

厚生労働科学研究費補助金

曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の
健康影響を評価するための研究

(23FA1002)

令和6年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲葉 洋平

令和7（2025）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究
稲葉洋平

II. 分担研究報告

1. LC/MS/MS を使用した DNA/RNA 損傷体一斉分析法の開発と現在のリクルート状況
稲葉洋平, 大澤絵里, 溝上哲也, 瀬瀬朋弥, 牛山明
2. DNA 損傷分析
戸塚ゆ加里
3. 喫煙者への調査体制の確立について
松尾洋孝, 中山昌喜

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

令和6年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を
評価するための研究

研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

目的・背景；加熱式たばこの普及に伴い、従来の紙巻たばことは異なる健康影響評価法の確立が急務となっている。本研究は、日本人喫煙者・受動喫煙者を対象とし、曝露・炎症・影響・臨床の4項目による包括的健康影響評価法を開発し、その実態を明らかにすることを目的とした。先行研究から抽出された課題として、非侵襲的生体試料によるバイオマーカー分析手法の開発、加熱式たばこ喫煙者の多面的評価指標の確立、製品間の曝露量比較、環境要因を考慮した受動喫煙評価の必要性が挙げられた。

方法；喫煙者を「紙巻たばこ喫煙者」「併用者」「加熱式たばこ喫煙者」の3群と非喫煙者の計4群に分類し、喫煙歴、生活習慣、ニコチン依存度等を調査票で評価するとともに、生体試料（尿、口腔内細胞）の分析を行った。LC/MS/MSによるDNA/RNA損傷体一斉分析法を開発し、ACQUITY Premier T3カラムを用いて10成分の同時定量を実現した。遺伝毒性評価には口腔内細胞を用いた小核試験を採用した。受動喫煙者については3歳児健康診査を活用し、地域特性が異なる3自治体でWebアンケート調査のために倫理審査を行った。

結果及び考察；LC/MS/MS分析法において、従来のHILICカラムに代わりACQUITY Premier T3カラムを採用することで、分子構造が類似する1-メチルアデニンと3-メチルアデニン、8-OHdGと8-OHGuoの良好な分離を実現し、10成分すべての同時分析が可能となった。口腔内細胞を用いた小核試験では、細胞数 5×10^5 個以上を用いることで迅速な計数が可能となり、異数性誘発物質と染色体構造異常誘発物質の両方を検出できる簡便な評価システムを構築した。大規模調査体制として、人口規模と地域特性が異なる3自治体での受動喫煙調査体制を確立し、さらに職域健康診断受検者を対象とした約2,000検体の収集体制を整備した。これらの成果により、非侵襲的健康影響評価における研究参加者のリクルート体制を構築した。

結論；本研究は加熱式たばこの普及という新たな社会情勢に対応した科学的評価手法の開発において、技術的革新と実用性を両立した重要な成果を達成した。確立されたDNA/RNA損傷体同時定量法と簡便な遺伝毒性評価システムは、喫煙による健康影響の早期検出と疾患予測への応用が期待される。構築された大規模調査体制は、今後の喫煙関連健康影響研究の標準的手法となる可能性を有している。本研究成果は予防医学および公衆衛生政策の科学的根拠として重要な役割を果たし、個人の健康管理から地域保健政策まで幅広い領域での活用により、日本人の健康増進と疾病予防に大きく貢献することが期待される。

研究分担者	所属施設名
牛山 明	国立保健医療科学院
大澤 絵里	国立保健医療科学院
纈纈 朋弥	岐阜大学
戸塚 ゆ加里	星薬科大学
松尾 洋孝	防衛医科大学校
中山 昌喜	防衛医科大学校
溝上 哲也	国立国際医療研究センター

研究協力者	所属施設名
中島 宏	防衛医科大学校
上山 純	名古屋大学
秋本 紗希	東京薬科大学

A. 研究背景と目的

本研究の目的は、これまでの加熱式たばこの成分分析結果と紙巻たばこと加熱式たばこ喫煙者のバイオマーカーの先行研究を発展させ、日本人喫煙者・受動喫煙者を主たる4項目(曝露・炎症・影響・臨床)で評価し、喫煙者・受動喫煙者の健康影響評価法を開発するとともにその実態を明らかにすることである。

これらの先行研究における加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者のバイオマーカー分析結果から、いくつかの課題が抽出された。

1. 疾患が認められていない喫煙者・受動喫煙者からの分析法開発・調査研究になるため、可能な限り侵襲のない生体試料をもとにバイオマーカー分析を行う必要がある。そのため尿に加えて他の非侵襲的に回収可能な生体サンプルから有効なバイオマーカー分析手法の開発を探索する。
2. 1.の成果をもとに加熱式たばこ喫煙者の曝露以外の炎症、臨床、影響(酸化ストレス、DNA付加体など)に関する評価に有効なバイオマーカーの抽出を行う必要がある。

3. 喫煙者について、加熱式たばこ製品の違いによる曝露量の違いがみられるのか比較検討する。
4. 加熱式たばこの受動喫煙の評価は、バイオマーカー分析に加えていくつかの環境要因「地域性(車の使用率が高い、たばこ農家が多い地域)」、「住環境(戸建、集合住宅)」、「加熱式たばこに関する認識の違い」について質問票を組み合わせる評価を行う必要がある。
5. 受動喫煙による炎症、および影響マーカーについて、尿試料から探索する。

そこで本研究では、喫煙者は「紙巻たばこ喫煙者」、「併用者」、「加熱式たばこ喫煙者」の3群に非喫煙者を加えた計4群に対し、これまでの喫煙歴、喫煙行動、生活習慣、加熱式たばこへの意識、ニコチン依存度を調査票で調べるとともに、生体試料(尿など)に含まれる曝露・炎症・影響マーカーを分析する。また一部の対象者は健康診断の結果と連結させる。統計解析は、たばこ製品ごとの比較(紙巻と加熱式など)だけではなく、曝露マーカーの分析値を基軸とした分類による解析を行う。

受動喫煙者は、3歳児健診の場を活用し、喫煙者家族と非喫煙者家族の2つのグループから、喫煙者に上記喫煙者と同様の調査票に加えて、家庭内での喫煙場所などを尋ねる。生体試料(尿)に含まれる曝露・炎症・影響・臨床マーカーを分析し、非喫煙家族の分析値との比較を行うことを目的とした。

評価の進め方

喫煙者;曝露マーカー毎に、喫煙者間では、紙巻、加熱式の曝露状況を比較するとともに、各主流煙分析の結果との相関を評価する。次に、曝露量の差と炎症マーカーレベルの相関を評価する。そして、影響・臨床マーカーのレベルと曝露マーカー、炎症マーカーのレベルとの相関を評価する。まだ、

加熱式たばこのみの喫煙と各影響マーカーとの相関についても非喫煙者のデータと比較する。受動喫煙者；受動喫煙者においては、曝露マーカーと家庭内喫煙者が使用するたばこ製品ごとにそれらの相関を評価する。喫煙者の喫煙場所、加熱式たばこ製品に対する意識との関連性を比較する一方、受動喫煙者の炎症マーカー、影響マーカーと曝露マーカーと同居喫煙者の各マーカーとの相関を評価する。

B. 今年度の研究成果

1. LC/MS/MS を使用した DNA/RNA 損傷体一斉分析法の開発

たばこ煙には 5,300 種類以上の有害化学物質が含まれ、IARC 発がん性リスクグループ 1 に分類される 1,3-ブタジエン、NNK、ベンゾ[a]ピレンなどの発がん性物質や、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどの揮発性有機化合物が確認されている。これらの複合曝露により、がん、動脈硬化、呼吸器疾患などのリスクが増大する。

喫煙による健康影響は酸化・メチル化による遺伝情報分子の損傷が関与し、従来は DNA 損傷マーカーが評価指標とされてきたが、近年 RNA も同様に損傷を受けることが明らかとなった。本研究では、DNA/RNA 損傷体・修飾体を高感度 LC/MS/MS 法で定量し、喫煙曝露および喫煙関連疾患との関連性を検討することで、非侵襲的健康影響評価および疾患予測・重症度評価への応用を目的とした。

尿中 DNA/RNA 損傷体 10 成分を分析対象とし、固相抽出には ODS-AQ-HG カラムを使用した。分析には高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS；Qtrap5500）を用い、ACQUITY Premier T3 カラム（1.8 μ m, 2.1 \times 150 mm）を採用した。

従来多用されていた HILIC カラムに代わり、ACQUITY Premier T3 カラムを採用することで、分子構造が類似する 1-Mad と 3-Mad、8-OHdG と 8-OHGuo の良好な分離を実現した。DNA/RNA 損傷体ピーク付近の妨害成分との識別も明確になり、10 成分すべての同時分析が可能となった。検量線作成では低濃度領域での高精度分析が可能となり、実際の尿試料含有量に対応した適切な定量範囲を確立した。

現在、職域でのサンプル収集が順調に進行し、2025 年度分を含めると約 2,000 検体に達する見込みである。

最終年度には確立した分析法を用いて大規模一斉分析を実施し、日本人喫煙者における異なるたばこ製品間の比較、受動喫煙者の曝露状況調査を行う。DNA/RNA 損傷体および 8-isoprostane を影響マーカーとして健康診断結果との関連性解析を実施する。本研究により開発された分析法は、喫煙による健康影響の早期検出と疾患予測への応用が期待され、非侵襲的な健康管理手法の実用化に貢献する。

2. DNA 損傷分析

加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体試料（口腔内細胞）を用い、簡便に DNA 損傷（遺伝毒性）を評価する手法として小核試験について検討を行った。マウス正常肝臓由来の細胞に被験物質として小核試験において陽性対照物質であるメタンスルホン酸エチル(EMS)を 0、125、250 μ g/mL で 24 時間曝露し、ギムザ染色を行った後、顕微鏡下で細胞を計数し、小核保有細胞数から小核出現頻度を算出した。その結果、コントロールと比較し EMS を曝露することにより、小核出現頻度の上昇が認められた。また、細胞計数

に適している細胞数を検討するため、異なる細胞数でスライド標本を作成したところ、細胞数が少ない場合は、スライドに滴下した細胞溶液が広がってしまい顕微鏡下での計数に時間を要するが、 5×10^5 個以上の細胞数を用いることで迅速に計数できた。小核試験は、異数性誘発物質と染色体構造異常誘発物質の両方を検出することができる試験法であり、遺伝毒性解析の手法として比較的簡便である。さらに、文献調査により複数の論文において口腔内細胞を用いた喫煙による有害性評価として小核試験が用いられていることから、本研究課題においても有効な手法になると考えている。また、出現する小核の大きさが染色体異常の違いで異なり、紡錘糸異常により生じる異数性異常由来の小核は比較的大きく、DNA 損傷により生じる構造異常由来の小核は小さいことがわかっており、小核の大きさの程度も評価することで、遺伝毒性メカニズムが明らかにできる可能性もある。一方、小核試験以外の評価手法として、文献検索より核異形の評価、DNA メチル化の変化、DNA 付加体解析、 γ -H2AX アッセイなども考えており、迅速かつ簡便に解析可能な方法で生体試料の解析を実施したいと考えている。

4. 3 歳児健康診査を活用した加熱式たばこによる家族の受動喫煙に関する調査体制の確立について

本研究では、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、地域特性が異なる自治体で実施する3歳児健康診査を活用し、喫煙歴、喫煙者のたばこ製品、喫煙場所、喫煙に対する認識、住環境、車の保有状況等について Web アンケート調査を実施し、受動喫煙者のバイオマーカーの分析結果との関連性を検討する。初年度である今年度は自治体をリクルートし説

明を行うことに加え本調査で使用するアンケート調査票の作成を行った。本調査でリクルートした3自治体は人口8.5万人、3.5万人、11万人の市であり、住環境、世帯構成、喫煙率等が異なる地域である。先行研究において、加熱式たばこの受動喫煙が生じる要因は、喫煙者が受動喫煙者の近くで喫煙することにあるとの仮説を立てた[1]。そこで、喫煙者の喫煙場所、加熱式たばこの使用による周囲に対する健康影響への認識、住環境、車の保有等の項目を含め調査票を作成した。今年度は、作成した調査票、調査体制をもとに倫理審査を行った。

5. 喫煙者への調査体制の確立について

喫煙により生じる煙には、多くの有害化学物質が含まれている。しかし従来の「紙巻きタバコ」に加え、近年発売され広まってきた「加熱式たばこ」について、実際に日本人喫煙者が加熱式たばこによりどの程度有害化学物質に曝露されているのかの研究はあまりなされていないのが現状である。本研究では、健康診断受検者を対象に、紙巻たばこと加熱式たばこを区別して、その有害化学物質への曝露の程度について検討を行うものである。

本研究の対象者として、職域の健康診断受検者を計画中である。研究体制について調整を行い、倫理申請が審査中である。本研究では、尿に含まれる揮発性有機化合物代謝物 (Volatile Organic Compounds: VOC 代謝物) を中心に、曝露・炎症・影響マーカーを分析する予定である。

本研究により、紙巻たばこおよび加熱式たばこを区別した、より適切な喫煙のバイオマーカーが明らかになるとともに、その健康への影響についての検討が進むことが期待できる。

C. 結論

本研究では、日本人喫煙者・受動喫煙者を対象とした包括的な健康影響評価法の開発を目的とし、曝露・炎症・影響・臨床の4項目による多面的評価システムの構築に向けて、以下の成果を得た。

1. 分析手法の技術的進歩

LC/MS/MSを用いたDNA/RNA損傷体一斉分析法の開発において、従来のHILICカラムに代わりACQUITY Premier T3カラムを採用することで、分子構造が類似する成分(1-Madと3-Mad、8-OHdGと8-OHGuo)の良好な分離を実現した。これにより、10成分すべての同時分析が可能となり、非侵襲的な健康影響評価における精度と効率の大幅な向上を達成した。

2. 簡便な遺伝毒性評価手法の確立

口腔内細胞を用いた小核試験の検討により、遺伝毒性評価における実用的な手法を開発した。細胞数 5×10^5 個以上を用いることで迅速な計数が可能となり、異数性誘発物質と染色体構造異常誘発物質の両方を検出できる簡便な評価システムを構築した。

3. 大規模調査体制の基盤整備

地域特性が異なる3自治体(人口8.5万人、3.5万人、11万人)での3歳児健康診査を活用した受動喫煙調査体制を確立し、住環境、世帯構成、喫煙率等の多様な要因を考慮した包括的な調査システムを構築した。職域健康診断受検者を対象とした喫煙者調査についても体制整備を完了し、約2,000検体の収集見込みを達成した。

科学的意義と社会的インパクト

<学術的貢献>

1. DNA/RNA損傷体の同時定量による新たなバイオマーカー評価法の確立
2. 加熱式たばこと紙巻たばこの健康影響比較における科学的エビデンスの蓄積

今後の展望と課題

<短期的目標(最終年度)>

確立した分析法を用いた大規模一斉分析の実施により、日本人喫煙者における異なるたばこ製品間の詳細な比較データを取得し、健康診断結果との関連性解析を通じて、たばこによる健康影響評価手法の開発への道筋を明確化する。

<長期的展望>

本研究で開発された評価手法は、喫煙による健康影響の早期検出と疾患予測への応用が期待され、予防医学および公衆衛生政策の科学的根拠として重要な役割を果たすと考えられる。特に、非侵襲的な健康管理手法として実用化されることで、個人の健康管理から地域保健政策まで幅広い領域での活用が見込まれる。

<最終的結論>

本研究は、加熱式たばこの普及という新たな社会情勢に対応した科学的評価手法の開発において、技術的革新と実用性を両立した成果を達成した。確立された分析手法と調査体制は、今後の喫煙関連健康影響研究の標準的手法となる可能性を有しており、日本人の健康増進と疾病予防に大きく貢献することが期待される。

D. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

分担研究報告書に記載

2. 学会発表

分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

令和6年度 厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

LC/MS/MS を使用した DNA/RNA 損傷体一斉分析法の開発と現在のリクルート状況

研究分担者 稲葉洋平 国立保健医療科学院
研究分担者 大澤絵里 国立保健医療科学院
研究分担者 溝上哲也 国際医療研究センター
研究分担者 瀬瀬朋弥 岐阜大学
研究分担者 牛山 明 国立保健医療科学院

研究背景・目的 ; たばこ煙には 5,300 種類以上の有害化学物質が含まれ、IARC 発がん性リスクグループ 1 に分類される 1,3-ブタジエン、NNK、ベンゾ[a]ピレンなどの発がん性物質や、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどの揮発性有機化合物が確認されている。これらの複合曝露により、がん、動脈硬化、呼吸器疾患などのリスクが増大する。

喫煙による健康影響は酸化・メチル化による遺伝情報分子の損傷が関与し、従来は DNA 損傷マーカーが評価指標とされてきたが、近年 RNA も同様に損傷を受けることが明らかとなった。本研究では、DNA/RNA 損傷体・修飾体を高感度 LC/MS/MS 法で定量し、喫煙曝露および喫煙関連疾患との関連性を検討することで、非侵襲的健康影響評価および疾患予測・重症度評価への応用を目的とした。

研究方法 ; 尿中 DNA/RNA 損傷体 10 成分を分析対象とし、固相抽出には ODS-AQ-HG カラムを使用した。分析には高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS ; Qtrap5500) を用い、ACQUITY Premier T3 カラム (1.8 μ m, 2.1 \times 150 mm) を採用した。

研究結果及び考察 ; 従来多用されていた HILIC カラムに代わり、ACQUITY Premier T3 カラムを採用することで、分子構造が類似する 1-Mad と 3-Mad、8-OHdG と 8-OHGuo の良好な分離を実現した。DNA/RNA 損傷体ピーク付近の妨害成分との識別も明確になり、10 成分すべての同時分析が可能となった。検量線作成では低濃度領域での高精度分析が可能となり、実際の尿試料含有量に対応した適切な定量範囲を確立した。

現在、職域でのサンプル収集が順調に進行し、2025 年度分を含めると約 2,000 検体に達する見込みである。

今後の計画 ; 最終年度には確立した分析法を用いて大規模一斉分析を実施し、日本人喫煙者における異なるたばこ製品間の比較、受動喫煙者の曝露状況調査を行う。DNA/RNA 損傷体および 8-isoprostane を影響マーカーとして健康診断結果との関連性解析を実施する。本研究により開発された分析法は、喫煙による健康影響の早期検出と疾患予測への応用が期待され、非侵襲的な健康管理手法の実用化に貢献する。

A. 研究目的

たばこ煙には、有害化学物質が含まれており[1]、喫煙によって発生する複数の有害化学物質の複合曝露によって生体への健康影響が報告されている。たばこの主流煙には 5,300 種類以上の化学物質が含まれていると報告されており[2]その主流煙には、IARC の発がん性リスク一覧のグループ 1 とされた化合物が確認されている (1,3-ブタジエン、NNK、NNN、ベンゾ[a]ピレン)。グループ 1 には、厚生労働省によって室内濃度指針値が定められているホルムアルデヒドが指定され、有害化学物質のアセトアルデヒド、アクロレイン、アクリルアミド、アクリロトリルなどの揮発性有機化合物なども含まれている[1]。室内濃度指針値の対象物質以外にも有害化学物質 (グループ 2A) として、アクリルミドなども報告されている。

これまでに我々は、加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の尿中揮発性有機化合物代謝物の分析法を確立し、日本人喫煙者、受動喫煙者の揮発性有機化合物代謝物 (Volatile Organic Compounds: VOC 代謝物)、多環芳香族炭化水素類の水酸化多環芳香族炭化水素 (OH-PAHs) などの曝露マーカー分析を行ってきた[3]。

さらに喫煙はがん、動脈硬化、呼吸器疾患など多くの疾患の主要なリスク因子であり、酸化・メチル化による遺伝情報分子の損傷が病態進展に深く関与する。これまで DNA 損傷 (例: 8-OHdG、O6-methylguanine) は喫煙関連損傷の代表的指標とされてきたが、RNA も同様に酸化やメチル化の標的となることが明らかになってきた。特に、8-oxoguanosine (8-oxoGsn) や 6-methylguanosine (m6G) は RNA 損傷マーカーとして注目されている。そこで本研究では、これらの DNA/RNA 損傷体・修飾体を高感度 LC/MS/MS 法で定量し、喫煙曝露および喫煙関連疾患 (COPD、心血管疾患) との関連性を検討することで、将来的には非侵襲的健康影響評価

および疾患予測・重症度評価への応用を目的とした。

B. 研究方法

(1) 試薬

試薬は、ギ酸、酢酸、MeOH は、(LC/MS 用、富士フィルム 和光純薬株式会社製) を使用した。アセトニトリル、酢酸アンモニウム、8-OHdG は Sigma Aldrich 製を使用した。

その他の試薬は、8-OHGuo (Cayman Chemical)、6-O-MG、7-MGuo (東京化成工業株式会社)、7-MG、6-O-MGuo、7-MGuo-*d*3、1-Mad、3-Mad、3-MAd-*d*3、1-MAdo、1-MAdo-*d*3、8-OHGuo-*13*C,*15*N2 (Toronto Research Chemicals Inc.)、6-O-MG、7-MG-*d*3、8-OHdG,*15*N5 (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) を使用した (Table 1)。

(2) 尿中 DNA/RNA 損傷体の分析

尿中 DNA/RNA 損傷体は、Table 1 に示す 10 成分を分析対象とした。尿中 DNA/RNA 損傷体の固相抽出には、ODS-AQ-HG (YMC 社製) を 3 mL 容のカラムに充填し使用した。尿中 DNA/RNA 損傷体の分析は、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS ; Qtrap5500, SCIEX 社製) を使用した。LC 条件は HILIC,C18 カラムを比較検討して使用した。本分析法は、分析カラムによって生体試料の結果をもとに成分分離に効果が確認されたカラム Waters 社製、ACQUITY™ Premier T3 (1.8 μm, 2.1x150 mm) を採用した。

C. 研究結果及び考察

(1) LC/MS/MS による DNA/RNA 損傷体の分析

先行研究によると HILIC による分析を行う報告 [3-6]が多い傾向にあったが、本研究では分析カラムを ACQUITY™ Premier T3 (1.8 μm, 2.1x150 mm) を使用した。喫煙者尿のクロマトグラムを見ると分子構造が近い 1-Mad と 3-Mad、8-OHdG と 8-OHGuo の分離が良好であった (Fig. 1)。それ以外

にも DNA/RNA 損傷体ピーク付近に確認されていた他成分のピークとの見分けも明確になった。また、本分析法によって、分析対象物質 10 成分の分析が可能となった。本研究では今後、新たに開発した改良した DNA/RNA 損傷体分析法を使用して研究を推進する計画である。

(2) 検量線

本分析法を使用して検量線を作成したところ、検量線の低濃度領域の分析が可能となった (Table 2)。尿試料に含まれる含有量の分析が可能な定量範囲となっていた。Table 2 において尿試料の分析濃度範囲が拡大している理由は、尿試料の前処理で尿試料を 5 倍希釈することになるためである。

(3) 現在のリクルート状況

現在、職域のリクルート状況は順調に進んでおり、2025 年度の尿試料を含めると 2,000 検体程度になる。最終年度は、これまで開発した分析法をもとに一斉分析を実施し、日本人喫煙者のたばこ製品間の比較、受動喫煙者の曝露状況などを調査していく、さらに影響マーカーとして考えている DNA/RNA 損傷体、8-isoprostane の分析による評価は、健康診断結果との関連性を含めて行っていく。

D. 結論

本研究では、喫煙による健康影響評価のため、尿中 DNA/RNA 損傷体の高感度分析法を開発し、将来的な疾患予測・重症度評価への応用を目指した基礎研究を実施した。

研究成果として、LC/MS/MS 法を用いた 10 成分の DNA/RNA 損傷体分析法を確立した。特に、従来多用されていた HILIC カラムではなく、ACQUITY Premier T3 カラムを採用することで、分子構造が類似する化合物 (1-Mad と 3-Mad、8-OHdG と 8-OHGuo) の良好な分離を実現し、他の妨害成分との識別も明確化した。開発した分析法では、尿試料中の含有量に対応した適切な定量範

囲での検量線作成が可能となった。

現在、職域でのサンプル収集が順調に進行しており、2025 年度分を含めると約 2,000 検体に達する見込みである。最終年度には、確立した分析法を用いて大規模な一斉分析を実施し、日本人喫煙者における異なるたばこ製品間の比較、受動喫煙者の曝露状況調査を行う予定である。さらに、DNA/RNA 損傷体や 8-isoprostane を影響マーカーとして、健康診断結果との関連性解析を通じて、非侵襲的な健康影響評価手法の実用化を図る計画である。

[引用文献]

- [1] IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 83: 1-1438, 2004.
- [2] Rodgman A, Perfetti TA. Alphabetical Component Index. In: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Rodgman A, Perfetti TA, editors. Boca Raton, FL: CRC Press, 1483-1784, 2009.
- [3] Rodríguez-Gonzalo E, Herrero-Herrero L, García-Gómez D. Development, validation and application of a fast analytical methodology for the simultaneous determination of DNA- and RNA-derived urinary nucleosides by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016;1019:132-9.
- [4] Gałtarek P, Kałużna-Czaplińska J, Pawełczyk M, Jastrzębski K, et.al.. LC-MS/MS Determination of Modified Nucleosides in The Urine of Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndromes Patients. Molecules. 2020;25(21):4959.
- [5] Guo C, Hu Y, Cao X, Wang Y. HILIC-MS/MS for the Determination of Methylated Adenine Nucleosides in Human Urine. Anal Chem. 2021;93(51):17060-17068.

[6] Fang Z, Hu Y, Hong X, Zhang X, Pan T, Pan C, Zheng S, Guo C. Simultaneous Determination of Methylated Nucleosides by HILIC-MS/MS Revealed Their Alterations in Urine from Breast Cancer Patients. *Metabolites*. 2022;12(10):973.

F. 研究発表

1. 論文発表

稲葉洋平. 「新しいタバコに関する知識とエビデンス」加熱式タバコの有害化学物質と健康への影響. *調剤と情報* 2024;30:1588-1594.

2. 学会発表

1. 内山茂久, 稲葉洋平, 磯部友彦, 中山祥嗣. rans-1,2-ビス(2-ピリジル)エチレンと 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを用いる空気中二酸化窒素, オゾン, カルボニル化合物の同時分析. 第3回環境化学物質合同大会、広島、2024.7.3-5 ; 同 Web 抄録集.

2. 齋藤みのり, 内山茂久, 稲葉洋平, 小倉裕直, 牛山明, 林基哉. 夏期と冬期における室内空气中ガス状化学物質の動態. 第3回環境化学物質合同大会、広島、2024.7.3-5 ; 同 Web 抄録集.

3. 稲葉洋平, 磯部秀太, 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 互換機から発生する主流煙芳香族アミン類の分析. 日本分析化学会第73年会、名古屋、2024.9.11-13 ; 同講演要旨集 P3121.

4. 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 電子タバコから発生する熱分解物質 (アルデヒド類) の発生メカニズム. 第83回日本公衆衛生学会総会、札幌、2024.10.29-31 ; 同講演抄録集 p608.

5. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙に含まれるアクリルアミドの

実態調査. 第61回全国衛生科学技術協議会年会、大阪、2024.11.21-22 ; 同講演集 p194-195.

6. 内山茂久, 高口倅暉, 江口哲史, 稲葉洋平, 磯部友彦, 中山祥嗣. BPE/DNPH 含侵シリカゲルを用いる空気中二酸化窒素, オゾン, カルボニル化合物の同時分析. 2024年室内環境学会学術大会. 札幌、2024.11.30-12.1 ; 同講演要旨集 p115-116.

7. 齋藤みのり, 内山茂久, 稲葉洋平, 金勲, 小倉裕直, 牛山明, 林基哉. 拡散サンプラーによる仮設住宅と一般住宅におけるガス状化学物質のモニタリング. 2024年室内環境学会学術大会. 札幌、2024.11.30-12.1 ; 同講演要旨集 p121-122.

8. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 内山茂久, 牛山明. 紙巻たばこ・加熱式たばこ主流煙に含まれるアクリルアミドの分析と比較. 2024年室内環境学会学術大会. 札幌、2024.11.30-12.1 ; 同講演要旨集 p243-244.

9. 稲葉洋平. 「シンポジウム8 メディカルスタッフが知っておきたい禁煙支援と加熱式タバコや電子タバコの有害性」日本の加熱式タバコと電子タバコの有害成分と喫煙者への曝露成分の実態調査. 第54回日本口腔インプラント学会学術大会、京都、2024.11.1-3. Web 講演集.

10. 稲葉洋平. 「セッション1 加熱式たばこは生活習慣病のリスクを上げるか?」「加熱式タバコそのものの有害性(成分分析と曝露評価)」第6回禁煙推進学術ネットワーク学術会議、東京、2024.11.16 ; 同抄録集 p6.

11. 稲葉洋平, 戸次加奈江, 楠瀬翔一, 内山茂久, 牛山明. 加熱式たばこ主流煙の分析—有害化学物質90%削減は本当なのか?— 第95回日本衛生学会学術総会、埼玉、2025.3.19-21; 同講演要旨

集.S213.

12. 稲葉洋平. シンポジウム「販売開始から 10 年経過した加熱式たばこの実態から禁煙支援を考える」 加熱式たばこは本当に有害性が低減されているのか? 第 34 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会、埼玉、2025.3.1-2;同講演抄録集. P14.

13. 稲葉洋平、内山茂久、戸次加奈江、楠瀬翔一、牛山明. 国内販売の加熱式たばこ 50 銘柄の主流煙成分の比較による加熱式たばこの評価 日本薬学会第 145 年会、福岡、2025.3.26-29;同講演要旨集. P2258.

14. 多良春希、吉田さくら、安孫子ユミ、戸次加奈江、稲葉洋平、鳥羽陽. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれるヒドロキノロン類とベンゾキノロン類の濃度比較. 日本薬学会第 145 年会、福岡、2025.3.26-29;同講演要旨集. P4283.

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 分析対象の DNA/RNA 損傷体

分析対象成分		内部標準物質	
1-MAd	1-Methyladenine	3-MAd- <i>d3</i>	3-Methyladenine- <i>d3</i>
3-MAd	3-Methyladenine		
1-Madno	1-Methyladenosine	1-MAdo- <i>d3</i>	1-Methyladenosine- <i>d3</i>
6-Madno	6-Methyladenosine	6-Maden- <i>d3</i>	6-Methyladenosine- <i>d3</i>
6-O-MG	6-O-Methylguanine	6-O-MG- <i>d3</i>	6-O-Methylguanine- <i>d3</i>
7-MG	7-Methylguanine	7-MG- <i>d3</i>	7-Methylguanine- <i>d3</i>
6-O-MGuo	6-O-Methylguanosine	6-O-Mguo- <i>d4</i>	6-O-Methylguanosine- <i>d4</i>
7-MGuo	7-Methylguanosine	7-MGuo- <i>d3</i>	7-Methyl- <i>d3</i> -guanosine
8-OHdG	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine	8-OHdG,15N5	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine,15N5
8-OHGuo	8-Hydroxyguanosine	8-OHGuo-13C,15N2	8-Hydroxyguanosine-13C,15N2

Table 2 DNA/RNA 損傷体の内部標準物質と検量線範囲

略称	DNA/RNA損傷体	内部標準	検量線濃度範囲 (ng/mL)	
			LC/MS/MS	尿試料
1-MAd	1-Methyladenine	3-Methyladenine- <i>d3</i>	0.1-20	0.5-100
3-MAd	3-Methyladenine	3-Methyladenine- <i>d3</i>	0.05-20	0.25-100
1-Madno	1-Methyladenosine	1-Methyladenosine- <i>d3</i>	5-2000	25-10000
6-Madno	6-Methyladenosine	6-Methyladenosine- <i>d3</i>	0.2-200	1-1000
6-O-MG	6-O-Methylguanine	6-O-Methylguanine- <i>d3</i>	0.05-20	0.25-100
7-MG	7-Methylguanine	7-Methylguanine- <i>d3</i>	5-1000	25-10000
6-O-MGuo	6-O-Methylguanosine	6-O-Methylguanosine- <i>d4</i>	0.05-20	0.25-100
7-MGuo	7-Methylguanosine	7-Methyl- <i>d3</i> -guanosine	0.5-200	2.5-10000
8-OHdG	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine,15N5	0.1-20	0.5-100
8-OHGuo	8-Hydroxyguanosine	8-Hydroxyguanosine-13C,15N2	0.2-20	1-100

(A)標準尿試料(喫煙者)

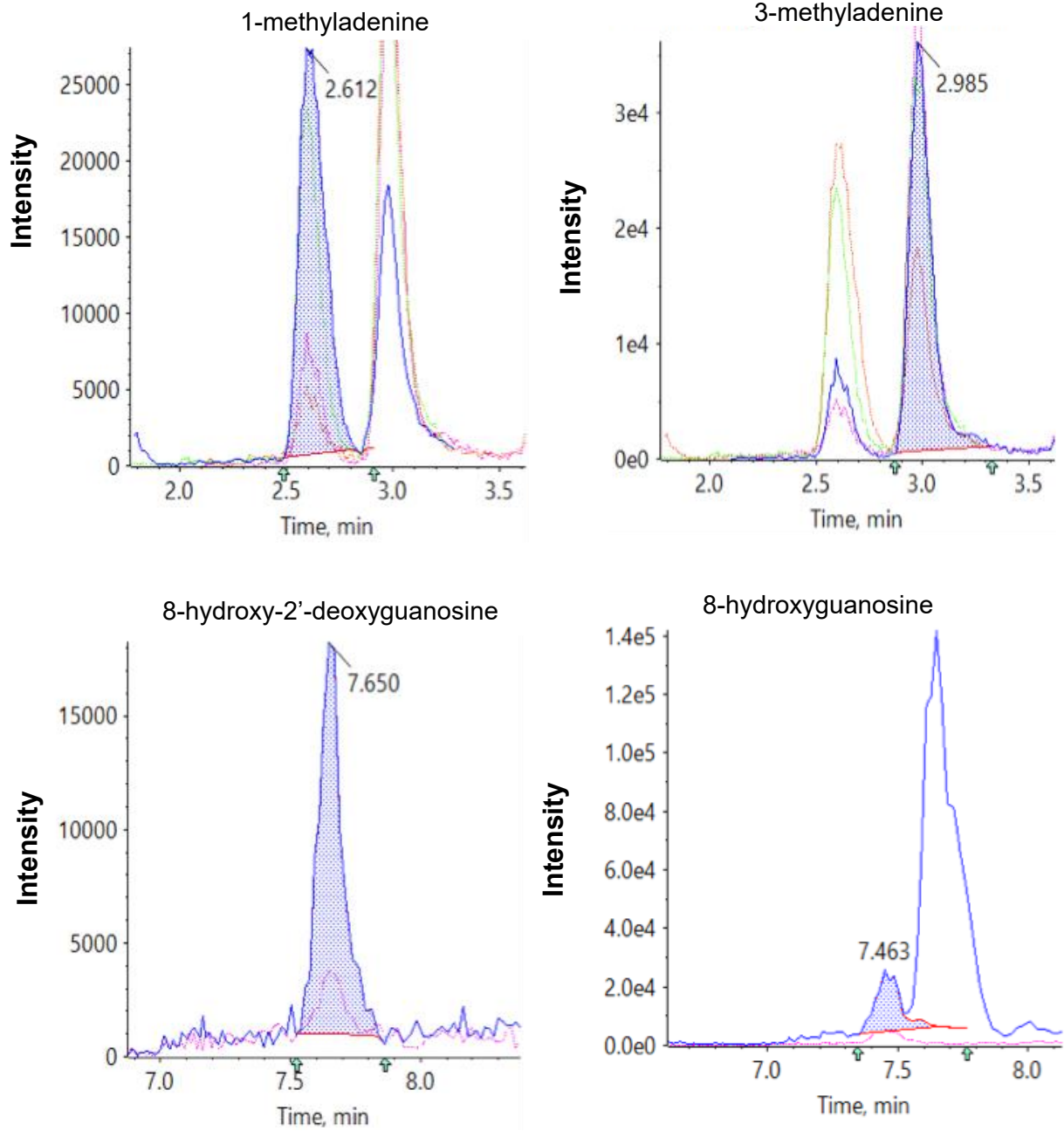


Fig. 1 DNA/RNA 損傷体のクロマトグラム
(A)尿試料

令和6年度 厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を
評価するための研究

DNA 損傷分析

分担研究者 戸塚 ゆ加里 星薬科大学・衛生化学・教授

研究要旨: 加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体試料（口腔内細胞）を用い、簡便に DNA 損傷(遺伝毒性)を評価する手法として小核試験について検討を行った。マウス正常肝臓由来の細胞に被験物質として小核試験において陽性対照物質であるメタンスルホン酸エチル(EMS)を 0、125、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 24 時間曝露し、ギムザ染色を行った後、顕微鏡下で細胞を計数し、小核保有細胞数から小核出現頻度を算出した。その結果、コントロールと比較し EMS を曝露することにより、小核出現頻度の上昇が認められた。また、細胞計数に適している細胞数を検討するため、異なる細胞数でスライド標本を作成したところ、細胞数が少ない場合は、スライドに滴下した細胞溶液が広がってしまい顕微鏡下での計数に時間を要するが、 5×10^5 個以上の細胞数を用いることで迅速に計数できた。小核試験は、異数性誘発物質と染色体構造異常誘発物質の両方を検出することができる試験法であり、遺伝毒性解析の手法として比較的簡便である。さらに、文献調査により複数の論文において口腔内細胞を用いた喫煙による有害性評価として小核試験が用いられていることから、本研究課題においても有効な手法になると考えている。また、出現する小核の大きさが染色体異常の違いで異なり、紡錘糸異常により生じる異数性異常由来の小核は比較的大きく、DNA 損傷により生じる構造異常由来の小核は小さいことがわかっており、小核の大きさの程度も評価することで、遺伝毒性メカニズムが明らかにできる可能性もある。一方、小核試験以外の評価手法として、文献検索より核異形の評価、DNA メチル化の変化、DNA 付加体解析、 γH2AX アッセイなども考えており、迅速かつ簡便に解析可能な方法で生体試料の解析を実施したいと考えている。

A. 研究目的

これまで、紙巻たばこについては受動喫煙による健康影響が明らかになっているが、加熱式たばこについては主流煙にニコチンや発がん性物質が含まれていることは明らかであるものの、現時点では受動喫煙による長期的な健康影響を予測することは難しい状況である。このような状況を踏まえ、健康増進法の改正において、加熱式たばこによる受動喫煙がヒトの健康に影響を及ぼす調査研究を一層推進し、可能な限り早期に結論を得るよう附帯決議がなされた。

そのため、疾患が認められていない喫煙者・受動喫煙者からの分析法開発・調査研究に利用可能な

侵襲のない生体試料をもとに有効なバイオマーカー分析手法の開発を探索する必要がある。また、加熱式たばこ喫煙者の曝露以外の炎症、臨床、影響（酸化ストレス、DNA 付加体など）に関する評価に有効なバイオマーカーの抽出を行う必要がある。そこで本研究では、これまでの研究結果を参考に、口腔内細胞を用いた加熱式たばこ曝露マーカーとなる DNA 損傷(遺伝毒性)の解析手法について検討する。

B. 研究方法

加熱式たばこ喫煙者・受動喫煙者の健康影響を評価することを目的として、喫煙者・受動喫煙者の生体

試料（口腔内細胞）を用い、簡便に遺伝毒性について評価する手法の開発を試みている。昨年度の文献調査より、喫煙による有害性評価を口腔内細胞を用いた小核試験で実施している論文をいくつか確認したことから、今年度は、当研究室での小核試験手法の確立を実施した。

マウス正常肝臓由来の細胞を 24well plate に播種し培養を行った後、被験物質として小核試験において陽性対照物質であるメタンスルホン酸エチル(EMS)を 0、125、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 24 時間曝露した。被験物質を除去し、細胞を PBS で洗浄後、0.25%トリプシンでシングルセルにして回収した細胞を用いてスライド標本を作製した。標本の作成は、回収した細胞に予め 37 度に温めておいた 0.075M 塩化カリウム溶液を 1mL 加え、37 度で 3 分間のインキュベートを行うことで低張処理を行った。続いて 3mL の固定液(メタノール:酢酸=3:1)を加えて穏やかに混合し、細胞を半固定した。この細胞溶液を遠心分離後、上清を除去し新しい固定液(メタノール:酢酸=99:1) 3mL を加え細胞を完全に固定した。この細胞溶液を遠心分離後、上清を除去し少量の固定液(メタノール:酢酸=99:1)に再懸濁してスライドガラス上に全量を滴下し乾燥させた。作成した標本は、ギムザ染色を行い顕微鏡下で細胞を観察し、各濃度あたり 2,000 個の細胞を計数し、小核を有する細胞の出現頻度で評価を行った。また、観察に適している細胞数を検討するため、異なる細胞数でスライド標本作成ならびに染色を行い顕微鏡下で観察を行った。

(倫理面への配慮)

該当なし。

C. 研究結果

小核試験の結果、図 1 に示すように顕微鏡観察下で小核の出現を確認することができた。そして EMS 曝露による小核出現頻度は、表 1 に示すように EMS を曝露することで小核出現頻度の上昇が認められた。

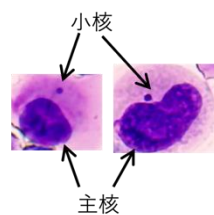


図1. EMS曝露により出現した小核

表1. EMS曝露による小核出現頻度

曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	小核保有 細胞数 ¹⁾	小核出現頻度 (%)
0	14	0.70
125	24	1.20
250	28	1.40

1) 2000細胞あたりの小核出現数

また、異なる細胞数でスライド標本作製し、ギム

ザ染色後に観察した画像を図 2 に示す。細胞数が少ないと、スライドに滴下した細胞溶液が広がってしまい顕微鏡下での計数に時間を要するため、 5×10^5 個や 1×10^6 個の細胞を用いて標本作成を行うことで迅速に計数できることがわかった。

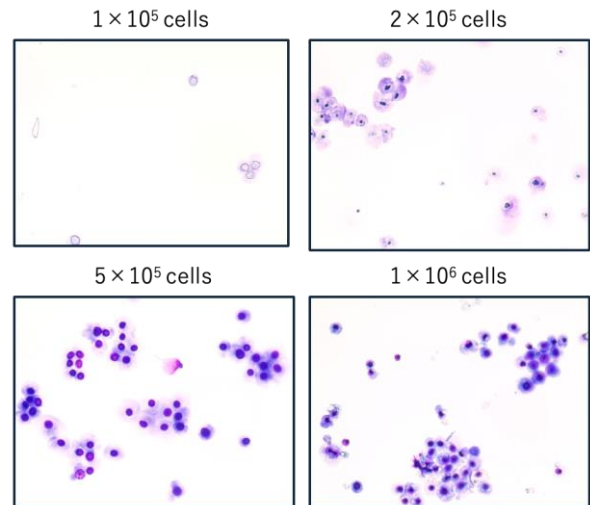


図2. 異なる細胞数で標本作成しギムザ染色した時の顕微鏡画像

D. 考察

小核出現頻度を算出したところ、EMS 曝露によりコントロールと比較し小核出現頻度の上昇が認められ、小核試験による遺伝毒性評価が可能であることが示唆された。小核試験は、染色体異常により出現する細胞質内の主核とは異なる小核を観察する試験法であり、遺伝毒性解析の手法として比較的簡便であることから、本研究課題においても有効な手法の 1 つになると考えている。また、出現する小核の大きさは染色体異常の違いで異なり、紡錘糸異常により生じる異数性異常由来の小核は比較的大きく、DNA 損傷により生じる構造異常由来の小核は小さいことが分かっていることから、小核出現の有無の他に小核の大きさの程度を評価することで、遺伝毒性メカニズムが明らかにできる可能性もある。また、昨年度の文献調査により複数の論文で喫煙による有害性評価を口腔内細胞を用いた小核試験で実施していることから、小核試験による遺伝毒性評価は有効な方法であるといえる。また、それらの論文のなかで Tadin A. et al., (Journal of Xenobiotics, 2024) は小核以外に核異形なども観察し、nuclear bud、binucleated cells、karyorrhexis、karyolysis、condensed chromatin、pyknosis が非喫煙者と比較して加熱式タバコにおいて有意に異なることを明らかにしている。そのほかに、マロンジアルデヒドやエピゲノム変化である DNA メチル化の変化を指標としている報告もある。そして、紙巻タバコの喫煙に相関する DNA 付加体の存在も明らかになっている。一方、迅速かつ簡便な DNA 損傷解析としてヒストン H2AX のリン酸化(γH2AX)をマーカーとした評価法もある。これらのことより、小核試験以外にも本研究課題において利用できる簡便な解析手法

を検討する必要があると考える。

E. 結論

DNA 損傷分析(遺伝毒性)に用いる方法として小核試験を想定し、マウス正常肝臓由来の細胞に陽性対照物質である EMS を曝露し検討を行った。その結果、EMS 曝露により小核の出現を確認することができ、コントロールと比較し小核出現頻度が上昇していることも認められた。また、スライド標本作成時の細胞数は、 5×10^5 個以上の細胞数を用いると計数が迅速に行うことができるとわかった。また、文献調査により複数の論文で喫煙による有害性評価を小核試験で実施していることから、本研究課題の評価手法として小核試験を用いることは有効であると考えている。一方、小核試験以外の評価法として、文献検索より核異形の評価、DNA メチル化の変化、DNA 付加体解析、 γ H2AX アッセイなどを考えており、これらの評価法についても検討し迅速かつ簡便に解析できる方法で評価したいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa S, Shoji Y, Kato M, Elzawahry A, Nagai M, Gi M, Suzuki S, Wanibuchi H, Mimaki S, Tsuchihara T, Totsuka Y., Whole genome sequencing analysis of model organisms elucidates the association between environmental factors and human cancer development, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, 25.
2. Watanabe K, Komiya M, Obikane A, Miyazaki T, Ishino K, Ikegami K, Hashizume H, Ishitsuka Y, Fukui T, Gi M, Suzuki S, Wanibuchi H, Totsuka Y., Development of a genotoxicity/carcinogenicity assessment method by DNA adductome analysis. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2024 Oct;899:503821.
3. Imai T, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Maru Y, Hippo Y, Totsuka Y. Bridging toxicological properties of environmental chemicals between animals and humans using healthy organoid systems. *J Toxicol Sci.* 2024;49(10):425-434.

2. 学会発表

1. 戸塚ゆ加里、DNA 付加体研究の過去・現在・未来 東京、令和 6 年日本環境変異原ゲノム学会公開シンポジウム、2024 年 6 月 1 日
2. Yukari Totsuka, New Horizons Of DNA Adductome For Exploring Environmental Causes Of Cancer, 札幌、第 42 回札幌国際がんシンポジウム、2024 年 6 月 6-8 日
3. Yukari Totsuka, Landscape of mutational signatures observed in laboratory animal tumors induced by various carcinogens, The 8th JCA-AACR Special Joint Conference, 京都、2024 年 6 月 28-30 日
4. 戸塚ゆ加里、小宮雅美、煙山紀子、加藤 護、

Genotoxicity induced in mice lungs by inhalation exposure to heated tobacco products、第 83 回日本癌学会総会、福岡、2024 年 9 月 19-21 日

5. 戸塚ゆ加里、DNA 付加体の網羅的解析を用いた発がん要因およびメカニズムの解明、アンチエイジング研究シンポジウム、東京、2024 年 10 月 25-26 日
6. 戸塚ゆ加里、環境要因による DNA 付加体とゲノム変異パターンを指標とした発がん要因の探索、Web 開催、環境エピゲノミクス研究会 (EEG) 2024 春季ネットシンポジウム、2024 年 11 月 9 日
7. 戸塚ゆ加里、DNA 付加体解析を基軸とした発がん要因およびメカニズムの解明、福岡、第 47 回日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 27-29 日
8. 戸塚ゆ加里、オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発 第 85 回 MMS 秋の定例会、岡山、2024 年 12 月 6 日
9. 戸塚ゆ加里、石ヶ守里加子、牛山 明、稲葉洋平、美谷島克宏、煙山紀子、加熱タバコ製品の吸入曝露によりマウス肺に誘導される遺伝毒性、岡山、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会、2024 年 12 月 7-8 日
10. 戸塚ゆ加里、永井桃子、加藤 護、次世代シーケンサーにより環境要因とヒト発がんの関係性を解明する、岡山、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会、2024 年 12 月 7-8 日
11. 石ヶ守 里加子、柳澤 萌、大野 彰子、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンストナノマテリアルの毒性評価、岡山、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会、2024 年 12 月 7-8 日
12. 長谷川 晋也、Asmaa Elzawahry、永井 桃子、加藤 護、魏 民、鈴木 周五、鰐淵 英機、松田 知成、戸塚 ゆ加里、N-ニトロソ胆汁酸抱合体の変異シグネチャーの解析、岡山、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会、2024 年 12 月 7-8 日
13. 渡部 浩平、三好 規之、戸塚ゆ加里、二環芳香族アミンにおける変異スペクトル解析、岡山、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会、2024 年 12 月 7-8 日
14. 戸塚ゆ加里、マウス正常組織由来オルガノイドを用いた化学物質の遺伝毒性評価、福岡、第 145 年会日本薬学会、2025 年 3 月 27-29 日
15. 宮崎 飛翔、藤岡 正喜、鰐淵 英機、美谷島 克宏、石ヶ守 里加子、加藤 孝一、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規毒性試験法の開発、福岡、第 145 年会日本薬学会、2025 年 3 月 27-29 日
16. 渡部 浩平、下村 航平、安藤 彩花、佐藤 玲香、鈴木 千咲、武内 まどか、三好 規之、小林琢磨、戸塚ゆ加里、加藤孝一、中嶋順一、二環芳香族アミンにおける遺伝毒性評価、福岡、第 145 年会日本薬学会、2025 年 3 月 27-29 日
17. 本橋実奈、高村岳樹、佐々彰、加藤孝一、中嶋順一、戸塚ゆ加里、アルコール発がんにおけるドライバードラッグの探索と変異誘発メカニズム

の解明、福岡、第145年会日本薬学会、2025年3月27-29日

18. 白鳥 修平, 小宮 雅美, 魏 民, 鈴木 周五, 鱒淵 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、福岡、第145年会日本薬学会、2025年3月27-29日

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。

令和6年度 厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

喫煙者への調査体制の確立について

研究分担者 松尾洋孝・中山昌喜 防衛医科大学校

研究要旨

喫煙により生じる煙には、多くの有害化学物質が含まれている。しかし従来の「紙巻きタバコ」に加え、近年発売され広まってきた「加熱式たばこ」について、実際に日本人喫煙者が加熱式たばこによりどの程度有害化学物質に曝露されているのかの研究はあまりなされていないのが現状である。本研究では、健康診断受検者を対象に、紙巻たばこと加熱式たばこを区別して、その有害化学物質への曝露の程度について検討を行うものである。

本研究の対象者として、職域の健康診断受検者を計画中である。研究体制について調整を行い、倫理申請が審査中である。本研究では、尿中に含まれる揮発性有機化合物代謝物 (Volatile Organic Compounds: VOC 代謝物) を中心に、曝露・炎症・影響マーカーを分析する予定である。

本研究により、紙巻たばこおよび加熱式たばこを区別した、より適切な喫煙のバイオマーカーが明らかになるとともに、その健康への影響についての検討が進むことが期待できる。

A. 研究目的

喫煙により生じる煙には、多くの有害化学物質が含まれている[1]。従来の「紙巻きタバコ」に加え、近年発売され広まってきた「加熱式たばこ」は、加工されたたばこ葉を加熱することによって得られる煙 (エアロゾル) を吸引するたばこ製品である。燃焼させないことから、紙巻たばこに比較して臭いや有害化学物質の発生は少ないとされており、日本でも若年者を中心とした喫煙が認められる。しかし、実際に日本人喫煙者が加熱式たばこによりどの程度有害化学物質に曝露されているのかの研究はあまりなされていないのが現状である。

これまで分担研究者は、健康診断受検者を対象に、健康管理指標となるような物質やデータについての探索を行ってきた。

本研究では、健康診断受検者を対象に、紙巻

たばこと加熱式たばこを区別して、その有害化学物質への曝露の程度について検討を行うものである。

B. 研究方法

(1) 対象者

本研究の対象者は、職域の健康診断受検者である日本人集団である。すでに所属組織における倫理申請は承認済みである。

(2) 尿検体の収集および尿中代謝物の分析

対象者から尿検体を採取する体制はすでに確立済みである。

また、尿中に含まれる揮発性有機化合物代謝物 (Volatile Organic Compounds: VOC 代謝物) を含む尿中代謝物を中心に、曝露・炎症・影響マーカーを分析する予定であり、主な対象となる

VOC 代謝物は、図 1 に示した通りである。これらはいずれも小規模な集団におけるマーカーとしての検討はなされているものの、中規模以上の集団では検討はなされていない。

(3) 臨床情報の収集

臨床情報データ収集項目の検討のために、当該職域の職員に最適化できるよう喫煙関連情報を含めた臨床情報データを試験的に収集中である(表)。この検討を基に、紙巻たばこおよび加熱式たばこの喫煙状況について、対象者から適切な臨床情報を収集し、健康診断の結果との関連解析を行う。

C. 研究結果及び考察

職域の健康診断時における喫煙者の集団からの尿検体の供与体制について、また臨床情報について、検討および調整を行った。

これとは別に、尿試料に含まれるマーカー物質の一日排泄量の推定に関する成果を現在取りまとめ中であり、本年度、あるいは次年度中における論文報告ができるよう調整中である。この推定方法が確立できれば、多数の尿検体における疫学研究の一助となることが期待できるほか、今回分析を予定している各種マーカー物質についても適用できると考えられる。

D. 結論

本研究は、紙巻たばこおよび加熱式たばこを区別して、尿中代謝物及び健康診断などの臨床情報を持つ日本人集団での解析を予定している。本研究により、紙巻たばこおよび加熱式たばこを区別した、より適切な喫煙のバイオマーカーが明らかになるとともに、その健康への影響についての検討が進むことが期待できる。

[引用文献]

[1] IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking.

IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 83: 1-1438, 2004.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

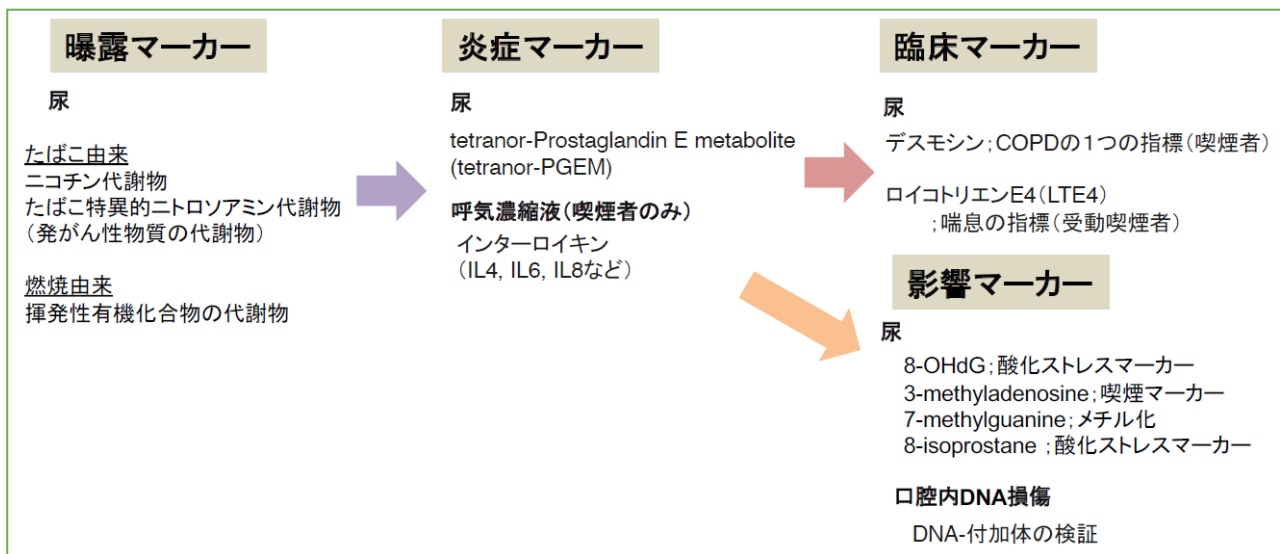


図 本研究における分析対象である揮発性有機化合物代謝物等

表 健康診断受検者を対象に収集している臨床情報

- Q. 1 紙巻きタバコを吸っていますか？
 - Q. 2 紙巻きタバコの現在（もしくは禁煙前）の1日の平均使用量はどのくらいですか？
 - Q. 3 紙巻きタバコのこれまでの延べ使用期間（中断期間を除く）はどのくらいですか？
 - Q. 4 加熱式タバコ（アイコス、プルーム・テック、グローなど）を吸っていますか？
 - Q. 5 加熱式タバコの現在（もしくは禁煙前）の1日の平均使用量はどのくらいですか？
 - Q. 6 加熱式タバコのこれまでの延べ使用期間（中断期間を除く）はどのくらいですか？
 - Q. 7 紙巻きタバコを禁煙することにどれくらい関心がありますか？
 - Q. 8 加熱式タバコを禁煙することにどれくらい関心がありますか？
-

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hasegawa S, Shoji Y, Kato M, Elling zawahry A, Nagai i M, Gi M, Suzuki ki S, Wanibuchi H, Mimaki S, Tsuchihara T, Totsuka Y.	Whole genome sequencing analysis of model organisms elucidates the association between environmental factors and human cancer development	Int. J. Mol. Sci.,	25.		2024,
Watanabe K, Komiya M, Obikane A, Miyazaki T, Ishino K, Ikegami K, Hashizume H, Ishitsuka Y, Fukui T, Gi M, Suzuki S, Wanibuchi H, Totsuka Y.,	Development of a genotoxicity/carcinogenicity assessment method by DNA adductome analysis.	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.	Oct;899:503-521.		2024
Imai T, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Maruyama Y, Hippo Y, Totsuka Y.	Bridging toxicological properties of environmental chemicals between animals and humans using healthy organoid systems.	J Toxicol Sci	49(10)	425-434	2024
稲葉洋平	「新しいタバコに関する知識とエビデンス」加熱式タバコの有害化学物質と健康への影響	調剤と情報	30	1588-1594	2024

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6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立保健医療科学院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

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

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6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立保健医療科学院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、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7年3月31日

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

機関名 国立保健医療科学院
所属研究機関長 職名 院長
氏名 曾根 智史

次の職員の令和6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 公衆衛生政策研究部・上席主任研究官
(氏名・フリガナ) 大澤 絵里・オオサワ エリ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立保健医療科学院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

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

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

2025年 4月 15日

厚生労働大臣

機関名 星薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛島俊和

次の職員の(令和)6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究(23FA1002)
- 研究者名 (所属部署・職名) 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 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7年1月31日

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 機構長

氏名 松尾 清一

次の職員の令和6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 岐阜大学大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 額 額 朋弥・コウケツ トモミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
—(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 国立国際医療研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 國土 典宏

次の職員の令和6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立国際医療研究センター臨床研究センター疫学・予防研究部 部長
(氏名・フリガナ) 溝上 哲也 (ミゾウエ テツヤ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

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

「厚生労働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7年 4月 21日

厚生労働大臣

機関名 防衛医科大学校

所属研究機関長 職 名 学校長

氏 名 福島 功二

次の職員の(令和)6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための研究(23FA1002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 分子生体制御学講座 教授
(氏名・フリガナ) 松尾 洋孝 (マツオ ヒロタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	防衛医科大学校	<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 未受講

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7年 4月 21日

厚生労働大臣

機関名 防衛医科大学校

所属研究機関長 職 名 学校長

氏 名 福島 功二

次の職員の(令和)6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 曝露・炎症マーカー等を組み合わせた加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を
評価するための研究(23FA1002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 防衛医学研究センター国際交流研究官 教授
(氏名・フリガナ) 中山 昌喜 (ナカヤマ アキヨシ)

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	防衛医科大学校	<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。