生上の問題であると考えている。

D. 結論

本研究では、2020-21 年に販売された加熱式たばこ IQOS ILUMA (11 銘柄)、glo hyper+ (各 8 銘柄)、Ploom X (11 銘柄)、ARK X (6 銘柄) 及び lil HYBRID (3 銘柄) の加熱式たばこ製品の有害化学

物質の分析を行った。2020 年あたりから販売されている加熱式たばこは、Ploom TECH のような間接的にたばこ葉を加熱する製品は少なくなっており 200°C 以上加熱する製品が増えてきた。Ploom についても Ploom X は 290°C で加熱すると報告されている。日本の加熱式たばこ製品の傾向は、高温加熱帯で喫煙するために主流煙ニコチン量も 1 mg/stick に近づいていることから、加熱式たばこの使用によって禁煙は難しいのではないかと考えられる。

E 参考文献

- (1) WHO. Standard operating procedure for determination of nicotine in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 04). Geneva, World Health Organization, 2014.
- (2) Health Canada Test Method T-309. Determination of Nitrosamines in Whole Tobacco. 1999.
- (3) 杉山晃一、稲葉洋平、大久保忠利、内山茂久、高木敬彦、櫻田尚樹. 国産たばこ主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン類の異なる捕集法を用いた測定. 日本衛生学雑誌 2012;67: 423-430.
- (4) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (5) WHO. Standard operating procedure for intense smoking of cigarettes: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 01). Geneva, World Health Organization, 2012.
- (6) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (7) ISO 10315. International Organization for

- Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.
- (8) ISO 8454. Cigarettes -- Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke -- NDIR method. 2007.
- (9) WHO. Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 03). Geneva, World Health Organization, 2014.
- (10) WHO. Standard operating procedure for determination of humectants in cigarette tobacco filler: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 06). Geneva, World Health Organization, 2016.
- (11) O'Connor RJ, Hurley PJ. Existing technologies to reduce specific toxicant emissions in cigarette smoke. *Tob Control*. 2008 Sep;17 Suppl 1:i39-48. doi: 10.1136/tc.2007.023689.
- (12) Rickert WS, Joza PJ, Sharifi M, Wu J, Lauterbach JH. Reductions in the tobacco specific nitrosamine (TSNA) content of tobaccos taken from commercial Canadian cigarettes and corresponding reductions in TSNA deliveries in mainstream smoke from such cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51:306-310. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.04.009.
- (13) Czoli CD, Hammond D. Trends Over Time in Tobacco-Specific Nitrosamines (TSNAs) in Whole Tobacco and Smoke Emissions From Cigarettes Sold in Canada. *Nicotine Tob Res*. 2018;20(5):649-653. doi: 10.1093/ntr/ntx103.

F. 研究発表

- 論文発表
Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res*. 2021 Nov 5;23(12):2145-2152.
- 学会発表
1. Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Inaba Y, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. Associations between arsenic, cadmium, and selenium exposure and oxidative stress in rural residents of northern Laos. the 33rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2021) 2021.8.23-26.Web開催.
2. Azuma K, Bekki K, Inaba Y, Kim H. Questionnaire survey for health risk assessment of exposure to semi-volatile organic compounds-contaminated floor dust in housing: preliminary survey on prevalence. ISEE 2021 New York.
3. 稲葉洋平, 郡司夏美, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 2種類の前処理を組み合わせたたばこ主流煙の芳香族アミン分析 第29回環境化学討論会. 2021.6.2-3. ハイブリッド開催 同要旨集 p254-255.
4. 稲葉洋平, 松本知大, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS と互換機から発生する有害化学物質量の比較 フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021.9.10-11. オンライン開催. 同講演要旨集 p279.
5. 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)のニコチンとたばこ 特異的ニトロソアミンの分析. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021.11.21-23 ; ハイブリッド開催 (東京). 同講演抄録集. p.370

6. 清水萌花, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明, 小倉裕直. 電子タバコから発生する熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響. 2021 年室内環境学会学術大会. ハイブリッド開催(京都) 2021.12.2-3. 講演要旨集

7. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙のタール・ニコチン・一酸化炭素・たばこ特異的ニトロソアミンの分析. 2021 年室内環境学会学術大会 ; 2021.12.2-4 ; 京都. 同講演集. p.314-315

8. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 紙巻たばこ専用加熱装置から発生する主流煙の有害化学物質の分析. 第 31 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会 (静岡) 2022.2.26-27. プログ

ラム要旨集 p61.

9. 澤麻理恵, 石川智, 牛山明, 服部研之. IQOS エアロゾルばく露は肺組織及び肺胞マクロファージに酸化ストレスを発生させる. 第 92 回日本衛生学会学術総会 (兵庫) 2022.3.21-23. 同予稿集 S205.

10. 澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 中舘和彦, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルを短期間ばく露した際のマウス肺の組織学的評価. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. Web 予稿集.

11. 稲葉 洋平, 内山 茂久, 戸次 加奈江, 牛山 明. 電子たばこの連続喫煙による一酸化炭素, フェノール類の発生. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. オンライン要旨集

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 加熱式たばこ製品のたばこ葉あたりの重量及び化学物質質量 (IQOS ILUMA)

たばこ葉	IQOS ILUMA												n=5	
	TEREA													
	REGULAR	RICH REGULAR	SMOOTH REGULAR	BALANCED REGULAR	MENTHOL	BLACK MENTHOL	MINT	PURPLE MENTHOL	YELLOW MENTHOL	TROPICAL MENTHOL	BRIGHT MENTHOL			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
たばこ葉重量 (g/stick)	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.31 ± 0.00	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.00	0.29 ± 0.00	0.31 ± 0.00	0.31 ± 0.00	0.30 ± 0.00	0.30 ± 0.00	0.30 ± 0.00	0.30 ± 0.00
たばこ葉に入っている金属片重量 (g/stick)	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
Nicotine (mg/stick)	4.47 ± 0.06	4.50 ± 0.02	4.51 ± 0.07	4.10 ± 0.05	4.51 ± 0.05	4.44 ± 0.04	4.51 ± 0.10	4.53 ± 0.10	4.55 ± 0.05	4.43 ± 0.05	4.30 ± 0.10	4.30 ± 0.10	4.30 ± 0.10	4.30 ± 0.10
Menthol (mg/stick)					2.77 ± 0.03	2.86 ± 0.04	1.31 ± 0.06	2.50 ± 0.02	2.49 ± 0.04	2.57 ± 0.06	2.51 ± 0.04	2.51 ± 0.04	2.51 ± 0.04	2.51 ± 0.04
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)														
NNN	77.6 ± 1.37	127 ± 5.42	125 ± 2.37	28.9 ± 1.92	47.5 ± 0.51	44.5 ± 0.66	78.6 ± 2.21	48.9 ± 3.02	51.4 ± 3.23	44.4 ± 2.10	61.0 ± 2.53	61.0 ± 2.53	61.0 ± 2.53	61.0 ± 2.53
NAT	90.5 ± 1.72	90.0 ± 1.97	111 ± 1.97	46.2 ± 0.55	65.4 ± 2.40	67.9 ± 2.55	74.2 ± 2.18	59.8 ± 1.89	62.4 ± 3.54	61.9 ± 2.49	66.4 ± 1.91	66.4 ± 1.91	66.4 ± 1.91	66.4 ± 1.91
NAB	4.40 ± 0.28	6.86 ± 0.27	6.36 ± 0.76	1.57 ± 0.19	2.88 ± 0.10	3.45 ± 0.42	4.97 ± 0.61	3.85 ± 0.84	4.11 ± 0.30	4.03 ± 0.81	3.70 ± 0.40	3.70 ± 0.40	3.70 ± 0.40	3.70 ± 0.40
NNK	65.9 ± 1.05	64.2 ± 0.90	113 ± 0.70	61.3 ± 1.44	59.4 ± 1.66	57.8 ± 1.76	77.0 ± 1.59	64.6 ± 0.76	63.5 ± 0.73	58.0 ± 2.94	62.6 ± 0.84	62.6 ± 0.84	62.6 ± 0.84	62.6 ± 0.84
Total TSNA	238 ± 3.43	288 ± 7.52	365 ± 4.13	138 ± 3.75	175 ± 3.06	174 ± 3.13	235 ± 3.35	177 ± 4.57	181 ± 4.06	168 ± 6.42	194 ± 4.85	194 ± 4.85	194 ± 4.85	194 ± 4.85

Table 2 加熱式たばこ製品のたばこ葉あたりの重量及び化学物質質量 (glo hyper+)

たばこ葉	KENT												n60												n=5				
	glo hyper (glo hyper と glo HYPER + は同じたばこを使用)																												
	TRUE TOBACCO	TRUE MENTHOL	TRUE BERRY BOOST	TERRACOTTA TOBACCO	FRESCO MENTHOL	FRESCO MENTHOL	FREEZE MENTHOL	BRIGHT BERRY	TROPICAL SWIRL																				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
たばこ葉重量 (g/stick)	0.36 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01	0.36 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01		
Nicotine (mg/stick)	3.93 ± 0.05	2.42 ± 0.05	2.58 ± 0.05	4.75 ± 0.10	4.36 ± 0.08	4.36 ± 0.08	6.12 ± 0.20	5.67 ± 0.06	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	5.80 ± 0.13	
Menthol (mg/stick)		3.55 ± 0.27	3.78 ± 0.11		3.91 ± 0.02	3.91 ± 0.02	6.56 ± 0.10	4.74 ± 0.07	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	4.31 ± 0.05	
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)																													
NNN	54.6 ± 3.38	71.2 ± 3.55	69.0 ± 2.91	40.0 ± 2.08	47.3 ± 2.45	47.3 ± 2.45	48.3 ± 5.03	45.4 ± 3.51	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	44.2 ± 6.31	
NAT	77.8 ± 3.35	97.2 ± 3.81	102 ± 3.63	65.3 ± 3.51	77.6 ± 1.91	77.6 ± 1.91	74.9 ± 4.12	68.5 ± 2.09	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77	74.7 ± 3.77
NAB	4.54 ± 0.20	4.23 ± 0.61	4.72 ± 0.19	4.19 ± 0.69	4.31 ± 0.71	4.31 ± 0.71	4.66 ± 0.18	3.93 ± 0.60	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15	3.60 ± 0.15
NNK	29.6 ± 0.86	27.7 ± 0.29	29.5 ± 1.05	24.5 ± 1.58	21.9 ± 1.52	21.9 ± 1.52	23.3 ± 1.26	21.2 ± 1.81	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11	22.3 ± 1.11
Total TSNA	167 ± 3.23	200 ± 3.94	205 ± 5.11	134 ± 6.31	151 ± 2.85	151 ± 2.85	151 ± 6.44	139 ± 4.68	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81	145 ± 7.81

Table 3 加熱式たばこ製品のたばこ葉あたりの重量及び化学物質質量 (Ploom X)

たばこ葉	MEVIUS										Ploom X										CAMEL									
	RICH		SMOOTH		MENTHOL COLD		MENTHOL FRESH		RICH		SMOOTH		MENTHOL COLD		MENTHOL BLACK		MINT		MENTHOL RED		YELLOW		MENTHOL PURPLE		MUSCAT GREEN					
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
たばこ葉重量 (g/stick)	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.01				
Nicotine (mg/stick)	3.90 ± 0.10	3.30 ± 0.08	4.59 ± 0.09	3.04 ± 0.04	3.04 ± 0.04	8.83 ± 0.48	4.61 ± 0.10	4.08 ± 0.12	3.07 ± 0.03	3.07 ± 0.03	4.79 ± 0.07	4.50 ± 0.06	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05	3.07 ± 0.05			
Menthol (mg/stick)	37.3 ± 0.47	22.0 ± 0.63	49.3 ± 0.42	47.1 ± 0.70	198 ± 3.73	198 ± 3.73	47.3 ± 0.98	30.3 ± 0.54	47.4 ± 0.46	45.3 ± 0.69	50.3 ± 0.75	51.0 ± 0.41	52.0 ± 0.57	45.4 ± 0.09	48.0 ± 0.88	46.8 ± 0.78	48.2 ± 0.42	45.5 ± 0.77	48.0 ± 0.88	46.8 ± 0.78	48.2 ± 0.42	45.5 ± 0.77	48.0 ± 0.88	46.8 ± 0.78	48.2 ± 0.42	45.5 ± 0.77				
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)	137 ± 1.56	72.9 ± 5.03	150 ± 3.77	198 ± 3.73	189 ± 4.69	123 ± 2.62	156 ± 1.40	189 ± 2.81	145 ± 1.00	150 ± 1.23	151 ± 1.26	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31	143 ± 1.31			

Table 4 加熱式たばこ製品のたばこ葉あたりの重量及び化学物質質量 (iii HYBRID、ARKX)

たばこ葉	iii HYBRID 2.0										ARKX									
	REGULAR		MIX		ICE		AMERICAN BLUE		BRIGHT ORENGE		FOREST GREEN		SUNSET AMBER		RUBY RED		CREAM YELLOW			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
たばこ葉重量 (g/stick)	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20		
Nicotine (mg/stick)	5.11 ± 0.01	5.72 ± 0.03	5.72 ± 0.03	5.57 ± 0.03	5.57 ± 0.03	2.11 ± 0.01	1.56 ± 0.02	1.43 ± 0.03	1.38 ± 0.03	1.42 ± 0.02	1.36 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.03		
Menthol (mg/stick)	48.6 ± 1.66	22.4 ± 0.21	4.11 ± 0.86	4.11 ± 0.21	23.0 ± 1.57	146 ± 4.17	73.5 ± 0.44	75.7 ± 0.58	77.9 ± 0.59	76.6 ± 1.34	76.5 ± 0.17	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67	75.5 ± 0.67		
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)	339 ± 8.14	137 ± 7.30	137 ± 7.30	146 ± 4.17	188 ± 1.29	195 ± 1.39	202 ± 1.56	194 ± 4.64	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53	191 ± 1.53		

Table 5 加熱式たばこの主流エアロゾルに含まれる化学物質質量 (IQOS ILUMA)

Puff number	IQOS ILUMA																							
	TEREA																							
	REGULAR		RICH REGULAR		SMOOTH REGULAR		BALANCED REGULAR		MENTHOL		BLUICK MENTHOL		MINT		PURPLE MENTHOL		YELLOW MENTHOL		TROPICAL MENTHOL		BRIGHT MENTHOL			
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
12	38.7 ± 2.98	40.3 ± 2.31	40.3 ± 2.31	39.7 ± 4.33	34.5 ± 1.74	38.4 ± 3.52	38.1 ± 3.03	37.0 ± 4.47	43.7 ± 3.05	41.7 ± 4.36	37.8 ± 3.15	41.9 ± 2.24												
12	0.88 ± 0.06	0.89 ± 0.07	0.79 ± 0.02	0.65 ± 0.05	0.79 ± 0.04	0.79 ± 0.04	0.70 ± 0.05	0.85 ± 0.02	0.80 ± 0.03	0.76 ± 0.04	0.68 ± 0.05	0.74 ± 0.03												
12	27.6 ± 2.07	27.8 ± 2.30	29.7 ± 3.32	24.4 ± 1.04	24.9 ± 3.11	25.2 ± 2.55	25.5 ± 3.82	30.4 ± 3.88	29.8 ± 5.52	25.9 ± 3.61	28.9 ± 3.17													
12	10.2 ± 1.23	11.7 ± 1.27	9.2 ± 1.69	9.4 ± 0.88	13.7 ± 1.11	12.2 ± 0.60	10.6 ± 0.84	12.5 ± 1.35	11.1 ± 1.82	11.1 ± 0.73	11.3 ± 1.00													
12	0.43 ± 0.01	0.41 ± 0.04	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.41 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.44 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.38 ± 0.02	0.39 ± 0.04	0.41 ± 0.04													
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)																								
12	3.27 ± 0.22	5.16 ± 0.86	4.19 ± 0.43	1.34 ± 0.10	2.30 ± 0.24	2.11 ± 0.25	4.04 ± 2.20	2.36 ± 0.44	2.13 ± 0.17	1.92 ± 0.39	2.63 ± 0.07													
12	4.42 ± 0.32	5.15 ± 0.78	4.54 ± 0.46	2.93 ± 0.17	4.82 ± 0.51	4.16 ± 0.26	5.15 ± 1.01	4.34 ± 0.74	4.32 ± 0.37	3.90 ± 0.48	4.65 ± 0.23													
12	0.83 ± 0.05	0.92 ± 0.13	0.79 ± 0.09	0.51 ± 0.03	0.77 ± 0.07	0.60 ± 0.07	0.82 ± 0.21	0.69 ± 0.13	0.65 ± 0.08	0.59 ± 0.09	0.68 ± 0.03													
12	4.27 ± 0.22	5.19 ± 0.82	4.37 ± 0.54	2.08 ± 0.10	4.15 ± 0.48	3.66 ± 0.37	5.55 ± 1.24	4.41 ± 0.70	3.97 ± 0.34	3.36 ± 0.36	4.10 ± 0.15													
Total TSNA																								
12	12.8 ± 0.77	16.4 ± 2.56	13.9 ± 1.47	6.87 ± 0.26	11.8 ± 1.25	10.5 ± 0.94	15.6 ± 4.80	11.8 ± 1.97	11.1 ± 0.92	9.76 ± 1.29	12.1 ± 0.41													

Table 6 加熱式たばこの主流エアロゾルに含まれる化学物質質量 (glo hyper+)

Puff number	glo HYPER +																							
	KENT												neo											
	TRUE TOBACCO		TRUE MENTHOL		TRUE BERRY BOOST		Terracotta Tobacco		Fresco Menthol		Fresco Menthol		Fresco Menthol		Fresco Menthol		Brilliant Berry		Tropical Swirl					
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
12	55.3 ± 2.24	56.5 ± 2.09	53.2 ± 2.15	66.9 ± 1.78	66.9 ± 1.78	54.9 ± 1.90	61.5 ± 2.93	55.5 ± 1.96	53.3 ± 1.36															
12	2.04 ± 0.16	1.32 ± 0.13	1.30 ± 0.06	2.44 ± 0.18	2.44 ± 0.18	2.10 ± 0.29	2.14 ± 0.24	2.44 ± 0.47	2.67 ± 0.06															
12	35.3 ± 3.95	37.3 ± 3.15	35.4 ± 3.38	44.7 ± 1.64	44.7 ± 1.64	37.6 ± 4.42	35.2 ± 3.39	33.7 ± 3.00	32.5 ± 1.71															
12	17.9 ± 2.69	17.9 ± 2.32	16.6 ± 3.64	19.8 ± 1.81	19.8 ± 1.81	15.2 ± 3.51	24.2 ± 0.55	19.4 ± 2.11	18.1 ± 1.53															
12	0.24 ± 0.01	0.27 ± 0.02	0.24 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.25 ± 0.02															
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)																								
12	12.1 ± 1.41	19.4 ± 2.73	15.3 ± 2.90	30.3 ± 8.1	30.3 ± 8.1	22.0 ± 5.19	11.9 ± 3.18	34.7 ± 8.93	25.9 ± 8.96															
12	27.7 ± 3.83	35.4 ± 4.23	36.0 ± 5.43	58.8 ± 14.6	58.8 ± 14.6	43.1 ± 8.56	29.8 ± 6.06	70.6 ± 20.09	51.3 ± 15.41															
12	4.10 ± 0.48	4.86 ± 0.43	4.28 ± 0.69	8.80 ± 1.84	8.80 ± 1.84	6.12 ± 1.17	3.81 ± 0.75	8.71 ± 2.18	6.56 ± 1.87															
12	8.7 ± 0.91	16.8 ± 1.75	7.49 ± 1.46	17.3 ± 3.40	17.3 ± 3.40	12.5 ± 2.03	5.11 ± 1.84	8.94 ± 1.90	7.39 ± 2.87															
Total of TSNA																								
12	52.7 ± 6.3	76.5 ± 8.0	63.1 ± 9.7	115 ± 27.6	115 ± 27.6	83.7 ± 16.8	50.7 ± 11.6	123 ± 32.6	91.2 ± 28.8															

Table 7 加熱式たばこの主流エアロゾルに含まれる化学物質質量 (Ploom X)

Puff number	MEVIUS												CAMEL											
	RICH		SMOOTH		MENTHOL.COLD.		MENTHOL.FRESH.		SMOOTH		MENTHOL.COLD.		MENTHOL.BLACK		MENTHOL.RED.		MENTHOL.PURPLE		MUSCAT.GREEN.					
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD				
TPM (mg/stick)	30.6 ± 2.60	29.2 ± 1.98	31.1 ± 1.91	34.1 ± 2.81	32.7 ± 2.92	33.0 ± 2.47	37.3 ± 2.26	31.6 ± 2.57	29.5 ± 1.37	33.7 ± 4.94	30.4 ± 2.20	35.1 ± 2.25												
Nicotine (mg/stick)	1.02 ± 0.11	0.34 ± 0.05	1.14 ± 0.11	0.90 ± 0.10	1.06 ± 0.16	0.53 ± 0.15	0.95 ± 0.06	1.13 ± 0.11	0.96 ± 0.05	1.00 ± 0.12	0.93 ± 0.05	0.87 ± 0.13												
Water (mg/stick)	20.7 ± 2.19	23.1 ± 1.58	23.4 ± 1.75	23.4 ± 2.95	23.9 ± 2.59	24.0 ± 1.82	23.7 ± 1.89	21.4 ± 3.22	17.1 ± 1.67	24.3 ± 3.17	20.1 ± 2.85	23.5 ± 3.24												
Tar (mg/stick)	8.85 ± 1.70	5.84 ± 0.70	9.31 ± 1.83	9.80 ± 1.29	7.73 ± 1.36	8.26 ± 2.13	12.7 ± 1.26	9.06 ± 1.77	11.2 ± 1.39	8.46 ± 2.28	9.29 ± 1.16	10.7 ± 1.40												
Menthol (mg/stick)	0.14 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.294 ± 0.10	2.29 ± 0.14	0.14 ± 0.02	0.20 ± 0.02	3.69 ± 0.10	2.73 ± 0.19	1.81 ± 0.06	2.38 ± 0.08	1.91 ± 0.11	2.02 ± 0.10												
Carbon monoxide (mg/stick)	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.00	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.01												
Propylene Glycol (mg/stick)	0.52 ± 0.04	0.25 ± 0.03	1.19 ± 0.09	0.70 ± 0.09	1.22 ± 0.11	0.24 ± 0.06	1.35 ± 0.06	1.07 ± 0.04	0.66 ± 0.05	0.26 ± 0.03	0.16 ± 0.01	1.56 ± 0.12												
Glycerol (mg/stick)	1.91 ± 0.85	1.10 ± 0.15	1.65 ± 0.16	0.83 ± 0.15	1.57 ± 0.15	1.38 ± 0.60	2.18 ± 0.69	1.48 ± 0.68	1.63 ± 0.17	1.74 ± 0.14	1.72 ± 0.12	1.90 ± 0.48												
Tobacco specific nitrosamine (TSNA) (ng/stick)																								
NNN	3.32 ± 0.88	0.64 ± 0.26	5.61 ± 0.48	2.45 ± 0.18	6.94 ± 3.49	0.99 ± 0.17	4.53 ± 3.15	5.38 ± 0.67	2.37 ± 0.14	2.89 ± 0.38	2.89 ± 0.52	4.07 ± 1.97												
NAT	5.32 ± 1.54	1.47 ± 0.50	7.78 ± 0.86	4.26 ± 0.40	9.88 ± 4.83	1.84 ± 0.18	6.58 ± 3.88	8.06 ± 1.00	4.08 ± 0.25	4.83 ± 0.66	4.54 ± 0.71	7.14 ± 3.43												
NAB	0.80 ± 0.24	0.09 ± 0.10	1.27 ± 0.14	0.58 ± 0.08	1.61 ± 0.86	0.14 ± 0.03	1.07 ± 0.64	1.36 ± 0.20	0.61 ± 0.02	0.80 ± 0.10	0.72 ± 0.12	1.13 ± 0.53												
NNK	3.83 ± 1.32	1.02 ± 0.37	4.23 ± 0.54	3.44 ± 0.34	6.16 ± 2.95	1.12 ± 0.09	6.17 ± 3.85	4.82 ± 0.67	3.55 ± 0.40	4.27 ± 0.53	4.01 ± 0.69	5.83 ± 2.60												
Total TSNA	13.3 ± 3.67	3.22 ± 1.22	16.9 ± 1.94	10.7 ± 0.86	24.4 ± 12.1	4.10 ± 0.43	18.4 ± 11.4	19.6 ± 2.47	10.6 ± 0.77	12.6 ± 1.65	12.0 ± 2.03	18.2 ± 8.52												

Table 8 加熱式たばこの主流エアロゾルに含まれる化学物質質量 (iii HYBRID、ARKX)

Puff number	iii HYBRID 2.0												ARKX											
	REGULAR		MIX		ICE		AMERICAN BLUE		BRIGHT ORENGE		FOREST GREEN		SUNSET AMBER		RUBY RED		CREAM YELLOW							
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD						
TPM (mg/stick)	46.9 ± 3.41	40.5 ± 1.74	42.9 ± 1.15	46.2 ± 2.31	50.7 ± 4.60	51.6 ± 6.09	44.7 ± 1.94	48.7 ± 2.48	45.6 ± 1.84															
Nicotine (mg/stick)	0.69 ± 0.10	0.85 ± 0.08	0.90 ± 0.05	0.72 ± 0.02	0.78 ± 0.07	0.86 ± 0.08	0.77 ± 0.04	0.67 ± 0.07	0.83 ± 0.02															
Water (mg/stick)	39.9 ± 2.31	28.2 ± 0.84	29.1 ± 0.50	18.7 ± 1.78	18.1 ± 0.79	19.7 ± 2.41	16.5 ± 1.10	17.4 ± 0.80	18.4 ± 1.79															
Tar (mg/stick)	6.31 ± 1.44	11.5 ± 2.18	12.7 ± 1.34	26.8 ± 0.91	31.9 ± 3.91	31.1 ± 3.66	27.5 ± 1.23	30.6 ± 1.98	26.4 ± 1.43															
Menthol (mg/stick)	0.00 ± 0.00	1.34 ± 0.06	2.02 ± 0.06	0.11 ± 0.00	0.40 ± 0.03	1.96 ± 0.06	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01															
Carbon monoxide (mg/stick)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.11 ± 0.00	0.40 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01															
Tobacco Specific nitrosamine (TSNA)(ng/stick)																								
NNN	25.0 ± 3.40	24.9 ± 2.07	21.2 ± 2.07	24.2 ± 2.05	26.6 ± 2.34	27.0 ± 1.75	25.0 ± 0.64	25.8 ± 1.80	23.2 ± 0.99															
NAT	61.4 ± 8.27	58.3 ± 2.43	55.7 ± 3.74	36.4 ± 3.02	39.7 ± 1.78	39.6 ± 1.93	38.8 ± 1.89	38.1 ± 2.93	35.1 ± 1.62															
NAB	6.59 ± 0.87	6.85 ± 0.41	6.46 ± 0.58	7.24 ± 0.69	7.87 ± 0.65	8.10 ± 0.46	7.29 ± 0.35	7.72 ± 0.79	6.93 ± 0.47															
NNK	3.76 ± 0.55	3.22 ± 0.28	2.74 ± 0.34	46.6 ± 1.70	50.4 ± 3.85	50.8 ± 1.41	50.8 ± 2.94	47.9 ± 4.33	45.4 ± 0.97															
Total of TSNA	96.8 ± 13.0	93.3 ± 4.97	86.1 ± 6.41	114 ± 6.71	124 ± 8.10	125 ± 4.53	122 ± 5.27	119 ± 9.06	111 ± 3.66															

令和3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芳香族アミン類の分析

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 高橋 秀人 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

これまでに確立した紙巻たばこの主流煙芳香族アミン類の分析法を加熱式たばこに変更し、実態を調査することを目的とした。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った。我々は芳香族アミンの対象物質を増やし、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してきた。本研究では、加熱式たばこ7製品の29銘柄について分析を行ったところ、芳香族アミン類は加熱式たばこの加熱温度が高くなると若干高い濃度となった。定量された芳香族アミン類は20成分中19成分が検出された。特に*o*-トルイジンが発がん性物質であり、最も含有されている芳香族アミンであった。それ以外にも、発がん性物質2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルと有害性が懸念されている2,6-ジメチルアニリンも含有されていた。加熱式たばこの芳香族アミン類は紙巻たばこと比較すると1/10であるが、必ず喫煙者は複数の芳香族アミン類に曝露されることから有害化学物質の複合曝露は継続されていることが確認された。

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。これまでに本研究班では、芳香族アミン類の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、国産紙巻たばこ銘柄に適用した。そこで本研究では、加熱式たばこの主流煙の芳香族アミン類について分析を行った。

B. 研究方法

1. 使用たばこ銘柄

たばこ試料

加熱式たばこ 7 製品 (IQOS3、glo pro、glo hyper、Ploom S、Ploom S2.0、PULZE、NOS (IQOS 互換機)) を使用し、製品ごとに 3-4 銘柄について分析を行った。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は、自動喫煙装置 (LX20, 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 (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, ϕ 44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。HCl 法は 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。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-アミノピフェニル) 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. 加熱式たばこ主流煙の芳香族アミンの分析法

これまでに確立したたばこ主流煙の芳香族アミン類分析法を加熱式たばこ用に変更を行った。主流煙の捕集本数は、3 から 5 本へ変更した。次に、CFP の抽出は小スケールで行うために、試験管に入れ振とうした。これだけの変更によって加熱式たばこの主流煙の芳香族アミン類の分析が可能となった。

2. 加熱式たばこ銘柄への適用

加熱式たばこ 6 製品 29 銘柄の芳香族アミン類分析結果を示す (Table1-3)。紙巻たばこ銘柄の主流煙に最も多く含まれていたアニリンは、加熱式たばこ主流煙では検出されなかった。しかし、紙巻たばこと同様に加熱式たばこにおいても発がん性物質の *o*-トルイジンが最も多く含まれていた。アメリカ食品医薬品局 (FDA) が 2012 年 3 月に 93 の HPHC の予備リストを公開した。この HPHC リストは、たばこ使用の 5 つの最も深刻な健康影響 (癌、心血管疾患、呼吸器疾患、生殖障害、および依存症) に関連する化学物質に焦点を当てている。HPHC は、喫煙者または非喫煙者に害を及ぼす、または害を及ぼす可能性のあるたばこ製品またはたばこの煙に含まれる化学物質または化

合物となっている。その中には *o*-トルイジン以外にも 1-ナフチルアミン、2,6-ジメチルアニリン、*o*-アニシジンなど含まれている。これらの芳香族アミン類も本研究で分析を行った加熱式たばこ銘柄にも含まれていた。

加熱式たばこの芳香族アミン類の分析結果を紙巻たばこの分析結果と比較すると 1/10 以下に低減されていた。たばこ葉加熱温度が 350°C 程度になっている加熱式たばこは、500-900°C に達する紙巻たばこより発生が抑えられていた。しかしながら、今回分析対象とした加熱式たばこ銘柄から、アニリン以外の芳香族アミン類が定量されたことから、加熱式たばこを使用しても有害化学物質の曝露は継続されることも確認された。

加熱式たばこの製品別に比較すると *o*-トルイジンは、IQOS が 1.10-1.50、glo2 製品が 1.32-2.79、Ploom2 製品が 0.16-1.69 そして IQOS 互換機の NO S が 1.33-16.8 ng/stick となった。基本的に加熱温度が高い製品が芳香族アミン量も高い傾向にあった。しかし、glo 製品は、IQOS よりも加熱温度が低い芳香族アミン類は高い傾向にあった。これは、glo のたばこ葉を外側から加熱する製品の影響があるかもしれないと考えている。

D. 結論

本研究は、これまでに確立した紙巻たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法を加熱式たばこ分析用に変更し定量を行った。その結果、加熱式たばこ 7 製品 29 銘柄においてアニリン以外の 19 成分が定量された。しかし、紙巻たばこ主流煙芳香族アミン類成分と比較すると 1/10 以下になっていた。一方で、加熱式たばこであっても芳香族アミン類が 19 成分曝露されていることが確認された。

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

Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2145-2152.

2. 学会発表

1. Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Inaba Y, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. Associations between arsenic, cadmium, and selenium exposure and oxidative stress in rural residents of northern Laos. the 33rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2021) 2021.8.23-26. Web 開催.

2. Azuma K, Bekki K, Inaba Y, Kim H. Questionnaire survey for health risk assessment of exposure to semi-volatile organic compounds-contaminated floor dust in housing: preliminary survey on prevalence. ISEE 2021 New York.

3. 稲葉洋平, 郡司夏美, 内山茂久, 戸次加奈江,

牛山明. 2 種類の前処理を組み合わせたたばこ主流煙の芳香族アミン分析 第 29 回環境化学討論会. 2021.6.2-3. ハイブリッド開催 同要旨集 p254-255.

4. 稲葉洋平, 松本知大, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS と互換機から発生する有害化学物質の比較 フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021.9.10-11. オンライン開催. 同講演要旨集 p279.

5. 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)のニコチンとたばこ 特異的ニトロソアミンの分析. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021.11.21-23 ; ハイブリッド開催 (東京). 同講演抄録集. p.370

6. 清水萌花, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明, 小倉裕直. 電子タバコから発生する熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響. 2021 年室内環境学会学術大会. ハイブリッド開催(京都) 2021.12.2-3. 講演要旨集

7. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙のタール・ニコチン・一酸化炭素・たばこ特異的ニトロソアミンの分析. 2021 年室内環境学会学術大会 ; 2021.12.2-4 ; 京都. 同講演集. p.314-315

8. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 紙巻たばこ専用加熱装置から発生する主流煙の有害化学物質の分析. 第 31 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会 (静岡) 2022.2.26-27. プログラム要旨集 p61.

9. 澤麻理恵, 石川智, 牛山明, 服部研之. IQOS エアロゾルばく露は肺組織及び肺泡マクロファージに酸化ストレスを発生させる. 第 92 回日本衛生学会学術総会 (兵庫) 2022.3.21-23. 同予稿集 S205.

10. 澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 中舘和彦, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルを短期間ばく露した際のマウス肺の組織学的評価. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. Web 予稿集.

11. 稲葉 洋平, 内山 茂久, 戸次 加奈江, 牛山 明. 電子たばこの連続喫煙による一酸化炭素, フェノール類の発生. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. オンライン要旨集

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 加熱式たばこ銘柄の主流煙の芳香族アミン類 (IQOS, glo pro, glo hyper)

HCl Method	AMOUNTS (ng/stick)																							
	IQOS3						glo pro						glo hyper											
	REGULAR		MINT		DEEP BRONZE		HEETS		FRESH EMERALD		Bright tobacco		intensely fresh		drink fresh		DARK		meo		meo		meo	
MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	
aniline	0.114 ± 0.011	0.091 ± 0.016	0.071 ± 0.013	0.081 ± 0.010	0.085 ± 0.019	1.190 ± 0.139	1.123 ± 0.121	1.009 ± 0.112	1.174 ± 0.090	1.225 ± 0.212	1.067 ± 0.258	1.747 ± 0.449	1.315 ± 0.182	0.009 ± 0.007	0.0147 ± 0.0185	0.0015 ± 0.0010	0.0046 ± 0.0041	0.0044 ± 0.0030	0.0099 ± 0.0012	0.0007 ± 0.0010	0.0024 ± 0.0015	0.0016 ± 0.0012	0.0016 ± 0.0002	0.0016 ± 0.0002
m-anisidine	0.009 ± 0.002	0.005 ± 0.004	0.001 ± 0.001	0.004 ± 0.003	0.002 ± 0.001	0.005 ± 0.002	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.011 ± 0.004	0.012 ± 0.005	0.014 ± 0.006	0.032 ± 0.008	0.014 ± 0.004	0.003 ± 0.002	0.005 ± 0.004	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001
p-anisidine	1.50 ± 0.20	1.23 ± 0.18	1.10 ± 0.23	1.20 ± 0.27	1.65 ± 0.13	1.71 ± 0.13	2.11 ± 0.23	1.44 ± 0.13	1.32 ± 0.15	1.76 ± 0.46	2.79 ± 0.73	2.32 ± 0.64	2.25 ± 0.26	0.459 ± 0.056	0.354 ± 0.054	0.324 ± 0.062	0.299 ± 0.095	0.289 ± 0.095	0.338 ± 0.017	0.037 ± 0.012	0.014 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.014 ± 0.002
m-toluidine	0.069 ± 0.020	0.077 ± 0.020	0.090 ± 0.023	0.091 ± 0.010	0.009 ± 0.001	0.014 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.012 ± 0.005	0.267 ± 0.028	0.144 ± 0.041	0.205 ± 0.048	0.149 ± 0.061	0.127 ± 0.016	0.584 ± 0.125	0.350 ± 0.128	0.351 ± 0.143	0.429 ± 0.108	0.597 ± 0.066	0.579 ± 0.093	1.312 ± 0.424	0.570 ± 0.246	0.702 ± 0.226	0.607 ± 0.132	0.320 ± 0.049
2-ethylamine	0.188 ± 0.048	0.132 ± 0.026	0.123 ± 0.032	0.113 ± 0.019	0.019 ± 0.006	0.017 ± 0.005	0.011 ± 0.005	0.011 ± 0.005	0.649 ± 0.216	0.820 ± 0.113	0.492 ± 0.135	0.665 ± 0.218	0.652 ± 0.184	0.705 ± 0.151	0.575 ± 0.107	0.492 ± 0.132	0.479 ± 0.165	0.634 ± 0.118	0.616 ± 0.092	0.706 ± 0.182	0.034 ± 0.004	0.034 ± 0.004	0.034 ± 0.004	0.034 ± 0.004
4-ethylamine	0.029 ± 0.007	0.025 ± 0.004	0.017 ± 0.005	0.020 ± 0.007	0.002 ± 0.002	0.023 ± 0.004	0.021 ± 0.004	0.023 ± 0.004	0.068 ± 0.008	0.064 ± 0.008	0.110 ± 0.013	0.060 ± 0.016	0.071 ± 0.007	0.118 ± 0.013	0.097 ± 0.005	0.079 ± 0.013	0.088 ± 0.012	0.099 ± 0.010	0.066 ± 0.005	0.068 ± 0.008	0.110 ± 0.013	0.060 ± 0.016	0.071 ± 0.007	
2,3-dimethylamine	0.111 ± 0.015	0.082 ± 0.003	0.073 ± 0.015	0.076 ± 0.009	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.155 ± 0.014	0.167 ± 0.017	0.147 ± 0.009	0.182 ± 0.021	0.084 ± 0.009	0.320 ± 0.027	0.210 ± 0.012	0.213 ± 0.032	0.212 ± 0.023	0.244 ± 0.037	0.256 ± 0.030	0.192 ± 0.010	0.274 ± 0.019	0.321 ± 0.053	0.223 ± 0.049	0.232 ± 0.037
2,4-dimethylamine	0.055 ± 0.008	0.047 ± 0.005	0.034 ± 0.008	0.048 ± 0.007	0.016 ± 0.015	0.016 ± 0.015	0.016 ± 0.015	0.016 ± 0.015	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.001
1-naphthylamine	0.13 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.28 ± 0.27	1.40 ± 0.16	1.72 ± 0.21	2.28 ± 0.38	0.73 ± 0.16	1.04 ± 0.13	0.66 ± 0.10	1.34 ± 0.21	0.95 ± 0.08	0.052 ± 0.009	0.055 ± 0.007	0.033 ± 0.006	0.048 ± 0.003	0.004 ± 0.006	0.071 ± 0.015	0.082 ± 0.011	0.066 ± 0.009	0.067 ± 0.010	0.057 ± 0.010	0.044 ± 0.006
2-methyl-1-naphthylamine	0.009 ± 0.003	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.009 ± 0.003	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001
3-aminobiphenyl	0.009 ± 0.004	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.001 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.009 ± 0.004	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000
4-aminobiphenyl	0.009 ± 0.004	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.001 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.002	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.009 ± 0.004	0.004 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000	0.003 ± 0.000

Table 2 加熱式たばこ銘柄の主流煙の芳香族アミン類 (Ploom S, Ploom S2.0)

n=5

HCl Method	AMOUNTS (ng/stick)											
	Ploom S				Ploom S2.0				CAMEL			
	MEVIUS		CAMEL		MEVIUS		MENTHOL		REGULAR		MENTHOL	
	REGULAR	SD	MEAN	SD	REGULAR	SD	MEAN	SD	REGULAR	SD	MEAN	SD
aniline	n.d.				n.d.				n.d.			
<i>o</i> -anisidine	0.333 ± 0.016		0.325 ± 0.052	0.425 ± 0.037	0.335 ± 0.025	0.524 ± 0.072	0.509 ± 0.087	0.502 ± 0.122	0.502 ± 0.122		0.473 ± 0.041	n.d.
<i>m</i> -anisidine	0.0004 ± 0.0003		0.0006 ± 0.0001	0.0011 ± 0.0006	0.0007 ± 0.0005	0.0014 ± 0.0008	0.0011 ± 0.0011	0.0012 ± 0.0006	0.0012 ± 0.0006		0.0027 ± 0.0049	
<i>p</i> -anisidine	0.0004 ± 0.0003		0.0006 ± 0.0001	0.0011 ± 0.0006	0.0007 ± 0.0005	0.0002 ± 0.0001	0.0002 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001		0.0001 ± 0.0000	
<i>o</i> -toluidine	0.16 ± 0.009		1.21 ± 0.224	0.19 ± 0.054	0.20 ± 0.047	0.32 ± 0.020	1.69 ± 0.065	0.30 ± 0.030	0.30 ± 0.030		0.39 ± 0.070	
<i>m</i> -toluidine	0.067 ± 0.004		0.064 ± 0.007	0.071 ± 0.011	0.066 ± 0.005	0.146 ± 0.020	0.157 ± 0.024	0.150 ± 0.024	0.150 ± 0.024		0.161 ± 0.009	
<i>p</i> -toluidine	0.016 ± 0.002		0.018 ± 0.004	0.019 ± 0.007	0.026 ± 0.004	0.075 ± 0.012	0.091 ± 0.007	0.077 ± 0.014	0.077 ± 0.014		0.086 ± 0.008	
2-ethylaniline	0.008 ± 0.001		0.007 ± 0.001	0.010 ± 0.003	0.009 ± 0.002	0.018 ± 0.007	0.032 ± 0.017	0.019 ± 0.004	0.019 ± 0.004		0.025 ± 0.007	
3-ethylaniline	0.008 ± 0.000		0.009 ± 0.002	0.010 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.002	0.010 ± 0.003	0.012 ± 0.001	0.012 ± 0.001		0.011 ± 0.001	
4-ethylaniline	0.004 ± 0.001		0.005 ± 0.001	0.005 ± 0.000	0.006 ± 0.001	0.007 ± 0.001	0.011 ± 0.004	0.009 ± 0.003	0.009 ± 0.003		0.012 ± 0.004	
2,3-dimethylaniline	0.012 ± 0.001		0.009 ± 0.001	0.014 ± 0.002	0.009 ± 0.001	0.013 ± 0.005	0.009 ± 0.001	0.014 ± 0.002	0.014 ± 0.002		0.015 ± 0.002	
2,4-dimethylaniline	0.012 ± 0.001		0.017 ± 0.003	0.013 ± 0.001	0.011 ± 0.003	0.022 ± 0.002	0.029 ± 0.004	0.021 ± 0.004	0.021 ± 0.004		0.022 ± 0.002	
2,5-dimethylaniline	0.015 ± 0.002		0.013 ± 0.003	0.017 ± 0.004	0.017 ± 0.003	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.004	0.017 ± 0.003	0.017 ± 0.003		0.016 ± 0.003	
2,6-dimethylaniline	0.032 ± 0.002		0.039 ± 0.003	0.041 ± 0.002	0.038 ± 0.002	0.082 ± 0.008	0.085 ± 0.011	0.067 ± 0.004	0.067 ± 0.004		0.089 ± 0.007	
1-naphthylamine	0.003 ± 0.001		0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.004	0.018 ± 0.004	0.014 ± 0.005	0.014 ± 0.005		0.023 ± 0.004	
2-naphthylamine	0.001 ± 0.001		0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000		0.001 ± 0.000	
2-methyl-1-naphthylamine	0.007 ± 0.001		0.007 ± 0.002	0.008 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.020 ± 0.006	0.026 ± 0.008	0.020 ± 0.005	0.020 ± 0.005		0.032 ± 0.009	
2-aminobiphenyl	0.004 ± 0.001		0.000 ± 0.000	0.005 ± 0.001	0.001 ± 0.000	0.006 ± 0.002	0.003 ± 0.001	0.004 ± 0.001	0.004 ± 0.001		0.003 ± 0.001	
3-aminobiphenyl	0.002 ± 0.002		0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.003 ± 0.002	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000		0.001 ± 0.000	
4-aminobiphenyl	0.002 ± 0.002		0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.003 ± 0.003	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000	0.001 ± 0.000		0.001 ± 0.000	

Table 3 加熱式たばこ銘柄の主流煙の芳香族アミン類 (PULZE, NOS(IQOS 互換機))

n=5

HCl Method	AMOUNTS (ng/stick)																
	PULZE					IQOS					NOS						
	REGULAR			INTENSE		MINT		MENTHOL		REGULAR		MINT		DEEP BRONZE		FRESH EMERALD	
	MEAN	SD		MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
aniline	n.d.			n.d.				n.d.						n.d.			
<i>o</i> -anisidine	0.093 ± 0.027	0.687 ± 0.108	0.105 ± 0.028	0.119 ± 0.043	0.560 ± 0.464	0.615 ± 0.615	0.270 ± 0.098	0.825 ± 1.17									
<i>m</i> -anisidine	0.0007 ± 0.0004	0.0027 ± 0.0018	0.0032 ± 0.0028	0.0010 ± 0.0009	0.0107 ± 0.0170	0.4632 ± 1.12	0.0019 ± 0.0018	0.7908 ± 2.07									
<i>p</i> -anisidine	0.0005 ± 0.0002	0.0017 ± 0.0011	0.0004 ± 0.0002	0.0003 ± 0.0001	0.0275 ± 0.0634	0.0435 ± 0.1012	0.0011 ± 0.0008	0.0959 ± 0.19									
<i>o</i> -toluidine	1.12 ± 0.23	4.24 ± 0.34	1.23 ± 0.27	1.33 ± 0.43	8.61 ± 10.1	12.0 ± 18.4	3.08 ± 1.24	16.8 ± 28.1									
<i>m</i> -toluidine	0.603 ± 0.114	1.569 ± 0.182	0.821 ± 0.128	0.691 ± 0.154	7.29 ± 10.6	10.9 ± 16.1	4.08 ± 4.19	17.8 ± 31.4									
<i>p</i> -toluidine	0.190 ± 0.036	0.947 ± 0.105	0.215 ± 0.037	0.182 ± 0.025	3.430 ± 6.31	7.06 ± 10.0	1.521 ± 1.95	15.8 ± 21.9									
2-ethylaniline	0.148 ± 0.039	4.605 ± 0.279	0.148 ± 0.029	0.116 ± 0.032	3.712 ± 4.79	5.27 ± 5.36	1.934 ± 1.72	6.63 ± 7.39									
3-ethylaniline	0.018 ± 0.005	0.579 ± 0.024	0.019 ± 0.004	0.018 ± 0.004	0.723 ± 1.436	1.82 ± 2.72	0.270 ± 0.394	3.50 ± 5.71									
4-ethylaniline	0.039 ± 0.016	1.778 ± 0.214	0.107 ± 0.021	0.058 ± 0.011	0.692 ± 0.545	1.84 ± 1.78	0.746 ± 0.790	3.85 ± 4.47									
2,3-dimethylaniline	0.028 ± 0.008	0.150 ± 0.019	0.024 ± 0.004	0.030 ± 0.014	0.601 ± 1.010	1.27 ± 2.03	0.205 ± 0.165	2.36 ± 4.15									
2,4-dimethylaniline	0.082 ± 0.020	0.319 ± 0.019	0.096 ± 0.009	0.092 ± 0.031	0.751 ± 0.855	1.59 ± 2.54	0.385 ± 0.219	2.81 ± 4.88									
2,5-dimethylaniline	0.092 ± 0.020	0.407 ± 0.039	0.094 ± 0.014	0.097 ± 0.038	1.610 ± 2.665	3.54 ± 5.75	0.575 ± 0.515	6.41 ± 11.7									
2,6-dimethylaniline	0.246 ± 0.046	0.548 ± 0.051	0.279 ± 0.029	0.214 ± 0.065	1.967 ± 2.119	3.00 ± 4.01	1.026 ± 0.564	4.74 ± 6.93									
1-naphthylamine	0.014 ± 0.003	0.190 ± 0.023	0.026 ± 0.006	0.023 ± 0.005	1.072 ± 2.242	2.89 ± 5.06	0.255 ± 0.318	5.44 ± 11.1									
2-naphthylamine	0.002 ± 0.001	0.011 ± 0.001	0.003 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.063 ± 0.126	0.352 ± 0.725	0.018 ± 0.022	0.564 ± 1.076									
2-methyl-1-naphthylamine	0.01 ± 0.00	0.46 ± 0.05	0.15 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.32 ± 0.54	0.68 ± 0.91	0.11 ± 0.06	0.99 ± 1.46									
2-aminobiphenyl	0.020 ± 0.007	0.295 ± 0.036	0.032 ± 0.007	0.026 ± 0.010	0.228 ± 0.395	0.516 ± 0.776	0.097 ± 0.055	0.873 ± 1.609									
3-aminobiphenyl	0.005 ± 0.004	0.011 ± 0.002	0.005 ± 0.002	0.002 ± 0.000	0.071 ± 0.118	0.263 ± 0.506	0.025 ± 0.031	0.590 ± 1.218									
4-aminobiphenyl	0.005 ± 0.003	0.013 ± 0.002	0.007 ± 0.003	0.003 ± 0.001	0.053 ± 0.078	0.207 ± 0.412	0.015 ± 0.012	0.382 ± 0.815									

令和3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

加熱式たばこ製品の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類の分析

分担研究者 鳥羽 陽 長崎大学

研究要旨

活性酸素種 (ROS) を生成し、酸化ストレスを引き起こす多環芳香族炭化水素キノン類 (PAHQ) を測定対象とし、日本国内で販売されている加熱式たばこ 6 種 (IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper+, PloomS, PloomX) の主流煙に含まれる PAHQ を定量することを目的とした。加熱式たばこの主流煙について、自動喫煙装置を用いてフィルターに捕集し、ジクロロメタンで抽出した後、PAHQ を還元・トリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。加熱式たばこ主流煙中の PAHQ を定量した結果、13~21 種類の PAHQ を検出することに成功した。検出種は主に 1~3 環の環数の少ない PAHQ であり、4 環以上の環数の PAHQ は一部を除いて検出されなかった。検出された PAHQ は加熱式たばこのどの銘柄でもほとんど共通しており、たばこ製品の加熱により生成しやすい PAHQ の存在が示唆された。たばこ煙中の PAHQ 含有量は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向が見られたことから、たばこ主流煙中 PAHQ の生成には加熱温度が深く関与していることが分かった。

A. 研究目的

たばこ煙には約 5,300 種類の化学物質が含まれており、そのうち有害物質は約 250 種類以上、多環芳香族炭化水素 (PAH) をはじめとする発がん性物質は約 70 種類以上存在している。近年、その中でも PAH の酸化誘導体である PAH キノン類 (PAHQ) が注目を集めている。PAHQ は、レドックスサイクルにより触媒的に酸化還元反応を起こし、活性酸素種 (ROS) を過剰産生し、酸化ストレスを誘発することから、呼吸器疾患や循環器疾患との関連が指摘されている。また、呼吸を介して曝露された PAHQ は、ヒトの生体内で代謝されて尿中に代謝物が排泄されていることが明らかになっている。従って、喫煙に関連した PAHQ 曝露によって誘発される酸化ストレスによる健康影響の検証は重要であり、まずたばこ煙中の PAHQ 濃度を知ることは、喫煙による健康影響の

解明に必要である。近年、日本国内では加熱式たばこが急速に普及している。これは、加熱式たばこ煙に含まれる有害物質の量が 90%以上減少したという報告から健康リスクが低減する可能性があると考えられるためである。しかしながら、報告された有害物質は限られた物質のみであり、その他の有害物質に関する報告は未だ少ない。そこで本研究では、加熱式たばこ煙に含まれる未知の有害物質の解明を目的として、日本国内で販売されている加熱式たばこの主流煙に含まれる PAHQ の定量を行った。

B. 研究方法

1. 使用たばこ銘柄

たばこ試料

国内で販売されている加熱式たばこである IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper+, PloomS,

PloomX の主流煙を測定対象とした。なお、すべての加熱式たばこについて、レギュラータイプのスティックを使用した。

2. たばこ主流煙の化学物質の分析

たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集は、自動喫煙装置 (LX20, Borgwaldt KC GmbH) を用いて HCl 法により実施した。HCl 法では、Health Canada Intense protocol T-115 (1,2) に準拠して行い、一服につき 2 秒間で 55 mL 吸引, 30 秒毎に一服させた。たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter ; TPM) は Cambridge filter pad (CFP, ϕ 44 mm, Borgwaldt KC GmbH) 上に捕集し, 1 枚につき, スティック 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。

PAHQ の分析

前処理法

各フィルター試料について, それぞれジクロロメタンによる超音波抽出を行なった。抽出液に DMSO を添加した後で減圧濃縮し, 超音波抽出した後, ろ過してから溶媒を留去した。トルエンに再溶解してから 5%HCl を含む飽和 NaCl 溶液で液-液抽出して精製した。誘導体化は, 亜鉛とジチオスレイトールの存在下で TMS 化試薬 [BSA+TMCS+TMSI (3:2:3)] を加えて 80°C, 30 分間で行った。誘導体化後, ヘキサンと水を加えて抽出して得られたヘキサン相を乾固してヘキサン 200 μ L に再溶解して検液とした (3)。

測定対象成分

環数が 1 つのベンゾキノロン類を含む 39 種の PAHQ を測定対象とした。具体的には, 1,4-benzoquinone (BQ), 2-methyl-1,4-benzoquinone (MBQ), dimethylbenzoquinone (DMBQ) 2 種, tetramethylbenzoquinone (TMBQ), 2-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (2-tb-BQ), 2,5-di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (2,5-Dtb-BQ), naphthoquinone (NQ) 2

種, 2-methyl-1,4-naphthoquinone (MNQ), acenaphthoquinone (AceNQ), phenanthrenequinone (PQ) 3 種, anthraquinone (AQ) 2 種, 2-methyl-9,10-anthraquinone (2-MAQ), 2,3-dimethyl-9,10-anthraquinone (2,3-DMAQ), aceanthraquinone (AceAQ), fluoranthene-2,3-quinone (Frt-2,3-Q), chrysenequinone (CQ) 3 種, benzo[*c*]phenanthrene quinone (BcP-Q) 2 種, 7,12-benzanthraquinone (7,12-BAQ), 5,12-naphthacenequinone (5,12-NapQ), pyrenequinone (PyrQ) 3 種, Dibenzo[*a,h*]anthracene-5,6-quinone (DBahA-5,6-Q), benzo[*a*]pyrenequinone (BaP-Q) 7 種, benzo[*e*]pyrene-4,5-quinone (BeP-4,5-Q), Dibenzo[*a,j*]anthracene-7,14-quinone (DBajA-7,14-Q) の計 39 種を対象とした (3)。

GC/MS/MS 条件

Thermo Fisher Scientific 社製 GC-MS/MS (TSQ Quantum GC) システムを用いた。カラムは DB-5MS (30 m \times 0.25 mm i.d., 0.25 μ m, J&W) を使用し, 50-310°C (25°C/min, 7 分間維持) の昇温プログラムで分析した。その他の GC 条件は, 注入口温度 250°C, スプリットレスモード, 注入量 1 μ L とした。MS 条件は, EI モード, イオン源温度 300°C, インターフェース温度 280°C とし, イオン化電圧は 70 eV とした。検出は, [M]⁺イオンをプリカーサーイオンとして最も強度の高いプロダクトイオン 2 種を用いた選択反応モニタリング (SRM) モードで測定した (3)。

C. 結果及び考察

1. PAHQ の定量性の確認

加熱式たばこ煙中の PAHQ の定量性を確認するために IQOS の主流煙試料に既知量の標準物質を添加し, 真度や精度を評価する添加回収試験を行った。今回はすべての銘柄の主流煙で検出された主要な 13 種の PAHQ を対象とした。真度は標品を添加したサンプルの定量値から, 標品を添加していないサンプルの定量値を差し引いた値を理論値で除することにより算出した。精度は $n=3$ に

おける定量値のばらつきを RSD (%) 値として評価した。PAHQ の定量性を検証した結果、すべての PAHQ において $100 \pm 30\%$ の真度が得られ、RSD 値も 13%以下と良好な精度を得ることができた。以上より今回測定した加熱式たばこの主流煙に含まれる PAHQ の定量値は信頼性のあるデータであると判断した。

2. 加熱式たばこ主流煙中 PAHQ の定量

主流煙中 PAHQ の定量結果を Table 1 に示す。IQOS3 から 21 種類、IQOS ILUMA から 19 種類、glo, glo hyper⁺から 18 種類、PloomS から 13 種類、PloomX から 16 種類の PAHQ が検出され、PAHQ の総濃度は、約 0.4~400 ng/puff であった。各加熱式たばこの主流煙から共通して主に 1~3 環の環数の少ない PAHQ が検出されており、その中には活性酸素種を生成する代表的な PAHQ である 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ) や 9,10-phenanthrenequinone (9,10-PQ) も含まれていた(4)。また、濃度は低いが 4 環の PAHQ も一部検出された。一方で、5 環の PAHQ は検出されなかった。多くの銘柄間で凡そ共通の PAHQ が検出され、検出種の含有率はオルト体の PAHQ よりも親化合物である PAH から酸化生成しやすいパラ体が高い含有率を占めることが分かった。従って、たばこ製品の加熱により生成しやすい PAHQ が存在することが示唆された。さらに、3 環の PAHQ の中で 9,10-anthraquinone (9,10-AQ) とそのメチル化体 (MAQ, DMAQ) が高濃度で検出された。9,10-AQ の親化合物であるアントラセンはラジカルとカチオンの安定性のため、9 位に求核反応が起こり、芳香族安定化エネルギーの大きい 9,10-AQ にさらに酸化されると報告されていることから、加熱式たばこの加熱時においても 9,10-AQ や MAQ の生成量が多くなったと考えられた。また、たばこ煙中の PAHQ 含有量は各銘柄の加熱温度の上昇に伴い増加する傾向が見られた。以上のことから、たばこ製品の主流煙に含まれる PAHQ の生成には加熱温度が深く関与していると考えられ、紙巻たば

この燃焼温度は 700°C以上であることから、加熱温度が 350°C以下の加熱式たばこ製品では紙巻たばこよりも PAHQ を生成しにくい可能性がある。

D. 結論

たばこ主流煙中の PAHQ を分析したところ、加熱式たばこから 13~21 種類の PAHQ を検出することに成功した。検出種は主に 1~3 環の環数の少ない PAHQ であり、4 環以上の環数の PAHQ は一部を除いて検出されなかった。検出された PAHQ は加熱式たばこのどの銘柄でもほとんど共通しており、たばこ製品の加熱により生成しやすい PAHQ の存在が示唆された。たばこ煙中の PAHQ 含有量は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向が見られたことから、たばこ主流煙中 PAHQ の生成には加熱温度が深く関与していることが分かった。加熱式たばこ製品は紙巻たばこよりも PAHQ を生成しにくい可能性があるものの、加熱式たばこ煙に含まれる未同定の有害物質を同定・定量することは、加熱式たばこの健康影響を検証する上で有用である。

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) Toriba A., Homma C., Kita M., Uzaki W., Boongla Y., Orakij W., Tang N., Kameda T., Hayakawa K., Simultaneous determination of polycyclic aromatic hydrocarbon quinones by gas chromatography-tandem mass spectrometry, following a one-pot reductive trimethylsilyl

derivatization, J. Chromatogr. A, 1459, 89-100 (2016).

該当なし

- (4) Motoyama Y., Bekki K., Chung S.W., Tang N., Kameda T., Toriba A., Taguchi K., Hayakawa K., Oxidative stress more strongly induced by ortho- than para-quinoid polycyclic aromatic hydrocarbons in A549 Cells, J. Health Sci., 55(5), 845-850 (2009).

2. 学会発表

該当なし

3.その他

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

Table 1 加熱式たばこ主流煙中の PAHQ 濃度 (pg/puff)

Compound	IQOS3		IQOS ILUMA		glo		glo hyper+		PloomS		PloomX	
	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
BQ	359000	± 25200	161000	± 26100	9500	± 737	71100	± 638	141	± 31.5	23200	± 4790
MBQ	7170	± 881	1800	± 679	734	± 96.1	2490	± 243	19.4	± 4.6	601	± 62.2
2,5-DMBQ	10100	± 111	1990	± 168	589	± 18.2	2850	± 236	19.0	± 2.5	701	± 82.5
2,6-DMBQ	1690	± 39.5	288	± 29.4	190	± 3.3	1400	± 648	11.1	± 4.8	118	± 8.1
TMBQ	3420	± 165	960	± 71.1	406	± 37.1	2460	± 327	46.5	± 10.6	744	± 85.7
2-tb-BQ	129	± 8.7	35.4	± 3.3	64.8	± 3.6	168	± 98.0	11.4	± 2.9	12.5	± 7.7
2,5-Dtb-BQ	125	± 8.4	86.1	± 8.9	10.5	± 5.0	36.8	± 7.2	17.6	± 2.9	37.1	± 20.6
1,2-NQ	39.2	± 8.9	11.0	± 1.3	5.0	± 1.0	11.7	± 3.7		LOQ	12.8	± 2.6
1,4-NQ	7.5	± 1.4		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.
MNQ	86.5	± 5.8	35.7	± 3.1	36.0	± 2.8	81.4	± 7.9		LOQ	19.9	± 2.5
AceNQ	18.7	± 9.8	4.5	± 1.3	10.9	± 3.9	21.7	± 2.7	0.8	± 0.7	3.8	± 2.8
1,4-AQ	27.6	± 4.3	10.0	± 1.0	3.8	± 0.9	3.2	± 1.8		N.D.	1.8	± 0.8
1,4-PQ	3.3	± 1.5	0.7	± 0.5		LOQ		LOQ		N.D.		N.D.
9,10-PQ	6.9	± 0.1	2.7	± 0.7		LOQ	1.5	± 1.1		LOQ		LOQ
9,10-AQ	229	± 19.1	88.0	± 9.6	164	± 17.6	209	± 33.7	66.4	± 8.6	53.8	± 8.7
MAQ	892	± 74.3	183	± 20.2	43.7	± 8.7	115	± 0.5	3.6	± 1.5	61.4	± 9.6
DMAQ	56.2	± 9.0	18.3	± 4.7		LOQ	13.5	± 2.2		N.D.	16.0	± 4.1
Frt-2,3-Q	1.7	± 0.5		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.
7,12-BAQ	5.3	± 3.3		N.D.		LOQ	10.0	± 1.4		N.D.		LOQ
AceAQ	31.0	± 7.0	17.5	± 7.2		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.
4,5-PyrQ	1.9	± 0.6		LOQ		N.D.		LOQ		N.D.		N.D.
1,8-PyrQ		N.D.		N.D.	0.3	± 0.2		N.D.		N.D.		N.D.
1,6-PyrQ		N.D.	0.7	± 0.1		N.D.		N.D.		N.D.		N.D.

N.D. : Not detected, LOQ : less than limit of quantification

令和3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)

加熱式タバコ、電子タバコ等の新型タバコから発生する熱分解物質

内山茂久, 清水萌花, 齋藤みのり, 小倉裕直 (千葉大学)
稲葉洋平 (国立保健医療科学院)

研究要旨 加熱式タバコや電子タバコなどの新型タバコから発生する化学物質の定性・定量を行った。また、アンダーセンサンプラーを用いてこれらの主流煙を分級捕集し、粒子状成分の粒径分布を測定し人への影響を検討した。電子タバコからはE-リキッド (グリセロール, プロピレングリコール) の熱分解物である有害なプロピレンオキシド, グリシドール, ホルムアルデヒド, アセトアルデヒド, アクロレイン, グリオキサール, メチルグリオキサールが生成することが明らかになった。また, これらの熱分解物質は沸点の高いグリセロールから多く発生した。発生量は電力に大きく依存しバラツキも非常に大きい, 発ガン性物質の合算量で最大42000 $\mu\text{g}/10\text{s}$ 発生することもある。この量は, 通常の紙巻タバコ (2400~3000) の10倍以上である。加熱式タバコの場合, 発ガン性物質の合算量は40~250 $\mu\text{g}/\text{stick}$ で紙巻タバコの10分の1程度であるがゼロではない。また, 新型タバコから発生するエアロゾルの大半 (92~95%) は2 μm 以下の微小粒子であった。2 μm 以下の微小粒子は直接肺胞まで達するので健康影響が懸念される。電子タバコのエアロゾル発生量は電力だけではなくE-リキッドの組成によっても異なる。例えば, 総粒子状物質はPG 100%のE-リキッドから170 $\text{mg}/10\text{s}$ (150 W) 発生したが, これはGLY 100%のE-リキッドからの50 $\text{mg}/10\text{s}$ (150 W) の3.4倍である。総粒子状物質の主成分はグリセロール, プロピレングリコールであるが, これらの物質の毒性は比較的低い, 2 μm 以下の微小粒子なので大量に摂取すると危険である。

A. 研究目的

近年, 紙巻タバコの有害性が指摘されるとともに, 電子タバコや加熱式タバコ等の有害物質の発生が少ないとされる新型タバコが開発, 販売されるようになった。

この新型タバコは, 電子タバコ (E-cigarette) と加熱式タバコ (Heated Tobacco Products, HTPs) に大別することができる。Fig. 1 に紙巻タバコ, 加熱式タバコ, 電子タバコの概要を示す。電子タバコは変霧器 (アトマイザー) とバッテリーから構成され, アトマイザー内でグリセロール (GLY) やプロピレングリコール (PG) を主成分とする液体 (E-リキッド) をニクロム線などで加熱してエアロゾルを発生させる。一方, 加熱式タバコは, 熱源であるヒートブレードとバッテリーから構成され, タバコ葉を充填したヒートスティックを本体に挿入し, ヒートブレードで加熱することで, ニコチンを含むエアロゾルを発生させる。フィリップモリスが“IQOS”を, ブリティッシュアメリカンタバコが“glo”を, 日本たばこ産業 JT が“Ploom”をそれぞれ販売している。これらの加熱式タバコは, 燃烧式タバコに比べて副流煙および, タールや一酸化炭素, ニコチンの発生量が少なく, 健康への被害が少ないとされている。日本では, 諸外国に比べ加熱式タバコのシェアが非常に大きい, これらの製

品の有害性は明らかにされていない。

我々は, 新型タバコを含むタバコ製品から発生する化学物質の新しい分析方法 (固体捕集 - 二相溶出法^{1,2}) を開発してきた。この分析方法は従来の公定法^{3,4}では分析が困難であった微量の成分を分析することが可能である。本研究では, この方法を用いてこれら新型タバコについて分析を行った。また, これら新型タバコの主

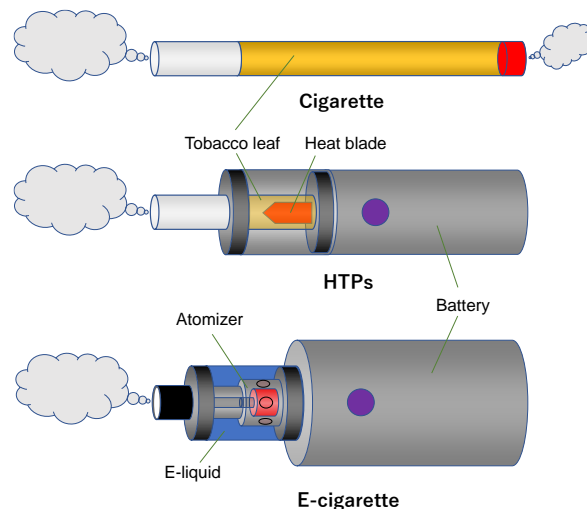


Fig. 1. Construction of various kinds of tobacco products. Reproduced with permission from Fig. 1 in Ref.[4].

流煙に含まれる熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響を検討した。さらに、8段アンダーセンサンプラーを用いて分級捕集し、粒径分布の測定及び成分分析を行い人体への影響を検討した。

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°C を 6 分間保持した後、250°C まで 35 分間で昇温 (6°C/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, セプタムパージ 1 mL/min) で、インジェクター温度は 240°C 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 10μL とした。グラジエントモードの 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)⁵ 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。

タバコから発生するエアロゾルの粒径分布の測定には、東京ダイレック社製の 8 段アンダーセンノンバーブルサンプラー Model AN-200 を使用した。各ステージの分級範囲は: 第 0 段, 11 μm 以上; 第 1 段, 7.0~11 μm; 第 2 段, 4.7~7.0 μm; 第 3 段, 3.3~4.7 μm; 第 4 段, 2.1~3.3 μm; 第 5 段, 1.1~2.1 μm; 第 6 段, 0.65~1.1 μm; 第 7 段, 0.43~0.65 μm; バックアップフィルター, 0.43 μm 以下である。各段のプレートに、

PTFE バインダーフィルター TF98R, 80 mmφ を設置し、28.3 L/min の流量でタバコ主流煙を捕集した。

温度の測定には Pico Technology 社製の TC-08 熱電対データロガーを使用した。熱電対はシース型 (1.0 mm φ, 50 mm) K タイプを用い、新型タバコ各所に設置し 500 ms 間隔でデータを採取した。

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 に充填し窒素気流化で 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¹ 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主流煙の捕集を行った。

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² 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。

C. 結果と考察

C.1 新型タバコ各部の温度変化

C.1.1 電子タバコ

電子タバコは GLY や PG から構成される E-リキッドをニクロム線等の発熱体で加熱することにより、エアロゾルを発生させ、これを吸煙する喫煙具である。従って加熱温度がエアロゾル発生に大きく関与することが推測される。

エアロゾルは電子タバコのアトマイザーで発生させる。アトマイザーは Fig. 2 のような構造であり、大きく分けて発熱体のコイル、E-リキッドを浸透するコットン、E-リキッドから構成される。そこで、熱電対を E-リキッドが浸透したコットン部 (CT)、コイル (CC)、発煙部 (MS) に設置し、各部の温度を測定した。

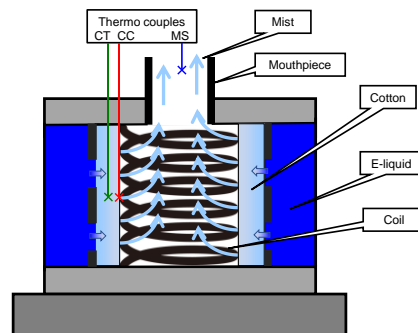


Fig. 2. Schematic of the atomizer of E-cigarette.

E-リキッドとして市販品 (GLY, 60%; PG, 40%; ニコチン, 0.6%) を使用し, 電子タバコを 10 秒間稼働させたときの各部の温度変化を Fig. 3 に示す. なお, 測定時の電子タバコの電力は 150 W に設定した.

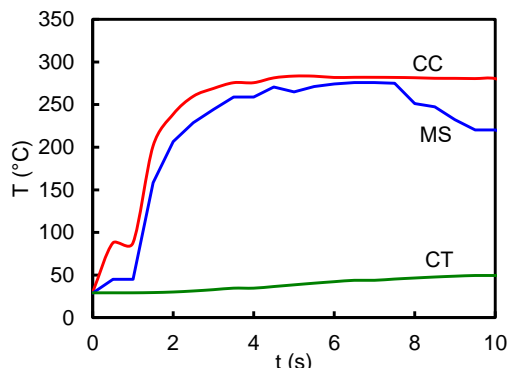


Fig. 3. Changes in temperature with time at various points of atomizer.

電子タバコのスイッチを入れると同時にコイル温度 (CC) は急激に上昇し, GLY の沸点 (290°C) に近い 281°C に達した. また, エアロゾルの発生源である発煙部 (MS) は, コイル温度に近い温度まで上昇した. 一方で, コットン部 (CT) の温度は最大で 49.6°C にとどまった. コットン部には E-リキッドが浸透し, 電子タバコ稼働中はコイルで気化するために E-リキッドが絶えず補充される. 従って, コットン部の温度が急激に上昇することはない.

E-リキッド主成分である PG と GLY の比率を PG 100%, GLY 0%; PG 50%, GLY 50%; PG 0%, GLY 100% に調整した E-リキッドを作製し, アトマイザーの温度変化を測定した. 電力を 10W~230W に変化させたときのアトマイザー温度変化を Fig. 4 に示す. コイル温度は, PG 100% の E-リキッド使用時に最大 188°C, GLY 100% の E-リキッド使用時に最大 290°C に達した. これらの温度は, それぞれの沸点に相当する. したがって, コイル温度は E-リキッド成分の沸点を超えることはない. また, PG, GLY 50% の E-リキッドでは温度の上昇は緩やかになり, 最大温度は 222°C にとどまった. これは PG と GLY の混合液体である E-リキッドを使用した場合, コットン部からの供給とコイル部での蒸発が平衡状態になることが理由である. また, 全ての E-リキッドにおいて, エアロゾルの温度はコイル温度に伴い上昇し, 最高温度はコイル温度付近まで達する. 電力の上げすぎは, 唇や口内のやけどに繋がる恐れもあるため注意が必要である.

E-リキッドが浸透したコットン部の温度はそれほど上昇せず, 10 秒後に 73°C を示した. コットン部は綿で作られているため加熱により燃焼する恐れがあるが, 常

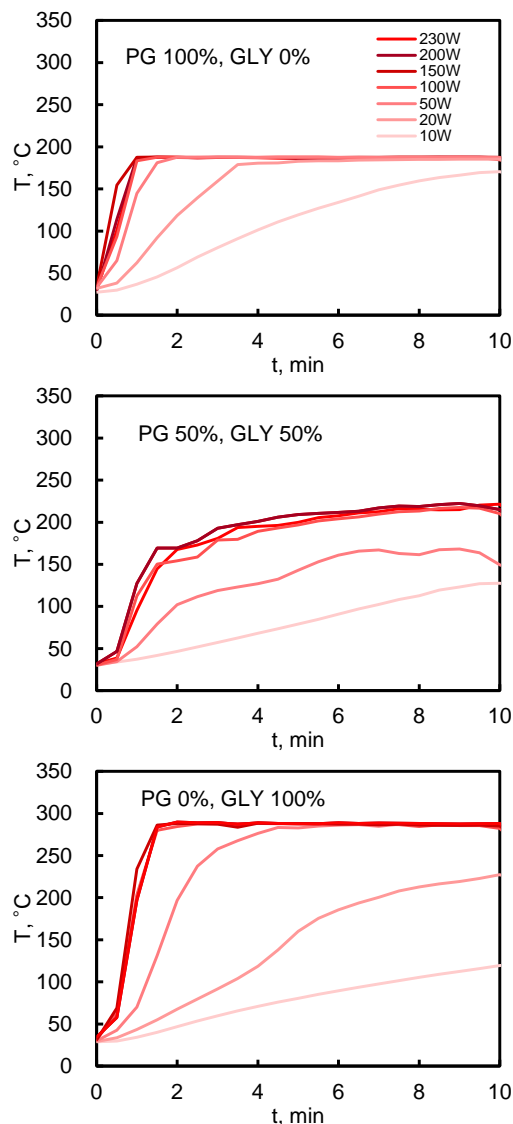


Fig. 4. Changes in temperature with time at various electric power of atomizer.

に E-リキッドに浸されているため温度はそれほど上昇しない. しかし, E-リキッドが空になった時はコットンが燃焼するため非常に危険である.

C.1.2 加熱式タバコ

加熱式タバコは, タバコ葉を詰めたスティックを加熱することによりエアロゾルを発生させ, これを吸煙する喫煙具である. 従って, 加熱温度がエアロゾルや熱分解物質の発生に大きく関与することが推測される. タバコ葉スティックの加熱方法は, 製品によって様々である. Ploom S, Ploom X, glo は本体に差し込んだタバコ葉スティックを周りから加熱する. 一方, IQOS シリーズは本体のヒートブレードをタバコ葉スティックに差し込み, 内部から加熱する. 最新型の IQOS ILUMA はヒートブレードがスティックに内蔵されており, 電磁誘導を利用して内部から加熱する. それぞれの加熱方法を Fig. 5 に示

す。そこで、熱電対を熱源 (heater), スティックの加熱部 (tobacco leaf), エアロゾルの発生部 (smoke) に設置し、各部の温度を測定した。

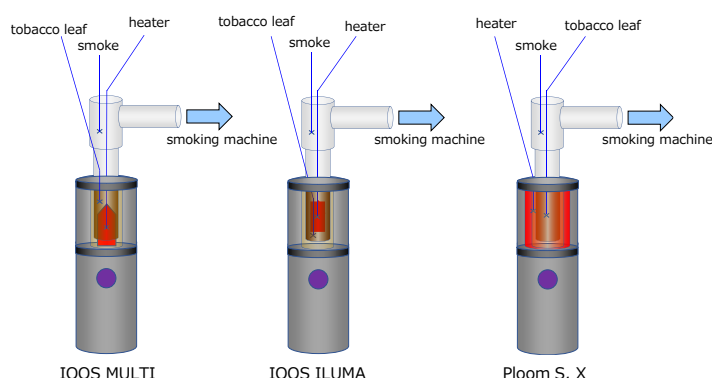


Fig. 5. Schematic drawing of the system for measuring temperature and sampling chemical compounds generated from HTPs.

加熱温度の測定には Ploom S, Ploom X, IQOS ILUMA の 3 銘柄を使用した。タバコ葉スティック 1 本を加熱し終わるまでの各部の温度変化を Fig. 6 に示す。

各加熱式タバコのヒートブレード (熱源) の最高温度は、Ploom S 215°C, Ploom X 274°C, IQOS ILUMA 335°Cまで上昇した。Ploom S は、215°Cに達した後、ほぼ一定 (200 ±1°C) になった。Ploom X は、274°Cに達した後熱源の温度が急落したが、スイッチが切れるまで 200°C~250°Cの間で推移した。IQOS ILUMA の場合は、時間とともに温度は漸増した。平均温度は Ploom S 199°C, Ploom X 233°C, IQOS ILUMA 290°C となり、IQOS ILUMA>Ploom X>Ploom S の順である。

煙の最高温度はいずれも 40~50°C程度であり、電子タバコと比べると非常に低い。

C.2 新型タバコから発生する化学物質

C.2.1 電子タバコ

E-リキッドの主成分である PG と GLY の割合を変えた 3 種類の E-リキッドから発生する化学物質を、電力を変更して測定した。それぞれの E-リキッドから発生する TGPM とニコチンを Fig. 7 に示す。

E-リキッドはアトマイザー内でコットンを浸透して発熱体 (コイル) に接触し気化する。そして、気化したガス状の熱分解物質は比較的早い速度で粒子化しエアロゾルとなる。総粒子状物質 (Total Particulate Matter, TPM) は、PG 100%の E-リキッドから 170 mg/10 s (150 W) 発生したが、これは GLY 100%の E-リキッドからの 50 mg/10 s (150 W) の 3.4 倍に匹敵する。PG は GLY より粘度が低くコットンを通過しやすく供給

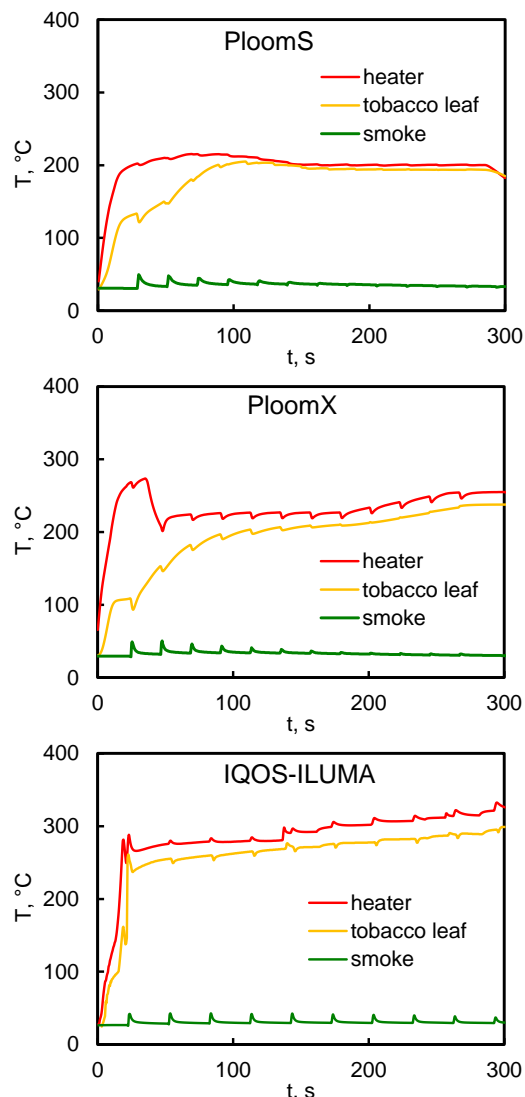


Fig. 6. Changes in temperature with time on the HTPs.

量が多くなり発煙量が増加することが考えられる。また、PG は GLY に比べ沸点が低く、沸点温度をコイルが維持し続けたことから大量に気化した後、粒子化したことが推測される。

いずれの E-リキッドにおいても、TGPM は 150 W の時最大になり、それ以上の電力では下がった。ある一定温度を超えると、コイル部での E-リキッドの蒸発スピードが供給スピードを超え、供給が間に合っていないこと (空焚き) が原因だと推測される。

ニコチンは、PG 100%の E-リキッドから粒子状で 1300 µg/10s と非常に多くの量を発生した。ニコチンは熱分解物質ではなく、E-リキッド成分に含まれている一次発生物質であるため、PG と共に蒸発したことが推測される。また、GLY 100%の E-リキッド使用時はガス状のニコチンの比率が高かった。これはコイル部の温度がニコチンの沸点の 247°Cを超える 290°Cに達し、E-リ

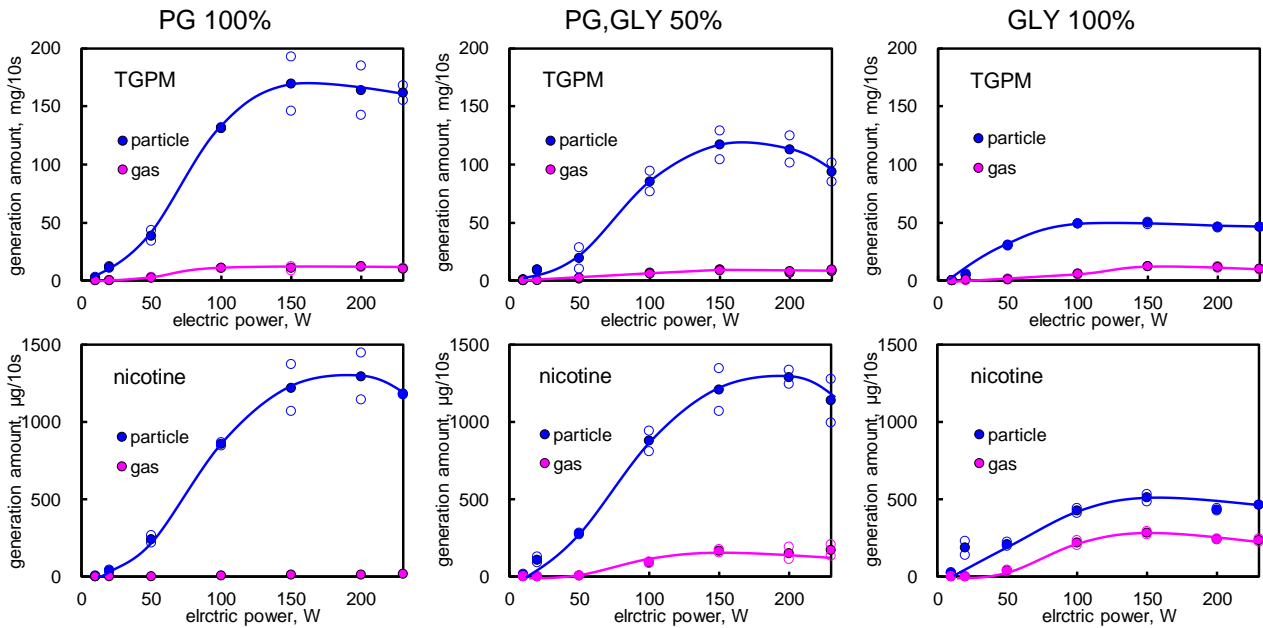


Fig. 7. Changes in the amounts of TGPM and nicotine generated from E-Cigarette under electric power. TGPM: total gaseous and particulate matter.

キッド中のニコチンが気化するためと考えられる。

PG や GLY は、熱分解により人体に有害なアルデヒド類やオキシド類を発生する。E-リキッドの消費電力と発生するアルデヒド類、オキシド類の発生量の関係を Fig. 8, 9 に示す。電子タバコから発生する化学物質の中で発ガン性が確認されている物質は、ホルムアルデヒド (Group 1), ベンゼン (Group 1), グリシドール (Group 2A), アセトアルデヒド (Group 2B), プロピレンオキサイド (Group 2B) などである。今回、電子タバコから発生する化学物質のなかでもこれらの化学物質が高濃度で検出された。Table 1 に 150 W の時発生した化学物質の量を示す。

プロピレンオキサイド、メチルグリオキサール (MGO) は PG 100% の E-リキッドからのみ、アクロレイン、グリシドール、グリオキサール (GO) は GLY 100% の E-リキッドからのみ検出された。つまり、PG からはアクロレイン、グリシドール、GO は生成せず、GLY からはプロピレンオキサイド、MGO が生成しないことが明らかになった。

熱分解物質の中で最も発生量が多かった物質はアセトアルデヒドで 2100 µg/10 s (150 W) 発生した。次いでホルムアルデヒドは 1300 µg/10s (150 W), アクロレインは 810 µg/10 s (150 W) 発生した。燃烧式の紙巻きタバコの場合はアセトアルデヒドが 1200 µg/cigarette, ホルムアルデヒドが 76 µg/cigarette, アクロレインが 650 µg/cigarette 発生した²。したがって、高電力で電子タバコを喫煙すると、紙巻きタバコ以上の有害物質を体内に摂取することになる。

ホルムアルデヒドはガス状と粒子状の両相で検出されたが、アセトアルデヒドはガス状のみで検出された。熱分解物質の相状態の違いは、それぞれの物質の沸点や蒸気圧などが関与すると推測される。アセトアルデヒドは沸点が 20.2℃と低く、気化したものが粒子化に至らなかったことが推察される。しかし、ホルムアルデヒドは、沸点が-19.5℃と非常に低く、ガス状で存在しやすいはずであるが、ガス状と粒子状がほとんど同じ割合で検出された。これはホルムアルデヒドが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ため⁶、ガス状および粒子状の両方で存在することが示唆される。

同様に他の熱分解物質でも相状態の違いが示された。GO は粒子状のみ、アクロレイン、プロピレンオキサイドはガス状のみで検出された。また、アセトール、グリシドール、MGO はガス状と粒子状の両方で検出された。アセトールは PG 100% と GLY 100% の E-リキッドの両方で発生しているが、GLY 100% の E-リキッドからのほうがガス状の比率が高い。PG 100% より GLY 100% の E-リキッドを使用時の方が、コイル温度が高いため、GLY 100% の E-リキッドから気化したアセトールの半分程度は粒子化に至らなかったことが推察される。

電力上昇と熱分解物質の発生量の上昇パターンに違いが見られた。PG 100% の E-リキッドからの熱分解物質は電力の上昇に応じて増加したが、GLY 100% の E-リキッドからの熱分解物質は、電力の上昇に応じて増加した後減少、または一定を保った。PG, GLY 50% の E-リキッドからの熱分解物質は電力の上昇に応じて増加

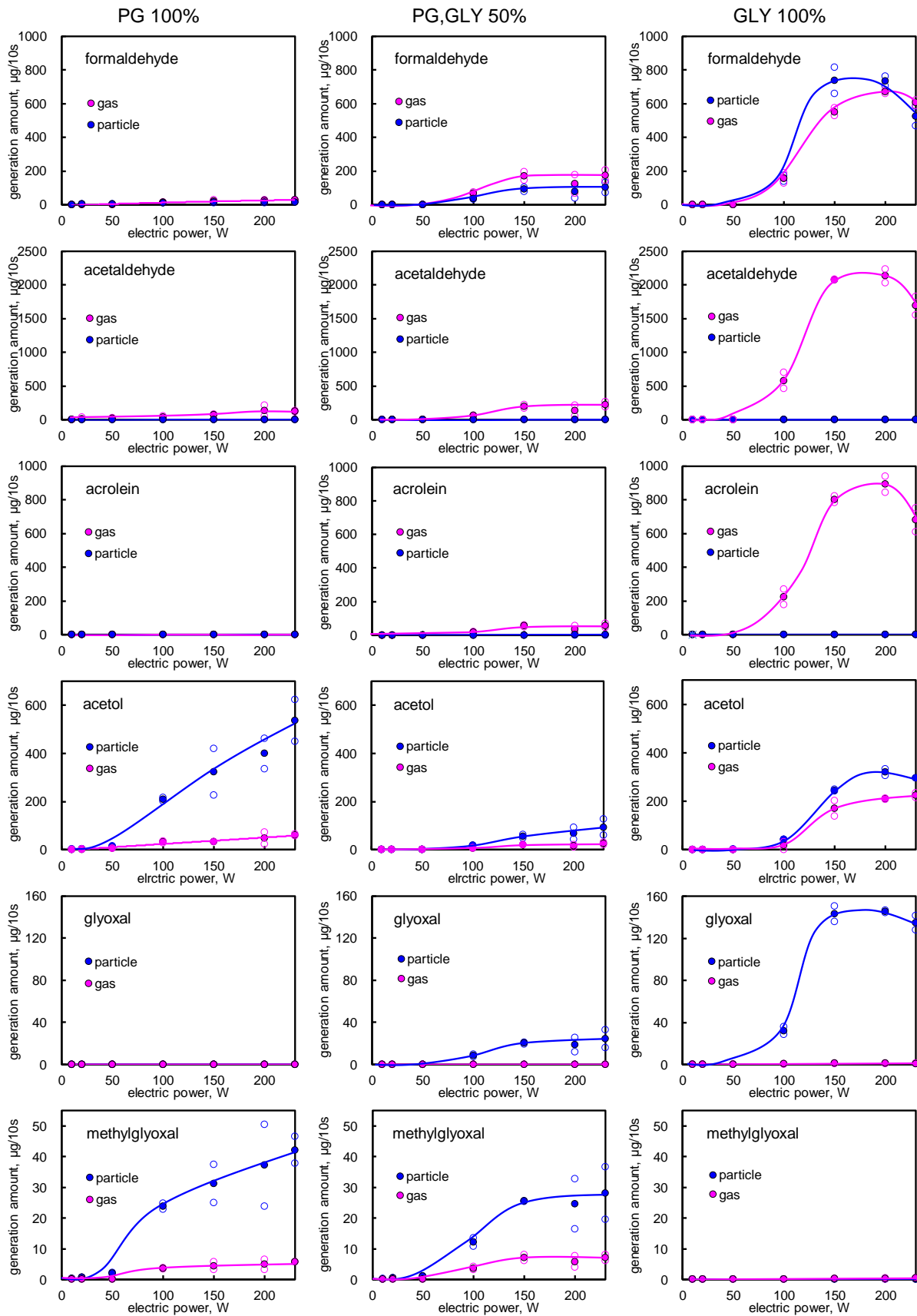


Fig. 8. Changes in the amounts of aldehydes and acetol generated from E-Cigarette under various electric power.

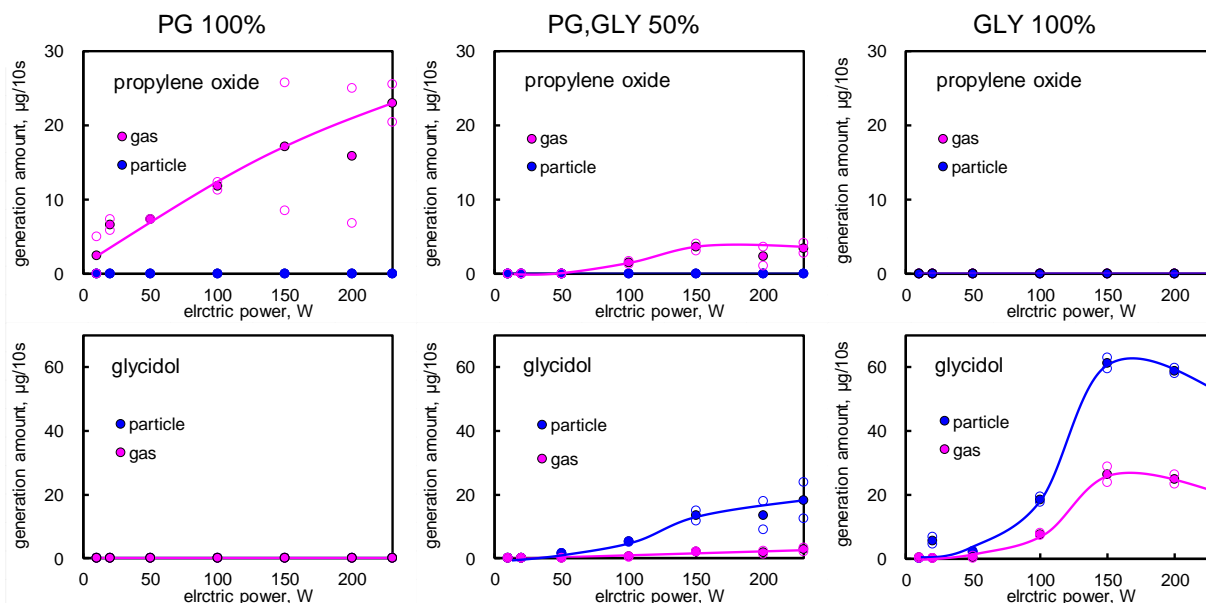


Fig. 9. Changes in the amounts of oxides generated from E-Cigarette under various electric power.

Table 1. Concentrations of particulate and gaseous compounds generated from E-cigarette at 150 W.

compound	GLY 100%		PG, GLY 50%		PG 100%	
	particle	gas	particle	gas	particle	gas
formaldehyde	740 ±110	550 ±32	92 ±15	170 ±34	16 ±2.2	24 ±5.9
acetaldehyde	0.0 ±0.3	2100 ±5.8	0.4 ±0.0	200 ±39	4.4 ±2.6	78 ±1.8
acetone	n.d.	60 ±0.8	n.d.	29 ±2.6	1.7 ±0.0	21 ±2.1
acrolein	9.7 ±0.8	800 ±29	1.4 ±0.2	55 ±9.2	n.d.	1.1 ±1.4
propanal	0.0 ±0.1	56 ±0.7	1.6 ±0.2	38 ±3.0	n.d.	24 ±2.5
2-butanone	11 ±9.4	99 ±13	9.6 ±1.0	16 ±2.2	n.d.	0.2 ±0.6
benzaldehyde	0.6 ±0.1	1.0 ±0.0	0.0 ±0.1	n.d.	n.d.	n.d.
<i>i</i> -valeraldehyde	36 ±7.0	320 ±8.9	2.0 ±0.0	9.4 ±1.2	n.d.	n.d.
glyoxal	140 ±10	1.0 ±0.1	20 ±1.1	n.d.	n.d.	n.d.
<i>o</i> -tolualdehyde	1.9 ±0.7	n.d.	0.6 ±0.1	n.d.	n.d.	n.d.
<i>p</i> -tolualdehyde	31 ±3.0	n.d.	2.3 ±0.4	n.d.	n.d.	n.d.
methylglyoxal	n.d.	0.2 ±0.1	25 ±0.1	7.0 ±1.5	41 ±13	4.3 ±1.8
hexanal	110 ±2.1	42 ±2.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,5-dimethylbenzaldehyde	1.5 ±0.7	1.2 ±0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
heptanal	n.d.	9.0 ±0.3	n.d.	n.d.	n.d.	0.0 ±0.1
octanal	3.1 ±1.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
furan	n.d.	0.8 ±0.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
propylene oxide	n.d.	0.9 ±2.9	n.d.	3.6 ±0.7	n.d.	17 ±12
diacetyl	n.d.	17 ±1.5	n.d.	0.8 ±1.1	n.d.	0.8 ±1.1
benzene	n.d.	0.4 ±0.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
acetol	240 ±4.4	170 ±46	56 ±11	21 ±0.4	320 ±140	56 ±31
glycidol	61 ±2.4	26 ±3.4	13 ±2.3	2.1 ±0.0	0.5 ±0.1	±
propylene glycol	190 ±4.3	57 ±0.5	30000 ±14000	9900 ±160	n.a.	12000 ±1700
glycerol	42000 ±2400	5500 ±200	56000 ±6500	120 ±32	n.d.	n.d.
menthol	0.7 ±0.1	0.0 ±0.2	1.4 ±0.2	n.d.	n.d.	0.1 ±0.1
nicotine	510 ±34	280 ±17	1200 ±190	170 ±16	930 ±160	11 ±3.3

n.d., not detected; n.a., not available

した後ほとんど一定を保った。E-リキッドはコットンを通してコイルで蒸発し、エアロゾルを発生する。GLYの粘度はPGより約25倍高く、コットンに浸透し難いことが推察される。つまり、E-リキッド中のGLYの比率が高いほど、コットンからのE-リキッド供給速度が遅くな

り、エアロゾルの発生が抑えられることが示唆された。

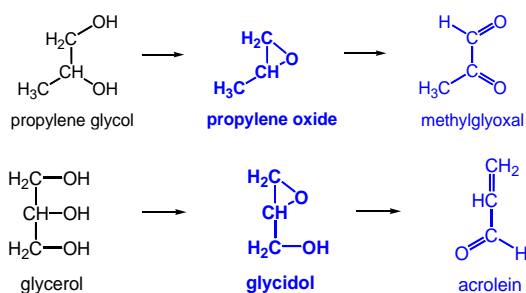
MGOが検出されたが、E-リキッド成分であるPGは加熱による脱水反応により、まずプロピレンオキシドを生成し、さらなる加熱によりMGOを生成することが推測される。また、GLYは加熱による脱水反応により、

Table 2. Concentrations of particulate and gaseous compounds generated from HTPs.

mean temperature compound	Ploom S		Ploom X		IQOS ILUMA	
	199°C		233°C		290°C	
	particle	gas	particle	gas	particle	gas
formaldehyde	0.1 ±0.2	0.1 ±0.1	0.3 ±0.3	2.3 ±1.5	1.7 ±0.1	2.7 ±0.3
acetaldehyde	0.1 ±0.0	50 ±0.4	0.1 ±0.1	110 ±7.3	0.1 ±0.1	140 ±2.0
acetone	0.1 ±0.1	5.4 ±0.3	0.5 ±0.1	14 ±0.8	n.d.	44 ±2.5
acrolein	n.d.	n.d.	0.1 ±0.0	2.4 ±0.1	0.2 ±0.0	7.1 ±0.2
propanal	0.8 ±0.1	3.2 ±0.1	0.3 ±0.1	8.0 ±0.4	0.1 ±0.1	10 ±0.4
crotonaldehyde	0.1 ±0.2	1.4 ±0.0	1.4 ±0.1	7.8 ±0.4	1.4 ±0.0	6.3 ±2.3
2-butanone	0.1 ±0.1	1.2 ±0.1	0.1 ±0.1	2.8 ±0.3	0.3 ±0.0	7.9 ±0.2
butanal	n.d.	6.9 ±0.3	n.d.	15 ±0.3	n.d.	14 ±0.4
benzaldehyde	n.d.	0.7 ±0.0	1.6 ±0.3	3.4 ±4.7	0.5 ±0.3	1.0 ±0.2
<i>i</i> -valeraldehyde	n.d.	3.4 ±0.1	n.d.	5.5 ±0.2	0.1 ±0.2	8.0 ±0.1
glyoxal	n.d.	0.8 ±0.0	n.d.	n.d.	0.5 ±0.0	n.d.
valeraldehyde	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.0 ±0.1	n.d.
<i>o</i> -tolualdehyde	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.2 ±0.2	n.d.
<i>p</i> -tolualdehyde	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.4 ±0.1
methylglyoxal	1.8 ±0.5	0.1 ±0.0	4.0 ±0.8	0.4 ±0.2	15 ±0.3	0.9 ±0.1
hexanal	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,5-DMBA	0.3 ±0.3	0.3 ±0.0	1.8 ±0.4	0.3 ±0.3	5.5 ±0.3	1.7 ±0.3
heptanal	1.1 ±0.7	1.9 ±0.5	0.5 ±0.5	11 ±3.0	0.4 ±0.3	11 ±1.1
octanal	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2-nonenal	n.d.	n.d.	0.4 ±0.3	n.d.	0.1 ±0.1	n.d.
nonanal	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
decanal	n.d.	0.3 ±0.4	0.6 ±0.0	1.2 ±0.1	1.2 ±0.1	n.d.
1,3-butadiene	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.2 ±0.0
isoprene	n.d.	n.d.	n.d.	0.1 ±0.0	n.d.	2.2 ±0.3
furan	n.d.	0.5 ±0.0	n.d.	2.4 ±0.1	n.d.	5.3 ±0.2
propylene oxide	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.2 ±0.1
diacetyl	n.d.	2.4 ±1.6	0.1 ±0.1	5.2 ±2.0	0.2 ±0.0	47 ±5.6
benzene	n.d.	n.d.	0.1 ±0.0	0.2 ±0.0	n.d.	0.6 ±0.1
acetol	2.9 ±0.3	8.8 ±1.3	20 ±2.2	24 ±5.4	78 ±5.2	250 ±16
2,5-dimethylfuran	n.d.	n.d.	n.d.	0.2 ±0.0	n.d.	1.5 ±0.0
glycidol	0.8 ±0.2	0.2 ±0.0	0.3 ±0.1	0.1 ±0.0	3.1 ±0.1	1.6 ±0.2
propylene glycol	310 ±28	5.0 ±0.1	350 ±57	5.3 ±1.1	230 ±24	17 ±2.3
toluene	n.d.	0.1 ±0.0	n.d.	0.2 ±0.0	n.d.	1.4 ±0.1
glycerol	3100 ±210	0.7 ±0.0	5100 ±730	4.8 ±8.6	4800 ±130	4.3 ±2.7
menthol	n.d.	0.1 ±0.1	0.6 ±0.2	0.2 ±0.0	0.7 ±0.0	0.4 ±0.0
nicotine	340 ±11	4.6 ±0.0	1000 ±110	4.3 ±3.4	1100 ±74	16 ±2.8
water (mg)	2.3 ±0.7	9.2 ±2.2	5.2 ±6.7	12 ±0.5	3.3 ±0.2	19 ±0.6
TGPM (mg)	6.6 ±0.5	10 ±0.5	15 ±1.9	11 ±0.9	13 ±0.8	20 ±1.3

n.d.: not detected

先ずグリシドールを生成し、さらなる加熱脱水反応によりアクロレインを生成することが推測される。一方、ア



Scheme 1. Thermal decomposition of PG and GLY.

セトールは GLY, PG の両方から生成する。3 種類の E-リキッドを比較すると、GLY 100% の E-リキッドからの熱分解物質の発生量が際立っていた。GLY の沸点は 290°C と高く、脱水・酸化反応が起きやすい。そのため、GLY の割合が高い E-リキッドの方が熱分解物質の発生量と種類が多いことが推察される。

C.2.2 加熱式タバコ

自動喫煙装置を用いて Ploom S, Ploom X, IQOS ILUMA から発生するエアロゾルを 9 mmφ にカットした Cambridge filter pad を前段に、Carboxen 572 を後段にした捕集管に通気し、化学物質を捕集した。捕集は温度

の測定と同時にを行った。各加熱式タバコから発生した粒子状、ガス状物質の量を Table 2 に示す。

TGPMの発生量は加熱温度の上昇に伴い増加した。最も量の多かった IQOS ILUMA で 33 mg 発生し、これは燃焼式の紙巻き標準タバコ (CM6)⁷ から発生する TGPM 30 mg/cigarette とほぼ等しい。

Fig. 10 に各加熱式タバコから発生した化学物質を示す。左の図は一次生成、右の図は二次生成と推定される物質である。また、参考として Fig. 10 の横軸を各加熱式タバコの平均温度にした時の図を Fig. 11 に示す。検出されたほとんどの化学物質は加熱温度の上昇に伴い発生量も増加したが、クロトンアルデヒド、ブタナール、ベンズアルデヒド、PG、GLY には顕著な増加は認められなかった。一次生成物である GLY、PG、ニコチンの発生量はそれほど温度に依存しないが、二次生成物質であるアセトアルデヒドとアセトールは大きく温度に依存し、発生量が増加した。特にアセトールは著しく増加した。ガス状の化学物質の中で比較的高濃度で検出された物質は、アセトアルデヒドとアセトールである。アセトアルデヒドはほぼガス状で存在し、粒子中では検出されなかった。また、加熱温度が高いほど発生量が多い傾向にある。アセトールは温度の上昇に伴い、急激に増加した。これは加熱式タバコが蒸気を発生するためにタバコ葉に含まれていた GLY が熱分解して発生したことが推察される。

C3 新型タバコから発生する粒子状物質の粒径分布

C3.1 アンダーセンサンプラーによる粒径分布の測定

アンダーセンサンプラーの格段に PTFE バインダーフィルターを設置し、28.3 L/min の流量で電子タバコから発生する粒子状物質を捕集した。測定装置の概要を Fig. 12 に示す。電子タバコの捕集時間はスイッチを押してから切れるまでの 10 秒間とし、全量を捕集した。加熱式タバコ (IQOS MULTI) の場合は 10 本捕集した。フィルターは捕集前と捕集後に重量を測定し、その差を発生した TPM (Total Particulate Matter, TPM) とした。

捕集を終えたフィルターはアセトニトリル 10 mL で溶出した。溶出、前処理のフローチャートを Fig. 13 に示す。捕集を終えたフィルターを 50 mL の三角フラスコに入れる。アセトニトリル 10 mL を加えた後、ロータリーシェイカーを用いて 15 分振盪した。VOCs とニコチンを分析するときは溶出液 1 mL をオートサンブラ

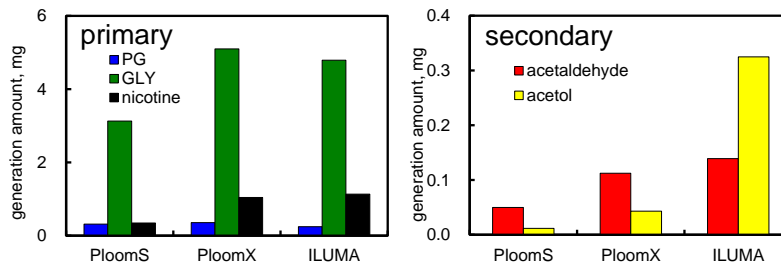


Fig. 10. Generation amounts of primary (left panel) and secondary (right panel) compounds generated from HTPs.

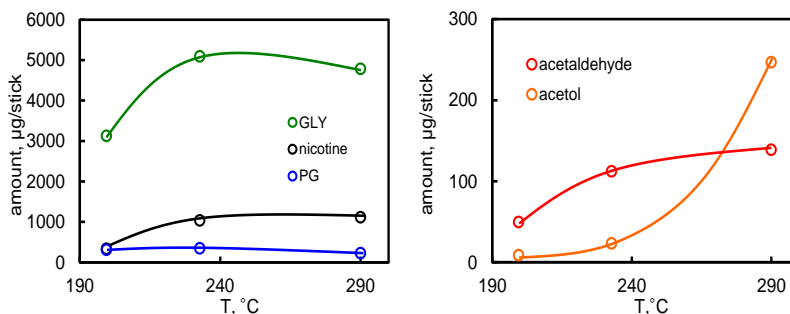


Fig. 11. Changes in generation amounts from HTPs with temperature.

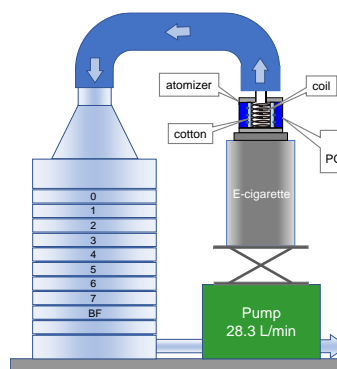


Fig. 12. Schematic drawing of the sampling system of particulate matter generated from E-cigarette and HTPs.

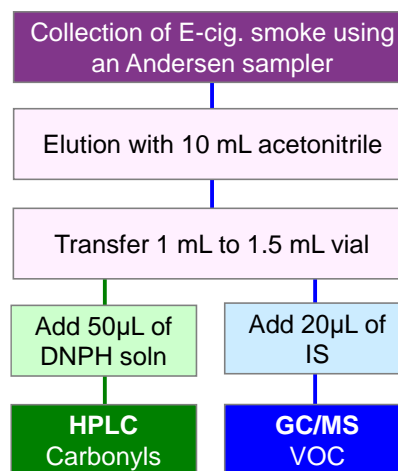


Fig. 13. Flowchart of the analysis of particulate matter generated from E-cigarettes and HTPs.

バイアルに分取する。そこに 20 μL の内部標準溶液 (10 mg/mL, toluene-*d*8) を添加し, GC/MS で分析した。カルボニル化合物を分析するときは溶出液 1 mL をオートサンプラーバイアルに分取する。そこに 2% DNPH \cdot HCl 溶液を 50 μL 添加し, HPLC で分析した。

C3.2 電子タバコ

C3.2.1 電子タバコから発生する粒子状物質の粒径分布

ほとんどの電子タバコはスイッチを入れてから 10 秒間稼働する。そこで, Fig. 12 の装置を用いて電子タバコから発生する粒子状物質全量 (10 秒間) 捕集し, 各ステージに設置したフィルターの重量を秤量した。E-リキッドは PG, GLY 50% を使用した。フィルターに捕集された粒子は紙巻きタバコの場合 (黒褐色) と異なり透明で粒状であった。Fig. 14 に各電力における粒径分布を示す。20 W 以上では発生した 95% 以上の粒子状物質が粒子径 2.1 μm 以下の粒子を占めた。電子タバコから発生する粒子状物質は, 一旦ガス状で発生したガス状成分が凝集して粒子化したものである。一般に燃焼や光化学反応等で生成する二次生成粒子は 2 μm 以下の微小粒子 (fine particle) である。電子タバコから発生する粒子も二次生成になるため微小粒子に偏ったことが推測される。また, 粒子状物質の発生量は電力の上昇に伴い増大するが, 100 W 以上ではほぼ同じ発生量であった。2.5 μm 以下の微小粒子 (PM2.5) は, 肺の奥まで入りやすく, 肺をはじめ全身の炎症を引き起こすことで, 大気汚染として環境問題にもなっている。そのため, 電子タバコから発生する 2.1 μm 以下の微小粒子も同様に大量に吸入すると, 肺がんのリスク上昇, 呼吸器系や循環器系への健康影響が懸念される。

C3.2.2 電子タバコから発生する化学物質の粒径分布

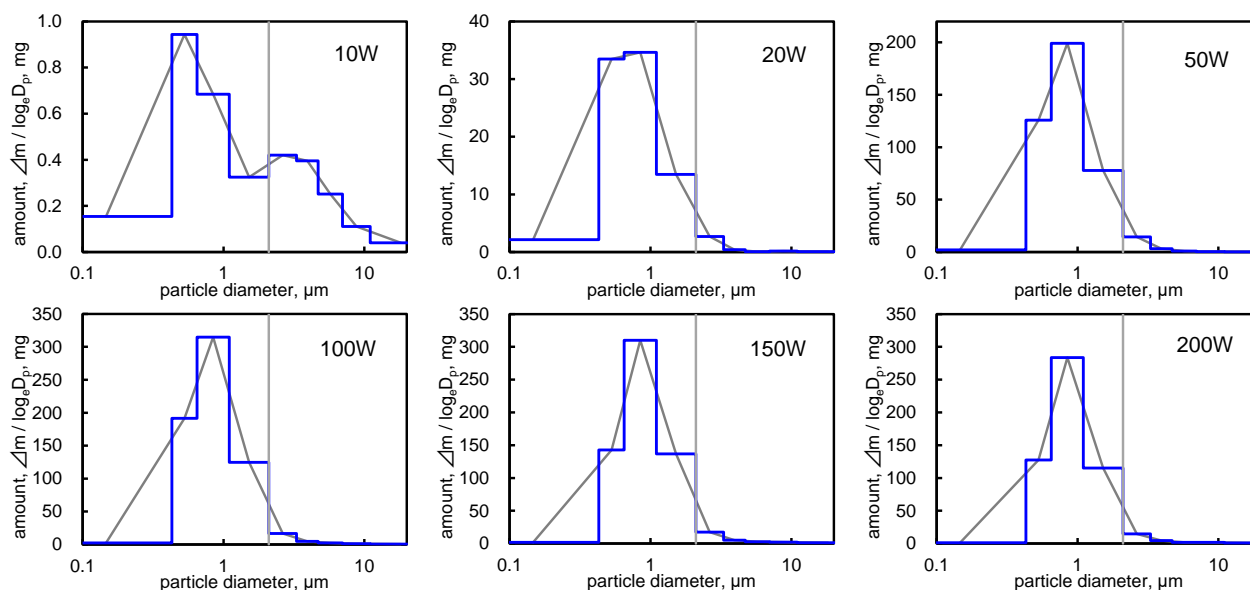


Fig. 14. Size-distributions of particulate matter generated from E-cigarettes under various electric power.

C3.2.1 で得られた各ステージの粒子に含まれる化学物質を Fig. 13 の方法で分析した。各電力におけるカルボニル化合物の生成量を Table 3 に示す。ほとんどの化学物質は粒子径 2.1 μm 以下の微小粒子中に存在したが, ホルムアルデヒド, 2-ブタノン, *i*-バレルアルデヒド, GO, MGO は粗大粒子側にも存在した。

C3.3 加熱式タバコ

C3.3.1 加熱式タバコから発生する粒子状物質の粒径分布

加熱式タバコの主流煙を押し出して発生させる装置⁸を用いて加熱式タバコから発生する粒子状物質を, 自動喫煙装置を用いて 10 本分捕集した。自動喫煙装置は, 喫煙時間 2 秒, 喫煙間隔 28 秒に設定し, 捕集前と捕集後に各ステージに設置したフィルターの重量を秤量し, 総粒子状物質質量とした。Fig. 15 に IQOS MULTI から発生するエアロゾルの粒径分布を示す。

加熱式タバコから発生する粒子状物質の粒径は微小粒子側に偏る分布を示し, 微小粒子が 92% を占めた。他の加熱式タバコ (IQOS ILUMA, Ploom S, Ploom X) に関しても濃度差はあるものの同じ様な粒径分布を示した。微小粒子は人間の肺の奥深くに潜り込み, 肺胞に直接吸収されるため, 呼吸器系や循環器系への影響が懸念される。

C3.3.2 加熱式タバコから発生する化学物質の粒径分布

加熱式タバコ主流煙をアンダーセンサンプラーで分級捕集し, 各ステージの粒子に含まれる化学物質を分析した。各ステージで検出されたカルボニル化合物と VOCs の量を Table 4, 5 に示す。化学物質の量はタバコ葉スティック 1 本分からの発生量に換算した。

TPM と化学物質の分布の形状はほとんど同じパターンである。発生した TPM の量と比較すると, TPM のほ

Table 3. Carbonyl compounds collected into PTFE filters set on each stage by Andersen sampler. E-cigarette was performed at 200 W.

formaldehyde; AA, acetaldehyde; AC, acetone; ACR, acrolein; PA, propanal; MEK, 2-butanon; BA, benzaldehyde; *i*-VA, *i*-valeraldehyde; GO, glyoxal; MGO, methylglyoxal; HA, hexanal

electric power	stage	particle diameter (μm)	FA	AA	AC	ACR	PA	MEK	BA	<i>i</i> -VA	GO	MGO	HA
200W	0	>11	0.4	n.d.	0.2	n.d.	n.d.	0.2	2.1	3.0	30.0	2.9	n.d.
200W	1	7.0-11	0.3	n.d.	0.2	n.d.	n.d.	n.d.	2.0	2.4	23.9	2.5	n.d.
200W	2	4.7-7.0	0.2	n.d.	0.2	n.d.	n.d.	0.1	0.6	n.d.	16.0	1.7	n.d.
200W	3	3.3-4.7	0.6	n.d.	0.2	0.1	n.d.	0.4	0.4	1.3	13.4	2.4	n.d.
200W	4	2.1-3.3	10.4	1.1	0.2	0.6	0.4	3.7	0.1	0.3	25.5	8.9	n.d.
200W	5	1.1-2.1	124.6	n.d.	2.7	4.6	2.3	56.8	n.d.	5.0	244.3	89.7	n.d.
200W	6	0.65-1.1	238.3	2.8	3.6	9.2	2.1	98.1	n.d.	9.9	46.0	176.1	n.d.
200W	7	0.43-0.65	109.3	1.3	1.0	5.3	0.8	22.8	2.0	3.1	n.d.	58.8	0.2
200W	B.F.	<0.43	0.4	0.7	0.2	0.2	n.d.	2.1	1.2	1.2	10.7	7.8	n.d.

Table 4. Carbonyl compounds collected into PTFE filters set on each stage by Andersen sampler. IQOS

stage	particle diameter (μm)	FA	AA	AC	ACR	PA	MEK	BA	<i>i</i> -VA	GO	MGO	HA
0	>11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1	7.0-11	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	4.7-7.0	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	3.3-4.7	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.
4	2.1-3.3	n.d.	0.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	0.5	n.d.
5	1.1-2.1	0.2	0.2	n.d.	n.d.	n.d.	0.2	n.d.	n.d.	0.2	2.3	0.1
6	0.65-1.1	0.4	0.5	0.1	n.d.	0.1	0.3	n.d.	0.2	0.5	5.9	0.4
7	0.43-0.65	0.1	0.2	n.d.	n.d.	0.1	0.1	n.d.	0.2	0.2	2.0	0.1
B.F.	<0.43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.

Table 5. VOCs collected into PTFE filters set on each stage by Andersen sampler. IQOS

BD, 1,3-butadiene; IP, isoprene; FR, furan; PO, propylene oxide; DA, diacetyl; BZ, benzene; AT, acetol; DMF, 2,5-dimethylfuran; GLD, glycidol; PG, propylene glycol; TL, toluene; GLY, glycerol; MT, menthol; NT, nicotine

stage	particle diameter (μm)	BD	IP	FR	PO	DA	BZ	AT	DMF	GLD	PG	TL	GLY	MT	NT
0	>11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	12.0	2.0	7.1
1	7.0-11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9.8	1.8	6.7
2	4.7-7.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20.0	1.7	7.9
3	3.3-4.7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	46.0	1.7	10.0
4	2.1-3.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	0.2	n.d.	280.0	2.0	30.0
5	1.1-2.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	0.9	n.d.	980.0	2.8	82.0
6	0.65-1.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.3	n.d.	0.4	3.1	n.d.	2800.0	6.5	210.0
7	0.43-0.65	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	0.1	0.7	n.d.	820.0	2.6	60.0
B.F.	<0.43	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.1	n.d.	n.d.	0.2	n.d.	170.0	0.6	15.0

とんどは GLY であった。つまり, IQOS MULTI から発生する煙は GLY が主成分である。GLY は食品添加物に使われている比較的毒性の低い物質である。しかし本研究で明らかになったように, 2.1 μm 以下の GLY が直接肺胞に達し, 血液中に取り込まれることは非常に危険である。また, GLY が熱分解を起こして有害な物質になることも懸念される。

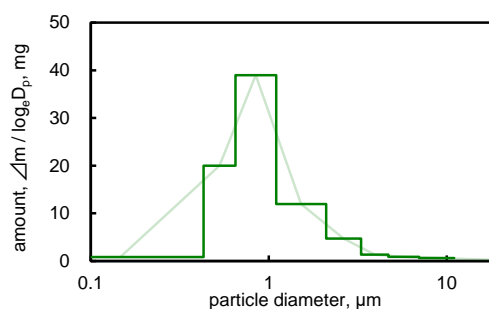


Fig. 15. Size-distributions of particulate matter generated from HTPs.

4. 結論

最近普及している電子タバコや加熱式タバコは燃焼を伴わないので、有害な熱分解物の発生が少ないとされているが、数年前から電子タバコによる健康被害が多く報告されている。現在のところ、その原因は特定されていないが、本研究により、化学的因子として、熱分解により有害なプロピレンオキシド、グリシドール、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサールが生成することが明らかになった。また、物理的因子として、エアロゾルが微小粒子（粒子径 2 μm 以下）である（Fig. 16）ことや高温（200℃）であることも考慮すべきである。特に、最近普及している“爆煙タイプ”の電子タバコは、喫煙者が自由に電力を制御することができるが、必要以上に高電力にすると有害物質の発生量が増えるばかりでなく、煙が高温になり口腔の火傷だけでなく、肺への影響が危惧される。全てのタバコ製品は今後も FCTC（WHO Framework Convention on Tobacco Control）に基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

一方、加熱式タバコから発生する化学物質は、ベンゼンや 1,3-ブタジエンといった発がん性物質が紙巻タバコに

比べて少ないが、ニコチンは発生する。また、高電力型の電子タバコは熱分解により、有害なオキシド類や、アルデヒド類を生成する。さらに、大量に発生する 2 μm 以下のエアロゾルは直接喫煙者の肺胞に吸収されることに留意する必要がある。

Fig.17. に様々なタバコ製品から発生する発がん性物質（ホルムアルデヒド、ベンゼン、プロピレンオキシド、1,3-ブタジエン、アセトアルデヒド、グリシドール）の合算値を示す。電子タバコから発生する有害物質の量は銘柄間でかなりバラツキがあるため注意が必要である。また、加熱式タバコは熱分解物質の発生量は紙巻きタバコと比べて少ないが、発生する化学物質の量が少ないことが必ずしも健康被害

に繋がるとは限らない。紙巻タバコの代替として様々な喫煙具が販売されているが、多くは有害である。また、新型コロナウイルス対策には、加熱式タバコや電子タバ

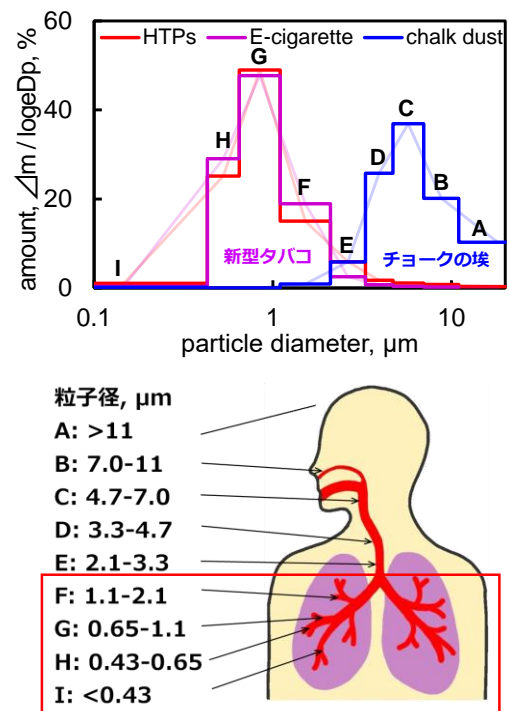


Fig. 16. Size-distributions of particulate matter generated from E-cigarettes (red line) and chalk dust (blue line).

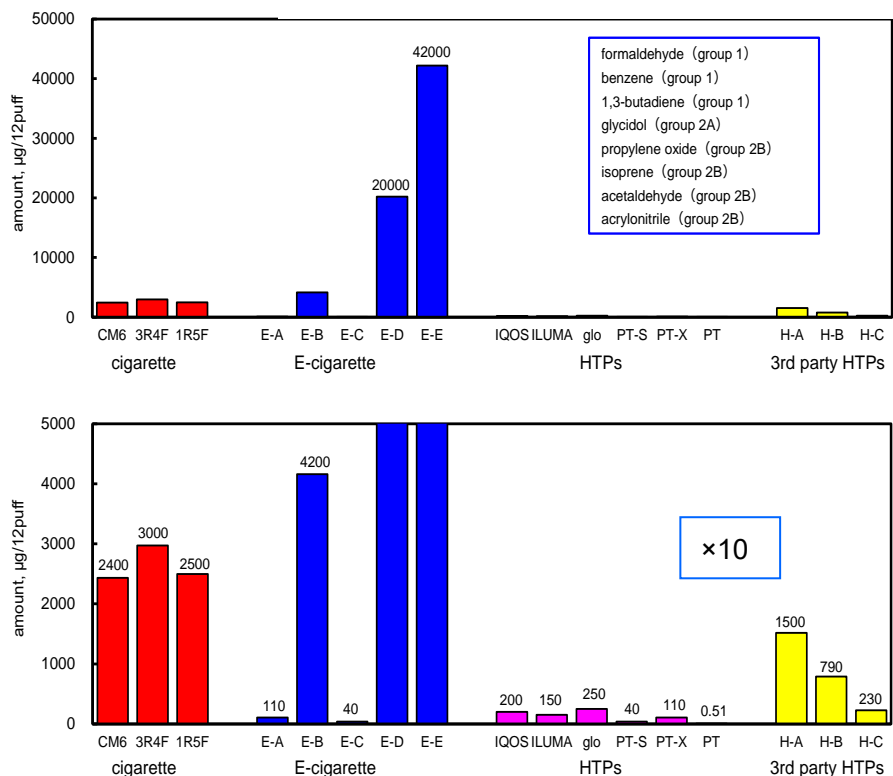


Fig. 17. Generation amounts of carcinogenic compounds generated from various kinds of ENDS.

コを含めた禁煙と受動喫煙対策が必須である。喫煙者は害の少ないタバコを求めるより、喫煙という習慣の是非を考えるべきである。

文献

1. 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. *Journal of Chromatography A*. 2013;1314(0):31-37.
2. 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. *Journal of Chromatography A*. 2015;1426:48-55.
3. Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco (CORESTA). *CORESTA (2013) Recommended Method No. 74, Determination of selected carbonyls in mainstream cigarette smoke by high performance liquid chromatography (HPLC)*. second edition ed March 2013.
4. Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco. *CORESTA (2014) Recommended Method No. 70, Determination of selected volatile organic compounds in the mainstream smoke of cigarettes - gas chromatography-mass spectrometry method*. Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco, July 2014. (second edition). July 2014
5. *Health Canada (1999) Official method T-115, Determination of "Tar", Nicotine and Carbon Monoxide in Mainstream Tobacco Smoke*. Ottawa, Canada K1A 0K9.
6. Odabasi M, Seyfioglu R. Phase partitioning of atmospheric formaldehyde in a suburban atmosphere. *Atmospheric Environment*. 2005;39(28):5149-5156.
7. Uchiyama S, Tomizawa T, Tokoro A, et al. Gaseous chemical compounds in indoor and outdoor air of 602 houses throughout Japan in winter and summer. *Environmental Research*. 2015;137(0):364-372.
8. Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, et al. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(12):2145-2152.

本研究に関する研究発表

論文発表

内山茂久 新型タバコ関連有害物質の分析 公衆衛生, 2022(2), 106-113.

Sawa, M.; Ushiyama, A.; Inaba, Y.; Uchiyama, S.; Hattori, K.; Ogasawara, Y.; Ishii, K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(12):2145-2152.

学会発表

清水萌花, 内山茂久, 加熱温度の影響, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明, 小倉裕直 電子タバコから発生する熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響 2021年室内環境学会学術大会, 2021年12月 京都リサーチパーク

令和3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

電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の分析について

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 中田 光紀 国際医療福祉大学
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、これまでに低出力の電子たばこ製品の連続使用による調査結果から、70Wの電子たばこでは、一酸化炭素(CO)が紙巻たばこよりも高値で50回目の喫煙時は、46.9 mg/回となった。28Wの電子たばこは、50回目の喫煙時は3.90 mg/回となった。また、フェノール類に関してもハイドロキノン、レゾルシノール、3種類のクレゾールなども検出された。

しかし、これら有害化学物質が発生する条件はまだ解明されていない。そこで本年度は、電子たばこリキッド(配合、香料の種類)を変更することによってCOの発生条件を調査した。これまでの研究ではグリセロール(VG)の配合率が高いリキッドでは発生量が高いと考えられていた。そこで、香料なしのリキッドを調整しCO分析を行ったが、検出されることはなかった。次に複数種類のPG/VG配合比率のリキッドに香料を添加したがCOは検出されなかった。最後に、市販のリキッドを分析したところ、PG/VGが25:75条件で香料がスイーツ系と呼ばれている糖度がある製品においてCO、フェノール類が定量された。CO量(mg/回)が40Wの出力の電子たばこは、2日目からCOの発生が生じ、最高12.5 mg/回まで上昇した。90W出力の電子たばこも2日目からCOの発生が生じ、最高35.5 mg/回まで上昇した。これらの結果は、我々の先行研究と同様の結果となった。次にフェノール類は、カテコールの発生量が多く、90Wの電子たばこでは、130,000 ng/回となった。本研究結果から、電子たばこのCO、フェノール類発生の要因は、VGの配合比率が高く、スイーツ味のように糖度がある電子リキッドの使用が考えられた。これは、VGと糖度の影響で、電熱コイルが劣化したためにCOなどが発生したと考えている。引き続き、他の電子たばこリキッドについても重ねて調査を続ける計画である。

A. 研究目的

我々は、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(1, 2)。電子たばこは出力の幅が広い製品が、販売されており、それぞれの電子たばこ製品の能力によって発生する有害化学物質量が変動することを使用者には周知されていない。

さらに、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(3-5)。これは、電子たばこ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、高出力の電子たばこを使用するとCOとフェノール類が発生すると報告されている(3-5)。我々は、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

検討したところ、数日間使用することで CO、フェノール類の発生を 2020 年度の厚生労働行政推進調査事業費の研究で確認した。さらに本研究では、電子たばこの連続使用によって発生する CO、フェノール類は、どのような条件で発生するのか。より詳しい検討が必要であると考えた。今年度は、香料を添加しないプロピレングリコール/グリセロール (PG/VG) 混合溶液を複数種類調整し、電子たばこで主流エアロゾルの捕集・分析を行った。さらに、香料を添加して同様の実験を行った。他にも香料の種類を変更して分析を行って CO、フェノール発生条件の探索を目的とした。

B. 研究方法

1. 電子たばこ加熱装置

電子たばこは、40W と 90W 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), 0.17 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 CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81 法 (CRM81) を行った。CRM81 法は、一服につき 3 秒間で 55 mL 吸引、30 秒毎に一服させた (6)。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, φ 44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。CRM81 法では CFP1 枚につき、6 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。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 (7) 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. プロピレングリコール/グリセロール混合溶液の電子たばこ主流エアロゾル分析

実験室でプロピレングリコール/グリセロール (PG/VG) 溶液について 50:50 と 20:80 の 2 種類調整した。これらの溶液を出力が 40W と 90W 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)。その結果、2 条件ともに CO の発生は確認されなかった。実験に使用した電子たばこの電熱コイルを確認すると、コイルの焦げもなく綺麗な状態であった。VG の比率が高いリキッドを使用すると CO の発生が生じやすいと考えられているが、PG と VG のみの環境では発生が確認されなかった。

2. プロピレングリコール/グリセロール混合溶液に香料を添加した電子たばこ主流エアロゾル分析

1. の実験と同様に出力が 40W と 90W 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)。本実験では、PG/VG 溶液を 30:70、40:60、50:50 の 3 種類の溶液にフルーツ味の香料を添加し主流エアロゾルの捕集を行った。香料の添加によって CO の値は 1 mg/12 puff 程度の分析値は得られた。しかしながら、昨年度の研究で得られた高濃度とはならなかった。

3. 香料入りの電子たばこリキッドの分析

数種類の電子たばこリキッドの分析を行った。まず PG/VG の比率が 30:70、50:50 でフルーツ味のリキッドで CO 分析を行った。その結果は、CO 量が 1 mg/12puff を越えることはなかった。次に、PG/VG の比率が 50:50 でスイーツ味 (ソフトクリーム) のリキッドで CO 分析を行った。このリキッドにおいても主流エアロゾルの CO が 1 mg/12 puff を越えることはなかった。最後に PG/VG の比率が 25:75 でスイーツ味 (カスタードバニラ) のリキッドで CO 及びフェノール類分析を行った (Fig. 1-2)。まず、CO 量 (mg/回) が 40W の出力の電子たばこは、2 日目から CO の発生が生じ、最高 12.5 mg/回まで上昇した。90W 出力の電子たばこも 2 日目から CO の発生が生じ、最高 35.5 mg/回まで上昇した。これらの結果は、我々の先行研究と同様の結果となった。次にフェノール類は、カテコールの発生量が多く、90W の電子たばこでは、130,000 ng/回となった。本研究結果から、電子たばこの CO、フェノール類発生の要因は、VG の配合比率が高く、スイーツ味のように糖度がある電子リキッドの使用が考えられた。これは、VG と糖度の影響で、電熱コイルが劣化したために CO などが発生したと考えている。引き続き、他の電子たばこリキッドについても重ねて調査を続ける計画である。

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) とフェノール類の発生要因の調

査を行なった。その結果、グリセロールの配合量が多く、糖度が多いスイーツ系のリキッドで有害化学物質が多く発生した。

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) CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81. Routine Analytical Machine for E-Cigarette Aerosol Generation and Collection - Definitions and Standard Conditions. 2015. https://www.coresta.org/sites/default/files/technical_documents/main/CRM_81.pdf

[cal_documents/main/CRM_81.pdf](https://www.coresta.org/sites/default/files/technical_documents/main/CRM_81.pdf)

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

F. 研究発表

1. 論文発表

Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2145-2152.

2. 学会発表

1. Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Inaba Y, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. Associations between arsenic, cadmium, and selenium exposure and oxidative stress in rural residents of northern Laos. the 33rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2021) 2021.8.23-26.Web開催.

2. Azuma K, Bekki K, Inaba Y, Kim H. Questionnaire survey for health risk assessment of exposure to semi-volatile organic compounds-contaminated floor dust in housing: preliminary survey on prevalence. ISEE 2021 New York.

3. 稲葉洋平, 郡司夏美, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 2種類の前処理を組み合わせたたばこ主流煙の芳香族アミン分析 第29回環境化学討論会. 2021.6.2-3. ハイブリッド開催 同要旨集 p254-255.

4. 稲葉洋平, 松本知大, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛

山明. 加熱式たばこ IQOS と互換機から発生する有害化学物質量の比較 フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021.9.10-11. オンライン開催. 同講演要旨集 p279.

5. 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)のニコチンとたばこ 特異的ニトロソアミンの分析. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021.11.21-23 ; ハイブリッド開催 (東京). 同講演抄録集. p.370

6. 清水萌花, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明, 小倉裕直. 電子タバコから発生する熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響. 2021 年室内環境学会学術大会. ハイブリッド開催(京都) 2021.12.2-3. 講演要旨集

7. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙のタール・ニコチン・一酸化炭素・たばこ特異的ニトロソアミンの分析. 2021 年室内環境学会学術大会 ; 2021.12.2-4 ; 京都. 同講演集. p.314-315

8. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 紙

巻たばこ専用加熱装置から発生する主流煙の有害化学物質の分析. 第 31 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会 (静岡) 2022.2.26-27. プログラム要旨集 p61.

9. 澤麻理恵, 石川智, 牛山明, 服部研之. IQOS エアロゾルばく露は肺組織及び肺泡マクロファージに酸化ストレスを発生させる. 第 92 回日本衛生学会学術総会 (兵庫) 2022.3.21-23. 同予稿集 S205.

10. 澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 中舘和彦, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルを短期間ばく露した際のマウス肺の組織学的評価. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. Web 予稿集.

11. 稲葉 洋平, 内山 茂久, 戸次 加奈江, 牛山 明. 電子たばこの連続喫煙による一酸化炭素, フェノール類の発生. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28. オンライン要旨集

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

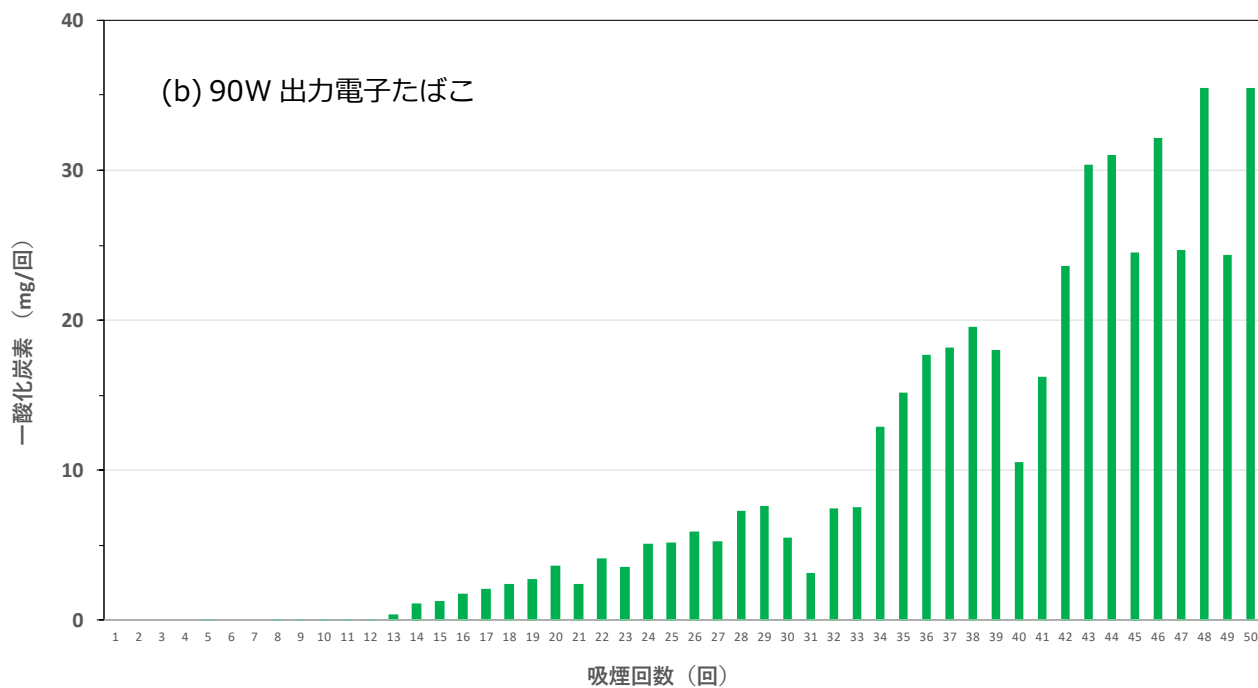
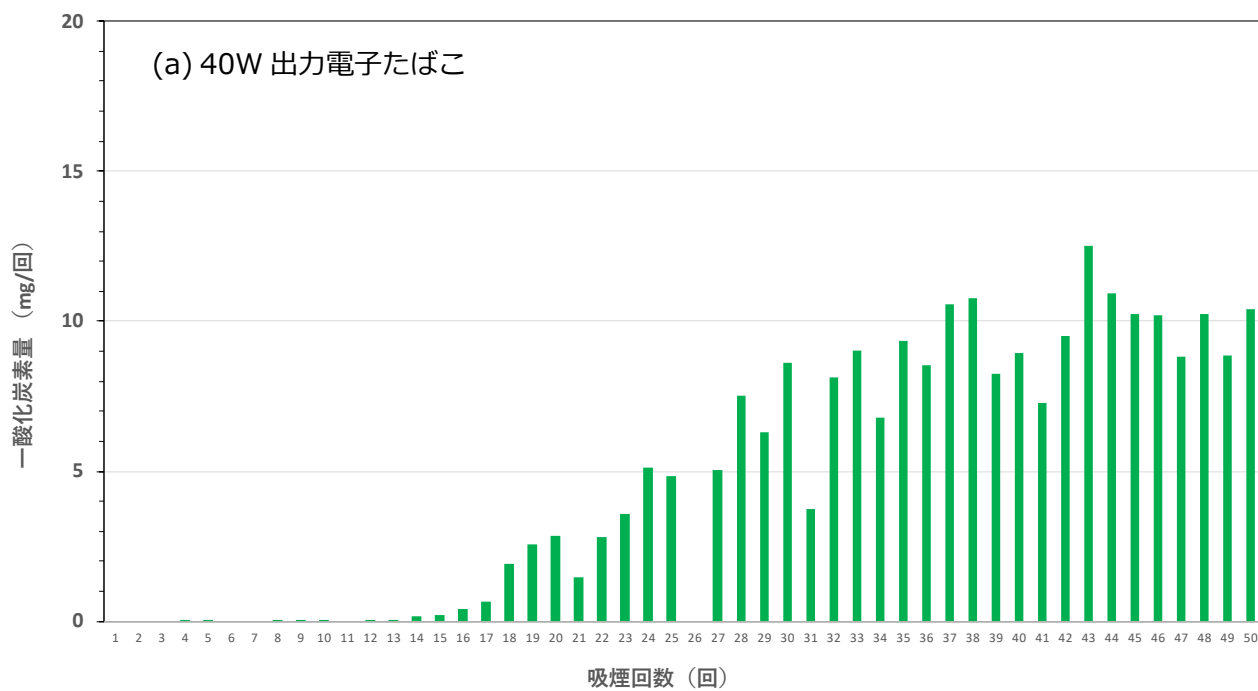


Fig. 1 電子たばこから発生する一酸化炭素量の変動

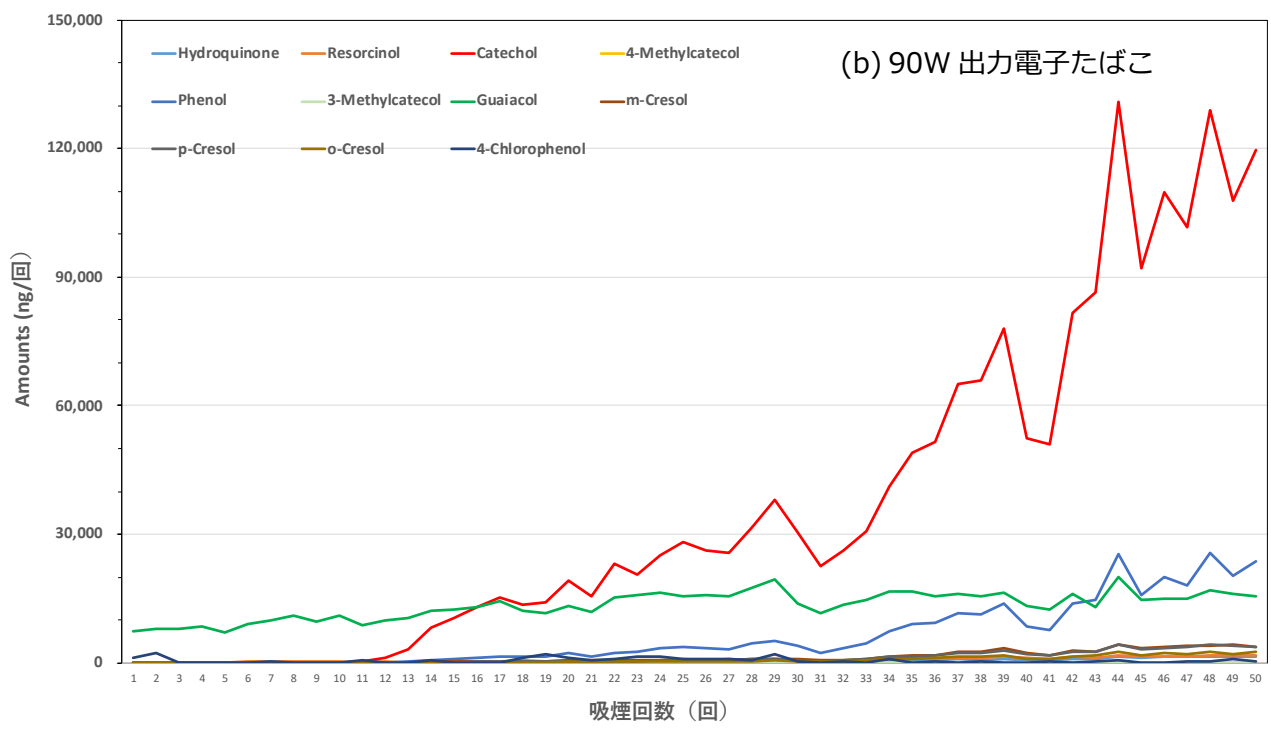
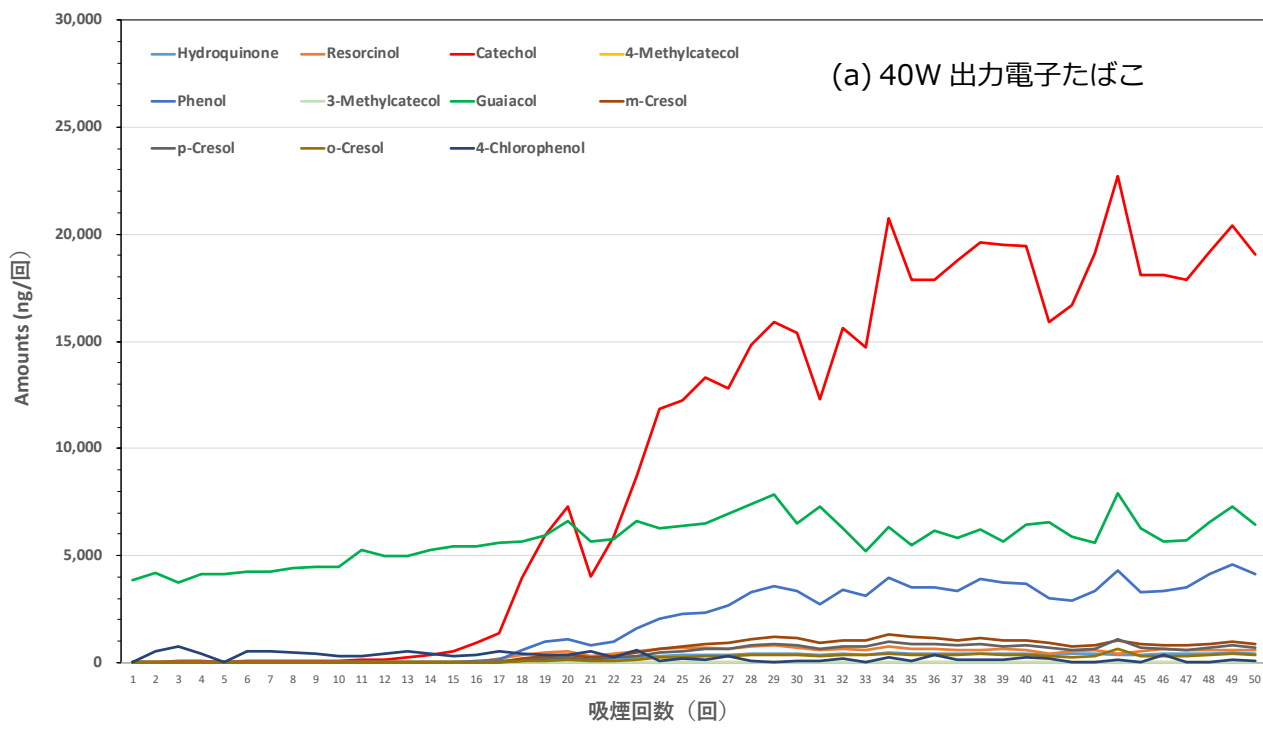


Fig. 2 フェノール類の合計量の変動

令和3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)
総合研究報告書

加熱式たばこの主流煙及びたばこ葉に含まれる水銀の研究

研究分担者 杉田 和俊 麻布大学

研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

20代、30代を中心に加熱式たばこの愛用者が増加し、喫煙者において20%を超えるシェアを占めるようになった。また、様々なフレーバーを持つ新しい製品が次々と開発され、従来の喫煙習慣に加え、香りを楽しむ要素が加わっている。販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの喫煙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、新製品を中心に、有害金属の1つであり揮発性が非常に高い水銀について加熱式たばこのたばこ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。

今年度は2社(JT及びPM)の加熱式たばこから新製品を中心に30銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀含有量を測定し、昨年度測定分と合わせて52銘柄について検討した。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3.7ng(1.1~5.8ng/cig)であった。また、主流煙中水銀含有量は全体の平均で1本あたり平均1.6ng(0.1~2.7ng/cig)であった。メーカー別ではJTでは1本当たりのたばこ葉中水銀含有量は平均3.4ng、主流煙中水銀含有量は1.3ng(低温加熱による主流煙中含有量は含めず)、PMではそれぞれ1本あたり平均3.9ngと1.9ngであり、主流煙中水銀含有量で有意差($p<0.01$)が認められた。また、同じメーカー(JT)でも加熱温度(40℃)ではたばこ葉中水銀含有量は1本あたり3.5ng、主流煙中水銀含有量では1本あたり平均0.13ngとたばこ葉中水銀含有量は変わらないものの主流煙中水銀含有量では約10倍の差があることがわかった。以上の結果から、たばこ葉中水銀含有量はメーカー間で有意な差はないものの、主流煙中水銀含有量では有意な差が認められ、加熱温度が主流煙中水銀含有量に影響することがわかった。

A. 研究目的

健康増進法が2004年施行され、受動喫煙の防止が義務付けられ、2014年には千代田区で路上喫煙禁止の条例が施行され、公共の場での喫煙が禁止になった。さらに2020年4月に健康増進法が改定され、国は受動喫煙を防止するための措置を総合的かつ効果的に進めるとともに、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ことが努力目標とされた。習慣的な喫煙では紙巻たばこの割合が男女とも70%を超えてはいるものの、加熱式たばこの割

合は25%を超えており増加傾向にある。特に20代及び30代での割合が高く、今後、さらなる増加が見込まれる。加熱式たばこは、2014年に日本国内での販売が開始され、現在では主に3社から販売されている。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ものの、紙巻たばこと同様にたばこ葉を用いていることから、発生する化合物の種類は同程度あるいはそれ以上との報告もあり、人への健康影響はまだ不明の点が多い。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

しい状況である。これら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。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、未だに世界においては代表的な環境汚染物質の一つである。水銀についての発がん性は報告されていないものの、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、メチル水銀では神経毒性による健康影響、水銀蒸気を吸入曝露した場合は、その結果として胸の痛み、呼吸困難、咳、喀血を続発し、間質系肺炎の引き起こすことが報告されている。たばこ主流煙中の水銀は蒸気として吸引されるため、多量の喫煙では上記の影響が考えられる。さらに水銀は常温で液体、蒸気圧も高いことから燃焼を伴わない加熱でも主流煙とともに暴露されることが容易に考えられる。

そこで、加熱式たばこの喫煙による水銀曝露量を推定することを目的として、現在販売されている3社の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

今年度は、国内で販売されている日本たばこ株式会社とフィリップモリスジャパンの加熱式たばこのうち今年度は新しく発売されたものを中心にそれぞれ14銘柄と16銘柄について測定し、昨年度と合わせ合計52銘柄を研究対象とした。

2. 主流煙中水銀の捕集及び前処理

主流煙中の水銀は、水銀マニュアル（環境省）に若干変更を加え、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た。この吸収液 15ml をインピンジャー1本に入れ、HClモード Health Canada Intense TC-115)による機械式喫煙モードにより発生したたばこ5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（吸収液と同じもの）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、20mLに定容し、全量の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）に若干変更を加え、肉厚のメスフラスコ

（50mL）に試料約0.5gを計り取り、水1mL、硝酸（電子工業用 含有率61% 関東化学株式会社）- 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）を等量混合したもの4mL及び硫酸（有害金属測定用 富士フィルム和光純薬工業株式会社）5mL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、発生した水銀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. 加熱式たばこの水銀含有量

加熱式たばこは、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。JT では40℃および295℃、PM では350℃のもの及び加熱温度が公開されていないものがあった。測定結果を、図-1 および図-2 に示す。図-1 はJT のたばこ葉および主流煙中のたばこ1本あたりの水銀含有量を示している。たばこ葉中の水銀含有量は1本あたり平均3.4ng (加熱温度200℃以上のもの)と昨年度と大きな違いは認められなかった。主流煙では1本あたり平均1.3ngであった。その結果、移行率は平均で約40%となった。しかし、JT では低温加熱のデバイスがあり、本研究ではJT0019 からJT0022 までの4種類である。これらのたばこ葉中水銀含有量は1本あたり平均3.5ng と差はないものの、主流煙中水銀含有量は1本あたり平均0.13ng と約1/10で有意な差 ($p<0.01$)が認められた。

一方、PM では加熱温度が350、新製品では非公開であり、JT に比べると加熱温度は高いと考えられる。PM 社のたばこ葉および主流煙中水銀含有量の結果をFig.2 に示す。PM のたばこ葉中の水銀含有量は平均で3.9 ng とJT と同レベルであった(有意差なし)。しかし、主流煙中水銀含有量では、1本あたり平均1.9 ng とJT の主流煙中水銀含有量とは有意な差 ($p<0.01$)が認められた。

両者の比較をFig.3 に示す。たばこ葉中水銀含有量、主流煙中水銀含有量および移行率で有意差を確認したところ、たばこ葉中水銀含有量では有意差は認められないものの、主流煙中水銀含有量 ($p<0.01$)および移行率 ($p<0.05$)において有意差が認められた。

D. 考察

加熱式たばこでは紙巻きたばこと異なり、喫煙には専用のデバイスが必要となる。このデバ

イスにより加熱方式や加熱温度が異なっており、吸引される成分や量が異なることが予想される。JT では加熱温度40℃と295℃のデバイスがある。水銀は常温で液体であり、気化しやすい性質があることから、加熱温度の影響は大きいことが考えられる。主流煙ではメーカーによる差も認められたことから、加熱温度や加熱方式などによって、水銀の主流煙への移行率に影響が及ぶことが考えられた。

本研究結果から、加熱温度40℃では主流煙への移行率は6%程度であるが、高温加熱条件下では約45%であり、温度条件により主流煙中の水銀含有量は大きく影響されることが認められた。

今年度は2つのメーカーを中心に検討を行った。たばこ葉中水銀含有量では有意差が認められなかったが、主流煙中水銀含有量及び移行率で有意差が認められた。加熱温度は295℃(JT)と350℃(PM)で両者とも高温加熱方式である温度差が約55℃あることがこの差がこの差の原因の一つであると考えられる。温度以外にも加熱方式など考慮する必要がある。

E. 結論

本研究では加熱式たばこ52銘柄を対象としてたばこ葉および主流煙の水銀含有量を測定した。その結果、たばこ葉中の水銀含有量は有意な差が認められなかったものの、主流煙中水銀含有量では有意な差 ($p<0.01$)が認められた。高温加熱方式であるが、加熱温度に約55℃の差が主流煙中水銀含有量の差の原因の1つと考えられる。また、同じメーカーであっても加熱温度が40℃と295℃と大きく異なると、主流煙中水銀含有量に有意な差が認められた。水銀の場合、加熱温度により主流煙中含有量が大きく影響されると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Keisuke Sugimoto, Kazutoshi Sugita, Kensuke Orito and Yoko Fujii, S Repeated-Dose Pharmacodynamics of Pimobendan in Healthy Cats, *Animals* 2022, 12, 981. <https://doi.org/10.3390/ani12080981>.

2. 学会発表

杉田和俊, 久保美千代, 中野佳彦, 福田健 犬被毛中水銀の汚染源の推定, 日本毒性学会 生体金属部会主催 メタルバイオサイエンス研究会 2021 (2021).

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

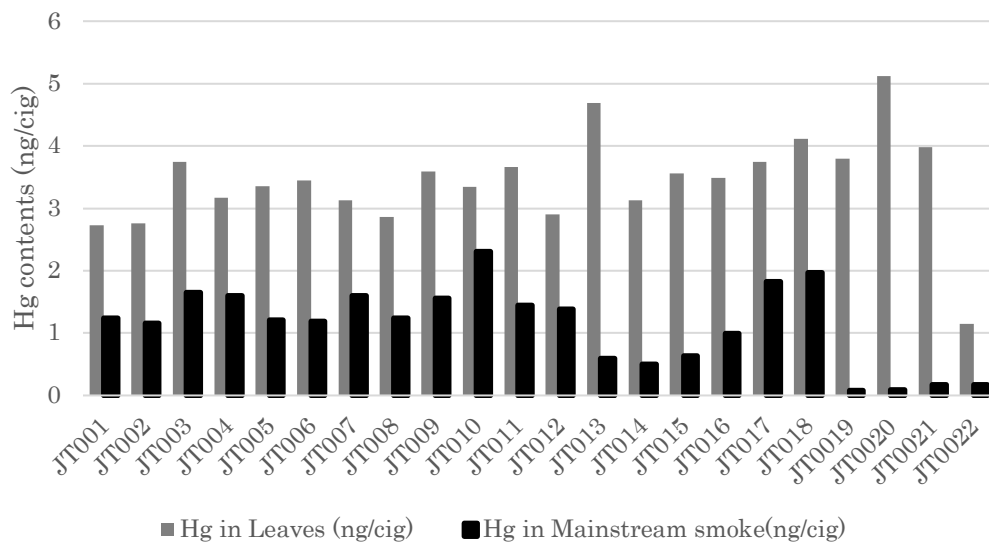


Fig.1 JT 製品におけるたばこ葉および主流煙水銀含有量

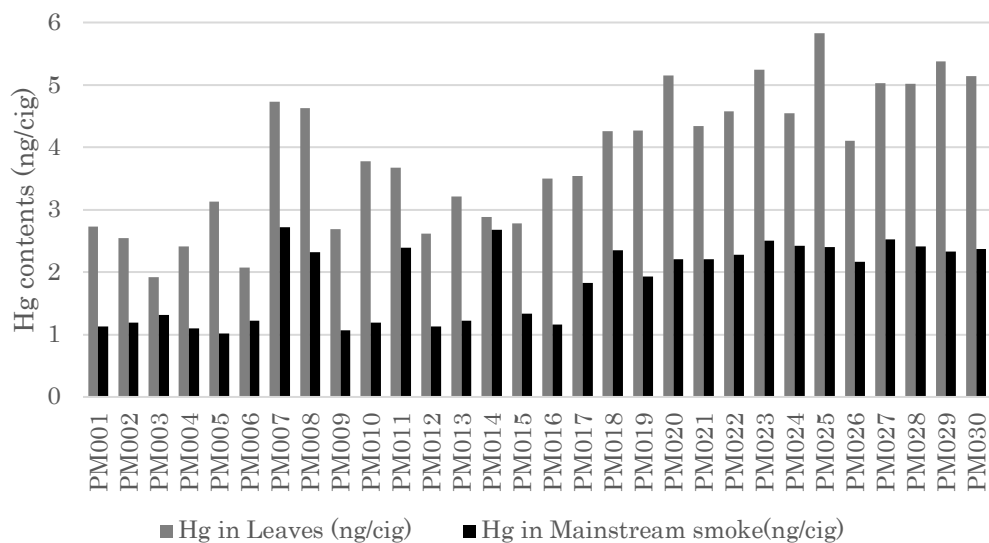


Fig.2 PM 製品におけるたばこ葉および主流煙水銀含有量

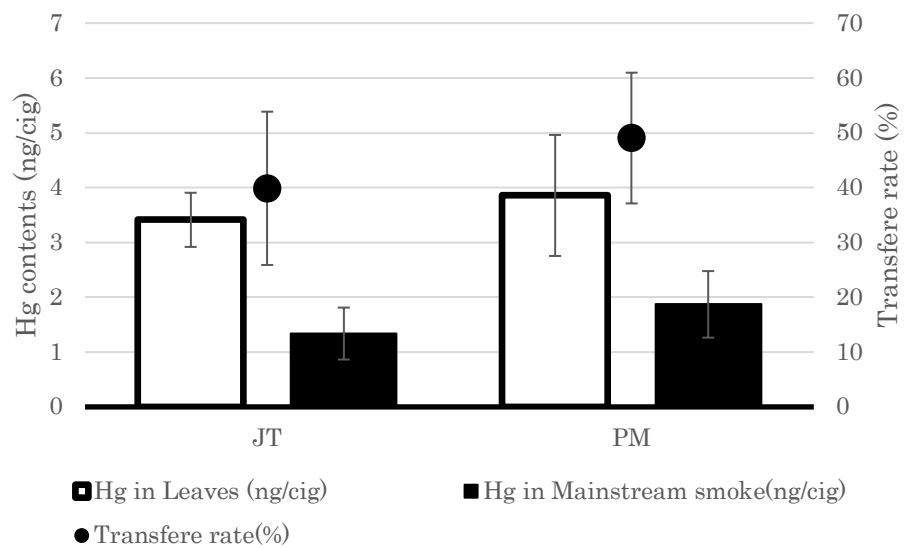


Fig.3 2社における水銀含有量と移行率の比較

加熱式たばこの副流煙に含まれる有害成分の分析

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：近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、多種多様のフレーバーを使用した多くの銘柄が販売され、主流煙中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。こうした主流煙中の成分は、加熱式たばこ本体や吸い口の先端部等から漏れ出す副流煙にも含まれ放散し、室内汚染の要因となる可能性も考えられる。そこで本研究では、これまでに確立した主流煙中のフラン類及びピリジン類に関する捕集及び分析方法を用い、副流煙中の各成分の濃度を調べることを目的とした。結果として、対象としたフラン類及びピリジン類、メンソールなどの殆どがカートリッジで比較的多く捕集され、ガス状のものが多く含まれていることが確認された。一方で、ニコチンは、フィルターで検出された他、フィッシュテールからも吸着したものが検出されていたため、主に粒子状で存在するものと推測された。また、検出された成分は、銘柄によって傾向がことなっていたことから、フレーバーに由来しているものと予想された。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発生する呼出煙や副流煙などによる室内汚染の影響や、受動喫煙による非喫煙者への曝露を引き起こす可能性も考えられた。

A. 研究目的

近年、国内で普及する加熱式たばこ等の新型たばこは、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、紙巻たばこと同様

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と報告されている³⁾。また、Cancelada⁴⁾らによると、加熱式たばこからも副流煙となるたばこ煙が発生していることが報告されており、これらは加熱式たばこ本体や吸い口の先端部等から漏れ出し大気中に放散され、室内汚染の要因となる可能性も考えられる。そこで本研究では、これまでに確立した主流煙中のフラン類及びピリジン類を対象とした捕集及び分析法を用い⁵⁾、加熱式たばこから発生する副流煙中でのこれら成

分の検出の有無と発生量について調べることとした。

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、メタノール各 10 ml 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. たばこ副流煙の捕集及び分析

副流煙の捕集は、稲葉らによる令和 2 年度厚労科研報告書⁶⁾における手法を用いて行った。具体的には、自動喫煙装置 (Borgwaldt Technik GmbH 製, LM4E) で加熱式たばこを吸引し、その際、デバイスやスティックの先端部分から発生する煙を専用の捕集管を用い、流速 1 L/min で吸引しながら捕集した。捕集には、フィッシュテール、CFP、Tenax GR カートリッジ、インピンジャーを設置し、フィッシュテールと CFP からは主に粒子状成分を、Tenax GR カートリッジとインピンジャーでガス成分を捕集した。捕集後は、Tenax GR カートリッジ及び CFP を有機溶媒で抽出し、フィッシュテール及びインピンジャーで採取した試料はそのまま分析に供した。捕集管等の接続に使用した捕集チューブも有機溶媒で洗い流し分析に使用した。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⁵⁾。

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、glo hyper (British American Tobacco) であり、専用スティックには以下の 6 種の銘柄、Fresco Menthol、

True Tobacco、Freeze Menthol、Fluorescent Citrus、Tropical Swirl、True Berry Boost を使用した。

C. 結果及び考察

C. 1. 加熱式たばこの副流煙に含まれるフラン類及びピリジン類の分析

フィッシュテール、CFP、Tenax GR カートリッジ、インピンジャーにより glo hyper の各銘柄の専用スティックから発生する副流煙を捕集し、GC-MS/MS で各成分を分析した結果を Table 1 に示す。

対象としたフラン類及びピリジン類、メンソールなどの殆どがカートリッジで比較的多く捕集され、ガス状のものが多く含まれていることが確認された。一方で、ニコチンは、フィルターで検出された他、フィッシュテールからも吸着したものが検出されていたため、主に粒子状で存在することが確認された。また、検出された成分は、銘柄によって傾向がことなっていたことから、フレーバーに由来しているものと予想された。

検出された成分の中でも、フラン類に該当するフルフラールについては、吸入により接取することで、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⁷⁾、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⁸⁾。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。こうした成分により、呼出煙や副流煙などによる室内汚染の影響や、受動喫煙による非喫煙者への曝露を引き起こす可

能性が考えられた。

D. 結論

本研究結果より，加熱式たばこの副流煙からもガスまたは粒子の形態でフラン類及びピリジン類等に関する成分が検出され，呼出煙や副流煙などによる室内汚染の影響や、受動喫煙による非喫煙者への曝露を引き起こす可能性が考えられた。本研究では、一部の成分のみしか対象としていないが、フラン類やピリジン類と同様の揮発性の高いガス状の様々な化合物が、副流煙中に含まれ、室内の汚染因子となっている可能性が考えられた。

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. Cancelada L, Sleiman M, Tang X, et al. Heated Tobacco Products: Volatile Emissions and Their Predicted Impact on Indoor Air Quality. *Environ Sci Technol*. 2019. 53: 7866 - 7876.
5. Bekki K, Uchiyama S, Inaba Y, Ushiyama

A. Analysis of furans and pyridines from new generation heated tobacco product in Japan. *Environ Health Prev Med* 2021, 26: 89.

6. 稲葉洋平、戸次加奈江、牛山明、内山茂久. 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「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」加熱式たばこの副流煙の捕集・分析法に関する検討. 分担研究報告書
7. 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>
8. フルフラール : GHS 分類結果 . <https://www.nite.go.jp/chem/ghs/06-imcg-0914.html>.

F. 研究発表
なし

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

$\mu\text{g}/\text{stick}$	Fresco Menthol					True Tobacco				
	cartridge	filter	fishtale	impinger	total	cartridge	filter	fishtale	impinger	total
Furans										
Furfural	6.2 ± 1.1	0.015 ± 0.0064	0.015 ± 0.012	0.018 ± 0.015	6.3 ± 1.1	5.2 ± 0.28	n.d.	0.013 ± 0.0024	n.d.	5.3 ± 0.28
Furfuryl Alcohol	10 ± 2.0	n.d.	n.d.	0.013 ± 0.012	10 ± 2.0	8.4 ± 0.38	n.d.	0.019 ± 0.021	n.d.	8.5 ± 0.38
2(5H)-furanone	0.19 ± 0.036	n.d.	n.d.	n.d.	0.19 ± 0.036	0.13 ± 0.0088	n.d.	n.d.	n.d.	0.14 ± 0.0083
5-methylfurfural	2.1 ± 0.47	0.066 ± 0.021	n.d.	n.d.	2.2 ± 0.48	1.8 ± 0.11	0.067 ± 0.024	n.d.	n.d.	1.9 ± 0.086
Pyridines										
Pyridine	0.72 ± 0.21	n.d.	n.d.	n.d.	0.73 ± 0.21	0.44 ± 0.042	n.d.	n.d.	n.d.	0.45 ± 0.043
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.010 ± 0.0053	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,5-Dimethylpyrazine	0.063 ± 0.017	n.d.	n.d.	n.d.	0.077 ± 0.015	0.029 ± 0.011	n.d.	n.d.	n.d.	0.042 ± 0.014
2-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.010 ± 0.0053	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3-Ethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4-Ethenylpyridine	0.44 ± 0.069	0.10 ± 0.043	0.037 ± 0.016	n.d.	0.59 ± 0.10	0.37 ± 0.026	0.080 ± 0.016	0.054 ± 0.012	n.d.	0.51 ± 0.030
3-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.018 ± 0.0028	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.012 ± 0.0012
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.019 ± 0.0071	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.016 ± 0.0046
Additives										
Benzyl Alcohol	0.95 ± 0.22	0.33 ± 0.052	0.010 ± 0.0069	n.d.	1.3 ± 0.27	0.038 ± 0.028	0.035 ± 0.021	n.d.	0.025 ± 0.0072	0.10 ± 0.033
Linalol	0.010 ± 0.0087	n.d.	n.d.	n.d.	0.021 ± 0.010	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.012 ± 0.0053
Menthol	130 ± 19	13 ± 2.8	0.031 ± 0.014	0.65 ± 0.58	150 ± 21	3.3 ± 1.2	0.61 ± 0.034	0.014 ± 0.018	1.3 ± 0.29	5.3 ± 1.5
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Eugenol	n.d.	n.d.	n.d.	0.017 ± 0.011	0.033 ± 0.021	n.d.	0.012 ± 0.0081	n.d.	0.013 ± 0.0031	0.041 ± 0.0064
Others										
Nicotine (mg/stick)	0.48 ± 0.079	56 ± 12	3.0 ± 0.065	n.d.	60 ± 12	0.19 ± 0.29	35 ± 3.2	2.9 ± 0.45	n.d.	39 ± 3.7
Freeze Menthol										
	cartridge	filter	fishtale	impinger	total	cartridge	filter	fishtale	impinger	total
Furans										
Furfural	4.3 ± 0.67	n.d.	0.018 ± 0.011	n.d.	4.3 ± 0.67	6.1 ± 1.5	0.021 ± 0.0051	0.035 ± 0.0072	0.012 ± 0.00085	6.1 ± 1.5
Furfuryl Alcohol	8.0 ± 1.0	n.d.	n.d.	n.d.	8.0 ± 1.0	11 ± 3.0	0.035 ± 0.038	0.014 ± 0.0028	0.010 ± 0.0029	11 ± 3.0
2(5H)-furanone	0.15 ± 0.021	n.d.	n.d.	n.d.	0.15 ± 0.022	0.18 ± 0.053	n.d.	n.d.	n.d.	0.18 ± 0.053
5-methylfurfural	1.5 ± 0.22	0.045 ± 0.0067	n.d.	n.d.	1.6 ± 0.21	2.3 ± 0.66	0.053 ± 0.0089	n.d.	n.d.	2.4 ± 0.67
Pyridines										
Pyridine	0.42 ± 0.059	n.d.	n.d.	n.d.	0.42 ± 0.056	0.67 ± 0.20	n.d.	n.d.	n.d.	0.67 ± 0.20
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.010 ± 0.0025	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.015 ± 0.0046
2,5-Dimethylpyrazine	0.049 ± 0.012	n.d.	n.d.	n.d.	0.071 ± 0.011	0.034 ± 0.021	n.d.	n.d.	n.d.	0.050 ± 0.024
2-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3-Ethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4-Ethenylpyridine	0.39 ± 0.064	0.075 ± 0.0051	0.044 ± 0.020	n.d.	0.51 ± 0.049	0.40 ± 0.076	0.079 ± 0.0091	0.052 ± 0.016	n.d.	0.54 ± 0.079
3-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.014 ± 0.0057	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.014 ± 0.0054
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.017 ± 0.0028	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.011 ± 0.0025
Additives										
Benzyl Alcohol	n.d.	0.019 ± 0.016	0.020 ± 0.015	n.d.	0.054 ± 0.030	0.014 ± 0.019	0.034 ± 0.0051	0.017 ± 0.018	0.023 ± 0.0054	0.090 ± 0.029
Linalol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.014 ± 0.0018	0.041 ± 0.045	n.d.	n.d.	n.d.	0.054 ± 0.054
Menthol	100 ± 20	9.7 ± 0.61	0.051 ± 0.016	0.42 ± 0.22	110 ± 20	100 ± 19	7.2 ± 0.42	0.071 ± 0.073	1.2 ± 0.13	110 ± 19
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Eugenol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.026 ± 0.0049	0.013 ± 0.014	n.d.	n.d.	n.d.	0.034 ± 0.016
Others										
Nicotine (mg/stick)	0.25 ± 0.043	27 ± 2.9	2.5 ± 0.38	n.d.	30 ± 3.3	1.7 ± 0.33	40 ± 9.2	2.3 ± 0.32	n.d.	44 ± 9.8
Tropical Swirl										
	cartridge	filter	fishtale	impinger	total	cartridge	filter	fishtale	impinger	total
Furans										
Furfural	4.3 ± 0.62	0.014 ± 0.011	n.d.	0.010 ± 0.0028	4.4 ± 0.62	4.1 ± 0.70	n.d.	n.d.	n.d.	4.1 ± 0.70
Furfuryl Alcohol	9.2 ± 1.0	0.010 ± 0.0038	0.011 ± 0.015	n.d.	9.3 ± 1.0	8.0 ± 0.69	n.d.	n.d.	0.013 ± 0.0046	8.0 ± 0.69
2(5H)-furanone	0.14 ± 0.014	n.d.	n.d.	n.d.	0.14 ± 0.015	0.14 ± 0.017	n.d.	n.d.	n.d.	0.14 ± 0.017
5-methylfurfural	1.7 ± 0.18	0.054 ± 0.014	n.d.	n.d.	1.7 ± 0.18	1.2 ± 0.23	0.049 ± 0.020	n.d.	n.d.	1.3 ± 0.25
Pyridines										
Pyridine	0.44 ± 0.073	n.d.	n.d.	n.d.	0.44 ± 0.073	0.44 ± 0.044	n.d.	n.d.	n.d.	0.45 ± 0.040
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.010 ± 0.0013
2,5-Dimethylpyrazine	0.023 ± 0.0071	n.d.	n.d.	n.d.	0.037 ± 0.011	0.053 ± 0.010	n.d.	n.d.	n.d.	0.059 ± 0.014
2-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3-Ethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4-Ethenylpyridine	0.36 ± 0.040	0.096 ± 0.0040	0.062 ± 0.011	n.d.	0.52 ± 0.038	0.37 ± 0.026	0.10 ± 0.0079	0.052 ± 0.0074	n.d.	0.52 ± 0.027
3-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.011 ± 0.0092	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.018 ± 0.0041
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.013 ± 0.0071	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.010 ± 0.0035
Additives										
Benzyl Alcohol	0.041 ± 0.011	0.071 ± 0.014	0.026 ± 0.012	n.d.	0.14 ± 0.034	0.18 ± 0.055	0.064 ± 0.0095	0.012 ± 0.0064	0.023 ± 0.016	0.28 ± 0.053
Linalol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.017 ± 0.0043	0.015 ± 0.0036	n.d.	n.d.	n.d.	0.028 ± 0.0042
Menthol	74 ± 3.1	6.9 ± 1.4	0.034 ± 0.0078	0.94 ± 0.47	81 ± 3.4	86 ± 7.7	8.9 ± 0.66	0.048 ± 0.044	1.1 ± 0.44	97 ± 7.6
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Eugenol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.021 ± 0.016	n.d.	0.014 ± 0.022	n.d.	n.d.	0.031 ± 0.025
Others										
Nicotine (mg/stick)	1.2 ± 0.38	35 ± 4.5	2.1 ± 0.72	0.010 ± 0.0072	39 ± 4.9	n.d.	18 ± 5.5	1.7 ± 0.39	0.011 ± 0.0034	20 ± 5.9
True Berry Boost										

令和3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

加熱式タバコの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性

分担研究者 李 時桓 名古屋大学

研究要旨

喫煙によって発生するタバコの煙は、主流煙と副流煙の両方の発がん物質として定義され、人の健康への危険性が広く認識されている。したがって、喫煙室などの屋内空間では、喫煙によって発生する汚染物質を効率的に除去するための換気設計が必要である。最近では、加熱式たばこが他人の健康を損なう恐れがあることが明らかでないことから、加熱式たばこ専用の室内エリアも設置されている。しかし、加熱式タバコによる健康への危険性はまだ明らかになっておらず、室内環境における受動喫煙による有害性及びその健康影響については明確な検討事例が少ない。そこで本研究では、喫煙時の加熱式タバコ呼吸特性と汚染物質の発生を実測により定量的に分析し、呼吸特性を適用した解析モデルを提案することで化学種物質の挙動特性を明らかにすることを目的とした。喫煙時の加熱式タバコ呼吸特性に関する実測結果によると、喫煙時の一呼吸での空気流量は約 2,000 ml となり、非喫煙時の約 600 ml と比べ、約 3.3 倍増加した。また、非喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 40,000 ppm、喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 42,000 ppm と実測され、喫煙時と非喫煙時における呼気の CO₂ 濃度の差は小さかった。更に、数値解析により、喫煙による汚染物質発生量および空気中における挙動が再現され、CO₂ は非喫煙、喫煙時において常に発生し、室内に拡散されることが分かった。加熱式タバコの副流煙から発生する CO₂ 濃度は 1,100 ppm (紙巻式タバコは 10,000 ppm) として非常に少なく、副流煙から発生する CO₂ は室内への影響が小さい結果が得られた。

A. 研究目的

喫煙によって発生するタバコの煙は、主流煙と副流煙の両方の発がん物質として定義^りされ、人の健康への危険性が広く認識されている。したがって、喫煙室などの屋内空間では、喫煙によって発生する汚染物質を効率的に除去するための換気設計が必要である。

最近では、加熱式たばこが他人の健康を損なう恐れがあることが明らかでないことから、加熱式たばこ専用の室内エリアも設置されている。しかし、加熱式タバコによる健康への危険性はまだ明らかになっておらず、室内環境における受動喫煙による有害性及びその健康影響については明確

な検討事例が少ない。

本研究では、喫煙時の加熱式タバコ呼吸特性と汚染物質の発生を実測により定量的に分析し、呼吸特性を適用した解析モデルを提案することで化学種物質の挙動特性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 実測による喫煙時の呼吸特性

本研究では喫煙時の呼吸特性を検討するために、呼吸流量の測定を行う。同時に、汚染源を CO₂ として呼気 CO₂ 濃度を測定する。Figure 1 に実測

風景を示す。実測機器としては流量と CO₂ 濃度が同時測定可能なエアロモニター（ミナト医科学, AE-310E）を使用する。被験者実測では Fig.2(a)に示す呼吸手順（非喫煙 5 回, 喫煙 1 回）を 1 サイクルとし、加熱式タバコの喫煙による呼吸特性について複数回測定する。なお、喫煙時は Fig. 2(b)に示すように呼吸方法を統一している。また、副流煙については、タバコ本体から発生する CO₂ 濃度を測定する。

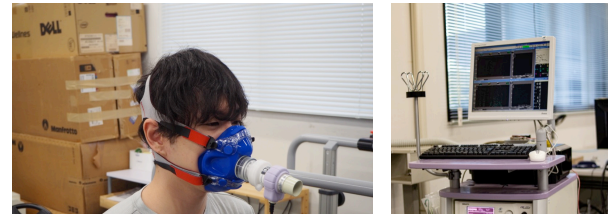
2. 数値解析による化学種物質の挙動特性

喫煙時の化学種物質発生状況および挙動特性を検討するため、数値解析モデルを作成する。Figure 3 に解析モデルの概要を示す。解析領域は 1.80 (x)×1.00 (y)×1.00 (z) m³ とし、人体は上半身のみ解析対象とする。Table 1 に解析条件を示す。呼吸特性は実測と同様に非喫煙時の呼吸 5 回と喫煙中の呼吸 1 回を 1 サイクルとし、呼吸は鼻で喫煙は口で行う。また、加熱式タバコ 1 スティックあたりの喫煙時間は約 6 分間であり、喫煙は 10 サイクル行うと設定する。汚染物質は化学種物質として CO₂ とニコチンの 2 種類を対象とし、人体モデルの口と鼻、タバコ先端部を汚染物質の発生源とする。副流煙の発生源は 0.01 (x)×0.01 (y)×0.01 (z) m³ としてモデル化し、空間内環境の CO₂ 濃度は 1,000 ppm, ニコチンは 0 ppb とする。実測で得られた呼吸流量と CO₂ 濃度, ニコチン濃度を境界条件として与えるが、呼吸から発生するニコチン量は主流煙の 30%²⁾とする。数値解析は喫煙 1 サイクルを非定常計算で行い、発生する CO₂, ニコチン濃度および空気中での挙動特性を確認する。

C. 結果及び考察

1. 喫煙時の呼吸特性

Figure 4 に非喫煙時と喫煙時の呼吸特性を示す。呼吸特性と CO₂ 濃度は数回の呼吸を行い、アンサンブル平均化した。喫煙時の一呼吸での空気流量は約 2,000 ml となり、非喫煙時の約 600 ml と比べ、約 3.3 倍増加した。Figure 5 に 1 サイクルにお



(a) Transducer (b) Aero monitor

Fig.1 Status of measurement

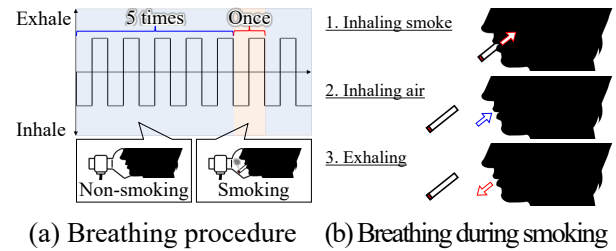


Fig.2 Breathing Method

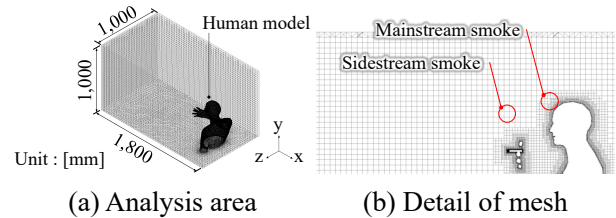


Fig.3 Overview of analytical model

Table.1 Analysis conditions

Items	Contents	
Scheme	SIMPLE	
Turbulence model	Standard k-ε model	
Meshes	Approximately 1,300,000	
Calculation time	60 s (1 cycle)	
CO ₂ emission [ppm] (Mainstream smoke)	Non-smoking	40,000
	Heated tobacco	42,000
CO ₂ emission [ppm] (Sidestream smoke)	1,100	
Nicotine emission [mg/stick] (Mainstream smoke)	1.640	
Nicotine emission [mg/stick] (sidestream smoke)	0.056	
Temperature [°C]	Exhalation	32
	Indoor air	24
	Heated tobacco	47

ける呼吸流量, Figure 6 に呼吸 CO₂ 濃度を示す。非喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 40,000 ppm, 喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 42,000 ppm と実測され, 喫煙時と非喫煙時における呼気の CO₂ 濃度の差は小さかった。一方, 実測された空間内温度は 24.0 °C 喫煙時の呼吸温度は 32.0 °C, 加熱式タバコの表面温度は 47.0 °C であった。

2. 喫煙による化学種物質の挙動特性

Figures 7, 8 に CO₂ とニコチンの解析結果を示す。喫煙による汚染物質発生量および空気中における挙動が再現され, CO₂ は非喫煙, 喫煙時において常に発生し, 室内に拡散された。加熱式タバコの場合, 副流煙から発生する CO₂ 濃度が 1,100 ppm として非常に少なく, 副流煙から発生する CO₂ は呼吸と比べ室内への影響が小さい結果となった。

一方, ニコチンは喫煙時のみ口から発生し, ニコチンの副流煙は CO₂ に比べて大きく室内へ影響を与える結果となった。また, 発生した汚染物質は加熱式タバコと人体表面温度により発生する上昇気流に沿って上昇した。

D. 結論

本研究では, 喫煙時の呼吸特性と化学種物質の挙動特性を定量化することを目的とし, 実測と数値解析を行った。実測により得られた呼吸流量と汚染物質を基に数値解析モデルを作成し, 喫煙時の化学種物質挙動特性を明らかにした。今後, 本解析モデルを基に, 室内における受動喫煙の影響を検討する予定である。

E. 参考文献

- (1) World health organization international agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol.83, Tobacco smoke and involuntary smoking, 2004.
- (2) Frank Kelley St. Charles et. al.: Methodologies for the quantitative estimation of toxicant dose to cigarette smokers using physical, chemical and bioanalytical data, Inhalation Toxicology, 25(7), p.383-397, 2013.

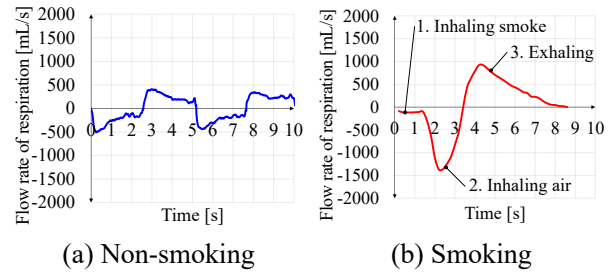


Fig.4 Respiratory characteristics

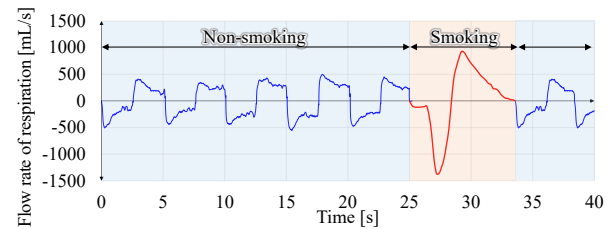


Fig.5 Fluctuations in flow rate of respiration

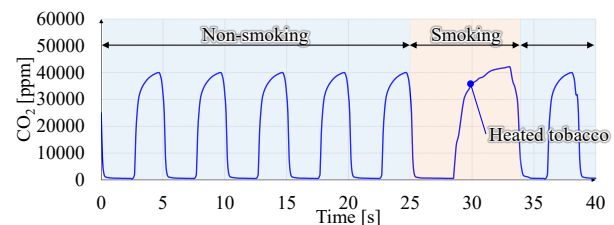


Fig.6 CO₂ concentration with the tobacco

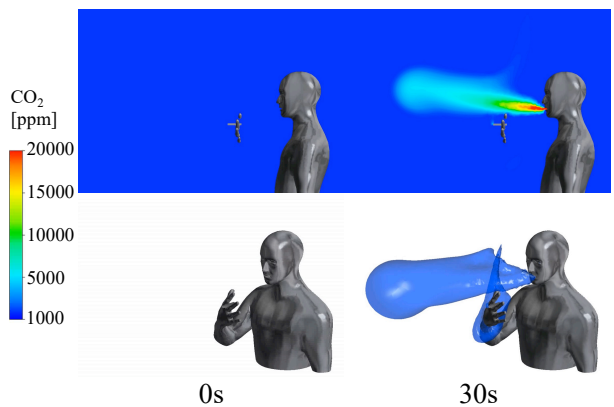


Fig.7 Analysis results (CO₂)

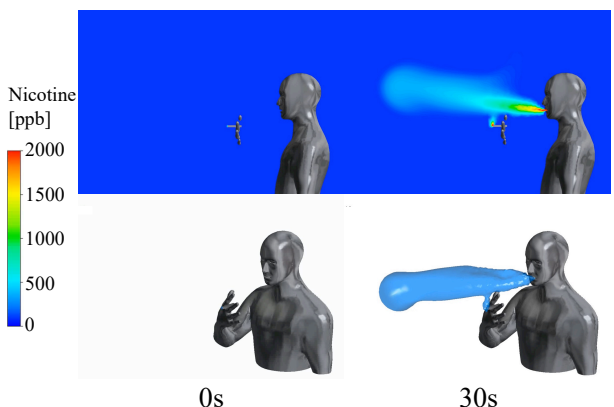


Fig.8 Analysis results (Nicotine)

F. 研究発表

1. 論文発表

現在執筆中

2. 学会発表

岡村晃, 李時桓, 黄載雄, 近藤志樹. 喫煙による呼吸特性, その数値解析 室内環境学会学術論文集, B-06, p.146-147, 2021.12.

李時桓, 黄載雄. 加熱式タバコの喫煙による呼吸

特性と化学種物質の挙動特性 日本建築学会大会学術講演梗概集, 環境工学, 2022.09. (投稿済み, 発表予定)

Jaeung HWANG, Sihwan LEE. Respiratory characteristics during smoking and its numerical analysis Indoor Air 2022, 2022.06. (Paper accepted)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

令和3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

加熱式たばこエアロゾルが生体に及ぼす影響に関する実験的検討

分担研究者 牛山 明 国立保健医療科学院
分担研究者 中舘 和彦 明治薬科大学
研究協力者 服部 研之 明治薬科大学
研究協力者 澤 麻理恵 明治薬科大学

研究要旨

近年、国内においては新型たばこ製品「加熱式たばこ」の普及が著しい。加熱式たばこは燃焼式たばこ煙の発生原理が大きく異なり、たばこ葉が燃焼しない温度で加熱することで燃焼によって発生する有害化学物質量を低減していることがたばこ産業側の主張であるが、化学物質の複合ばく露は変わらず起こるため健康への影響が懸念される。これまで加熱式たばこ主流煙の化学分析結果は報告されているが、生体影響に関する報告は少ない。その理由は動物等に加熱式たばこ主流煙を適切にばく露する装置がないためであり、動物実験を精度良く行うためにもその装置開発は重要である。本研究では、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスに IQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型 GSH 濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、および AM の泡沫化が起きることが示された。一方で、組織学的変化においては、短期間のばく露では明確な変化は認められず、より長期間のばく露・高用量のばく露などの条件による研究が必要であると考えられた。

A. 研究目的

加熱式たばこの普及による健康リスクを推定するために生物学的研究は必須である。しかしながら、加熱式たばこはこれまでの燃焼式たばこは煙の発生機序が異なるため、従来のばく露装置をそのまま使用することは困難であり、仮に使用したとしてもそこから導かれる結果には大きな不確実性が伴うと考えられる。加熱式たばこばく露による生体への影響を定量的に決定するためには、動物へエアロゾルを適切にばく露する装置を用意することが極めて重要であるが、*in vivo* 実験用の標準化された加熱式たばこエアロゾルばく露装置はない。そのため本研究では、*in vivo* 実

験用の加熱式たばこの動物ばく露装置を開発し、開発した装置によって生成された加熱式たばこエアロゾルの化学分析、および実際にマウスにばく露を行った際にマウスの血漿や尿のニコチンおよびその代謝物を定量し装置の妥当性を検討した。また、開発した装置を用いて IQOS エアロゾルをばく露したマウスの生理学的応答および組織学的影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 加熱式たばこばく露装置および捕集するエアロゾルの分析

動物用加熱式たばこ露装置

本研究では当研究室で開発した加熱式たばこばく露装置を使用した(図1および図2)。本装置では、様々な喫煙プロトコルを設定できるが、本研究では、Health Canada Intensive (HCI) プロトコルを用いた。使用する加熱式たばことして、デバイスは IQOS3 Duo、IQOS ヒートスティックは Marlboro レギュラーをすべての研究を通じて使用した。

加熱式たばこエアロゾルの捕集

加熱式たばこばく露装置および化学分析用捕集装置 (LM4E、Borgwaldt) を用いて、IQOS ヒートスティック 3 本分のエアロゾルを Cambridge filter 1 枚に捕集した。捕集は喫煙者の喫煙行動を想定した国際的な喫煙法である HCI 法に従い、吸煙量 55 mL、吸煙時間 2 秒間、吸煙間隔 30 秒間、および通気孔を 100%閉鎖して行った。LM4E は動物用ばく露装置を用いて捕集した化学物質とと比較し、その装置の有用性を検証するために用いた。

加熱式たばこエアロゾルの化学分析

加熱式たばこエアロゾルのニコチン、水分、タールおよび一酸化炭素の定量は WHO TobLabNet が定めた標準作業手順書に基づき行った。

2. マウスを用いたばく露と生物学的ばく露量の検討

マウスへのばく露方法

ばく露の際には、C57BL/6N マウスを保定用チューブに入れ、鼻部ばく露用マスクにマウスの鼻がかかるように置いた。ばく露装置を用いて、喫煙法は HCI 法で行った。マウスの保定時間は拘束ストレスの可能性を考慮し、連続で 60 分を超えないこととした。

尿中ニコチン代謝物の定量

IQOS ヒートスティック 1 本分のエアロゾルばく露から 1、2、4、6 時間後に採尿し、尿中ニコチン代謝物の定量をするときまで -80°C で保存した。

サンプル中のニコチン代謝物を LC-MS/MS (Xevo TQ-S、Waters Co) を用い定量した。また、尿中のクレアチニン濃度を定量し、尿中ニコチン代謝物濃度をクレアチニン濃度で補正した。

体表面皮膚温度測定

マウス体表面皮膚温度を IR カメラ (InfReC G100EX、日本アビオニクス株式会社) で測定するため、ばく露実験前日にマウスの背中の体毛を小動物用電気バリカン (トリマー MODEL 2100、大東電機工業株式会社) で毛刈りし、残った毛をクリームで除毛した。IQOS ヒートスティック 1 本分のエアロゾルばく露前、ばく露直後、5、10、15、30、60、120 分後に除毛したマウス背中の IR イメージを 1 測定時間あたり 3 枚取得し、3 枚の IR イメージから平均値を算出し体表面皮膚温度とした。

3. 生理・生化学的解析

気管支肺胞洗浄および肺胞マクロファージの回収

加熱式たばこエアロゾルばく露後、気管切開して、サーフロー外筒を挿入し、PBS1 mL を充填したシリンジを接続し、肺内に PBS を注入した。PBS を注入後、シリンジの押し子をゆっくり引き、注入した液を回収した。これを 2 回繰り返す、回収した液を気管支肺胞洗浄液とした。気管支肺胞洗浄液は 4°C 、 $100\times\text{g}$ で 10 分間遠心分離し、上清と細胞画分 (肺胞マクロファージ) に分けた。

肺胞マクロファージ内 GSH 濃度の定量

本研究では、肺胞マクロファージ内のグルタチオン (GSH) 濃度を調べる目的で蛍光指示試薬 QuicGSH3.0 (五稜化薬) を使用した。QuickGSH3.0 はグルタチオン存在下で発色する 572 nm とグルタチオン非存在下で発色する 650 nm の 2 波長の蛍光強度比より細胞内グルタチオン濃度を求める手法である。基本的に販売会社の提供するプロトコルに従い実験を行った。

マウス 1 匹につき 50 細胞以上を解析し、求めた GSH 濃度の平均を各マウスの肺胞マクロファージ内 GSH 濃度とした。

肺組織内 GSH および GSSG 濃度の定量

肺胞洗浄液を回収した後の肺組織について、GSH および GSSG を GSSG/GSH Quantification Kit (同仁化学研究所) を用いて定量した。

製品プロトコールに従い、気管支肺胞洗浄後のマウス肺組織 100 mg に 5%SSA 溶液を 0.5 mL 加えてホモジナイズし、4°C、8,000×g で 10 分間遠心分離した。上清を SSA 溶液の濃度が 0.5%となるように希釈し、所定の方法で反応をさせた。吸光度測定により求めた GSSG 濃度と総グルタチオン濃度を用いて、次式から GSH 濃度を算出した。

$$\text{GSH 濃度} = \text{総グルタチオン濃度} - (\text{GSSG 濃度}) \times 2$$

4. 病理組織解析

光学顕微鏡を用いた病理組織解析

IQOS ばく露マウス (1 日 4 本 1 日ばく露群、1 日 4 本 2 日ばく露群) とコントロールマウスの肺を 4%パラフォルムアルデヒド溶液にて浸漬固定した。緩衝液で洗浄後、アルコール系列で脱水、レモゾール液置換後、パラフィン包埋した。パラフィン包埋した肺組織は 5 μm 厚に薄切し、ヘマトキシリン-エオシン (HE) 液を用いて染色した。

HE 染色切片は、光学顕微鏡 (LM) で撮影し、病理組織解析を行なった。病理組織像観察については、i; 肺胞上皮組織 (I 型と II 型) の変化解析、ii; 肺胞マクロファージの数と形態変化解析、iii; 肺胞中隔内の厚さ、血管内皮細胞の病理検査、iv; 肺胞腔への血球等の浸潤等について検討した。

電子顕微鏡を用いた微細病理組織解析 1

光学顕微鏡を用いた病理組織解析で使用した IQOS ばく露マウス (1 日 4 本 1 日ばく露群、1 日 4 本 2 日ばく露群) とコントロールマウスの

肺の一部を用いて解析した。上記手法によりパラフィン包埋し、5 μm 厚または 100 μm 厚に薄切した組織をスライドガラスに載せた後、脱パラフィン処理、凍結乾燥後、オスミウムコートを施した。走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて、検鏡、撮影し、微細構造変化を解析した。

電子顕微鏡を用いた微細病理組織解析 2

光学顕微鏡を用いた病理組織解析で使用した IQOS ばく露マウス (1 日 4 本 1 日ばく露群、1 日 4 本 2 日ばく露群) とコントロールマウスの肺の一部を 4%アルデヒド、2%グルタルアルデヒド溶液で固定し、その後、オスミウム酸で再固定した。緩衝液で洗浄後、アルコール系列で脱水、プロピレンオキサイド液置換後、エポキシ樹脂包埋した。包埋した肺組織は 70nm 厚に薄切し、電子染色液を用いて染色した。透過型電子顕微鏡 (TEM) にて検鏡、撮影し、微細構造変化を解析した。

C. 結果及び考察

マウスのばく露装置と化学物質の定量

本研究では我々が独自に開発したばく露装置を用いて実験を行った (図 1、図 2)。ばく露装置を用いて収集した物質を分析したところ、エアロゾルの化学分析結果において粒子状およびガス状物質ともに化学分析用の捕集装置 (LM4E) の捕集結果と比較してほぼ同量であった (図 3)。この結果から、動物用ばく露装置は加熱式たばこのエアロゾルを大きく損失することなくマウスにばく露することができるといえる。また、カスタムメイドの鼻部ばく露用マスクを加熱式たばこエアロゾル放出ポートの先端に接続することで、マウス鼻部を直接エアロゾルでばく露することができ、以下の実験では本ばく露装置を使用することとした。

マウスを用いたばく露と生理・生化学応答

尿中のニコチンおよびニコチン代謝物量の変

化

ばく露装置による IQOS エアロゾルばく露がマウスへ化学物質の損失なく実施できていることを検証するために、ばく露後の各時点でのマウス尿中のニコチン代謝物（コチニンおよび3-ヒドロキシコチニン）を LC-MS/MS で定量した。コチニンはばく露1時間後に高値（6.82 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）となり、2時間後にはおおよそ半量（3.32 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）となった。一方で、コチニンの代謝物の一つである3-ヒドロキシコチニンはばく露2時間後に高値（32.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ）となった（図4）。（すべてクレアチニン補正值）

次に、尿中のニコチン代謝物が呼吸器を通じて体内に吸収された IQOS エアロゾル中のニコチンであることを明らかにするため、IQOS エアロゾルばく露直後のマウス血漿中のニコチンを GC-MS で定量した。IQOS5 本分のエアロゾルをばく露したマウスの血漿中から高濃度のニコチンと同時にコチニンも検出された（表1）。

また、呼吸器から吸収されたニコチンの血管収縮作用による体表面皮膚温度の変化を経時的に測定した（図5）。エアロゾルばく露前は 37.6°C \pm 0.8°C あった体表面皮膚温度がばく露直後から徐々に低下し、30 分後に最低値（33.5°C \pm 0.5°C）となった。さらに、ばく露120 分後には元の温度に戻り、マウスの活動もばく露前の状態に戻った。一方で、エアロゾルばく露中は保定用チューブで拘束しているため、拘束ストレスが体温に影響を与える可能性があった。そのため、ばく露装置を用いて室内空気をばく露した Sham 群の体表面温度と比較したところ、IQOS ばく露群はばく露直後から60 分後まで有意な体温の低下を示した。また、Sham 群の結果より、体温の低下は拘束ストレスによるものではないことが確認された。

肺に吸い込まれた加熱式たばこエアロゾルによる酸化ストレスの影響について検討するため、酸化ストレスの指標として知られているグルタチオンに着目し、IQOS エアロゾルをばく露したマウスの肺胞マクロファージの細胞内還元型グルタチオン（GSH）濃度を定量した。Control 群と

比較し、IQOS エアロゾルばく露によって肺胞マクロファージの細胞内 GSH 濃度は有意に減少した（図6）。また、IQOS エアロゾルばく露群においても5s1d 群（5本/日を1日ばく露）と比べ5s2d 群（5本/日を2日ばく露）では有意に減少し、群間の量的反応関係が認められた。

IQOS エアロゾルばく露による肺胞マクロファージにおける酸化ストレスの増大が認められたため、続いて肺組織への影響を検討した。各群のマウス肺組織中の総グルタチオン濃度、GSH 濃度および酸化型グルタチオン（GSSG）濃度を定量したところ、肺組織中の総グルタチオン濃度は IQOS エアロゾルばく露によって有意差はなかったものの増加傾向であった（図7）。また、IQOS エアロゾルばく露により GSSG 濃度の割合が有意に増加した。しかし、肺組織においては IQOS エアロゾルばく露の量的反応関係は認められなかった。肺胞マクロファージおよび肺組織において IQOS エアロゾルばく露による酸化ストレスの増大が認められたため、全身への影響を検討することを目的にマウス血漿中の総抗酸化能試験を行ったが、群間に有意差はみられなかった（データは未表示）。

光学顕微鏡（LM）による病理組織解析

肺の病理組織解析において、i; 肺胞上皮組織（I型とII型）の変化解析、ii; 肺胞マクロファージの数と形態変化解析、iii; 肺胞中隔内の厚さ、血管内皮細胞の病理検査、iv; 肺胞腔への血球等の浸潤等について、光学顕微鏡下で検査を行なった。

コントロールマウスの肺組織の病理組織検査によって、加熱式タバコの主流煙をばく露されていない肺組織（図7A）は、どの検査項目によっても正常を示した。また、IQOS の短期間ばく露マウス（1日4本1日ばく露群、1日4本2日ばく露群）の両群（図7BとC）について同様の検討を行ったが、今回の検討において全ての項目で正常と相違ない構造を示した。これらの結果から、本研究において用いた短期間の IQOS ばく露では、

もしくは1日あたりのばく露量では肺の組織構造へ有意な異常構造変化を誘発していないものと示唆される。もしくは、構造変化があったとしても光学顕微鏡では確認出来ない程の微細な構造変化である可能性があり、後者の可能性を確認する必要がある。

電子顕微鏡 (SEM) による病理組織解析

次年度において本格的に解析を行う電子顕微鏡を用いた肺の微細構造変化解析のため、まず光学顕微鏡解析に用いた肺組織と同じ組織切片解析を行なった。パラフィンを除去(脱パラフィン)し、走査型電子顕微鏡 (SEM) にて微細構造を解析した。種々の解析法の検討を行った結果、図8のA-Cに示すように、表面構造の微細な変化を確認可能になった。さらに図8のD-Fに示すように、100 μ m厚に薄切した組織標本作製手法も確立したことで、立体的な構造変化の解析が可能と判断できた。本年度は詳細な病理解析は行っていないので、次年度、本格的な解析を行うことで、光学顕微鏡では明らかにすることができなかった肺胞表面での微細構造変化の有無を明らかにできるものと考えている。

電子顕微鏡 (TEM) による病理組織解析

次年度において解析を行う電子顕微鏡を用いた肺の微細構造変化解析のため、手法の確立をおこなった。上記のSEMを用いた解析では、細胞の表面構造解析が主体であるが、病理変化が断面像、すなわち細胞内での変異の可能性もある。そのため、断面解析が可能な透過型電子顕微鏡 (TEM) にて微細構造を解析する必要がある。本年度にて、種々の解析法の検討を行った結果、図9に示すような微細構造を確認可能になった。本年度は詳細な病理解析は行っていないので、次年度、本格的な微細構造解析を行うことで、光学顕微鏡では明らかにすることが出来なかった肺を構成する種々の細胞内微細構造変化を明らかに出来るものと考えている。

D. 結論

本研究では、加熱式たばこ専用の動物用ばく露装置を用いて動物実験を実施した。本装置を用いてマウスにIQOS主流煙をばく露したところ、ニコチンを含むたばこエアロゾル成分が肺を介してマウスに取り込まれ、短期のばく露であっても肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型GSH濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していることが示された。一方で、光学顕微鏡および電子顕微鏡観察による組織学的変化においては、短期間のばく露では明確な変化は認められず、より長期間のばく露・高用量のばく露などの条件による研究が必要であると考えられた。

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.

F. 研究発表

1. 論文発表

Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2145-2152. doi: 10.1093/ntr/ntab123. PMID: 34111284.

Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Hattori K. Increased oxidative stress and effects on inflammatory cytokine

secretion by heated tobacco products aerosol exposure to mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jun 25;610:43-48. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.042. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35462100.

2. 学会発表

澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 中舘和彦, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルを短期間ばく露した際のマウス肺の組織学的評価. 日本薬学会第142年会 (名古屋) 2022.3.25-28.Web 予稿集.

澤麻理恵, 石川智, 牛山明, 服部研之. IQOS エアロゾルばく露は肺組織及び肺胞マクロファ-

ジに酸化ストレスを発生させる. 第92回日本衛生学会学術総会 (兵庫) 2022.3.21-23. 同予稿集 S205.

3. その他

牛山明, 稲葉洋平. WHO 協力センター報告 3 Tobacco Testing and Research (国立保健医療科学院) の活動について. 目で見ると WHO2021 年秋号 No.78, 公益社団法人日本 WHO 協会

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

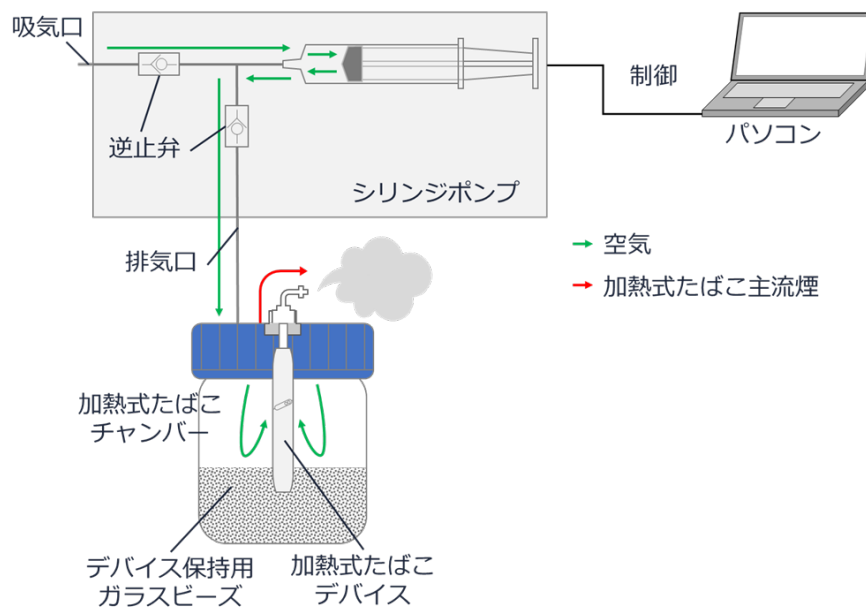


図1 加熱式たばこエアロゾルの動物用ばく露装置（概念図）

ばく露装置全体の概念図を示す。加熱式たばこデバイスはたばこスティックを入れた状態で密閉されたチャンバー内に固定する。ばく露装置はコンピューターで様々な喫煙法で制御可能であり、本研究では国際規格に則り、一定の空気量（55 mL）を一定の間隔（30 秒ごと）でスティック 1 本あたり 12 回排気する。送気された空気はデバイスを通じてスティックの吸い口からエアロゾルとして排出される。

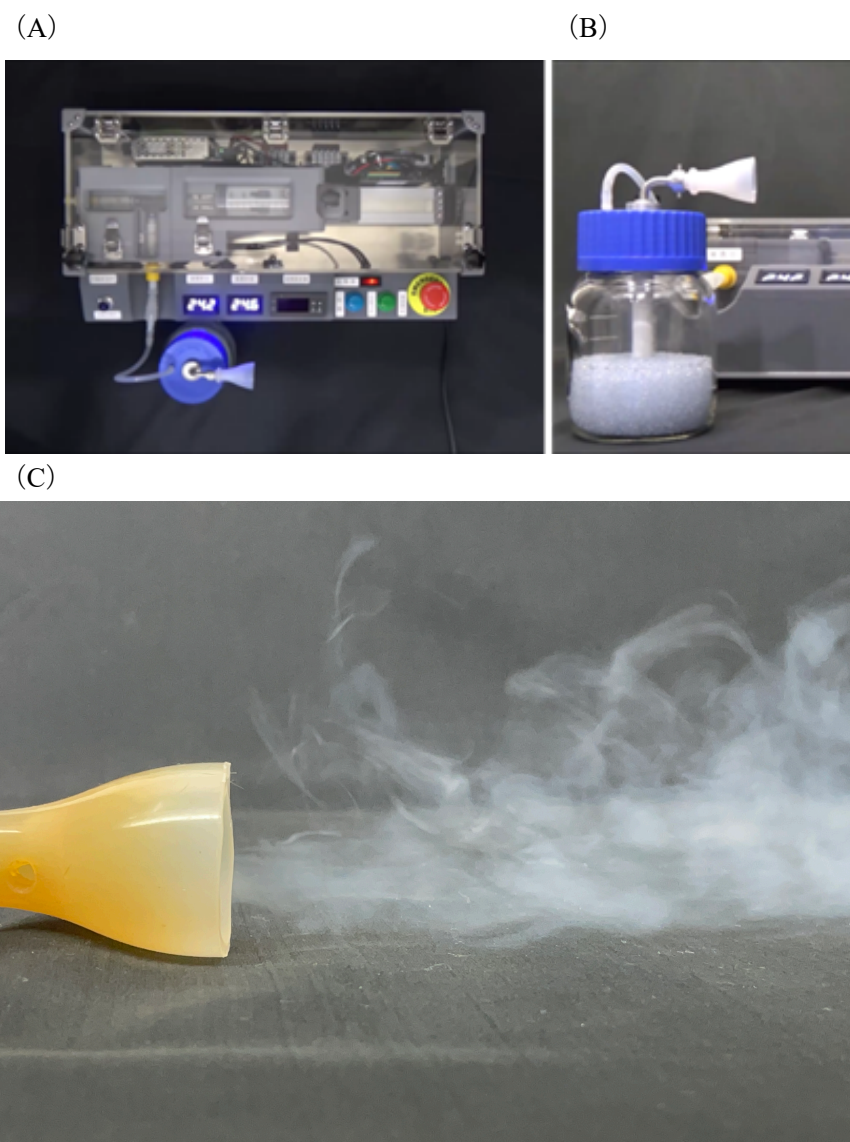


図2 加熱式たばこエアロゾルの動物用ばく露装置

(A) 2型ばく露装置の全体写真を示す。(B)IQOS デバイスおよびスティックをセットした状態の加熱式たばこチャンバーを示す。(C) エアロゾルが放出された瞬間を示す。エアロゾルの放出ポートにつけたマスクにマウスの鼻部を配置しばく露を行う。

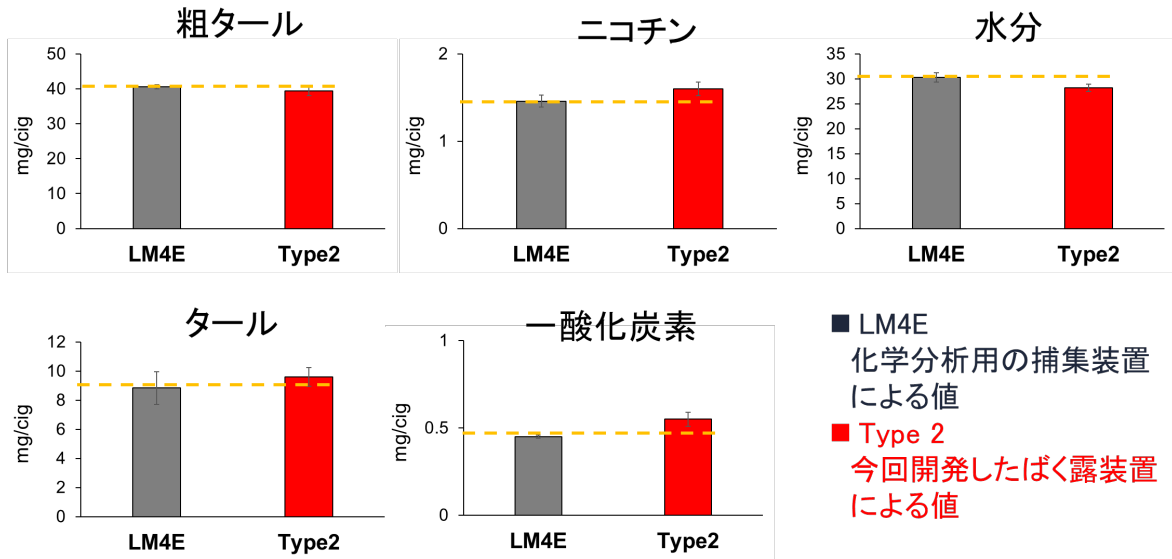


図3 各種装置を用いた IQOS エアロゾルの化学分析結果

化学分析用捕集装置である LM4E を用いた IQOS エアロゾルの分析結果と比較した。IQOS 5 本分のエアロゾルを Cambridge filter に捕集し、捕集前後のフィルター重量差から粗タールを求めた。フィルターから抽出したサンプルから GC-TCD を用いて水分を、GC-FID を用いてニコチンを定量した。求めた粗タール量から水分量及びニコチン量を引いてタール量を求めた。また、捕集時にサンプリングバッグに集めたガス状物質から汎用赤外ガス分析計を用いて一酸化炭素を定量した。

Mean ± SD (n = 5).

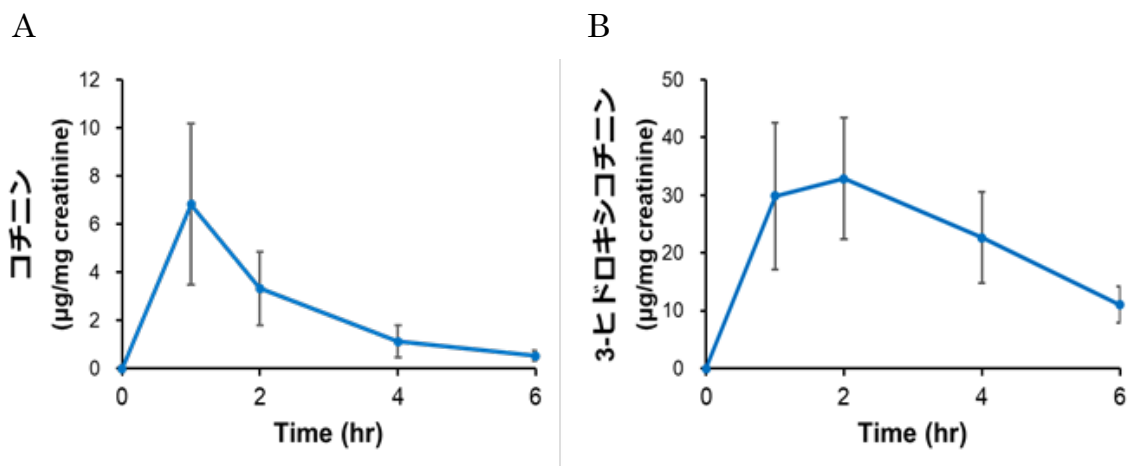


図4 IQOSエアロゾルばく露後のマウスの尿から検出されるニコチン代謝物量の変化
 マウスにIQOS 1本分のエアロゾルをばく露し、ばく露前、ばく露後1、2、4、6時間後に採尿した尿のニコチンの主要代謝物である(A)コチニンと(B)3-ヒドロキシコチニンを定量した。尿は前処理後、LC-MS/MSで定量し、別途定量した尿中のクレアチニン濃度で補正した。
 Mean ± SD (n = 7).

表1 IQOSエアロゾルばく露直後のマウスの血漿中から検出されるニコチンおよびその代謝物

	Nicotine ng/mL	Cotinine ng/mL
マウス1	253	257
マウス2	284	217

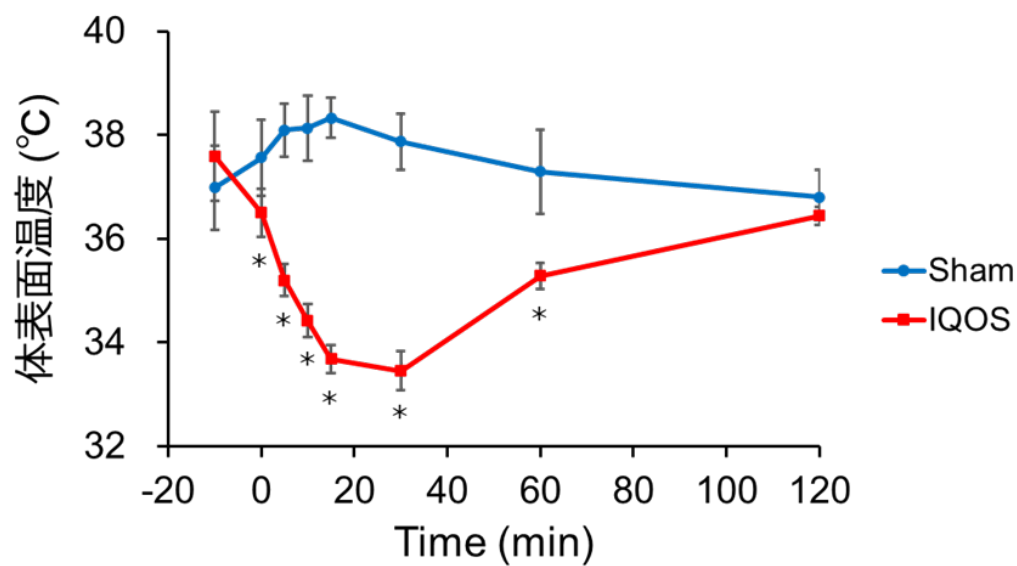


図5 IQOSエアロゾルばく露後のマウス体表面皮膚温度の経時変化

マウスにIQOS 1本分のエアロゾルをばく露し、ばく露前、ばく露直後、5、10、15、30、60、120分後の体表面皮膚温度を近赤外線サーモカメラで測定した。各測定時間で得られたサーモカメラ像をもとに算出した体表面皮膚温度の経時変化を示した。

Mean \pm SD (Sham, n = 5; IQOS, n = 7), * p <0.05, Student's t-test

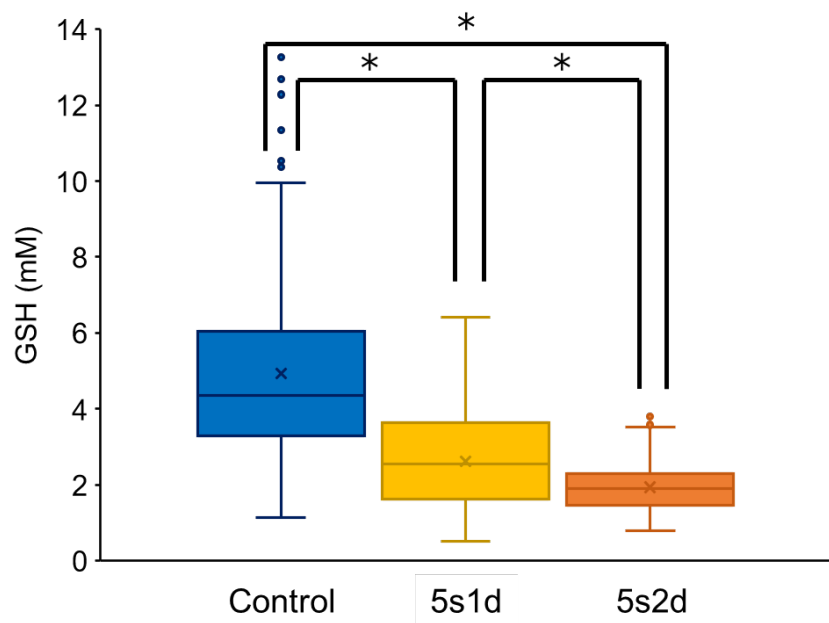


図6 IQOSエアロゾルばく露後のマウス肺胞マクロファージの細胞内還元型グルタチオン濃度

各群で最終ばく露の24時間後に気管支肺胞洗浄液を回収し、その中に含まれる肺胞マクロファージを用いて細胞内還元型グルタチオン(GSH)濃度の定量を行った。

Welch's ANOVA test、post-hoc 解析は Dunnett T3 法

n = 3, * $p < 0.05$.

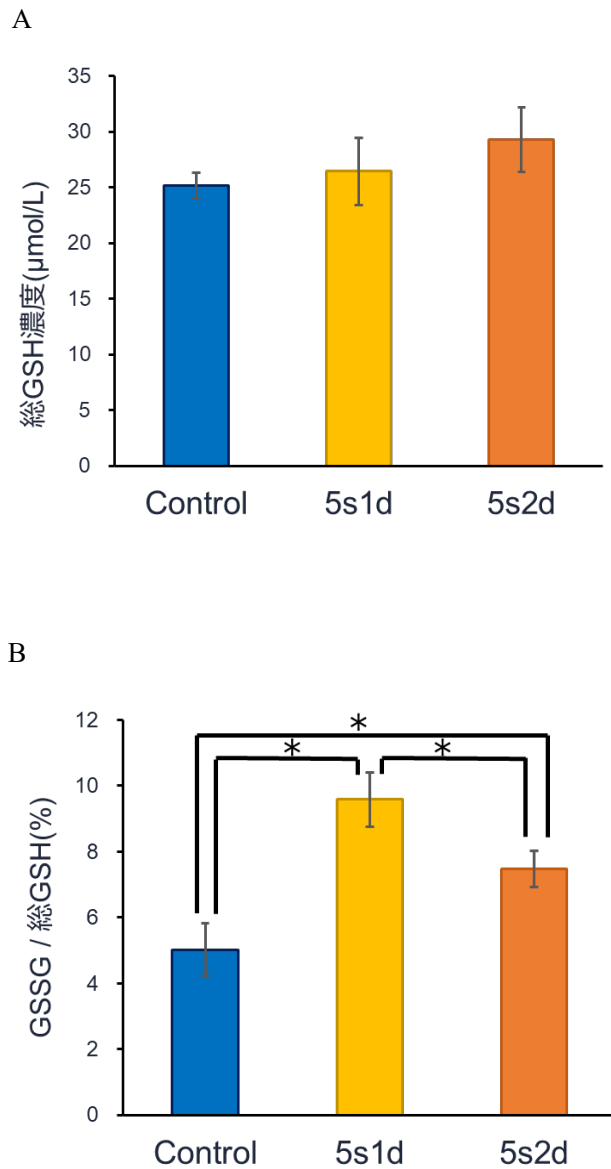


図7 IQOSエアロゾルばく露後のマウス肺組織中の(A)総グルタチオン濃度および(B)酸化型グルタチオン濃度の割合

各群の最終ばく露の24時間後の肺組織をホモジネートし、総グルタチオン濃度および酸化型グルタチオン濃度を定量した。

Welch's ANOVA test、post-hoc 解析は Dunnett T3 法

Mean ± SD (n = 3), *p<0.05.

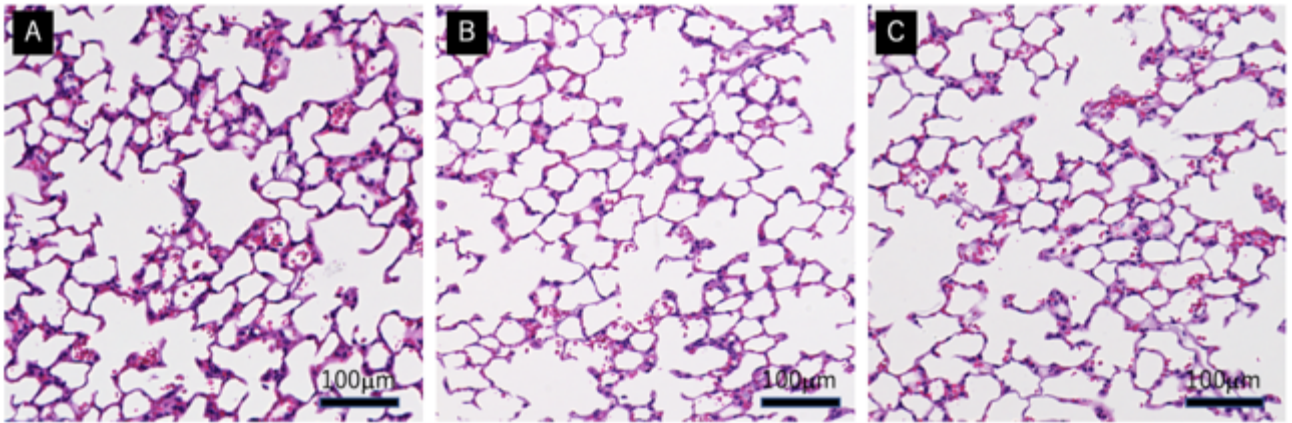


図8 光学顕微鏡による病理組織解析

コントロールマウス肺の HE 染色像 (図 8 A)、IQOS ばく露マウス (1 日 4 本 1 日間) 肺の HE 染色像 (図 8 B)、IQOS ばく露マウス (1 日 4 本 2 日間) 肺の HE 染色像 (図 8 C)。

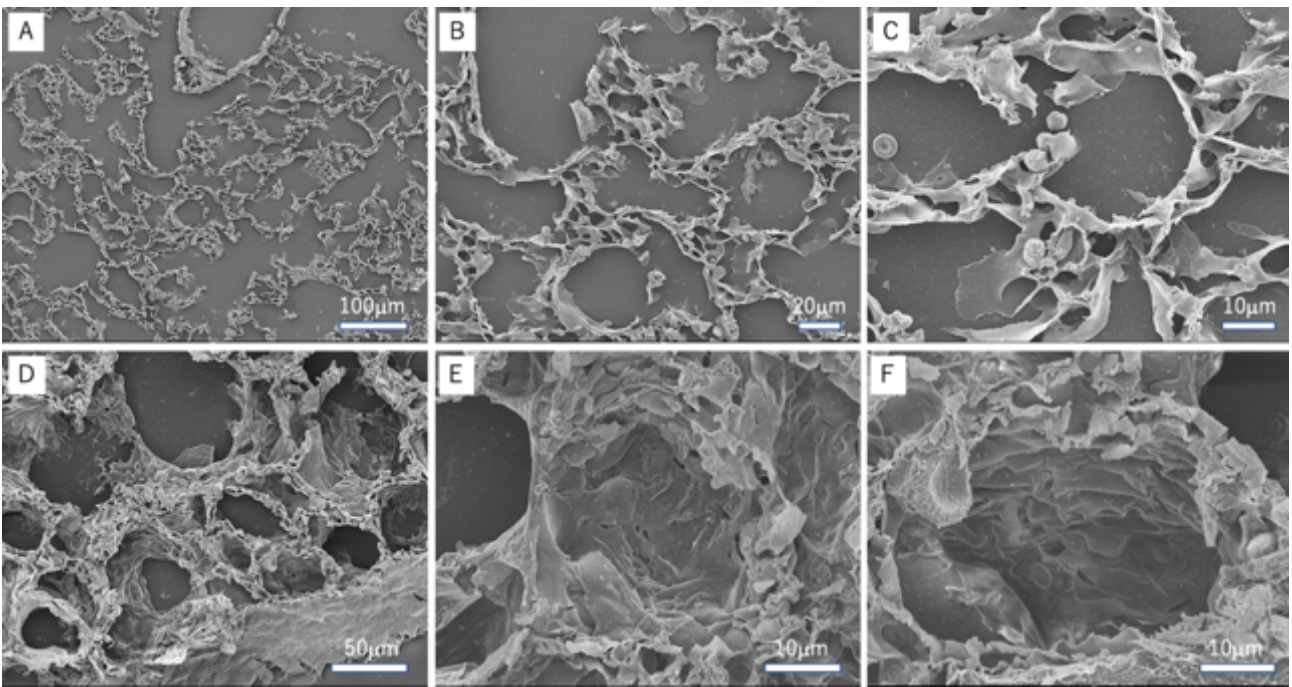


図9 操作型電子顕微鏡による病理組織解析

コントロールマウス肺の組織像。A-C は 5 µm 厚の肺組織の低倍率像から高倍率像を示している。D-F は 100 µm 厚の肺組織を示している。100 µm 厚の肺組織像では立体的な構造を捉えることが可能である。

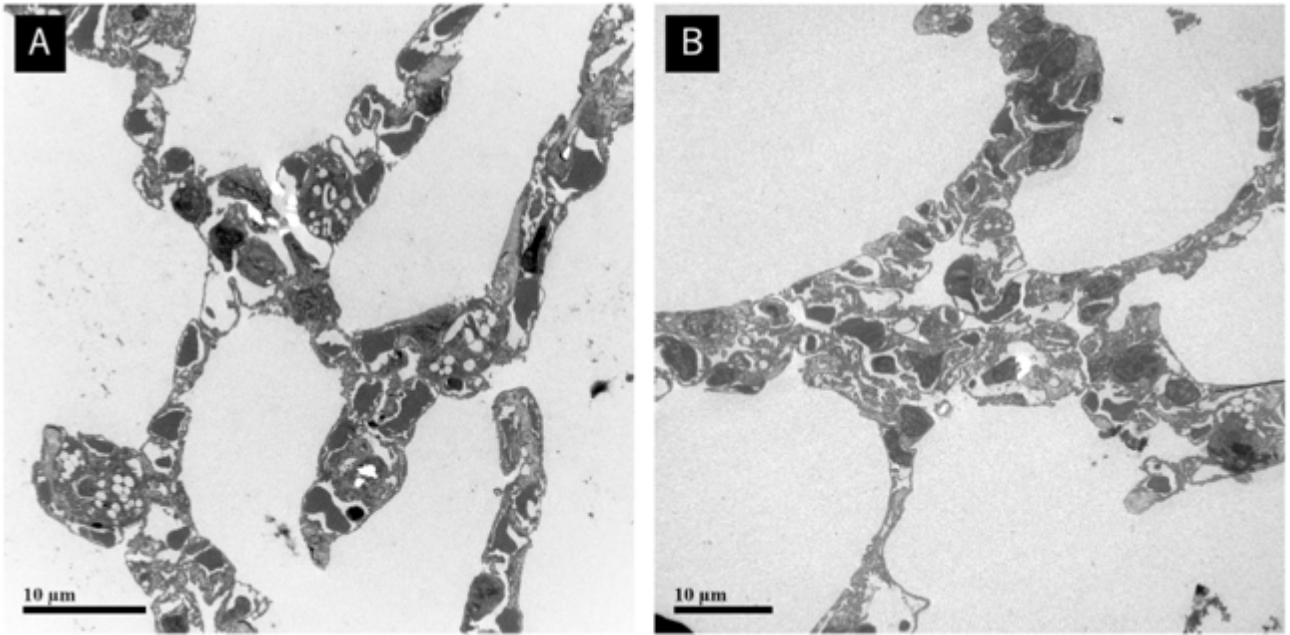


図10 透過型電子顕微鏡による病理組織解析

コントロールマウス肺の透過型電子顕微鏡像 (図10A)、IQOS ばく露マウス (1日4本1日間) 肺の透過型電子顕微鏡像 (図10B)。

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研究

加熱式たばこの *in vivo* 遺伝毒性評価

研究代表者 戸塚 ゆ加里 日本大学薬学部・環境衛生学・教授

研究要旨： *gpt delta* マウスを用いて、IQOS の吸入暴露による肺を対象とした *in vivo* 遺伝毒性について検討した。研究代表者(稲葉)らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を使用して、6 週齢の雄性 *gpt delta* マウスに 1 日あたり 1 時間(IQOS 5 本分) x 2 回 x 5 日間の条件で吸入曝露を行なったのち、屠殺解剖を行なった。*gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果、コントロール(非暴露群)及び IQOS 暴露群に観察された変異頻度に差が認められなかったことから、今回の暴露濃度が低すぎ、変異原性が十分に観察されなかったのではないかと考えられた。今後、吸入曝露実験における曝露量(IQOS の本数や曝露の回数)を検討していく必要があると考えている。

研究協力者:

小宮雅美 国立がん研究センター研究所 がんモデル開発部門 特任研究員

A. 研究目的

健康増進法(改正)において、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、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いことから、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かってないことも多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

研究代表者が所属する国立保健医療科学院は、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識(ノウハウ)をもとに新たな技術を開発してきており、2014年にはWHO-CC指定協力研究センターに認定され、さらに、WHO-TobLabNet(たばこ研究室ネットワーク)に参画し、常に新しい技術開発に関する情報交換・国際標準化された分析法の開発を行ってきた(WHO TobLabNet SOP 8 and

9)。また、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置の開発(図2)、特許出願(特願2020-1753517)を行い、その曝露量を分析し、現在は論文投稿中である。

一方、申請者は令和1年~2年度の厚生労働省生活習慣病・難治性疾患等総合研究事業において、マウス気管内投与モデルを用い、加熱式たばこの一般・遺伝毒性評価の検討を行ってきた。(加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究(19FA1501))本研究では、これまでの研究成果を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、動物実験により曝露マーカー、毒性試験について調べ、加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての毒性評価およびその手法を検討する。

B. 研究方法

先行研究において研究代表者(稲葉)らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を使用して、加熱式たばこの遺伝毒性実験を

行う。

6週齢の雄性 *gpt delta* マウスに1日あたり1時間 (IQOS 5本分) x 2回 x 5日間の条件で吸入曝露を行なったのち、屠殺解剖を行なった。摘出した肺は重量を測定した後、左右に切り分け、右肺は病理組織診断のために本研究の分担研究者 (東京農大・中江/美谷島教授) に送付した。残りの左肺は遺伝毒性試験 (*gpt assay*) に使用するため直ちに凍結保存した。非曝露群5匹 吸入曝露群3匹の肺より gDNA を抽出し、常法に則って、*gpt mutation assay* を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究で行う動物実験にあたっては、国立保健医療科学院における動物実験に関する指針に則って実施し、3Rの原則に則り、可能な限り実験動物の苦痛軽減処置を行う。

C. 研究結果

gpt 遺伝子を指標とした変異原性試験

標的遺伝子である *gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果を表1に示す。コントロール (非曝露群) 及びIQOS曝露群に観察された変異頻度はそれぞれ、 7.28 ± 4.68 , 6.99 ± 1.15 と両群間で差が認められなかった。

D. 考察

曝露群と非曝露群において変異頻度の差が認められなかったのは、曝露量が少なかったことが原因だと考える。

これまでに、厚労省科研費 (加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究

(19FA1501)) の一環で、紙巻およびIQOS 煙捕集溶液を反復気管内投与した *gpt delta* マウス肺から抽出したゲノム DNA を用いて、*gpt* 遺伝子における変異頻度の解析を行った。その結果、溶媒対照群と比べ、3R4F(10本) 及びIQOS (10本) で約2倍程度の変異頻度の上昇が観察された ($P < 0.05$)。このことから、来

年度以降の吸入曝露実験における曝露量 (IQOSの本数や曝露の回数) を検討していく必要があると考えている。

E. 結論

gpt delta マウスを用いて、IQOSの吸入曝露による肺を対象とした *in vivo* 遺伝毒性について検討した。*gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果、コントロール (非曝露群) 及びIQOS曝露群に観察された変異頻度に差が認められなかったことから、今回の曝露濃度が低すぎ、変異原性が十分に観察されなかったのではないかと考えられた。今後、吸入曝露実験における曝露量 (IQOSの本数や曝露の回数) を検討していく必要があると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Narita T, Tsunematsu Y, Miyoshi N, Komiya M, Hamoya T, Fujii G, Yoshikawa Y, Sato M, Kawanishi M, Sugimura H, Iwashita Y, Totsuka Y, Terasaki M, Watanabe K, Wakabayashi K, Mutoh M. (2022) Induction of DNA Damage in Mouse Colorectum by Administration of Colibactin-producing *Escherichia coli*, Isolated from a Patient with Colorectal Cancer. *In Vivo*. Mar-Apr;36(2): 628-634.
2. Komiya M, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Miyoshi N, Imai T, Totsuka Y., (2021) Establishment of novel genotoxicity assay system using murine normal epithelial tissue-derived organoids, *Front Genet*. Nov 18;12: 768781.
3. Takahashi M, Hamoya T, Narita T, Fujii G, Totsuka Y, Hagio M, Tashiro K, Komiya M, Mutoh M. (2021) Complex Modulating Effects of Dietary Calcium Intake on Obese Mice. *In Vivo*. 35(4):2107-2114.

4. Kobayashi T, Toyoda T, Tajima Y, Kishimoto S, Tsunematsu Y, Sato M, Matsushita K, Yamada T, Shimamura Y, Masuda S, Ochiai M, Ogawa K, Watanabe K, Takamura-Enya T, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. (2021) o-Anisidine Dimer, 2-Methoxy-N4-(2-methoxyphenyl) Benzene-1,4-diamine, in Rat Urine Associated with Urinary bladder Carcinogenesis. Chem Res Toxicol. 34(3):912-919.
5. Totsuka Y, Watanabe M, Lin Y. (2021) New horizons of DNA adductome for exploring environmental causes of cancer. Cancer Sci., 112, 7-15.

3. その他
なし

2. 学会発表

1. 戸塚ゆ加里 質量分析機器を用いたDNA付加体の網羅的解析手法 (DNAアダクトーム) の現状と将来展望 第81回分析化学討論会 (2021年5月 Web開催)
2. 戸塚ゆ加里 DNA付加体の網羅的解析手法 (DNAアダクトーム) の現状と将来展望 第144回日本薬理学会関東支部会 (2021年6月 Web開催)
3. 戸塚ゆ加里 Comprehensive analyses of genome and DNA adducts elucidate association between environmental factors and human cancer development 第80回癌学会 (2021年10月、横浜)
4. 戸塚ゆ加里 生体を模倣したin vitro遺伝毒性評価 第50回 環境変異原学会 (2021年11月、横須賀)
5. 戸塚ゆ加里 ゲノムおよびDNA付加体の網羅的解析により環境因子とがん発生との関連を解明する 第95回 日本薬理学会 (2022年3月、福岡)
6. 戸塚ゆ加里 ナノマテリアルに特化した新規in vitro生体模倣評価系の開発 日本薬学会 第142年会 (2022年3月、Web開催)

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

資料 研究成果に関する図表

表1 iQOSの吸入暴露により誘発される変異スペクトル解析結果

Treatment	Mouse ID	Number of colonies		MF ($\times 10^{-6}$)	Average MF ($\times 10^{-6}$)
		Mutant	Total		
Control	1	3	697,500	4.30	-
	2	4	567,000	7.05	-
	3	2	784,000	2.55	-
	4	7	909,000	7.70	-
	5	8	541,500	14.80	-
	Total	24	3,498,000	-	7.28 \pm 4.68
iQOS	1	6	811,500	7.39	-
	2	5	879,000	5.69	-
	3	6	762,000	7.87	-
	Total	17	2,452,500	-	6.99 \pm 1.15

令和3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

加熱式たばこの曝露による gpt delta マウスの病理組織学的解析

分担研究者 中江 大 東京農業大学
研究協力者 美谷島 克宏 東京農業大学
研究協力者 煙山 紀子 東京農業大学

研究要旨

本分担研究は、本研究の別の分担研究者である国立保健医療科学院の牛山らにより開発された主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性病理学的影響について解析した。本分担研究は、牛山らにより実施された、雄性 gpt delta マウス（入荷時8週齢）に、5日間で合計50本相当のIQOSエアロゾルを曝露した動物実験から供給を受けた材料を用い、病理組織学的解析および肺胞洗浄液（BALF）と血清中の炎症性サイトカインレベル測定を行った。その結果、胸腺・脾臓に病理組織学的な病変が認められたことから加熱式タバコの使用による免疫系組織への影響が示唆された。しかし、BALF中および血清中の炎症系サイトカインの変動については、明確な影響が得られず、IQOSエアロゾルの影響が明らかでなかった。また、曝露群には実験装置への拘束に伴うストレスにより生じた影響と考えられる変化もあったため、次年度以降は実験条件の再検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

近年普及しつつある加熱式たばこの安全性については、知見が限られている。健康増進法（改正案）において、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が、加熱式たばこの受動喫煙による健康影響については、さらなる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

本分担研究は、国立保健医療科学院において開発された主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性病理学的影響について解析することを目的に行った。

B. 研究方法

1. 動物実験

動物実験は、本研究の分担研究者である国立保健医療科学院の牛山らにより実施された。実験は、雄性 gpt delta マウス（入荷時8週齢）を用い、対照群6匹、IQOSエアロゾル曝露群を4匹とし、1日あたり1時間で5本分の曝露を午前・午後に分けて2回行った。同曝露を5日間行い、合計50本相当のエアロゾルを曝露した。対照群は通常飼育を行った。

2. 解析

本分担研究は、上記の動物実験から供給された組織について病理組織学的解析を行うと共に、肺胞洗浄液(BALF)・血清中の炎症性サイトカインレベルを測定した。

C. 結果及び考察

1. 一般状態

5日目のエアロゾル曝露中に1匹が死亡し(曝露時の窒息によるもので、臓器毒性を示唆する変化は見られなかった)、曝露が完了したIQOSエアロゾル曝露群は3匹となった。曝露群においては、体重減少(図1)及び胸腺重量の減少(図2)が見られた。

2. 病理学的解析

曝露群では、胸腺の萎縮及び腹腔内白色脂肪の小型化が観察された。病理組織学的観察においても、胸腺の萎縮が認められた。脾臓では曝露群の1例において髄外造血の亢進が認められた。その他、腎臓・肝臓・心臓・肺及び白色脂肪・褐色脂肪において対照群と曝露群間に明らかな差は見られなかった。

3. サイトカインレベルの解析

炎症性サイトカインレベルの測定については、BALF中(図3)、血清中(図4)、いずれもばらつきが大きく、群間に明確な差が見られなかった。

4. 考察

胸腺・脾臓に病理組織学的な病変が認められたことから、加熱式タバコの使用による免疫系組織への影響が示唆された。しかし、BALF中ないし血清中の炎症系サイトカインの変動についても明確な影響は認められず、IQOSエアロゾルによる明らかな影響を見出すには至らなかった。

曝露群の体重及び胸腺への影響は、無拘束状態の対照群との比較した結果であり、曝露時の加熱

式タバコ喫煙装置装置への拘束に伴うストレスにより生じた影響である可能性が否定できなかった。従って、次年度以降の研究においては、曝露群と同条件の拘束を施した対照群を設定した比較検討が必要であると考えられた。

D. 結論

本分担研究は、マウスにおけるIQOSエアロゾル曝露による加熱式タバコの毒性病理学的影響について解析し、加熱式タバコの使用による免疫系組織への影響を示唆する結果を得た。しかし、BALF中および血清中の炎症系サイトカインの変動については、明確な影響が得られず、IQOSエアロゾル曝露による影響は明らかでなかった。また、曝露群には実験装置への拘束に伴うストレスにより生じた影響と考えられる変化もあったため、次年度以降は実験条件の再検討が必要であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
3. その他
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 : IQOS エアロゾル曝露期間中の体重推移

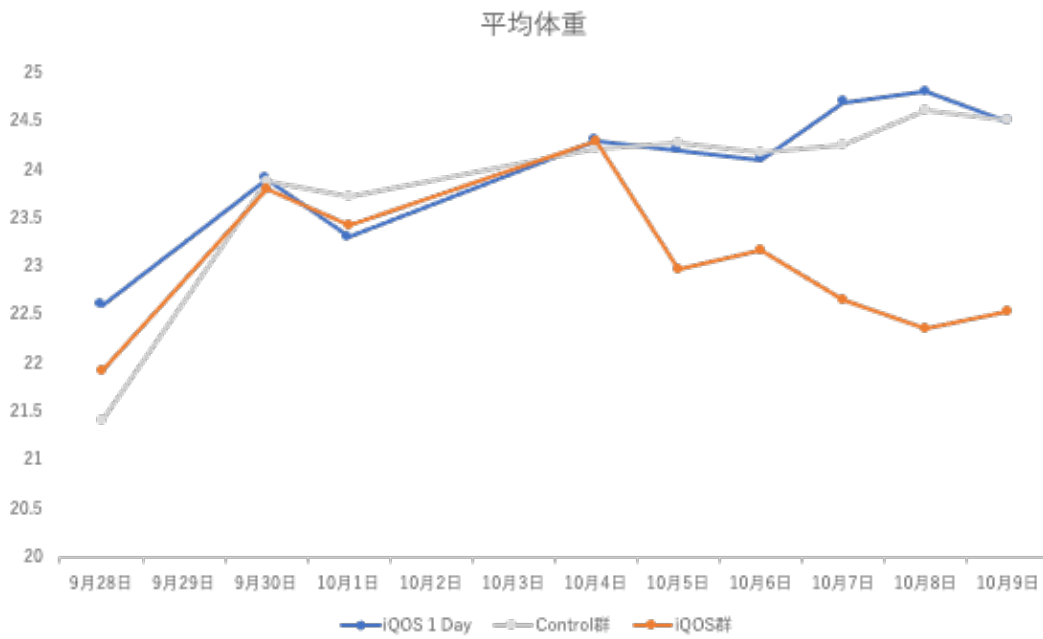


図 2 : 解剖時の胸腺及び脾臓重量

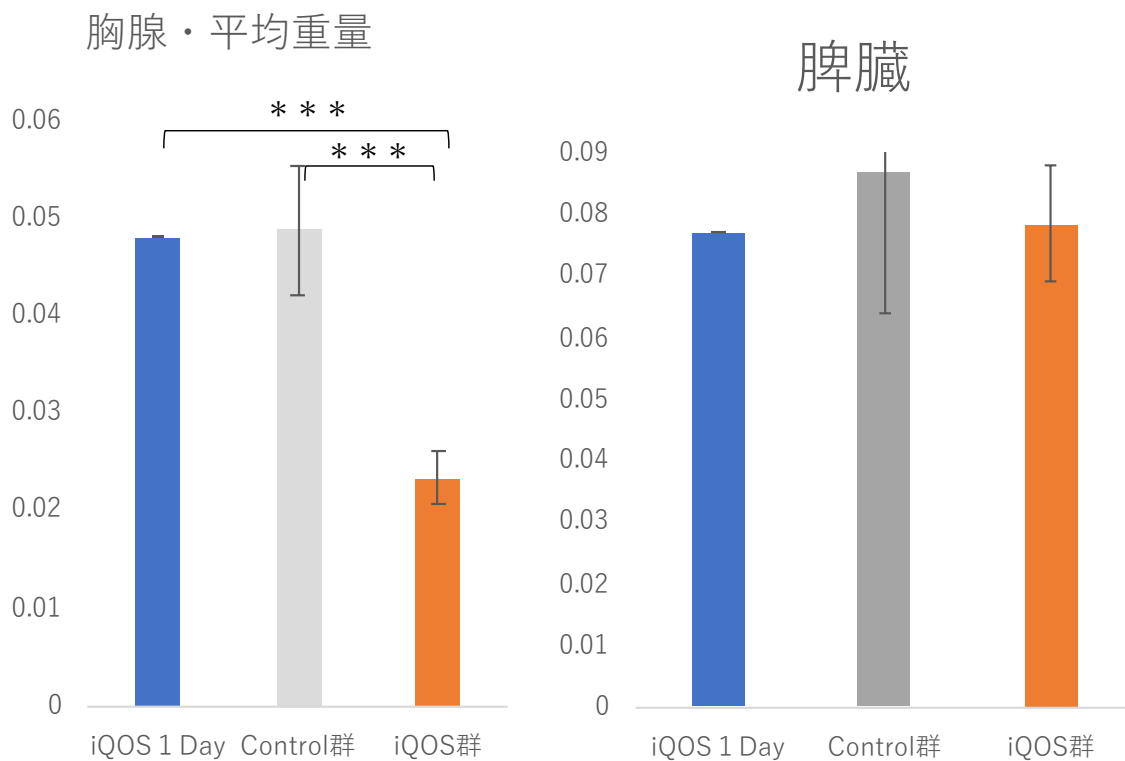


図 3 : IQOS エアロゾル曝露 : BALF 中のサイトカインアッセイ

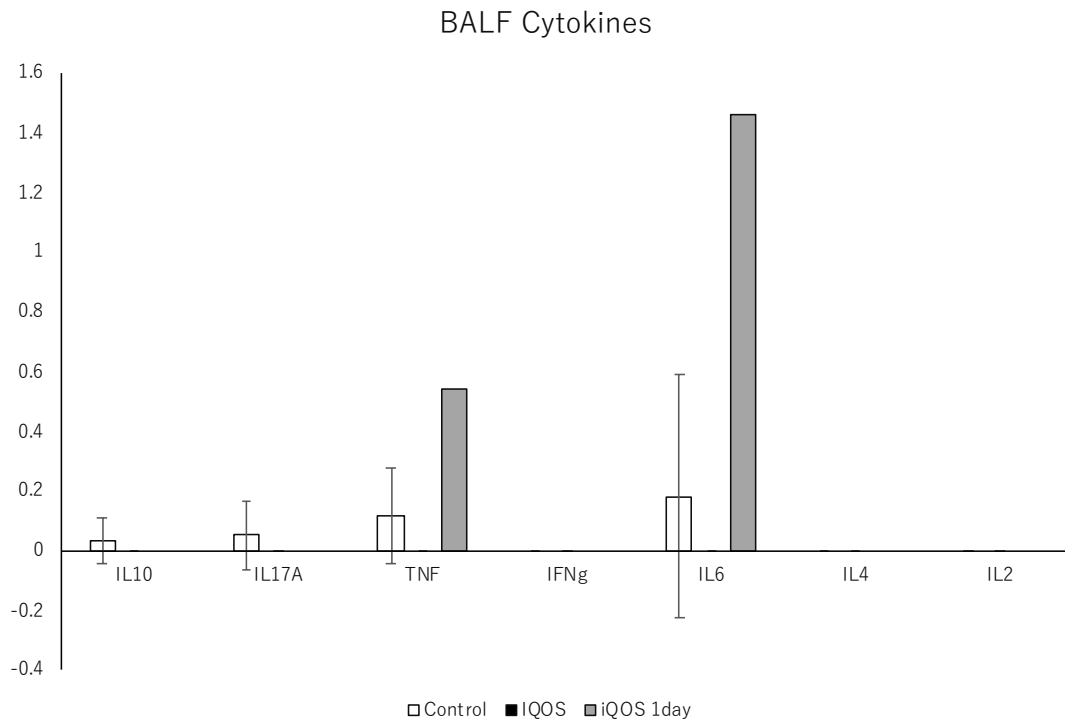
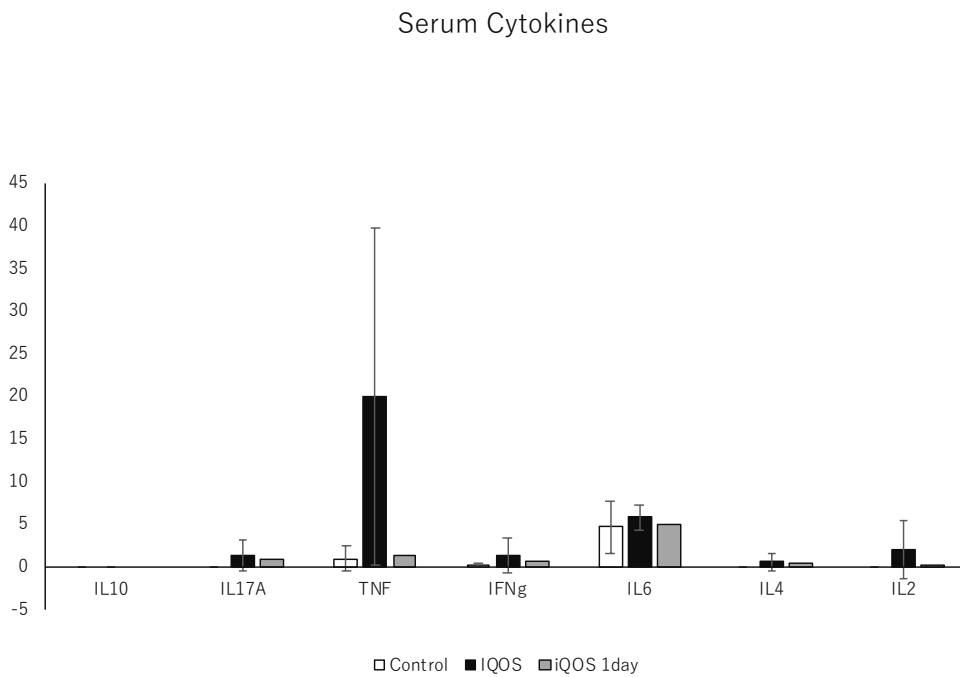


図 4 : IQOS エアロゾル曝露 : 血清中のサイトカインアッセイ



令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

新型たばこ製品の現状と課題
—FCTC COP9 の文書の取りまとめ—

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

研究要旨

FCTC COP9において公開されたFCTC 第9条及び第10条に関する文書と加熱式たばこについて記載された文書を取りまとめた。FCTC 第9条及び第10条は「たばこ製品の規制と情報開示」を求めた内容になっている。この報告書で専門家グループの提言として、「たばこ製品の規制は、製品の魅力や嗜好性を低下させることで、たばこの使用を減らすのに役立つ強力なツールである。製品規制は、包括的たばこ規制戦略、計画、プログラムの一部となる。」記載されている。他にも提言がされている。現段階では、加熱式たばこはたばこ業界が主張するように、加熱式たばこの主流煙では発生する有害化学物質量は少ない。しかし、有害化学物質数は低減していない。さらに、紙巻たばこよりも高い含有量の化学物質の報告もされている。喫煙者についても、測定対象とした有害化学物質の代謝物、炎症成分は低減していたが、紙巻たばこよりも高い含有量の曝露による影響について調査はされていない。また、これらの新型たばこ製品の健康及び環境への影響に関する独立した（すなわち、製造者の資金提供又は製造によらない）データは初期段階にある。今後は、「たばこ規制の包括的アプローチの一環として、加熱式たばこの内容物、排出物、設計上の特徴を規制し、製品の情報開示を義務付けること。」「未成年者にアピールする香料の使用を制限し、第9条及び第10条の実施のための部分的なガイドラインの勧告を実施すること。」が望まれている。

A. 研究目的

我が国は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）に批准し、たばこ対策を進めている。FCTC は条約の実施状況の検討及び条約の効果的な実施の促進に必要な決定等を行う締約国会議締約国会議（Conference of the Parties; COP）を2年に1度開催している。これまでに我々研究班が関係している第9条 たばこ製品の内容物と第10条 たばこ製品の情報開示の規制について議論がされてきた。2021年11月8日から13日まで、第9回WHO たばこ規制枠組み条約締約国会

議（FCTC COP9）がスイス ジュネーブで開催された。本報告書では、COP9 で議論された新型たばこ製品の現状報告と課題について、加熱式たばこを中心に公表された文書をもとに取りまとめることを目的とした。

B. 研究方法

1. FCTC 第9条および10条の実施状況

COP9 の文書 FCTC/COP/9/6 において ”Implementation of Articles 9 and 10 of the WHO FCTC (Regulation of contents and disclosure of

tobacco products)” というタイトルで報告された
(1)。この文書をもとに第 9 条及び 10 条の現状
について取りまとめた。

2. 新型たばこ製品の現状での科学的根拠とこれからの課題

COP9 の文書 FCTC/COP/9/9 において ”

Comprehensive report on research and evidence on novel and emerging tobacco products, in particular heated tobacco products, in response to paragraphs 2(a)–(d) of decision FCTC/COP8(22)” というタイトルで報告された。次に FCTC/COP/9/10 において ” Challenges posed by and classification of novel and emerging tobacco products ” というタイトルで報告された。この 2 つの文書をもとに新型たばこ製品の現状と課題について取りまとめた (2、3)。

C. 結果及び考察

1. FCTC 第 9 条および 10 条の実施状況

FCTC 第 9 条および第 10 条たばこ製品の内容物および情報開示の規制の実施が進まない背景を議論するために、専門家グループは、2019 年 11 月 21～22 日にオランダで会合が開催された。この会議には分担研究者の牛山も参加した。FCTC 第 9 条および第 10 条の実施を進まない要因として下記の 5 つが報告されている。

(1) 第一に、FCTC 第 9 条と第 10 条が包括的なたばこ規制戦略に与える潜在的な影響と貢献についての理解が規制当局者、政策立案者、非政府組織の間で欠如しており、その結果これらの条文に対する関心が低い。これらの条項の実施は、実験室での成分分析による検査のみであると誤解が広まっている。また、たばこ製品規制の実施方法に関する実践的な情報も不十分である。第二に、第 9 条と第 10 条の一部の条項は非常に複雑であると認識されており、その解釈とその後のコミュニケーションが課題であると考えられている。

(2) 技術力と人的資源：たばこ対策担当者の不

十分な知識、経験、たばこ規制に携わる人数の減少が、これらの条文を実施する上での障壁となっている。多くの国では、たばこ製品の成分分析など検査する人材が不足し、検査機関の不足を報告している。国立の試験所がない場合、締約国は他国の検査機関へのアクセスも困難であると感じており、さらに新しいたばこ・ニコチン製品の分析能力の不足は新たな問題になっている。

(3) 資金の必要性：いくつかの国では、たばこ規制に充てられる資金は不十分かつ不定期であることが、WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条の実施に影響を与えており、多くの締約国において、実施コストとこれらの分野に特化した技術的能力の欠如が重要な障壁となっている。具体的には、国立研究所の設立には高い費用が必要であり、たばこ産業から受け取った分析結果などの情報を確認することも含め、既存の法律を監視するうえで障害となる可能性がある。

(4) 法的・政治的課題：たばこ製品の規制は、たばこ業界がしばしば法的措置や訴訟起こすと予想させる分野で、また項目 (1) から (2) に挙げたすべての課題も、(1) から (2) のいずれかに該当する。(3) は、WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条を実施する政治的意思の欠如の一因となり、結果として国内の法律や規制、実施規則が進まない可能性がある。さらに、たばこの使用が公衆衛生に与える影響についての立法者や裁判官の知識が不足していることや、たばこ産業がたばこ規制措置を妨害しようとする戦略について知識が不足していることにより、効率の悪い政策やたばこ規制に不利な裁判所の判断につながる。

(5) たばこ産業による妨害：これは難しい要因であり、特にこのような複雑で意識の低い分野での妨害に対処する政府関係者の経験が不足しているため、困難な要因となっている。締結国は、特にたばこ製品規制措置の実施を容易にするような側面について、たばこ産業から情報を得ることに困難を感じている。たばこ業界とその持株会社は、たばこ製品規制に関する法律に反対するた

め、意思決定者へのロビー活動を続けている。

期待される効果

(1) WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条の要件の理解

解:これらの条文の要件は誤解や認識を避けるためには、これらの条文の要件を明確にすることが非常に重要である。実施の促進とアドボカシーは、キャンペーン、ワークショップ、オンラインセミナーと簡単な政策説明書を通じて達成される必要がある。

(2) **技術的能力および人材資源:**製品規制に関する意識を高め、技術的な能力を向上させるための実践的なツールを追加するとともに、既存のツールの利用を周知・促進し実践的な実施ガイドを作成する努力が必要である。すべての締結国が独自の国立研究所を持つ必要はないが、地域での調整が必要であり、これは既存のネットワーク (WHO TobLabNet) により提供される可能性がある。

(3) **経済的なニーズ:**WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条、その実施に関する予算付きロードマップを作成する必要がある。

(4) **条約事務局、WHO、締結国間の連携:**たばこ製品のWHO TobLabNet 試験法は、COP によってさらに普及・促進される必要がある。現在、電子たばこの液体中の内容物や加熱式たばこの内容物と排出物の両方の試験法を開発する作業が進行中である。このネットワークとそのメンバーは、新たな国家試験能力の開発や、既存の国家試験能力を強化するのに貢献する。また、WHO は無煙たばこ製品を検査するために標準的な作業手順を開発する。WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条に関する作業を支援するために、持続可能な財政的解決策を講じるべきである。

(5) **国際的連携、検査能力と検査施設に関するニーズと評価:**WHO、条約事務局、WHO TobLabNet のいずれか、またはこれらの関係者の組み合わせによって実施されるべきである。実施の強力な例を促進することによる締結国および

地域間の協力と知識の共有が不可欠である。持続可能な開発目標 (SDGs) の実施は、これらの条文を WHO FCTC の実施と管理強化を統合するためのプラットフォームとして、締結国はパートナーとして様々な実験施設を訪問し、学習し運用モデルを共有する。

専門家グループからの提言

- (a) たばこ製品の規制は、製品の魅力や嗜好性を低下させることで、たばこの使用を減らすのに役立つ強力なツールである。製品規制は、包括的たばこ規制戦略、計画、プログラムの一部となる。
- (b) 締結国が実施作業で得た最善の方法や教訓を文書化し、知識の欠如や問題点に対処することで、たばこ製品の規制をさらに進歩させることが出来る。
- (c) WHO 第 9 条及び第 10 条の実施を促進し支援するには、多角的なアプローチが必要であり、そのためには条約事務局、関連する知識の拠点、WHO、WHO TobReg、WHO TobLabNet、WHO 協力センター (WHO を通じて)、市民社会など、このような支援を提供している様々なステークホルダー間での調整が必要となる。
- (d) 締結国は WHO FCTC の第 9 条及び第 10 条を全面的に理解し、新しい成分、構成要素、排出物、そして時には全く新しい製品が頻繁に発売される為、変化するたばこ市場と規制環境への関連性を理解する必要がある。
- (e) 製品規制に特化した、知識の拠点を構築することで、WHO FCTC 第 9 条第 10 条の認知度を高め、必要としている締結国に知識と助言を提供し、国際協力のための既存のインフラを促進、提供し貢献する。WHO FCTC 第 9 条及び第 10 条に関する知識や実施状況を考慮すると、知識の拠点は、このテーマでリーダーシップを発揮し専門知識とガイダンスを提供することで、締結国利益をもたらす。

2. 新型たばこ製品の現状での科学的根拠とこれ

からの課題

加熱式たばこについて

加熱式たばこはたばこ産業によって導入されたが、使用者への「有害性の低減」という主張は証明されていないが、しばしば、「無害」「よりクリーンな代替品」「無煙」「不燃性」と宣伝されながら紙巻たばこの代替品として販売されている。加熱式たばこは、たばこを燃やすのではなく加熱するというコンセプトは 1980 年代に登場した。これらの初期の製品が進化を続け、現在では再登場している。WHO FCTC COP9 の報告書では、2013 年頃から復活、現在 50 カ国以上で販売再登場した新世代の加熱式たばこに焦点を当てている。予測される売上高に関しては、その水準は急速に加速しており、2018 年の 63 億米ドルから 2024 年には 220 億米ドルになると予測されている。現在、加熱式たばこ市場を支配しているのは 3 つの大手メーカー（フィリップモリスインターナショナル、日本たばこ産業、ブリティッシュアメリカンタバコ）となっている。

加熱式たばこの魅惑性

(a) HTP によるリスク軽減の期待：たばこ業界は、HTP には有害化学物質への曝露の低減、紙巻たばこと比較した有害性の低減など、使用者の健康に有益である可能性を持っていると主張している。

(b) たばこインサートとデバイス両方の感覚的属性が製品の総合的な体験に繋がる：製品の体験、利用できる調査によると、加熱式たばこ使用者の満足度は低いもの、と考えられている。味は紙巻たばこほどではないが、喉の不快感は少ない。加熱式たばこには、様々なフレーバーがあり、使用者や二次喫煙にさらされる特に幼い子供にもアピールしている。

(c) インサートとデバイスの使いやすさ：ユーザーは、加熱式たばこが使いやすいと報告している。電子たばこ技術の既存の経験を考慮すると、加熱

式たばこ喫煙者は、禁煙の場所や「灰が出ないから」という理由で紙巻たばこの使用が禁止されている場合、加熱式たばこの方が紙巻たばこよりも便利で使いやすいと感じるようだ。

(d) スティックと加熱装置のコスト：デバイスの価格は、消耗品（加工たばこを含むスティック）の価格をはるかに上回る可能性があるが、一般的に消耗品の単価は紙巻たばこに近く、海外では加熱式たばこ消耗品の物品税は一般的に紙巻たばこに比べて低い。加熱装置の価格は潜在的な障壁になりえますが、それが製品の高級で格式の高さに貢献しているのかもしれない。

(f) 製品の評判やイメージ：商品名、洗練された外観とパッケージ、未来的な旗艦店は、子供や青少年を惹きつける携帯電話に似て、購入プロセスと組み合わせて、加熱式たばこの高いステータスシンボル、技術に精通したユーザー向けの高級品とし加熱式たばこを位置づけようとしている。

加熱式たばこの機能について

高度な技術により、紙巻たばこ使用時に比べてリスクや、害が低減されているという主張が加熱式たばこのマーケティングストーリーの基礎となっている。最も広く使用されている加熱式たばこは、たばこ葉を加熱する外部エネルギー源を含む付属装置と、加工されたたばこ葉を含む挿入部から構成されている。この 2 つの構成要素は、加熱式たばこを使用するために必要になる。この加熱装置は、通常 350°C 以下の温度で、たばこ葉に含まれるニコチンを放出するためのエネルギーを供給する。熱源は使用者が満足できるように、主にニコチンの投与量を調整することが可能である。

加熱式たばこ製品に関する知識は急速に増えているが、世界市場でこの新しいたばこ製品が入手可能になったのが比較的最近であることや、業界が定期的に研究を実施する上で 課題となる

設計上の特徴を加えた新製品を次々に発表していることから、その長期健康影響に関する情報は限られている。これらの新型たばこ製品の健康及び環境への影響に関する独立した（すなわち、製造者の資金提供又は製造によらない）データは初期段階にある。

最近、加熱式たばこから発生するエアロゾルは「煙」ではないと言った話が出てくるが、加熱式たばこは、揮発性有機化合物、カルボニル類などの熱分解生成物を放出します。したがって、これらのエアロゾルは明らかに「煙」の科学的定義に含まれ、加熱式たばこが放出する煙は明確に「たばこ煙」である。

主流煙に含まれる有害化学物質

- ・ 加熱式たばこは紙巻たばこに比べ発生する化学物質は少ない。
- ・ たばこの煙に含まれる多くの有害物質は、加熱式たばこ主流煙では非常に低濃度であるが、電子たばこより高い。これには、一酸化炭素、多環芳香族炭化水素、カルボニル化合物およびその他の有害化学物質が含まれる。しかし、加熱式たばこには、グリンドール、ピリジンジ、メチルトリスルフィド、アセトイン、メチルグリオキサールなど、たばこの煙より高いレベルで検出される毒性物質が含まれていることがある。
- ・ 加熱式たばこエアロゾルに含まれる毒性物質の中には、紙巻たばこの煙中には含まれないものもあり、少なくともある売れ筋銘柄では、発がん性の可能性のある4種類の化学物質と遺伝子構造にダメージを与える可能性のある15種類の化学物質が検出された。

加熱式たばこについて FCTC 第9条及び第10条で検討する内容

- ・ 加熱式たばこの内容物、排出物及び設計の特徴について包括的な情報開示を義務付けること。
- ・ ニコチン、アルデヒド及び一酸化炭素など、加熱式たばこの排出物に含まれる優先的有害化合

物を監視し、WHO の勧告と国の状況を考慮した上で、必要に応じてそれらの削減を要求すること。

- ・ WHO TobLabNet が開発・検証した方法を使用して、HTP の内容物や排出物に含まれる優先度の高い有害物質を測定する。
 - ・ たばこ規制の包括的アプローチの一環として、加熱式たばこの内容物、排出物、設計上の特徴を規制し、製品の情報開示を義務付けること。
 - ・ 未成年者にアピールする香料の使用を制限し、第9条及び第10条の実施のための部分的なガイドラインの勧告を実施すること。
- 以上の検討が望まれる。

D. 結論

FCTC COP9 において公開された FCTC 第9条及び第10条に関する文書と加熱式たばこについて記載された文書を取りまとめた。現段階では、加熱式たばこはたばこ業界が主張するように、加熱式たばこの主流煙では発生する有害化学物質量は少ない。しかし、有害化学物質数は低減していない。さらに、紙巻たばこよりも高い含有量の化学物質の報告もされている。喫煙者についても、測定対象とした有害化学物質の代謝物、炎症成分は低減していたが、紙巻たばこよりも高い含有量の曝露による影響について調査はされていない。また、これらの新型たばこ製品の健康及び環境への影響に関する独立した（すなわち、製造者の資金提供又は製造によらない）データは初期段階にある。

E. 参考文献

- (1) The Expert Group. Implementation of Articles 9 and 10 of the WHO FCTC (Regulation of contents and disclosure of tobacco products) Conference of the parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. <https://untobaccocontrol.org/downloads/cop9/ma>

in-documents/FCTC_COP9_6_EN.pdf

- (2) The World Health Organization. Comprehensive report on research and evidence on novel and emerging tobacco products, in particular heated tobacco products, in response to paragraphs 2(a)-(d) of decision FCTC/COP8(22) Conference of the parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. https://untobaccocontrol.org/downloads/cop9/main-documents/FCTC_COP9_9_EN.pdf
- (3) The Convention Secret. Challenges posed by and classification of novel and emerging tobacco products. Conference of the parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. https://untobaccocontrol.org/downloads/cop9/main-documents/FCTC_COP9_10_EN.pdf

F. 研究発表

Sawa M, Ushiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K. A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine. *Nicotine Tob Res.* 2021 Nov 5;23(12):2145-2152.

2. 学会発表

1. Mizuno Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Inaba Y, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M. Associations between arsenic, cadmium, and selenium exposure and oxidative stress in rural residents of northern Laos. the 33rd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2021) 2021.8.23-26.Web 開催.
2. Azuma K, Bekki K, Inaba Y, Kim H. Questionnaire survey for health risk assessment of exposure to semi-

volatile organic compounds-contaminated floor dust in housing: preliminary survey on prevalence. ISEE 2021 New York.

3. 稲葉洋平, 郡司夏美, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 2 種類の前処理を組み合わせたたばこ主流煙の芳香族アミン分析 第 29 回環境化学討論会. 2021.6.2-3. ハイブリッド開催 同要旨集 p254-255.
4. 稲葉洋平, 松本知大, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS と互換機から発生する有害化学物質量の比較 フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー 2021.9.10-11. オンライン開催. 同講演要旨集 p279.
5. 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)のニコチンとたばこ 特異的ニトロソアミンの分析. 第 80 回日本公衆衛生学会総会. 2021.11.21-23 ; ハイブリッド開催 (東京). 同講演抄録集. p.370
6. 清水萌花, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹, 牛山明, 小倉裕直. 電子タバコから発生する熱分解物質の発生量に及ぼす加熱温度の影響. 2021 年室内環境学会学術大会. ハイブリッド開催(京都) 2021.12.2-3. 講演要旨集
7. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙のタール・ニコチン・一酸化炭素・たばこ特異的ニトロソアミンの分析. 2021 年室内環境学会学術大会 ; 2021.12.2-4 ; 京都. 同講演集. p.314-315
8. 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 牛山明. 紙巻たばこ専用加熱装置から発生する主流煙の有害化学物質の分析. 第 31 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会 (静岡) 2022.2.26-27. プログラム要旨集 p61.

9. 澤麻理恵, 石川智, 牛山明, 服部研之. IQOS エアロゾルばく露は肺組織及び肺胞マクロファージに酸化ストレスを発生させる. 第 92 回日本衛生学会学術総会 (兵庫) 2022.3.21-23. 同予稿集 S205.

10. 澤麻理恵, 牛山明, 稲葉洋平, 中舘和彦, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルを短期間ばく露した際のマウス肺の組織学的評価. 日本薬学会第

142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28.Web 予稿集.

11. 稲葉 洋平, 内山 茂久, 戸次 加奈江, 牛山 明. 電子たばこの連続喫煙による一酸化炭素, フェノール類の発生. 日本薬学会第 142 年会 (名古屋) 2022.3.25-28.オンライン要旨集

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Bekki K, Uchiyama S, Inaba Y, Ushiyama A.	Analysis of furans and pyridines from new generation heated tobacco product in Japan.	Environ Health Prev Med	26	89	2021
Sawa M, Uchiyama A, Inaba Y, Uchiyama S, Hattori K, Ogasawara Y, Ishii K.	A Newly Developed Aerosol Exposure Apparatus for Heated Tobacco Products for In Vivo Experiments Can Deliver Both Particles and Gas Phase With High Recovery and Depicts the Time-Dependent Variation in Nicotine Metabolites in Mouse Urine.	Nicotine Tob Res.	23	2145-2152	2021
Sawa M, Uchiyama A, Inaba Y, Hattori K.	Increased oxidative stress and effects on inflammatory cytokine secretion by heated tobacco products aerosol exposure to mice.	Biochem Biophys Res Commun.	610	43-48	2022

Narita T, Tsunematsu Y, Miyoshi N, Komiya M, Hamoya T, Fujii G, Yoshikawa Y, Sato M, Kawanoishi M, Sugimura H, Iwashita Y, Totsuka Y, Terasaki M, Watanabe K, Wakabayashi K, Mutoh M.	Induction of DNA Damage in Mouse Colorectum by Administration of Colibactin-producing Escherichia coli, Isolated from a Patient with Colorectal Cancer.	In Vivo.	36	628-634	2022
Komiya M, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Miyoshi N, Imai T, Totsuka Y.	Establishment of novel genotoxicity assay system using murine normal epithelial tissue-derived organoids	Front Genet.		768781	2021
Totsuka Y, Watanabe M, Lin Y.	Complex Modulating Effects of Dietary Calcium Intake on Obese Mice	In Vivo.	35	2107-2114	2021
Totsuka Y, Watanabe M, Lin Y.	New horizons of DNA adductome for exploring environmental causes of cancer	Cancer Sci.	112	7-15	2021

令和4年3月28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 曾根 智史

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこ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研究
- 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月28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 曾根 智史

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこ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研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 生活環境研究部・部長
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立保健医療科学院	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月28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 曾根 智史

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこ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研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 統括研究官・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月28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 曾根 智史

次の職員の令和3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研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月30日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 麻布大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 川上 泰

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこ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 (所属部署・職名) 麻布大学 獣医学部 講師
 (氏名・フリガナ) スギタ カズトシ 杉田 和俊

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4 年 3 月 31 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京農業大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 江口 文陽

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費における、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研究
(21FA2001)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 応用生物科学部食品安全健康学科・教授
(氏名・フリガナ) 中江 大・ナカエ ダイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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"/>	東京農業大学	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月18日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 明治薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越前 宏俊

次の職員の令和3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 厚生労働行政推進調査事業費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
2. 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授

(氏名・フリガナ) 中舘 和彦 ・ ナカダテ カズヒコ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 4年 4 月 13 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 濱田 州博

次の職員の令和3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研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院工学系・助教

(氏名・フリガナ) 李 時桓・イ シファン

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業
- 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研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授
(氏名・フリガナ) 鳥羽 陽・トリバ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年3月31日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大友 邦

次の職員の 令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこ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研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究科公衆衛生学専攻疫学・社会医学分野
 (氏名・フリガナ) 中田 光紀 (ナカタ アキノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

令和4年 5月 2日

厚生労働大臣 殿

機関名 日本大学薬学部

所属研究機関長 職 名 学部長

氏 名 鳥山 正晴

次の職員の(令和) 3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及受動喫煙による健康影響の研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 日本大学薬学部・教授
(氏名・フリガナ) 戸塚ゆ加里・トツカユカリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<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"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。