

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲葉 洋平

令和6（2024）年 5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
稲葉洋平

II. 分担研究報告

1. 加熱式たばこ、紙巻たばこから発生するアクリルアミド分析法の開発
稲葉洋平、牛山明、内山茂久、須藤江里子
2. 紙巻たばこ用加熱装置から発生する多環芳香族炭化水素類・アクリルアミドの分析.....
稲葉洋平、高橋秀人、中田光紀、須藤江里子
3. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム
内山茂久、小井川奈々、稲葉洋平、牛山明
4. 電子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
鳥羽陽
5. たばこ製品に起因するイソシアネートと室内の汚染に関する研究.....
戸次加奈江
6. 紙巻きたばこの加熱式喫煙における主流煙中の水銀に関する研究
杉田和俊、稲葉洋平
7. 加熱式たばこの副流煙分析および受動喫煙環境下のシミュレーション評価.....
李 時桓
8. 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
牛山明、中舘和彦、服部研之
9. 加熱式たばこの曝露試験より得られたマウスの諸臓器に対する分子病理学的解析
煙山紀子、美谷島克宏、中江大
10. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価
戸塚ゆ加里

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

令和5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。

最終年度は、加熱式たばこ銘柄の主流煙に含まれるアクリルアミド、イソシアネートと電子たばこに含まれる多環芳香族炭化水素類キノロン類、カルボニル類の分析を行った。水銀の分析を行った。さらに、紙巻たばこ用加熱装置が市場に販売されているものの、使用した際に発生する有害化学物質について公開されていない。そこで、紙巻たばこ用加熱装置に市販の紙巻たばこを適用して、アクリルアミド、多環芳香族炭化水素類と水銀の分析を行った。特に加熱式たばこのアクリルアミド分析の結果は、最新型の加熱式たばこ glo hyper pro、Ploom X ADVANCED で喫煙すると以前に販売していた glo hyper+、Ploom X よりも高値であることが確認された。加熱式たばこが販売開始されてから10年が経過する中で、有害化学物質の発生量が上昇する傾向が確認された。

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。最終度は、加熱式たばこばく露は同装置を用いて、マウスにIQOSのエアロゾルばく露を行い、1) 血中の炎症性サイトカイン濃度への影響、2) テレメトリー法による心拍への影響、3) 病理組織解析の3つの研究を実施した。一部の指標において、生体影響と考えられる変化をもたらしたが、本研究ではばく露期間が最大でも4週間のばく露であったため、健康影響を検索するためには、さらに長期間のばく露・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。次に、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

研究分担者	所属施設名
高橋 秀人	帝京平成大学
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
煙山 紀子	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	名古屋大学
鳥羽 陽	長崎大学
中田 光紀	国際医療福祉大学
戸塚 ゆ加里	日本大学

研究協力者	所属施設名
内山 茂久	国立保健医療科学院
小井川 奈々	千葉大学
美谷島 克宏	東京農業大学
中江 大	帝京平成大学
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
須藤 江里子	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-R3 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. 加熱式たばこ、紙巻たばこから発生するアクリルアミド分析法の開発

アクリルアミドは食品中に含まれているあるアミノ酸と糖類が、揚げる、焼く、焙るなどの120℃以上での加熱により化学反応を起こすために発生すると考えられている。国際がん研究機関によ

る発がん性の分類では、グループ2A ヒトに対しておそらく発がん性があるとされている。アクリルアミドの発生条件から考えると加熱式たばこ製品においても紙巻たばこと同程度発生量が確認されると予測される。現段階で、たばこ主流煙のアクリルアミドの分析結果の報告事例が少なく、加熱式たばこ製品に限定すると先行研究は僅かである。そこで、アクリルアミドの分析方法を確立し、加熱式たばこ及び紙巻きたばこの主流煙アクリルアミドの分析を行い、実態を明らかにすることを目的とした。

紙巻きたばこは、国産たばこ11銘柄、海外産たばこ10銘柄、標準たばこ(3R4F)、加熱式たばこ76銘柄の計98銘柄を使用した。加熱式たばこの加熱装置は、PloomX、PloomX ADVANCED、glo hyper+、glo hyper pro、IQOS3 duo、IQOS ILUMAの6製品を使用し、それぞれの装置に適応する加熱式たばこスティックについてアクリルアミド分析を行なった。

アクリルアミドは120℃以上の温度帯で発生するため、すべての測定対象たばこ製品から定量された。本研究で調査を行なった紙巻たばこ主流煙アクリルアミド量の範囲は3309-10971 ng/cigであった。加熱式たばこは、122-5783 ng/cigであった。加熱式たばこの下限値は122 ng/cigと紙巻たばこと比較すると低かった。しかし5219 ng/cigと紙巻たばこに匹敵する銘柄も確認された。多くの加熱式たばこ紙巻たばこを分析することによって、加熱式たばこ製品の開発の傾向、IQOS、glo、Ploom Xを販売するたばこ産業の比較が出来た。さらに加熱式たばこの比較に使用されている標準紙巻きたばこの分析結果だけでは、紙巻たばこの分析値を反映されている訳ではないということも確認された。加熱式たばこ、紙巻たばこ製品群における幅広い銘柄による比較も必要である。

2. 紙巻たばこ用加熱装置から発生する多環芳香族炭化水素類・アクリルアミドの分析

昨年度に引き続き、日本で販売されている紙巻たばこ用加熱装置から発生する有害化学物質の分析を行った。昨年度は国内で販売されている紙巻たばこ用加熱装置を購入し、紙巻たばこで吸煙した条件で発生する主流煙に含まれるタール・ニコチン・一酸化炭素・TSNAsの分析を行った。紙巻たばこ加熱装置は、装置使用法が2種類存在し、(A) 1つは紙巻たばこを直接装置に挿入し喫煙するタイプと(B) 紙巻たばこからたばこ葉のみを充填するタイプに分かれている。今年度は主流煙の多環芳香族炭化水素類(PAHs)とアクリルアミドの分析を行った。その結果は、直接加熱する装置(Aタイプ)3製品の主流煙総PAHs量(ng/cig)は、HIMASUが 37.3 ± 2.35 、YOWOが 65.7 ± 4.42 、 2228 ± 1585 であった。次に、紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置(Bタイプ)2製品の主流煙総PAHs量(ng/cig)は、FENIX MINI PROが 80.0 ± 9.74 、Fy Hit eco-Sが 78.0 ± 9.90 となった。製品によっては紙巻たばこ主流煙PAHs量に近い発生量となっていた。次にアクリルアミド(ng/cig)は次にアクリルアミド量(ng/cig)は、直接加熱する装置(Aタイプ)4製品の濃度範囲は、220-3777であった。紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置(Bタイプ)5製品のアクリルアミドは668-4462であった。アクリルアミドに関しては、Bタイプの製品でもPAHsの発生量とは異なり高い含有量となった。今年度の結果と昨年度の結果から、紙巻たばこ用加熱装置と紙巻たばこ銘柄の組合せによって、有害化学物質の曝露量は大きく変動することに留意し使用する必要がある。

3. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム

電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズムについて検討した。電子タバコのEリキッドは、グリセロール(GLY)とプロピレングリコール(PG)および香料から構成されている。本研究では、様々なGLY比率のEリキッドを独自に作製し、様々な電力レベル下でカルボニル化合物を分析した。また、Eリキッドの粘度に関しても検討を行った。電力100Wでは、100%PGのEリキッドから発生する粒子状物質(煙)は100%GLYの時よりも約3倍多いが、逆にカルボニル化合物の発生量は少ない。この現象の原因は、PGはGLYよりも沸点が低く、気化→凝縮→微粒子化しやすいためと考えられる。PG100%では、全体としてカルボニル化合物の発生量は非常に少なかったが、GLYの比率が高くなるにつれて発生量は増加した。特に、200Wではカルボニル化合物の発生量が非常に多く、 $700 \mu\text{g}/10\text{s}$ のホルムアルデヒドが発生するケースもあった。コイル温度が 600°C を超えると、電力が増加したときにEリキッドの蒸発平衡が崩れるため、熱分解反応が促進されることが示唆された。また、Eリキッドの粘度が熱分解物質発生量に大きな影響を及ぼすことも明らかになった。すなわち、粘度が高いとEリキッドが発熱コイルに達する速度が遅くなり、コイルに十分なEリキッドが供給されなくなり、いわゆる空焚き状態になり高温になることが分かった。GLYとPGの粘度はそれぞれ $1412 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 、 $56.0 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ であるのでGLYの方が約5倍高いことから、GLYの比率が高いEリキッドは注意が必要である。

4. 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、電子たばこ 3 種 (LOST VAPE THELEMA QUEST 200W KIT, Vaptio X-Hubble, INNOKIN Coolfire ULTRA) の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類 (PAHQ) を同定・定量することを目的とした。各主流煙について、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。電子たばこ主流煙中の PAHQ を定量した結果、最も多くて 29 種類の PAHQ を定量することに成功した。1~3 環 PAHQ が生成しやすく、検出種と組成は電子たばこ間で共通しており、製品の違いは検出種や組成に影響しなかった。電子たばこの使用回数と PAHQ 総濃度との間に相関性が観察され、使用回数の増加に伴い PAHQ 濃度が上昇していた。電子たばこの連続使用によりコイルやその付近に残留物や焦げが付着し、PAHQ 生成量を増加させていると考えられ、使用方法によっては紙巻たばこと同程度、あるいはそれを超える PAHQ を吸入する可能性が示唆された。

5. たばこ製品に起因するイソシアネートと室内の汚染に関する研究

イソシアン酸やメチルイソシアネートなどのイソシアネート化合物は、刺激性や感作性が強く、アレルギー性疾患や神経系への影響を及ぼすことが報告されており、主な発生源としては、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼、喫煙などが知られている。特にたばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙は、室内の汚染にも影響する可能性が指摘されていることや、近年、国内外で普及する燃焼を伴わない加熱式の新型たばこからも多種類の有害成分が検出されており、これら製品の使用による健康影響や受動喫煙の影響が懸念さ

れている。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこを対象に、主流煙中のイソシアネート濃度を調べ、喫煙者への曝露量を明らかにすると共に、室内汚染の可能性を調べるため、たばこ製品を使用する室内でのイソシアネート濃度を調べることにした。本研究結果より、新型たばこから発生するイソシアネートは、加熱温度により発生量が変動するものの、銘柄間での組成の違いは殆ど無いことが確認された。一方で、加熱及び燃焼温度の上昇に伴い分子量の大きなイソシアネートの発生量が増加する傾向にあり、検出されたイソシアネートのうち、特に、紙巻たばこを使用する住宅では、ICA の他、MIC が比較的多く発生する傾向にあり、この様な住宅では、ICA と MIC の I/O 比がいずれも 1 以上となり (室内濃度が屋外濃度を上回っている)、喫煙が室内濃度にも影響している可能性が示唆された。以上の結果から、イソシアネートの汚染因子として、室内では喫煙が要因の一つとなる可能性が示唆され、受動喫煙による健康リスクの要因の一つとなる可能性も考えられた。

6. 紙巻きたばこの加熱式喫煙における主流煙中の水銀に関する研究

近年、加熱式たばこは若い世代を中心に使用され、JT 等の専用加熱式たばこの他に、紙巻たばこを加熱して喫煙するデバイスも販売されており、喫煙形態が大きく変化している。また、加熱式たばこは販売されてから 10 年程度の歴史しかないことに加え、フレーバー等の蒸気を加えたものなど多様な形態があり、人への健康影響が不明な点も多い。そこで、本研究では、たばこに含まれる水銀等の金属の挙動に関する研究の一環として、加熱式として喫煙できる喫煙デバイスで標準たばこ (3R4F Research cigarettes, University of

Kentucky)を電気炉で加熱し発生する水銀の測定、及び静電捕集によるその他の重金属と水銀の同時捕集を検討した。

その結果、水銀は100°C以上で温度の上昇に従って発生量が増加することが分かった。また、デバイス（加熱装置）の温度制御の劣化による発生量のばらつきが示唆された。静電捕集を用いた金属と水銀の同時測定では水銀の捕集は静電捕集装置に影響されないことが分かった。また、静電捕集された金属類は通常の紙巻きたばことして発生する量よりも加熱式喫煙の方が低いことが分かった。しかし、静電捕集を用いた同時捕集については、測定精度を向上させ、測定できる元素数を増やす必要がある。

7. 加熱式たばこの副流煙分析および受動喫煙環境下のシミュレーション評価

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、加熱式タバコは従来の紙巻式タバコより発生する副流煙が少ないため、加熱式タバコ専用の室内喫煙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、吹き出しの実測によるエアバリア最適風速の検証と令和3年度に行った喫煙時の呼吸流量と加熱式タバコの副流煙と主流煙の分析結果、令和4年度に構築された非定常計算用の数値解析モデルをもとに、エアバリア型テーブルの提案・検討を行う。

実測結果より、最適エアバリア風速を0.68 m/sとし、この値をもとに行った数値解析では受動喫煙者が摂取するニコチン濃度の累積値はエアバリア形成時に459.7 pm₃、エアバリアが非形成時に57.8 pm₃となり、87.4%の減少が見られた。CO₂濃度の累積値はエアバリア形成時に57.8 μm³、エアバリア非形成時に56.6 μm³となり、増減はほとんど見られない結果となった。この結果をもとに行った飲食店舗モデルにおける数値解析では、小規模店舗では197.9 pm₃から88.3 pm₃への55.4%の減少、中店舗では206.6 pm₃から109.8 pm₃への46.9%の減少、大店舗では270.2 pm₃から166.0 pm₃への38.6%の減少が見られ、小・中・大店舗全体で角席の減少率が高い傾向にあった。エアバリアの有無によるCO₂の平均濃度累積値は増減がほとんど見られず、席による減少率に傾向は見られない結果となった。

8. 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

加熱式たばこは、発生する有害化学物質量を低減しているとされているが、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。しかし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く実験系が組めないという理由のため、実験動物を用いた研究は少ない。我々はこれまでに加熱式たばこ用の動物ばく露装置を開発してばく露実験を実施してきた。本年度は同装置を用いて、マウスにIQOSのエアロゾルばく露を行い、1) 血中の炎症性サイトカイン濃度への影響、2) テレメトリー法による心拍への影響、3) 病理組織解析の3つの研究を実施した。

加熱式たばこばく露は、一部の指標において、生体影響と考えられる変化をもたらしたが、本研究

ではばく露期間が最大でも4週間のばく露であったため、健康影響を検索するためには、さらに長期間のばく露・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。

9. 加熱式たばこの曝露試験より得られたマウスの諸臓器に対する分子病理学的解析

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、4週間に亘って1日あたり20本または10本分を午前と午後1時間ずつ非拘束条件で噴霧により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組織中遺伝子発現解析を行った。その結果、胸腺では重量および病理組織学的に Air 群・IQOS 曝露群間で明らかな差はなく、曝露条件の改善によるものと考えられた。その他組織学的な変化は明らかでなかったものの、肺・腎臓などの遺伝子発現解析では、IQOS 曝露群において一部の炎症関連遺伝子並びに酸化ストレス関連因子発現に変動が認められた。このことから、本実験系では、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

10. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価

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用い、雄性 gpt delta マウスに対して、中期曝露（4週間）の条件で主流煙エアロ

ゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。1度目の曝露実験はIQOSを1回5本で1日に1回、週5日曝露を4週間継続した（累計IQOS100本相当）。この時に使用した曝露方法は gpt delta マウスを夏日製作所から購入した筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4分岐で曝露を実施し、最終曝露から4日目にマウスを解剖し、肺における変異原性の解析を gpt assay により検出した。コントロール動物はIQOS曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみを曝露をおこなった（Air-control 群）。その結果、Air-control 群、IQOS 群に検出された変異頻度は殆ど変わらないことがわかった。2度目の曝露実験では、IQOSの本数を前回より増やし、1回10本で1日に2回、週5日曝露を4週間継続した（累計IQOS400本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の5区画に分けて曝露した。コントロール動物はIQOS曝露と同様にマウスを5区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみを曝露をおこなった（Air-control 群）。その結果、有意差はつかないものの、IQOS 曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

C. 結論

最終年度は、加熱式たばこ銘柄の主流煙に含まれるアクリルアミド、イソシアネートと電子たばこに含まれる多環芳香族炭化水素類キノン類、カルボニル類の分析を行なった。水銀の分析を行った。さらに、紙巻たばこ用加熱装置が市場に販売されているものの、使用した際に発生する有害化学物質について公開されていない。そこで、紙巻たばこ用加熱装置に市販の紙巻たばこを適用して、アクリルアミド、多環芳香族炭化水素類と水銀の分

析を行った。

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。マウスに IQOS のエアロゾルばく露を行い、1) 血中の炎症性サイトカイン濃度への影響、2) テレメトリー法による心拍への影響、3) 病理組織解析の3つの研究を実施した。

加熱式たばこばく露は、一部の指標において、生体影響と考えられる変化をもたらしたが、本研究ではばく露期間が最大でも4週間のばく露であったため、健康影響を検索するためには、さらに長期間のばく露・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。次に、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

遺伝毒性実験に関しては、曝露実験に関して IQOS の本数を前回より増やし、1回10本で1日に2回、週5日曝露を4週間継続した(累計 IQOS 400本相当)。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の5区画に分けて曝露した。コントロール動物は IQOS 曝露と同様にマウスを5区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった (Air-control 群)。その結果、有意差はつかないものの、IQOS 曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

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5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、紙巻たばこから発生するアクリルアミド分析法の開発

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
分担研究者 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
研究協力者 須藤 江里子 明治薬科大学

研究要旨

アクリルアミドは食品中に含まれているあるアミノ酸と糖類が、揚げる、焼く、焙るなどの120℃以上での加熱により化学反応を起こすために発生すると考えられている。国際がん研究機関による発がん性の分類では、グループ2Aヒトに対しておそらく発がん性があるとされている。アクリルアミドの発生条件から考えると加熱式たばこ製品においても紙巻たばこと同程度発生量が確認されると予測される。現段階で、たばこ主流煙のアクリルアミドの分析結果の報告事例が少なく、加熱式たばこ製品に限定すると先行研究は僅かである。そこで、アクリルアミドの分析方法を確立し、加熱式たばこ及び紙巻きたばこの主流煙アクリルアミドの分析を行い、実態を明らかにすることを目的とした。

紙巻きたばこは、国産たばこ11銘柄、海外産たばこ10銘柄、標準たばこ(3R4F)、加熱式たばこ76銘柄の計98銘柄を使用した。加熱式たばこの加熱装置は、PloomX、PloomX ADVANCED、glo hyper+、glo hyper pro、IQOS3 duo、IQOS ILUMAの6製品を使用し、それぞれの装置に適応する加熱式たばこスティックについてアクリルアミド分析を行なった。

アクリルアミドは120℃以上の温度帯で発生するため、すべての測定対象たばこ製品から定量された。本研究で調査を行なった紙巻たばこ主流煙アクリルアミド量の範囲は3309-10971 ng/cigであった。加熱式たばこは、122-5783 ng/cigであった。加熱式たばこの下限値は122 ng/cigと紙巻たばこと比較すると低かった。しかし5219 ng/cigと紙巻たばこに匹敵する銘柄も確認された。多くの加熱式たばこ紙巻たばこを分析することによって、加熱式たばこ製品の開発の傾向、IQOS、glo、Ploom Xを販売するたばこ産業の比較が出来た。さらに加熱式たばこの比較に使用されている標準紙巻きたばこの分析結果だけでは、紙巻たばこの分析値を反映されている訳ではないということも確認された。加熱式たばこ、紙巻たばこ製品群における幅広い銘柄による比較も必要である。

A. 研究目的

紙巻たばこ主流煙は、たばこ葉の燃焼によって発生する一酸化炭素、揮発性有機化合物、カルボニル類、芳香属アミン類、多環芳香族炭化水素類(PAH)など多くの有害化学物質が含まれている。加熱式たばこは、たばこ葉を携帯型の装置を使用

して加熱し、たばこ葉から放出されるニコチンをはじめとする化学物質を吸引する新しいたばこ製品となっている。たばこ煙に含まれる有害化学物質にアクリルアミドが報告されている。アクリルアミドは食品中に含まれているあるアミノ酸と糖類が、揚げる、焼く、焙るなどの120℃以上

での加熱により化学反応を起こすために発生すると考えられている。国際がん研究機関による発がん性の分類では、グループ 2A ヒトに対しておそらく発がん性があるとされている。さらにアクリルアミドの曝露は、神経毒性を示すと考えられている。

現段階において、たばこ主流煙のアクリルアミドの分析結果の報告事例が少なく、加熱式たばこ製品に限定すると先行研究は僅かである。

そこで、アクリルアミドの分析方法を確立し、加熱式たばこ及び紙巻きたばこの主流煙アクリルアミドの分析を行い、実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. たばこ試料

紙巻きたばこは、国産たばこ 11 銘柄、海外産たばこ 10 銘柄、標準たばこ (3R4F)、加熱式たばこ 76 銘柄の計 98 銘柄を使用した。

加熱式たばこの加熱装置は、PloomX、PloomX ADVANCED、glo hyper+、glo hyper pro、IQOS3 duo、IQOS ILUMA の 6 製品を使用し、それぞれの装置に適応する加熱式たばこスティックについて分析を行なった。

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、加熱式たばこが自動喫煙装置 (LM4E, Borgwaldt KC GmbH)、紙巻たばこが LX20, Borgwaldt KC GmbH を用いて HCl 法、国際標準化機構の規格 (ISO 法) で行った。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 (1, 2) に準拠して行った。加熱式たばこの喫煙法は、加熱式たばこスティック 1 本あたりの吸煙は 12 回とした。一方、国際標準化機構の規格 (International Organization for

Standardization; ISO 法) は、1 服の吸煙量が 35 mL、喫煙時間が 2 秒、吸煙間隔が 60 秒、通気孔の閉鎖が 0%として実施した。たばこ製品は、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, φ44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。

アクリルアミドの分析

捕集本数の確立 ; 捕集本数を 1 本で行ったところ、ISO 法紙巻きたばこでのばらつきの平均が 21.2%だった。一方、捕集本数を 3 本で行ったところ、ISO 法紙巻きたばこでのばらつきの平均が 7.8%だった。以上の結果を踏まえて捕集本数を 3 本で行うことを採用した。

前処理に使用するカラムの検討 ; 本研究では、活性炭を充填している ENVICarb、合成吸着剤を充填している OASIS-HLB、C18 を充填している ODS-C18、合成吸着剤と陽イオン交換を充填している OASIS-MCX の 4 種類で比較を行った。その結果、測定妨害成分が取り除けて、回収率のよい OASIS-MCX を採用した。

前処理液量の検討 ; ファイター抽出液量の前処理を 0.5mL で行ったところ、分析値が定量下限値以下の銘柄 (MEVIUS One 100's BOX) が確認された。そこで、ファイター抽出液量を 2.5 mL で行ったところ、LC/MS/MS の定量範囲内で分析可能となった。よって、2.5mL のサンプル液量を使用した。

主流煙アクリルアミドの LC/MS/MS 分析条件

移動相は、A 液が 0.001%ギ酸、B 液が 0.001%ギ酸メタノールとした。使用カラムは Allure Acrylamide (5µm、150×3mm、RESTEK 製) を使用した。サンプル注入量は、5 µL、カラム設定温

度が30℃、流速は0.3 mL/minに設定した。高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (TQ-S、Waters製) を使用してアクリルアミド分析を行なった。アクリルアミドのm/zは72、アクリルアミド重水素体はm/z 75で実施した。この分析条件下において、検出下限値は0.2 ng/mL、定量範囲は1 - 500 ng/mLとした。

C. 結果及び考察

1. 紙巻たばこ分析結果

紙巻きたばこの定量結果を Table 1 に示す。Table にはパッケージに表示されているタール量、ニコチン量も少量順に表記した。ISO 法の最小値が国産たばこ銘柄では MEVIUS One の 58 ng/cig、最大値が M の 2,888 ng/cig だった。外国産たばこでは最小値が KENT 1 の 165 ng/cig、最大値が Marlboro BOX の 4106 ng/cig であった。次に、ヒトの喫煙行動に近い喫煙法である HCI 法の国産たばこ銘柄の最小値が Winston5 の 3,309 ng/stick、最大値が MEVIUS ORIGINAL の 9,049 ng/stick だった。外国産たばこでは最小値が PALL MALL の 4185 ng/cig、最大値が Marlboro BOX の 10971 ng/cig であった。また、紙巻たばこの結果から、アクリルアミドの発生量は、喫煙法によっても変化し、ヒトの喫煙行動に近い HCI 法で喫煙すると上昇することが確認された。標準たばこ 3R4F について分析したところ、HCI 法の分析結果が 5143 ng/cig であった。先行研究のデータが 4800 ng/cig と近い分析結果となった。

2. 加熱式たばこの分析

加熱式たばこの加熱装置は、Ploom X、Ploom X ADVANCED、glo hyper+、glo hyper pro、IQOS3 duo、IQOS ILUMA の 6 製品を使用し、それぞれの装置に適応する加熱式たばこスティック 76 銘柄について分析を行なった。(Table 2)。我が国において加熱式たばこブランドとして IQOS、glo、PloomX が販売される。本研究期間で、IQOS が「IQOS3 と IQOS

ILUMA」、glo は「glo hyper+ と glo hyper PRO」、PloomX は「PloomX と PloomX advance」と 2 種類の加熱装置が販売されていた。まず、最初に IQOS、glo、PloomX ごとにアクリルアミドの比較を行なった。

IQOS は、IQOS3 と IQOS ILUMA の分析結果を銘柄ごとに比較すると新製品の IQOS ILUMA において削減されていた。しかし、メンソールカプセルタイプの製品では ILUMA のアクリルアミドが高くなっていた。IQOS ブランドでは銘柄によって発生量が異なった。

次に glo ブランドでは 2914 から 5219 ng/cig となっており glo hyper+ と glo hyper pro で比較すると glo hyper pro を使用した場合の方が高いアクリルアミド量となった。

最後に PloomX 製品で比較したところ、アクリルアミド量は PloomX が 122 から 1703 ng/cig に対して PloomX ADVANCED が 298 から 3256 ng/cig の範囲となった。これは同じ加熱式たばこ銘柄を 2 種類の装置で分析した結果である。この 2 種類の装置の違いは PloomX ADVANCED の加熱温度 20℃程度が高く設定されており、これが分析結果に影響していると考えられた。

最後に加熱式たばこブランド比較すると、glo が高くついで PloomX、IQOS の順になった。各加熱式たばこスティックに含まれるたばこ葉の重量は約 300 mg 程度で大きな差はなかった。他の要因としてはたばこ葉の添加物、加熱方式などによって違いが生じると考えられる。今回の研究によって、加熱式たばこの有害化学物質量が新しい製品を販売しても必ず低減することはないと確認された。今後も経時的なモニタリングとアクリルアミド量が上昇するメカニズムについて調査を行なっていく計画である。

3. 加熱式たばこと紙巻たばこの分析結果の比較

本研究で調査を行なった紙巻たばこ主流煙アク

リルアミド量の範囲は 3309-10971 ng/cig であった。加熱式たばこは、122-5783 ng/cig であった。加熱式たばこの下限値は 122 ng/cig と紙巻たばこと比較すると低かった。しかし 5219 ng/cig と紙巻たばこに匹敵する銘柄も確認された。本研究において 76 銘柄の加熱式たばこを調査したところ、アクリルアミドの含有量に関しては、紙巻たばこよりも含有量が高い銘柄も確認された。現在、たばこ産業の加熱式たばこ銘柄の調査研究では、標準紙巻たばこの分析値から比較することが多い。しかし、実際に市場で販売されている紙巻たばこ製品群と加熱式たばこ製品群の比較を行うことで比較する必要があると考えられた。

D. 結論

本研究では、たばこ主流煙アクリルアミドの分析法を確立し、紙巻たばこ、加熱式たばこ銘柄の分析を行なった。アクリルアミドは 120°C以上の温度帯で発生するため、すべての測定対象たばこ製品から定量された。多くの加熱式たばこ紙巻たばこを分析することによって、加熱式たばこ製品の開発の傾向、IQOS、glo、Ploom X のたばこ産業の比較が出来た。さらに加熱式たばこの比較に使用されている標準たばこの分析結果だけでは、紙巻たばこの分析値を反映されている訳ではないということも確認された。加熱式たばこ、紙巻たばこ製品群における幅広い銘柄による比較も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.

- (3) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 杉田和俊, 鳥羽陽, 牛山明. 電子たばこから発生する主流煙の多環芳香族炭化水素の分析. 環境化学物質 3 学会合同大会. 2023. 5. 29. -6. 2. ;徳島. 同要旨集. P393-394.

2. 小井川奈々, 内山茂久, 齋藤みのり, 小倉裕直, 櫻田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明. Determination of Carbonyl compounds Generated from E-cigarettes. 日本分析化学会第 72 年会. 2023.9.13-15 ;熊本. 同講演要旨集 3A1-001.

3. 稲葉洋平. セッション 2 「加熱式タバコについて考える」加熱式タバコのエアロゾル成分解析からみえる長期的健康被害とは? 第 5 回 禁煙推進学術ネットワーク学術会議 (WEB 開催). 2023.10.1 ;東京. Web 要旨集.

4. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明. 電子たばこ主流エアロゾルに含まれる有害化学物質の分析. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023.10.31-11.2 ;つくば. 同抄録集 p405.

5. 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に含まれる芳香族アミン類の分析. 第 60 回全国衛生化学技術協議会年会. 2023.11.9-10 ;福島. 同講演集 p182-183.

6. 小井川奈々, 内山茂久, 齋藤みのり, 小倉裕直, 稲葉洋平, 牛山明. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム. 2023 年室内環

境学会学術大会. 2023.11.30-12.1 ; 沖縄. 同講演
要旨集 p166-167.

7. 稲葉洋平, 飯島健太郎, 楠瀬翔一, 戸次加奈江,
内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS ILUMA と
ILUMA 互換機から発生する有害化学物質の分
析と比較. 2023 年室内環境学会学術大会.
2023.11.30-12.1 ; 沖縄. 同講演要旨集 p168-169.

8. 稲葉洋平. JSMO2024 禁煙推進セッション 加
熱式タバコのエアロゾル成分解析. 第 21 回日本
臨床腫瘍学会学術集会 (JSMO2024). 2024.2.22-
2.24 ; 名古屋. Web 講演集.

9. 稲葉洋平, 磯部秀太, 飯島健太郎, 戸次加奈江,
鳥羽陽, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ互換機
の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析.
日本薬学会第 144 年会 ; 2024.3.28-31 ; 横浜. 同要
旨集. .

2. 書籍

日本禁煙学会編. はじめよう! 薬剤師のための禁煙
支援ガイド 稲葉洋平. 第 2 章 禁煙支援をはじ
める前に 1. タバコ製品について知る p28-
41. 2023. 南山堂

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Table 1 紙巻たばこ主流煙中アクリルアミド分析結果

(a) 国産たばこ銘柄

Cigarette brand	パッケージ表示 mg/cig		Acrylamide (ng/cig)			
			Smoking Regime			
	Tar	Nicotine	ISO		HCI	
			Mean	SD	Mean	SD
MEVIUS One 100's BOX	1	0.1	58.2	± 19.4	3,457	± 249
MEVIUS EXTRA LIGHTS	3	0.3	470	± 29.1	3,926	± 269
MEVIUS 5_PREMIUM MENTHOL OPTION RED (カプセル入り)	5	0.4	604	± 50.7	3,359	± 405
Wiston 5_SPARKLING MENTHOL (カプセル入り)	5	0.4	534	± 101	3,309	± 414
SEVEN STARS_MENTHOL	5	0.5	864	± 136	5,561	± 596
MEVIUS SUPER LIGHTS	6	0.5	1,353	± 87.6	7,102	± 237
WINSTON 8_INAZMA MENTHOL	8	0.7	1,577	± 71.2	6,396	± 570
hi-light-Menthol	10	0.8	2,253	± 119	6,748	± 997
MEVIUS ORIGINAL	10	0.8	2,888	± 95.8	9,049	± 524
The Peace	10	1.0	2,082	± 143	6,459	± 570
SEVEN STARS	14	1.2	2,840	± 52.1	8,218	± 770
3R4F	8	0.7	1,653	± 180	5,143	± 471

(b) 外国産たばこ銘柄

Cigarette brand	パッケージ表示 mg/cig		Acrylamide (ng/cig)			
			Smoking Regime			
	Tar	Nicotine	ISO		HCI	
			Mean	SD	Mean	SD
KENT 1 100's BOX	1	0.1	165	± 23.7	5,441	± 423
capri	6	0.6	1,800	± 120	8,022	± 381
KOOL MILDS	8	0.7	1,816	± 72.5	6,884	± 231
PALL MALL	10	0.9	1,985	± 111	4,185	± 180
LUCKY STRIKE	11	1.0	2,458	± 163	6,994	± 397
PARLIAMENT 100's BOX	9	0.7	2,045	± 95.0	7,933	± 466
LARK MILDS	9	0.8	2,189	± 160	7,921	± 541
LARK 12	12	1.0	3,225	± 192	8,512	± 818
Marlboro BOX	12	0.9	4,106	± 324	10,971	± 656
Marlboro Menthol 8	8	0.6	1,367	± 96.6	4,967	± 383

Table 2 加熱式たばこ主流煙中アクリルアミド分析結果

(a) IQOS3			(b) IQOS ILUMA				
IQOS Brands		Conc. (ng/stick)		IQOS ILUMA Brands		Conc. (ng/stick)	
		Mean	SD			Mean	SD
Marlboro	REGULAR	1,183	± 84.9	TEREA	REGULAR	612	± 101
	BALANCED REGULAR	909	± 26.5		BALANCED REGULAR	422	± 75.2
	SMOOTH REGULAR	1,175	± 90.2		SMOOTH REGULAR	595	± 105
	RICH REGULAR	1,252	± 34.7		RICH REGULAR	634	± 104
	MINT	1,071	± 85.3		MINT	659	± 60.7
	MENTHOL	939	± 56.4		MENTHOL	673	± 71.9
	BRIGHT MENTHOL	992	± 42.7		BRIGHT MENTHOL	457	± 66.7
	BLACK MENTHOL	869	± 81.5		BLACK MENTHOL	448	± 31.7
	YELLOW MENTHOL	863	± 90.4		YELLOW MENTHOL	501	± 64.2
	PURPLE MENTHOL	827	± 89.5		PURPLE MENTHOL	541	± 24.8
	TROPICAL MENTHOL	855	± 81.6		TROPICAL MENTHOL	552	± 53.2
				RUBY REGULAR	398	± 38.8	
				FUSION MENTHOL	475	± 53.8	
				BLACK PURPLE MENTHOL	453	± 38.9	
				BLACK YELLOW MENTHOL	493	± 71.9	
				BLACK TROPICAL MENTHOL	496	± 65.9	
				BLACK RUBY MENTHOL	548	± 186	
				SUN PEARL	1,774	± 132	
				OASIS PEARL	1,671	± 68.9	
(c) glo Hyper+			(d) glo Hyper PRO				
glo Brands		Conc. (ng/stick)		glo Brands		Conc. (ng/stick)	
		Mean	SD			Mean	SD
LUCKY STRIKE	RICH TOBACCO	3,001	± 375	LUCKY STRIKE	RICH TOBACCO	3,050	± 542
	DARK TOBACCO	N.A.			DARK TOBACCO	3,731	± 1,129
	SMOOTH TOBACCO	N.A.			SMOOTH TOBACCO	2,671	± 267
	DARK MENTHOL	N.A.			DARK MENTHOL	3,269	± 596
	MENTHOL	2,930	± 302		MENTHOL	3,801	± 204
	DARK YELLOW MENTHOL	N.A.			DARK YELLOW MENTHOL	4,830	± 418
	BERRY MENTHOL	N.A.			BERRY MENTHOL	5,783	± 521
	BERRY BOOST	N.A.			BERRY BOOST	5,383	± 445
	TROPICAL BOOST	N.A.			TROPICAL BOOST	5,204	± 755
KENT	TRUE TOBACCO	3,025	± 221	KENT	TRUE TOBACCO	3,769	± 102
	TRUE MENTHOL	3,635	± 594		TRUE MENTHOL	5,140	± 500
	TRUE BERRY BOOST	4,030	± 395		TRUE BERRY BOOST	4,325	± 625
	TRUE RICH TOBACCO	N.A.			TRUE RICH TOBACCO	4,474	± 606
	TRUE RICH MENTHOL	N.A.			TRUE RICH MENTHOL	3,284	± 158
	TRUE RICH GREEN	N.A.			TRUE RICH GREEN	4,037	± 132
neo	Terracotta Tobacco	2,914	± 266	neo	Terracotta Tobacco	3,571	± 253
	Fresco Menthol	3,375	± 366		Fresco Menthol	3,758	± 436
	Fresh Menthol	N.A.			Fresh Menthol	3,142	± 128
	Freeze Menthol	3,255	± 569		Freeze Menthol	3,929	± 712
	Brilliant Berry	3,593	± 475		Brilliant Berry	4,606	± 1,201
	Tropical Swirl	3,026	± 749		Tropical Swirl	5,127	± 522
	Fluorescent Citrus	4,204	± 360		Fluorescent Citrus	5,219	± 545
	Max Menthol	N.A.			Max Menthol	3,912	± 222
	Pineapple Berry Mix	N.A.			Pineapple Berry Mix	1,299	± 258

N.A. : Not Analysis

Table 2 加熱式たばこ主流煙中アクリルアミド分析結果 続き

(e) Ploom X

Ploom Brands		Conc. (ng/stick)	
		Mean	SD
MEVIUS	RICH	800	± 70.5
	SMOOTH	179	± 53.2
	DEEP REGULAR	380	± 81.1
	MENTHOL FRESH	1,312	± 158
	MENTHOL COLD	1,489	± 174
	COLD MENTHOL	1,703	± 135
	SHARP COLD MENTHOL	1,739	± 213
	BLACK COLD MENTHOL	1,528	± 138
	MIX MINT MENTHOL	1,381	± 160
	BAIZE OPTION	910	± 206
	MUSUCAT GREEN OPTION	639	± 60.9
	YELLOW OPTION	662	± 319
	PURPLE OPTION	577	± 124
	RED OPTION	720	± 198
CAMEL	RICH	1,378	± 219
	SMOOTH	122	± 12.6
	MENTHOL COLD	1,568	± 219
	MENTHOL BLACK MINT	1,579	± 190
	MENTHOL MUSCAT GREEN	1,274	± 108
	MENTHOL YELLOW	1,315	± 153
	MENTHOL PURPLE	1,334	± 69.3
	MENTHOL RED	1,210	± 113

(f) Ploom X ADVANCED

Ploom Brands		Conc. (ng/stick)	
		Mean	SD
MEVIUS	RICH	1,897	± 245
	SMOOTH	332	± 81.8
	DEEP REGULAR	666	± 198
	MENTHOL FRESH	2,332	± 439
	MENTHOL COLD	3,229	± 367
	COLD MENTHOL	2,408	± 288
	SHARP COLD MENTHOL	2,319	± 421
	BLACK COLD MENTHOL	2,026	± 284
	MIX MINT MENTHOL	1,983	± 222
	BAIZE OPTION	1,102	± 211
	MUSUCAT GREEN OPTION	772	± 233
	YELLOW OPTION	620	± 94.2
	PURPLE OPTION	1,123	± 157
	RED OPTION	924	± 171
CAMEL	RICH	2,716	± 394
	SMOOTH	298	± 70.7
	MENTHOL COLD	2,785	± 448
	MENTHOL BLACK MINT	3,256	± 133
	MENTHOL MUSCAT GREEN	2,696	± 148
	MENTHOL YELLOW	2,743	± 400
	MENTHOL PURPLE	2,625	± 242
	MENTHOL RED	2,401	± 393

令和5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

紙巻たばこ用加熱装置から発生する多環芳香族炭化水素類・アクリルアミドの分析

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
分担研究者 中田 光紀 国際医療福祉大学
研究協力者 須藤 江里子 明治薬科大学

研究要旨

昨年度に引き続き、日本で販売されている紙巻たばこ用加熱装置から発生する有害化学物質の分析を行った。昨年度は国内で販売されている紙巻たばこ用加熱装置を購入し、紙巻たばこで吸煙した条件下で発生する主流煙に含まれるタール・ニコチン・一酸化炭素・TSNAsの分析を行った。紙巻たばこ加熱装置は、装置使用法が2種類存在し、(A)1つは紙巻たばこを直接装置に挿入し喫煙するタイプと(B)紙巻たばこからたばこ葉のみを充填するタイプに分かれている。今年度は主流煙の多環芳香族炭化水素類(PAHs)とアクリルアミドの分析を行った。その結果は、直接加熱する装置(Aタイプ)3製品の主流煙総PAHs量(ng/cig)は、HIMASUが 37.3 ± 2.35 、YOWOが 65.7 ± 4.42 、2228 ± 1585 であった。次に、紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置(Bタイプ)2製品の主流煙総PAHs量(ng/cig)は、FENIX MINI PROが 80.0 ± 9.74 、Fy Hit eco-Sが 78.0 ± 9.90 となった。製品によっては紙巻たばこ主流煙PAHs量に近い発生量となっていた。次にアクリルアミド(ng/cig)は次にアクリルアミド量(ng/cig)は、直接加熱する装置(Aタイプ)4製品の濃度範囲は、220-3777であった。紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置(Bタイプ)5製品のアクリルアミドは668-4462であった。アクリルアミドに関しては、Bタイプの製品でもPAHsの発生量とは異なり高い含有量となった。今年度の結果と昨年度の結果から、紙巻たばこ用加熱装置と紙巻たばこ銘柄の組合せによって、有害化学物質の曝露量は大きく変動することに留意し使用する必要がある。

A. 研究目的

改正健康増進法が2020年4月から本施行され、飲食店などの喫煙室の要件に変化が出てきた。特に加熱式たばこ専用室が設けられ、この喫煙室は経過措置ではあるが飲食が可能となっている。2014年に販売開始されたIQOS以降、喫煙者の加熱式たばこ使用率が上昇している。最近、紙巻たばこ喫煙者に向けて加熱式たばこ専用室で使用する事が可能な「紙巻たばこ専用の加熱装置」のウェブ販売が行われるようになった。この加熱装置は、1本の紙巻たばこを分割して使用する。そのため1本の紙巻たばこで3回喫煙可能になる

ため、経済的メリットを紹介している。この紙巻たばこ加熱装置から発生する主流煙の有害化学物質の含有量に関しては販売会社からも情報が無い状況である。そこで昨年度はタール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン(TSNA)の4成分について分析を行った。TSNAはたばこに含まれるアルカロイドがニトロソ化することによって生成される発がん物質である。この中の4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)、N'-nitrosonornicotine (NNN)、N'-nitrosoanatabine (NAT)、N'-nitrosoanabatin (NAB)の4成分を対象として分析した(1)。引

き続き今年度はタールに含有されている燃焼由来の多環芳香族炭化水素 (PAHs) と今年度、確立した主流煙アクリルアミド分析法を使用してアクリルアミドの分析を行い、紙巻たばこ加熱装置の製品評価を目的とした。

B. 研究方法

1. 分析対象加熱式たばこ

紙巻たばこ加熱装置は、装置使用法が 2 種類存在している。1 つは紙巻たばこを直接装置に挿入し喫煙するタイプ (A タイプ) と紙巻たばこからたばこ葉のみを充填するタイプ (B タイプ) に分かっている。使用した紙巻きたばこ用加熱装置は、紙巻きたばこを直接挿入する製品 (A タイプ) である HIMASU、YOWO、THERMALOUIC、たばこ葉を充填する製品 (B タイプ) の Fy Hit eco-S、FENiX MINI PRO、C VAPOR 4.0 など計 10 製品を使用した。PAHs の分析は、HIMASU、YOWO、THERMALOUIC、Fy Hit eco-S、FENiX MINI PRO、の 5 製品を標準たばこ 3R4F 使用して捕集を行った。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。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 (2、3) に準拠して行った。すべての喫煙法の 1 回あたりの吸煙回数は 12 とした。たばこは、ISO 3402 (4) に従って捕集前に恒温恒湿化を行い、たばこ主流煙中の総粒子状物質(total particle

matter ; TPM) は Cambridge filter pad (CFP、 ϕ 44 mm、Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。HCl 法では 1 枚につき、たばこ 3 本分の主流煙を捕集し、1 試料とした。たばこ銘柄ごとに 5 試料調製し、それぞれ測定に供した。

主流煙の分析

PAHs の分析

試薬 ; PAH 標準溶液 は 29 種混合溶液を調整し (Naphthalene, Acenaphthylene, Acenaphthene, Fluorene, Phenanthrene, Anthracene, Fluoranthene, Pyrene, Benzo[c]phenanthrene, Benz[a]anthracene, Chrysene, Benz[e]acephenanthrylene, 7,12-dimethyl-Benz[a]anthracene, Benzo[k]fluoranthene, Benzo[j]fluoranthene, Benzo[e]pyrene, Benzo[a]pyrene, 3-Methylcholanthrene, Indeno[1,2,3-cd]pyrene, Dibenz[a,h]anthracene, Benzo[g,h,i]perylene, Dibenzo[a,l]pyrene, Dibenzo[a,i]pyrene, Dibenzo[a,h]pyrene) は AccuStandard 社から購入した。1-Methylnaphthalene, 2-Methylnaphthalene は SUPELCO 製を購入した。7H-Benzo[c]fluorine は Dr.Ehrenstorfer 製、5-Methylchrysene, Cyclopenta[c,d]pyrene は AccuStandard 製を購入した。次に、PAH-重水素体溶液は、Acenaphthylene- d_8 , Benzo[a]pyrene- d_{12} , Benzo[g,h,i]perylene- d_{12} , Fluoranthene- d_{10} , Naphthalene- d_8 , Phenanthrene- d_{10} , Pyrene- d_{10} , 5-Methylchrysene- d_3 , Dibenz[a,i]anthracene- d_{14} は Cambridge Isotope Laboratories 社から購入した。Anthracene- d_{10} , Chrysene- d_{12} は AccuStandard 社から購入した。Benzo[k]fluoranthene- d_{12} , Dibenz[a,h]anthracene- d_{14} は Dr.Ehrenstorfer 製から購入した。トルエン 300 (残留農薬・PCB 試験用), ヘキサン (残留農薬・PCB 試験用), ジメチルスルホキシド (ダイオキシン類分析用) とジクロロメ

タン（残留農薬・PCB 試験用）は、富士フィルム和光純薬株式会社から購入した。

主流煙 PAHs の前処理及び分析

紙巻きたばこ PAH の分析では、HCI 法を採用し主流煙の捕集を 1 サンプル 2 本で行った。捕集後のガラス繊維フィルター、スチレン・ジビニルベンゼン共重合体及びカートリッジ内フィルターを 10 mL ねじ口試験管に入れ、ヘキサン 9 mL を添加し、160 rpm で 90 分間振とう抽出した。抽出液 4.5 mL を回収し、PAH-d 体溶液 10 μ L を添加後、窒素気流下で（室温）1 mL に濃縮した。この濃縮液 1 mL を、無水硫酸ナトリウム 1.4g を充填したカートリッジ及びシリカゲルカラムに供し、展開溶媒をヘキサン 5 mL、ジクロロメタン/ヘキサン（1/9）7.5 mL の順に用いて溶出した。それぞれの溶出液を合致し、窒素気流下（室温）で約 0.2 mL まで濃縮し、トルエンを 0.5 mL 添加した。再度窒素気流下で濃縮し、最終的にトルエンを添加して 0.5 mL へ定容した。これを分析用バイアルに移し、GC/MS/MS で PAH の分析を行った。

加熱式たばこ主流煙 PAH の分析では、HCI 法を採用し、1 サンプルあたり加熱式たばこスティック 6 本分を捕集した。捕集後のガラス繊維フィルター、スチレン・ジビニルベンゼン共重合体及びカートリッジ内フィルターを 10 mL ねじ口試験管に入れ、ヘキサン 9 mL を添加し、160 rpm で 90 分間振とう抽出した。抽出液 6 mL を回収し、PAH-d 体溶液 10 μ L を添加後、窒素気流下で（室温）1 mL に濃縮した。この後の操作は紙巻きたばこと同様である。ただし、THERMALOUC については、主流煙の捕集を、HCI 法で 1 サンプル 3 本捕集した。捕集後の操作は加熱式たばこと同様である。双方のサンプルをガスクロマトグラフ/タンデム型質量分析計（GC/MS/MS、島津製作

所社製）で分析した（5）。

アクリルアミドの分析

主流煙アクリルアミドの分析は、今年度報告書「加熱式たばこ、紙巻たばこから発生するアクリルアミド分析法の開発」に基づいて実施した（6）。

C. 結果及び考察

1. 主流煙 PAHs

直接加熱する装置（A タイプ）3 製品の主流煙総 PAHs 量 (ng/cig) は、HIMASU が 37.3 ± 2.35 、YOWO が 65.7 ± 4.42 、2228 ± 1585 であった（Table 1）。次に、紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置（B タイプ）2 製品の主流煙総 PAHs 量 (ng/cig) は、FENIX MINI PRO が 80.0 ± 9.74 、Fy Hit eco -S が 78.0 ± 9.90 となった。標準紙巻たばこ 3R4F の主流煙総 PAHs が 6358 ± 622 ng/cig と比較すると 1/100 の製品もあったが、一方で THERMALOUC のように 1/3 の発生量の製品も確認された。すべての分析結果の傾向として、2 環のナフタレンの発生量が多く、PAHs のベンゼン環が増えるに従って発生量は減少していた。紙巻たばこ用加熱装置のなかで最も PAHs 発生量が多い THERMALOUC は加熱温度が高い製品であることは、これまでの研究結果からも予想が可能であった。このように装置の加熱温度が高い装置は、購入時に公開されていない製品も多い。その場合は、慎重に使用する必要が出てくる。

2. アクリルアミド

次にアクリルアミド量 (ng/cig) は、直接加熱する装置（A タイプ）4 製品の濃度範囲は、220-3777 であった。紙巻たばこのたばこ葉のみを加熱する装置（B タイプ）5 製品のアクリルアミドは 668-4462 であった（Table 2）。アクリルアミドに関しては、B タイプの製品でも PAHs の発生量とは異なり高い含有量となった。今回、紙巻たばこ加熱装置で喫煙する紙巻たばこ銘柄を標準紙巻たば

こ 3R4F と MEVIUS ORIGINAL、CAMEL cigar の 3 銘柄を採用したところ、同じ加熱装置を使用してもたばこ銘柄によってアクリルアミドの発生量は異なっていた。特に HIMASU は 3R4F で 1068 ng/stick に対して MEVIUS ORIGINAL は 2390 ng/stick と 2 倍以上に上昇していた。、このようにアクリルアミドの発生量は、たばこの銘柄と装置の組み合わせによって影響を受けることが確認された。

この数年の紙巻たばこ加熱装置の分析結果から新しい加熱装置を評価するためには、複数の有害化学物質の分析と銘柄の調査、さらに、製品間のロット差までを考慮に入れて評価をする必要がある事が確認された。喫煙者が想定する以上の有害化学物質の曝露が生じる条件もあることから慎重に研究を進めていく必要がある。

D. 結論

現在、日本では紙巻たばこ用加熱装置が販売されており、その装置を使用し喫煙した場合に有害化学物質の曝露量が開示されていない状況である。本研究では国内で販売されている紙巻たばこ用加熱装置を購入し、今年度は主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素類 (PAHs) とアクリルアミドの分析を行ったところ、2 成分とも発生していた。本研究から同じ紙巻たばこ銘柄を各製品で分析した結果は、製品ごとに発生量が異なることが確認された。この結果から紙巻たばこ用加熱装置と紙巻たばこ銘柄の組合せによって、有害化学物質の曝露量は大きく変動することに留意し使用する必要がある。

E 参考文献

- (1) 稲葉洋平, 高橋秀人, 中田光紀. 紙巻たばこ用加熱装置から発生する有害化学物質の分析. 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研究」 (研究代表者: 稲葉洋平. 〈課題番号: 21FA2001〉) 令和4年度 分担報告書. P29-37.

- (2) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (3) WHO. Standard operating procedure for intense smoking of cigarettes: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 01). Geneva, World Health Organization, 2012.
- (4) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (5) 稲葉洋平. 加熱式たばこから発生する多環芳香族炭化水素類のガス成分・粒子成分の同時捕集を使用した分析法の開発. 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研究」 (研究代表者: 稲葉洋平. 〈課題番号: 21FA2001〉) 令和4年度 分担報告書. P9-18.
- (6) 稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ、紙巻たばこから発生するアクリルアミド分析法の開発. 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研究」 (研究代表者: 稲葉洋平. 〈課題番号: 21FA2001〉) 令和5年度 分担報告書. P29-37.
- (7) .

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 杉田和

俊, 鳥羽陽, 牛山明. 電子たばこから発生する主流煙の多環芳香族炭化水素の分析. 環境化学物質 3 学会合同大会. 2023. 5. 29. -6. 2. ;徳島. 同要旨集. P393-394.

2. 小井川奈々, 内山茂久, 齋藤みのり, 小倉裕直, 樺田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明. Determination of Carbonyl compounds Generated from E-cigarettes . 日本分析化学会第 72 年会. 2023.9.13-15 ;熊本. 同講演要旨集 3A1-001.

3. 稲葉洋平. セッション 2 「加熱式タバコについて考える」加熱式タバコのエアロゾル成分解析からみえる長期的健康被害とは? 第 5 回 禁煙推進学術ネットワーク学術会議 (WEB 開催) . 2023.10.1 ;東京. Web 要旨集.

4. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明. 電子たばこ主流エアロゾルに含まれる有害化学物質の分析. 第 82 回日本公衆衛生学会総会. 2023.10.31-11.2 ;つくば. 同抄録集 p405.

5. 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に含まれる芳香族アミン類の分析. 第 60 回全国衛生化学技術協議会年会. 2023.11.9-10 ;福島. 同講演集 p182-183.

6. 小井川奈々, 内山茂久, 齋藤みのり, 小倉裕直, 稲葉洋平, 牛山明. 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム. 2023 年室内環

境学会学術大会. 2023.11.30-12.1 ;沖縄. 同講演要旨集 p166-167.

7. 稲葉洋平, 飯島健太郎, 楠瀬翔一, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ IQOS ILUMA と ILUMA 互換機から発生する有害化学物質の分析と比較. 2023 年室内環境学会学術大会. 2023.11.30-12.1 ;沖縄. 同講演要旨集 p168-169.

8. 稲葉洋平. JSMO2024 禁煙推進セッション 加熱式タバコのエアロゾル成分解析. 第 21 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (JSMO2024). 2024.2.22-2.24 ;名古屋. Web 講演集.

9. 稲葉洋平, 磯部秀太, 飯島健太郎, 戸次加奈江, 鳥羽陽, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析. 日本薬学会第 144 年会 ;2024.3.28-31 ;横浜. 同要旨集. .

2. 書籍

日本禁煙学会編. はじめよう!薬剤師のための禁煙支援ガイド 稲葉洋平. 第 2 章 禁煙支援をはじめの前に 1.タバコ製品について知る p28-41.2023.南山堂

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 紙巻たばこ用加熱装置から発生する主流煙の多環芳香族炭化水素量

PAH compounds	Amounts (ng/stick)											
	燃焼		紙巻たばこ1本を装置に挿入するタイプ						たばこ葉を充填			
			210℃		5段階中最高温度		4段階中最高温度		230℃		210℃	
	標準紙巻たばこ3R4F		HIMASU		YOWO		THERMALOUOC		FENIX MINI PRO		Fy Hit eco-S	
Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Naphthalene	2,092	± 339	4.63	± 0.35	14.9	± 1.91	746	± 605	2.65	± 0.37	2.67	± 0.32
2-methyl-Naphthalene	1,467	± 137	2.46	± 0.14	19.2	± 1.38	533	± 422	7.37	± 1.27	7.24	± 0.89
1-methyl-Naphthalene	1,437	± 131	19.3	± 1.28	17.2	± 1.92	646	± 363	49.5	± 7.72	48.7	± 8.17
Acenaphthylene	209	± 142	1.33	± 0.27	3.20	± 0.40	64.6	± 49.1	1.47	± 0.15	1.42	± 0.05
Acenaphthene	79.2	± 3.43	0.29	± 0.05	0.39	± 0.02	24.4	± 15.8	0.34	± 0.08	0.31	± 0.05
Fluorene	296	± 7.51	0.77	± 0.14	1.15	± 0.06	68.5	± 47.0	0.85	± 0.09	0.87	± 0.07
Phenanthrene	235	± 72.0	3.74	± 0.67	2.04	± 0.16	61.9	± 42.3	6.06	± 0.25	5.59	± 0.68
Anthracene	133	± 7.29	0.69	± 0.08	0.97	± 0.06	24.2	± 22.6	1.20	± 0.11	1.29	± 0.21
Fluoranthene	104	± 14.2	1.32	± 0.19	1.68	± 0.23	15.9	± 9.73	3.54	± 0.31	3.42	± 0.36
Pyrene	110	± 28.0	1.61	± 0.23	2.31	± 0.44	17.2	± 11.0	3.85	± 0.30	3.66	± 0.39
7H-Benzo[c]fluorene	16.5	± 1.15	0.10	± 0.00	0.11	± 0.01	2.14	± 2.18	0.12	± 0.01	0.12	± 0.01
Benzo[c]phenanthrene	10.0	± 2.14	0.08	± 0.02	0.17	± 0.02	1.85	± 1.44	0.19	± 0.02	0.17	± 0.03
Benzo[a]anthracene	33.5	± 1.82	0.18	± 0.06	0.52	± 0.07	5.24	± 3.96	0.56	± 0.07	0.49	± 0.08
Cyclopenta[cd]pyrene	34.1	± 36.2	0.22	± 0.04	0.37	± 0.04	4.08	± 3.36	0.48	± 0.08	0.42	± 0.07
Chrysene	29.6	± 1.92	0.26	± 0.07	0.65	± 0.08	5.30	± 4.10	0.71	± 0.09	0.63	± 0.13
5-Methylchrysene	2.33	± 0.49	n.d.		n.d.		0.54	±	n.d.		n.d.	
Benz[e]acephenanthrylene	10.2	± 0.85	0.06	± 0.03	0.21	± 0.05	1.52	± 0.86	0.25	± 0.05	0.23	± 0.07
7,12-dimethyl-Benz[a]anthracene	13.8	± 1.40	n.d.		n.d.		1.22	± 0.70	n.d.		n.d.	
Benzo[k]fluoranthene	3.04	± 0.44	0.04	± 0.01	0.08	± 0.01	0.57	± 0.23	0.09	± 0.02	0.07	± 0.02
Benzo[j]fluoranthene	7.33	± 0.70	0.06	± 0.02	0.15	± 0.02	0.81	± 0.47	0.18	± 0.03	0.17	± 0.05
Benzo[e]pyrene	6.71	± 0.41	0.05	± 0.02	0.14	± 0.02	0.94	± 0.55	0.17	± 0.03	0.16	± 0.06
Benzo[a]pyrene	12.4	± 1.49	0.05	± 0.02	0.16	± 0.03	1.15	± 0.68	0.21	± 0.05	0.18	± 0.07
3-Methylcholanthrene	2.32	± 0.19	n.d.		n.d.		0.29	± 0.07	n.d.		n.d.	
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	5.59	± 1.087	0.03	± 0.006	0.06	± 0.009	0.55	± 0.35	0.08	± 0.014	0.08	± 0.047
Dibenz[a,h]anthracene	1.83	± 0.171	n.d.		0.03	± 0.002	0.18	± 0.10	0.03	± 0.002	0.03	± 0.008
Benzo[ghi]perylene	5.10	± 2.936	0.03	± 0.005	0.06	± 0.008	0.43	± 0.19	0.08	± 0.015	0.08	± 0.039
Dibenzo[a,l]pyrene	0.94	± 0.07	n.d.		n.d.		0.11	± 0.03	n.d.		n.d.	
Dibenzo[a,i]pyrene	0.74	± 0.11	n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	
Dibenzo[a,h]pyrene	0.75	± 0.17	n.d.		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	

n.d.:Not detected

A タイプ；紙巻たばこを直接装置に挿入し喫煙するタイプ（HIMASU, YOWO, THERMALOUOC）

B タイプ；紙巻たばこからたばこ葉のみを充填するタイプ（FENIX MINI PRO, Fy Hit eco-S）

Table 2 紙巻たばこ用加熱装置から発生する主流煙のアクリルアミド量

n=5

使用法	紙巻たばこ用加熱装置	Acrylamide (ng/stick)					
		3R4F		MEVIUS ORIGINAL		CAMEL cigar	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	紙巻たばこ	5,143	± 471	9,049	± 524	6,430	± 949
紙巻たばこを装置に 挿入	VP Style	359	± 124	423	± 128	345	± 59.7
	HIMASU	1,068	± 113	2,390	± 120	1,930	± 187
	YOWO	220	± 58.9	722	± 101	580	± 50.3
	THERMAROUC	3,263	± 704	3,777	± 885	3,589	± 842
たばこ葉を充填	Fy Hit eco-S	2,380	± 244	2,760	± 385	3,338	± 392
	Herbva 5G	2,614	± 237	2,893	± 211	3,050	± 347
	weeGio T8	668	± 88.6	738	± 76.8	778	± 139
	FENIX +	1,713	± 202	1,820	± 54.7	2,195	± 42.5
	FENIX mini PRO	3,769	± 360	4,281	± 171	4,462	± 281
	C VAPER 4.0	2,598	± 128	3,215	± 297	3,293	± 142

令和5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)

電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム

内山茂久, 小井川奈々, 稲葉洋平, 牛山明 (国立保健医療科学院)

研究要旨 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズムについて検討した。電子タバコのEリキッドは、グリセロール (GLY) とプロピレングリコール (PG) および香料から構成されている。本研究では、様々なGLY比率のEリキッドを独自に作製し、様々な電力レベル下でカルボニル化合物を分析した。また、Eリキッドの粘度についても検討を行った。電力100Wでは、100%PGのEリキッドから発生する粒子状物質(煙)は100%GLYの時よりも約3倍多いが、逆にカルボニル化合物の発生量は少ない。この現象の原因は、PGはGLYよりも沸点が低く、気化→凝縮→微粒子化しやすいためと考えられる。PG100%では、全体としてカルボニル化合物の発生量は非常に少なかったが、GLYの比率が高くなるにつれて発生量は増加した。特に、200Wではカルボニル化合物の発生量が非常に多く、700 μ g/10sのホルムアルデヒドが発生するケースもあった。コイル温度が600 $^{\circ}$ Cを超えると、電力が増加したときにEリキッドの蒸発平衡が崩れるため、熱分解反応が促進されることが示唆された。また、Eリキッドの粘度が熱分解物質発生量に大きな影響を及ぼすことも明らかになった。すなわち、粘度が高いとEリキッドが発熱コイルに達する速度が遅くなり、コイルに十分なEリキッドが供給されなくなり、いわゆる空焚き状態になり高温になることが分かった。GLYとPGの粘度はそれぞれ1412 mPa \cdot s, 56.0 mPa \cdot sであるのでGLYの方が約5倍高いことから、GLYの比率が高いEリキッドは注意が必要である。

A. 研究目的

2021年のNational Health Interview Survey (NHIS)¹によると、2021年の全世界における電子タバコ喫煙者数は6,800万人である。2007年は700万人であったので、14年間で約10倍の増加となっている。特に米国では、現在18~24歳の11.0%が電子タバコを使用し、18~44歳の人々は電子タバコと従来の紙巻きタバコ製品の二重使用者である可能性が高いことも報告している。従って、今後、ますます多くの人々が紙巻きタバコから電子タバコに切り替えることが予測されるため、電子タバコに関する健康リスク評価が急務となっている。

また、英国Opinions and Lifestyle Survey (OPN)によるとアンケートに回答した8.7%、約450万人の成人が電子タバコを毎日または時々使用していると答えた²。電子タバコの使用率は、英国の16歳から24歳の間で最も高く、この年齢層で毎日または時々電子タバコを吸っている人の割合は2021年の11.1%と比較して2022年には15.5%に増加している。さらに、電子タバコの使用率の変化は、特に若い女性で顕著であり、2021年(1.9%)に比べ、2022年(6.7%)には16歳から24歳の女性で毎日電子タバコを使用する人の割合が統計的に有意に増加している。

日本ではタバコの代替品としてIQOS等の加熱式タバコ(HTPs)が広く使用されているが、欧米では電子タバコの方が広く普及している。

電子タバコとは、グリセロール (GLY) とプロピレングリコール (PG) を主成分とするEリキッドを電氣的に加

熱し、発生するエアロゾルを吸煙する喫煙具である。我々は、電子タバコからGLYやPGの熱分解物として、炭素数が3以下のカルボニル化合物やオキシド類が発生することを報告している³⁻⁷。しかし、熱分解物質の生成メカニズムはまだ解明されていない。

そこで、本研究では様々な比率のGLYとPGからのみ構成され、添加物を含まない純粋なEリキッドを作製し、様々な電力における熱分解反応を考察した。また、Eリキッドの粘度を測定し熱分解物質発生量の関係を検討した。

B. 実験

B.1.2 ガス状物質捕集用捕集管の作製

カーボンモレキュラーシーブス Carboxen 572 粒子をATD-tubeに充填し窒素気流下で380 $^{\circ}$ 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カートリッジとした⁸。

B.2. 電子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、吸引ポンプを用いて300 mL/minの流速で10秒間捕集を行った。捕集装置の概要をFig. 1に示す。捕集を終えたCFPとCX-572カートリッジはアセトニトリルで溶出を行い、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (DNPH)で誘導体化した後、ヒドラゾン誘導体をHPLCで分析した⁷。

C. 結果と考察

C.1 粒子状物質の発生量

E-リキッドの成分比 (GLY/PG) による粒子状物質 (TPM) 発生量の変化を測定した。GLY と PG が様々な比率のE-リキッドを作製し、電子タバコに充填する。電子タバコの電力を 50 W, 100 W, 200W に設定し、発生する粒子状物質を捕集した。Fig. 2 に様々な GLY と PG の比率による TPM 発生量の変化を示す。

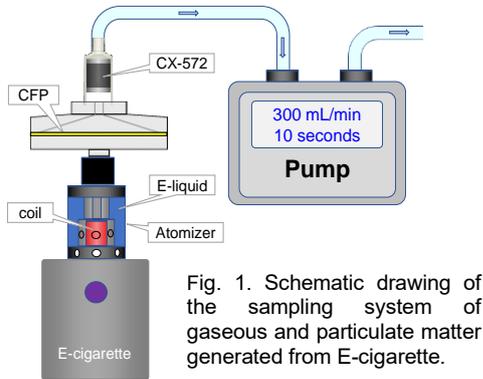


Fig. 1. Schematic drawing of the sampling system of gaseous and particulate matter generated from E-cigarette.

100 W, 200 W の時は、GLY の比率が高くなると TPM 発生量が著しく減少したが、50 W の時は僅かに増加した。PG 100%の時の発生量は GLY 100%の時の約 3 倍である。また、電子タバコの電力 100 W と 200 W では発生量に大きな差は無かった。

C.2 E-リキッド成分比による熱分解物質の発生量

E-リキッドの主成分である GLY と PG は、いずれも炭素数 3 の多価、低級アルコールである。従って、熱分解物は炭素数 3 以下のカルボニル化合物やオキド類が推測される。電力 50 W, 100W, 200W における、様々な GLY : PG 割合の時のホルムアルデヒド、アクロレイン、アセトアルデヒドの発生量の変化を Fig. 3 に、アセトール、グリオキサール、メチルグリオキサールの発生量の変化を Fig. 4 示す。全体的に電力の増加に伴いカルボニル化合物の発生量は増加するが、200 W の時は 100 W の時に比べ急激に増加した。また、発生量のバラツキも大きい。

ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインの

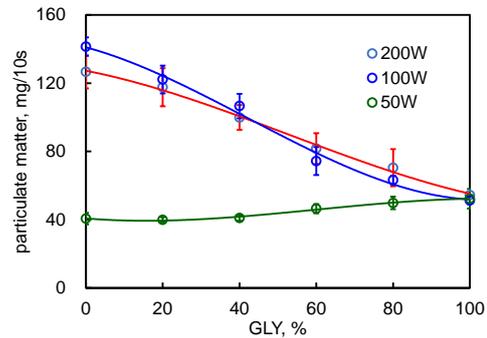


Fig. 2. Changed in the generation amount of TSP with the ratio of GLY and PG.

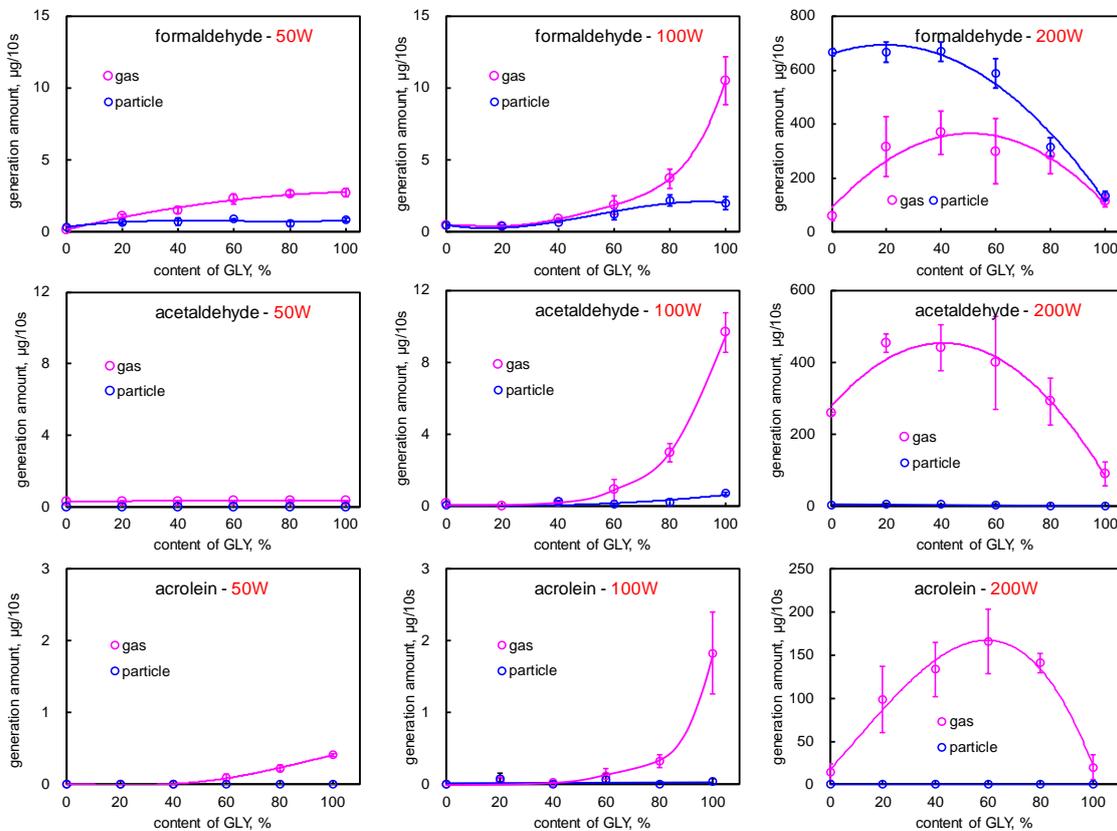


Fig. 3. Changes in formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein formation when varying the GLY content in liquid E at 50 W, 100 W, and 200 W.

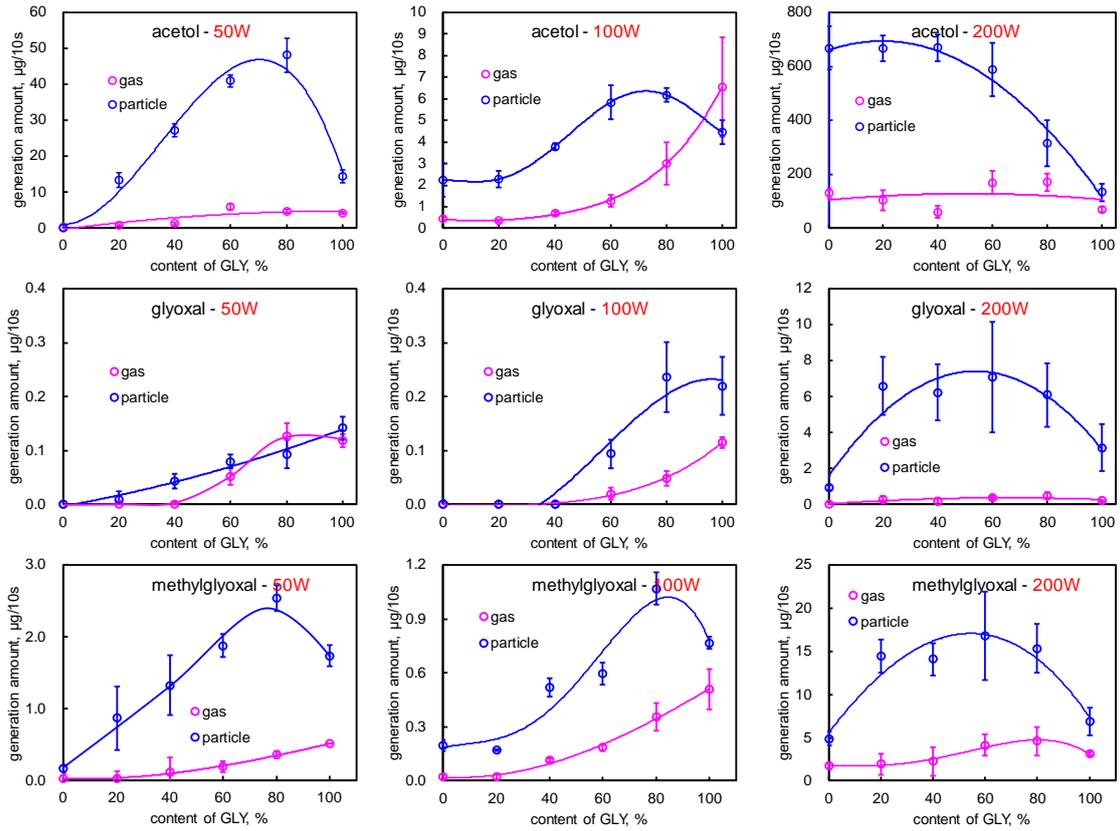


Fig. 4. Changes in acetol, glyoxal, and methylglyoxal formation when varying the GLY content in liquid E at 50 W, 100 W, and 200 W.

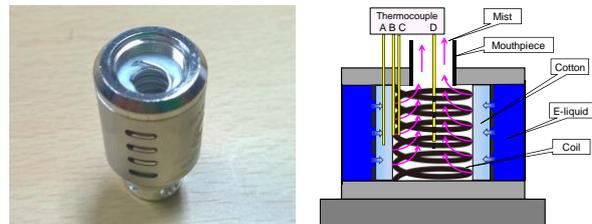
50W の時の放散量は 100W 以上の時に比べ比較的少なかった。ガス状ホルムアルデヒドとアクロレインの量は、GLY 比が高くなるにつれて増加したが、ガス状アセトアルデヒドはこの条件ではほとんど検出されなかった。電力を 100W に設定した場合、ガス状ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインは GLY60%から 100%まで有意に増加した。粒子状アセトアルデヒドとアクロレインはほとんど検出されなかったが、ホルムアルデヒドは GLY の比率とともに増加した。電力を 200W に設定すると、すべての化合物が 50W および 100W の場合とまったく異なる現象を示した。ガス状および粒子状ホルムアルデヒド、ガス状アセトアルデヒド、アクロレインは、GLY 比が 40~80%のときに最も高い値を示した。いずれの条件においても、アクロレインとアセトアルデヒドについては、粒子状物質はほとんど検出されなかった。一方、粒子状ホルムアルデヒドは、電力が増加するにつれて増加した。ホルムアルデヒドは沸点が -19°C と非常に低いいため気相に存在する可能性があるが、粒子への付着係数が高いため、粒子相に存在する傾向がある。

アセトール、グリオキサール、メチルグリオキサールは粒子相に多く存在した。アセトールとメチルグリオキサールについては、50W および 100W の条件下においてガス状物質と粒子状物質の両方の発生が GLY 比の増加に伴って

増加し、100W の条件下でより顕著であった。一方、200W の条件下では、ガス状物質および粒子状物質の発生は、50W および 100W の時に比べて極めて大きくなった。グリオキサールについては、50W および 100W の条件下で、GLY の比率が 40%より小さい場合にはガス状物質はほとんど検出されなかった。一方、GLY 比率が 60%以上になると発生量は著しく増加した。アセトールとメチルグリオキサールと同様に、200W では極めて多量の粒子状物質が発生したが、50W と 100W では粒子状物質はほとんど検出されなかった。一方、GLY 比率が 20~80%のときに発生量が最も多くなるのに対し、ガス状物質の発生量は GLY 比と一致せず、特異な現象が見られた。

C.3 E-リキッドの粘度による熱分解物質の発生量

下の図に電子タバコのアトマイザーの構造を示す。前述したように、電子タバコの E-リキッドは GLY と PG の混合溶液であり、コットンを通過して加熱コイルに接触する際



に気化して微粒化化する。そのため、コットンを通過する電子タバコ液の速度は、電子タバコ液の粘度に大きく依存する。この速度が遅いと、加熱コイルに到達する液体の量が少なくなり、結果として「空焚き」に近い状態となるため、アトマイザーが高温になることが予測される。

アトマイザーにE-リキッドが入っていない状態で電子タバコを稼働させた時のコイル温度の変化を Fig. 6 に示す。50W の時 600℃、100W 以上では 1200℃ 以上に達する高温を示した。200W に設定するとコイルが焼き切れてしまった。コイルを冷却するためにもE-リキッドは十分にコイルに供給される必要がある。

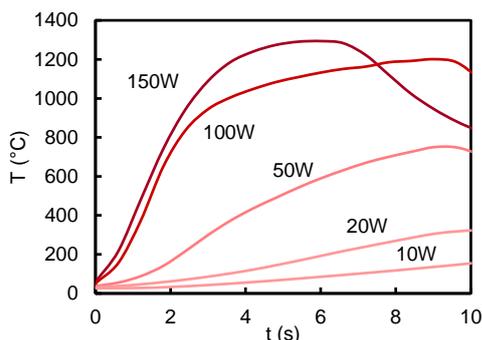


Fig. 6. Temperature variation of the heating coil at various electric power when the liquid is empty.

20℃における GLY と PG の粘度は、それぞれ 1412 mPa · s 44 と 56.0mPa · s であり、約 25 倍の差がある。Fig. 7 は 20℃、25℃、50℃における GLY の含有量による粘度の変化を示す。

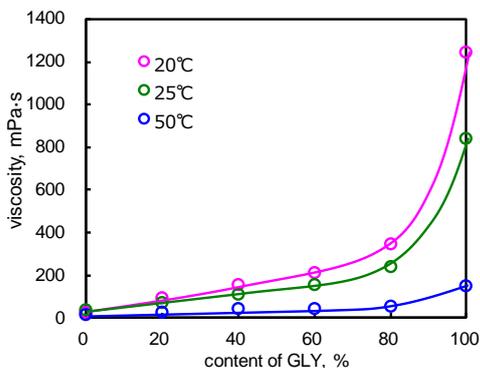


Fig. 7. Changes in the viscosity with contents of GLY.

温度が高いほど粘度は小さくなり、GLY 比率が高いほど粘度は高くなる。特に 50℃の場合、80%GLY と 100%GLY の差は非常に大きい。

GLY の含有量を変化させたときの 20℃における粘度とアセトアルデヒド発生量の変化を Fig. 8 に示す。ガス状アセトアルデヒド発生量と粘度のパターンは非常によく似ていることから、粘度と分解化合物の発生量には関係があることが示唆される。

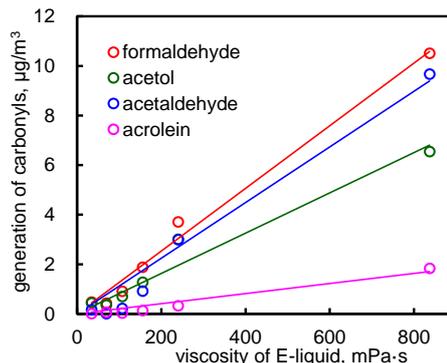


Fig. 10. Changes in carbonyl compounds generation with viscosity of the E-liquid.

以上の結果から、粘度の高い、即ち、GLY の比率が高い E-リキッドは喫煙時に加熱コイルが高温になり、有害なカルボニル化合物などの熱分解物質を発生しやすくなることが明らかになった。市販されている E-リキッドの成分を分析してみると Fig. 11 のようなヒストグラムが得られ、GLY が 50~70% の E-リキッドが多く市販されている。

GLY の比率が少ない方が熱分解物質の発生量は少ないが、粘度が低くなると E-リキッドがアトマイザーから漏れやすくなる。また、風味が GLY は甘く、PG は苦いため GLY の比率を高くしていることが推測される。

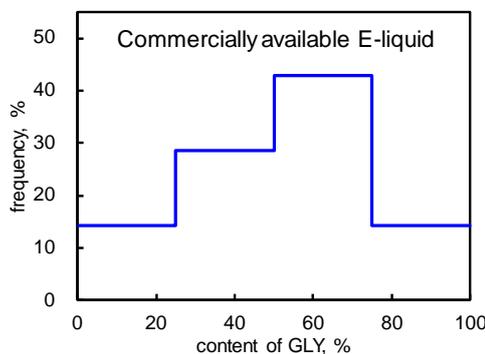


Fig. 11. Frequency of content of GLY-PG in commercially available product (n=14)

D. 結論

健康のために従来の紙巻きたばこから電子タバコに移行する喫煙者が増えている。しかし、電子タバコの使用方法によっては発生する熱分解化合物の量が従来の紙巻きたばこに比べて多くなる場合もある。特に、GLY 比の高い E-リキッドを使用した時、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインなどの有毒化合物が発生するため危険である。日本ではタバコの代替品として IQOS 等の加熱式タバコ (HTPs) が広く使用されているが、欧米では電子タバコの方が広く普及している。今後、日本でも電子タバコの需要が伸びることが考えられるので対策が必要である。

文 献

1. WHO. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025 Fourth edition.
2. Action on Amoking and Health (ASH), Use of e-cigarettes among young people in Great Britain, June 2023. <https://ash.org.uk/uploads/Use-of-vapes-among-young-people-GB-2023-v2.pdf?v=1697209531#:~:text=ASH%20Smokefree%20GB%20Youth%20Survey%2C%202023.&text=Of%2011%2D15%20year%20olds,past%20but%20no%20longer%20do>.
3. Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of Carbonyl Compounds Generated from the E-cigarette Using Coupled Silica Cartridges Impregnated with Hydroquinone and 2,4-Dinitrophenylhydrazine, Followed by High-Performance Liquid Chromatography. *Anal Sci*. 2013;29(12):1219-1222.
4. 内山茂久, 樺田尚樹. 電子タバコから発生する化学物質と健康影響. 現代化学. 2020(3):54-57.
5. Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N. Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Journal of Chromatography A*. 2010;1217(26):4383-4388.
6. Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of Chemical Compounds Generated from Second-generation E-cigarettes Using a Sorbent Cartridge Followed by a Two-step Elution Method. *Analytical Sciences*. 2016;32(5):549-555.
7. 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(2):576-583.
8. 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.

本研究に関する研究発表

学会発表

稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 杉田和俊, 鳥羽陽, 牛山明 電子たばこから発生する主流煙の多環芳香族炭化水素の分析 第32回環境化学討論会 2023年5月30日 - 6月2日, 徳島

小井川奈々, 内山茂久, 齊藤みのり, 小倉裕直, 樺田尚樹, 稲葉洋平, 牛山明 Determination of Carbonyl compounds Generated from E-cigarettes 日本分析化学会第72年会 2023年9月13日 - 9月15日, 熊本

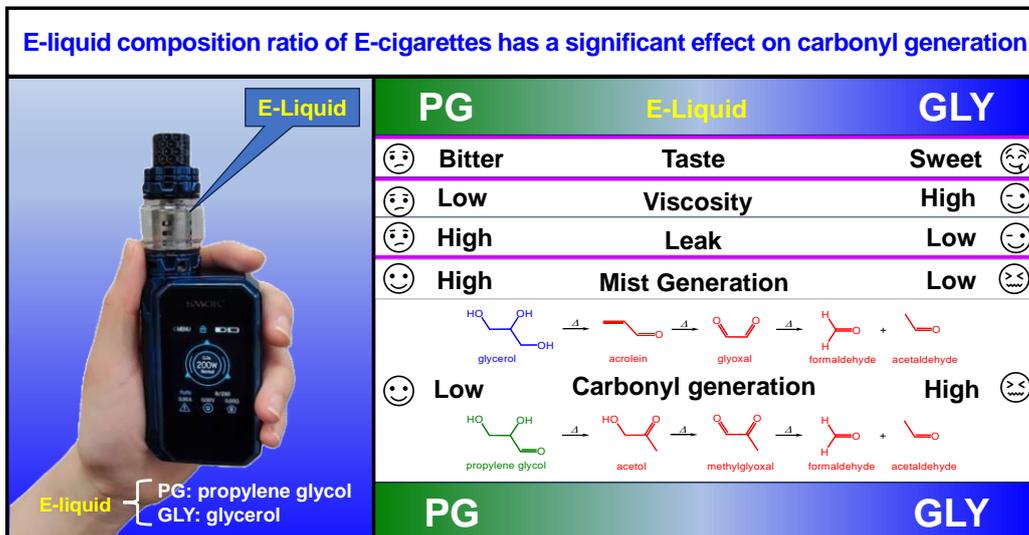
稲葉 洋平, 内山茂久, 大森久光, 緒方裕光, 牛山 明 喫煙者の尿中揮発性有機化合物の代謝物とニコチン代謝物との関連性 日本分析化学会第72年会 2023年9月13日 - 9月15日, 熊本

稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明 電子たばこ主流エアロゾルに含まれる有害化学物質の分析 第82回日本公衆衛生学会総会 2023年10月31日 - 11月2日 つくば国際会議場

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に含まれる芳香族アミン類の分析 第60回全国衛生化学技術協議会年会 11月9日 - 10日福島

小井川奈々, 内山茂久, 斎藤みのり, 小倉裕直, 稲葉洋平, 牛山明 電子タバコから発生するカルボニル化合物の生成メカニズム 2023年室内環境学会学術大会, 2023年11月30日 - 12月2日, 沖縄

稲葉洋平, 飯島健太郎, 楠瀬翔一, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明 加熱式たばこ IQOS ILUMA と ILUMA 互換機から発生する有害化学物質の分析と比較 2023年室内環境学会学術大会, 2023年11月30日 - 12月2日, 沖縄



令和5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、電子たばこ3種 (LOST VAPE THELEMA QUEST 200W KIT, Vaptio X-Hubble, INNOKIN Coolfire ULTRA) の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類 (PAHQ) を同定・定量することを目的とした。各主流煙について、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。電子たばこ主流煙中の PAHQ を定量した結果、最も多くて29種類の PAHQ を定量することに成功した。1~3環 PAHQ が生成しやすく、検出種と組成は電子たばこ間で共通しており、製品の違いは検出種や組成に影響しなかった。電子たばこの使用回数と PAHQ 総濃度との間に相関性が観察され、使用回数の増加に伴い PAHQ 濃度が上昇していた。電子たばこの連続使用によりコイルやその付近に残留物や焦げが付着し、PAHQ 生成量を増加させていると考えられ、使用方法によっては紙巻たばこと同程度、あるいはそれを超える PAHQ を吸入する可能性が示唆された。

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、生体内でレドックスサイクルを介して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、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、日本国内では電子たばこや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や電子たばこに使用するリキッドの主成分が食品添加物として使用されるプロピレングリコールや植物性グリセリンであることから健康リスクが低い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、新型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、電子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

測定対象の電子たばこは、LOST VAPE THELEMA QUEST 200W KIT, Vaptio X-Hubble, INNOKIN Coolfire ULTRA の3種類とし、主流煙を発生させるリキッドは CUSTERD MONSTER VANILLA (MONSTER VAPE LABS)を全ての電子たばこで使用した。また、紙巻たばこの標準たばこである 3R4F の主流煙を比較対象とした。

2. たばこ主流煙の化学物質の分析

たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集は、自動喫煙装置 (LX20, Borgwaldt KC GmbH) を用いて CORESTA Recommended Method No. 81 法 (CRM81) の捕集方法に準拠して捕集した。CRM81 法による捕集では、吸煙量 80 mL, 吸煙間隔 30 秒, 吸煙時間 3 秒とした。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、捕集はフィルター1枚につき 10 puff 分捕集し、計 50 枚分を連続捕集した。捕集の間にはコイルの交換やデバイス内の洗浄等のメンテナンスは行わなかった。

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 μL に再溶解して検液とした (1)。

測定対象成分

環数が 1 つのベンゾキノロン (BQ) 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 (1)。

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 × 0.25 mm i.d., 0.25 μm, 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 μL 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 (1)。

C. 結果及び考察

1. PAHQ の定量性の確認

電子たばこ主流煙中 PAHQ の定量が可能であるかを確認するために、THELEMA QUEST の TPM

抽出物に既知量の標準物質を添加して真度や精度を評価するバリデーション試験を行った。電子たばこで検出が確認された 29 種類の PAHQ を分析対象として定量性を確認した結果($n = 4$)、日内および日間変動について $100 \pm 25\%$ の真度が得られ、定量値のばらつきを示す RSD 値も 25%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電子たばこの主流煙に含まれる PAHQ の定量値が信頼性のあるデータであることを確認できた。

2. 電子たばこ主流煙中 PAHQ の濃度と組成

THELEMA QUEST と X-Hubble の主流煙から 29 種類の PAHQ が検出され、Coolfire ULTRA の主流煙からは THELEMA QUEST と X-Hubble から検出された BeP-4,5-Q と DB[a,h]A-5,6-Q を除く 27 種類が検出されたことから、電子たばこ製品間での検出種はおおよそ共通であることが分かった。これは、3 種類の電子たばこにおいて同じリキッドを使用したことが関係すると考えられる。また、使用回数に伴う検出種の変動について、使用回数の少ない時は主に 1~3 環の PAHQ が検出された一方で、使用回数が増加するにつれて 4, 5 環の PAHQ も検出されるようになった。

検出された各 PAHQ 濃度を合計した PAHQ 総濃度は、THELEMA QUEST で 6.7 (1 回目) ~419 (32 回目) ng/puff, X-Hubble で 8.3 (8 回目) ~299 (49 回目) ng/puff, Coolfire ULTRA で 13.9 (3 回目) ~164 (34 回目) ng/puff の範囲であった。図 1 に使用回数 1 回分 (10 puff) における PAHQ 総濃度の変動を示す。測定した全ての電子たばこにおいて、使用回数の増加に伴い PAHQ 総濃度が増加する傾向があり、使用回数と PAHQ 総濃度との間に $r > 0.5$ の相関が観察された。

総 PAHQ 濃度を 100%とした時の各 PAHQ 組成について、電子たばこ製品の違いや使用回数の増加に関わらず、全ての電子たばこ製品・使用回数において BQ 類 (BQ, MBQ, DMBQ, TMBQ) が組成の 80%以上を占め、BQ 類以外では残りの割

合を 1,2-NQ や 9,10-AQ など 2~3 環の PAHQ が占めていたことから、電子たばこの主流煙では 1~3 環の少環 PAHQ が生成しやすいことが示唆された。また、3 種類全ての電子たばこにおいて 1,2-NQ や 2,5-DMBQ など使用回数の増加に伴い組成割合が急激に増加する PAHQ が存在し、さらに 4~5 環 PAHQ の組成割合も増加した。特に、急激に組成割合が増加した 1,2-NQ は ROS 産生能の高い PAHQ であることが知られている (2)。以上より、使用回数により PAHQ 組成が変動し、健康リスクが高くなる可能性が示唆された。

測定を行った全ての電子たばこにおいて、使用回数 1 回目から PAHQ が検出された。電子たばこのコイルにはコットンが備え付けられており、保持したリキッドをコイルへと効率的に供給し、エアロゾル生成を促進する役割を持つ。一方で、コットンは熱安定性が低く、劣化しやすいという欠点があり、これはコットンの化学的組成において 99%以上がセルロースであるためである (3)。セルロースは 180°C という低温での熱分解によって固体炭化残留物である「チャー」を形成(4)し、 350°C 以上になるとチャーからベンゼンやトルエン、ナフタレン、アントラセンなどの PAH が生成したと報告されている (5, 6)。従って、PAH は 300°C 以上でセルロースの熱分解により生成すると考えられる。本研究では電子たばこの温度測定を行っていないが、Uchiyama らはリキッドを気化させる部分であるアトマイザー温度を測定し、70 W の電力値で最高温度が約 250°C 以上に到達したと報告している (7)。今回使用した電子たばこの電圧値は 90 W と 150 W であることから最高温度は 250°C 以上に達すると予想され、これは熱分解によりセルロースから PAH が生成する温度に近い。以上のことから、コットン中のセルロースの熱分解が今回測定した電子たばこにおける PAH の発生源の一つであると考えられ、生成した PAH が加熱時に酸化されたことにより PAHQ が電子たばこエアロゾル中に放出されたと推察される。

3. 電子たばこの連続使用による影響

今回の測定では電子たばこのメンテナンスを行わないことを前提に 10 puff/回を 50 回連続使用する条件のもと 3 種類の電子たばこの捕集を行った。使用する製品、吸煙回数、洗浄頻度などといった喫煙パラメーターは電子たばこ使用者によって異なるため、今回の結果が必ずしも電子たばこ使用者への PAHQ 曝露実態に当てはまるとは言えない。しかし、Tillery らは 2018~2020 年における 60 名の電子たばこ使用者の使用実態を調査し、電子たばこ使用者は一日当たり 80 puff 分を吸入しており、コイル交換は約 2 週間に 1 回であったことを報告している (8)。コイル交換を行わずに 2 週間毎日 80 puff 分を電子たばこで吸入すると仮定した場合、2 週間で 1120 puff を吸入することになり、本研究で連続使用の目安として設定した 500 puff を大きく超えている。さらに、近年では紙巻たばこに近い吸い応えを求める使用者も多く、低い抵抗値と高い電力値により爆発的な水蒸気量を生成する「爆煙型」を使用する人も増加している。以上のことから、実際の電子たばこの使用においても、コイルの劣化等によって PAHQ 生成量の増加が起こっていると考えられ、製品によってはエアロゾル中の PAHQ 濃度が今回の結果に匹敵する可能性がある。また、本研究で測定した 3 種類の電子たばこにおける、使用回数ごとの累計濃度を図 2 に示す。本研究における研究用標準紙巻たばこ (3R4F) の測定値と比較した場合、3 種類全ての電子たばこにおいて、連続使用 50 回となる前に PAHQ の累計濃度が 3R4F 一本分の主流煙中 PAHQ 濃度を大きく超えていた。電子たばこは紙巻たばこと比較して有害物質量が減少するとされているが、吸煙回数や使用頻度などといった使用方法によっては紙巻たばこと同程度、あるいはそれを超える PAHQ を吸入する可能性が示唆された。

D. 結論

測定した 3 種類すべて電子たばこの主流煙に含

まれる PAHQ の同定と定量に成功し、最大で 29 種類の PAHQ が検出された。PAHQ の組成は BQ 類が大部分を占め、残りは 2~3 環 PAHQ であったが、電子たばこの使用回数の増加に伴い 4~5 環 PAHQ も検出された。検出種と組成は電子たばこ間で共通であったことから、製品の違いは検出種や組成に影響しないと考えられる。測定した全ての電子たばこにおいて、電子たばこの使用回数と PAHQ 総濃度との間に相関性が観察され、使用回数の増加に伴い PAHQ 濃度が上昇することが示唆された。電子たばこは連続使用することでコイルやその付近に残留物や焦げが付着することが知られており、今回の PAHQ 生成量の増加に寄与していると考えられる。吸煙回数や使用頻度などといった使用方法によっては紙巻たばこと同程度、あるいはそれを超える PAHQ を吸入する可能性が示唆されたことから、PAHQ による電子たばこの健康影響をより明確にするためには、電子たばこ使用者の使用実態を考慮して注視していく必要がある。

E. 参考文献

- (1) 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).
- (2) 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).
- (3) Cunningham A., McAdam K., Thissen J., Digard H., The Evolving E-cigarette: Comparative Chemical Analyses of E-cigarette

- Vapor and Cigarette Smoke, *Frontiers in Toxicology*, 2, 586674 (2020).
- (4) Yang C.Q., Freeman J.M., Thermal degradation of cotton cellulose studied by fourier transform infrared-photoacoustic spectroscopy., *Advances in Chemistry*, 236, 693-708 (1993).
- (5) Hajaligol M., Waymack B., and Kellogg D., Low temperature formation of aromatic hydrocarbon from pyrolysis of cellulosic materials, *Fuel*, 80, 1799-1807 (2001).
- (6) McGrath T., Chan W.G., Hajaligol M., Low temperature mechanisms for the formation of polycyclic aromatic hydrocarbons from the pyrolysis of cellulose, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 66, 51-70 (2003).
- (7) 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*, 33 (2), 576-583 (2020).
- (8) Tillery A., Aherrera A., Chen R., Lin J.J.Y., Tehrani M., Moustafa D., Mihalic J., Acien A.N., Rule A.M., Characterization of e-cigarette users according to device type, use behaviors, and self-reported health outcomes: Findings from the EMIT study, *Tobacco Induced Diseases*, 21, 159 (2023).

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

吉岡響, 吉田さくら, 安孫子ユミ, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 鳥羽陽. 電子たばこ主流煙中に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類の分析 フォーラム 2023 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2023.9.12-13 (広島) 同要旨集.

鳥羽陽, 吉岡響, 吉田さくら, 安孫子ユミ, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 電子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定量 日本薬学会 第 144 年会. 2024.3.28-31 (横浜) 同要旨集.

稲葉洋平, 磯部秀太, 飯島健太郎, 戸次加奈江, 鳥羽陽, 内山茂久, 牛山明, 加熱式たばこ互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析 日本薬学会 第 144 年会. 2024.3.28-31 (横浜) 同要旨集.

3. その他

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

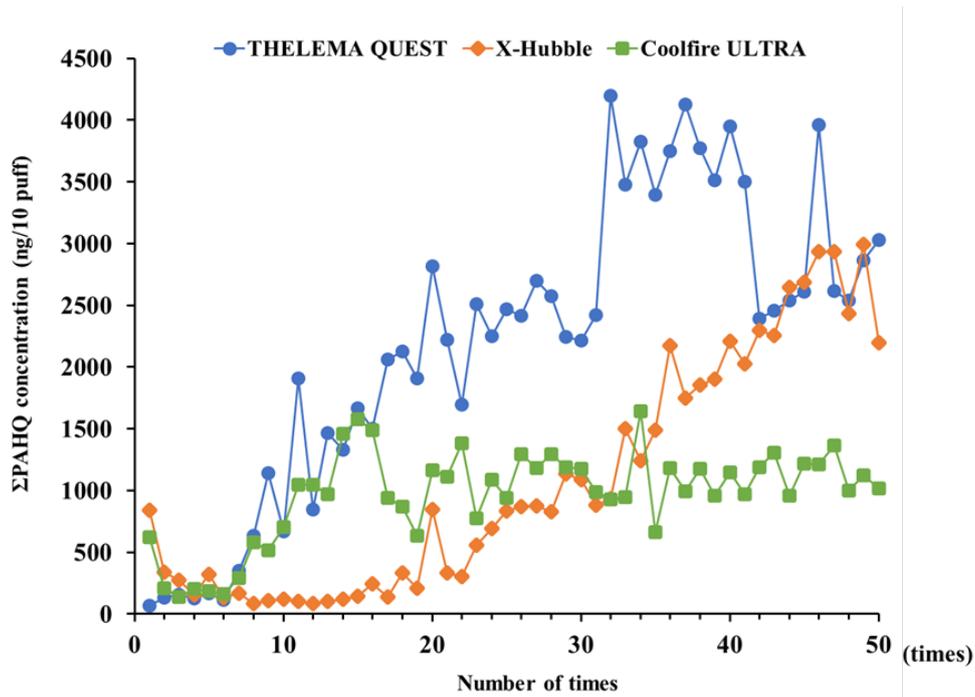


図1 電子たばこの連続使用による主流煙中総 PAHQ 濃度の変化

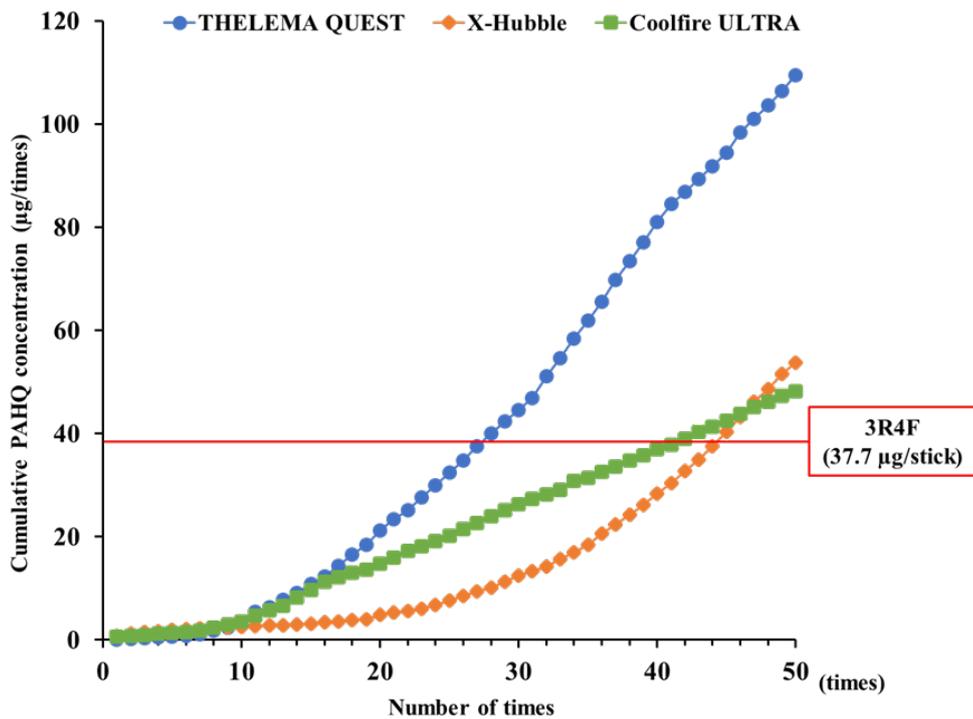


図2 電子たばこの連続使用による使用回数ごとの PAHQ 累計濃

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

たばこ製品に起因するイソシアネートと室内の汚染に関する研究

研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院

研究要旨：イソシアン酸やメチルイソシアネートなどのイソシアネート化合物は、刺激性や感作性が強く、アレルギー性疾患や神経系への影響を及ぼすことが報告されており、主な発生源としては、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼¹⁾、喫煙などが知られている。特にたばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙は、室内の汚染にも影響する可能性が指摘されていることや、近年、国内外で普及する燃焼を伴わない加熱式の新型たばこからも多種類の有害成分が検出されており、これら製品の使用による健康影響や受動喫煙の影響が懸念されている。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこを対象に、主流煙中のイソシアネート濃度を調べ、喫煙者への曝露量を明らかにすると共に、室内汚染の可能性を調べるため、たばこ製品を使用する室内でのイソシアネート濃度を調べることとした。本研究結果より、新型たばこから発生するイソシアネートは、加熱温度により発生量の変動するものの、銘柄間での組成の違いは殆ど無いことが確認された。一方で、加熱及び燃焼温度の上昇に伴い分子量の大きなイソシアネートの発生量が増加する傾向にあり、検出されたイソシアネートのうち、特に、紙巻たばこを使用する住宅では、ICA の他、MIC が比較的多く発生する傾向にあり、このような住宅では、ICA と MIC の I/O 比がいずれも 1 以上となり（室内濃度が屋外濃度を上回っている）、喫煙が室内濃度にも影響している可能性が示唆された。以上の結果から、イソシアネートの汚染因子として、室内では喫煙が要因の一つとなる可能性が示唆され、受動喫煙による健康リスクの要因の一つとなる可能性も考えられた。

A. 研究目的

一般に、イソシアン酸やメチルイソシアネートなどのイソシアネート化合物は、感作性が高く、僅かな吸入でさえもアレルギー喘息や神経系への影響を及ぼすことが報告されている。イソシアネートの主な発生源としては、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼¹⁾、紙巻たばこの喫煙などが知られており、特に喫煙により発生する副流煙や呼出煙は、室内の汚染にも大きく影響するものと考えられている。しかしながら、近年、国内外で普及する新型たばこは、燃焼を伴

わず加熱により使用するため、有害成分の低減が特徴とされているが、多種類の有害成分が検出されていることや、専用リキッドを充填し加熱する電子たばこにおいては、紙巻たばこを上回る量の有害成分が含まれている報告もあるため、これら製品を介した喫煙者の健康影響や受動喫煙の影響が懸念されている。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこを対象に、主流煙中のイソシアネート濃度を調べ、喫煙者への曝露量を明らかにすると共に、室内汚染の可能性を調べるため、たばこ製品を使用する室内でのイソシアネート濃度を調べることとした。

B. 研究方法

B. 1. 分析対象物質

本研究では、たばこ煙や環境中での検出頻度が高いイソシアネート5種を分析の対象とした。イソシアネート (ICA), メチルイソシアネート (MIC), エチルイソシアネート (EIC), プロピルイソシアネート (PIC), フェニルイソシアネート (PHI)。

B. 2. 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), plloom X (日本たばこ産業株式会社), IQOS3 duo (Philip Morris), IQOS3 ILUMA (Philip Morris), NOS (IQOS3 duo 互換機), HITASTE (IQOS3 ILUMA 互換機) 及び標準の紙巻たばこ (3R4F) である。

B. 3. たばこ主流煙の捕集及び分析

誘導体化剤ジブチルアミン (DBA) を保持させた陽イオン交換樹脂 (SCX) (Bond Elut, Agilent) に DBA-HCl を含浸させた石英繊維フィルター (CFP) を組み合わせたものを個体捕集材とし、自動喫煙装置に接続して、タバコ主流煙の捕集を行った。捕集する際、各種専用のたばこは、フィルターの通気孔を塞ぎ、Health Canada Intensive (HCI) 法²⁾に準拠して行った。また、デバイスごとの捕集条件を Table 1 に示す。

主流煙を固体捕集材 (SCX) 及び石英繊維フィルター (CFP) に捕集した後、アセトニトリルで抽出し、イソシアネート DBA 誘導体を LC-MS/MS で分析した。得られた試料中のイソシアネート DBA 誘導体は、Bekki ら³⁾が報告する LC-MS/MS の分析条件に従い、選択反応モニタリングモード (SRM) により分析した。

Table 1 たばこ製品の捕集条件

製品	吸煙時間 (s)	吸煙間隔 (s)	吸煙量 (mL)	吸煙回数 (n)
(A) glo Hyper+	2	16	55	12
(B) plloom X	2	27	55	12
(C) IQOS3 duo	2	30	55	12
(D) IQOS3 ILUMA	2	16	55	12
(E) NOS	2	16	55	12
(F) HITASTE	2	16	55	12
(G) 3R4F (cigarette)	2	28	55	8

B. 4. 室内空気の捕集及び分析

ガラス繊維フィルターに誘導体化試薬 (ジブチルアミン) を含浸した拡散サンプラー (Fig. 2) 4) を屋内・屋外に7日間設置しサンプリングをした後、メタノール：硫酸：トルエン (=3:3:4) で液液抽出し濃縮したものを試料とし、イソシアネート誘導体を LC-MS/MS で分析した³⁾。

C. 結果及び考察

加熱式たばこ主流煙中のイソシアネート

対象としたイソシアネート5種のうち、加熱式たばこの主流煙からは、全ての成分が検出され、特に ICA (50~1800 ng/stick) 及び MIC (3.5~720 ng/stick) の発生量が多い傾向にあった。製品ごとの発生量の違いは、使用した製品の加熱温度の違いが主に影響しているものと考えられ、専用スティックの違い等による影響はさほど大きく見られなかった。また、各製品の主流煙から検出された成分の組成は、いずれもほぼ同様の傾向が見られたが、加熱及び燃焼温度が高いものほど、分子量の大きいイソシアネートの発生量が増える傾向にあった。また、これら各成分の発生量は、紙巻たばこに比べて大きく低減

されていたものの、NOS（IQOS 互換機）や HITASTE（IQOS ILUMA 互換機）では殆ど同程度の発生量であった。

以上の様に、各種たばこ製品から発生するイソシアネートの量は異なるものの、習慣的な喫煙によって継続的に曝露される可能性があることから、イソシアネートが健康リスクの要因の一つとなる可能性が考えられた。

一般住宅における空气中イソシアネート濃度

2022年12月～2023年12月の1年間、関東に位置する4件の住宅で、拡散サンプラー⁴⁾毎月1回イソシアネートを測定し、を算出し、比較したところ (Fig. 7), いずれの住宅からも ICA と MIC の室内外の濃度比 (I/O 比) が 1 を超えるサンプルが検出された。これらは、室内の何らかの発生源が寄与しているものと考えられ、特に住宅 C では、ICA と MIC の I/O 比が極端に高値となった。この要因として、住宅 C では、喫煙者が室内で紙巻たばこを吸う習慣があったことから、喫煙が主に影響しているものと考えられた。

D. 結論

本研究結果より、新型たばこから発生するイソシアネートは、加熱温度により発生量変動するものの、銘柄間での組成の違いは殆ど無いことが確認された。一方で、加熱及び燃焼温度の上昇に伴い分子量の大きなイソシアネートの発生量が増加する傾向にあり、この様な特徴は、イソシアネートの室内濃度にも影響していることが、室内環境調査の結果から明らかとされ、イソシアネートが受動喫煙による健康リスク因子となる可能性も示唆された。

E. 参考文献

1. Leanderson, P. Indoor air 2019, 29. 291-298
2. Health Canada, Official method T-115, 1999.

3. Bekki K. et al., Anal. Bioanal. Chemistry 412, 2020.

4. 戸次加奈江, 空気中の含窒素有機化合物に関するモニタリング手法の開発. 日本分析化学会第 72 年会, 講演要旨

5. Roberts JM, PNAS 108, 8966-8971, 2011.

F. 研究発表

(学会発表)

1. 戸次加奈江, 稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明. 新型たばこから発生するイソシアネートの分析. 第 60 回全国衛生化学技術協議会年会; 2023. 11. 9-10; 福島. 同講演集
2. 戸次加奈江, 稲葉洋平, 楠瀬翔一, 内山茂久, 牛山明. たばこ製品に起因するイソシアネートと室内の汚染に関する研究. 日本薬学会第 144 年会; 2024. 3. 28-31; 横浜. 同講演集

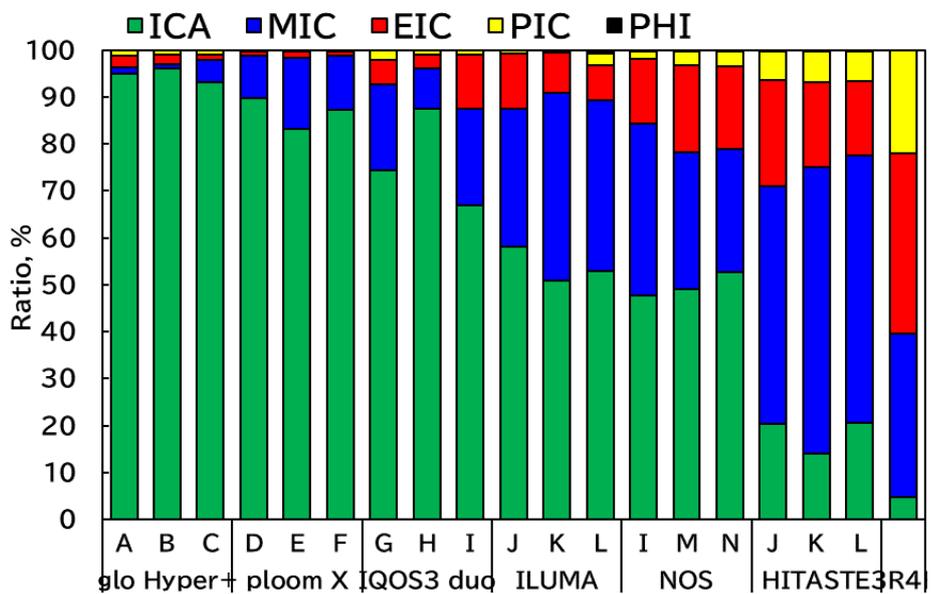
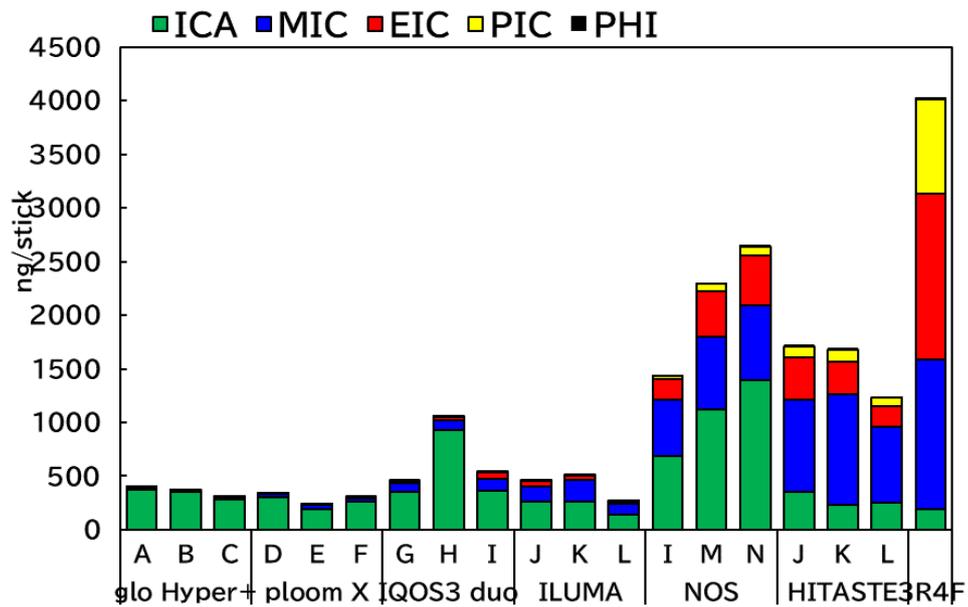


Fig. 1 加熱式タバコ主流煙中のイソシアネート濃度.

(たばこ専用ステック銘柄 A: true menthol, B: true berry boost, C: brilliant berry, D: menthol purple, E: menthol yellow, F: menthol green, G: regular, H: menthol, I: purple menthol, J: regular (TEREA), K: menthol (TEREA), L: tropical (TEREA), M: yellow menthol, N: tropical menthol, 3R4F: 標準たばこ (紙巻たばこ))

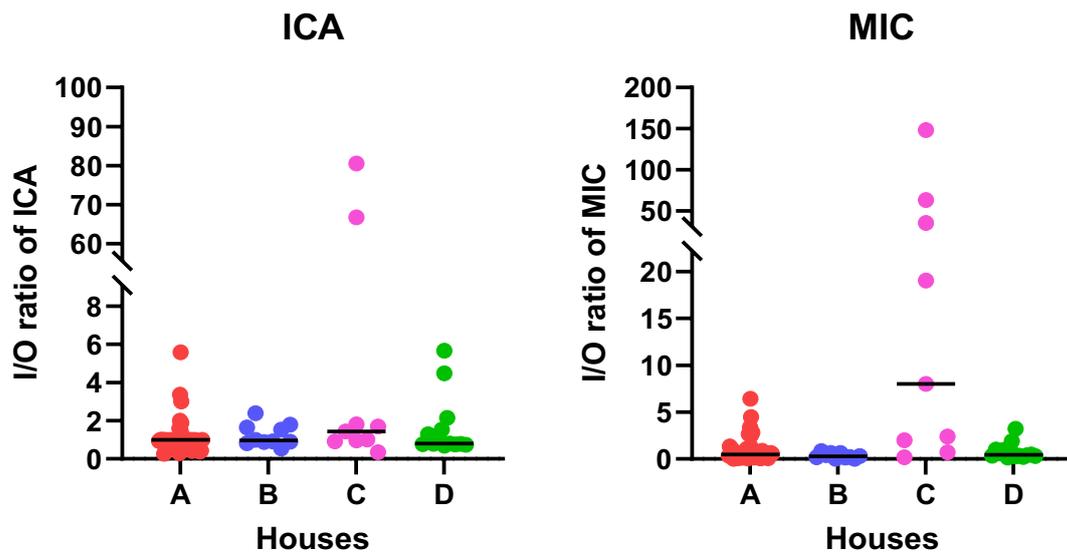


Fig. 2 一般住宅 ICA 及び MIC の I/O 比

令和 5 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

紙巻きたばこの加熱式喫煙における主流煙中の水銀に関する研究

分担研究者 杉田 和俊 麻布大学獣医学部

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

近年、加熱式たばこは若い世代を中心に使用され、JT 等の専用加熱式たばこの他に、紙巻たばこを加熱して喫煙するデバイスも販売されており、喫煙形態が大きく変化している。また、加熱式たばこは販売されてから 10 年程度の歴史しかないことに加え、フレーバー等の蒸気を加えたものなど多様な形態があり、人への健康影響が不明な点も多い。そこで、本研究では、たばこに含まれる水銀等の金属の挙動に関する研究の一環として、加熱式として喫煙できる喫煙デバイスで標準たばこ(3R4F Research cigarettes, University of Kentucky)を電気炉で加熱し発生する水銀の測定、及び静電捕集によるその他の重金属と水銀の同時捕集を検討した。

その結果、水銀は 100°C 以上で温度の上昇に従って発生量が増加することが分かった。また、デバイス(加熱装置)の温度制御の劣化による発生量のばらつきが示唆された。静電捕集を用いた金属と水銀の同時測定では水銀の捕集は静電捕集装置に影響されないことが分かった。また、静電捕集された金属類は通常の紙巻きたばことして発生する量よりも加熱式喫煙の方が低いことが分かった。しかし、静電捕集を用いた同時捕集については、測定精度を向上させ、測定できる元素数を増やす必要がある。

A. 研究目的

健康増進法が 2020 年 4 月に改定され、受動喫煙対策が強化された結果として、たばこ葉を燃焼させない加熱式たばこが 20~30 歳代の若年層を中心に広がっている。加熱式たばこは、2013 年以降に日本国内での販売が開始され、約 10 年以上が経過し、すでに喫煙者において 20% を超えるシェアを占めている。直接たばこ葉を加熱するタイプや加熱した液体をたばこ葉に通過させるなど、いくつかの喫煙方式がある。近年では、紙巻たばこを加熱式として喫煙できるデバイスも販売されており、喫煙方法がさらに多様化している。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、世界各国では未だに代表的な環境汚染物質となっている。たばこ葉には様々な重金属が含まれていることが報告されており、主流煙中でも同様の金属類が検出され、人への暴露影響が懸念されている。本研究班でも静電捕集を行い、酸分解処理、ICP-MS による 12 元素の測定が検討されている。しかし、比較的毒性も高く検出率も高い水銀については捕集方法が異なることから同時測定が行われていなかった。

そこで、今年度は主流煙中の水銀について主流煙への移行に関する要因の検討として、温度依存性について検討した。また主流煙中の有害金属の曝露評価を目的として、重金属と水銀の同時測定について検討した。

B. 研究方法

1. 使用たばこと試験機（デバイス）

試験には標準たばこ（3R4F）及びデバイスとしてサーマロックを用いた。

2. 水銀の主流煙への移行に関する温度依存

ガラス管（外径 16mm, 内径 14mm）を中心にパイプ用マントルヒーター（東京硝子器株式会社製）を筒状に丸めた加熱装置を作成した。たばこ葉 0.5g はガラス管（外径 10mm, 内径 8mm）に充填した。加熱装置のガラス管内にたばこ葉を充填したガラス管を入れ、硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液の入ったインピンジャーを直列で 2 本繋げ、ミニポンプ（Σ 30, 柴田科学社製）を用いて毎分 0.2L で 5L 吸引した。ガラス管は 50°C, 100°C, 150°C, 200°C 及び 250°C に加熱した。捕集後は既報にしたがって、ホットプレート上で硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液を加え、有機物を分解し、還元気化吸光光度法で水銀を測定した。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。

3. 主流煙中重金属及び水銀の同時捕集

たばこ主流煙中重金属及び水銀の捕集は自動喫煙装置（LX20, BORGWALD KC 製）に静電捕集装置（High Voltage Generator HV1, BORGWALD KC 製）を設置し、その後に硫酸酸性過マンガン酸カリウム吸収液の入ったインピンジャー 2 本を取り付けて行った。喫煙法は、ヒトの喫煙行動に類似したカナダ保健省が推奨する HCI 法（吸引量 55mL/回）とした。HCI 法では、フィルター部分の通気孔をテープで完全に塞いで捕集を行った。金属類

の捕集には自動喫煙装置に接続した静電捕集装置を用い約 17.5 kV を維持しガラス管の表面にタールや粒子を捕集した。さらに、静電捕集装置の後に硫酸酸性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）水溶液を吸収液としたインピンジャー 2 本で水銀を捕集した。試料はガラス管 1 本あたりたばこ主流煙 5 本分を捕集し 1 試料とし、3 回の測定を実施した。

4. たばこ主流煙中重金属及び水銀の分析

たばこ主流煙の金属類の分析は、捕集後のガラス管をメタノール（LC/MS 用, 和光純薬工業）約 20mL を樹脂製のバイアルに洗い込み、窒素気流下でメタノールを除去した。これを少量の硝酸（関東化学）でテフロン製の分解容器に洗い込みマイクロウェーブで分解した。洗い込み及び追加の硝酸は合計で *mL とした。分解後、分解容器からミリ Q 水でバイアルに洗い込み 15mL に定容し、ICP-MS 測定用試料とした。ICP-MS 測定出は混合標準液を 0.1, 1, 10, 100, 1000ng/mL の濃度に酸濃度を試料溶液と合わせた硝酸水溶液で希釈し、検量線を作成し定量した。

水銀を捕集したインピンジャーは上部をはずし、ミリ Q 水で吸収液を吸収液の入った容器に洗い込み、ホットプレート上で加熱処理した。硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液を加えながら加熱分解した。水銀測定の直前に 10%塩化ヒドロキシルアンモニウム水溶液（試薬特級 富士フィルム和光純薬工業）を添加し、残った過マンガン酸カリウム溶液を還元し（紫色を脱色）、速やかに水銀を測定した。

C. 研究成果

1. 加熱温度による水銀の発生量

昨年度の紙巻きたばこの加熱式喫煙による主流煙中の水銀含有量の測定では試料ごとの

計測値に大きなばらつきが認められ、加熱部の温度も一定していなかった。そこで、本年度は加熱用のデバイスを使わずに、パイプ用マントルヒータを用いて、加熱温度を一定しにして水銀の発生量を測定した。その結果を Fig.1 に示す。50~100°Cでは $2.2 \pm 0.26 \text{ ng/g}$ であり、加熱せずに気化すると考えられる。100°C以上で発生量が上昇し、250°Cでは 23 ng/g でほぼ頭打ち状態に達した。過去のデータから標準たばこ中の水銀含有量はおよそ 15 ng/g であることから、当該試験条件ではほぼ全ての水銀が放出されたと考えられる。

2. 水銀と金属類の同時捕集に関する検討

水銀とその他の重金属の同時捕集を検討した。水銀のインピンジャー捕集の前に重金属の捕集として静電捕集法を行った。既報にしたがって、捕集後、ガラス管の表面に付着したタール及び粒子をメタノールで回収した。作業の簡略化のため、回収したメタノールを窒素気流下で揮発乾固させ、硝酸を用いて分解容器に洗い込んだ。洗い込みも含め硝酸 8 mL を分解容器に入れ、マイクロウェーブ分解した。分解後、ミリ Q 水で樹脂製の 50 mL チューブに洗い込み、 25 mL に定容し、ICP-MS で測定した。

まず、同時測定における主流煙中の水銀濃度の結果は、 2.7 ng/cig 及び 4.6 ng/cig であった。昨年度の水銀のみの捕集では 2.2 ng/cig 及び 3.0 ng/cig でありほぼ同等の結果が得られた。本検討では測定対象化合物は変動が大きかったことを考慮し、Be, Cr, Mn, As, 及び Cd の 5 元素を対象元素とした。その結果を Table 1 に示す。先行研究で報告されていた 3R4F の紙巻きたばことしての主流煙中濃度を比べると Cr で 1/5, Mn 及び As では同等以下、Cd では 1/3 程度低い含有量であった。

D. 考察

本研究結果から、主流煙中の水銀濃度は 100°C 以上で温度比例し増加することが分かった。昨年度の実際の加熱デバイスを用いた測定では、大きなばらつきや低温度設定の方で高濃度の水銀が観察されたが、本試験結果からデバイスの温度調節の精度の起因することが推定された。特に水銀に関しては加熱温度により大きく発生量が増えることが予想される。

水銀と他の金属の同時捕集の結果を Table 1 に示す。水銀の捕集については静電捕集装置の影響はほとんどなしと考えられた。昨年度の稲葉らにより報告された紙巻きたばことしての主流煙中濃度と比較すると Cr で 1/5, Mn 及び As ではほぼ同等、Cd では 1/3 と全体的に加熱式喫煙が主流煙では同等以下の低い濃度となった。

E. 結論

電気炉を用いた水銀の発生量試験では 100°C 以上で温度に比例し増加することが分かった。また、紙巻きたばこの加熱式装置では加熱温度の高低差は認められなかった。

静電捕集による水銀と他の金属の同時捕集を検討した結果、水銀では水銀捕集の前に配置した静電捕集の影響はないことが分かった。測定できた 5 元素で紙巻きたばことして主流煙中濃度を比較したところ、元素により差があるものの加熱式喫煙では通常の喫煙よりも主流煙中の含有量は低くなることが分かった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Kei Kazama, [Kazutoshi Sugita](#), and Ken Onda, Trace element concentrations in blood samples from dairy cows with uterine torsion and their neonatal calves. *Veterinary World*, 16(12): 2533–2537 (2023).

2. 学会発表

1. 杉田和俊, 稲葉洋平, P-112 土紙巻きたばこの加熱式喫煙における水銀の主流煙への移行率. 第31回 環境化学討論会 (2023).

2. 竹本好, 杉田和俊, 遠藤治, P150 土壌の塩素処理における変異原性物質の推定. 第31回 環境化学討論会 (2023).

3. 林原茜, 杉田和俊, P-137 イヌにおける歯石沈着の程度と口腔ガス中 VSC 濃度の関係. 第31回 環境化学討論会 (2023).

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 The relationship between mercury emission and heated temperature

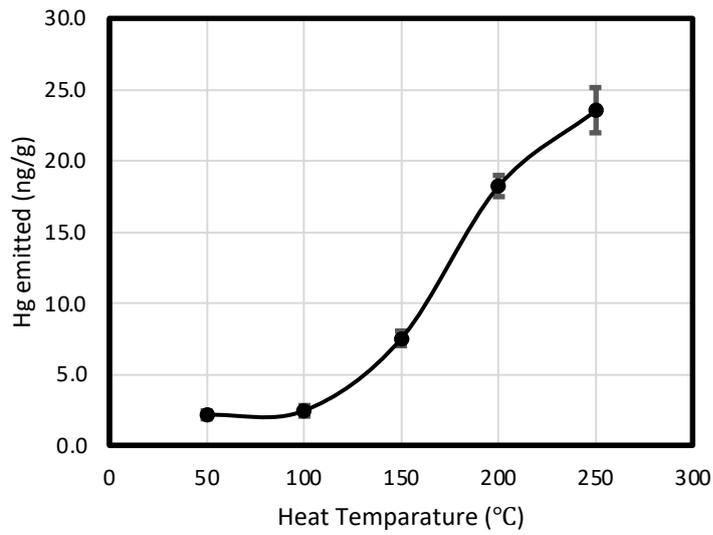


Table 1 Heavy metals concentration in the mainstream smoke from heated tobacco smoking with standard cigarette (3R4F)

	Mainstream (ng/cig) 3R4F	Tobacco leaf (ng/cig) 3R4F*	Ratio (Mainstream/Tobacco Leaf)	Mainstream (ng/cig) 3R4F**
Be	< 0.5	10 ± 2	-	<0.01
Cr	2.0 ± 1.2	1,110 ± 10	0.0018	11.4 ± 2.52
Mn	3.1 ± 1.3	127,000 ± 9,280	0.000024	4.51 ± 2.11
As	4.0 ± 0.6	220 ± 30	0.018	6.94 ± 0.46
Cd	31.7 ± 5.7	820 ± 40	0.039	103 ± 3.50
Hg	2.2~4.6	11.4 ± 0.62	11.4 ± 0.62	2.2~4.6

* : Inaba et al. 2023

** : 紙巻たばことして主流煙中含有量, Inaba et al. 2023

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

加熱式たばこの副流煙分析および受動喫煙環境下のシミュレーション評価

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、加熱式タバコ（紙巻き状の非燃焼加熱式タバコ）は従来の紙巻式タバコより発生する副流煙が少ないため、加熱式タバコ専用の室内喫煙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、吹き出しの実測によるエアバリア最適風速の検証と令和3年度に行った喫煙時の呼吸流量と加熱式タバコの副流煙と主流煙の分析結果、令和4年度に構築された非定常計算用の数値解析モデルをもとに、エアバリア型テーブルの提案・検討を行う。

実測結果より、最適エアバリア風速を 0.68 m/s とし、この値をもとに行った数値解析では受動喫煙者が摂取するニコチン濃度の累積値はエアバリア形成時に 459.7 pm^3 、エアバリアが非形成時に 57.8 pm^3 となり、87.4%の減少が見られた。CO₂濃度の累積値はエアバリア形成時に $57.8 \text{ }\mu\text{m}^3$ 、エアバリア非形成時に $56.6 \text{ }\mu\text{m}^3$ となり、増減はほとんど見られない結果となった。この結果をもとに行った飲食店舗モデルにおける数値解析では、小規模店舗では 197.9 pm^3 から 88.3 pm^3 への55.4%の減少、中店舗では 206.6 pm^3 から 109.8 pm^3 への46.9%の減少、大店舗では 270.2 pm^3 から 166.0 pm^3 への38.6%の減少が見られ、小・中・大店舗全体で角席の減少率が高い傾向にあった。エアバリアの有無によるCO₂の平均濃度累積値は増減がほとんど見られず、席による減少率に傾向は見られない結果となった。

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¹⁾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、加熱式タバコ（紙巻き状の非燃焼加熱式タバコ）は従来の紙巻式タバコより発生する副流煙が少ないため、加熱式タバコ専用の室内喫煙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、令和3年度に行った喫煙時の呼吸流量と加熱式タバコの副流煙と主流煙の分析結果、令和4年度に構築された非定常計算用の数値解析モデルを用い、飲食店舗（加熱式たばこ専用室）においての数値解析を行う。また、エアバリア型テーブル(**Figure 1**)を提案し、その有効性を検討する。

B. 実態調査

加熱式タバコ喫煙可能店において 10 分間の PM2.5 粉塵濃度の実測を行う。喫煙者の口から受動喫煙者の口までの距離を 1,000 mm と仮定し、実測位置を Figure 2, 使用機材を Figure 3 に示す。実測位置①, ②においてそれぞれ加熱式タバコを 1 本と 2 本喫煙する場合の実測を行う。実測結果を表 1 に示す。PM2.5 環境基準値では一年平均値が 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下, 一日平均値が 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であることから, 受動喫煙者周囲の空気は一時的に環境基準値を大幅に超える結果となった。

C. 実測によるエアバリア最適風速の検証

1. 実測方法

エアバリア形成時と非形成時の喫煙を模した吹き出し風速の距離による減衰の実測を三次元風速計 (WA-340) と熱線風速計 (HIOKI MODEL 1590) を用いて行う。吹き出し風速の測定位置を Figure 4, エアバリアを通過後の吹き出し風速の測定位置を

Figure 5, 使用機材を Figure 6, 実測風景を Figure 7 に示す。エアバリア形成時の吹き出し風速の実測において, エアバリア風速は約 0.2–1.6 m/s 間を約 0.1 m/s 間隔で変化させる。噴流特性の方程式を式(1)に示す。ここで, $U[\text{m/s}]$ は吹き出し口から $x[\text{mm}]$ 離れた地点の吹き出し風速, $K[-]$ は吹き出し口定数とし, $D_0[\text{m}]$ は吹き出し口の直径 12 mm と仮定する。実測では, 吹き出し速度 U_0 を実測し, 吹き出し口定数 K を求める。

$$U = \frac{K}{x/D_0} U_0 \quad (1)$$

2. 実測結果

Figure 4 に吹き出し風速の測定結果, Figure 5 にエアバリア風速ごとのエアバリア通過後の吹き出し風速の測定結果の一部を示す。吹き出し風速の測定は各測定位置で 20 回の吹き出しを行い, それらのデータをアンサンブル平均化 (ensemble average) した。実測結果で吹き出し風の初期速度は $U_0=9.119$ m/s となり, 式(1)による近似式では $K=8$ であった。口元からの距離 1,000 mm においてエアバリアを通

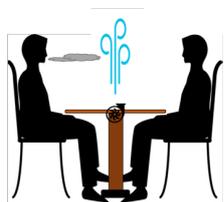


Fig. 1 エアバリアテーブル

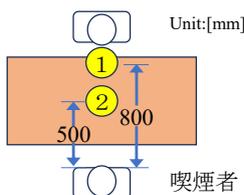


Fig. 2 測定位置

Table 1. 実態調査結果

	PM2.5 濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	
	1 本	2 本
測定位置①	131.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	476.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
測定位置②	526.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	811.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

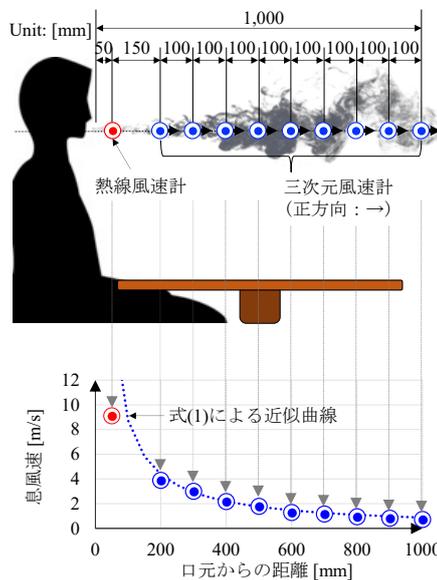


Fig. 4 吹き出し風速の測定位置と測定結果

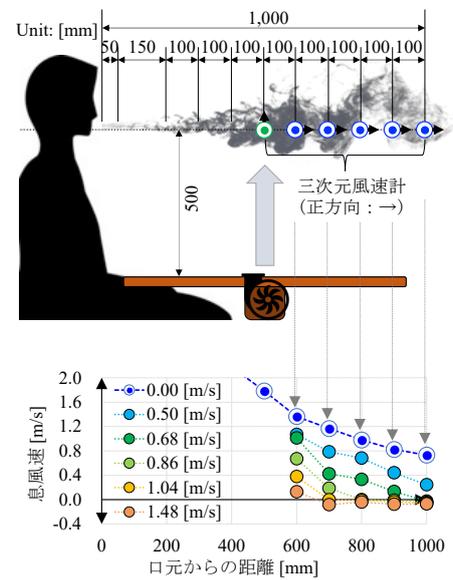


Fig. 5 エアバリア通過後の測定位置と測定結果



(a) PM2.5 粉塵計 (b) 加熱式タバコ

Fig. 3 実態調査使用機器



(a) 超音波風速 (b) 熱線風速計

Fig. 6 吹き出し風速実測使用機器



(a) 吹き出し風速 (b) 速度減衰

Fig. 7 実測風景

過後の吹き出し息の風速 (U_x) が 0 m/s 以下となる最小エアバリア風速 (U_y) は 0.68 m/s であった。

D. エアバリア有無による受動喫煙量の検証

1. 解析条件

エアバリア形成時の受動喫煙者の有害物質の摂取量を検討するため、CFD 解析モデルを作成する。**Figure 8** に解析モデルの概要を示す。喫煙者と受動喫煙者の中央 (xz 面上) に幅 (x 方向) 40 mm 、長さ (z 方向) $1,000\text{ mm}$ の吹き出し口を設定し、y 方向へ速度 1.0 m/s で吹き出すことにより $y=500\text{ mm}$ で 0.68 m/s のエアバリアを形成するものとする。既往研究²⁾の非喫煙時および喫煙時の呼吸特性をもとに解析で用いる呼吸特性を **Figure 9** に示す。呼吸特性は呼吸 5 回と喫煙 1 回を 1 サイクルとし、呼吸は鼻で喫煙は口で行う。加熱式タバコ 1 本当当たりの喫煙時間を約 6 分とし、喫煙を 10 サイクル行うと設定する。解析条件を **Table 2** に示す。汚染物質は化学物質として CO_2 とニコチンの 2 種類を対象とし、人体モデルの口と鼻、たばこの先端部を汚染物質の発生源とする。副流煙の発生源は $10(x)\times 10(y)\times 10(z)\text{ mm}$ としてモデル化し、室内環境の CO_2 濃度は建築基準法で定められている室内環境許容値である $1,000\text{ ppm}$ とし、ニコチンは 0 ppb とする。換気は天井換気とする。呼吸から発生するニコチン量は主流煙の $30\%^3$ とする。数値解析は喫煙 10 サイクルを非定常計算で行い、エアバリアの有無による受動喫煙の影響を CO_2 とニコチンの摂取量により確認する。

2. 解析結果

Figure 10 に受動喫煙者が摂取するニコチン濃度と CO_2 濃度の累積値、**Figure 11** に主流煙の時系列変化 (赤流体がニコチン、白流体が CO_2 、黄色が気流速度) を示す。受動喫煙者が摂取するニコチン濃度の累積値はエアバリアが形成されていない場合に 459.7 pm^3 、エアバリアが形成されている場合に 57.8 pm^3 となり、 87.4% の減少が見られた。受動喫煙者が摂取する CO_2 濃度の累計値はエアバリアが形成されていない場合に $56.8\text{ }\mu\text{m}^3$ 、エアバリアが形成されている場合に $56.6\text{ }\mu\text{m}^3$ となり、増減はほとんど見られなかった。

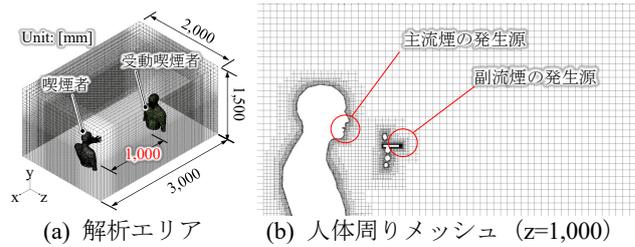


Fig. 8 解析モデル

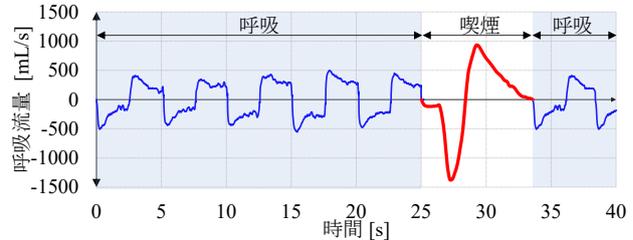


Fig. 9 呼吸特性

Table 2. 解析条件

項目	内容	
乱流モデル	LES	
メッシュ	約 130 万個	
呼気 CO_2 濃度	呼吸	40,000 ppm
	喫煙	42,000 ppm
ニコチン	呼吸	0 mg/本
	加熱式タバコ	0.482 mg/本
温度	呼気	32 °C
	室内空気	24 °C

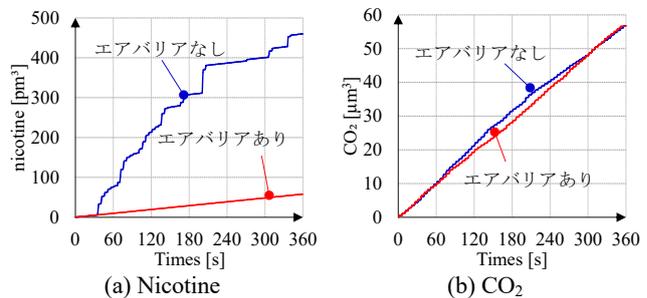


Fig. 10 受動喫煙者が摂取する濃度累積値

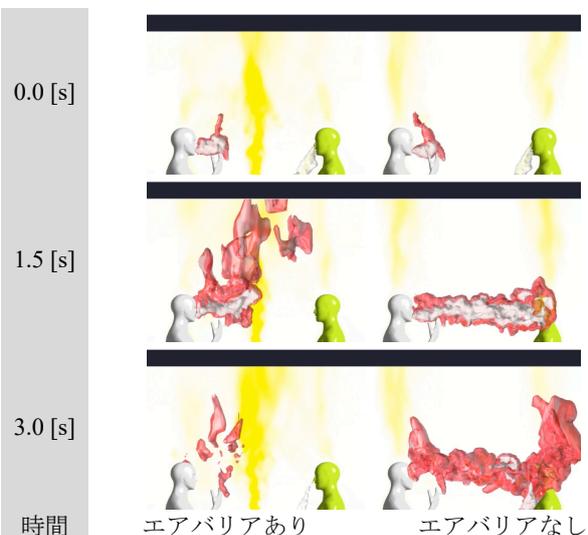


Fig. 11 主流煙の時系列変化

E. 飲食店舗モデルにおける受動喫煙量の検証

1. 解析条件

飲食店舗（加熱式タバコ専用レストラン）でエアバリア型テーブルを使用した際の受動喫煙者の有害物質の摂取量を検討するために小・中・大規模の飲食店舗モデルを作成⁴⁾する。**Figure 12**に飲食店舗モデル概要、**Table 4**に解析条件を示す。本研究では、Rhinoceros 8.1⁵⁾（Robert McNeel & Associates (TLM, Inc.)）を用いてCADモデルを作成し、FlowDesigner 2024⁶⁾（株式会社アドバンスドナレッジ研究所）を用いて数値解析を行う。小店舗モデルは12席，中店舗モデルは30席，大店舗モデルは50席とし，喫煙席は壁に沿うように配置し，非喫煙者は小店舗モデルに4人，中店舗モデルに15人，大店舗モデルに22人とする（緑が非喫煙者，赤が喫煙者）。エアバリアと呼吸条件は第D章と同様にする。汚染物質は化学物質としてCO₂とニコチンの2種類を対象とし，人体モデルの口と鼻を汚染物質の発生源とする。換気条件は席数×30m³/hとし，換気の空気は客席からキッチンへ流れるとし，外気の二酸化炭素濃度は気象庁の「大気中二酸化炭素濃度の経年変化」より400ppmとする。外気の流入口は小・中・大店舗モデルにそれぞれ1つ，2つ，3つとし，流出口はキッチンに1つとする。数値解析は喫煙10サイクル（6分間）を非定常計算で行い，エアバリアの有無による受動喫煙の影響をCO₂とニコチン摂取量により確認する。

2. 解析結果

Figure 13にニコチン濃度分布・受動喫煙者が摂取する濃度累積値，**Figure 14**にCO₂濃度分布・濃度累積値を示す。濃度分布図はz=1.2m，10回目の喫煙時の5分40秒を切り出した。受動喫煙者が摂取するニコチンの平均濃度累積値はエアバリア形成時では非形成時と比べ，小店舗では55.4%減少（197.9pm³→88.3pm³），中店舗では46.9%減少（206.6pm³→109.8pm³），大店舗では38.6%減少（270.2pm³→166.0pm³）が見られ，小・中・大店舗全体で角席の減少率が高い傾向にあった。エアバリアの有無によるCO₂の平均濃度累積値は増減がほとんど見られず，席による減少率に傾向は見られなかった。

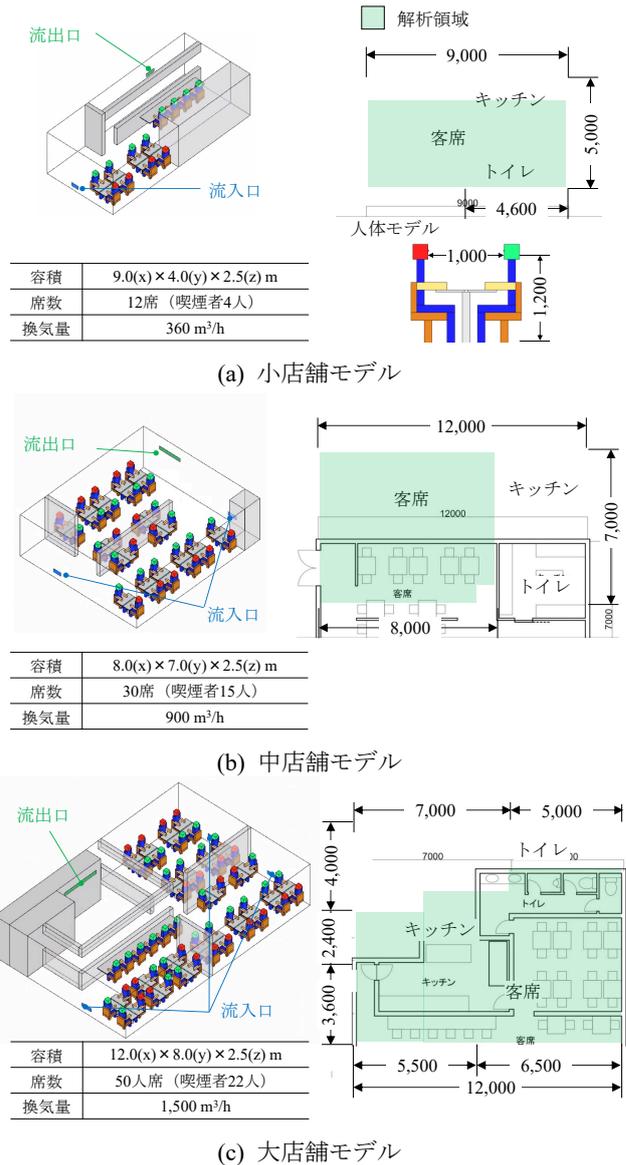


Fig. 12 飲食店舗モデル概要

Table 3. 解析条件

項目	内容	
乱流モデル	高レイノルズ数 k-ε モデル	
時間項	非定常計算	
計算時間	360 s (6分)	
対象店舗	小店舗	9.0(x) × 4.0(y) × 2.5(z) m
	中店舗	8.0(x) × 7.0(y) × 2.5(z) m
	大店舗	12.0(x) × 8.0(y) × 2.5(z) m
メッシュ	小店舗	約 100 万個
	中店舗	約 200 万個
	大店舗	約 300 万個
呼気 CO ₂ 濃度	呼吸	40,000 ppm
	喫煙	42,000 ppm
ニコチン	呼吸	0 mg/本
	加熱式タバコ	0.482 mg/本
温度	呼気	32 °C
	室内空気	24 °C
人体発熱量	40 W	
換気量	30 m ³ /(h・人)	
外気 CO ₂ , Nicotine	400 m, 0 ppm	

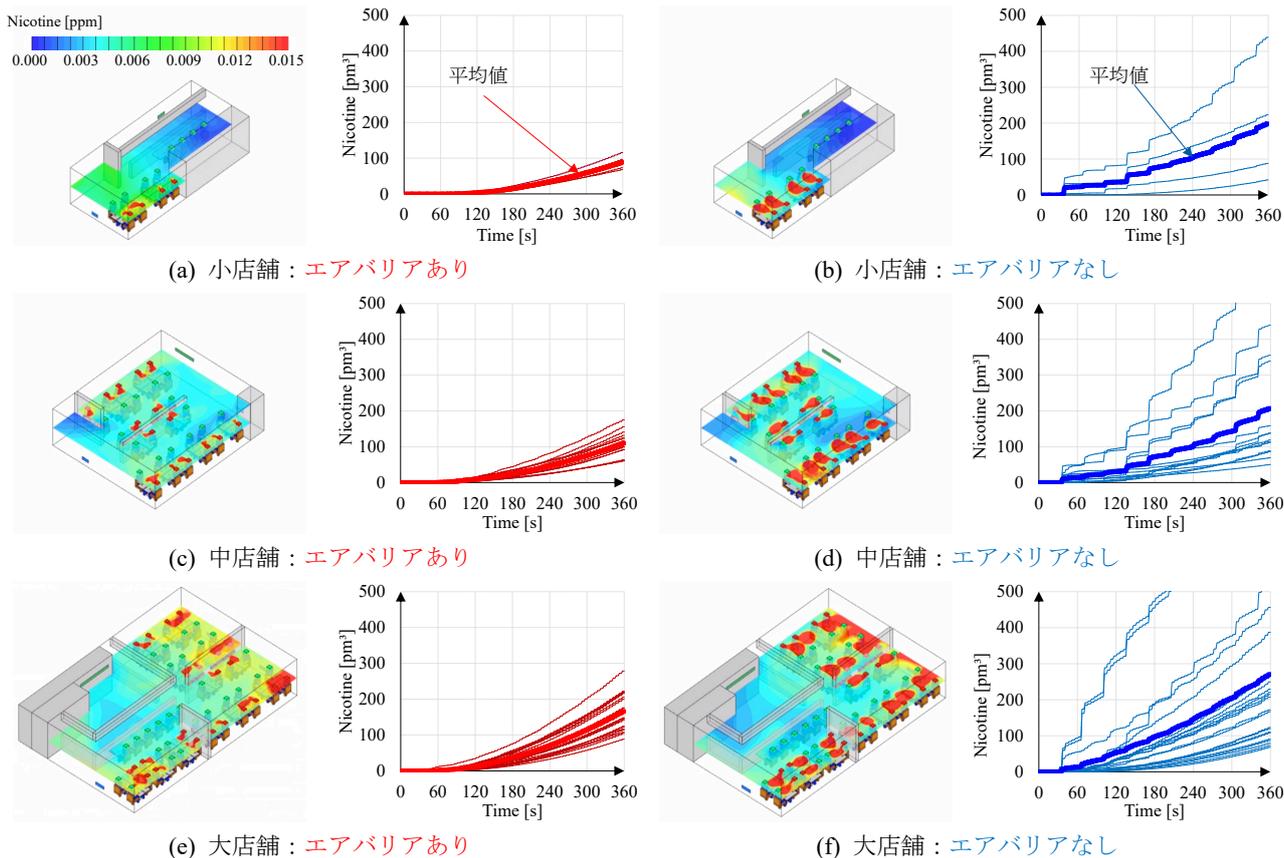


Fig. 13 ニコチン濃度分布 ($z=1.2$ m, 5分40秒時点)・受動喫煙者が摂取する濃度累積値

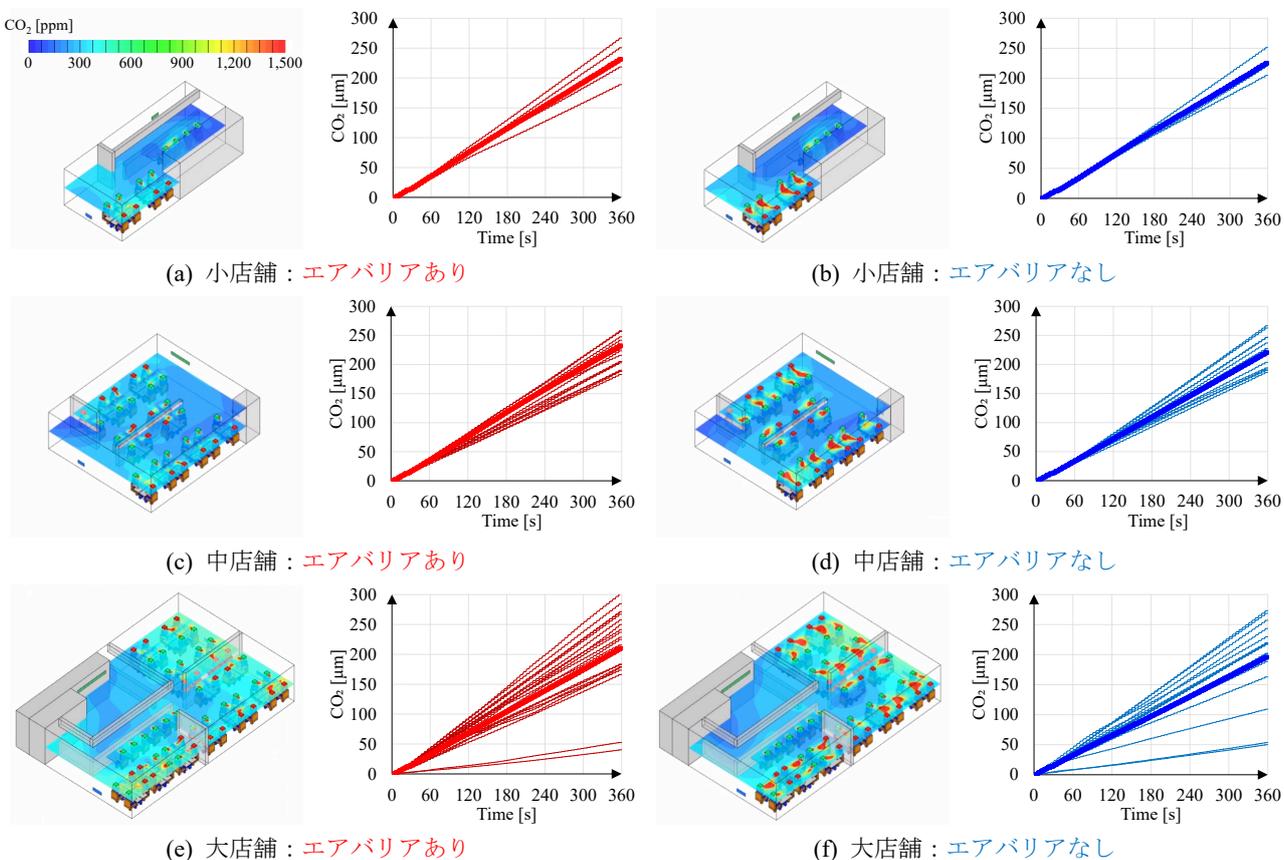


Fig. 14 CO₂濃度分布 ($z=1.2$ m, 5分40秒時点)・受動喫煙者が摂取する濃度累積値

F. 考察

D章におけるエアバリア有無における受動喫煙量の検討では受動喫煙者が摂取するニコチン濃度累積値がエアバリア非形成時に比べて形成時には87.4%の減少が見られた。一方、E章における飲食店舗モデルを用いた受動喫煙量の検証においては小店舗では55.4%、中店舗では46.9%、大店舗では38.6%の減少が見られた。このような解析結果の違いは、エアバリア有無における受動喫煙量の検討では乱流モデルとして高精度のLES (Large Eddy Simulation) 解析を使用した半面、飲食店舗モデルにおける受動喫煙量の検討では乱流モデルとして時間平均モデル (RANS: Reynolds-averaged Navier–Stokes Simulation) を使用したことが計算の誤差が生じる原因であると考えられる。今後、飲食店舗モデルにおいても高精度のLESを使用した数値計算を行い、より精密な検討が必要である。また、換気条件として天井換気と厨房換気の違いも数値誤差が生じる原因の一つであると考えられる。

G. 結論

本研究では、エアバリア型テーブルの有効性を示し、飲食店舗モデルへの導入を目的とし、実測と数値解析を行った。実測によって得られたエアバリア最適風速を基に数値解析モデルを作成し、エアバリア型テーブルの有効性を示した。

H. 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) 黄載雄, 李時桓: 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, 40733, p.1591-1592, 2022.09.
- (3) Frank Kelley St. Charles, John McAughey, Christopher J. Shepperd. 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, <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.794177>.
- (4) 飲食店の開業改装サポート: <https://nomura-fp.com>. (2024年2月12日参照)
- (5) Rhinoceros 3D: <https://www.rhino3d.com>.
- (6) FlowDesigner 2024: <https://akl.co.jp>.

I. 研究発表

- (1) 平山由晏, 李時桓: 受動喫煙防止のためのエアバリア型テーブルの開発, 日本建築学会大会学術講演梗概集, 環境工学, 2024.08. (発表予定)
- (2) 平山由晏, 李時桓: 加熱式タバコ専用飲食店舗におけるエアバリア型テーブルの効果, 空気調和・衛生工学会学術講演会講演論文集, 2024.09. (発表予定)

J. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

令和5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

研究要旨

加熱式たばこは、発生する有害化学物質量を低減しているとされているが、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。しかし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く実験系が組めないという理由のため、実験動物を用いた研究は少ない。我々はこれまでに加熱式たばこ用の動物ばく露装置を開発してばく露実験を実施してきた。本年度は同装置を用いて、マウスに IQOS のエアロゾルばく露を行い、1) 血中の炎症性サイトカイン濃度への影響、2) テレメトリー法による心拍への影響、3) 病理組織解析の3つの研究を実施した。

加熱式たばこばく露は、一部の指標において、生体影響と考えられる変化をもたらしたが、本研究ではばく露期間が最大でも4週間のばく露であったため、健康影響を検索するためには、さらに長期間のばく露・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、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。我々は、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明らかにしてきた。本年度は同装置を用いてマウスにエアロゾルばく露をした際の1) 血中の炎症性サイトカイン濃度への影響、2) テレメトリー法による心拍への影響、3) 病理組織解析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ばく露方法

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(1)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。

なお、昨年度までの研究で、ばく露の際に筒状のホルダーにいと拘束ストレスによると思われる影響が強かったため、今年度は動物を保定しない(自由度の高い)ばく露用のホルダーでばく露を行った(図3)。これまでと異なるばく露法であるが、尿のニコチン代謝物の分析に基づけば高いばく露条件が達成されていることが示され

た。

2. 血中サイトカイン濃度の網羅的解析

加熱式たばこばく露の血液をマウスの頬静脈から一定量採血し、血漿を回収した。なお、採血のタイミングは、一連のばく露を開始する前、ばく露を2週間行った直後、ばく露を4週間行った直後の計3回であり、ばく露は1日10本(スティック)のばく露をおこなった群(以下、10S群とする。)と1日20本のばく露をおこなった群(20S群)、ばく露を行わずホルダーに入れ、空気をばく露した群(Air群)、何も行わない群(Control群)とした。

サイトカインの定量は Biolegend 社の LEGENDplex™ Mouse Inflammation Panel (13-plex) with Filter Plate キットおよび BECKMAN COULTER 社のフローサイトメーターCytoFLEX を使用し、サイトカインに特異的に結合したビーズの APE 及び PE の蛍光強度から、各サイトカインの濃度を求めた。

検出限界値以上の濃度と判定されたサイトカインについて統計解析ソフト SPSS を使用し、各群の統計解析をおこなった。統計処理は各群が等分散であると仮定して一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い、 $p < 0.05$ の項目について post hoc 解析を実施した。

3. マウス心電図の取得及び解析

あらかじめ、加熱式たばこばく露装置で、1日20本のばく露を3週間行い、エアロゾルばく露に馴化したマウス (C57BL/6N) を用意した。毎日のばく露を実施しつつ、心電図を取得する実験の48時間前までに、外科的に埋め込み型マウス心電図送信器(ソフトロン)を装着した。対照としては、加熱式たばこエアロゾルに全くさらされていないマウスを用意した。実験直前に図3で示したホルダーにマウスを1匹だけ入れ、ホルダーを心電図受信ボードの上に置きばく露を行った。送信機

からのアナログ信号を PowerLab4/26 (AD Instruments) を介して A/D 変換を行い PC に取り込んだ。取り込んだデジタルデータは、LabChartPro ソフトウェアおよび内臓の ECG 解析モジュール (AD Instrument) で処理および解析を行った。なお、マウスの心拍数は平時で 600~700 拍/分 (10~12 拍/秒) であるため、データの取得レートは 1kHz とした。

4. 病理組織解析

電子顕微鏡を用いた微細病理組織解析

これまでの検討において、光学顕微鏡を用いた病理組織解析と透過型電子顕微鏡を使用した病理組織解析を行ってきた。過年度までの解析対象は、肺胞上皮細胞を主体におこなってきたが、今年度は、炎症や様々な異物を処理する肺胞マクロファージに焦点を当て計測した。本研究では、IQOS ばく露マウスとコントロールマウスの肺の一部を用いて解析した。解析は、日本電子製の IT-800SHL を使用した。それぞれの肺組織をエポキシ樹脂に置換し、100nm 厚に薄切した後、スライドガラスに載せた後、電子染色を施した。その後、オスmiumコートを施し、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。

5. 倫理的配慮

動物実験は、国立保健医療科学院動物実験委員会の承認を得て実施された。

C. 結果及び考察

1. 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エアロゾルを発生させ実験を行った (図1、図2)。昨年度まではマウスを細いホルダーに入れてばく露を行ったが、拘束ストレスがあったため、今年度は図3のばく露ホルダーで実施した。

同ホルダーにマウスを入れて IQOS を 10 本ばく

露した後に、ばく露終了から1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、6時間後の5点において採尿した。その後、尿サンプルを所定の方法で分析しコチニンと3-ヒドロキシコチニンを定量した。その結果、コチニンはばく露終了2時間後、3-ヒドロキシコチニンはばく露終了4時間後をピークとして検出された(図4)。過去に拘束型ホルダーで実施したばく露と同等ないしはそれ以上の値であり、図3の非拘束型ホルダーを用いても十分なばく露量が確保できた。

2. 血中サイトカインへの影響

検出限界値より高い濃度が示された炎症性サイトカインはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-10の3つであったため、この3つに注目して解析を進めた。IL-1 α は加熱式たばこばく露によって、血漿中の濃度が増加する傾向がみられた。しかし数値のばらつきが大きくANOVA解析を行った結果は2週間ばく露、4週間ばく露の血漿ともに有意差は認められなかった。

IL-1 β では加熱式たばこばく露の有無による違いは見られなかったが、IL-10では加熱式たばこばく露によって血漿中が濃度の抑制される傾向が見られた。ANOVA分析において2週間ばく露の血漿では有意差は認められなかったが、4週間ばく露の血漿では20S群とAir群において有意($p=0.031$)が認められた(図5)。そのほかのサイトカインは定量的な検出が不可能であったためマルチプレックス法において感度および精度向上のための検討が必要であると考えた。

これまでに、我々は今回と同じ装置を用いて、マウスに短期ばく露の影響(1日5本を最大4日間)を調べている。その際にはばく露によるIL-6およびGM-CSFの濃度の増加が認められた(2)。また、Bhatらは、1日20本のIQOSエアロゾルを2週間暴露した際に、肺胞洗浄液からTNF- α 、IFN- γ 、KCの増加を報告している(3)。これらより、加熱式たばこのばく露は、生体内に炎症を引き起

こす可能性が考えられる。

3. 心拍への影響

昨年度の研究において、拘束型ホルダーに入れエアロゾルばく露をした直後に一過性の期外収縮が見られた。本年度は、長期間のばく露をおこなないエアロゾルばく露に馴化したマウスを用い、かつ、非拘束型ホルダーでも同様な現象が起こるのか否かについて検討をした。

マウスに1日あたり加熱式たばこ20本のエアロゾルを3週間以上にわたりばく露をし、馴化した後に、心電図を記録しながらエアロゾルばく露の影響を調べたところ、エアロゾルのパフ直後に期外収縮が見られ、馴化によってその現象が消失することはなかった(図6)。しかしながら、この影響は一過性のものであり可逆的であった。

加熱式たばこや電子たばこエアロゾルに含まれるニコチンには、その薬理的な作用で心血管系にさまざまな影響を引き起こすことが知られている。ニコチンは内皮機能不全、アドレナリン作動性ニューロンからのノルエピネフリン放出、および副腎エピネフリン放出を誘発し、全身循環および冠循環の血管収縮を引き起こす可能性がある(4, 5)。ニコチンによる持続的な交感神経活性化も心筋リモデリングに寄与する可能性がある、心室細動、リモデリング、線維症の発症を促進することが動物実験で示されており(6)、本研究で見られた影響もニコチンによるものの可能性が考えられる。しかしながら、今回でのデータでは、加熱式たばこの2秒のパフのあとの28秒のインターバルの間、さらには1本のスティックをばく露したあとのインターバルの間に変化がベースラインに戻る現象が見られている。この間、体内のニコチンレベルは大きな変動はないと考えられるため、ニコチン以外の有害性を持つ成分による影響の可能性も考えられる。馴化したマウスを用いても同様の減少が起こることは、長期間のばく露でも心臓は同様の応答をし続ける可能

性を示しており、心臓の肥大化や線維化を通じて心不全などの疾病につながる原因になりうることを示唆している。一方で、人とマウスで心臓の解剖学的構造や、ニコチンに対する感受性の違いも指摘されていることにも注意が必要である。

4. 電子顕微鏡 (SEM) による病理組織解析

本研究では、SEM を用いて網羅的に肺組織を観察し、肺泡マクロファージの密度と形態解析をおこなった。その結果であるが、まず図7に肺泡像をしめす。さらに定量結果を図8左に示すように、コントロールと比較し IQOS ばく露では、肺泡マクロファージ細胞の数が増えていることが示された。さらに、観察された肺泡マクロファージの細胞内を観察すると、IQOS ばく露の肺内の肺泡マクロファージ細胞では、有意に異物除去を行なっている過程、すなわち消化している像が多数認められた。この過程像を持つ細胞を計測した結果を図8右に示すが、有意に IQOS ばく露群が多いことが示された。

IQOS のエアロゾル成分には紙巻きたばこに比べ、有害化学物質は一定程度低減しているため、どのような作用機序で肺泡マクロファージが、どのような物質を分解しているのかについては、今後詳細な検討を要すると考えている。

これらの結果から、IQOS ばく露群の肺泡マクロファージでは、なんらかの異物を処理していると考えられる。この異物を確かめるために、IT-800SHL に搭載した元素マッピング解析を行った。

図9にその結果の一例を示すが、空胞内の素性では、IQOS ばく露群でC (炭素) が多い傾向が示されている。ガラス板 (SiO_2) 上に組織を採取し、アルミニウム (Al) の台を使用し、 OsO_4 をコーティングしているため、それらの元素が多量に検出されているが、それらを除くと有意な違いはC (炭素) のようである。肺泡マクロファージがカーボンを含んだ炭化物、もしくは有機物を異物とみなし、処理を行なっている可能性が考えられる。こ

の異物処理が正常範囲内、すなわち生体内の処理能力内であれば、身体にとって不都合は生じないと考えられるが、この処理過程が能力以上となった場合には、泡沫化し、肺の組織に炎症など様々な影響をもたらす可能性が示唆される。

このような微小変異が個体差ではなく普遍的な変化であるか本格的な解析を行うことが今後必要であると考えられる。さらに、このようなマイクロの肺の構造変化と肺の炎症との関連を明らかにすることが可能であると考察される。

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、1日あたり 20 本のばく露を4週間継続した際に、血液中の IL-10 において有意な減少が見られた。現象が認められた。一方で、マウスの覚醒下 (非拘束条件) で、テレメトリーによる ECG を記録したところ、IQOS エアロゾルのパフの直後、数秒間にわたって期外収縮が観察された。この現象は1日 20 本のエアロゾルばく露を3週間以上にわたって行ったマウスにおいても観察され、エアロゾルに馴化しても影響が消失することはなかった。これらの影響は実験した範囲においてはばく露終了後にベースラインに戻る可逆的な変化であったが、このような変化が繰り返し起こることにより、心臓にストレスが生じ、疾病につながる可能性も否定できないため、今後の検討が必要である。

また、組織学的観察においては、IQOS ばく露によって、肺泡マクロファージが肺泡マクロファージ細胞の数が増えている所見がみられた。また、元素分析によると肺泡マクロファージがカーボンを含んだ炭化物ないしは有機物を異物とみなし処理を行っていることを示唆するデータが見られた。この異物処理が常態生理学的な範囲以上となった場合には、肺泡マクロファージは泡沫化し、肺の組織に炎症など様々な影響をもたらす

可能性が示唆される。

以上より、限定的な実験結果ではあるが動物に加熱式たばこのばく露を行った際の影響について、生化学的、生理学的、解剖学的観点からは、炎症に起因する影響が示唆された。今後はより長期的なばく露の影響について明らかにする必要がある。

E. 引用文献

(1) 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.

(2) 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.

(3) Bhat TA, Kalathil SG, Leigh N, Muthumalage T, Rahman I, Goniewicz ML, Thanavala YM. Acute Effects of Heated Tobacco Product (IQOS) Aerosol Inhalation on Lung Tissue Damage and Inflammatory Changes in the Lungs. *Nicotine Tob Res.* 2021 Jun 8;23(7):1160-1167.

(4) El-Mahdy MA, Mahgoup EM, Ewees MG, Eid MS, Abdelghany TM, Zweier JL. Long-term electronic cigarette exposure induces cardiovascular dysfunction similar to tobacco cigarettes: role of nicotine and

exposure duration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 May 1;320(5):H2112-H2129.

(5) Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Aug;26(6):515-23.

(6) Jensen K, Nizamutdinov D, Guerrier M, Afroze S, Dostal D, Glaser S. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *FASEB J.* 2012 Dec;26(12):4778-87. doi: 10.1096/fj.12-206458.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

進藤佐和子, 高橋知里, 西川史織, 二瓶まどか, 塚田航大, 中舘和彦, 稲葉洋平, 牛山明, 服部研之. 加熱式たばこエアロゾルのマウスへのばく露手法の検討. フォーラム 2023 衛生薬学・環境トキシコロジー ; 2023.9.12-13 ; 広島. 同講演要旨集 Page 181.

牛山明, 稲葉洋平. 加熱式たばこエアロゾルばく露時にマウスの ECG に生じる一過性の影響について. 第 94 回日本衛生学会学術総会; 2024.3.7-3.9; 鹿児島. 日本衛生学雑誌第 79 巻 (Suppl.) S267.

3. その他

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

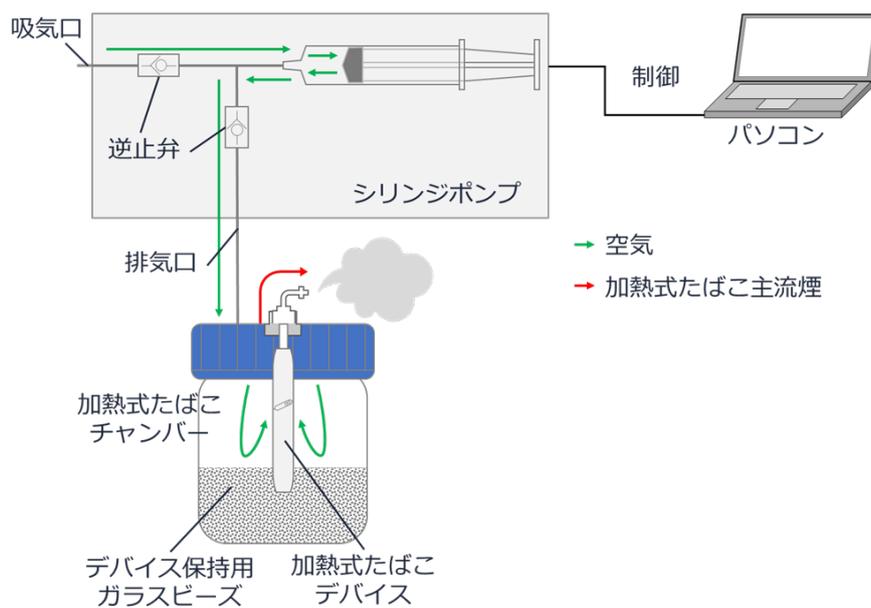


図1 加熱式たばこエアロゾルの動物用ばく露装置（概念図）

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。

(A)



(B)

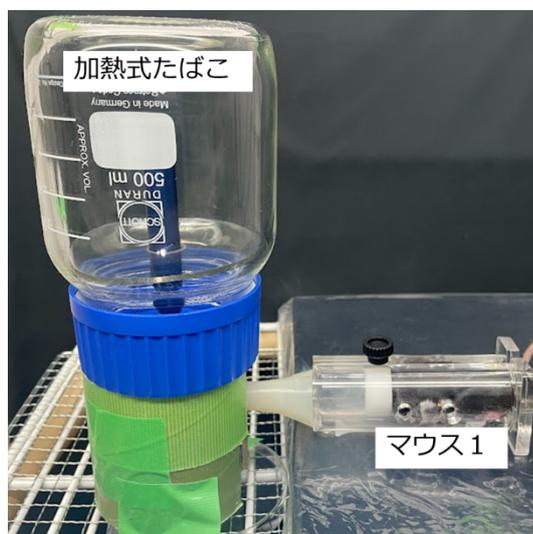


図2 加熱式たばこエアロゾルの動物用ばく露装置

(A) 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。1 ポートばく露の場合は、写真のようにマウスを配置してばく露を行う。(C) 4 ポートばく露の際にはエアロゾルの出口を4分岐した上で、保定器に入れたマウスを4匹配置する。(D) 4 ポートばく露の際のマウスの配置状況 (例として右側2匹のみを示す。左側も同様にマウスを配置する)。

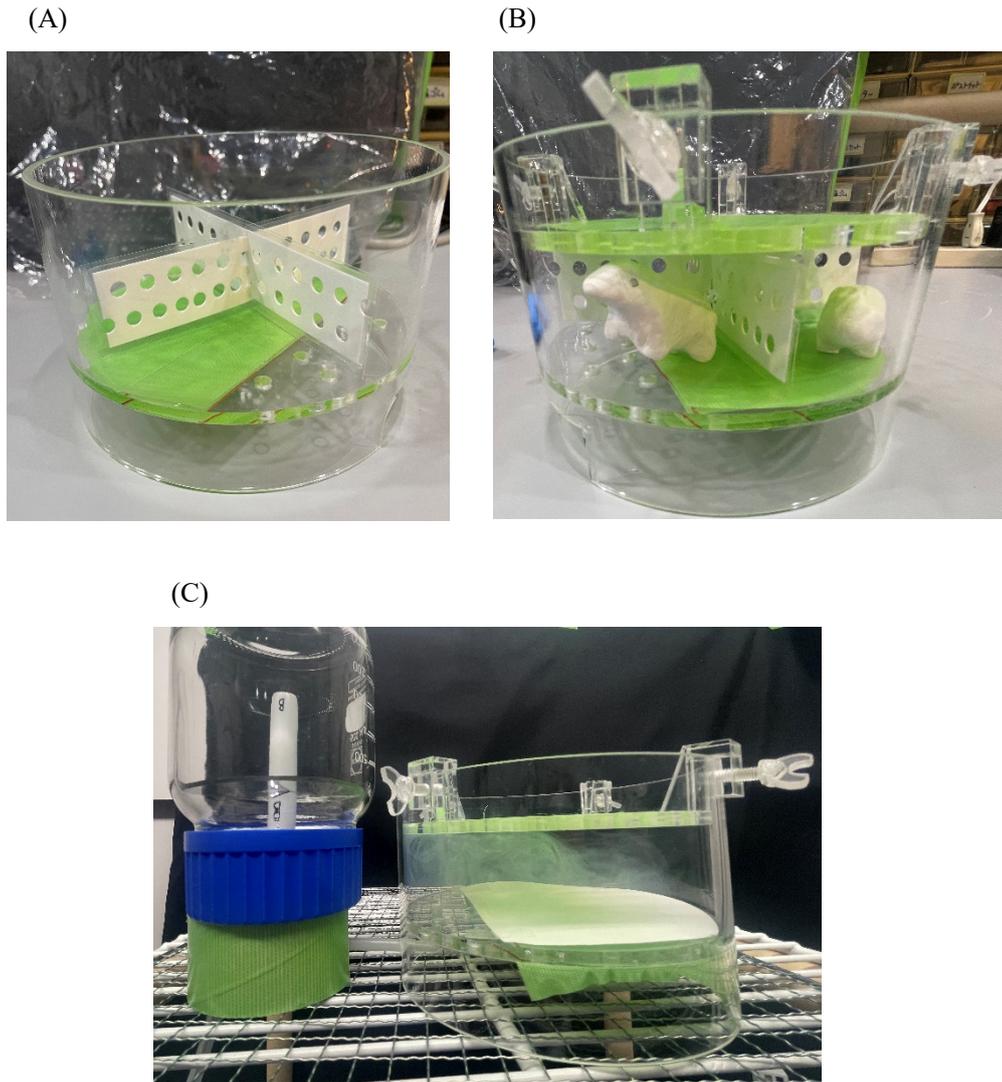


図3 動物用ばく露装置に接続する非拘束ホルダー

(A) ホルダー全体を示す。このホルダーは外径 150mm で、内部を通気性のよい仕切りで 4 等分ないし 5 等分に仕切りそれぞれの小部屋の行き来を阻害し、マウスのファイティングを防止した。(B)ホルダーにマウス模型を入れた状態。(C) ばく露装置からエアロゾルをホルダーに導入している様子。この写真では仕切りとマウスを入れていないが、実際のばく露では仕切りで区切りばく露を行う。

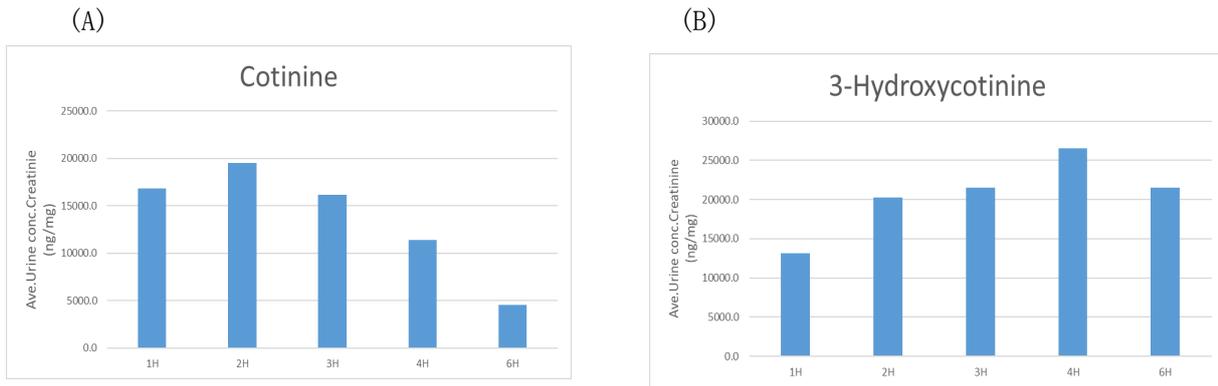


図4 10本分のエアロゾルばく露後に尿へ排泄されるニコチン代謝物濃度の時間変化
 (A) コチニン (Cotinine) の濃度の経時変化。(B) 3-ヒドロキシコチニン (3-Hydroxycotinine) の濃度変化。いずれも、尿中のクレアチニン量による補正後の数値を示す。ばく露に用いたマウスは5匹であるが、各タイムポイントで尿を排泄しなかった個体もいたため、各タイムポイントでのデータは2~5個である。

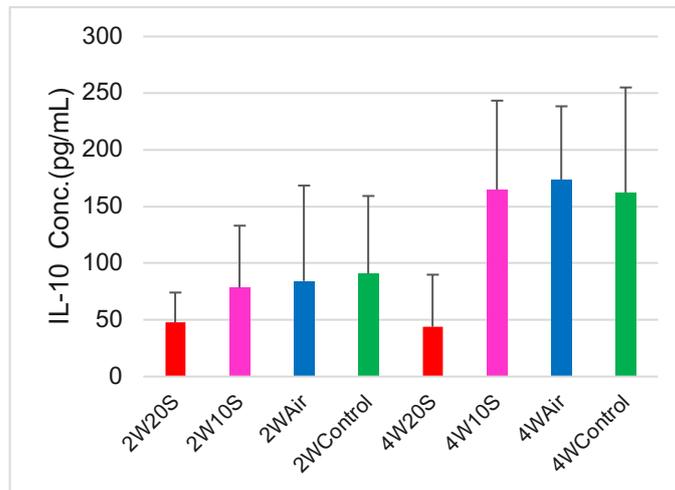
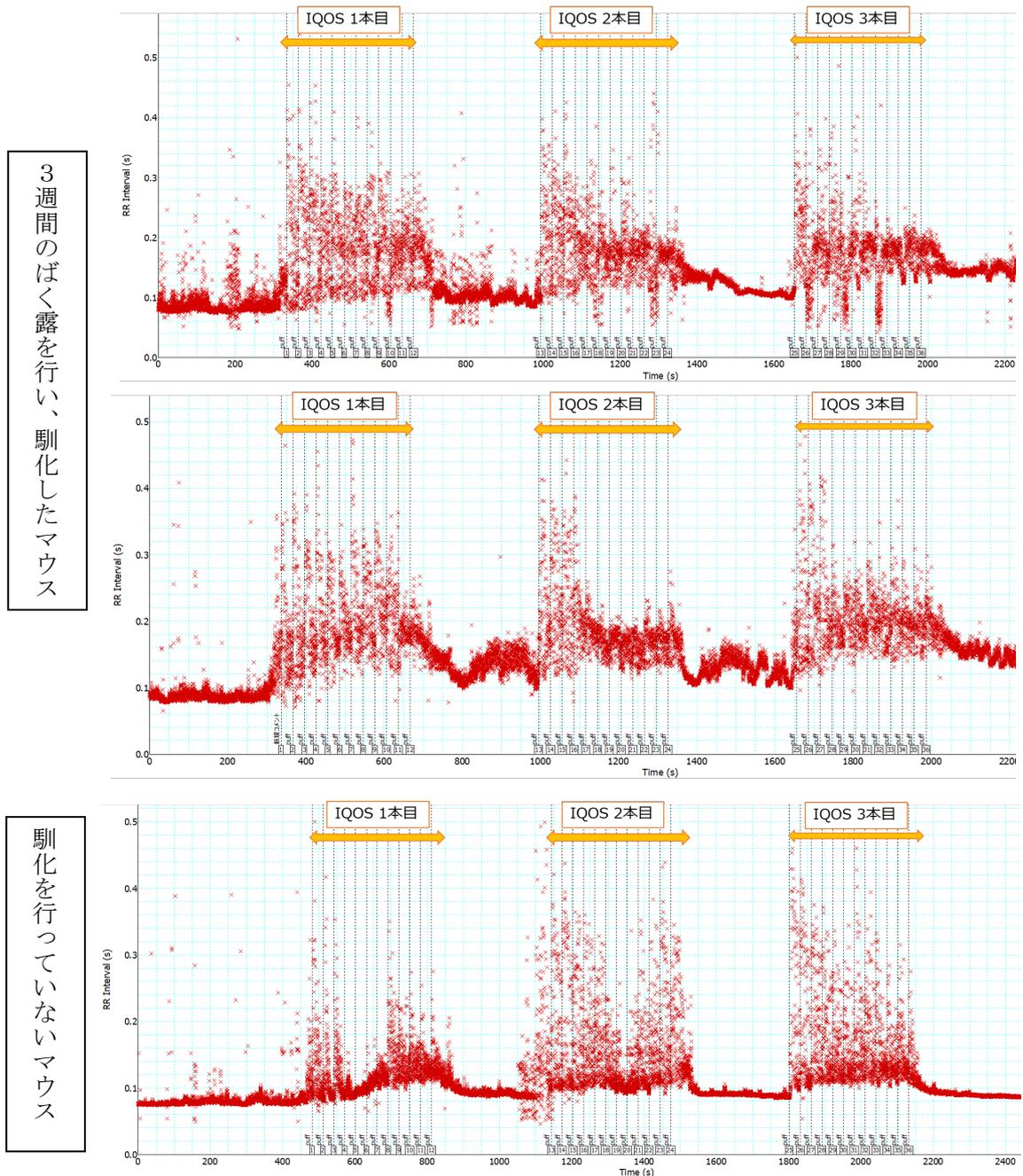


図5 血漿中の IL-10 濃度
 横軸の表記はそれぞれ、2W20S (20本/日を2週間)、2W10S (20本/日を2週間)、2WAir (空気ばく露を2週間)、4W20S (20本/日を4週間)、4W10S (10本/日を4週間)、4WAir (空気ばく露を4週間)、4WControl (ケージコントロール) を示す。データは Mean ± SD (N=5 each) で示す。



3週間のばく露を行い、馴化したマウス

馴化を行っていないマウス

図6 IQOSを連続で3本ばく露した際のRR間隔の変化

IQOSを一定のインターバルをおいて連続で3本ばく露した際に記録された心電図をもとに1拍ごとのRR間隔をプロットした。IQOSのばく露中はパフ毎に変動が見られたが、ばく露が終わるとベースラインに戻り、次のばく露が始まると、再度RR間隔の乱れが見られた。図中の黄色の矢印はIQOS1本分のばく露時間（6分間）を示す。上2つは馴化を行ったマウスの例（異なる2匹）、下は馴化を行っていないマウスの例を示す。

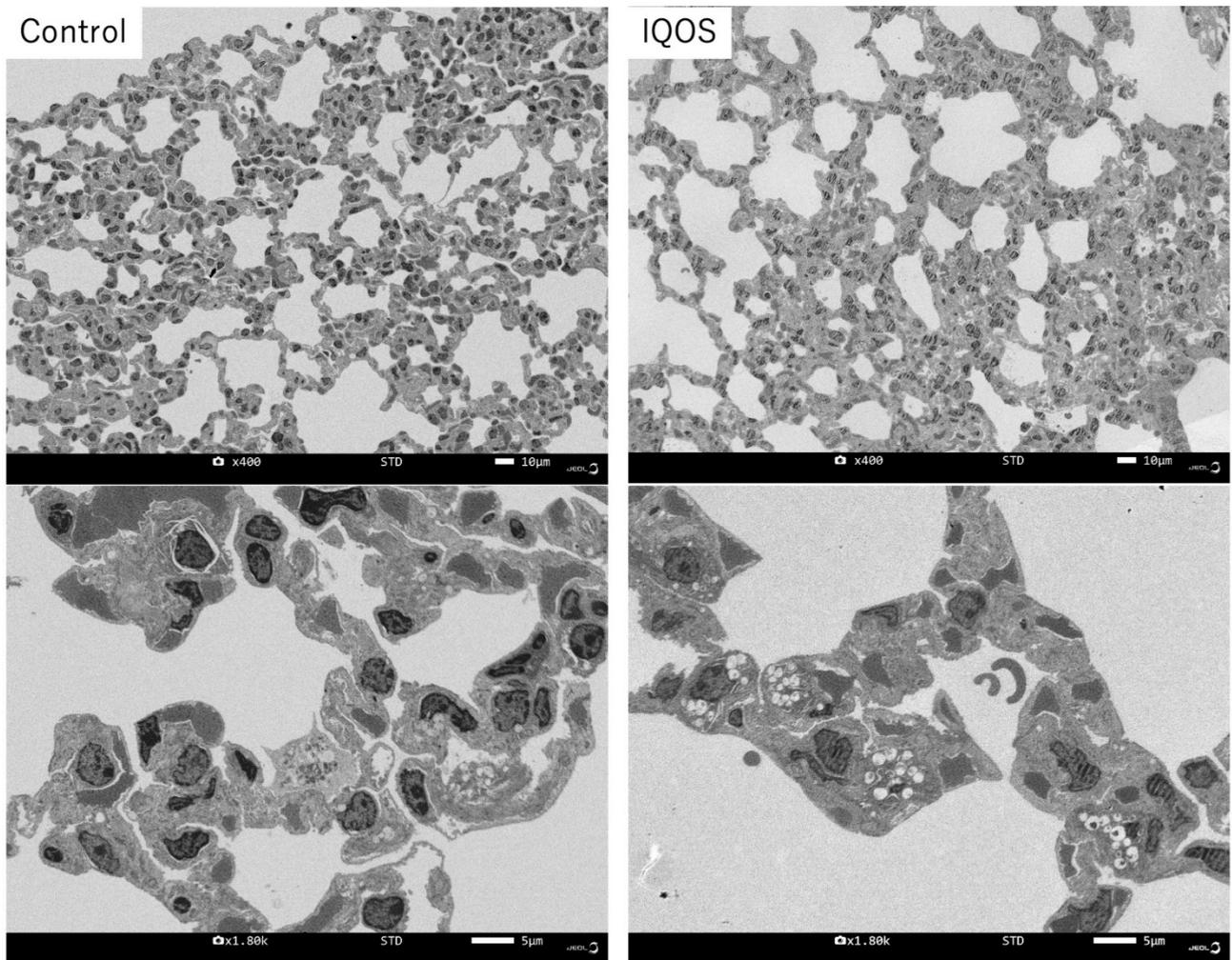


図7 加熱式エアロゾルばく露後の電子顕微鏡像

コントロールの肺では、肺胞上皮細胞においても異常構造は認められない。加熱式たばこエアロゾルをばく露したマウスの肺では、コントロールの肺同様に正常構造であるが、肺胞マクロファージの細胞が多く観察された。また肺胞マクロファージ内には空胞が多数認められた。

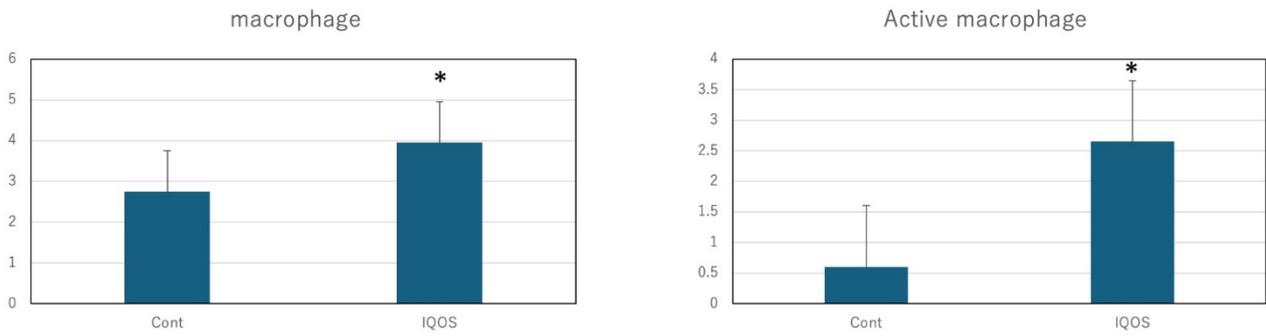
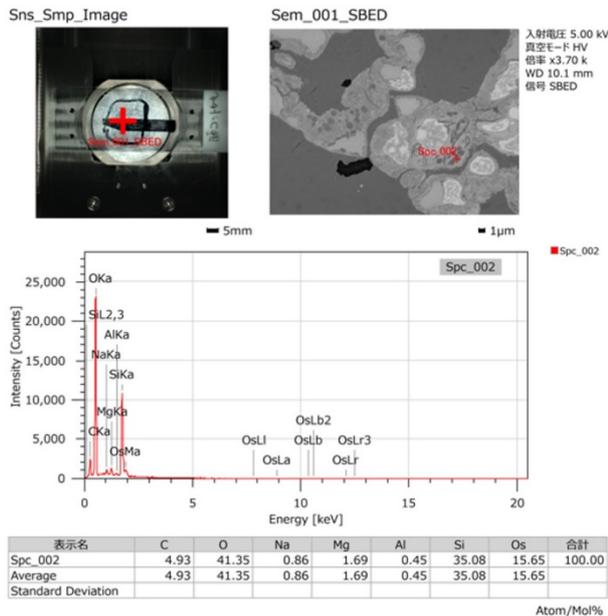


図8 電子顕微鏡の画像解析の結果

左はマクロファージの出現数を示し、コントロール肺と比較し、加熱式たばこエアロゾルをばく露したマウスの肺では肺胞マクロファージが増加していた。右は肺胞マクロファージ内に空胞が認められた細胞数を示す。コントロールマウスでは非常に少ない細胞数であるが、加熱式たばこエアロゾルをばく露したマウス肺では肺胞マクロファージ細胞内に多数の空胞が観察される細胞が増加していた。

Control



IQOS

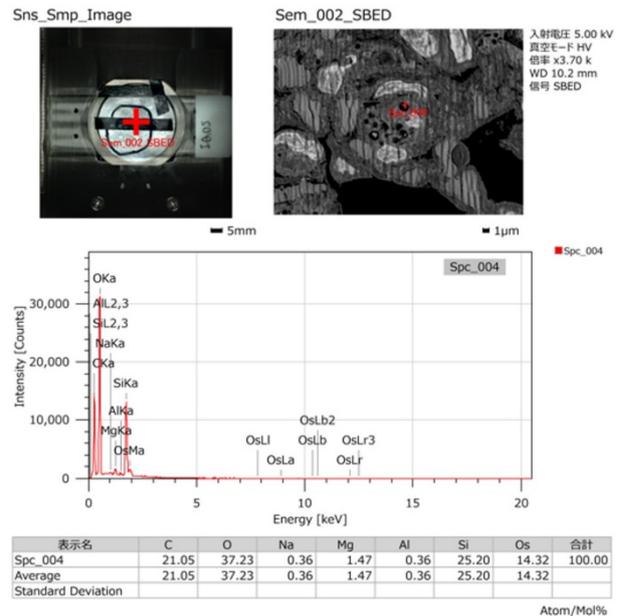


図9 肺胞マクロファージ内に観察された空胞内の元素分析結果

コントロールと比較し、IQOS ばく露マウス肺のマクロファージでは、炭素が有意に増加していることが明らかになった。炭素を含む構成物を処理しているものと示唆される。

令和5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試験より得られたマウスの諸臓器に対する分子病理学的解析

分担研究者 煙山 紀子 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 中江 大 帝京平成大学

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、4週間に亘って1日あたり20本または10本を午前と午後1時間ずつ非拘束条件で噴霧により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組織中遺伝子発現解析を行った。その結果、胸腺では重量および病理組織学的に Air 群・IQOS 曝露群間で明らかな差はなく、曝露条件の改善によるものと考えられた。その他組織学的な変化は明らかでなかったものの、肺・腎臓などの遺伝子発現解析では、IQOS 曝露群において一部の炎症関連遺伝子並びに酸化ストレス関連因子発現に変動が認められた。このことから、本実験系では、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

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

本研究では、4ポートシステムをさらに改良し、マウスを非拘束で5匹同時に曝露できるチャンバ

ーを開発した。このシステムを用いて、4ポートシステムで実施した倍量の加熱式タバコ主流煙エアロゾルの曝露を行った。雄性 **gpt delta** マウス（入荷時5週齢）に、4週間に亘って1日あたり20本を午前と午後で1時間ずつ非拘束の噴霧により曝露した（令和5年度1回目）。さらに、同条件に加えて1日あたり10本を曝露した群を設定し、再度実験を行った（令和5年度2回目）。

本曝露は、本研究の分担者である国立保健医療科学院・牛山らにより実施された。

2. 解析

当分担としては、解剖以後に採取された諸臓器を用いて病理組織学的解析、遺伝子発現解析を実施した。

C. 結果及び考察

1. 体重および臓器重量

1回目、2回目の実験ともに、曝露期間中における

る体重増加は、ケージ対照群に対して、Air 群と IQOS 曝露群では、体重増加の抑制が認められた (図 1)。一方で、Air 群と IQOS 群に有意な差は見られなかった。解剖時の臓器重量測定において、1 回目、2 回目の実験ともに、胸腺、脾臓、肝臓、腎臓及び心臓では、群間に明らかな差は見られなかったが、白色脂肪重量は、2 回目の実験において、Air 群と比較して IQOS20 曝露群で相対重量が低値であった (図 2)。

2. 病理学的解析

病理組織学的解析では、1 回目の実験において、Air 群と IQOS 曝露群共に、肝臓・心臓・腎臓・脾臓・胸腺において明らかな変化を認めなかった (図 3)。2 回目の実験は現在進行中である。

3. 遺伝子発現解析

遺伝子発現解析では、肺において、ケージ対照群及び Air 群と比較し、IQOS 曝露群で、一部の炎症関連遺伝子 (tumor necrosis factor- α : TNF α) の発現増加が見られた。腎臓において、ケージ対照群及び Air 群と比較し、IQOS 曝露群で、一部の酸化ストレス関連遺伝子発現 (heme oxygenase-1 : HO-1) の発現増加が見られた (図 4)。その他、肝臓、心臓、脾臓においては明らかな遺伝子発現変化は認められなかった。

4. 考察

非拘束下での曝露装置へと改良されたことで、ケージコントロール群に比して Air 群と IQOS 群において体重増加の抑制はみられたものの、胸腺重量への影響は消失し、拘束ストレスが緩和されたことが示唆された。Air 群に比して IQOS 群で肝臓・心臓・腎臓・脾臓・胸腺では明らかな組織学的変化はみられたかったが、肺・腎臓組織中の

遺伝子発現解析では、IQOS 曝露群において一部の炎症関連遺伝子並びに酸化ストレス関連因子発現に変動が認められた。このことから、本実験系では、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性もあるものと考えられた。また、白色脂肪重量への影響については、今後、病理組織学的解析ならびに遺伝子発現解析と組み合わせ、精査していく必要があるものと考えられた。

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たばこの毒性病理学的影響について解析した。本実験において、曝露装置の改善を図った結果、IQOS 曝露において免疫系組織の影響を見出すには至らなかったものの、組織中の遺伝子発現解析では一部の炎症および酸化ストレス関連遺伝子の上昇を認めた。よって、本分担研究における IQOS 曝露は、病態形成以前の段階において肺ならびに他組織の遺伝子発現に影響を与える可能性が示唆された。

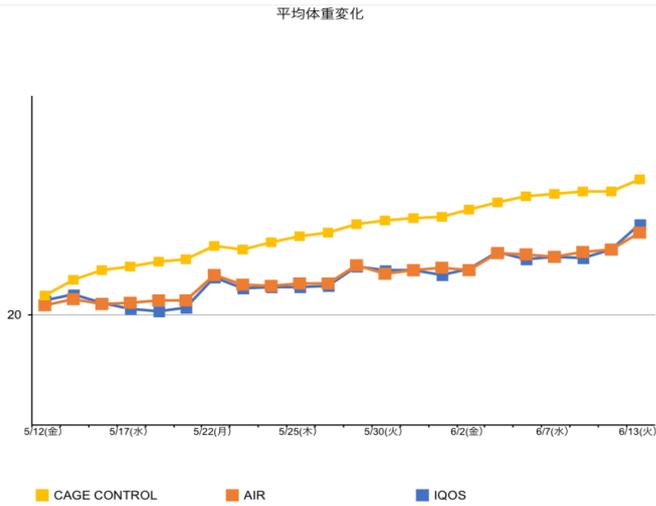
E. 研究発表

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：令和 5 年度 IQOS エアロゾル曝露期間中の体重推移
令和 5 年度 1 回目



令和 5 年度 2 回目

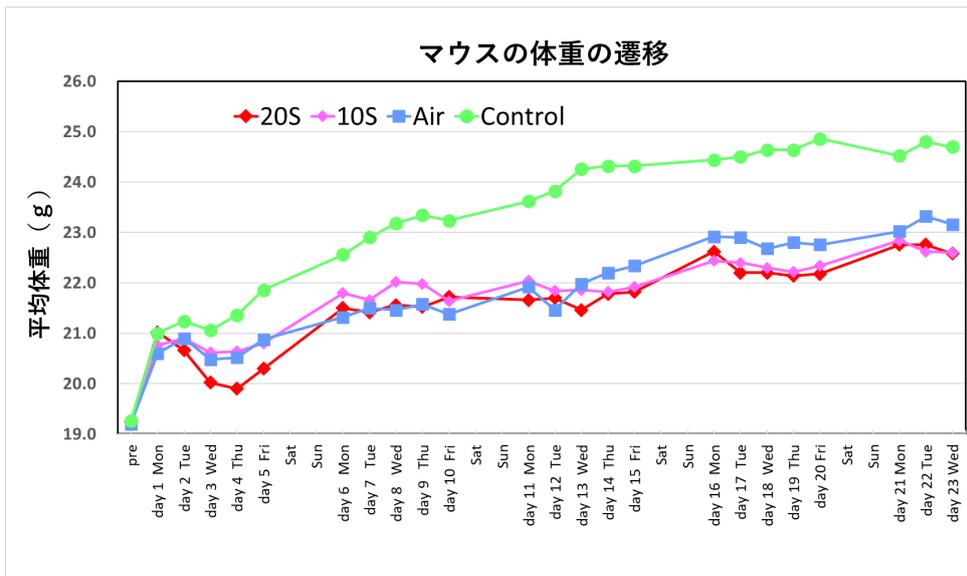
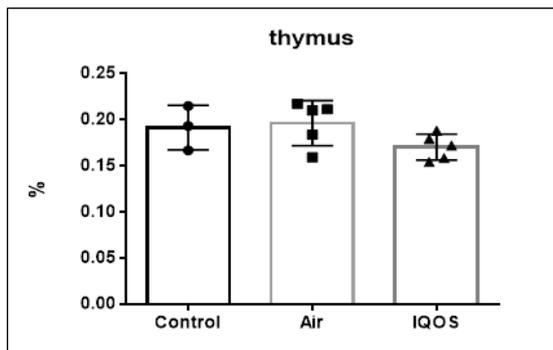
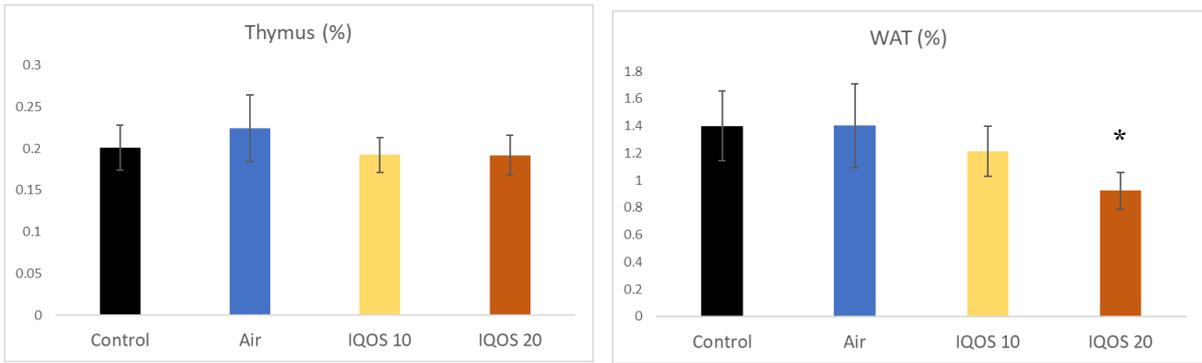


図 2：解剖時の胸腺及び脾臓重量
令和 5 年度 1 回目



令和 5 年度 2 回目



* = VS Air 群

図 3 : 病理組織学的解析 (胸腺 HE 染色)

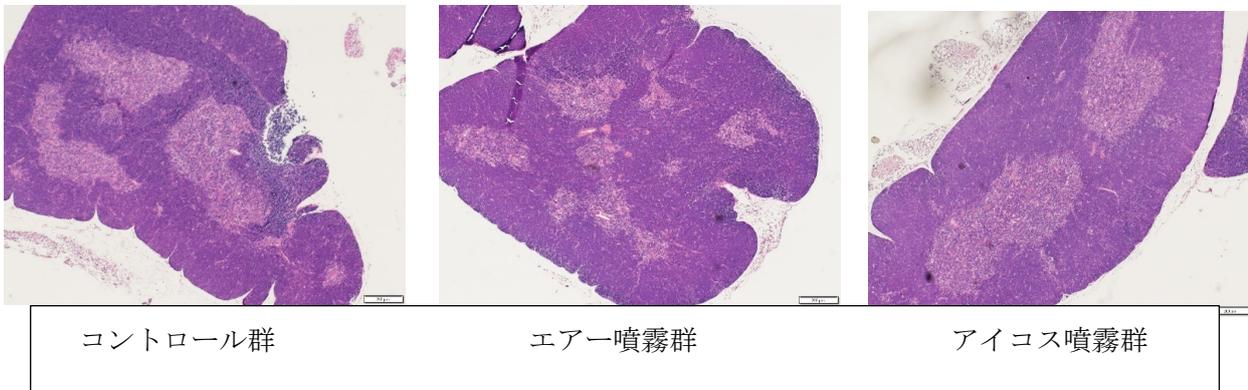
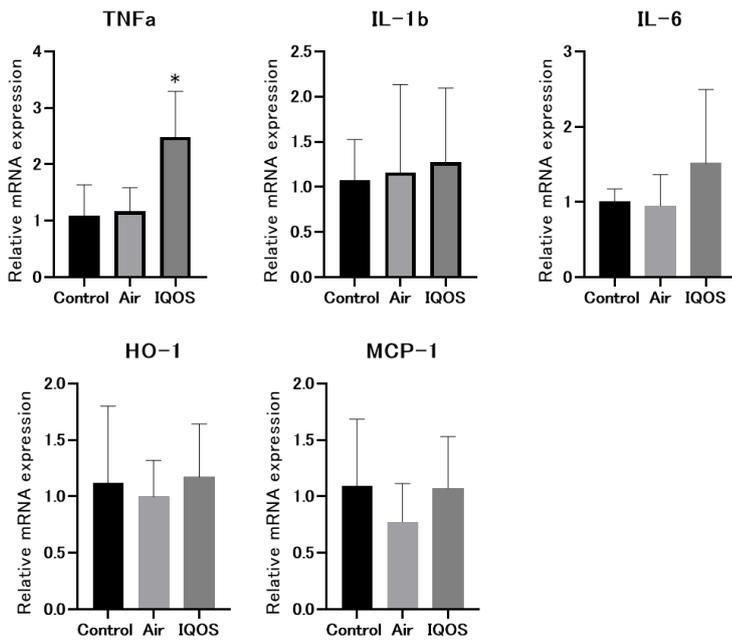
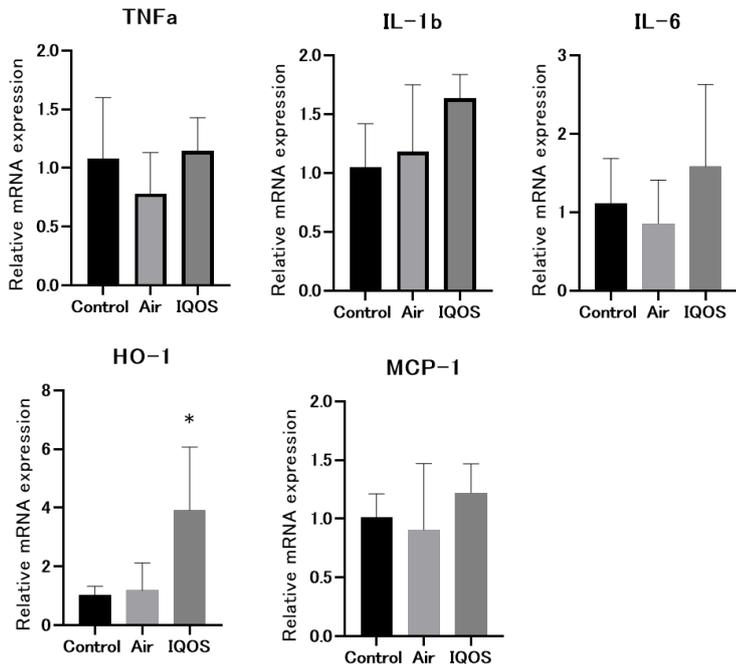


図 4 : 肺および腎臓遺伝子発現解析
肺



* = VS Air 群

腎臟



* = VS Air 群

令和5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 *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：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用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露（4週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。1度目の曝露実験は *iQOS* を1回5本で1日に1回、週5日曝露を4週間継続した（累計 *iQOS* 100本相当）。この時に使用した曝露方法は *gpt delta* マウスを夏目製作所から購入した筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4分岐で曝露を実施し、最終曝露から4日目にマウスを解剖し、肺における変異原性の解析を *gpt assay* により検出した。コントロール動物は *iQOS* 曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（*Air-control* 群）。その結果、*Air-control* 群、*iQOS* 群に検出された変異頻度は殆ど変わらないことがわかった。2度目の曝露実験では、*iQOS* の本数を前回より増やし、1回10本で1日に2回、週5日曝露を4週間継続した（累計 *iQOS* 400本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の5区画に分けて曝露した。コントロール動物は *iQOS* 曝露と同様にマウスを5区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（*Air-control* 群）。その結果、有意差はつかないものの、*iQOS* 曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

研究協力者：

小宮雅美 日本大学薬学部・環境衛生学

A. 研究目的

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。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、

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、分担研究者は令和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））

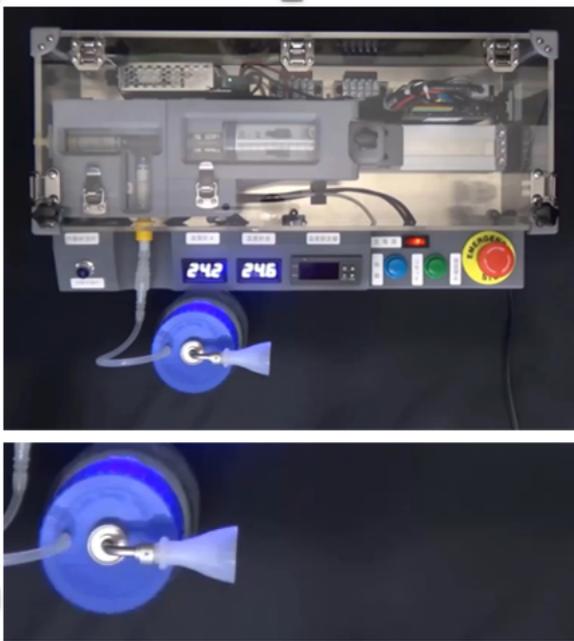
本研究では、これまでの研究成果を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、動物実験により曝露マーカー、毒性試験について調べ、加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての毒性評価およびその手法を検討する。

B. 研究方法

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（図1）を用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露（4週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパ

パッケージング法により評価した。

図1 曝露装置



【Experiment 1】

1度目の曝露実験はiQOSを1回5本で1日に1回、週5日曝露を4週間継続した（累計iQOS 100本相当）。この時に使用した曝露方法は *gpt* delta マウスを夏目製作所から購入した筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4分岐で曝露を実施した（図2）。

図2 使用した保定機



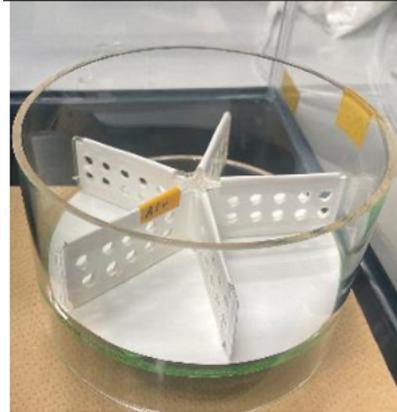
最終曝露から4日目にマウスを解剖し、摘出した肺よりgDNAを抽出し、常法に則って、*gpt* mutation assayを実施した。コントロール動物はiQOS曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（Air-control群）。

【Experiment 2】

2度目の曝露実験では、iQOSの本数を前回より増やし、1回10本で1日に2回、週5日曝露を4週間継続した（累計iQOS 400本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを

扇形の5区画に分けて曝露した（図3）。コントロール動物はiQOS曝露と同様にマウスを5区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（Air-control群）。

図3 大きな筒状のフォルダーを用いた無拘束曝露装置



（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

【Experiment 1】

iQOS及び空気を曝露した後に摘出した肺から抽出したgDNAを用い、*gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果、変異頻度はAir-control群では平均 5.25×10^{-6} 、iQOS群では平均 3.73×10^{-6} と両グループ間で殆ど変わらないことがわかった。

【Experiment 2】

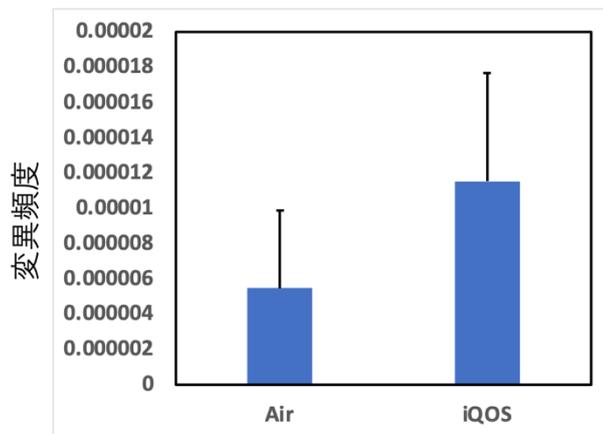
Experiment 1と同様に肺における変異頻度を *gpt* 遺伝子を指標に解析した。その結果を表1及び図4に示す。

表1 *gpt* 遺伝子を指標とした変異原性試験結果

Treatment	Mouse ID	Number of colonies		MF (x10 ⁻⁵)	Average MF (x10 ⁻⁵)
		Mutant	Total		
Air control	2	3	285,000	1.05	-
	3	2	447,000	0.45	-
	4	1	147,000	0.68	-
	5	0	727,500	0.00	-
	Total	6	1,606,500	-	0.54 ± 0.44
iQOS	1	4	228,000	1.75	-
	2	3	220,500	1.36	-
	3	3	189,000	1.58	-
	4	4	516,000	0.78	-
	5	1	358,500	0.28	-
	Total	15	2,452,500	-	1.15 ± 0.61

*Air control-1は titer が取れず途中で解析を断念

図4 *gpt* 遺伝子を指標とした変異原性試験結果



その結果、iQOS 曝露群の平均変異頻度は Air control 群の約 2 倍となり、有意差はつかないものの、iQOS 曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

gpt 遺伝子に変異を持つクローンのダイレクトPCRによる変異スペクトル解析を実施した結果を表2及び図5に示す。

表2-1 変異スペクトル解析(数)

#	Aircontrol	iQOS(400)	control*
GC>AT	1	4	7
AT>GC	0	1	2
GC>TA	2	2	8
GC>CG	0	0	0
AT>TA	0	1	0
AT>CG	1	1	2
Insertion	0	2	1
Deletion	0	1	4
others	0	1	0
Total	4	13	24

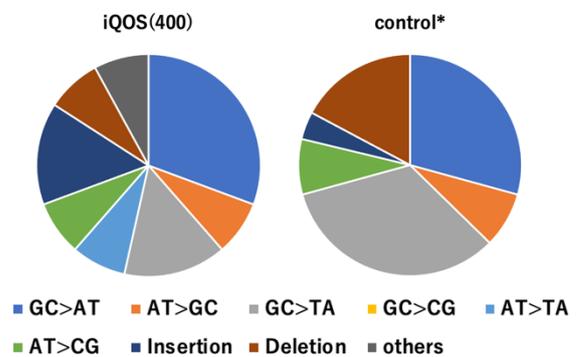
表2-2 変異

スペクトル解析(%)

%	Aircontrol	iQOS(400)	control*
GC>AT	25	31	29
AT>GC	0	8	8
GC>TA	50	15	33
GC>CG	0	0	0
AT>TA	0	8	0
AT>CG	25	8	8
Insertion	0	15	4
Deletion	0	8	17
others	0	8	0
Total	100	100	100

*control は historical data (Totsuka Y. et al., Particle and Fibre Toxicology, 2009, 6:23)

図5 変異スペクトル解析の比較



本研究での Air control の解析数が少ないので、historical data (Totsuka Y. et al., Particle and Fibre Toxicology, 2009, 6:23)と比較して図5に示した。iQOS 曝露群で得られたクローン数も少なく、はっきりとしたことは言えないが、コントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。

現在、同組織由来 DNA を用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施している。この結果と合わせて、iQOS 特異的な変異スペクトルの同定を実施する予定である。

D. 考察

iQOS の吸入曝露による肺の遺伝毒性について検討した。Experiment 1 では iQOS 及び Air control 群で変異頻度に差は見られなかったが、Experiment 2 では有意差はつかないものの iQOS 曝露群で Air control 群の約 2 倍の変異頻度が観察されることがわかった。また、その変異スペクトル解析結果も control 群(historical data)とは異なるパターンを示しており、iQOS 曝露により遺伝毒性に何らかの影響を及ぼしていることが推測された。Experiment 1 と 2 では、使用している iQOS の総量が異なり、Experiment 2 の方が 4 倍多くなって

いることから、Experiment 1 では観察されなかった変異頻度の上昇が観察できたのではないかと考える。

変異スペクトルの解析から、iQOS 曝露群ではコントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。紙巻タバコでは PAH などの影響により G:C → T:A が顕著に増加することが知られているが、本研究結果においては、G:C → T:A 変異はコントロールとほぼ同程度であったことから、iQOS 特有の変異原物質が存在することが示唆される。現在、同組織由来 DNA を用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施している。この結果と合わせて、iQOS に特異的な変異原誘発メカニズムの解明やリスク評価のバイオマーカーなどの同定について検討する予定である。

E. 結論

研究代表者（稲葉）らが開発した加熱式タバコ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用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露（4週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。Experiment 1 では iQOS を 1 回 5 本で 1 日に 1 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 100 本相当）。この時の曝露方法は *gpt delta* マウスを筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4 分岐で曝露を実施した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（Air-control 群）。その結果、Air-control 群、iQOS 群に検出された変異頻度は殆ど変わらなかった。Experiment 2 では、iQOS の本数を前回より増やし、1 回 10 本で 1 日に 2 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 400 本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の 5 区画に分けて曝露した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを 5 区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露とした（Air-control 群）。その結果、有意差はつかないものの、iQOS 曝露群で変異頻度がコントロールの約 2 倍に増加する傾向が観察された。さらに、変異スペクトルの解析から、iQOS 曝露群ではコントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。紙巻タバコでは PAH などの影響により G:C → T:A が顕著に増加することが知られているが、本研究結果においては、G:C → T:A 変異はコントロールとほぼ同程度であったことから、iQOS 特有の変異原物質が存在することが示唆される。現在、同組織由来 DNA を用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施している。この結果と合わせて、iQOS に特異的な変

異原誘発メカニズムの解明やリスク評価のバイオマーカーなどの同定について検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Kakehashi A, **Totsuka Y**, Wanibuchi H. Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis. *Biomolecules*. 14:36, 2024.

2. 学会発表

1. **戸塚ゆ加里** 生体を模倣した *in vitro* 遺伝毒性評価法 日本薬学会144年会（2024年3月、横浜）
2. **戸塚ゆ加里**. ナノマテリアルの遺伝毒性評価とそのメカニズムの解析、日本酸化ストレス学会（2023年12月、川崎）
3. **Totsuka Y**. Elucidation of driver adducts of cancer development using comprehensive analysis of DNA adducts, The 51st International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund (2023年11月、東京)
4. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ヶ守里加子、稲葉洋平、**戸塚ゆ加里**. 加熱式タバコの遺伝毒性評価、第52回環境変異原学会（2023年11月、福岡）
5. 石ヶ守里加子、澤田琉那、前嶋愛美、小宮雅美、大野彰子、**戸塚ゆ加里**. アドバンストナノマテリアルの *in vitro* 遺伝毒性評価、第52回環境変異原学会（2023年11月、福岡）
6. Kohei Watanabe, Yasuyo Shimoda, Masami Sakano, **Yukari Totsuka**, Koichi Kato, メチルアミン・ジクロロミン由来の大腸炎関連発がんメカニズムの解明、第52回環境変異原学会（2023年11月、福岡）
7. 白鳥修平、小宮雅美、魏民、鈴木周五、鰐淵英機、Jiri Zavadil、渡部浩平、**戸塚ゆ加里**. 職業性胆管がん原因物質であるハロゲン系炭化水素のドライバーアダクト探索、第52回環境変異原学会（2023年11月、福岡）
8. 本橋実奈、別役雄毅、高村岳樹、小宮雅美、佐々彰、**戸塚ゆ加里**. アルコール発がんにおけるドライバーアダクトの探索と変異誘発メカニズムの解明、第52回環境変異原学会（2023年11月、福岡）
9. **Yukari Totsuka**, Masami Komiya, Tomonari Matsuda, Mamoru Kato. Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers, 第 82 回日本癌学会学術総会（2023 年 9 月、横浜）
10. **Totsuka Y**. Prospects for DNA adductomics analysis, 54th EMGS (2023年9月、シカゴ・米国)
11. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ヶ守里加子、稲葉洋平、**戸塚ゆ加里**. 加熱式タバコの遺伝

毒性評価、がん予防学術大会2023（2023年9月、
金沢）

12.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
稲葉洋平	タバコ製品について知る	日本禁煙学会	はじめよう!薬剤師のための禁煙支援ガイド	南山堂	日本	2023	28-41
WHO	Standard operating procedure for determination of nicotine, glycerol and propylene glycol content in the tobacco of heated tobacco products	Tobacco Laboratory Network	WHO TobLabNet Official Method SOP15	World Health Organization		2023	1-17

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
Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Kakehashi A, Totsuka Y, Wanibuchi H.	Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis	Biomolecules	14	36	2024

令和6年3月29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5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究

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 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6年3月29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5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究

3. 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。

「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(参考)

令和6年5月14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 帝京平成大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 寛子

次の職員の令和5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) 薬学部・教授
(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6年3月29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5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究

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6年 4月 12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）5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) 麻布大学 獣医学部 公衆衛生学第一研究室 講師
(氏名・フリガナ) 杉田和俊 スギタカズトシ

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6年4月9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5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
(21FA2001)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 応用生物科学部食品安全健康学科・准教授
(氏名・フリガナ) 煙山 紀子 (ケムリヤマ ノリコ)

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 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 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5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 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)
- 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) 薬学部・教授
(氏名・フリガナ) 中館 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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院環境学研究科長

氏 名 横山 智

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院環境学研究科・准教授

(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。

○名古屋大学における人を対象とする生命科学・医学系研究に関する規程

(平成 27 年 9 月 15 日規程第 60 号)

改正 平成 29 年 4 月 26 日規程第 7 号 令和 2 年 8 月 31 日名大規程第 94 号

令和 3 年 6 月 30 日名大規程第 20 号 令和 3 年 10 月 11 日名大規程第 30 号

令和 4 年 4 月 1 日名大規程第 4 号

(目的)

第 1 条 名古屋大学（以下「本学」という。）において実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に関しては、東海国立大学機構における人を対象とする生命科学・医学系研究に関する規程（令和 3 年度機構規程第 13 号）に定めるもののほか、この規程の定めるところによる。

(定義)

第 2 条 この規程における用語の定義は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号。以下「指針」という。）に定めるもののほか、次の各号に定めるところによる。

一 部局 名古屋大学教育研究組織規程（平成 16 年度規程第 1 号）で定める組織のうち、人を対象とする生命科学・医学系研究を実施する組織をいう。

二 部局長 前号に定める部局の長をいう。

(部局長への委任)

第 3 条 総長は、指針第 5 の 2 の (7) の規定に基づき、次に掲げる研究機関の長としての権限又は事務を部局長に委任する。ただし、指針第 5 の 2 の (7) を除く。

一 指針第 5 に掲げる研究機関の長の責務等に係る事項

二 指針第 6 に掲げる研究計画書に関する手続に係る事項

三 指針第 11 に掲げる研究に係る適切な対応と報告に係る事項

四 指針第 13 に掲げる研究に係る試料及び情報等の保管に係る事項

五 指針第 14 に掲げるモニタリング及び監査に係る事項

六 指針第 15 に掲げる重篤な有害事象への対応に係る事項

七 指針第 18 に掲げる個人情報の保護等に係る事項。この場合において、部局長は、当該部局の保護管理者と連携して、当該事項に関する権限又は事務を行うものとする。

(総長の責務)

第 4 条 総長は、機構長からの委任を受けて、本学における人を対象とする生命科学・医学系研究について総括し、次に掲げる業務を行うものとする。

一 この規程の改廃その他重要事項について、必要な措置を講じること。

二 前条により委任した事項の実施状況について、年 1 回程度点検を行うこと。

三 必要に応じて部局長及び研究責任者に対し留意事項、改善事項等の指示を与えること。

(部局長の責務)

第5条 部局長は、当該部局において実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に関し、指針に従って総括的な監督、研究実施のための体制及び規則（試料・情報の取扱いに関する事項を含む。）等の整備、研究の許可、文部科学大臣及び厚生労働大臣（以下「大臣」という。）への報告等を行うものとする。

2 部局長は、指針に定める大臣への報告を行うとき、その他必要と認めるときは、その内容等について総長に報告するものとする。

(倫理審査委員会の設置)

第6条 部局に、指針第8章に定める倫理審査委員会を設置するものとする。ただし、複数の部局が必要と認めるときは、当該部局が合同で倫理審査委員会を設置することができる。

2 倫理審査委員会に関し必要な事項は、部局において定める。

(倫理審査委員会への付議)

第7条 研究責任者（多機関共同研究にあつては研究代表者をいう。以下同じ。）は、第3条第2号に基づいて指針第6の2に定める倫理審査委員会への付議を行う際、他機関及び他の部局と共同して実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に係る研究計画書については、原則として、研究責任者の所属する部局の倫理審査委員会に一括した審査を求めなければならない。

2 研究責任者は、前条第1項の規定にかかわらず、所属する部局に適切な倫理審査委員会が設置されていない場合は、指針第6の2の(1)に定める審査を他の部局の倫理審査委員会又はその他の指針に定める倫理審査委員会に依頼することができる。

(保有個人情報の開示等に係る請求の取扱い)

第8条 総長は、人を対象とする生命科学・医学系研究の実施に伴って取得され、本学が保有している個人情報に対し、その開示、訂正、利用停止等に係る請求があつた場合は、指針及び東海国立大学機構における保有個人情報の開示等に関する取扱規程（令和2年度機構規程第14号）に基づき取り扱うものとする。

(雑則)

第9条 この規程に定めるもののほか、この規程の実施に際し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成27年9月15日から施行し、平成27年4月1日から適用する。

附 則(平成29年4月26日規程第7号)

この規程は、平成29年5月30日から施行する。

附 則(令和2年8月31日名大規程第94号)

この規程は、令和2年9月1日から施行する。

附 則(令和3年6月30日名大規程第20号)

この規程は、令和3年6月30日から施行する。

附 則(令和3年10月11日名大規程第30号)

この規程は、令和3年10月11日から施行する。

附 則(令和4年4月1日名大規程第4号)

この規程は、令和4年4月1日から施行する。

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 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
- 研究課題名 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究
- 研究者名 (所属部署・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6年4月1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 鈴木 康裕

次の職員の令和5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) 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) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

R6 年 5 月 8 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 日本大学薬学部

所属研究機関長 職 名 学部長

氏 名 榎葉 繁紀

次の職員の(令和)5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) 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		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"/>	日本大学薬学部動物実験委員会	<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。