

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

令和4（2022）年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大森久光

令和5年（2023年）3月

目 次

I. 総括研究報告	
加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発	—1
大森久光	
II. 分担研究報告	
1. 加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態調査	—9
大森久光 井上博雅 黒澤 一 緒方裕光 樺田尚樹 稲葉洋平 尾上あゆみ 町田健太郎 寒川卓哉	
2. 揮発性有機化合物代謝物の一斉分析法の確立と日本人喫煙者および 受動喫煙者への適用	—21
稲葉洋平 大森久光 樺田尚樹 緒方裕光 尾上あゆみ	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—31

厚生労働科学研究費（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

加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

研究代表者 大森久光 熊本大学

研究要旨

本研究は、加熱式たばこ使用およびその受動喫煙の健康影響を評価することを目的として、使用者および受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物（曝露マーカー）等のバイオマーカーを用いた評価法の開発を行う。

I. 紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ併用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査

41 家族、129 名を対象として、父親の加熱式たばこ使用と非喫煙配偶者および子供における尿中ニコチン代謝物（Total Nicotine metabolites : TNM）およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物（4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)）との関連について検討した。その結果、加熱式たばこ使用者の非喫煙家族（配偶者、子供）の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて有意に高値を示し、曝露の実態が明らかとなった。

また、父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物との関連について検討した結果、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ喫煙の方が、「家族と一緒に使用时に使用する、前で使用する」割合が高いこと、その場合「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は「受動喫煙なし」の配偶者および子供の尿中 TNM と比べて有意に高値を示した。NNAL についても同様の結果を得た。このことは、「加熱式たばこが紙巻たばこと比べてより安全との認識がある」ものと考えられ、加熱式たばこ使用による受動喫煙の啓発が重要と考えられた。

加熱式たばこの種類別の受動喫煙の状況について検討した。IQOS、PloomTECH、glo 使用の場合の非喫煙家族の尿中ニコチン代謝物は、3 群で有意な差を認めなかったが、PloomTECH 使用時に高い傾向を示した。サンプル数を増加が必要と考えられた。

新たにリクルートした参加者を加えて受動喫煙者 114 名の尿中ニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった。受動喫煙者の内訳は、加熱式たばこ受動喫煙者 37 名、紙巻たばこ受動喫煙者 36 名、併用者の受動喫煙者 37 名であった。総ニコチン代謝物量（コチニンと 3-ハイドロキシコチニンの合算値）（ng/mg creatinine）の範囲より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと思われた。併用者は加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されなかった。受動喫煙の曝露に関して加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量は 40% ほどしか低減されないことがわかった。

II. 揮発性有機化合物代謝物の一斉分析法の確立と日本人喫煙者および受動喫煙者への

適用

今年度は、新たに揮発性有機化合物（VOC）の代謝物 17 成分の一斉分析法を確立し、喫煙者、受動喫煙者、非喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析を行なった。

紙巻たばこ喫煙者が加熱式たばこ喫煙者と比較して分析値が高い成分は 3-HPMA、CYMA、2-HPMA、AMCC などが確認された。特に CYMA は紙巻たばこ喫煙者 50.7 ng/mg creatinine に対して加熱式たばこ喫煙者が 1.81 であった。加熱式たばこ喫煙者と非喫煙者の VOC 代謝物量を比較すると加熱式たばこ喫煙者は AAMA、AMCC、2-HPMA、DHBMA と HPMMA 値が非喫煙者よりも高い結果となっていた。その結果、VOC 代謝物の分析によって喫煙者の曝露実態が、たばこ製品ごとに異なることが分かってきた。さらに加熱式たばこ喫煙者においても VOC の曝露が生じていることが確認された。

次に日本人受動喫煙者 114 名の尿試料について、尿中 VOC 代謝物の分析を行なった。

その結果、受動喫煙者と非喫煙者の VOC 代謝物の値には大きな差は認められなかった。今後、サンプル数が増えることで受動喫煙者と非喫煙者の VOC 代謝物の実態評価が可能になると考えている。

以上の研究は、今後のわが国における屋内禁煙化の推進に寄与すると考えられた。

また、国民の加熱式たばこによる受動喫煙防止に対する認知の向上だけでなく、最終的には受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

A. 研究目的

改正健康増進法（2018 年 7 月公布）において、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に影響を及ぼす調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得るよう附帯決議がなされた。

本研究の目的は、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響について結論を得ることである。

我が国において、近年、加熱式たばこ使用者が特に若い世代を中心に増加している。国民健康栄養調査（2019 年）によると、加熱式たばこ使用者の割合は 20 歳以上男女全体で 26.7%と報告されている。20 歳代は 38.4%、30 歳代は 48.1%、40 歳代は 36.5%、50 歳代は 29.0%、60 歳代は 15.9%、70 歳

以上は 6.1%と若い世代での使用率が高い。紙巻たばこと加熱式たばこ併用者の割合は、全体で 6.4%と報告されている。

これまで、加熱式たばこによる健康影響および受動喫煙等の周囲への影響について、我々の知る限り、我々の先行研究しかなく明らかでない。

そこで本研究では、加熱式たばこ使用者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、使用者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）値から健康影響評価を行った。

本研究の第 1 の目的は、加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態を明らかにするこ

とである。そのために以下の検討を行った。

・父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族(配偶者および子供)における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の評価

・父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況(質問票による分析)と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

第2の目的は、加熱式たばこ使用者・その受動喫煙者の健康影響を評価することを目的とした。そのために以下の検討を行った。

・揮発性有機化合物代謝物の一斉分析法の確立と日本人喫煙者および受動喫煙者への適用

詳細に関しては、分担研究報告(国立保健医療科学院 稲葉洋平)を参照。

B. 研究方法

1, 加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態調査(大森班員、井上班員、黒澤班員、緒方班員、樺田班員、稲葉班員、尾上協力員、町田協力員、寒川協力員)

1) 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族(配偶者および子供)における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の評価

2) 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況(質問票による分析)と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

1-1 研究対象者

本研究では、下記の研究①から③の3つ

の研究から、④曝露マーカーによる評価方法の開発および⑤呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定を導き出すことを目的とした。

研究①:紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査、

研究②:飲食店従業員(アルバイトを含む)を対象とした曝露の実態調査、

研究③:加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査(AMED研究)の3つの研究を通して対象者のリクルートのリクルートを実施した。

熊本、鹿児島、宮城、埼玉の地域で主に職域の方々を中心にリクルートを行った。熊本では熊本産業看護研究会等の協力を得て実施した。リクルートした対象者はすべて日本人であった。

第1の目的を達成するため、3つの研究を通してリクルートした41家族、129名を対象として、父親の喫煙と非喫煙配偶者および子供における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連について検討した。

対象家族の内訳は、紙巻たばこ喫煙者(9家族)の非喫煙配偶者(9名)および子供(18名)(合計:27名)、加熱式たばこ使用者(22家族)の非喫煙配偶者(22名)および子供(44名)(合計:66名)、コントロールとして非喫煙者(10家族)の非喫煙配偶者(10名)および子供(26名)(合計:36名)である。

本検討では紙巻たばこおよび加熱式たばこの併用者は除外した。

1-2 目標サンプル数の設定に関して

先行研究がない状況であり、明確にサンプルサイズを説明することは困難な状況にあると考えられたため、サンプルサイズは、Cohen の計算法に従って算出した。

Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd Edition.; Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.

Cohen の計算法によると、ANOVA が主の解析方法であることより、有意水準を両側で5%、効果量は0.4で、目指す検出力を0.8とした場合、それぞれのグループでサンプル数21以上が必要と設定した。

紙巻たばこ受動喫煙家族が27名、加熱式たばこ受動喫煙家族66名、非喫煙家族(コントロール)36名をリクルートできており、基準を満たしているものと考えられた。

1-3 質問票による受動喫煙の分析

質問票には、喫煙者に対する質問として、紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻と加熱式たばこの併用に関する使用状況(喫煙本数、たばこ銘柄、家庭での喫煙場所など)、その家族(配偶者、子供)(受動喫煙者)に対して、受動喫煙の状況(父親の喫煙状況、曝露場所、曝露時間など)を含む。

1-4 父親の喫煙状況に対する質問項目 (表1)

- 1) 喫煙ご主人に対して：
「あなたは配偶者の前で吸いますか？」
- 2) 喫煙ご主人に対して：
「あなたは子供の前で吸いますか？」
- 3) 非喫煙家族の配偶者に対して：
「ご主人はあなたの目の前で吸いますか？」

- 4) 非喫煙家族の子供に対して：

「お父さんはあなたの前で吸いますか？」
以上の質問より、1)または3)で「はい」と回答した場合「配偶者に対して受動喫煙有」、2)または4)で「はい」と回答した場合「子供に対して受動喫煙有」と判定した。家族(配偶者および子供)の受動喫煙の有無と尿中TNMとの関連を検討した。

1-5 尿中曝露マーカーの分析

尿中ニコチン代謝物として、コチニンと3-ヒドロキシコチニンを足し合わせた Total Nicotine metabolites: TNM を、liquid chromatography [LC] / mass spectrometry [MS] / [MS] (LC-MS/MS)を用いて測定した。

Total Nicotine metabolites: TNMの単位は、nmol/mg creatinine で表記した。

その他、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(たばこ特異的な発がん性物質)：

4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)、揮発性有機化合物の代謝物17成分(発がん性物質)を分析中である。

(分担者：国立保健医療科学院 稲葉)

詳細に関しては、分担総合研究報告(国立保健医療科学院 稲葉洋平)を参照。

本研究は、横断研究の指針である

「The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement」に従って実施した。Vandenvbroucke, J .P. et al. STROBE Initiative. *Epidemiology* 2007, 18, 805-835

2, 日本人喫煙者および受動喫煙者のニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物 (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)、揮発性有機化合物代謝物と酸化ストレスマーカー (DNA 損傷体、脂質の酸化ストレスマーカー) の分析による健康影響評価

(大森班員、井上班員、黒澤班員、緒方班員、樺田班員、稲葉班員、尾上協力員、町田協力員、寒川協力員)

本研究は、熊本大学倫理委員会の承認 (第 1510 号)、国立保健医療科学院倫理委員会の承認 (NIPH-IBRA#12317) を得て実施した。

2-1 研究対象者

同様に 3 つの研究を通してリクルートした。対象者はすべて日本人であった。

1) 喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析、NNAL 酸化ストレスの分析

喫煙者 68 名の尿中ニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった。喫煙者の内訳は、加熱式たばこ使用者 27 名、紙巻たばこ喫煙者 21 名、併用者 20 名、非喫煙者 37 名であった。

2) 喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析

喫煙者 68 名、非喫煙者 37 名の尿試料について、VOC 代謝物の分析を行った。喫煙者の内訳は、加熱式たばこ使用者 27 名、紙巻たばこ喫煙者 21 名、併用者 20 名であった。

3) 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析と NNAL の分析

受動喫煙者 114 名の尿中ニコチン代謝物

と NNAL 分析を行なった。しかし、喫煙者に近い分析結果となった参加者 (加熱式たばこ受動喫煙者 2 名、併用者の受動喫煙者 1 名、紙巻たばこ受動喫煙者 1 名) のデータは除外して評価を行った。受動喫煙者の内訳は、加熱式たばこ受動喫煙者 37 名、紙巻たばこ受動喫煙者 36 名、併用者の受動喫煙者 37 名であった。

C. 結果

1, 加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態調査

1) 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族 (配偶者および子供) における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の評価

1. 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族 (配偶者および子供) における尿中ニコチン代謝物の評価

1-1 対象者の属性 (表 2)

紙巻たばこ喫煙者 (9 家族) の非喫煙配偶者 (9 名) および子供 (18 名) (合計: 27 名)、加熱式たばこ使用者 (22 家族) の非喫煙配偶者 (22 名) および子供 (44 名) (合計: 66 名)、コントロールとして非喫煙者 (10 家族) の非喫煙配偶者 (10 名) および子供 (26 名) (合計: 36 名) である。

グループ間での年齢に差はなかった。

1-2 父親からの受動喫煙状況による尿中 TNM 値 (表 3)

Total Nicotine metabolites : TNM の平均濃度 (nmol/mg creatinine) を以下に示す。

・紙巻たばこ喫煙者の非喫煙家族 (合計: 27 名) の TNM の平均値 (SE) :

0.0107 nmol/mg creatinine (SE: 0.0021)

- ・加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族
(合計：66名)のTNMの平均値(SE)：
0.0058 nmol/mg creatinine (SE: 0.0011)
- ・非喫煙・非使用者の非喫煙家族
(コントロール)

(合計：36名)のTNMの平均値(SE)：
0.0012 nmol/mg creatinine (SE: 0.0003)

加熱式たばこ使用者の非喫煙家族のTNMの値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。(図1)

加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族のTNMの値は、紙巻たばこ喫煙者の非喫煙家族と比べて、有意な低値を示したが、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。(図1)

加熱式たばこ使用者の非喫煙家族の尿中たばこ特異的ニトロソアミン類(NNAL)の値は、TNMと同様に、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。(図2)

2) 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況(質問票による分析)と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ喫煙の方が、「家族と一緒に使用し、家族の前で喫煙している」割合が高いことが分かった。(表3)

父親からの「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中TNMは、「受動喫煙なし」と比べて有意に高値を示した。(表3)

3) 加熱式たばこの種類別の受動喫煙状況(図3)

IQOS、PloomTECH、glo使用の場合の非喫煙家族の尿中総ニコチン代謝物は、3群で有意な差を認めなかったが、PloomTECH使用時に高い傾向を示した。サンプル数を増加しての調査が必要と考えられた。

2. 日本人喫煙者および受動喫煙者のニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(NNAL)、揮発性有機化合物代謝物と酸化ストレスマーカー(DNA損傷体、脂質の酸化ストレスマーカー)の分析による健康影響評価

1) 喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析、NNAL、酸化ストレスの分析

総ニコチン代謝物量(コチニンと3-ヒドロキシコチニンの合算値)(ng/mg creatinine)の範囲より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと思われた。併用者は加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されなかった。

酸化ストレスマーカーについては喫煙者群のサンプル数が少ないために非喫煙者との分析値に違いが認められなかった。

2) 喫煙者の尿中VOC代謝物の分析

VOC代謝物の分析結果を成分に着目すると、紙巻たばこ喫煙者が加熱式たばこ使用者と比較して分析値が高い成分は3-HPMA, CYMA, 2-HPMA, AMCCなどが確認された。特にCYMAは紙巻たばこ喫煙者50.7 ng/mg creatinineに対して加熱式たばこ使用者が1.81であった。この分析結

果とニコチン代謝物量を比較すると喫煙者が紙巻たばこまたは加熱式たばこを使用しているのかが判定できる可能性がある。

次に加熱式たばこ喫煙者と非喫煙者のVOC代謝物量を比較すると加熱式たばこ喫煙者はAAMA, AMCC, 2-HPMA, DHBMAとHPMMA値が非喫煙者よりも高い結果となっていた。

3) 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析とNNALの分析

受動喫煙の曝露に関して加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量は40%ほどしか低減されないことがわかった。

4) 受動喫煙者の尿中VOC代謝物の分析

非喫煙者と受動喫煙者尿中VOC濃度は、喫煙者のデータとは違い、全般的に低い値であった

分担研究2のTable 1-4を参照。

D. 考察

本研究の最終目的は、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響について結論を得ることにある。

本研究では、加熱式たばこ使用者の非喫煙家族の尿中ニコチン代謝物(TNM)の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。

父親からの「受動喫煙有り」の配偶者および子供の尿中ニコチン代謝物(TNM)の値は、「受動喫煙なし」の配偶者および子供に比べて有意に高値を示した。

さらに、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ使用者の方が、家族の前で喫煙して

いる割合が高いことがわかった。このことは、「加熱式たばこが紙巻たばこに比べて、受動喫煙を生じさせない、より安全」と使用者が考え、非喫煙者である家族の前で使用している可能性あるものと考えられた。加熱式たばこ使用者に対して、得られたエビデンスに基づく啓発が重要と考えられた。

喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析、NNAL、酸化ストレスの分析結果より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと思われた。

加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されなかった。酸化ストレスマーカーについては喫煙者群のサンプル数が少ないために非喫煙者との分析値に違いが認められなかった。

喫煙者の尿中VOC代謝物の分析結果とニコチン代謝物量を比較すると喫煙者が紙巻たばこまたは加熱式たばこを使用しているのかが判定できる可能性が示唆された。

受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析とNNALの分析の結果より、現段階で、加熱式たばこが紙巻たばこよりも健康影響が低いとまで言及することが困難であることが分かった。

受動喫煙者の尿中VOC代謝物の分析結果より、受動喫煙のバイオマーカーとなる可能性のある成分は、2-HPMAとXyleneの代謝物である2-MHAと3-MHA, 4-MHAの合算値などが考えられた。

今後、サンプル数が増えることによってニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物以外のバイオマーカーとして活用の可能性が示唆された。

加熱式たばこは受動喫煙を生じさせないと喫煙者が考え、受動喫煙者の近くにおいて喫煙をしている可能性もあると考えられた。

本研究の Limitation として、一つは対象サンプル数が少ないことがあげられる。また、新型コロナウイルスのパンデミックの飲食店への影響により、研究②の飲食店従業員のリクルートが十分に行えず、本研究では飲食店従業員の単独の分析はできなかった。しかし、研究①から③の全体を通じた分析をおこない上記の結果を得た。

現在、多種類の加熱式たばこが発売されており、今後、測定例を増やして喫煙と受動喫煙の有無と他の曝露マーカーおよび臨床バイオマーカーとの関連について解析を進める必要があるものと考えられた。

対象サンプル数が少ないことは課題ではあるが、この成果が改正健康増進法の見直しに使用するための科学的根拠の一部になると考えている。

E. 結語

本研究では、曝露マーカーを測定し、家族における加熱式たばこ使用による曝露の実態を明らかにした。本研究の成果は、「改正健康増進法」で経過措置として店内を喫煙可能としている施設において**屋内禁煙化の推進に寄与する科学的根拠の一部になると**考えられる。また、国民の**加熱式たばこによる受動喫煙防止に対する認知の向上**につながるものと期待される。

さらに健康影響の評価のためには、開発した曝露マーカーの分析に加えて、生体機能の変化を評価する必要がある。本研究を進展させることで、加熱式たばこ使用によ

る健康影響が明らかとなり、その結果、受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表（本研究に関連するもの）

- 1) Onoue A, Inaba Y, Machida K, Samukawa T, Inoue H, Kurosawa H, Ogata H, Kunugita N, Omori H. Association between Fathers' Use of Heated Tobacco Products and Urinary Cotinine Concentrations in Their Spouses and Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, 19, 6275.

2. 学会発表

- 1) 稲葉洋平, 尾上あゆみ, 緒方裕光, 井上博雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 櫻田尚樹, 大森久光. たばこ製品喫煙者の有害化学物質の曝露量評価の検討. 第 92 回日本衛生学会学術総会 (オンライン) 2022.3.21-23.
- 2) 稲葉洋平, 尾上あゆみ, 緒方裕光, 井上博雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 櫻田尚樹, 大森久光. 加熱式たばこ喫煙者と受動喫煙者の尿中バイオマーカーの分析. 第 93 回日本衛生学会学術総会. 2023.3.2-4. (東京) 同講演集 S185.

H. 知的財産権の出願・登録状況

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

令和4年度 厚生労働科学研究費
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態調査

分担研究報告書

研究代表者	大森久光	熊本大学	研究協力者	尾上あゆみ	熊本大学
研究分担者	井上博雅	鹿児島大学	研究協力者	町田健太郎	鹿児島大学
研究分担者	黒澤 一	東北大学	研究協力者	寒川卓哉	鹿児島大学
研究分担者	緒方裕光	女子栄養大学			
研究分担者	櫛田尚樹	産業医科大学			
研究分担者	稲葉洋平	国立保健医療科学院			

研究要旨

本研究は、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的とした。

第1の目的は、加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態を明らかにすることである。

41 家族、129 名を対象として、父親の加熱式たばこ使用と非喫煙配偶者および子供における尿中ニコチン代謝物 (Total Nicotine metabolites : TNM) およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物 (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1- butanol (NNAL) との関連について検討した。その結果、加熱式たばこ使用者の非喫煙家族 (配偶者、子供) の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて有意に高値を示し、曝露の実態が明らかとなった。

また、父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況 (質問票による分析) と尿中ニコチン代謝物との関連について検討した結果、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ喫煙者の方が、「家族と一緒にの時に使用する、前で使用する」割合が高いこと、その場合「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中 TNM 値は「受動喫煙なし」の配偶者および子供の尿中 TNM と比べて有意に高値を示した。

NNAL についても同様の結果を得た。このことは、「加熱式たばこが紙巻たばこと比べてより安全との認識がある」ものと考えられ、加熱式たばこ使用による受動喫煙の啓発が重要と考えられた。

加熱式たばこの種類別の受動喫煙の状況について検討した。IQOS、PloomTECH、glo 使用の場合の非喫煙家族の尿中ニコチン代謝物は、3 群で有意な差を認めなかったが、PloomTECH 使用時に高い傾向を示した。サンプル数を増加が必要と考えられた。

新たにリクルートした参加者を加えて受動喫煙者 114 名の尿中ニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった。受動喫煙者の内訳は、加熱式たばこ受動喫煙者 37 名、紙巻たばこ受動喫煙者 36 名、併用者の受動喫煙者 37 名であった。総ニコチン代謝物量 (コチニンと 3-ハイドロキシコチニンの合算値) (ng/mg creatinine) の範囲より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと思われた。併用者は加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されな

かった。受動喫煙の曝露に関して加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量は40%ほどしか低減されないことがわかった。

以上の研究は、今後のわが国における屋内禁煙化の推進に寄与すると考えられた。

また、国民の加熱式たばこによる受動喫煙防止に対する認知の向上だけでなく、最終的には受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

A. 研究目的

改正健康増進法（2018年7月公布）において、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に影響を及ぼす調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得るよう附帯決議がなされた。

本研究の目的は、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響について結論を得ることである。

我が国において、近年、加熱式たばこ使用者が特に若い世代を中心に増加している。国民健康栄養調査（2019年）によると、加熱式たばこ使用者の割合は20歳以上男女全体で26.7%と報告されている。20歳代は38.4%、30歳代は48.1%、40歳代は36.5%、50歳代は29.0%、60歳代は15.9%、70歳以上は6.1%と若い世代での使用率が高い。紙巻たばこと加熱式たばこ併用者の割合は、全体で6.4%と報告されている。

これまで、加熱式たばこによる健康影響および受動喫煙等の周囲への影響について、我々の知る限り、我々の先行研究しかなく明らかでない。

そこで本研究では、加熱式たばこ使用者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、使用者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質

の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）値から健康影響評価を行った。

本研究の第1の目的は、加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態を明らかにすることである。そのために以下の検討を行った。

・父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族（配偶者および子供）における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の評価

・父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

第2の目的は、加熱式たばこ使用者・その受動喫煙者の健康影響を評価することを目的とした。そのために以下の検討を行った。

・日本人喫煙者および受動喫煙者のニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物（4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)、揮発性有機化合物代謝物と酸化ストレスマーカー（DNA損傷体、脂質の酸化ストレスマーカー）の分析による健康影響評価

詳細に関しては、総合分担研究報告（国立保健医療科学院 稲葉洋平）を参照。

B. 研究方法

1. 加熱式たばこ使用による受動喫煙の実

態調査（大森班員、井上班員、黒澤班員、緒方班員、樺田班員、稲葉班員、尾上協力員、町田協力員、寒川協力員）

1) 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族（配偶者および子供）における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物の評価

2) 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況（質問票による分析）と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

1-1 研究対象者

本研究では、下記の研究①から③の3つの研究から、④曝露マーカーによる評価方法の開発および⑤呼吸機能、炎症などの臨床バイオマーカーの抽出・選定を導き出すことを目的とした。

研究①：紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻および加熱式たばこ使用者およびその家族を対象とした曝露の実態調査、

研究②：飲食店従業員（アルバイトを含む）を対象とした曝露の実態調査、

研究③：加熱式たばこ喫煙者およびその家族の1年後追跡調査（AMED研究）の3つの研究を通して対象者のリクルートのリクルートを実施した。

熊本、鹿児島、宮城、埼玉の地域で主に職域の方々を中心にリクルートを行った。熊本では熊本産業看護研究会等の協力を得て実施した。リクルートした対象者はすべて日本人であった。

第1の目的を達成するため、3つの研究を通してリクルートした41家族、129名を対象として、父親の喫煙と非喫煙配偶者および子供における尿中ニコチン代謝物および

たばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連について検討した。

対象家族の内訳は、紙巻たばこ喫煙者（9家族）の非喫煙配偶者（9名）および子供（18名）（合計：27名）、加熱式たばこ使用者（22家族）の非喫煙配偶者（22名）および子供（44名）（合計：66名）、コントロールとして非喫煙者（10家族）の非喫煙配偶者（10名）および子供（26名）（合計：36名）である。

本検討では紙巻たばこおよび加熱式たばこの併用者は除外した。

1-2 目標サンプル数の設定に関して

先行研究がない状況であり、明確にサンプルサイズを説明することは困難な状況にあると考えられたため、サンプルサイズは、Cohen の計算法に従って算出した。

Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd Edition.; Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.

Cohen の計算法によると、ANOVA が主の解析方法であることより、有意水準を両側で5%、効果量は0.4で、目指す検出力を0.8とした場合、それぞれのグループでサンプル数21以上が必要と設定した。

紙巻たばこ受動喫煙家族が27名、加熱式たばこ受動喫煙家族66名、非喫煙家族（コントロール）36名をリクルートできており、基準を満たしているものと考えられた。

1-3 質問票による受動喫煙の分析

質問票には、喫煙者に対する質問として、紙巻たばこ、加熱式たばこ、紙巻と加熱式た

ばこの併用に関する使用状況(喫煙本数、たばこ銘柄、家庭での喫煙場所など)、その家族(配偶者、子供)(受動喫煙者)に対して、受動喫煙の状況(父親の喫煙状況、曝露場所、曝露時間など)を含む。

1-4 父親の喫煙状況に対する質問項目(表 1)

- 1) 喫煙ご主人に対して：
「あなたは配偶者の前で吸いますか？」
 - 2) 喫煙ご主人に対して：
「あなたは子供の前で吸いますか？」
 - 3) 非喫煙家族の配偶者に対して：
「ご主人はあなたの目の前で吸いますか？」
 - 4) 非喫煙家族の子供に対して：
「お父さんはあなたの前で吸いますか？」
- 以上の質問より、1)または3)で「はい」と回答した場合「配偶者に対して受動喫煙有」、2)または4)で「はい」と回答した場合「子供に対して受動喫煙有」と判定した。家族(配偶者および子供)の受動喫煙の有無と尿中 TNM との関連を検討した。

1-5 尿中曝露マーカーの分析

尿中ニコチン代謝物として、コチニンと3-ヒドロキシコチニンを足し合わせた Total Nicotine metabolites: TNM を、liquid chromatography [LC] / mass spectrometry [MS] / [MS] (LC-MS/MS)を用いて測定した。

Total Nicotine metabolites: TNM の単位は、nmol/mg creatinine で表記した。

その他、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(たばこ特異的な発がん性物質):4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL)、揮発性有機化合物の代謝

物 17 成分(発がん性物質)を分析中である。
(分担者: 国立保健医療科学院 稲葉)

詳細に関しては、分担総合研究報告(国立保健医療科学院 稲葉洋平)を参照。

本研究は、横断研究の指針である「The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement」に従って実施した。Vandenvbroucke, J. P. et al. STROBE Initiative. Epidemiology 2007, 18, 805-835

本研究は、熊本大学倫理委員会の承認(第1510号)、国立保健医療科学院倫理委員会の承認(NIPH-IBRA#12317)を得て実施した。

3) 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析と NNAL の分析

受動喫煙者 114 名の尿中ニコチン代謝物と NNAL 分析を行なった。しかし、喫煙者に近い分析結果となった参加者(加熱式たばこ受動喫煙者 2 名、併用者の受動喫煙者 1 名、紙巻たばこ受動喫煙者 1 名)のデータは除外して評価を行った。受動喫煙者の内訳は、加熱式たばこ受動喫煙者 37 名、紙巻たばこ受動喫煙者 36 名、併用者の受動喫煙者 37 名であった。

C. 結果

1, 加熱式たばこ使用による受動喫煙の実態調査

1) 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族(配偶者および子供)における尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソア

ミン代謝物の評価

1. 父親の加熱式たばこ使用とその非喫煙家族(配偶者および子供)における尿中ニコチン代謝物の評価

1-1 対象者の属性(表2)

紙巻たばこ喫煙者(9家族)の非喫煙配偶者(9名)および子供(18名)(合計:27名)、加熱式たばこ使用者(22家族)の非喫煙配偶者(22名)および子供(44名)(合計:66名)、コントロールとして非喫煙者(10家族)の非喫煙配偶者(10名)および子供(26名)(合計:36名)である。

グループ間での年齢に差はなかった。

1-2 父親からの受動喫煙状況による尿中TNM値(表3)

Total Nicotine metabolites: TNMの平均濃度(nmol/mg creatinine)を以下に示す。

・紙巻たばこ喫煙者の非喫煙家族(合計:27名)のTNMの平均値(SE):

0.0107 nmol/mg creatinine (SE: 0.0021)

・加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族(合計:66名)のTNMの平均値(SE):
0.0058 nmol/mg creatinine (SE: 0.0011)

・非喫煙・非使用者の非喫煙家族(コントロール)(合計:36名)のTNMの平均値(SE):
0.0012 nmol/mg creatinine (SE: 0.0003)

加熱式たばこ使用者の非喫煙家族のTNMの値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。(図1)

加熱式たばこ喫煙者の非喫煙家族のTNMの値は、紙巻たばこ喫煙者の非喫煙家族と比べて、有意な低値を示したが、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値

を示した。(図1)

加熱式たばこ使用者の非喫煙家族の尿中たばこ特異的ニトロソアミン類(NNAL)の値は、TNMと同様に、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。

(図2)

2) 父親の加熱式たばこ使用による受動喫煙状況(質問票による分析)と尿中ニコチン代謝物およびたばこ特異的ニトロソアミン代謝物との関連

紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ喫煙者の方が、「家族と一緒に使用する、家族の前で喫煙している」割合が高いことが分かった。(表3)

父親からの「受動喫煙有」の配偶者および子供の尿中TNMは、「受動喫煙なし」と比べて有意に高値を示した。

(表3)

3) 加熱式たばこの種類別の受動喫煙状況(図3)

IQOS、PloomTECH、glo使用の場合の非喫煙家族の尿中総ニコチン代謝物は、3群で有意な差を認めなかったが、PloomTECH使用時に高い傾向を示した。サンプル数を増加しての調査が必要と考えられた。

2. 日本人喫煙者および受動喫煙者のニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(NNAL)、揮発性有機化合物代謝物と酸化ストレスマーカー(DNA損傷体、脂質の酸化ストレスマーカー)の分析による健康影響評価

1) 喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析、NNAL、酸化ストレスの分析

総ニコチン代謝物量（コチニンと 3-ヒドロキシコチニンの合算値）（ng/mg creatinine）の範囲より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと予想された。併用者は加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されなかった。

酸化ストレスマーカーについては喫煙者群のサンプル数が少ないために非喫煙者との分析値に違いが認められなかった。

2) 受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析と NNAL の分析

受動喫煙の曝露に関して加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量は 40%ほどしか低減されないことがわかった。

3) 受動喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析

非喫煙者と受動喫煙者尿中 VOC 濃度は、喫煙者のデータとは違い、全般的に低い値であった

分担研究結果を参照。

D. 考察

本研究の最終目的は、加熱式たばこによる受動喫煙が人の健康に及ぼす影響について結論を得ることにある。

本研究では、加熱式たばこ使用者の非喫煙家族の尿中ニコチン代謝物 (TNM) の値は、非喫煙・非使用者の非喫煙家族に比べて、有意に高値を示した。

父親からの「受動喫煙有り」の配偶者および

子供の尿中ニコチン代謝物 (TNM) の値は、「受動喫煙なし」の配偶者および子供に比べて有意に高値を示した。

さらに、紙巻たばこ喫煙に比べて、加熱式たばこ使用者の方が、家族の前で喫煙している割合が高いことがわかった。このことは、「加熱式たばこが紙巻たばこに比べて、受動喫煙を生じさせない、より安全と使用者が考え、非喫煙者である家族の前で使用している可能性あるものと考えられた。加熱式たばこ使用者に対して、得られたエビデンスに基づく啓発が重要と考えられた。

喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析、NNAL、酸化ストレスの分析結果より、加熱式たばこを使用してもニコチン曝露量が紙巻たばこと比較して低減されることはないと予想された。

加熱式たばこを使用することによって発がん性物質の曝露量が低下することは確認されなかった。酸化ストレスマーカーについては喫煙者群のサンプル数が少ないために非喫煙者との分析値に違いが認められなかった。

喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析結果とニコチン代謝物量を比較すると喫煙者が紙巻たばこまたは加熱式たばこを使用しているのが判定できる可能性が示唆された。

受動喫煙者の尿中ニコチン代謝物分析と NNAL の分析の結果より、現段階で、加熱式たばこが紙巻たばこよりも健康影響が低いまで言及することが困難であることが分かった。

受動喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析結果より、受動喫煙のバイオマーカーとなる可能性のある成分は、2-HPMA と Xylene の代謝物である 2-MHA と 3-MHA, 4-MHA

の合算値などが考えられた。

今後、サンプル数が増えることによってニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物以外のバイオマーカーとして活用の可能性が示唆された。

加熱式たばこは受動喫煙を生じさせないと喫煙者が考え、受動喫煙者の近くにおいて喫煙をしている可能性もあると考えられた。

本研究の Limitation として、一つは対象サンプル数が少ないことがあげられる。また、新型コロナウイルスのパンデミックの飲食店への影響により、研究②の飲食店従業員のリクルートが十分に行えず、本研究では飲食店従業員の単独の分析はできなかった。しかし、研究①から③の全体を通じた分析をおこない上記の結果を得た。

現在、多種類の加熱式たばこが発売されており、今後、測定例を増やして喫煙と受動喫煙の有無と他の曝露マーカーおよび臨床バイオマーカーとの関連について解析を進める必要があるものと考えられた。

対象サンプル数が少ないことは課題ではあるが、この成果が改正健康増進法の見直しに使用するための科学的根拠の一部になると考えている。

E. 結語

本研究では、曝露マーカーを測定し、家族における加熱式たばこ使用による曝露の実態を明らかにした。

本研究の成果は、「改正健康増進法」で経過措置として店内を喫煙可能としている施設において屋內禁煙化の推進に寄与する科学的根拠の一部になると考えられる。また、国民の加熱式たばこによる受動喫煙防止に対する認知の向上につながるものと期待され

る。

さらに健康影響の評価のためには、開発した曝露マーカーの分析に加えて、生体機能の変化を評価する必要がある。本研究を発展させることで、加熱式たばこ使用による健康影響が明らかとなり、その結果、受動喫煙による疾病および喫煙関連疾患の予防に貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表（本研究に関連するもの）

- 1) Onoue A, Inaba Y, Machida K, Samukawa T, Inoue H, Kurosawa H, Ogata H, Kunugita N, Omori H. Association between Fathers' Use of Heated Tobacco Products and Urinary Cotinine Concentrations in Their Spouses and Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, 19, 6275.

2. 学会発表

- 1) 稲葉洋平, 尾上あゆみ, 緒方裕光, 井上博雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 櫻田尚樹, 大森 久光. 加熱式たばこ喫煙者と受動喫煙者の尿中バイオマーカーの分析. 第 93 回日本衛生学会学術総会. 2023.3.2-4. (東京) 同講演集 S185.

H. 知的財産権の出願・登録状況

この研究において、知的財産権に該当するものはなかった。

表 1. 父親の喫煙状況に対する質問項目

Table 1 A self-reporting questionnaire for SHS exposure and definitions of SHS.

- (1) "Have you smoked during the time with your spouse? " (yes/no) for the father
- (2) "Have you smoked during the time with your children? " (yes/no) for the father
- (3) "Has your husband smoked during the time with you? " (yes/no) for the spouse
- (4) "Has your father smoked during the time with you? " (yes/no) for the children

Definition of SHS exposure

For spouses, If the participant answered "yes" in response to questions (1) or (3), their spouses were classified as being exposed to SHS.

For children, If the participant answered "yes" in response to the questions (2) or (4), their children were classified as being exposed to SHS.

Abbreviations: SHS, secondhand smoke exposure

表 2. 対象者の属性

Table 2 The characteristics of the study participants.

Characteristics	Total Participants (41 Families)	SHS Exposure status from Fathers			p -Value
		Fathers Who Only Smoke combustion cigarettes (9 Families)	Fathers Who Only Use HTPs (22 Families)	Fathers Who Are Never-Smokers and Non-Users (10 Families)	
Total non-smoking spouses and children	n=129	n=27	n=66	n=36	
Age, years, M (SD)	18.1 (14.1)	18.8 (14.5)	18.3 (14.3)	17.3 (13.5)	0.93
Male, n (%)	43	7	23	13	
Female, n (%)	86	20	43	23	0.28
Non-smoking spouses	n=41	n=9	n=22	n=10	
Age, years, M (SD)	37.6 (6.0)	37.7 (7.5)	37.5 (6.3)	37.7 (4.4)	0.99
Female, n (%)	41 (100)	9 (100)	22(100)	10 (100)	
Non-smoking children	n=88	n=18	n=44	n=26	
Age, years, M (SD)	9.1 (4.4)	9.3 (4.8)	8.8 (3.9)	9.4 (4.9)	0.83
Male, n (%)	43 (48.9)	7 (38.9)	23 (52.3)	13 (50.0)	
Female, n (%)	45 (51.1)	11 (61.1)	21 (47.7)	13 (50.0)	0.63

Notes: Data are expressed as means (standard deviation), or as number (n) (percentage).
Abbreviations: HTPs, heated tobacco products

表 3. 父親からの受動喫煙状況による尿中ニコチン代謝物 (TNM) 値

Table 3. The urinary levels of TNMs after creatine normalization according to the SHS exposure status from fathers

Characteristics	Total Participants (41 Families)	SHS Exposure Status from Fathers			p -value
		Fathers Who Only Smoke Combustion Cigarettes, (9 Families)	Fathers Who Only Use HTPs, (22 Families)	Fathers Who Are Never-Smokers and Non-Users, (10 Families)	
Total non-smoking spouses and children	n=129	n=27	n=66	n=36	
TNM, nmol/mg creatinine, M (SE)		0.0107 (0.0021) **	0.0058 (0.0011) *	0.0012 (0.0003)	<0.001
SHS exposure, Yes		n=15 0.0107 (0.0025) **	n=49 0.0063(0.0014)*	n=0	<0.001
SHS exposure, No		n=12 0.0106 (0.0038) **	n=17 0.0045 (0.0015)	n=36 0.0012 (0.0003)	<0.001
Non-smoking spouses	n=41	n=9	n=22	n=10	
TNM, nmol/mg creatinine, M (SE)		0.0083 (0.0035) *	0.0027 (0.0005)	0.0010 (0.0004)	0.01
SHS exposure, Yes		n=6 0.0087 (0.0052) *	n=19 0.0029(0.0006)	n=0	0.028
SHS exposure, No		n=3 0.0074 (0.0034) **	n=3 0.0018 (0.0009)	n=10 0.0010 (0.0004)	0.008
Non-smoking children	n=88	n=18	n=44	n=26	
TNM, nmol/mg creatinine, M (SE)		0.0119 (0.0027) **	0.0074 (0.0015) *	0.0013 (0.0004)	<0.001
SHS exposure, Yes		n=9 0.0121 (0.0024) **	n=30 0.0084 (0.0021) *	n=0	0.001
SHS exposure, No		n=9 0.0116 (0.0050) **	n=14 0.0051 (0.0017)	n=26 0.0013 (0.0004)	0.003

Notes: Data are expressed as means (standard error).

Abbreviations: SHS, second-hand smoke; HTPs, heated tobacco products; TNM, total nicotine metabolites; SE, standard error.

*p < 0.05 , **p < 0.01 compared with fathers who were never smoker and non-user

図1. 紙巻たばこ、加熱式たばこ、非喫煙家族の尿中 TNM 値の比較

夫が加熱式たばこ使用の配偶者および子供の尿中総ニコチン代謝物（Total Nicotine Metabolite: TNM）は、夫が非喫煙者の配偶者および子供に比べて有意に高値を示した。加熱式たばこ使用による受動喫煙が明らかになった。

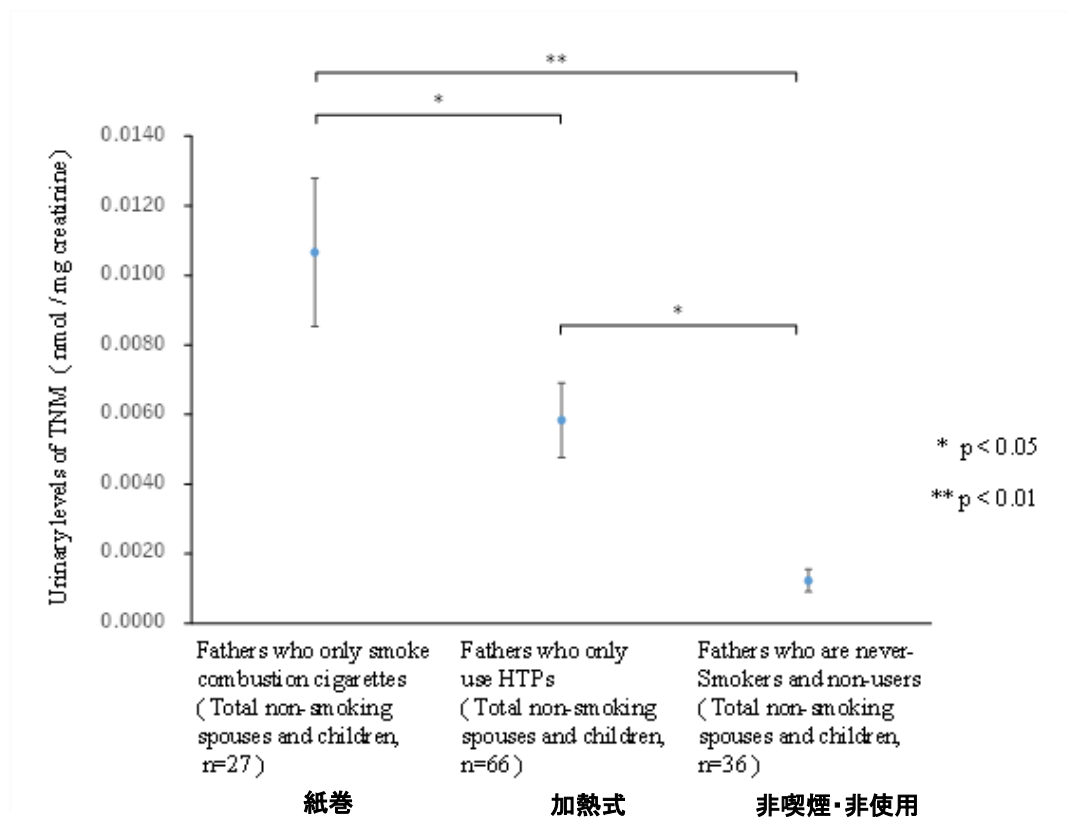


図 2. 紙巻たばこ、加熱式たばこ、非喫煙家族の尿中 NNAL 値の比較
 NNAL : 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.

尿中たばこ特異的ニトロソアミン類 (NNAL) 値も同様に高値を示した。

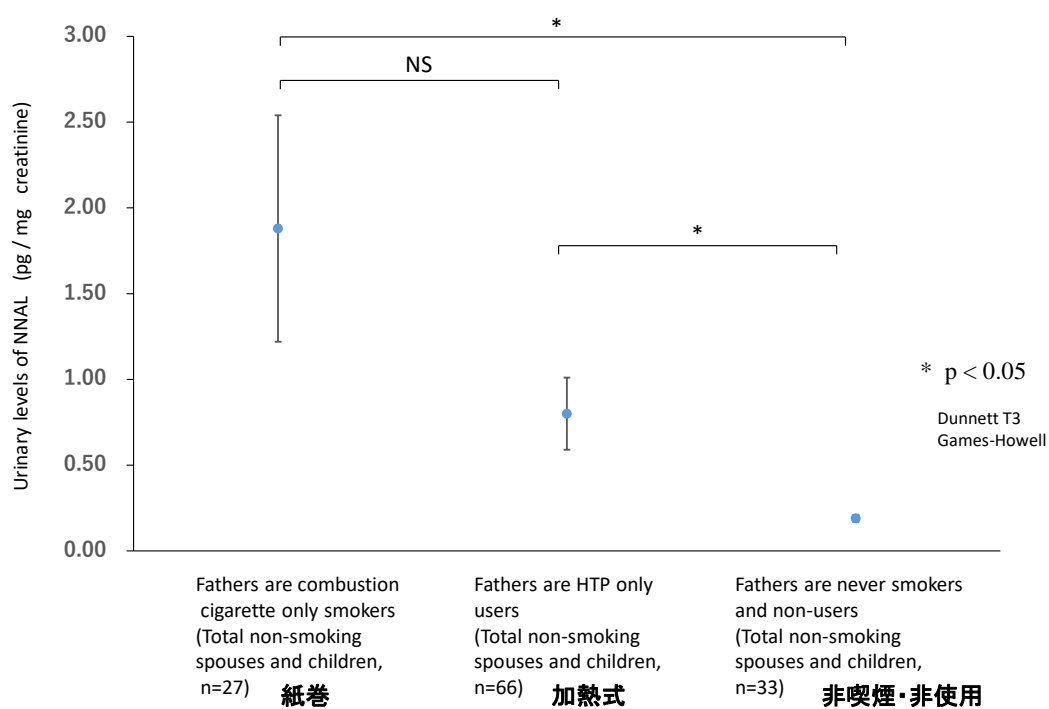
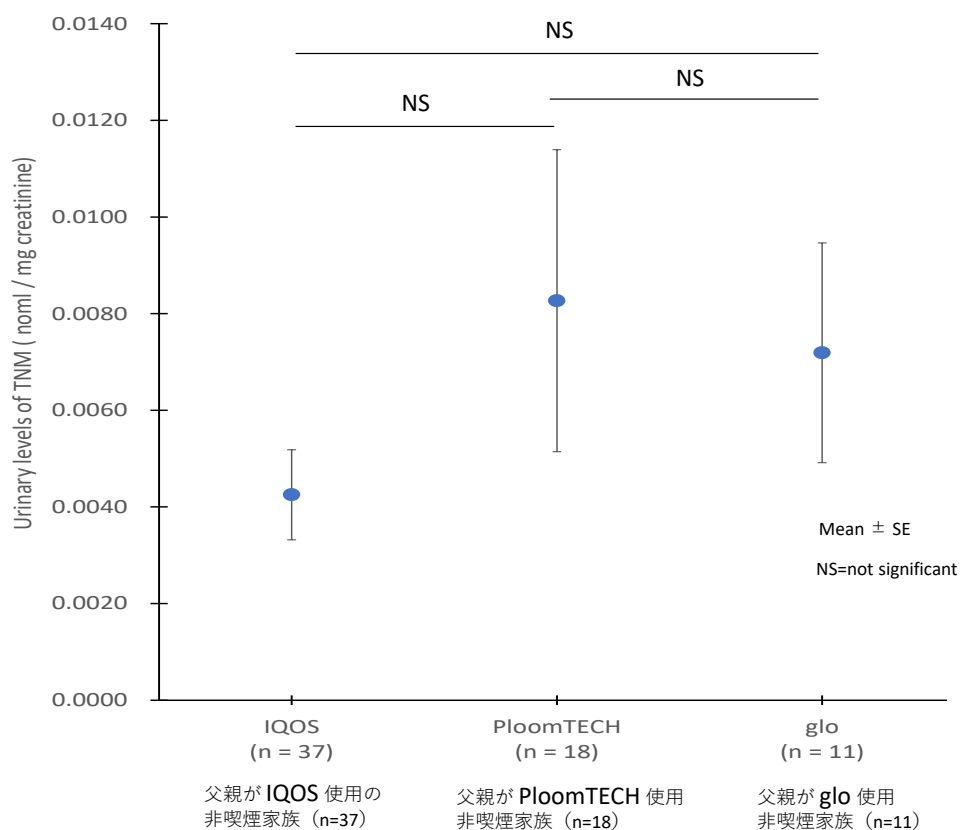


図3. 加熱式たばこ（HTPs）の種類別の受動喫煙状況

父親が IQOS のみ使用、PloomTECH のみ使用、glo のみ使用の場合の非喫煙家族（配偶者、子供）の尿中総ニコチン代謝物（total Nicotine Metabolite: TNM）

対象者は、大森班の以下の論文（尾上、他）の父親が加熱式たばこ使用の場合の非喫煙家族（配偶者、子供）全体 66 名。

IQOS、PloomTECH、glo 使用の場合の非喫煙家族の尿中総ニコチン代謝物は、3 群で有意な差を認めなかったが、PloomTECH 使用時に高い傾向を示した。サンプル数を増加しての調査が必要と考えられた。



令和4年度 厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

揮発性有機化合物代謝物の一斉分析法の確立と日本人喫煙者および受動喫煙者への適用

研究分担者	稲葉洋平	国立保健医療科学院
研究代表者	大森久光	熊本大学
研究分担者	櫻田尚樹	産業医科大学
研究分担者	緒方裕光	女子栄養大学
研究協力者	尾上あゆみ	熊本大学

研究要旨

昨年度に引き続き本研究では、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体試料（尿）に含まれているたばこ由来の有害化学物質の代謝物と影響マーカー（酸化ストレスマーカー）の分析を行っている。今年度は、新たに揮発性有機化合物（VOC）の代謝物17成分の一斉分析法を確立し、喫煙者、受動喫煙者、非喫煙者の尿中VOC代謝物の分析を行なった。

喫煙者の分析結果は、加熱式たばこ喫煙者が27名、紙巻たばこ喫煙者が21名そして併用者が20名そして非喫煙者が37名であった。紙巻たばこ喫煙者が加熱式たばこ喫煙者と比較して分析値が高い成分は3-HPMA, CYMA, 2-HPMA, AMCCなどが確認された。特にCYMAは紙巻たばこ喫煙者50.7 ng/mg creatinineに対して加熱式たばこ喫煙者が1.81であった。加熱式たばこ喫煙者と非喫煙者のVOC代謝物量を比較すると加熱式たばこ喫煙者はAAMA, AMCC, 2-HPMA, DHBMAとHPMMA値が非喫煙者よりも高い結果となっていた。その結果、VOC代謝物の分析によって喫煙者の曝露実態が、たばこ製品ごとに異なることが分かってきた。さらに加熱式たばこ喫煙者においてもVOCの曝露が生じていることが確認された。

次に日本人受動喫煙者114名の尿試料について、尿中VOC代謝物の分析を行なった（Table 2）。受動喫煙者の内訳は、加熱式たばこ受動喫煙者が39名、紙巻たばこ受動喫煙者が37名そして併用者の受動喫煙者が38名であった。その結果、受動喫煙者と非喫煙者のVOC代謝物の値には大きな差は認められなかった。今後、サンプル数が増えることで受動喫煙者と非喫煙者のVOC代謝物の実態評価が可能になると考えている。

- A. 研究目的
これまで分担研究者は、日本人喫煙者に加えて受動喫煙者のニコチン代謝物、
たばこ特異的ニトロソアミン代謝物の分析を行ってきた。
たばこ煙には、多くの有害化学物質が含

まれており[1], その有害化学物質の曝露による生体への影響が結論づけられている。現在までにたばこの主流煙には 5,300 種類以上の化学物質が含まれていると報告されている[2]。さらに主流煙は, IARC の発がん性リスク一覧のグループ 1 とされた「ヒトに対する発がん性が認められる」化合物が確認されている。このグループ 1 には, 厚生労働省によって室内濃度指針値が定められているホルムアルデヒドが含有され, 有害化学物質のアセトアルデヒド, アクロレイン, アクリルアミド, アクリロニトリルなどの揮発性有機化合物なども含まれている[1]。

加熱式たばこは, 加工されたたばこ葉を携帯型の装置で加熱することによって発生する煙(エアロゾル)を吸引するたばこ製品である。このたばこ製品は, 燃焼を伴わないために紙巻たばこから発生する有害化学物質の発生を抑制する。2014 年に販売開始された IQOS をはじめとする加熱式たばこの主流煙(エアロゾル)は, 燃焼由来の有害化学物質が 90%近く削減されている。しかし, 低減されていない有害化学物質が存在している。また, 加熱式たばこのエアロゾルの有害化学物質の成分数は大幅に低減されていないため, 加熱式たばこを使用する限り化学物質の複合曝露は継続されている。加熱式たばこ主流煙の揮発性有機化合物は, 紙巻たばこと比較すると軽減されている[3,4]。しかし, 実際に日本人喫煙者および受動喫煙者に対してどの程度の曝露量であるか, 報告数が少ない。そこで本研究では, 加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の揮発性有機化合物代謝物の分析法を確立し, 日本

人喫煙者, 受動喫煙者の揮発性有機化合物代謝物 (Volatile Organic Compounds: VOC 代謝物) の分析を行なった。

B. 研究方法

(1) 被験者

本研究の被験者は, 今年度の本研究班の研究に参加した喫煙者・受動喫煙者および非喫煙者の尿試料を使用した。本研究計画「加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発」(受付番号 倫理第 2150 号) は, 熊本大学の倫理委員会で審査され, 2020 年 11 月 12 日付けで承認された。さらに本研究を実施するために, 国立保健医療科学院においても倫理委員会で審査され, 承認された (NIPH-IBRA#12317)。

(2) クレアチニン測定

尿中クレアチニンの測定には, クレアチニン測定用キットである和光純薬製クレアチニン-テストワコー (Jaffé 法) を適用した。

(3) 尿中 VOC 代謝物の分析

揮発性有機化合物 (VOC) 代謝物は, Table 1 に示す 17 成分を分析対象とした。尿中 VOC 代謝物の固相抽出には, MonoSpin®C18-CX (GL サイエンス社製) を用いた。VOC 代謝物の分析は, 高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS ; Qtrap5500, SCIEX 社製) を使用した。LC 条件は Alwis らの方法[5]を採用した。なお, LC/MS/MS の検量線範囲は Table 2 に示した。

C. 研究結果及び考察

(1) 喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析

日本人喫煙者 68 名，非喫煙者 37 名の尿試料について，VOC 代謝物の分析を行った (Table 1)。喫煙者の内訳は，加熱式たばこ喫煙者が 27 名，紙巻たばこ喫煙者が 21 名そして併用者が 20 名であった。VOC 代謝物の分析結果を成分に着目すると，紙巻たばこ喫煙者が加熱式たばこ喫煙者と比較して分析値が高い成分は 3-HPMA, CYMA, 2-HPMA, AMCC などが確認された。特に CYMA は紙巻たばこ喫煙者 50.7 ng/mg creatinine に対して加熱式たばこ喫煙者が 1.81 であった。この分析結果とニコチン代謝物量を比較すると喫煙者が紙巻たばこまたは加熱式たばこを使用しているのかが判定できる可能性がある。次に加熱式たばこ喫煙者と非喫煙者の VOC 代謝物量を比較すると加熱式たばこ喫煙者は AAMA, AMCC, 2-HPMA, DHBMA と HPMMA 値が非喫煙者よりも高い結果となっていた。

(2) 受動喫煙者の尿中 VOC 代謝物の分析

日本人受動喫煙者 114 名の尿試料について，尿中 VOC 代謝物の分析を行なった (Table 2)。受動喫煙者の内訳は，加熱式たばこ受動喫煙者が 39 名，紙巻たばこ受動喫煙者が 37 名そして併用者の受動喫煙者が 38 名であった。

非喫煙者と喫煙者尿中 VOC 濃度は，喫煙者のデータとは違い，全般的に低い値であった。

受動喫煙のバイオマーカーとなる可能性のある成分は，2-HPMA と Xylene の代謝物である 2-MHA と 3-MHA, 4-MHA の合算値などが考えられた。しかしながら受動喫煙

者のバイオマーカーを VOC 代謝物で評価するためには，サンプル数が少ないことが課題としてあげられた。

最終年度は，たばこ特異的なバイオマーカーではなく，燃焼によって発生する揮発性有機化合物 (VOC) の代謝物を分析対象として評価を行った。VOC は家庭用品，家屋の床材，壁紙からも放散する成分のため非喫煙者からも検出された。今後，サンプル数が増えることによってニコチン代謝物，たばこ特異的ニトロソアミン代謝物以外のバイオマーカーとして活用の可能性が示唆された。

D. 結論

本研究では，喫煙者及，受動喫煙者および非喫煙者の VOC 代謝物の分析を行い，加熱式たばこ，紙巻たばこ及び併用者，受動喫煙者，非喫煙者の比較を行うことを目的とした。その結果，VOC 代謝物の分析によって喫煙者の曝露実態が，たばこ製品ごとに異なることが分かってきた。次に受動喫煙に関するバイオマーカーとして適用するためには，サンプル数が必要であることが分かった。

[引用文献]

- [1] IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 83: 1-1438, 2004.
- [2] Rodgman A, Perfetti TA. Alphabetical Component Index. In: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Rodgman A, Perfetti TA, editors. Boca Raton, FL: CRC Press, 1483-1784, 2009.
- [3] 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 Jul 16;31(7):585-593.

[4] Uchiyama S, Tomizawa T, Inaba Y, Kunugita
N. Simultaneous determination of volatile
organic compounds and carbonyls in
mainstream cigarette smoke using a sorbent
cartridge followed by two-step elution. J
Chromatogr A. 2013 Nov 1;1314:31-7.

[5] Alwis KU, Blount BC, Britt AS, Patel D,
Ashley DL. Simultaneous analysis of 28
urinary VOC metabolites using ultra high
performance liquid chromatography coupled
with electrospray ionization tandem mass
spectrometry (UPLC-ESI/MSMS). Anal
Chim Acta. 2012 Oct 31;750:152-60.

F. 研究発表

稲葉洋平, 尾上あゆみ, 緒方裕光, 井上博
雅, 黒澤一, 寒川卓哉, 町田健太郎, 樺田尚
樹, 大森 久光. 加熱式たばこ喫煙者と受動
喫煙者の尿中バイオマーカーの分析. 第93
回日本衛生学会学術総会. 2023.3.2-4. (東京)
同講演集 S185.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 分析対象の揮発性有機化合物代謝物と曝露化合物

曝露化合物	略称	代謝物名称
Acrolein	3-HPMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(3-hydroxypropyl)cysteine, Dicyclohexylammonium
Acrolein	CEMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(2-carboxyethyl)-L-cysteine Bis(dicyclohexylamine) Salt
Crotonaldehyde	CMEMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(3-carboxy-2-propyl)-L-cysteine disodium Salt
Crotonaldehyde	HPMMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(3-hydroxypropyl-1-methyl)-L-cysteine
Acrylamide	AAMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(carbamoyl)-L-cysteine
<i>N,N</i> -Dimethylformamide	AMCC	<i>N</i> -Acetyl-S-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)-L-cysteine
Acrylonitrile	CYMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cysteine Ammonium Salt
Propylene oxide	2-HPMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(2-hydroxypropyl)cysteine Dicyclohexylammonium
1,3-Butadiene	DHBMA	<i>N</i> -Acetyl-S-(3,4-dihydroxybutyl)-L-cysteine (Mixture of Diastereomers)
1,3-Butadiene	MHBMA 1	<i>N</i> -Acetyl-S-(1-hydroxymethyl-2-propen-1-yl)-L-cysteine
1,3-Butadiene	MHBMA 2	<i>N</i> -Acetyl-S-(2-hydroxy-3-buten-1-yl)-L-cysteine (Mixture)
1,3-Butadiene	MHBMA3	<i>N</i> -Acetyl-S-(2-hydroxy-2-buten-1-yl)-L-cysteine
Ethylbenzen, Styrene	PGA	Phenylglyoxylic Acid (Benzoylfomic Acid)
Xylene	2MHA	2-Methylhippuric acid
Xylene	3MHA	3-Methylhippuric acid
Xylene	4MHA	4-Methylhippuric acid
Benzene	PMA	S-Phenylmercapturic Acid
Toluene	SBMA	<i>N</i> -Acetyl-S-benzyl-L-cysteine

Table 2 揮発性有機化合物代謝物の内部標準物質と検量線範囲

曝露物質	代謝物	内部標準	検量線濃度範囲 (ng/mL)
Acrolein	3-HPMA	3HPMA-d3	1-200
Acrolein	CEMA	CEMA-d3	1-200
Crotonaldehyde	CMEMA	CMEMA-d3	1-200
Crotonaldehyde	HPMMA	HPMMA-d3	1-200
Acrylamide	AAMA	AAMA-d3	1-200
<i>N,N</i> -Dimethylformamide	AMCC	AMCC-d3	1-200
Acrylonitrille	CYMA	CYMA-d3	0.05-100
Propylene oxide	2-HPMA	2HPMA-d3	1-200
1,3-Butadiene	DHBMA	DHBMA-d7	1-200
1,3-Butadiene	MHBMA 1	MHBMA-d6	0.1-100
1,3-Butadiene	MHBMA 2	MHBMA-d6	0.1-100
1,3-Butadiene	MHBMA3	MHBMA3-d3	0.1-100
Ethylbenzen,Styrene	PGA	PGA-d5	0.2-100
Xylene	2MHA	2MHA-d7	1-100
Xylene	3MHA	3MHA-d7	1-100
Xylene	4MHA	4MHA-d7	1-100
Benzene	PMA	PMA-d5	0.01-100
Toluene	SBMA	SBMA-d3	0.01-200

Table 3 日本人喫煙者のたばこ製品別の揮発性有機化合物代謝物分析結果

曝露化合物		Amounts (ng/mg creatinine)																						
代謝物名	CEMA	Acrolein		Crotonaldehyde		Acrylamide		N,N-Dimethylformamide		Acrylonitrile		Propylene oxide		1,3-Butadiene			Ethylbenzene, Styrene		Xylene		Benzene		Toluene	
		3-HPMA	HPMMA	CMEA	HPMMA	AAMA	AMCC	CYMA	2-HPMA	DHBMA	MHBMA	MHBMA	MHBMA	MHBMA	1	2	3	PGA	2MHA	3MHA+4MHA	PMA	PMA	SBMA	SBMA
加熱たばこ (n=27)	130	516	360	1,356	45.6	240	1.81	21.1	466	0.57	0.24	6.71	108	20.5	15.2	<0	1.77							
併用者 (n=20)	181	1,082	551	1,571	64.7	374	43.5	74.7	540	0.70	0.59	11.5	137	29.2	43.7	<0	2.49							
紙巻たばこ (n=21)	275	1,138	677	1,771	61.7	412	50.7	60.7	577	0.54	1.35	9.05	143	25.0	35.1	<0	2.10							
非喫煙者 (n=37)	142	320	187	1,174	26.5	119	0.94	12.8	363	0.11	0.08	5.39	102	15.5	7.11	<0	2.67							

Table 4 日本人受動喫煙者のたばこ製品別の揮発性有機化合物代謝物分析結果

揮発性化合物	Amounts (ng/mg creatinine)																				
	Acrolein	Crotonaldehyde	Acrylamide	N,N-Dimethylformamide	Styrene	Acrylonitrile	Propylene oxide	1,3-Butadiene	Ethylbenzene	Xylene	Benzene	Toluene	Styrene	2-MHA	3MHA +4MHA	PMA	SBMA				
代謝物名	CEMA	3-HPMA	CMEMA	HPVMA	AAAMA	AMCC	MA	MA	10,247	0.68	29.5	417	0.38	0.14	5.87	117	19.9	10.4	<0	<0	2.33
加熱式たばこ 受動喫煙者 n=39	127	412	838	192	29.4	70.9	10,247	0.68	29.5	417	0.38	0.14	5.87	117	19.9	10.4	<0	<0	<0	<0	2.32
併用者 受動喫煙者 n=38	114	511	949	218	20.3	91.6	10,487	1.14	94.1	344	0.33	0.07	3.59	126	28.6	16.6	<0	<0	<0	<0	2.32
紙巻たばこ 受動喫煙者 n=37	118	417	968	218	24.1	96.0	11,720	1.21	88.1	413	0.79	0.13	4.63	141	32.3	14.5	<0	<0	<0	<0	2.87
非喫煙者 n=37	142	320	1,174	187	26.5	119	8,675	0.94	12.8	363	0.11	0.08	5.39	102	15.5	7.11	<0	<0	<0	<0	2.67

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大森久光	禁煙治療	福井次矢 高木誠 小室一成	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京都	2023年 1月	331-332

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
Onoue A, Inaba Y, Machida K, Samukawa T, Inoue H, Kurosawa H, Ogata H, Kunugita N, Omori H.	Association between Fathers' Use of Heated Tobacco Products and Urinary Cotinine Concentrations in Their Spouses and Children.	International Journal of Environment and Public Health.	19	6275	2022

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 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小川 久雄

次の職員の（令和）4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

3. 研究者名 (所属部署・職名) 熊本大学大学院生命科学研究部・教授

(氏名・フリガナ) 大森久光・オオモリヒサミツ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<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。

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 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の(令和)4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 呼吸器内科学分野 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 井上 博雅 ・ イノウエ ヒロマサ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人 鹿児島大学	<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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発
3. 研究者名 (所属部署・職名) 事業支援機構・教授
(氏名・フリガナ) 黒澤 一・クロサワ ハジメ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

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

厚生労働大臣 殿

機関名 女子栄養大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 香川 明夫

次の職員の令和4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 栄養学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 緒方 裕光 ・ オガタ ヒロミツ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人熊本大学	<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。

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 産業医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上田 陽一

次の職員の(令和)4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発 (20FA1004)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 産業医科大学 産業保健学部 教授

(氏名・フリガナ) 榎田 尚樹 クヌギタ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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。

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4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 加熱式たばこの健康影響評価のためバイオマーカーを用いた評価手法の開発

3. 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立保健医療科学院	<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。