

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生体影響研究を組み  
合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価

(24FA2001)

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

- 加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価 ……………  
稲葉洋平

## II. 分担研究報告

1. 加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較 ……………  
稲葉洋平、牛山明、内山茂久
2. 加熱式たばこ IQOS ILUMA 互換機の主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較 ……………  
稲葉洋平、緒方裕光、内山茂久
3. 電子たばこから発生する多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の分析結果 ……………  
稲葉洋平、戸次加奈江、内山茂久
4. たばこ製品由来のイソシアネートおよびアンモニアの分析手法に関する研究 ……………  
戸次加奈江、稲葉洋平、内山茂久、藤谷雄二
5. 受動喫煙環境の定量評価に向けたパッシブサンプリング技術の検討 ……………  
戸次加奈江
6. 加熱式たばこ・電子たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの分析 ……………  
楠瀬翔一
7. 加熱式たばこ・電子たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの分析 ……………  
鳥羽陽
8. 加熱式たばこ主流煙の PAHs のハロゲン化誘導体である XPAHs の未知成分分析 ……………  
三宅 祐一
9. 加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定 ……………  
杉田和俊、稲葉洋平
10. タバコから発生する吸着性有機フッ素化合物 (AOF) の分析 ……………  
内山茂久、稲葉洋平、内山茂久
11. 加熱式たばこばく露が生体に及ぼす影響についての動物実験研究 ……………  
牛山明、進藤佐和子、服部研之

1 2. 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6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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価

研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

本研究は、近年急速に普及している加熱式たばこ等の新型たばこ製品について包括的な健康影響評価を実施し、科学的根拠に基づく評価を行うことを目的としている。加熱式たばこは改正健康増進法で「指定たばこ」とされているが、紙巻たばこに比べて市場導入の歴史が浅く、能動喫煙・受動喫煙による健康影響に関する科学的知見は依然として不十分な状況にある。本研究では、加熱式たばこ製品の主流煙成分分析、受動喫煙による健康影響評価、動物曝露実験を通じて、新型たばこ製品の安全性について多角的に検証した。主要な成果として、まず加熱式たばこ 68 銘柄 (IQOS ILUMA、glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED) と紙巻たばこ 20 銘柄の主流煙成分を分析した結果、たばこ産業が主張する「有害化学物質 90%削減」は比較対象や成分により大きく異なることが明らかとなった。

具体的には、一酸化炭素は燃焼温度の違い (加熱式 254-343°C 対紙巻き 750°C 以上) により約 100 分の 1 に大幅削減されたが、依存物質であるニコチンは加熱式たばこ 0.41-2.36mg/本、紙巻たばこ平均 1.75mg/本と同等レベルを維持していた。発がん性物質であるたばこ特異的ニトロソアミン類については、加熱式たばこ 6.87-111ng/本、紙巻たばこ平均 240ng/本であったが、削減率は 0-90% と大きく変動し、一部の加熱式たばこでは紙巻たばこと差が認められない銘柄も存在した。

特に懸念される点として、IQOS 互換機の分析では純正品と比較して有害化学物質発生量に大きなばらつきがあり、高温加熱により燃焼由来有害物質が紙巻たばこと同等レベルで発生する製品も存在することが判明した。互換機の中には一酸化炭素が純正品の約 24 倍に達する製品もあり、473°C という高温加熱が燃焼由来化学物質の大量発生原因と考えられた。電子たばこの分析においても重要な知見が得られた。継続使用により電熱コイルの劣化・焦げ付きによって多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の発生量が著しく増加し、発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンが最大で紙巻たばこに匹敵する発生量を示した。特に市販リキッドのフレーバー成分がこれらの有害物質発生量を大幅に増加させることが確認された。さらに、新型たばこ製品には香料アレルゲン (電子たばこリキッドから 29 種、加熱式たばこ専用スティックから 15 種)、イソシアネート、アンモニアなどの多様な有害化学物質が含まれており、これらは能動喫煙だけでなく受動喫煙の要因ともなり得ることが示された。パッシブサンプリング技術による環境調査では、喫煙者のいる家庭において有意に高いイソシアネート濃度が検出され、受動喫煙環境の定量評価における有効性が確認された。動物実験では、加熱式たばこ曝露によるニコチン吸収や病態への影響が確認され、遺伝毒性評価のための ecNGS 手法も確立された。これらの結果から、加熱式たばこは燃焼由来の有害物質は削減するものの、たばこ葉由来の化学物質は 254-343°C の加熱温度でも主流煙に移行することが明らかとなった。

本研究の成果により、成分の観点からは、加熱式たばこは紙巻きと比較して必ずしも安全とはいええず、喫煙者には科学的根拠に基づく正確な情報提供が必要であることが示された。また、互換機や電子たばこの品質にばらつきが認められることから、エビデンスに基づくたばこ対策の実施に本研究成果を活用していくことが重要である。

研究分担者	所属施設名
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
楠瀬 翔一	国立保健医療科学院
鳥羽 陽	長崎大学
三宅 祐一	横浜国立大学
杉田 和俊	麻布大学
進藤 佐和子	明治薬科大学
緒方 裕光	女子栄養大学
戸塚 ゆ加里	星薬科大学

研究協力者	所属施設名
内山 茂久	国立保健医療科学院
美谷島 克宏	東京農業大学
煙山 紀子	東京農業大学
服部 研之	明治薬科大学
中館 和彦	明治薬科大学
鈴木 敬久	東京都立大学
大和 浩	産業医科大学

## A. 研究背景と目的

加熱式たばこ製品は、改正健康増進法で「指定たばこ」とされており、紙巻たばこに比べて市場導入の歴史が浅いため、能動喫煙・受動喫煙による健康影響に関する科学的知見は依然として不十分であり、さらなる研究が求められている。研究代表者の所属する国立保健医療科学院は、WHO 協力センターとして WHO-TobLabNet に参加し、加熱式たばこに関する国際標準分析法の開発と情報共有を行ってきた。これらの分析法を用い、日本国内で販売されている加熱式たばこの主流煙・副流煙の成分分析を実施し、学術論文としても発表した。研究では呼出煙が受動喫煙の主な要因であることが示され、また主流煙には紙巻たばこ同等の有害成分が含まれることが明らかとな

った。加えて、喫煙者の生体試料分析により、ニコチン曝露量には製品間で有意差がなく、加熱式たばこの発がん性物質曝露量も紙巻たばこの50%減にとどまった。さらに、受動喫煙者のニコチン代謝物や発がん性物質の曝露量にも有意差は認められなかった。動物曝露用の喫煙装置も独自に開発し、特許出願および曝露試験を実施している。

本研究では、これまでの研究成果（分析法、実験装置）を基盤として、加熱式たばこ等の新型たばこ製品について包括的な健康影響評価を実施する。具体的には、①加熱式たばこ製品から発生する主流煙の成分分析および喫煙行動に基づく健康影響評価、②受動喫煙による健康影響評価（副流煙・受動喫煙環境調査および動物曝露実験）を行う。本研究により開発される健康影響評価手法を用いて、加熱式たばこ等の新型たばこ製品に対する科学的根拠に基づく評価を実施し、その結果を受動喫煙防止施策の立案に活用することを目指す（総合評価）。

加熱式たばこ製品、加熱式たばこ互換機、電子たばこは今後も継続的に新製品が開発・販売されることが予想される。そのため、最新の市場動向を反映した本研究の科学的知見の蓄積を活用し、エビデンスに基づくたばこ対策政策の立案に寄与する。

### 各年度の目標

本研究は、「①加熱式たばこ製品の主流煙成分分析および喫煙行動による健康影響評価」と「②副流煙・受動喫煙環境調査と動物曝露実験を組み合わせた健康影響評価」の2つの柱から構成される。①については3年間を通じて同時並行で実施する計画である。

初年度は、①に関する研究では、加熱式たばこ製品の基礎性能調査を実施し、有害化学物質発生メ

カニズムを解明する。また、加熱式たばこ・電子たばこの成分分析(たばこ葉・主流煙)を実施し、加熱式たばこから発生する未知成分の分析法開発を行う。

②に関する研究では、副流煙分析を実施し、受動喫煙環境研究のための計画策定・対象者リクルートを行う。動物曝露用喫煙装置の改良を行い、尿・血漿中曝露マーカーを測定し、ヒトへの曝露外挿可能性および関連性について検討する。また、異なる加熱式たばこ製品による曝露特性の違いを検討する。

2年度目は①に関する研究では、前年度から継続して加熱式たばこ・電子たばこの成分分析(たばこ葉・主流煙)を実施する。WHO TobLabNet との共同研究を推進し、加熱式たばこ・電子たばこから発生する未知成分分析を行う。

②に関する研究では、副流煙分析および受動喫煙環境実態調査を実施し、呼出煙分析法の開発を行う。加熱たばこ曝露マウスの肺を含む各種組織を用いて、超低頻度変異解析手法による変異シグネチャー解析を実施する。病態モデルマウスを用いた曝露影響評価を並行して検討し、喫煙者を想定した高濃度主流煙曝露の影響を検討する。

最終年度では、①に関する研究では、前年度と同様に加熱式たばこ・電子たばこの成分分析(たばこ葉・主流煙)を継続実施する。WHO TobLabNet との共同研究を推進し、加熱式たばこ・電子たばこから発生する未知成分分析を行う。加熱式たばこ喫煙者の喫煙行動測定を実施し、最終的に加熱式たばこ喫煙者の喫煙行動特性を把握し、新規主流煙捕集のための標準喫煙法を提案する。

②に関する研究では、副流煙分析および受動喫煙環境実態調査を実施し、呼出煙分析結果を解析する。受動喫煙要因として十分な発生量の評価を行う。超低頻度変異解析手法による変異シグネチ

ャー解析および病態モデルマウスを用いた曝露影響評価を実施し、受動喫煙を想定した低濃度たばこ煙曝露による健康影響を検討する。

## B. 今年度の研究成果

### 1. 加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較

我が国では 2014 年の加熱式たばこ販売開始から 10 年が経過し、令和 5 年調査では男性喫煙者の 38.4%、女性喫煙者の 42.3%が使用している。たばこ産業は「有害化学物質 90%削減、タール発生なし」と広告しているが、この主張の科学的妥当性は検証が必要である。本研究では国内販売されている加熱式たばこと紙巻たばこの主流煙成分を分析し、90%削減の真偽を検証した。

方法：加熱式たばこ 68 銘柄 (IQOS ILUMA 20 銘柄、glo HYPER pro 24 銘柄、Ploom X ADVANCED 24 銘柄) と紙巻たばこ 20 銘柄を対象とした。自動喫煙装置を用いて Health Canada Intense 法により主流煙を捕集し、ニコチンは GC/FID 法、一酸化炭素は NDIR 法、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は LC/MS/MS 法で分析した。加熱・燃焼温度も測定した。

結果及び考察：ニコチン量は加熱式たばこ 0.41-2.36 mg/本 (IQOS ILUMA 平均 0.75 mg、glo HYPER pro 平均 1.55 mg、Ploom X ADVANCED 平均 1.02 mg)、紙巻たばこ平均 1.75 mg で大幅な削減は認められなかった。これはニコチンが依存物質であり、製品満足度や売上に直結するため削減されていないと考えている。一酸化炭素は加熱式たばこ 0.17-0.44 mg/本、紙巻たばこ平均 24.1 mg/本で約 100 分の 1 に削減された。これは燃焼温度の違い (加熱式 254-343°C vs 紙巻き 750°C以上) による燃焼由来物質の明確な削減効果が確認された。

TSNAs 合算量は加熱式たばこ 6.87-111 ng/本、紙巻たばこ平均 240 ng/本であったが、一部の加熱式たばこでは紙巻たばこと差が認められない銘柄も存在した。これは、燃焼を伴わない加熱温度条件下であっても、原料葉に含まれる TSNAs が主流煙へと効率的に移行していることを示すものである。

結論：「有害化学物質 90%削減」は比較対象や成分により大きく異なる。一酸化炭素は大幅削減されるが、ニコチンは紙巻たばこ同等レベルを維持し、TSNAs の削減率は 0-90%と変動した。たばこ産業が比較に用いる標準たばこ 3R4F は市販品より有害物質含有量が多く、削減効果が過大評価されている可能性を否定できない。加熱式たばこは燃焼由来の有害物質は削減するが、たばこ葉由来の化学物質は 254-343°Cの加熱温度でも主流煙に移行する。したがって加熱式たばこを「安全な代替品」と位置づけることは難しく、喫煙者には科学的根拠に基づく正確な情報提供が必要である。

## 2. 加熱式たばこ IQOS ILUMA 互換機の主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較

加熱式たばこ IQOS の普及に伴い、IQOS 専用スティックを使用可能な互換機が低価格や連続喫煙の利便性を謳って市場投入されている。しかし、これらの非正規加熱装置の安全性については十分な検証が行われていない。本研究は、IQOS ILUMA 純正機器と複数の互換機を比較し、主流煙の化学成分を定量分析することで、IQOS 互換機使用に伴う潜在的健康リスクを科学的に評価することを目的とした。

方法：IQOS ILUMA（純正品）と市販の IQOS ILUMA 互換機 8 製品を分析対象とした。各互換機 5 台ずつを用いて自動喫煙装置により HCl 法

に準拠した主流煙捕集を実施し、WHO TobLabNet SOP に基づいてタール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン 4 成分を分析した。また、極細 K 熱電対を用いて各機器の加熱温度を測定した。

結果と考察：純正品のニコチン量  $0.88 \pm 0.06$  mg/本に対し、互換機では  $0.56 \sim 1.68$  mg/本と大きな幅を示した。互換機 G は  $350^\circ\text{C}$  でニコチン量  $0.56$  mg/本、互換機 I は  $280^\circ\text{C}$  と低温にも関わらず  $1.68$  mg/本を示し、温度とニコチン発生量の関係が単純でないことが判明した。タール量は純正品  $10.2 \pm 1.23$  mg/本に対し互換機  $6.84 \sim 16.8$  mg/本で、フィルター観察により一部互換機で燃焼由来のタール状物質発生が示唆された。燃焼指標の一酸化炭素は純正品  $0.43 \pm 0.01$  mg/本に対し互換機  $1.15 \sim 10.3$  mg/本を示した。特に互換機 I では  $10.3$  mg/本と純正品の約 24 倍に達し、 $473 \pm 82.0^\circ\text{C}$  という高温加熱が燃焼由来化学物質の大量発生原因と考えられた。たばこ特異的ニトロソアミン類は純正品  $12.8 \pm 0.77$  ng/本に対し互換機  $13.3 \sim 36.8$  ng/本であった。TSNAs はたばこ葉含有物質の移行と考えられるため、燃焼由来 CO と異なり温度による増加は約 3 倍程度に留まった。

結論：IQOS ILUMA 互換機は純正品と比較して有害化学物質発生量に大きなばらつきがあり、特に高温加熱により燃焼由来有害物質が発生する可能性が示された。そしてこの結果は、加熱式たばこであっても紙巻たばこ同等に燃焼由来の有害化学物質の発生が生じるため、健康リスクは紙巻たばこ同様に考える必要がある互換機も存在していた。また、同一製品でも分析値変動が大きく、互換機の品質にばらつきが認められた。現在、日本の法律では加熱式たばこの製品結果に規制などはないため喫煙者は加熱式たばこ互換機を使用するためには有害化学物質の発生量に

留意する必要がある。

### 3. 電子たばこから発生する多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の分析結果

電子たばこ主流エアロゾルからホルムアルデヒド、カルボニル類、フェノール類、一酸化炭素などの有害化学物質が検出されることが報告されており、特に高出力装置での発生が問題となっている。先行研究では、プロピレングリコールとグリセロールを原料として、電熱コイルの劣化により3日目頃からこれらの有害物質が発生することが確認されている。本研究では、燃焼由来と考えられる多環芳香族炭化水素 (PAHs) に着目し、発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンを含む PAHs の電子たばこ主流エアロゾル中での発生状況を GC/MS/MS により一斉分析することを目的とした。

方法:電子たばこ装置として出力150W(製品A)、85W(製品B)、90W(製品C)の3製品を使用し、プロピレングリコールとグリセロールの自作溶液および市販スイーツ系リキッドで実験を行った。主流エアロゾルの捕集は自動喫煙装置を用いて CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81 法により実施し、29種類の PAH 標準溶液を用いて GC/MS/MS で分析した。また、一酸化炭素の測定も並行して実施した。

結果及び考察:グリセロールとプロピレングリコールのみの自作溶液では、総 PAHs 量は 40.4-53.3 ng/10 puff、ベンゾ[a]ピレンは 0.26-0.48 ng/10 puff で、使用回数による増加は認められなかった。この結果は加熱式たばこ主流煙の分析結果に近似していた。一方、市販リキッド使用時には総 PAHs 量が製品 A で 107-4,100 ng/10 puff、製品 B で 62.8-6,606 ng/10 puff、製品 C で 51.5-172 ng/10 puff となり、使用回数の増加に伴って著しく上昇した。こ

の現象は先行研究の一酸化炭素、フェノール類と同じ傾向であった。ベンゾ[a]ピレンも製品 A で 0.82-9.66 ng/10 puff、製品 B で 0.29-13.4 ng/10 puff に達し、最高値は紙巻たばこに匹敵する発生量を示した。最も含有量が高いナフタレンでは、製品 B で最大 4,754 ng/10 puff を記録した。市販リキッドではジベンゾ[a,i]ピレンまで検出され、電熱コイルの劣化・焦げ付きによって PAHs の発生が促進されると考えられた。一酸化炭素についても、製品 A、B で紙巻たばこに匹敵またはそれ以上の発生量が確認され、特に製品 B では 12 パフあたり 40mg を超える値を示した。

結論:電子たばこ主流エアロゾルから発がん性物質を含む多種類の PAHs が検出され、継続使用により電熱コイルの劣化・焦げ付きによって PAHs と一酸化炭素の発生量が著しく増加することが明らかになった。市販リキッドのフレーバー成分、特にスイーツ系フレーバーが PAHs 発生量を大幅に増加させ、比較的 low 出力の装置でも使用回数の増加により紙巻たばこに匹敵する有害物質が発生することが確認された。この現象は使用者が外見上判断困難であり、知らずに高濃度有害物質に曝露される危険性がある。ニコチンの有無に関わらず、成分の観点から、電子たばこの有害性は必ずしも紙巻きたばこと比較して低いとはいえず、科学的根拠に基づいた情報提供や、出力制限、リキッド成分規制、使用方法標準化なども今後検討が必要になる可能性がある。

### 4. たばこ製品由来のイソシアネートおよびアンモニアの分析手法に関する研究

含窒素化合物であるイソシアネート化合物は、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼<sup>1)</sup>、喫煙などを発生源とすることが知られており、刺激性や感作性などの有害性を示すことから、アレルギー性

疾患や神経系疾患などの健康影響を阻害することが懸念されている。また、たばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙中のイソシアネートは、室内の汚染源となる可能性もあるため、喫煙者のみでなく、非喫煙者の健康影響をも引き起こす可能性がある。近年、国内外では、燃焼を伴わない加熱式の新型たばこが若者を中心に普及しているが、こうした製品からは、多種類の有害成分が検出されており、そうした化合物の一つとして、イソシアネートが含まれる可能性がある。また、同様の含窒素化合物であるアンモニアは、悪臭の原因物質であるだけでなく、有害性や他の化合物との反応性から粒子の生成にも寄与し、環境の汚染因子となる可能性がある。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこから発生するイソシアネート及びアンモニアの発生量を調べ、喫煙者への曝露量を調べると共に、製品ごとの発生特性および室内発生源となる可能性について考察することとした。

本研究結果より、対象としたイソシアネート5種（イソシアン酸（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））の中で、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り、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、分子量の大きな PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。製品ごとの発生量の違いは、使用したデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、紙巻たばこに比べて大幅に低減されていたものの、NOS（IQOS 交換機）や HITASTE（IQOS ILUMA 交換機）からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートの発生が確認された。一方、アン

モニアは、主流煙中の粒子から検出される割合が高く、加熱・燃焼温度や銘柄の違いとの関連は見られず、製品中で添加物として使用されているものが影響していると考えられた。以上の結果から、加熱式たばこの交換機は、従来の紙巻たばこと同程度の有害成分を発生するものもあり、イソシアネートやアンモニアも新型たばこの有害性に寄与する可能性が考えられた。この様な成分は、能動喫煙における有害性の要因となるだけでなく、呼出煙として環境中へも排出される可能性があるため、受動喫煙や三次喫煙への影響も考えられた。

## 5. 受動喫煙環境の定量評価に向けたパッシブサンプリング技術の検討

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、有害成分が低減されていることが特徴とされているが、主流煙からは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。そのため、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。実際、国内で加熱式たばこを使用する喫煙者のいる家庭において、非喫煙者である家族の尿試料からは、ニコチン代謝物が有意に高く検出されていることなどから、加熱式たばこであっても受動喫煙を引き起こす可能性も徐々に明らかとされている。そのため、加熱式たばこから発生するニコチンを含む有害物質が、室内を汚染し、喫煙者のみでなく、非喫煙者もばく露される可能性がある。そこで本研究では、新型たばこから発生する有害成分の一つとして、イソシアネートを対象に、空気中での簡易な測定を可能とするパッシブサンプラーを開発し、たばこ製品の使用

による室内の汚染状況を調べることにした。本研究では、ガラス繊維フィルターに、誘導体化試薬であるジブチルアミン (DBA) と酸を含浸させたものから作成した拡散サンプラーを用い、喫煙環境下での適用を試みた。その結果、環境中でのイソシアネートの濃度分布が明らかとされ、ICA や MIC については、特に喫煙者のいる家庭において有意に高く検出され、イソシアネートを指標とした受動喫煙環境の定量評価において、拡散サンプラーの有効性が示された。

## 6. 加熱式たばこ・電子たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの分析

近年、新型たばこの使用が急増し、特に日本では加熱式たばこが紙巻たばこを超える使用率を示している。しかし、日本では香料の規制がなく、その健康影響が十分に調査されていない。本研究は、新型たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの実態を明らかにすることを目的とし、加熱式たばこ専用スティックおよび電子たばこリキッドを対象に GC/MS 分析法を用いた定性・定量分析を行った。

まず、香料アレルゲン 62 種の分析を行うための GC/MS 分析法を確立した。そして、電子たばこリキッド 20 銘柄および加熱式たばこ専用スティック 6 銘柄を対象に分析を実施した。その結果、電子たばこリキッドからは合計 29 種、加熱式たばこ専用スティックからは 15 種の香料アレルゲンが検出された。特に、メンソール系やフルーツ系の電子たばこリキッドには多様な香料アレルゲンが含まれている傾向が見られた。また、加熱式たばこ専用スティックでは、フレーバー系メンソールタイプの銘柄に多くの香料アレルゲンが含まれることが判明した。

このように、新型たばこ製品には多数の香料ア

レルゲンが含まれていることが明らかとなった。これらの化合物がヒトの健康に及ぼす影響については不明点が多く、今後さらなる調査が必要である。特に、新型たばこ主流煙に含まれる香料アレルゲンの定量分析を実施し、実際の曝露量を評価することが重要であると考えられる。

## 7. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれるハイドロキノン類の分析

日本国内で販売されている加熱式たばこ 6 種 (IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper<sup>+</sup>, PloomS, PloomX) の各レギュラー及びフレーバースティック、比較対象としての紙巻たばこの主流煙に含まれるハイドロキノン (HQ) 類及び 2 環以上の母核を有するジヒドロキシ体を同定・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、分析対象成分をトリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。加熱式たばこの主流煙から、7 種類の HQ 類が検出され、2 環以上のジヒドロキシ体は検出されなかった。定量できた多くの HQ 類について、対応するベンゾキノン (BQ) 類の存在量と比較して半分以上が HQ として存在していた。HQ 類の濃度は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向があり、たばこスティックの種類は HQ 類の生成に大きく影響しなかった。加熱式たばこ煙中の HQ 類濃度は、最も高い濃度の装置であっても紙巻たばこの主流煙の 3% 程度にとどまっており、たばこ製品の主流煙における HQ 類の生成には、加熱 (燃焼) 温度が深く関与していた。

## 8. 加熱式たばこ主流煙の PAHs のハロゲン化誘導体である XPAHs の未知成分分析

加熱式たばこは、たばこ葉に香料等が添加されており、喫煙時に加熱されることによって紙巻たばこと異なる匂いが発生することが知られている。これは、紙巻きたばこのたばこ煙には含まれない未知物質が存在することを示唆している。そこで本研究では、報告事例が比較的多い多環芳香族炭化水素類 (PAHs) を分析すると同時に、母核 PAHs よりも残留性・有害性が高いことが指摘されている PAHs のハロゲン化誘導体である XPAHs を分析した。また、これまでに報告の無い未知成分についても探索を行った。

加熱式たばこ 6 銘柄について、たばこ主流煙中の 27 種の PAHs と 45 種の XPAHs を分析したところ、計 49 種の PAHs・XPAHs が検出できた。特に、今まで XPAHs の検出事例はほとんどなく、PAHs と比較して低濃度ではあったが、その有害性を考慮すると、今後詳細な調査が必要である。また、加熱式たばこ主流煙中の成分について定性分析を行ったところ、これまでに報告事例がないと考えられる未知成分が検出された。特定の加熱式たばこ主流煙中にのみ検出されたピークがあり、たばこ葉への添加物質の影響が示唆された。現在、GC×GC-TOFMS、LC-TOFMS 等を用いた分析により得られる精密質量数データから未知成分を推定するため、*in silico* 型のノンターゲット解析ツールの選定と精度確認を行っており、今後は本物質の同定に向け、追加の情報収集と分析を実施する予定である。

## 9. 加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定

静電捕集と吸収捕集による一斉捕集による主流煙中の金属については、静電捕集による先行研究とほぼ同レベルで各金属の捕集が確認された。水銀については静電捕集では吸収捕集の 10~40%

の捕集率であり、静電捕集部ではほとんど捕集されていないと考えられた。吸収捕集部で捕集された水銀量は単独の吸収捕集よりも大きな値となり、喫煙装置によるばらつきと大きいと考えられた。以上の結果から、静電捕集と吸収捕集の連結は有効であり、金属は静電捕集部、水銀は吸収捕集部を測定することで評価できる測定結果が得られる可能性が示された。

## 10. タバコから発生する吸着性有機フッ素化合物 (AOF) の分析

タバコ主流煙に含まれる吸着性有機フッ素化合物 (AOF, Adsorbable Organic Fluorine) の燃焼イオンクロマトグラフィー (CIC) による分析の可能性を検討した。粒子状 AOF の捕集には石英繊維フィルター (QF) を、ガス状 AOF の捕集にはアクティブカーボンビーズ (ACB) を使用した。試料の前処理として、ACB 粒子を直接 CIC で分析する方法 (A 法) と、一旦、二硫化炭素で溶出し VOC を分析した後、N<sub>2</sub> パージを行い二硫化炭素を除去し、残渣の CX527 粒子を CIC で分析する方法 (B 法) を検討した。A 法は、沸点にかかわらず全ての有機フッ素化合物を、B 法は、VOC および比較的高沸点の有機フッ素化合物を測定可能である。B 法では、N<sub>2</sub> パージにより二硫化炭素を揮発させると、CFC-12, CFC-114, CFC11, CFC-113 等のフロン類は全て二硫化炭素と共に気化して ACB には留まらなかった。一方、有害な PFAS であるペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の前駆体とされるフルオロテルミノールアルコール (FTOH) の沸点は、4:2 FTOH, 90~110°C; 6:2 FTOH, 140~160°C; 8:2 FTOH, 170~190°C; 10:2 FTOH, 200~220°C なので、N<sub>2</sub> パージを行っても ACB にとどまる可能性がある。従って、N<sub>2</sub> パージ後の ACB を燃焼イオンクロマトグラフィーで分析するこ

とにより、精度の高い空气中 AOF 分析が期待される。また、B 法には QF-ACB を用いて VOC を分析した後、溶出液の二硫化炭素を N<sub>2</sub> パージして残渣の ACB を保管しておけば、いつでも AOF を分析できる利点がある。

## 11. 加熱式たばこばく露が生体に及ぼす影響についての動物実験研究

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動物を用いた研究はその理解の一助となる。

本年度は異なる銘柄の加熱式たばこを用いた際のマウスへのニコチン取り込み量の比較と、マウスの疾病モデルとしてぜん息モデルを用いて加熱式たばこの病態への影響に関する研究を実施した。

異なる加熱式たばこのばく露を比較したところ、いずれの銘柄においてもニコチンの体内への吸収が発生したが、銘柄によって体内のニコチンの濃度が異なることが明らかとなった。この結果はスティックから発生するニコチン濃度に関連するものと考えられた。また、ぜん息病態モデルマウスに加熱式たばこをばく露したところ、アレルギー特有の IgE レベルの上昇や気管上皮の肥厚などがみられたが、本年度の喫煙の条件ではたばこばく露の有無の間に統計的な有意差は認めなかった。引き続きの検討が必要である。

## 12. 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 C57BL/6J 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 ecNGS

により評価するために NGS のためのライブラリ調製と NGS 解析の条件検討を行った。

ecNGS には、エラー率が体細胞変異率より 2 桁低い(10 億部位当たり 5 部位未満のエラー)NanoSeq を採用し、ライブラリの収量は real-time PCR を用いて測定した。Air-control 群を用いて ecNGS を実施した結果、オリジナルのプロトコルではライブラリ収量が不十分で、NGS に必要な量を確保することができなかった。しかし、アダプターおよびライゲーション酵素の添加量を増やすことで収量は改善された。さらに、NGS によって取得したデータ量を増加させた結果、NGS による解析可能な塩基数は約  $1.7 \times 10^9$  から  $3.7 \times 10^9$  に増加し、これに伴い検出された変異数も約 40 から 90 に増加した。今後は、今回確立した方法を用いて、IQOS による変異原性を検討する予定である。

## C. 結論

初年度は、本研究により、加熱式たばこを含む新型たばこ製品の健康影響について重要な科学的知見が得られた。まず、たばこ産業が主張する「有害化学物質 90%削減」については、比較対象や成分により大きく異なることが明らかとなった。一酸化炭素は燃焼温度の違いにより大幅に削減されるが、依存物質であるニコチンは紙巻たばこと同等レベルを維持し、発がん性物質であるたばこ特異的ニトロソアミン類の削減率は 0-90%と大きく変動した。これは、加熱式たばこが燃焼由来の有害物質は削減するものの、たばこ葉由来の化学物質は 254-343°Cの加熱温度でも主流煙に移行することを示している。

特に懸念されるのは、IQOS 互換機の中には純正品と比較して有害化学物質発生量にばらつきがあり、高温加熱により燃焼由来有害物質が紙巻たばこと同等レベルで発生する製品も存在するこ

とである。電子たばこにおいても、継続使用により電熱コイルの劣化・焦げ付きによって多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の発生量が著しく増加し、紙巻たばこに匹敵する有害物質が発生することが確認された。

さらに、新型たばこ製品には多数の香料アレルギーやイソシアネート、アンモニアなどの有害化学物質が含まれており、これらは能動喫煙だけでなく受動喫煙の要因ともなり得る。動物実験においても、加熱式たばこ曝露によるニコチン吸収や病態への影響が確認され、遺伝毒性評価の手法も確立された。

これらの結果から、加熱式たばこは紙巻きと比較して必ずしも安全とはいえず、喫煙者には科学的根拠に基づく正確な情報提供が必要である。また、互換機や電子たばこの品質にばらつきが認められることから、エビデンスに基づくたばこ対策政策の実施に本研究成果を活用することが重要である。

#### 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

加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
分担研究者 牛山 明 国立保健医療科学院  
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院

**背景・目的：**我が国では2014年の加熱式たばこ販売開始から10年が経過し、令和5年国民健康・栄養調査では男性喫煙者の38.4%、女性喫煙者の42.3%が使用している。たばこ産業は「有害化学物質90%削減、タール発生なし」と広告しているが、この主張の科学的妥当性は検証が必要である。本研究では国内販売されている加熱式たばこと紙巻たばこの主流煙成分を分析し、90%削減の真偽を検証した。

**方法：**加熱式たばこ68銘柄（IQOS ILUMA 20 銘柄、glo HYPER pro 24 銘柄、Ploom X ADVANCED 24 銘柄）と紙巻たばこ20銘柄を対象とした。自動喫煙装置を用いて Health Canada Intense 法により主流煙を捕集し、ニコチンはGC/FID法、一酸化炭素はNDIR法、たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNAs)はLC/MS/MS法で分析した。加熱・燃焼温度も測定した。

**結果及び考察：**ニコチン量は加熱式たばこ0.41-2.36 mg/本（IQOS ILUMA 平均0.75 mg、glo HYPER pro 平均1.55 mg、Ploom X ADVANCED 平均1.02 mg）、紙巻たばこ平均1.75 mgで大幅な削減は認められなかった。これはニコチンが依存物質であり、製品満足度や売上に直結するため削減されていないと考えている。一酸化炭素は加熱式たばこ0.17-0.44 mg/本、紙巻たばこ平均24.1 mg/本で約100分の1に削減された。これは燃焼温度の違い（加熱式254-343°C vs 紙巻き750°C以上）による燃焼由来物質の明確な削減効果が確認された。TSNAs 合算量は加熱式たばこ6.87-111 ng/本、紙巻たばこ平均240 ng/本であったが、一部の加熱式たばこでは紙巻たばこと差が認められない銘柄も存在した。これは、燃焼を伴わない加熱温度条件下であっても、たばこ葉に含まれるTSNAsが主流煙へと効率的に移行していることを示すものである。

**結論：**「有害化学物質90%削減」は比較対象や成分により大きく異なる。一酸化炭素は大幅削減されるが、ニコチンは紙巻たばこと同等レベルを維持し、TSNAsの削減率は0-90%と変動した。たばこ産業が比較に用いる標準たばこ3R4Fは市販品より有害物質含有量が多く、削減効果が過大評価されている可能性を否定できない。加熱式たばこは燃焼由来の有害物質は削減するが、たばこ葉由来の化学物質は254-343°Cの加熱温度でも主流煙に移行する。したがって加熱式たばこは紙巻きと比較して必ずしも安全とはいえ、喫煙者には科学的根拠に基づく正確な情報提供が必要である。

#### A. 研究目的

我が国は、2014年に加熱式たばこiQOS(現IQOS)が販売開始されてから10年が経過した。この加

熱式たばこを使用する喫煙者は増加してきており、令和5年国民健康・栄養調査の喫煙者のたばこ使用の割合は、男性喫煙者の38.4%、女性喫煙

者の42.3%と報告されている。特に20から30代喫煙者は、加熱式たばこの使用率が50%以上であった。このような急速な普及の背景には、加熱式たばこの主流煙に含まれるニコチン量が紙巻たばこと遜色ない水準にあり、喫煙者の満足度（吸い応え）を十分に満たしているという要因が考えられる。また、たばこ産業の広告では「有害化学物質は90%削減しておりタールは発生しない」とされている。この広告が事実であるのかは研究結果から確認する必要があると考えている。そこで本研究では、国内で販売されている加熱式たばこ68銘柄と紙巻たばこ20銘柄の主流煙ニコチン、一酸化炭素と発がん性物質であるたばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行い、90%削減が事実であるのか？検証を行った。

## B. 研究方法

### 1. 分析対象加熱式たばこ、紙巻たばこ

IQOS ILUMA (20銘柄)、glo HYPER pro (24銘柄)、Ploom X ADVANCED (24銘柄)とした。紙巻たばこは日本たばこ協会が発表している売上上位10銘柄の国産たばこ産業販売銘柄と海外たばこ産業売上上位10銘柄の計20銘柄とした。なお、試料は主流煙捕集前48時間から10日間、温度 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60\pm 3\%$ で恒温・恒湿化を行った(1)。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、Körber)を用いてHCl法を行った。次に紙巻たばこ主流煙の捕集はLX20 (Körber)を使用して行った。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IQOS 1本あたりの吸煙は12回とした。たばこは、ISO 3402 (1)に従って捕集前に恒温恒湿化を行い、たばこ主流煙中の総粒子状物質(total particle matter ; TPM)はCambridge filter pad (CFP、 $\phi 44\text{ mm}$ 、Borgwaldt KC GmbH)で捕集した。HCl法では1枚につき、たばこ3本分の主流煙を捕集し、1試料とした。たばこ銘柄ごとに5試料調製し、それぞれ測定に供した。

#### 主流煙の分析

##### ニコチン、一酸化炭素の分析

捕集後のCFPは、2-プロパノール(20 mL)を添加し、室温で20 minの振とう抽出を行った。2-プロパノール抽出液中のニコチン濃度はISO 10315 (4)に準じて、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC/FID)により分析を行った。COは、ISO8454 (5)に準じて、非分散型赤外線分析計(Non-dispersive infrared ; NDIR、IR200、横河電機製)を用いて分析した

##### TSNAs

4成分のTSNA (*N'*-nitrosonornicotine (NNN)、4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)、*N'*-nitrosoanatabine (NAT)、*N'*-nitrosoanabasine (NAB))は、WHO TobLabNet SOP 3の分析を採用し(6,7)、CFPを振とう抽出後、得られた抽出液を固相抽出後にLC/MS/MSで分析した。

### 3. 加熱式たばこの加熱温度、紙巻たばこの燃焼温度の分析

加熱式たばこの加熱温度と紙巻たばこの燃焼温度は、Pico Log (Pico Technology社)を使用して行った。

## C. 結果及び考察

### 1. ニコチン

加熱式たばこ主流煙ニコチン量の分析結果は

0.41 から 2.36 mg/本であった (Fig. 1)。また各ブランドのニコチン平均値は IQOS ILUMA が  $0.75 \pm 0.09$  mg/本、含有量の範囲は 0.62 から 0.9 mg/本、glo HYPER pro は  $1.55 \pm 0.36$  mg/本、含有量の範囲は 0.79 から 2.36 mg/本となり、Ploom X ADVANCED は  $1.02 \pm 0.42$  mg/本、含有量の範囲は 0.41 から 1.92 mg/本であった。これに対し、紙巻たばこのニコチン平均値は  $1.75 \pm 0.58$  mg/本であり含有量の範囲は 0.96 から 2.96 mg/本であった。主流煙ニコチン量の平均値で加熱式たばこと紙巻たばこを比較すると glo HYPER pro の平均値 1.55 mg/本と紙巻たばこの平均値は 1.75 mg/本と 0.2 mg の違いであった。IQOS、Ploom は 0.75 と 1.02 mg/本となり、紙巻たばこよりも低い値であった。これは、ニコチン量がたばこ産業の広告に示している 90%削減とはならなかった。それは、ニコチンが削減対象の成分ではないと考えられるためである。ニコチンは喫煙者のたばこの依存物質として理解されている。この主流煙ニコチンを削減することは、たばこ製品の売上、使用率に影響するために削減ができないと考察している。また、たばこ葉のニコチンは、 $150^{\circ}\text{C}$ の加熱温度であれば主流煙に移行するため、ニコチン量を削減するためには加熱温度を  $150^{\circ}\text{C}$ 以下にする必要がある。これまでに加熱温度  $150^{\circ}\text{C}$ 以下の加熱式たばこは Ploom TECH であるが販売中止となっている。

## 2. 一酸化炭素 (Carbon monoxide; CO)

加熱式たばこ主流煙 CO 量の分析結果は 0.17 から 0.44 mg/本であった (Fig. 1)。また各ブランドの CO 平均値は IQOS ILUMA が  $0.36 \pm 0.06$  mg/本、含有量の範囲は 0.26 から 0.44 mg/本、glo HYPER pro は  $0.36 \pm 0.05$  mg/本、含有量の範囲は 0.17 から 0.43 mg/本となり、Ploom X ADVANCED は  $0.19 \pm 0.02$  mg/本、含有量の範囲は 0.17 から 0.22 mg/本であった。これに対し、紙巻たばこの CO 平均値は  $24.1 \pm 4.79$  mg/本であり含有量の範囲は 12.1 から 31.1 mg/本であった。主流煙 CO 量の平均値で

加熱式たばこと紙巻たばこを比較すると、加熱式たばこの平均値が 0.19-0.36 mg/本と紙巻たばこの平均値は 24.1 mg/本と 100 倍ほどの違いであった。この結果からも分かるように燃焼で発生する CO は加熱式たばこが大きく削減されていた。

## 3. たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs)

主流煙中 TSNAs 量を Fig.3 に示した。4 種類の TSNAs 合算量は 6.87 から 111 ng/本であった。また各ブランドの TSNAs 平均値は IQOS ILUMA が  $12.8 \pm 3.27$  ng/本、含有量の範囲は 6.87 から 21.2 mg/本、glo HYPER pro は  $61.8 \pm 29.3$  ng/本、含有量の範囲は 25.7 から 111 ng/本となり、Ploom X ADVANCED は  $22.1 \pm 11.3$  ng/本、含有量の範囲は 7.2 から 43.8 ng/本であった。これに対し、紙巻たばこの TSNAs 平均値は  $240 \pm 122$  ng/本であり含有量の範囲は 100 から 540 ng/本であった。発がん性物質の NNN、NNK を含む TSNAs の削減は比較するたばこ製品によって 0%にも 90%にもなることが示された。これまでたばこ産業の広告などでは、加熱式たばこを標準たばこ 3R4F という分析法の標準化をするためのたばこで比較していた。標準たばこは比較的有害化学物質の含有量が多く、加熱式たばこと比較すると 90%削減されているようになっていた。しかし、日本人喫煙者が使用する紙巻たばこ製品群と比較すると削減量は異なることが今回の研究では確認された。

## 4. 熱分析結果

加熱式たばこ IQOS ILUMA、glo HYPER Pro、Ploom X ADVANCED の 3 製品と紙巻たばこの熱分析を行った結果を示す (Table 1, 2)。IQOS ILUMA の最高加熱温度の平均値は  $343 \pm 17.0^{\circ}\text{C}$ 、glo HYPER Pro が  $266 \pm 2.63^{\circ}\text{C}$ 、Ploom X ADVANCED が  $254 \pm 0.70^{\circ}\text{C}$ であった。一方で紙巻たばこの燃焼温度は  $759 \pm 77.1^{\circ}\text{C}$ 以上であり、燃焼によって発生する有害化学物質が発生することが想定され、一酸化炭素含有量も加熱式たばこより高いことが確認された。一方で、加熱式たばこの加熱温度でも

紙巻たばこと同等レベルのニコチン量が担保されることがわかった。そして TSNAs 量は全般的に紙巻たばこが加熱式たばこよりも高い傾向ではあったが、一部の加熱式たばこと紙巻たばこを比較すると含有量に差が認められなかった。この結果からたばこ葉に含有される TSNAs も加熱式たばこの加熱温度で主流煙に移行する事が確認された。

#### D. 結論

本研究では、国内で販売されている加熱式たばこ 68 銘柄と紙巻たばこ 20 銘柄について、主流煙中のニコチン、一酸化炭素、およびたばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) の分析を実施し、たばこ産業の広告で謳われている「有害化学物質 90%削減」の妥当性を検証した。

##### 1. ニコチン含有量について

加熱式たばこの主流煙ニコチン量は 0.41-2.36 mg/本の範囲にあり、紙巻たばこ (0.96-2.96 mg/本) と比較して大幅な削減は認められなかった。特に glo HYPER Pro の平均値 (1.55 mg/本) は紙巻たばこの平均値 (1.75 mg/本) とわずか 0.2 mg の差にとどまった。これは、ニコチンが喫煙者の依存性に関わる重要な成分であり、製品の満足度や売上に直結するため、意図的に削減されていないことを示唆している。

##### 2. 一酸化炭素の削減効果

一酸化炭素については、加熱式たばこ (0.17-0.44 mg/本) が紙巻たばこ (12.1-31.1 mg/本) と比較して約 100 分の 1 に大幅削減されていることが確認された。これは燃焼温度の違い (加熱式: 254-343°C vs 紙巻き: 750°C 以上) に起因する明確な効果であると考えられる。

##### 3. 発がん性物質 (TSNAs) の実態

TSNAs 合算量において、加熱式たばこは 6.87-111 ng/本、紙巻たばこは 100-540 ng/本の範囲を示した。しかし、削減率は比較対象によって 0% から 90% まで大きく変動することが明らかになった。たばこ産業が比較に用いる標準たばこ 3R4F は相対的

に有害化学物質含有量が多く、実際の市販製品との比較では削減効果が過大評価されている可能性が示唆された。

#### まとめ

本研究の結果、たばこ産業の広告で謳われている「有害化学物質 90%削減」は、比較対象となる製品や成分によって大きく異なることが判明した。一酸化炭素については確実な削減効果が認められるものの、ニコチンの含有量は紙巻たばこと同等であり、発がん性物質である TSNAs についても削減効果は限定的である。

加熱式たばこは燃焼を伴わないため、燃焼由来の有害物質については削減効果があるが、たばこ葉由来の有害化学物質は加熱温度 (254-343°C) でも主流煙に移行することが確認された。従って、加熱式たばこは紙巻たばこと比較して必ずしも安全とはいえず、消費者に対してより正確で科学的根拠に基づいた情報提供が必要である。

今後は、実際の使用実態を反映した長期的な健康影響評価や、より幅広い有害化学物質についての包括的な分析が求められる。また、たばこ産業による広告表現について消費者が正しい判断を行うための客観的な情報提供体制の構築が重要である。

#### E 参考文献

- (1) ISO 3402. Tobacco and tobacco products -- Atmosphere for conditioning and testing. 1999.
- (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).
- (4) ISO 10315. International Organization for Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.

- (5) ISO 8454. Cigarettes -- Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke -- NDIR method. 2007.
- (6) WHO. Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 03). Geneva, World Health Organization, 2014
- (7) 杉山晃一、稲葉洋平、大久保忠利、内山茂久、高木敬彦、櫻田尚樹. 国産たばこ主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン類の異なる捕集法を用いた測定. 日本衛生学雑誌 2012;67: 423-430.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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  
煙に含まれるハイ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

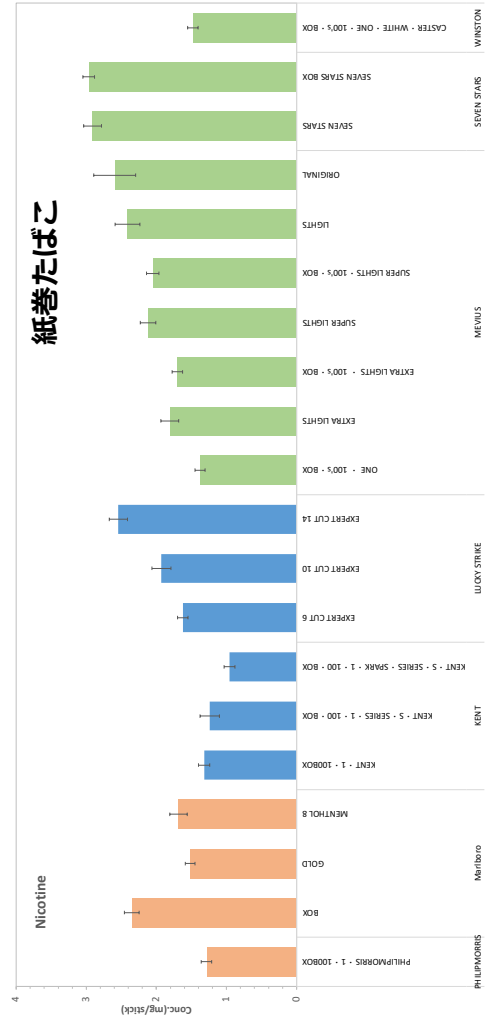
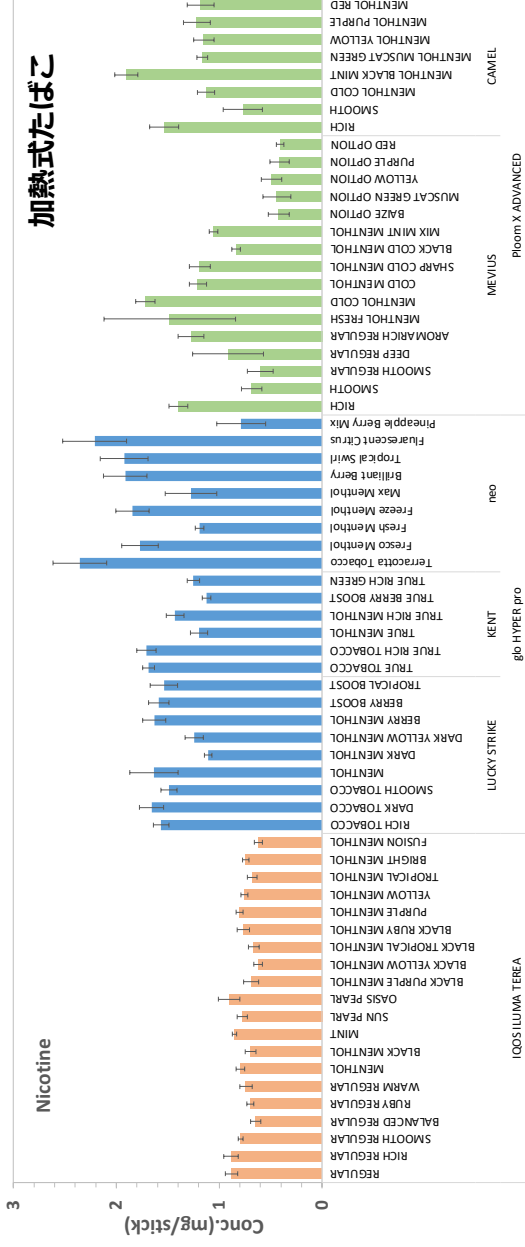


Fig. 1 加熱式たばこと紙巻たばこ主流煙ニコチン分析結果





**Table 1 加熱式たばこの喫煙時における加熱装置内部の最高加熱温度**

装置Lot	最高温度(°C)		
	IQOS ILUMA	glo HYPER pro (BOOSTモード)	Ploom X ADVANCED
	記載なし	260~280°C	320°C
1	366	268	254
2	327	265	255
3	325	270	254
4	347	266	253
5	349	263	253
Ave.	343	266	254
SD	17.0	2.53	0.70

**Table 2 紙巻たばこの喫煙時における燃焼部の最高温度**

たばこ銘柄	最高燃焼温度 (°C)
3R4F	861
MEVIUS ONE	754
MEVIUS BLACK MENTHOL	604
LUCKY STRIKE	744
ラッキーストライク エキスパートカット 6	715
Marlboro KS BOX	801
PHILIPMORRIS・1・100・BOX	883
KENT・1・100・BOX	775
KENT・S-SERIES・1・100・BOX	759
	Mean
	759
	SD
	77.1

令和6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 IQOS ILUMA 互換機の主流煙から発生するニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミンの分析と比較

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
分担研究者 緒方 裕光 女子栄養大学  
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院

**背景と目的**：加熱式たばこ IQOS の普及に伴い、IQOS 専用スティックを使用可能な互換機が低価格や連続喫煙の利便性を謳って市場投入されている。しかし、これらの非正規加熱装置の安全性については十分な検証が行われていない。本研究は、IQOS ILUMA 純正機器と複数の互換機を比較し、主流煙の化学成分を定量分析することで、IQOS 互換機使用に伴う潜在的健康リスクを科学的に評価することを目的とした。

**方法**：IQOS ILUMA (純正品) と市販の IQOS ILUMA 互換機 8 製品を分析対象とした。各互換機 5 台ずつを用いて自動喫煙装置により HCI 法に準拠した主流煙捕集を実施し、WHO TobLabNet SOP に基づいてタール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン 4 成分を分析した。また、極細 K 熱電対を用いて各機器の加熱温度を測定した。

**結果と考察**：純正品のニコチン量  $0.88 \pm 0.06$  mg/本に対し、互換機では  $0.56 \sim 1.68$  mg/本と大きな幅を示した。互換機 G は  $350^{\circ}\text{C}$  でニコチン量  $0.56$  mg/本、互換機 I は  $280^{\circ}\text{C}$  と低温にも関わらず  $1.68$  mg/本を示し、温度とニコチン発生量の関係が単純でないことが判明した。タール量は純正品  $10.2 \pm 1.23$  mg/本に対し互換機  $6.84 \sim 16.8$  mg/本で、フィルター観察により一部互換機で燃焼由来のタール状物質発生が示唆された。燃焼指標の一酸化炭素は純正品  $0.43 \pm 0.01$  mg/本に対し互換機  $1.15 \sim 10.3$  mg/本を示した。特に互換機 I では  $10.3$  mg/本と純正品の約 24 倍に達し、 $473 \pm 82.0^{\circ}\text{C}$  という高温加熱が燃焼由来化学物質の大量発生原因と考えられた。たばこ特異的ニトロソアミン類は純正品  $12.8 \pm 0.77$  ng/本に対し互換機  $13.3 \sim 36.8$  ng/本であった。TSNAs はたばこ葉含有物質の移行と考えられるため、燃焼由来 CO と異なり温度による増加は約 3 倍程度に留まった。

**結論**：IQOS ILUMA 互換機は純正品と比較して有害化学物質発生量に大きなばらつきがあり、特に高温加熱により燃焼由来有害物質が発生する可能性が示された。そしてこの結果は、加熱式たばこであっても紙巻たばこと同等に燃焼由来の有害化学物質の発生が生じるため、健康リスクは紙巻たばこと同様に考える必要がある互換機も存在していた。また、同一製品でも分析値変動が大きく、互換機の品質にばらつきが認められた。現在、日本の法律では加熱式たばこの製品結果に規制などはないため喫煙者は加熱式たばこ互換機を使用するためには有害化学物質の発生量に留意する必要がある。

#### A. 研究目的

加熱式たばこ (Heated Tobacco Products: HTPs) は、2014 年に日本で販売開始された IQOS をはじめと

する新しいタイプのたばこ製品である。特に、フィリップモリス社が開発した IQOS は我が国の加熱式たばこ市場において最も高いシェアを占め

ており、国内の多くの喫煙者に利用されている。IQOS の普及に伴い、IQOS 専用のたばこスティックを使用可能な「IQOS 互換機」が複数のメーカーから販売されるようになった。これらの互換機は、低価格、連続喫煙の利便性、さらには IQOS 純正品で使用済みのスティックによる二次喫煙可能性などを宣伝文句として市場に投入されている。

しかしながら、これらの IQOS 互換機は非正規の加熱装置であり、その加熱温度や発生する煙成分の安全性および一貫性については十分な検証結果が報告されていない。そこで本研究では、IQOS 純正機器と複数の互換機を比較し、実際に生成される主流煙の化学成分（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 4 成分）を定量分析した。さらに、各機器の加熱温度についても測定を行い、IQOS 純正品との比較検討を実施した。本研究の最終目的は、IQOS 互換機使用に伴う潜在的な健康リスクを科学的に評価することにある。

## B. 研究方法

### 1. 分析対象 IQOS 互換機

使用した加熱式たばこ装置と IQOS スティック  
本研究では、IQOS ILUMA（純正品）と市販の IQOS 互換機 8 製品を分析対象とした。たばこスティックとしては、TEREA Regular を使用した。IQOS スティックは、主流煙捕集前に 48 時間から 10 日間、温度  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $60 \pm 3\%$  の条件下で恒温・恒湿処理を行った (1)。各互換機はブランドごとに 5 台ずつ購入し、1 台あたり 1 サンプルとして測定を行い、5 台の捕集・分析結果から平均値を算出した。

### 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 (LM5E, Körber AG.) を用いて HCI 法 (Health Canada Intense protocol T-115) に準

拠して実施した。HCI 法の条件は、一服につき 2 秒間で 55 mL 吸引、30 秒毎に一服、通気孔は全封鎖状態で行った。本実験では、加熱式たばこスティック 1 本あたりの吸煙回数を 12 回に統一するため、パフ間隔を調整して実施した。加熱式たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter; TPM) は Cambridge filter pad (CFP,  $\phi$  44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。HCI 法では 1 枚のフィルターにつき、たばこ 3 本分の主流煙を捕集し、1 試料とした。各 IQOS 互換機製品について 5 試料を調製し、それぞれ測定に供した。

#### 主流煙の分析

##### ニコチン、一酸化炭素の分析

主流煙中のタール、ニコチン、一酸化炭素の分析は、WHO たばこ研究室ネットワーク標準作業手順書 10 (WHO TobLabNet SOP10) に基づいて行った (4)。具体的には、捕集後の CFP に 2-プロパノール (20 mL) を添加し、室温で 20 分間の振とう抽出を行った。2-プロパノール抽出液中のニコチン濃度は ISO 10315 に準じて、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器

(GC/FID) により分析した (4, 5)。タールとは主流煙から捕集された粗タール凝縮物 (全粒子成分) から、水分量とニコチン量を除去した「粒子成分」を指す。一酸化炭素 (CO) は、ISO 8454 に準じて、非分散型赤外線分析計 (Non-dispersive infrared; NDIR, IR200、横河電機製) を用いて分析した (4,6)。

#### TSNAs の分析

たばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 4 成分 (N'-nitrosornicotine (NNN)、4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)、N'-nitrosoanatabine (NAT)、N'-nitrosoanabasine (NAB)) の分析は、WHO TobLabNet SOP 3 の手法を採用した (7, 8)。捕集後の CFP を振とう抽出し、得られた抽出液を固

相抽出処理した後、LC/MS/MSにより分析を行った。

### 3.加熱式たばこの加熱温度測定

加熱式たばこの加熱温度と紙巻たばこの燃焼温度は、Pico Log (Pico Technology 社) を使用して行った。使用した極細 K 熱電対は、シース部がステンレス (SUS316) となっており、たばこスティック側面からスティック内部に設置した後、測定を行った。

## C. 結果及び考察

### 1.ニコチン、タール

IQOS ILUMA 主流煙ニコチン量の分析結果は  $0.88 \pm 0.06$  mg/本であった。一方で各 IQOS ILUMA 互換機ブランドのニコチン含有量の範囲は 0.56 から 1.68 mg/本であった。0.56 mg/本のニコチン量の互換機 G は販売時の加熱温度は  $350^{\circ}\text{C}$  であった。これに対し、互換機 I の加熱温度は  $280^{\circ}\text{C}$  と記載されており、G よりも低い加熱温度であるものの 1.68 mg/本と高いニコチン量であった (Table 1)。

次にタールの分析結果は IQOS ILUMA が  $10.2 \pm 1.23$  mg/本に対して、IQOS ILUMA 互換機ブランドのタール含有量の範囲は 6.84 から 1.68 mg/本であった。紙巻たばこのニコチン平均値は  $1.75 \pm 0.58$  mg/本であり含有量の範囲は 0.96 から 19.5 mg/本であった。タールの分析結果を比較すると IQOS ILUMA と互換機の最大値の値は 3 倍である。しかし、この結果を捕集した主流煙のフィルター写真で比較すると明らかに IQOS ILUMA 互換機のフィルターに多くのタールが捕集されている様に観察できる (Fig. 1)。一部の互換機では、多くの燃焼由来のタール状物質が発生している可能性がある。

### 2.一酸化炭素 (Carbon monoxide; CO)

燃焼由来のタール状物質の発生を示す指標の化学物質として一酸化炭素 (CO) が考えられる。そこで、CO の結果を比較したところ、IQOS ILUMA

が  $0.43 \pm 0.01$  mg/本に対して、IQOS ILUMA 互換機ブランドのタール含有量の範囲は 1.15 から 10.3 mg/本であり、互換機 A、B、C、D、E、G、H の 7 ブランドは定量下限値以下であった。最も高い CO 濃度は互換機 I で、写真で示した燃焼由来のタールの発生が考えられた互換機と一致していた (Table 1)。

### 3.たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs)

4 種類の TSNAs 合算量は  $12.8 \pm 0.77$  ng/本であった。一方で各 IQOS ILUMA 互換機ブランドの TSNAs 含有量の範囲は 13.3 から 36.8 ng/本であった (Table 1)。主流煙 TSNAs は、たばこ葉に含有される TSNAs が主流煙に移行すると考えられている。そのため、燃焼によって発生する CO とは異なり、主流煙ニコチンと同様に温度による発生量の増加も大きくは上昇せず 3 倍程度に止まっていると考えられる。今後、燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素類、芳香族アミン類など発がん性物質を含む成分の調査が必要であると考えられた。

### 4.熱分析結果

次に今回分析対象とした IQOS ILUMA 互換機の温度分析の結果を示す (Table 2)。IQOS ILUMA の最大加熱温度は  $343 \pm 16.9^{\circ}\text{C}$  であった。IQOS ILUMA 互換機の最大加熱温度は、215 から  $473^{\circ}\text{C}$  であった。最も高い温度は互換機 I の  $473 \pm 82.0^{\circ}\text{C}$  となった。今回の加熱温度の結果から互換機 I は加熱温度が IQOS ILUMA 純正品よりも  $100^{\circ}\text{C}$  以上高いために、燃焼由来の化学物質である CO の発生量が高いことが確認された。

### 5.互換機分析結果の総合評価

IQOS 互換機と IQOS ILUMA 純正品と比較したところ分析結果が低い製品、高い製品が確認された。すべての互換機の販売サイトおよび説明書には、実際に IQOS ILUMA スティックを喫煙させて各種有害化学物質の分析を行なった報告は確認

されなかった。次に、分析結果が高い互換機 I においても加熱装置を 5 台購入して主流煙の捕集を行ったところ、分析値が変動するためばらつきの大きい製品であることも確認された。

我が国の法律では加熱式たばこ装置（デバイス）から発生する有害化学物質の分析・報告義務が販売者側に課せられていない。そのため、今回のような高い有害性が疑われる分析結果が得られたとしても、販売者による継続的な健康影響評価が行われないまま流通し得るのが現状である。

以上のことから、加熱式たばこ加熱装置の使用にあたっては、製品によっては紙巻たばここと同等の有害化学物質に曝露されるリスクがあることを踏まえ、利用者はその安全性について十分に留意する必要がある。

#### D. 結論

本研究では、IQOS 純正品と 8 つの互換機を比較分析した結果、互換機は純正品と比べて有害化学物質の発生量にばらつきがあることが確認された。特に互換機 I は加熱温度が 473℃と純正品より 100℃以上高く、一酸化炭素量が 10.3 mg/本と純正品の約 24 倍に達した。ニコチン量は 0.56～1.68mg/本、タール量は 6.84～16.8mg/本と製品間で大きく異なり、たばこ特異的ニトロソアミン類も純正品の約 3 倍まで検出された。今回、分析対象とした互換機は同一製品でも分析値のばらつきが大きく、IQOS スティックを使用しても燃焼由来の有害化学物質が発生する可能性が示された。現在の我が国の法律では互換機の有害化学物質分析報告義務がないため、継続使用による健康影響評価が困難である。一方で加熱式たばこ互換機使用者は、紙巻たばここと同等の有害化学物質量が曝露される可能性に留意する必要がある。

#### E 参考文献

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

- (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).
- (4) WHO. Standard operating procedure for determination of nicotine and carbon monoxide in mainstream cigarette smoke under intense smoking conditions(Standard operating procedure 10).
- (5) ISO 10315. International Organization for Standardization. Determination of nicotine in smoke condensates-gas chromatographic method, second ed. 2000.
- (6) ISO 8454. Cigarettes -- Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke -- NDIR method. 2007.
- (7) WHO. Standard operating procedure for determination of tobacco-specific nitrosamines in mainstream cigarette smoke under ISO and intense smoking conditions: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 03). Geneva, World Health Organization, 2014.
- (8) 杉山 晃一, 稲葉 洋平, 大久保 忠利, 内山 茂久, 高木 敬彦, 櫻田 尚樹, 国産たばこ主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン類の異なる捕集法を用いた測定, 日本衛生学雑誌, 2012, 67, p. 423-430.

#### 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气中二酸化窒素, 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气中二酸化窒素, 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ン類とベンゾキノン類の濃度比較. 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





令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

電子たばこから発生する多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の分析結果

分担研究者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院  
分担研究者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院  
研究協力者 内山 茂久 国立保健医療科学院

**背景と目的：**電子たばこ主流エアロゾルからホルムアルデヒド、カルボニル類、フェノール類、一酸化炭素などの有害化学物質が検出されることが報告されており、特に高出力装置での発生が問題となっている。先行研究では、プロピレングリコールとグリセロールを原料として、電熱コイルの劣化により3日目頃からこれらの有害物質が発生することが確認されている。本研究では、燃焼由来と考えられる多環芳香族炭化水素 (PAHs) に着目し、発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンを含む PAHs の電子たばこ主流エアロゾル中での発生状況を GC/MS/MS により一斉分析することを目的とした。

**方法：**電子たばこ装置として出力 150W (製品 A)、85W (製品 B)、90W (製品 C) の3製品を使用し、プロピレングリコールとグリセロールの自作溶液および市販スイーツ系リキッドで実験を行った。主流エアロゾルの捕集は自動喫煙装置を用いて CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81 法により実施し、29種類の PAH 標準溶液を用いて GC/MS/MS で分析した。また、一酸化炭素の測定も並行して実施した。

**結果及び考察：**グリセロールとプロピレングリコールのみの自作溶液では、総 PAHs 量は 40.4-53.3 ng/10 puff、ベンゾ[a]ピレンは 0.26-0.48 ng/10 puff で、使用回数による増加は認められなかった。この結果は加熱式たばこ主流煙の分析結果に近似していた。一方、市販リキッド使用時には総 PAHs 量が製品 A で 107-4,100 ng/10 puff、製品 B で 62.8-6,606 ng/10 puff、製品 C で 51.5-172 ng/10 puff となり、使用回数の増加に伴って著しく上昇した。この現象は先行研究の一酸化炭素、フェノール類と同じ傾向であった。ベンゾ[a]ピレンも製品 A で 0.82-9.66 ng/10 puff、製品 B で 0.29-13.4 ng/10 puff に達し、最高値は紙巻たばこに匹敵する発生量を示した。最も含有量が高いナフタレンでは、製品 B で最大 4,754 ng/10 puff を記録した。市販リキッドではジベンゾ[a,i]ピレンまで検出され、電熱コイルの劣化・焦げ付きによって PAHs の発生が促進されると考えられた。一酸化炭素についても、製品 A、B で紙巻たばこに匹敵またはそれ以上の発生量が確認され、特に製品 B では 12 パフあたり 40mg を超える値を示した。

**結論：**電子たばこ主流エアロゾルから PAHs が検出され、継続使用により電熱コイルの劣化・焦げ付きによって PAHs と一酸化炭素の発生量が著しく増加した。市販リキッドのスイーツ系フレーバーが PAHs 発生量を大幅に増加させ、比較的 low 出力の装置でも使用回数の増加により紙巻たばこに匹敵する有害物質が発生することが確認された。この現象は使用者が外見上判断困難であり、知らずに高濃度有害物質に曝露される危険性がある。ニコチンの有無に関わらず、成分の観点から、電子たばこの有害性は必ずしも紙巻きたばこと比較して低いとはいえず、科学的根拠に基づいた情報提供や、出力制限、リキッド成分規制、使用方法標準化なども今後検討が必要になる可能性がある。

## A. 研究目的

我々は、電子たばこの高出力タイプの製品の調査結果から、電子たばこ主流エアロゾルにはホルムアルデヒドをはじめとするカルボニル類さらにフェノール類、一酸化炭素が含まれることを報告してきた (1, 2)。これらの燃焼に由来する有害化学物質が主流エアロゾルから発生する要因として電子たばこには出力の幅が広い製品が販売されており、高出力の電子たばこ装置を使用することが有害化学物質発生の要因となっている。

電子たばこの主流エアロゾルには、先行研究においても一酸化炭素 (CO)、フェノール類が含まれると報告があった (3-5)。これは、電子たばこのリキッドに含まれるプロピレングリコール、グリセロールを原料として、高出力の電子たばこを使用すると CO とフェノール類が発生すると報告されている (3-5)。我々の研究では低出力 100W 以下の電子たばこにおいても CO、フェノール類が発生するのかを検討したところ、数日間使用することで徐々に電子たばこのエアロゾルを発生させる電熱コイルが徐々に焦げて行き 3 日間目あたりから CO、フェノール類の発生を 2020、2021 年度の厚生労働行政推進調査事業費の研究で確認した。特に 2021 年度厚生労働行政推進調査事業費の研究では、電子たばこの連続使用によって発生する CO、フェノール類の発生条件を調査したところ、グリセロールの比率がプロピレングリコールよりも高く、スイーツ味のリキッドから多くの CO、フェノール類が発生した。

本研究では、燃焼由来と考えられている多環芳香族炭化水素 (PAHs) に着目した。この PAHs には発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンをはじめとする有害化学物質が多く報告されている。本研究では、電子たばこ主流エアロゾルの PAHs を GC/MS/MS によって一斉分析を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 電子たばこ加熱装置

電子たばこは、出力が 150W (0.28 Ω)、85W (0.15 Ω)、90W (0.15 Ω) そしての 3 製品 (出力が低い装置から A, B, C とした) について調査を行った。電子たばこリキッドは、プロピレングリコール、グリセロールで混合した自作溶液と市販のスイーツ系のリキッドを使用した。

### 2. 電子たばこ主流煙 (エアロゾル) の化学物質の分析

#### 電子たばこ主流煙 (エアロゾル) の捕集

電子たばこ主流煙の捕集方法は、自動喫煙装置 (LM4E, Borgwaldt KC GmbH) を用いて CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81 法 (CRM81) を行った。CRM81 法は、1 パフにつき 3 秒間で 55 mL 吸引、30 秒毎に 1 プフさせ、計 6 パフまたは 12 パフで行った (6)。電子たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter; TPM) は Cambridge filter pad (CFP, φ44 mm, Borgwaldt KC GmbH) で捕集した。CRM81 法では CFP1 枚につき、6 回の吸引を捕集し、1 試料とした。

#### 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 AccuStandaed 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*<sub>8</sub>、*Benzo*[*a*]pyrene-*d*<sub>12</sub>、*Benzo*[*g,h,i*]perylene-*d*<sub>12</sub>、Fluoranthene-*d*<sub>10</sub>、Naphthalene-*d*<sub>8</sub>、Phenanthrene-*d*<sub>10</sub>、Pyrene-*d*<sub>10</sub>、5-Methylchrysene-*d*<sub>3</sub>、Dibenz[*a,i*]anthracene-*d*<sub>14</sub> は Cambridge Isotope Laboratories 社から購入した。Anthracene-*d*<sub>10</sub>、Chrysene-*d*<sub>12</sub> は AccuStandard 社から購入した。*Benzo*[*k*]fluoranthene-*d*<sub>12</sub>、Dibenz[*a,h*]anthracene-*d*<sub>14</sub> 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。これらは先行研究の実験をもとに調整した (7)。

#### 主流煙 PAHs の前処理及び分析

紙巻たばこ PAH の分析では、CRM81 法を採用し主流エアロゾルの捕集を 1 サンプル 6 パフまたは 12 パフで行った。捕集後のガラス繊維フィルター、Supelpak™-2 (SUPELCO 製) を 300 mg 充填したカートリッジで捕集後、フィルターと樹脂を 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。PAH-*d* 体溶液 10 μL 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 (7)。

#### 一酸化炭素 (CO) 分析

一酸化炭素 (CO) は、テドラバックに捕集し、ISO8454 (8) に準じて、非分散型赤外線分析計 (Non-dispersive infrared ; NDIR, IR200, 横河電機製) を用いて分析した。

### C. 結果及び考察

#### 1. グリセロールとプロピレングリコールで調整した電子たばこリキッドによる PAHs の分析

電子たばこリキッドの構成成分は 90% がグリセロールとプロピレングリコールになっている。まずグリセロールとプロピレングリコールの基礎構成成分のみで PAHs が発生するのか検証を行った。1 日 10 回捕集を行い 5 日間継続し、得られた主流煙を PAHs 分析に供した。その結果、3 製品の総 PAHs 量 (ng/10 puff) は 40.4 から 53.3 であった。また、発がん性物質であるベンゾ[*a*]ピレン量は、0.26-0.48 ng/10 puff、最も含有量が高い成分はナフタレンで 7.60-12.3 ng/10 puff であった。これは加熱式たばこ主流煙の分析結果に近かった。50 回の主流煙捕集を行ったが、捕集回数を増やしても PAHs の発生量は上昇することはなかった。

#### 2. 市販の電子たばこリキッドによる PAHs の分析

上記の実験を市販の電子たばこリキッドで行ったところ異なる結果となった。3 製品の総 PAHs 量 (ng/10 puff) は、製品 A (出力 150W) が 107-4100、製品 B (出力 85W) が 62.8-6606、製品 C (出力 90W) が 51.5-172 となり、同一の電子たばこ市販リキッドの組み合わせで捕集回数が増加するに従って PAHs 量が上昇した (Fig. 1)。この現象は、先行研究の一酸化炭素、フェノール類と同じ傾向であった。また、発がん性物質であるベンゾ[*a*]ピレン量 (ng/10 puff) は、製品 A が 0.82-

9.66、製品 B が 0.29-13.4、製品 C が 0.18-0.38 となり (Fig. 2)、最も含有量が高い成分はナフタレン (ng/10 puff) で製品 A が 24.7-2070、製品 B が 12.2-4754、製品 C が 12.4-109 であった。電子たばこ主流エアロゾルの最も高い分析値は、紙巻たばこ主流煙の分析結果に匹敵していた。各電子たばこで 50 回の主流煙捕集を行ったが、捕集回数が増えるに従い PAHs の発生量は上昇した。特に市販のリキッドではジベンゾ[a,i]ピレンまで検出された。

この2つの実験から、高出力の電子たばこからは PAHs が発生することは確認された。さらに電子たばこの電熱コイルの劣化によりコイル部分が焦げることによって PAHs の発生が生じやすい条件になってしまったと考えられる。しかし、使用者が、PAHs の発生しやすいコイル状態を判断することは難しい。また、電子たばこリキッドに含まれるフレーバー成分によって発生量が上昇することが分かった。フレーバーの種類によっても PAHs の発生は変動する可能性もあるため、今後は更なる条件検討を行う必要がある。

### 3. 市販の電子たばこから発生する一酸化炭素の分析

本分析対象の電子たばこ A、B、C についても一酸化炭素分析を実施したところ、A、B の装置を使用したところ一酸化炭素量が紙巻たばこに匹敵またはそれ以上の発生量となった。特に B の装置では、12 パフあたり 40 mg を超える分析値となった。

### 4. 市販の電子たばこ、加熱式たばこと紙巻たばこの PAHs 分析値の比較

電子たばこ、加熱式たばこ、紙巻たばこの主流煙に含まれる PAHs の分析結果を示す (Table 1)。電子たばこの値は、各 A、B、C の装置における 1、10、20、30、40、50 回目の値を示した。電子たばこを加熱式たばこと比較すると A、B は 1 回目の分析値から加熱式たばこよりも高い値であっ

た。一方で C は加熱式たばこと同等の値であった。このように出力が高い電子たばこであっても、加熱式たばこと同等の値である場合もあった。

次に、電子たばここと紙巻たばこの分析値を比較すると、電子たばこ A、B の捕集回数が上昇するに従って PAHs 値も上昇し、紙巻たばこに匹敵する発生量であった。

これらの実験から全ての装置の電子たばこが有害化学物質量の発生が低い結果とはならなかった。現在、電子たばこは法律上、出力の上限に規制はない。この状況を踏まえると我が国に流通している電子たばこは有害性の低い製品でないと考えられる。

## D. 結論

本研究では、電子たばこ主流エアロゾル中の多環芳香族炭化水素 (PAHs) を GC/MS/MS で分析し、重要な知見を得た。

電子たばこから発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンを含む多種類の PAHs が検出され、市販リキッド使用時には総 PAHs 量が最大 6,606 ng/10 puff に達し、紙巻たばこに匹敵する発生量を示した。特に重要な結果は、電子たばこの継続使用により電熱コイルが劣化・焦げ付きを起し、PAHs および一酸化炭素の発生量が著しく増加することである。この現象は使用者が外見上判断困難であり、知らずに高濃度有害物質に曝露される危険性がある。

また、市販リキッドに含まれるフレーバー成分、特にスイーツ系フレーバーが PAHs 発生量を大幅に増加させることも判明した。比較的 low 出力の装置でも、使用回数の増加により加熱式たばこや紙巻たばこに匹敵する有害物質が発生することが確認された。

本研究結果から、電子たばこを「有害性の低い製品」として位置づけることは適切ではないと考える。現在、日本では電子たばこの出力上限に法的規制がないため、装置の出力制限、リキッド成分の規制、使用方法の標準化、消費者への適切な

情報提供の検討が急務である。電子たばこは従来認識されていたよりも電子たばこの選択とリキッドの組み合わせによっては、消費者が想定する以上の健康リスクを有する可能性があった。

## E. 参考文献

- (1) Uchiyama, S.; Noguchi, M.; Sato, A.; Ishitsuka, M.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Determination of Thermal Decomposition Products Generated from E-cigarettes. *Chemical Research in Toxicology* 2020, 33, 576-583.
- (2) 内山茂久, 櫻田尚樹 電子タバコから発生する化学物質と健康影響 *現代化学* 2020, 3, 54-57.
- (3) El-Hellani A, Al-Moussawi S, El-Hage R, Talih S, Salman R, Shihadeh A, Saliba NA. Carbon Monoxide and Small Hydrocarbon Emissions from Sub-ohm Electronic Cigarettes. *Chem Res Toxicol.* 2019 Feb 18;32(2):312-317. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00324. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30656934.
- (4) Son Y, Bhattarai C, Samburova V, Khlystov A. Carbonyls and Carbon Monoxide Emissions from Electronic Cigarettes Affected by Device Type and Use Patterns. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 17;17(8):2767. doi: 10.3390/ijerph17082767. PMID: 32316435; PMCID: PMC7215697.
- (5) El-Hage R, El-Hellani A, Salman R, Talih S, Shihadeh A, Saliba NA. Vaped Humectants in E-Cigarettes Are a Source of Phenols. *Chem Res Toxicol.* 2020 Sep 21;33(9):2374-2380. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00132. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32786548.
- (6) CORESTA RECOMMENDED METHOD N 81. Routine Analytical Machine for E-Cigarette Aerosol Generation and Collection - Definitions and Standard Conditions. 2015.

[https://www.coresta.org/sites/default/files/technical\\_documents/main/CRM\\_81.pdf](https://www.coresta.org/sites/default/files/technical_documents/main/CRM_81.pdf)

- (7) 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. 令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究(21FA2001)」分担研究報告書
- (8) ISO 8454: Cigarettes - Determination of carbon monoxide in the vapour phase of cigarette smoke - NDIR method. 2007.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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气中二酸化窒素, 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. 加熱式タバコ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气中二酸化窒素、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. 紙巻タバコ・加熱式タバコ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 加熱式タバコ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. 加熱式タバコ主流煙の分析—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 年経過した加熱式タバコの実態から禁煙支援を考える」加熱式タバコ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. 国内販売の加熱式タバコ 50 銘柄の主流煙成分の比較による加熱式タバコの評価 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. 加熱式タバコ製品の主流煙に含まれるハイ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

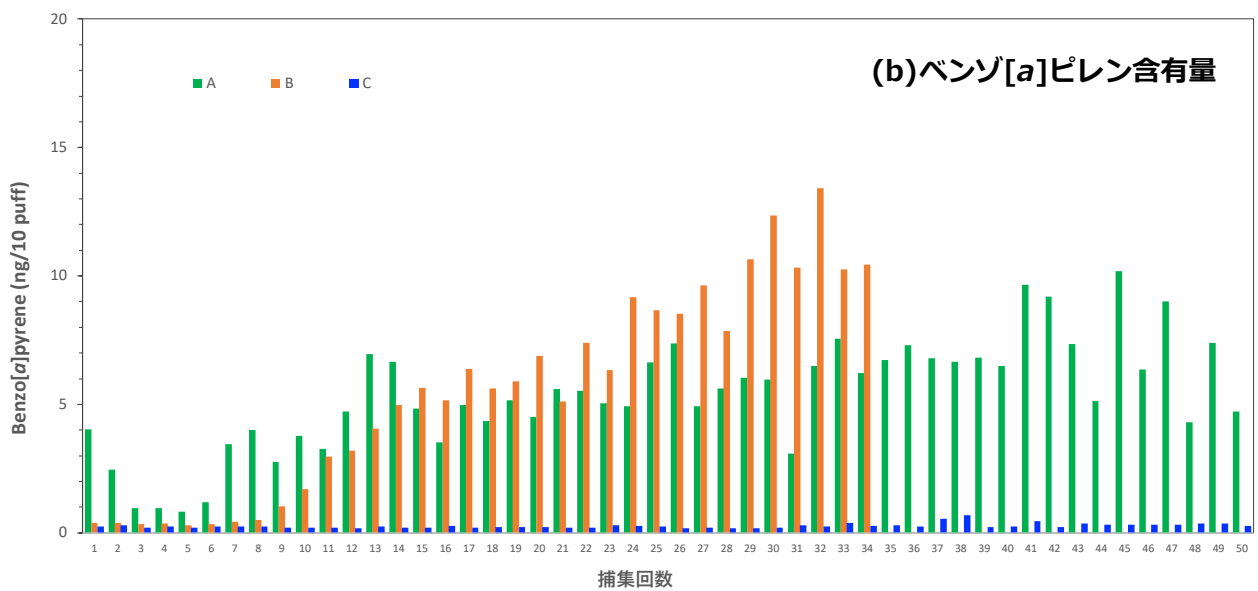
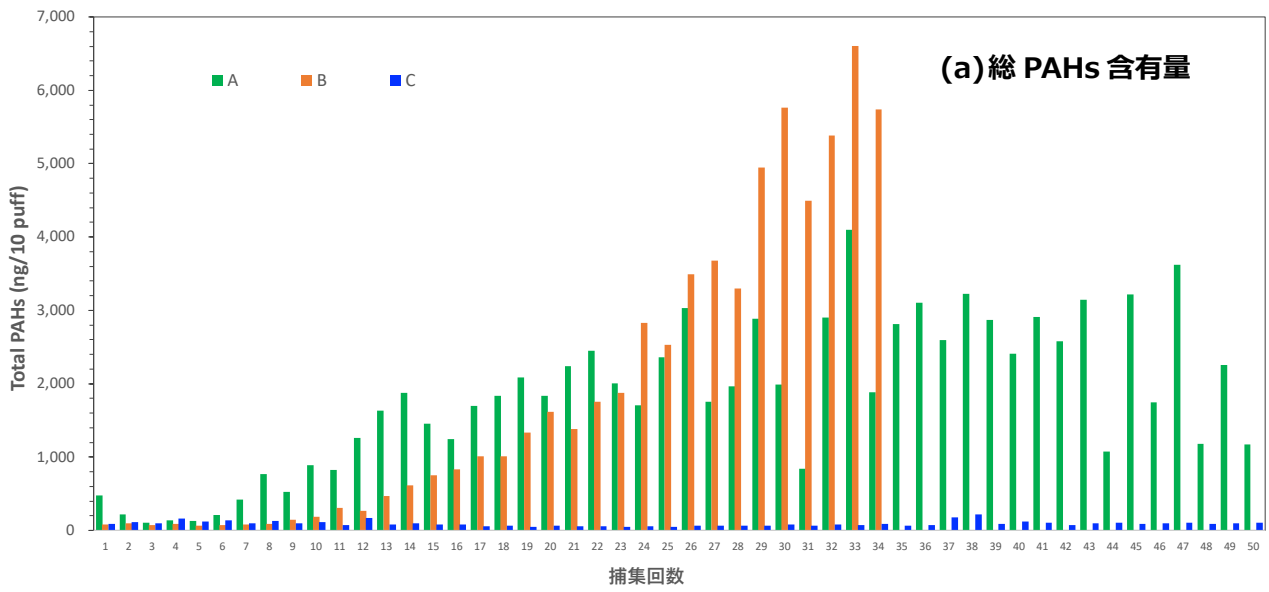
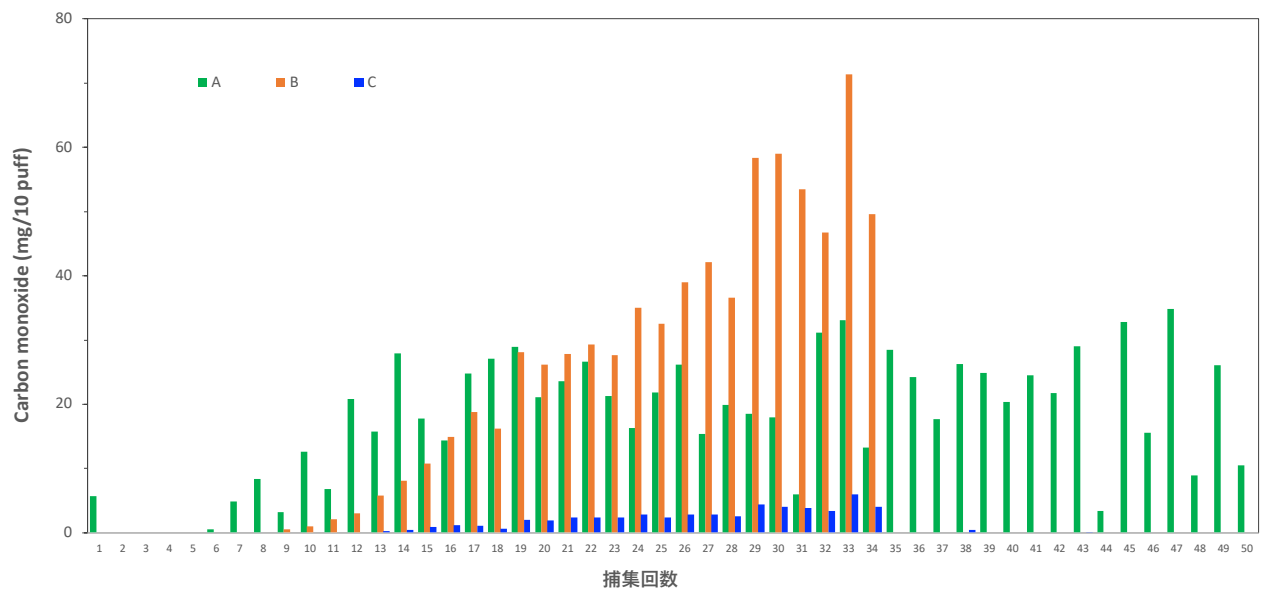


Fig. 1 電子たばこ連続使用によって発生する総 PAHs 量とベンゾ[a]ピレン量の変動



**Fig. 2 電子たばこ連続使用によって発生する一酸化炭素量の変動**

Table 1 電子たばこ連続使用によって発生する PAHs 分析結果

	PAH (ng/10puff)															PAH (ng/cig)				
	A					B					C					加熱式たばこ				
	抽葉No.					抽葉No.					抽葉No.					IQOS 3	SEVEN STARS			
Naphthalene	213	398	889	856	1,105	474	16.5	12.2	61.0	84.0	3,796	4,055	33.0	40.6	15.6	26.8	38.8	34.0	5.77	1,680
2-methyl-Naphthalene	41.0	118	259	303	395	186	9.95	7.36	27.1	214	563	477	18.9	28.1	10.6	16.9	26.6	22.6	10.4	1,402
1-methyl-Naphthalene	20.8	60.1	134	170	186	105	5.47	4.15	15.0	141	427	376	11.0	18.4	6.85	11.2	17.7	15.3	39.2	1,321
Acenaphthylene	22.2	32.6	66.2	73.7	83.1	47.8	2.96	1.87	6.64	68.7	255	264	1.57	1.58	1.18	1.27	2.41	2.46	1.33	209
Acenaphthene	4.84	13.5	30.3	31.4	33.7	17.7	1.42	1.10	3.32	22.0	69.0	63.5	0.85	0.86	0.60	0.64	1.20	1.04	0.64	113
Fluorene	15.4	33.5	66.0	91.2	94.4	58.4	5.83	4.38	8.27	37.3	77.7	58.7	2.79	2.29	2.45	1.85	2.65	2.72	1.73	396
Phenanthrene	27.9	49.9	89.8	110	136	73.7	15.3	14.0	17.1	71.3	182	164	11.2	9.38	10.2	10.8	11.0	9.92	3.94	334
Anthracene	5.05	8.31	14.8	18.5	21.2	12.6	1.69	1.34	2.54	11.7	29.9	26.6	1.03	0.73	0.96	1.01	1.36	1.07	1.41	217
Fluoranthene	15.3	28.1	51.4	62.4	73.1	40.1	4.91	4.23	7.21	26.3	61.4	50.7	3.27	3.00	3.32	3.72	3.79	4.22	3.41	145
Pyrene	82.1	107	177	206	210	107	11.7	9.17	24.4	121	186	111	6.46	n.d.	6.95	8.21	9.63	11.5	4.09	145
7H-Benzo[c]fluorene	0.58	2.12	3.74	5.93	5.82	3.86	0.16	0.10	0.50	3.23	5.68	3.63	0.01	n.d.	0.02	n.d.	0.02	0.02	0.18	21.7
Benzo[c]phenanthrene	0.19	0.60	1.18	1.54	1.78	1.21	0.04	0.02	0.17	1.20	2.87	2.45	0.00	n.d.	0.02	n.d.	0.01	0.02	0.33	12.1
Benzo[a]anthracene	2.20	3.03	4.99	5.89	7.70	4.81	0.38	0.28	0.97	4.55	11.8	10.4	0.19	0.12	0.24	0.13	0.20	0.20	0.92	41.9
Cyclopenta[cd]pyrene	2.36	3.47	5.14	6.11	6.06	4.05	0.37	0.31	1.14	4.94	8.90	7.71	0.27	0.31	0.28	0.28	0.40	0.40	0.70	30.7
Chrysene	1.91	1.93	2.95	3.11	4.06	2.59	0.48	0.49	0.86	2.40	7.00	6.47	0.40	0.33	0.35	0.35	0.45	0.41	0.94	39.4
5-Methylchrysene	0.34	0.44	0.56	0.87	0.85	0.66	0.07	0.07	0.16	0.53	0.83	0.96	0.01	0.10	0.13	0.14	0.11	n.d.	n.d.	2.50
Benzo[e]acephenanthrylene	1.84	2.36	3.68	4.52	6.33	3.75	0.11	0.09	0.67	2.88	6.68	6.49	0.05	n.d.	0.04	n.d.	0.04	0.07	0.37	13.4
7,12-dimethyl-Benzo[a]anthracene	n.d.	0.01	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12.8
Benzo[k]fluoranthene	0.88	0.85	1.06	1.15	1.57	0.95	0.22	0.21	0.35	1.03	2.51	2.20	0.19	0.20	0.19	0.19	0.19	0.24	0.19	3.97
Benzo[j]fluoranthene	0.89	1.60	2.39	2.80	3.34	2.45	0.31	0.29	0.65	2.24	4.66	4.33	0.27	0.23	0.26	0.24	0.26	0.26	0.27	9.12
Benzo[e]pyrene	2.16	4.19	6.19	8.00	8.80	5.86	0.20	0.15	1.30	7.99	13.3	9.99	0.05	n.d.	0.03	0.00	0.11	0.09	0.23	8.42
Benzo[a]pyrene	4.03	3.78	4.52	5.96	6.50	4.72	0.38	0.29	1.70	6.89	12.4	10.4	0.25	0.20	0.23	0.20	0.26	0.28	0.32	14.6
3-Methylcholanthrene	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.33	0.35	0.37	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.28
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	3.10	3.08	3.25	3.94	4.37	3.21	0.51	0.48	1.52	4.19	7.16	5.48	0.48	0.44	0.46	0.43	0.47	0.50	0.13	6.80
Dibenz[a,h]anthracene	0.67	0.68	0.68	0.78	0.83	0.72	n.d.	n.d.	0.55	0.79	1.22	1.26	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.04	2.08
Benzo[ghi]perylene	10.5	11.6	13.2	14.5	15.4	9.49	0.22	0.14	4.21	16.2	25.2	14.6	0.09	n.d.	0.02	n.d.	0.05	0.14	0.14	4.66
Dibenzo[a,i]pyrene	0.73	1.04	1.11	1.58	1.69	1.45	n.d.	n.d.	0.82	1.67	2.78	2.74	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.04	0.86
Dibenzo[a,j]pyrene	n.d.	1.51	1.72	1.94	1.67	1.87	n.d.	n.d.	1.78	3.16	3.46	3.79	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.66
Dibenzo[a,h]pyrene	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.65
Carbon monoxide conc.(mg/12puff)	5.70	12.6	21.1	18.0	20.4	10.5	n.d.	n.d.	1.00	26.2	59.0	49.6	n.d.	n.d.	1.96	4.05	n.d.	n.d.	0.44	25.0

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

たばこ製品由来のイソシアネートおよびアンモニアの分析手法に関する研究

研究分担者	戸次 加奈江	国立保健医療科学院
研究代表者	稲葉 洋平	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	藤谷 雄二	国立環境研究所

研究要旨：含窒素化合物であるイソシアネート化合物は、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼<sup>1)</sup>、喫煙などを発生源とすることが知られており、刺激性や感作性などの有害性を示すことから、アレルギー性疾患や神経系疾患などの健康影響を阻害することが懸念されている。また、たばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙中のイソシアネートは、室内の汚染源となる可能性もあるため、喫煙者のみでなく、非喫煙者の健康影響をも引き起こす可能性がある。近年、国内外では、燃焼を伴わない加熱式たばこが若者を中心に普及しているが、こうした製品からは、多種類の有害成分が検出されており、そうした化合物の一つとして、イソシアネートが含まれる可能性がある。また、同様の含窒素化合物であるアンモニアは、悪臭の原因物質であるだけでなく、有害性や他の化合物との反応性から粒子の生成にも寄与し、環境の汚染因子となる可能性がある。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこから発生するイソシアネート及びアンモニアの発生量を調べ、喫煙者への曝露量を調べると共に、製品ごとの発生特性および室内発生源となる可能性について考察することとした。

本研究結果より、対象としたイソシアネートの中で、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り、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、分子量の大きな PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。製品ごとの発生量の違いは、使用したデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、紙巻たばこに比べて大幅に低減されていたものの、NOS（IQOS 互換機）や HITASTE（IQOS ILUMA 互換機）からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートの発生が確認された。一方、アンモニアは、主流煙中の粒子から検出される割合が高く、加熱・燃焼温度や銘柄の違いとの関連は見られず、製品中で添加物として使用されているものが影響していると考えられた。

以上の結果から、加熱式たばこの互換機は、従来の紙巻たばこと同程度の有害成分を発生するものもあり、イソシアネートやアンモニアも新型たばこの有害性に寄与する可能性が考えられた。このような成分は、能動喫煙における有害性の要因となるだけでなく、呼出煙として環境中へも排出される可能性があるため、受動喫煙や三次喫煙への影響も考えられた。

## A. 研究目的

含窒素化合物であるイソシアネート化合物は、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼<sup>1)</sup>、喫煙などを発生源とすることが知られており、刺激性や感作性などの有害性を示すことから、アレルギー性疾患や神経系疾患などの健康影響との関連が懸念されている。また、たばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙は、室内の主な汚染源にもなるため、喫煙者のみでなく、非喫煙の受動喫煙にも影響する可能性がある。近年、国内外では、燃焼を伴わない加熱式たばこが普及しているが、こうした製品から多種類の有害成分が検出されており、イソシアネートもこれらに含まれている可能性がある。また、同様の含窒素成分であるアンモニアは、悪臭の原因物質であるだけでなく、有害性や他の化合物との反応性から、粒子の生成にも寄与するなど、環境の汚染因子となる可能性がある。

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及びアンモニア濃度を調べ、喫煙者への曝露量を明らかにすることとした。

## 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（イソシアン酸 (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)) とアンモニアを対象とした。

### 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), ploom X (日本たばこ産業株式会社), IQOS3 duo

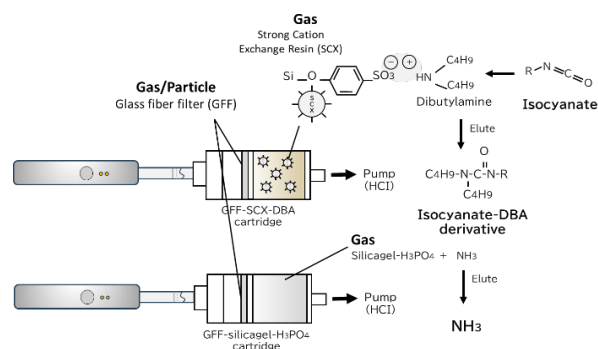


図 1. たばこ主流煙中イソシアネート及びアンモニアの捕集方 ( Philip Morris ), IQOS ILUMA ( Philip Morris ), NOS ( IQOS 互換機 ), HITASTE ( IQOS ILUMA 互換機 ) 及び標準の紙巻たばこ ( 3R4F ) である。

### B. 3. たばこ主流煙の捕集及び分析

#### B. 3. 1. イソシアネート

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) に石英繊維フィルター (CFP) を組み合わせ合わせたものをイソシアネートの捕集用カートリッジとし、自動喫煙装置に接続して、たばこ主流煙の捕集を行った (図 1)。捕集する際、各製品の専用スティックは、フィルターの通気孔を塞ぎ、Health Canada Intensive (HCI) 法<sup>2)</sup>に準拠して行った。デバイスごとの捕集条件を表 1 に示す。

表 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) ploom X	2	27	55	12
(C) IQOS3 duo	2	30	55	12
(D) IQOS ILUMA	2	16	55	12
(E) NOS	2	16	55	12
(F) HITASTE	2	16	55	12
(G) 3R4F (cigarette)	2	28	55	8

自動喫煙装置により、主流煙をカートリッジに捕集した後、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<sup>3)</sup>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。

### B. 3. 2. アンモニア

リン酸を含浸させたシリカゲルカートリッジと石英繊維フィルター (CFP) を組み合わせ、自動喫煙装置に接続して、たばこ主流煙の捕集を行った (図 1)。主流煙の捕集は、イソシアネートと同様に、HCl 法<sup>2)</sup>に準拠し、表 1 の捕集条件に従い実施した。

主流煙を捕集した後、固体捕集材 (りん酸含浸シリカゲル) 及び石英繊維フィルター (CFP) は、それぞれ蒸留水で抽出し、イオンクロマトグラフィー (Thermo Scientific) で分析した。

### B. 4. 加熱温度の測定

各たばこ製品の加熱温度及び燃焼温度は、熱電対データロガー (Pico Technology) を用い、熱電対 (極細 K 熱電対, アズワン) により加熱及び燃焼部位を測定した。

### B. 5. 粒径分布の測定

ポータブルパーティクルカウンター (TSI) にて、加熱式たばこ、紙巻たばこの主流煙中の粒子濃度を調べた。

## C. 結果及び考察

### C. 1. イソシアネート

#### Puff 数とイソシアネート発生量

図 2 は、IQOS ILUMA (レギュラー) から発生した主流煙を 1 puff ごとに固体捕集カートリッ

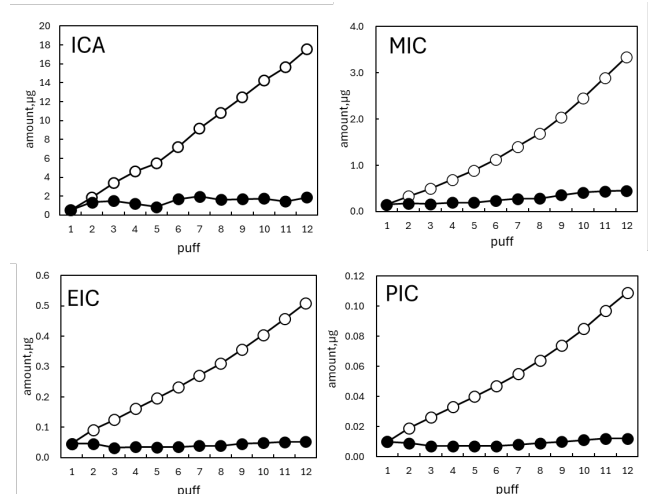


図 2. puff 数とイソシアネート捕集量の変化

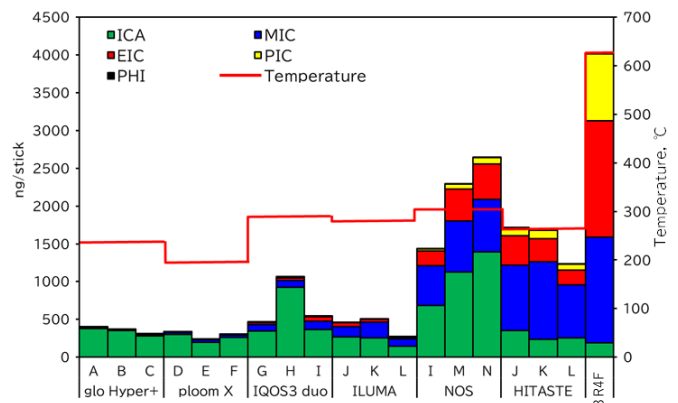


図 3. puff 数とイソシアネート捕集量の変化

ジで採取し、イソシアネートの濃度を示したものである。1 puff ごとの値を黒いバーで、12puff までの累積値を白いバーで示している。これらの結果から、4 種のイソシアネートが、puff 数の増加と共に増加することが確認され、GFF-SCX-DBA カートリッジが、定量を目的としたイソシアネートの捕集に適用可能であることが示された。

なお本研究では、1 つのカートリッジに対し 3 本のヒートスティックを使用して主流煙から放出される化合物の捕集・定量を行っている。しかし、本実験の結果から、1 puff ごとの発生量や、専用スティック 1 本単位でも主流煙中の成分を定量できることを確認した。そのため、加熱式たばこの喫煙行動に適した主流煙の採取および定

量も可能である。

### 主流煙中のイソシアネート濃度

対象としたイソシアネート5種のうち、加熱式たばこ及び紙巻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 (図 3)。製品ごとの発生量の違いは、使用した製品のデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。

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であったが、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、比較的分子量大い PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートの量は、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) からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートが検出された。

さらに、加熱式たばこの中には、同程度の加熱温度であってもイソシアネートの発生量に違いがあるものが見受けられた。これについて、使用済みの専用スティックの状態から、たばこ葉に焦げがあるものとそうでないものがあるなど、製品ごとの加熱方法の違いが熱の伝わり方に差を生じさせ、成分の発生量にも影響していると考えられた。

### C.2.アンモニア

#### C.2.1. リン酸濃度

異なるりん酸濃度 (0, 1, 2, 3, 4, 5%) のシリカゲルカートリッジを作製し、アンモニアの捕集効率を調べた。

その結果、リン酸濃度 1% のときに最も高濃度アンモニアが検出された (図 4)。

#### C.2.2. 検量線

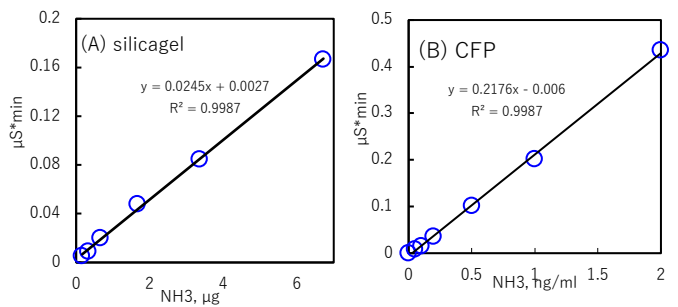


図 5. アンモニア検量線 (シリカゲル(A), CFP)

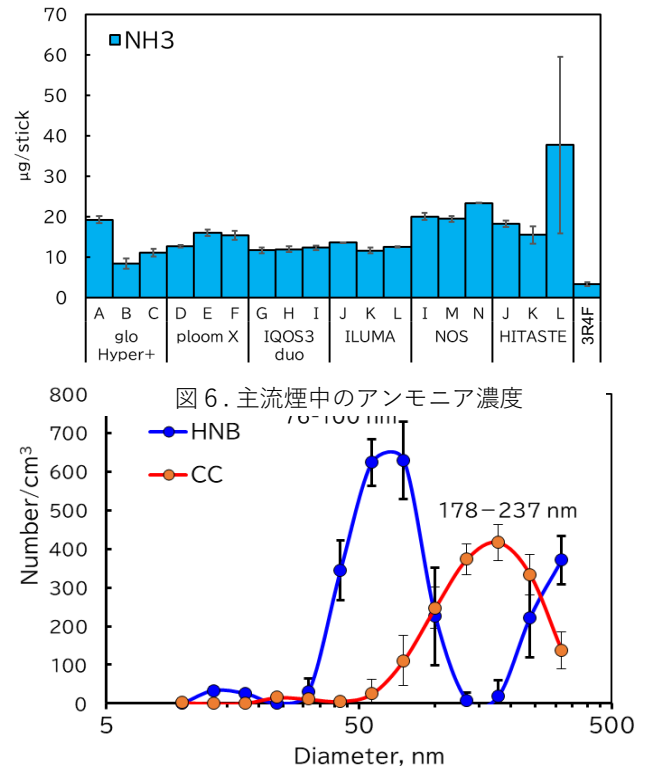


図 6. 主流煙中のアンモニア濃度  
 図 7. 主流煙中粒子の濃度分布.  
 (HTP s: 加熱式たばこ, CC: 紙巻たばこ)

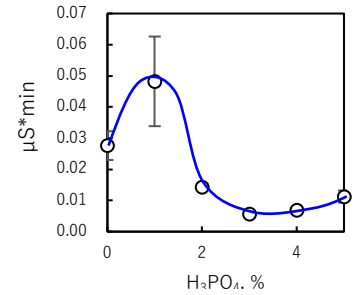


図 4. リン酸含浸濃度の検討

ガス状成分：標準ガス発生装置（パーミエーター、PD-1B-2）（(株) ガステック）を用い、パーミエーションチューブでアンモニア標準ガス（5 ppm）を発生させ、捕集用のカートリッジに異なる量のアンモニアガスを捕集し（0.16, 0.33, 0.67, 1.68, 3.36, 6.72 µg）、超純水 5 ml で浸透抽出した後、イオンクロマトグラフィーで分析し、検量線を作成した（図 5 (A)）。

粒子状成分：異なる濃度の標準溶液（0.05–2.0 µg/ml）を作製し、一定量 CFP に添加したものを 10 ml の超純水で浸透抽出した後、抽出液をイオンクロマトグラフィーで分析し、検量線を作成した（図 5 (B)）。

### C.2.3. 主流煙中のアンモニア濃度

主流煙から検出されたアンモニアの多くは CFP から検出されたもので、カートリッジからの検出量は、全体の 10% 未満程度であった。そのため、主流煙中では、殆どのアンモニアが粒子状で存在しているものと考察された。紙巻たばこも含めたたばこ製品の主流煙中の濃度は 3.3–37 µg/stick であり（表 2）、銘柄の違いや加熱・燃焼温度との関連性は見られなかった（図 6）。

また、加熱式たばこ及び紙巻たばこから発生する主流煙中の粒子状成分について、ポータブルパーティクルカウンターで粒度分布を調べた結果を図 7 に示す。加熱式たばこ（IQOS ILUMA）（HTP）の場合、表 1 の喫煙条件に従い 1 puff ずつ粒度分布を測定し、12 puff までの平均値を算出した。また、紙巻たばこも同様に、表 1 の喫煙条件に従い 1 puff ずつ粒度分布を測定し、8 puff までの平均値を算出した。その結果、加熱式たばこの場合、76–100 nm の粒子径の割合が最も高く、紙巻たばこの場合は 178–237 nm の粒子径の割合が高くなる傾向が見られた。これらの結果から、加熱式たばこ及び紙巻たばこから発生する粒子状成分の多くは、ナノ粒子に

該当するものであり、喫煙により肺胞まで取り込まれ曝露を受けることから、健康影響を引き起こす可能性が示唆された。

### D. 結論

本研究結果より、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、加熱・燃焼温度により発生量と組成が変動する他、加熱方法の違いもイソシアネートの発生に影響することが確認された。一方、アンモニアは、主流煙中の粒子から検出される割合が高く、加熱・燃焼温度や銘柄の違いとの関連は見られず、製品中で添加物として使用されているものが影響していると考えられた。

加熱式たばこには、従来の紙巻たばこと同程度の有害成分を発生するものもあり、含窒素化合物であるイソシアネートとアンモニアは、こうした成分の一つとして、喫煙者の健康影響や受動喫煙へも関与している可能性が考えられた。

### 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.

### F. 研究発表

（学会発表）

1. 戸次加奈江, 内山茂久, 開原典子, 稲葉洋平, 牛山明. パッシブサンプラーによる空気中イソシアネートの長期モニタリング. 2024 年室内環境学会学術大会; 2024. 11. 29-12. 1; 札幌. 同講演集 P119-120.
2. 戸次加奈江. 大気中の微量汚染物質の新たな

モニタリング手法の研究. 第 47 回日本分子生物  
学会年会 フォーラム ; 2024. 11. 26-29 ; 福岡.  
同講演集 P1672

3. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明.  
含窒素有機化合物の曝露評価に向けた新規モニ  
タリング手法の開発. 第 95 回日本衛生学会学術  
総会 ; 2024. 3. 19-21 ; 埼玉. 同講演集 P S26

表 2. 主流煙中のイソシアネート及びアンモニア濃度

Compounds	glo Hyper+			ploom X			IQOS3 duo			ILUMA			NOS			HITASTE			3R4F
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	I	M	N	J	K	L	
Isocyanate, ng/stick																			
ICA	370±94	350±95	280±93	290±89	190±83	260±87	340±74	920±87	360±66	260±58	250±50	140±52	680±47	1100±48	1300±51	350±20	230±13	250±20	180±4.5
MIC	4.9±1.2	3.5±0.95	14±4.65	30±9.26	35±15	34±11	85±18	91±8.6	110±20	130±29	200±40	98±36	520±36	670±29	690±27	860±50	1000±60	700±57	1400±35
EIC	10±2.5	7.9±2.1	3.4±1.1	3.0±0.92	3.2±1.3	3.0±1.0	24±5.2	30±2.8	63±11	54±12	43±8.6	20±7.4	190±13	420±18	470±18	380±22	300±18	190±15	1500±37
PIC	4.8±1.2	3.2±0.87	2.8±0.93	0.62±0.19	0.67±0.29	0.6±0.2	9.7±2.1	11±1.0	4.8±0.89	3.8±0.84	2.5±0.5	7.0±2.6	24±1.6	66±2.9	83±3.2	100±5.9	110±6.6	79±6.4	880±22
Ammonia, µg/stick	19±0.79	8.4±1.2	11±0.92	12±0.3	15±0.77	15±1.1	11±0.69	11±0.68	12±0.61	13±0.058	11±0.7	12±0.22	20±0.84	19±0.69	23±0.15	18±0.82	15±2.1	37±21	3.3±0.43
Temperature, °C	242±7.1			202±1.3			297±15			289±8.0			309±33			271±23			627±55

(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))

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

受動喫煙環境の定量評価に向けたパッシブサンプリング技術の検討

研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院

研究要旨：近年、国内外で普及する加熱式たばこは、燃焼を伴わず加熱により使用するため、有害成分が低減されていることが特徴とされているが、主流煙からは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。そのため、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。実際、国内で加熱式たばこを使用する喫煙者のいる家庭において、非喫煙者である家族の尿試料からは、ニコチン代謝物が有意に高く検出されていることなどから、加熱式たばこであっても受動喫煙を引き起こす可能性も徐々に明らかとされている。そのため、加熱式たばこから発生するニコチンを含む有害物質が、室内を汚染し、喫煙者のみでなく、非喫煙者へもばく露される可能性がある。そこで本研究では、新型たばこから発生する有害成分の一つとして、イソシアネートを対象に、空気中での簡易な測定を可能とするパッシブサンプラーを開発し、たばこ製品の使用による室内の汚染状況を調べることにした。本研究では、ガラス繊維フィルターに、誘導体化試薬であるジブチルアミン（DBA）と酸を含浸させたものから作成した拡散サンプラーを用い<sup>1)</sup>、喫煙環境下での適用を試みた。その結果、環境中でのイソシアネートの濃度分布が明らかとされ、ICA や MIC については、特に喫煙者のいる家庭において有意に高く検出され、イソシアネートを指標とした受動喫煙環境の定量評価において、拡散サンプラーの有効性が示された。

#### A. 研究目的

近年、国内外で普及する加熱式たばこは、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、主流煙からは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の主流煙においては、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。そのため、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。実際に、国内で加熱式たば

こを使用する喫煙者のいる家庭では、非喫煙者である家族の尿試料から、ニコチン代謝物が有

意に高く検出されており<sup>2)</sup>、加熱式たばこであっても受動喫煙を引き起こす可能性のあることが報告されている。そのため、加熱式たばこを使用する室内は、ニコチンを含む有害物質に汚染されている可能性があり、喫煙者のみでなく、非喫煙者もばく露されている可能性がある。そこで本研究では、加熱式たばこから発生する有害成分の一つであるイソシアネート<sup>3)</sup>を対象に、空気中での簡易な測定を可能とする拡散サンプラーを用い、たばこ製品の使用による室内での濃度レベルを調べることにした。

#### 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種を測定の対象とした。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)。

## B. 2. サンプラーの作製

拡散サンプラー (PSG-DBA) の作製: ガラス繊維フィルター (GFF) (AP25, Merk 社製) に、誘導体化剤ジブチルアミン (DBA) と等量の酢酸を溶解したメタノール溶液を含浸させ溶媒を乾燥 (50°C) させた後、専用のカートリッジに装着したものを拡散サンプラーとした (図 1) 1)。

アクティブサンプラー (SCX-DBA) 4) の作製: アセトニトリル及びメタノール溶液で陽イオン交換樹脂カラム (SCX) (Bond Elut, Agilent) をコンディショニングした後、DBA メタノール溶液 2 mL (24 mg/ml) を SCX にロードし、陽イオン交換体 (SCX) に保持させた。その後、溶媒を窒素気流下で乾燥させ、サンプリングに適用した。

## B.3. 室内空気の捕集及び分析

作製した拡散サンプラー (PSG-DBA) を室内・屋外に7日間設置しサンプリングを行った。このとき、サンプリングプレート (SR) は、SCX-

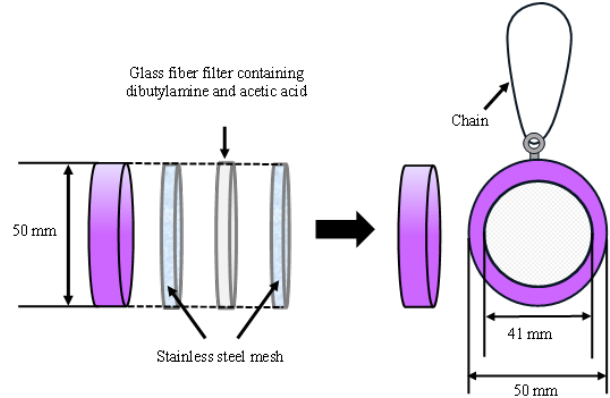


図 1. PSG-DBA サンプラーの概要。

DBA サンプラーにより流速 0.1 L/min でアクティブサンプリングを平衡して行った値から算出したものを用いた。

サンプリングの後、メタノール:硫酸:トルエンで液液抽出し濃縮したものを試料として、イソシアネート誘導体を LC-MS/MS で分析した 4)。サンプリングの後、SCX-DBA サンプラーは、アセトニトリルで抽出した後、濃縮したものを拡散サンプラーと同様に分析した。

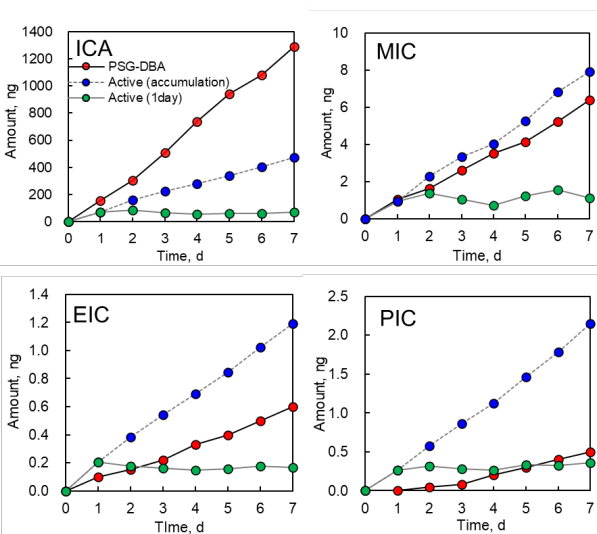


図 2. サンプリング期間の検討 3)

## C. 結果及び考察

### C.1. サンプリングプレート (SR) の算出

PSG-DBA サンプラーによるイソシアネートの空気中濃度を算出するため、SCX-DBA サンプラーによるアクティブ法と PSG-DBA サンプラーの同時捕集による比較から、SR を算出した。

はじめに、PSG-DBA サンプラーのサンプリング期間を検討するため、室内で1日から7日間までのサンプリングを実施した。その結果、検出されたイソシアネート (ICA, MIC, EIC, PIC) の濃度はサンプリング時間に比例して増加し、最大7日間の連続したサンプリングが可能である

ことが確認された (図 2)。各イソシアネートの濃度レベルは、それぞれの沸点に依存しており、ICA (23° C) > MIC (39° C) > EIC (60° C) > PIC (83° C) の順であった。このとき並行して、アクティブサンプリングによって測定した濃度も時間とともに増加が確認された (図 2)。しかしながら、アクティブサンプラー (SCX-DBA) の捕集容量には限界があるため、24 時間以上の連続したサンプリングが困難であったため、24 時間ごとにサンプラーを交換し、7 日間までの濃度を 24 時間ごとの値を累積することで算出した (図 2)。両サンプリング法によって得られた値の間には比例関係が認められ、各成分と

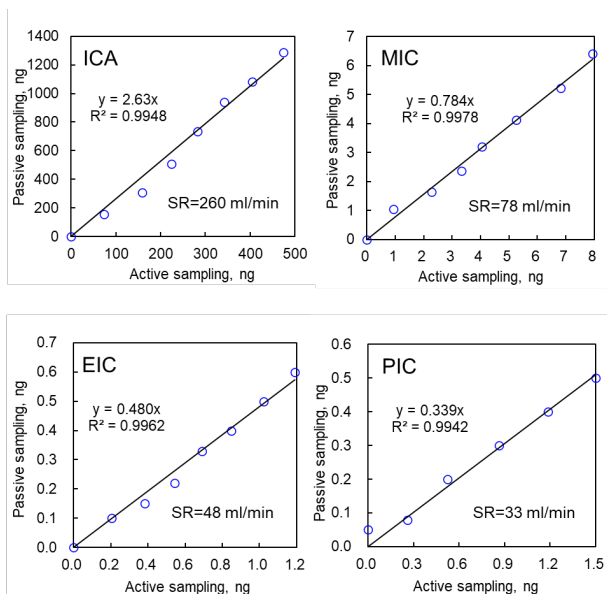


図 3. サンプリングレート の算出<sup>1)</sup>。

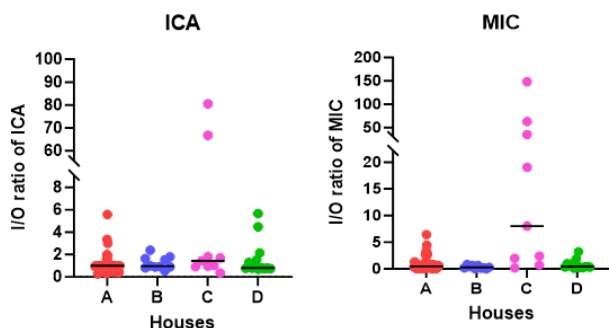


図 4 一般住宅で検出された ICA 及び MIC の I/O 比

もパッシブサンプリングによる 7 日間までの長期サンプリングが可能であることが確認され (Fig. 2), SR は, ICA : 260 ml/min, MIC : 78 ml/min, EIC : 48 ml/min, PIC : 33 ml/min (図 3) と算出された。

## C.2. 室内環境測定

関東近郊の住宅 4 軒で、本研究で開発した PSG-DBA サンプラーを用いて毎月 1 回イソシアネートを測定し (2022 年 12 月~2023 年 10 月)、室内外の濃度比 (I/O 比 : 室内濃度/屋外濃度比) を比較した (図 4)。その結果、いずれの住宅からも ICA と MIC の I/O 比が 1 を超えるサンプルが検出された。この結果から、室内に何らかの発生源があると考えられたが、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喫煙する習慣があったことから、喫煙による影響があるものと考えられた。

## D. 結論

本研究により、イソシアネートを指標とした受動喫煙環境の定量評価において、拡散サンプラーの有効性が示され、環境中でのイソシアネートの分布と濃度レベルを明らかにすることができた。特に、ICA や MIC については、喫煙者のいる家庭で有意に高く検出されたことから、喫煙による室内汚染の影響と共に、受動喫煙を引き起こす可能性のあることも示唆された。

## E. 参考文献

1. Bekki. K. et al., Atmos Environ, 338, 2024.
2. Onoue A et al., Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(10): 6275.
3. Leanderson, P. Indoor air 2019, 29. 291-298

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

#### F. 研究発表

(学会発表)

1. 戸次加奈江, 内山茂久, 開原典子, 稲葉洋平, 牛山明. パッシブサンプラーによる空气中イソシアネートの長期モニタリング. 2024 年室内環境学会学術大会; 2024. 11. 29-12. 1; 札幌. 同講演集 P119-120.

2. 戸次加奈江. 大気中の微量汚染物質の新たなモニタリング手法の研究. 第 47 回日本分子生物学会年会 フォーラム; 2024. 11. 26-29; 福岡. 同講演集 P1672

3. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 含窒素有機化合物の曝露評価に向けた新規モニタリング手法の開発. 第 95 回日本衛生学会学術総会; 2024. 3. 19-21; 埼玉. 同講演集 P S261

(論文発表)

1. Bekki K, Uchiyama S, Kaihara N, Inaba Y, Ushiyama A. A novel passive sampler for long-term monitoring of isocyanates in air. Atmospheric Environment 2024; 338: 1

令和6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・電子たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの分析

分担研究者 楠瀬 翔一 国立保健医療科学院

研究要旨

近年、新型たばこの使用が急増し、特に日本では加熱式たばこが紙巻たばこを超える使用率を示している。しかし、日本では香料の規制がなく、その健康影響が十分に調査されていない。本研究は、新型たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの実態を明らかにすることを目的とし、加熱式たばこ専用スティックおよび電子たばこリキッドを対象に GC/MS 分析法を用いた定性・定量分析を行った。

まず、香料アレルゲン 62 種の分析を行うための GC/MS 分析法を確立した。そして、電子たばこリキッド 20 銘柄および加熱式たばこ専用スティック 6 銘柄を対象に分析を実施した。その結果、電子たばこリキッドからは合計 29 種、加熱式たばこ専用スティックからは 15 種の香料アレルゲンが検出された。特に、メンソール系やフルーツ系の電子たばこリキッドには多様な香料アレルゲンが含まれている傾向が見られた。また、加熱式たばこ専用スティックでは、フレーバー系メンソールタイプの銘柄に多くの香料アレルゲンが含まれることが判明した。

このように、新型たばこ製品には多数の香料アレルゲンが含まれていることが明らかとなった。これらの化合物がヒトの健康に及ぼす影響については不明点が多く、今後さらなる調査が必要である。特に、新型たばこ主流煙に含まれる香料アレルゲンの定量分析を実施し、実際の曝露量を評価することが重要であると考えられる。

A. 研究目的

近年、加熱式たばこや電子たばこ等の新型たばこ製品の使用者が世界的に増加している。加熱式たばこは、加工されたたばこ葉を携帯型のデバイスで加熱することにより発生する煙（エアロゾル）を吸引するたばこ製品である。電子たばこはグリセリンとプロピレングリコールを主成分とするリキッドを専用デバイスで加熱し、そのエアロゾルを吸引するたばこ製品である。令和5年の国民健康・栄養調査の結果によると、わが国の喫煙者のうち加熱式たばこの使用率はついに35%を超え（男性38.5%、女性42.3%）、20～30代においては紙巻たばこの使用率を超えている（1）。一方で、欧米諸国や他のアジア諸国等においては

電子たばこが若者を中心に愛用されるようになってきている。

加熱式たばこのスティックや電子たばこリキッドには、紙巻たばこ以上に魅惑性の高い風味・香りを有する商品が数多く存在し、これらの新型たばこの蔓延の一因となっている。米国では2020年に一部の香料入り電子たばこ販売が禁止され、EUでは2022年に香料の規制が加熱式たばこに適用されている。一方で、日本ではたばこの香料が全く規制されておらず、その健康影響が十分に調査されないままに香料が含有された加熱式たばこ専用スティックや電子たばこリキッドが販売されている。香料の中にはアレルギー反応を引き起こす可能性のあるもの（香料アレルゲン）も

存在し、新型たばこ製品に含まれるこれらの曝露による健康影響が懸念される。そこで本研究では、たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの実態を明らかにするために、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) による香料アレルゲンの一斉分析法を開発し、実際に電子たばこリキッドや加熱式たばこ専用スティックに含まれる香料アレルゲンを定性・定量することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 試薬

*tert*-ブチルメチルエーテル (MTBE) は東京化成工業より購入した。メタノール (MeOH)、プロピレングリコール (PG)、グリセリン (VG) は富士フィルム和光純薬より購入した。香料アレルゲン 62 種の混合標準溶液 (Fragrance Allergen Mix A1, A2) は Merck より購入した。1,4-Dibromobenzene と 4,4'-Dibromobiphenyl は東京化成より、Eugenol-d6 は Toronto Research Chemicals より購入し、これらの化合物濃度が等しくなるよう MTBE で溶解・希釈し調製した混液を IS-Mix とした。

### 2. 試料の前処理

#### 加熱式たばこ専用スティック

IQOS ILUMA 専用スティック TEREА の 6 銘柄 (レギュラー、リッチレギュラー、ブラックメンソール、メンソール、ブラックルビーメンソール、オアシスパール) を分析した。スティックからたばこ葉を取り出し、ミキサーで粉碎した後、0.200 g を秤量し、共栓試験管に入れた。そこに 1 µg/mL IS 入り MeOH 5 mL を加え、200 rpm で 10 分間振とうした。その後、上清 200 µL を分取し、H<sub>2</sub>O 1500 µL と MTBE 1800 µL を加え、30 秒間 vortex で混和した後、2000 rpm で 3 分間遠心分離した。そこに 1000 µL H<sub>2</sub>O を加えて 30 秒間 vortex した後、2000 rpm で 3 分間遠心分離した。得られた上層 (MTBE 層) の 1000 µL を 1.4 g 無水硫酸ナトリウム充填カートリッジ Inert Sep Slim-Dry (ジューエルサイエンス) により脱水し、これを GC/MS 分析

用サンプルとした。

オアシスパールのカプセルについては、スティックから取り出して共栓試験管内でガラス棒を用いて潰し、そこに 1 µg/mL IS 入り MeOH 5 mL を入れ 30 秒間 vortex した。その後はたばこ葉と同様の前処理操作を行った。

#### 電子たばこリキッド

Table 1 に示す 20 種の電子たばこリキッドを分析した。電子たばこリキッド 10 µL を PG-VG (8:2, v/v) 15 µL と混和し、そこに H<sub>2</sub>O 1500 µL と 1 µg/mL IS-Mix 含有 MTBE 2000 µL を加え、30 秒間 vortex で混和した後、2000 rpm で 3 分間遠心分離した。得られた上層 (MTBE 層) の 1500 µL を分取し、そこに 1000 µL H<sub>2</sub>O を加えて 30 秒間 vortex した後、2000 rpm で 3 分間遠心分離した。得られた上層 (MTBE 層) の 1000 µL を Inert Sep Slim-Dry により脱水し、これを GC/MS 分析用サンプルとした。

### 3. 香料アレルゲンの GC/MS 分析

得られたサンプルの分析にはシングル四重極型の GC/MS (GC 部: GC-2010、MS 部: GCMS-QP2010 plus、島津製作所) を用いた。分析条件を Table 2 に、分析対象化合物と定量イオン・確認イオンを Table 3 に示した。

## C. 結果及び考察

### 1. 香料アレルゲン分析条件の決定

まず、分析対象の香料アレルゲン 62 種の GC/MS 分析条件を検討した。高極性カラム DB-ALC1 を用いて主にヒドロキシ基を有する化合物 24 種を、それ以外の化合物 38 種を無極性カラム HP-1MS により分析することとした。Table 2、3 に示した条件で分析することで、分析対象化合物について良好な形状のピークを得ることができた (Fig. 1)。また、加熱式たばこ専用スティックと電子たばこリキッドのそれぞれの分析に対応する検量線を作成した。分析対象化合物ごとにダイナ

ミックレンジは異なるものの、全ての検量線が  $r^2 > 0.990$  の優れた直線性を示した (Table 4)。

## 2. 加熱式たばこ専用スティック中香料アレルゲンの分析

前述の分析条件を用いて、加熱式たばこ専用スティック 6 銘柄中の香料アレルゲンを分析した。62 種類の測定対象化合物のうち、合計で 15 種類が検出された (Fig. 2)。銘柄ごとに見てみると、レギュラーで 6 種類、リッチレギュラーで 5 種類、ブラックメンソールで 2 種類、メンソールで 8 種類、ブラックルビーメンソールで 7 種類、オアシスパールで 6 種類、オアシスパールのカプセルで 9 種類の香料アレルゲンが検出された。このように、ブラックルビーメンソールやオアシスパールといったフレーバー系メンソールタイプのスティックに多くの種類の香料アレルゲンが含まれている傾向がみられた。オアシスパールについて、高濃度に含まれていた香料アレルゲンは menthol、benzyl alcohol、D-limonene であった。

## 3. 電子たばこリキッド中香料アレルゲンの分析

電子たばこリキッド 20 銘柄 (たばこ風味 3 種、メンソール系 4 種、フルーツ系 7 種、スイーツ系 5 種) についても同様に香料アレルゲンを分析した。結果は Fig. 3 に示した通りで、合計で 29 種の香料アレルゲンが検出された。1 銘柄当たりの香料アレルゲンの数がもっとも多かったのは M3 と F4 で、13 種類検出された。前者には menthol、後者には vanillin や D-limonene が多く含まれていることが明らかとなった。また、メンソール系には menthol、スイーツ系には vanillin が共通して多く含まれていた。全体の傾向としては、たばこ風味よりもメンソール系やフルーツ系に多くの香料アレルゲンが検出されることがわかった。

## D. 結論

本研究では香料アレルゲン 62 種の GC/MS 分析

法を確立し、この方法を電子たばこリキッドや加熱式たばこ専用スティックに適用した。その結果、加熱式たばこ 6 銘柄からは 15 種類の、電子たばこリキッド 20 銘柄からは 29 種類の香料アレルゲンが検出された。銘柄ごとに含有する種類や量は異なるものの、新型たばこには多数の香料アレルゲンが含まれていることが明らかとなった。新型たばこの使用による実際のヒトへの曝露量や健康被害の程度は未知数だが、これら香料アレルゲンによる健康影響が懸念される。今後は、検討対象の銘柄を増やすことで、実態をより広く把握する必要がある。また、新型たばこ使用時のヒトへの曝露量を明らかにするために、各たばこ製品の主流煙中香料アレルゲンの定量を行うことが重要であると考えられる。

## E. 参考文献

- (1) 厚生労働省. 令和 5 年国民健康・栄養調査報告. 2023. <https://www.mhlw.go.jp/content/001435384.pdf> (2025 年 5 月 1 日アクセス可能)

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

楠瀬翔一, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明. 電子たばこリキッドに含まれる香料アレルゲンの GC/MS 分析. 第 83 回日本公衆衛生学会総会; 2024.10.29-31; 札幌. 同抄録. p.407.

楠瀬翔一, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明. 各種加熱式たばこ製品から発生する活性酸素種量の測定. 第 95 回日本衛生学会学術総会; 2025.3.19-20; 埼玉. 日本衛生学雑誌. 2025;80(Suppl.):S244.

楠瀬翔一, 泊愛永, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 牛山明. GC/MS による加熱式たばこ専用スティック

中香料アレルギーの分析. 日本薬学会第 145 回年会 ; 2025.3.26-29 ; 福岡. 同要旨集.

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

**Table 1 検討対象の電子たばこリキッド一覧**

ID	メーカー, 製品名等	分類	PG (%)	VG (%)
T1	HANGBOO, セブンスター	たばこ	40	60
T2	ABSK Vape, Tobacco(セブンスター風味)	たばこ	75	25
T3	HOOLoo-JP, タバコ	たばこ	50	50
M1	HANGBOO, ハイパーメンソール	メンソール	40	60
M2	ABSK Vape, Ice Mint	メンソール	75	25
M3	HOOLoo-JP, スーパーミント	メンソール	50	50
M4	Ciberae, Ice Menthol	メンソール	30	70
M5	HiLIQ, SUPERBLAST ニコチンソルトリキッド 35	メンソール	50	50
F1	HiLIQ, STARLIGHTニコチンソルトリキッド 35	フルーツ	50	50
F2	りきっどや, 青りんご極	フルーツ	40	60
F3	りきっどや, もも極	フルーツ	40	60
F4	DBL, 電子タバコ用リキッド カシスオレンジ	フルーツ	50	50
F5	Monster Vape Labs, FRUIT MONSTER MANGO PEACH GUAVA	フルーツ	25	75
F6	Monster Vape Labs, LEMONADE MONSTER WATERMELON LEMONADE	フルーツ	25	75
F7	XLVAPOR, トロピカーナ	フルーツ	情報なし	情報なし
S1	Monster Vape Labs, CUSTARD MONSTER STRAWBERRY	スイーツ	25	75
S2	Monster Vape Labs, CUSTARD MONSTER VANILLA	スイーツ	25	75
S3	Monster Vape Labs, CUSTARD MONSTER BLACKBERRY	スイーツ	25	75
S4	XLVAPOR, リッチキャラメル	スイーツ	情報なし	情報なし
S5	MK Lab, Koi-Koi Three Glory (Apple & Caramel & Vanilla)	スイーツ	28	72

**Table 2 GC/MS 分析条件**

**GC部**

カラム :	①HP-1MS (アジレント、30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) ②DB-ALC1 (アジレント、30 m × 0.32 mm × 1.8 μm)
注入モード :	スプリットレス
注入量 :	1 μL
気化室温度 :	250 °C
キャリアーガス :	He
キャリアーガス流量 :	1.2 mL/分
カラムオープン温度 :	①40°C (2分)_80°C/分_80°C (4分)_15°C/分_105°C (2分)_4°C/分 _150°C_5°C/分_220°C_15°C/分_270°C (1.25分) ②40°C (2分)_80°C/分_80°C (4分)_4°C/分_110°C_12.5°C/分 _200°C_2°C/分_220°C/分_10°C/分_260°C (5分)

**MS部**

インターフェース温度 :	280 °C
イオン源温度 :	230 °C
分析モード :	SIM (モニターイオンの詳細は Table 3参照)

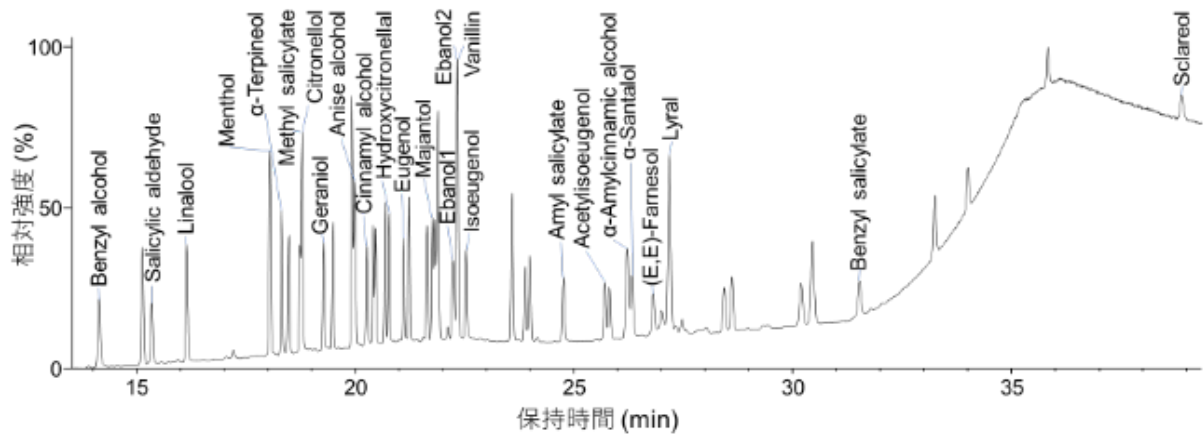
Table 3 GC/MS 分析の定量イオンと確認イオン

カラム	化合物名	保持時間 (分)	定量 イオン	確認 イオン1	確認 イオン2	
DB-ALC1	Benzyl alcohol	14.15	79	108	107	
	Salicylic aldehyde	15.35	122	76	65	
	Linalool	16.15	93	80	83	
	1,4-Dibromobenzene (IS)	18.04	236	238	234	
	Menthol	18.06	71	95	81	
	$\alpha$ -Terpineol	18.31	121	136	93	
	Methyl salicylate	18.78	120	152	92	
	Citronellol	18.79	82	69	109	
	Geraniol	19.28	69	93	123	
	Anise alcohol	19.97	138	137	109	
	Cinnamyl alcohol	20.27	92	115	78	
	Hydroxycitronellal	20.77	71	59	95	
	Eugenol	21.10	164	137	165	
	Eugenol-d6 (IS)	21.10	167	140	168	
	Majantol	21.76	178	91	106	
	Ebanol1	22.23	164	45	94	
	Vanillin	22.33	152	151	153	
	Ebanol2	22.33	164	45	94	
	Isoeugenol	22.52	164	149	131	
	Amyl salicylate	24.76	120	138	208	
	Acetylisoegenol	25.70	164	131	149	
	$\alpha$ -Amylcinnamic alcohol	26.19	133	148	204	
	$\alpha$ -Santalol	26.33	93	94	122	
	( <i>E,E</i> )-Farnesol	26.81	69	81	93	
	Lyril	27.17	136	192	177	
	Benzyl salicylate	31.52	91	228	65	
	4,4'-Dibromobiphenyl (IS)	33.99	312	314	310	
	Sclareol	38.88	95	109	177	
	HP-1MS	Benzaldehyde	5.96	106	105	51
		$\alpha$ -Pinene	6.02	93	91	92
		$\beta$ -Pinene	6.96	93	91	92
$\alpha$ Terpinene		7.79	136	121	79	
D-Limonene		8.05	68	67	93	
Terpinolene		9.32	121	93	136	
Camphor		10.40	95	81	108	
1,4-Dibromobenzene		11.58	236	234	238	
Methyl 2-octynoate		11.85	123	95	111	
Carvone		13.19	108	82	54	
Neral		13.20	84	69	119	
Cinnamaldehyde		13.62	131	132	103	
Lynalyl acetate		14.04	93	80	121	
Geraniol		14.07	84	83	152	
trans Anesole		14.61	147	148	117	
DMBC acetate		15.76	132	91	117	
$\delta$ -Damascone		17.62	69	123	192	
$\beta$ -Damasconone		17.84	105	190	175	
Geranyl acetate		17.87	68	93	136	
$\alpha$ -Damascone		18.18	69	123	192	
Coumarin		18.42	118	146	89	
$\beta$ -Damascone		18.81	177	123	192	
$\beta$ Caryophyllene		19.53	69	93	133	
$\alpha$ -Isomethylionone		21.04	135	150	206	
Eugenyl acetate		21.74	164	149	131	
Lilial		22.01	189	147	204	
Propylidene phthalide		22.98	159	104	174	
$\alpha$ -Amylcinnamaldehyde		25.44	129	202	201	
Lyril		25.62	136	192	177	
ISO E $\beta$		26.23	191	121	109	
ISO E $\alpha$		26.39	191	109	121	
ISO E $\gamma$		27.01	135	191	121	
$\beta$ -Santalol		27.52	94	93	122	
$\alpha$ -Hexylcinnamaldehyde		28.00	129	216	215	
Benzyl benzoate		28.11	105	212	194	
Acetyl cedrene		28.80	161	231	246	
Galaxolide		30.58	243	213	258	
Hexadecanolactone		32.44	83	97	111	
4,4'-Dibromobiphenyl		33.24	312	310	314	
Benzyl cinnamate		35.07	131	192	193	

Table 4 検量線の範囲、回帰式と決定係数

化合物名	加熱式たばこ専用スティック			電子たばこリキッド		
	範囲 (ug/mL)	回帰式	r2	範囲 (ug/mL)	回帰式	r2
Benzyl alcohol	0.1-20	y=1.587x-0.049	0.999	2-400	y=10.47x-3.68	1.000
Salicylic aldehyde	0.2-50	y=1.739x-0.091	1.000	4-1000	y=9.73x-5.83	1.000
Linalool	0.5-100	y=1.148x-0.098	0.999	2-400	y=5.96x-1.27	1.000
Menthol	0.5-100	y=1.482x-0.194	0.999	10-2000	y=7.26x-23.68	0.999
αTerpineol	0.2-20	y=0.887x-0.031	1.000	4-400	y=4.16x-5.08	0.998
Methyl salicylate	0.2-10	y=2.334x-0.112	0.999	2-200	y=10.20x-6.19	0.997
Citronellol	0.5-20	y=0.693x-0.182	0.997	10-400	y=3.31x-14.87	0.996
Geraniol	0.2-5	y=2.372x-0.196	0.997	4-100	y=8.86x-9.47	0.998
Anise alcohol	1-20	y=0.634x-0.199	0.999	20-400	y=4.53x-33.44	0.999
Cinnamyl alcohol	0.5-100	y=1.115x-0.299	0.999	20-400	y=6.47x-34.43	0.998
Hydroxycitronellal	0.2-50	y=0.903x+0.095	1.000	4-1000	y=4.65x+6.48	1.000
Euganol	0.2-50	y=1.223x+0.023	1.000	4-1000	y=6.72x+0.17	1.000
Majantol	0.5-20	y=0.296x-0.017	0.998	10-400	y=1.76x-4.95	0.996
Ebanol1	1-50	y=0.297x-0.060	1.000	20-1000	y=1.54x-13.41	0.997
Vanillin	0.5-20	y=1.106x-0.160	1.000	10-400	y=5.35x-31.79	0.994
Ebanol2	1-200	y=0.362x-0.009	0.999	20-1000	y=2.11x-22.04	0.996
Isoeugenol	0.5-100	y=1.454x+0.073	0.999	10-2000	y=7.68x-25.02	0.999
Amyl salicylate	0.2-10	y=3.610x-0.114	1.000	4-200	y=14.57x-15.43	0.997
Acetylisoegenol	0.2-10	y=2.241x-0.061	1.000	4-200	y=8.90x-8.31	0.997
α-Amylcinnamic alcohol	5-200	y=1.099x-0.810	0.999	100-4000	y=5.86x-348.97	0.999
α-Santalol	0.5-10	y=0.917x-0.147	0.997	20-400	y=5.23x-46.02	0.993
(E,E)-Farnesol	5-200	y=2.379x-4.524	0.999	100-4000	y=12.73x-819.33	0.999
Lyrar	5-200	y=0.677x+0.534	0.994	100-4000	y=3.84x-158.42	0.999
Benzyl salicylate	0.1-5	y=3.560x-0.1	0.998	2-100	y=14.90x-3.88	1.000
Sclareol	5-200	y=0.398x-0.460	0.999	100-4000	y=1.48x+37.14	0.997
Benzaldehyde	0.2-50	y=2.104x-0.066	0.999	4-1000	y=12.83x-8.85	0.999
α-Pinene	0.2-20	y=3.274x+0.061	0.999	4-1000	y=20.10x+4.75	0.998
β-Pinene	0.2-50	y=2.778x+0.128	0.999	4-1000	y=17.38x-19.97	0.999
α Terpinene	0.5-10	y=1.102x-0.048	1.000	10-200	y=5.66x-22.55	0.991
D-Limonene	0.5-50	y=1.678x+0.189	0.998	10-1000	y=10.91x-38.05	0.998
Terpinolene	0.2-5	y=1.206x-0.023	1.000	4-100	y=5.21x-8.19	0.997
Camphor	0.2-10	y=1.381x-0.015	1.000	4-100	y=6.02x-6.50	0.999
Methyl 2-octynoate	1-50	y=0.451x-0.012	0.999	20-1000	y=3.17x-31.79	0.999
Carvone	0.5-50	y=0.695x+0.017	0.999	10-1000	y=4.75x-24.72	0.999
Neral	1-50	y=0.354x+0.036	0.998	20-1000	y=2.44x-18.60	0.999
Cinnamaldehyde	0.5-10	y=2.075x-0.207	1.000	10-200	y=10.22x-57.08	0.991
Lynalyl acetate	0.5-10	y=1.895x-0.208	1.000	10-200	y=11.01x-61.41	0.991
Geraniol	1-50	y=0.590x-0.022	1.000	20-1000	y=3.77x-45.25	0.998
trans Anesole	0.5-10	y=1.093x-0.065	1.000	10-200	y=5.76x-30.46	0.991
DMBC acetate	1-100	y=1.098x+0.101	0.999	20-2000	y=6.30x-39.59	0.991
δ-Damascone	0.2-50	y=3.516x+0.021	0.996	4-100	y=22.86x-33.14	0.998
β-Damasconone	0.5-50	y=0.789x-0.031	0.999	10-1000	y=5.32x-15.77	0.995
Geranyl acetate	0.2-50	y=0.961x-0.049	0.999	4-100	y=5.78x-10.43	0.997
α-Damascone	0.2-5	y=4.161x-0.220	0.999	4-100	y=22.64x-43.22	0.996
Coumarin	0.5-50	y=1.579x+0.006	0.997	10-1000	y=10.07x-34.35	0.998
β-Damascone	1-200	y=1.041x-0.063	0.999	20-4000	y=6.51x-86.03	0.992
β-Caryophyllene	0.5-100	y=1.046x-0.008	0.999	10-2000	y=4.87x-19.53	0.999
α-Isomethylionone	0.2-50	y=3.011x+0.007	0.995	10-200	y=15.80x-80.90	0.995
Eugenyl acetate	1-20	y=2.744x-0.698	0.999	20-400	y=12.42x-158.42	0.993
Lilial	2-100	y=2.190x+0.062	0.997	40-2000	y=10.95x-201.09	0.999
Propylidene phyhalide	1-20	y=1.601x-0.339	1.000	20-400	y=6.83x-84.74	0.992
α-Amylcinnamaldehyde	0.5-50	y=1.495x-0.153	0.998	10-1000	y=7.94x-50.39	0.995
Lyrar	2-100	y=0.874x-0.308	0.998	40-2000	y=4.46x-100.21	0.999
ISO E beta	1-100	y=1.608x-0.084	0.997	20-2000	y=8.07x-104.74	0.998
ISO E alpha	1-20	y=1.420x-0.051	0.998	20-400	y=6.90x-75.81	0.998
ISO E gamma	0.5-20	y=1.312x-0.007	0.999	10-400	y=6.37x-35.25	0.998
β-Santalol	5-200	y=2.808x-10.23	0.998	100-4000	y=16.53x-1114.03	0.997
α-Hexylcinnamaldehyde	1-100	y=1.571x-0.363	0.999	20-2000	y=6.99x-86.39	0.996
Benzyl benzoate	0.1-2	y=3.691x-0.083	0.997	2-40	y=11.91x-11.88	0.995
Acetyl cedrene	1-100	y=0.810x-0.055	0.997	20-2000	y=4.00x-54.13	0.998
Galaxolide	1-20	y=5.200x-1.482	0.999	20-400	y=30.60x-404.36	0.995
Hexadecanolactone	0.5-20	y=0.716x-0.054	1.000	10-400	y=3.86x-20.35	0.998
Benzyl cinnamate	1-20	y=1.390x-0.445	0.998	20-400	y=6.69x-92.19	0.992

DB-ALC1



HP-1MS

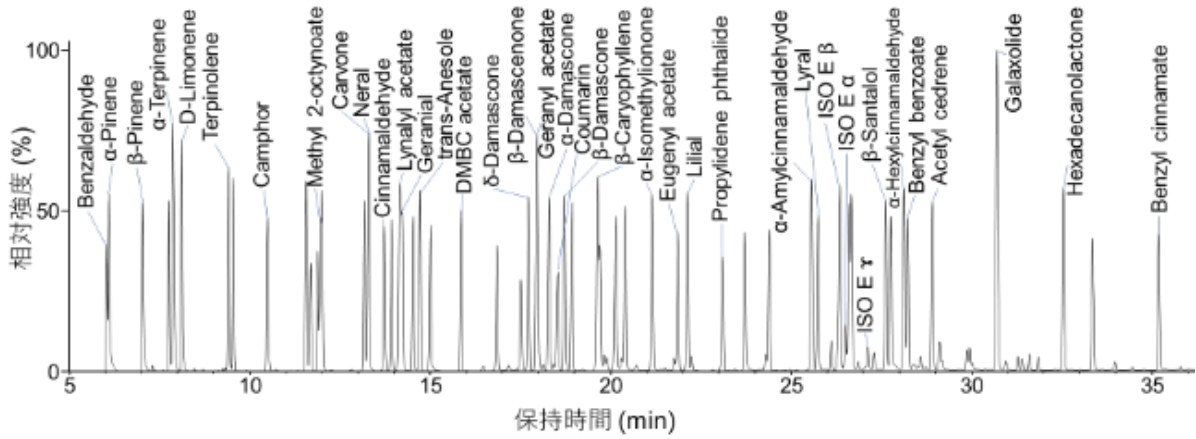
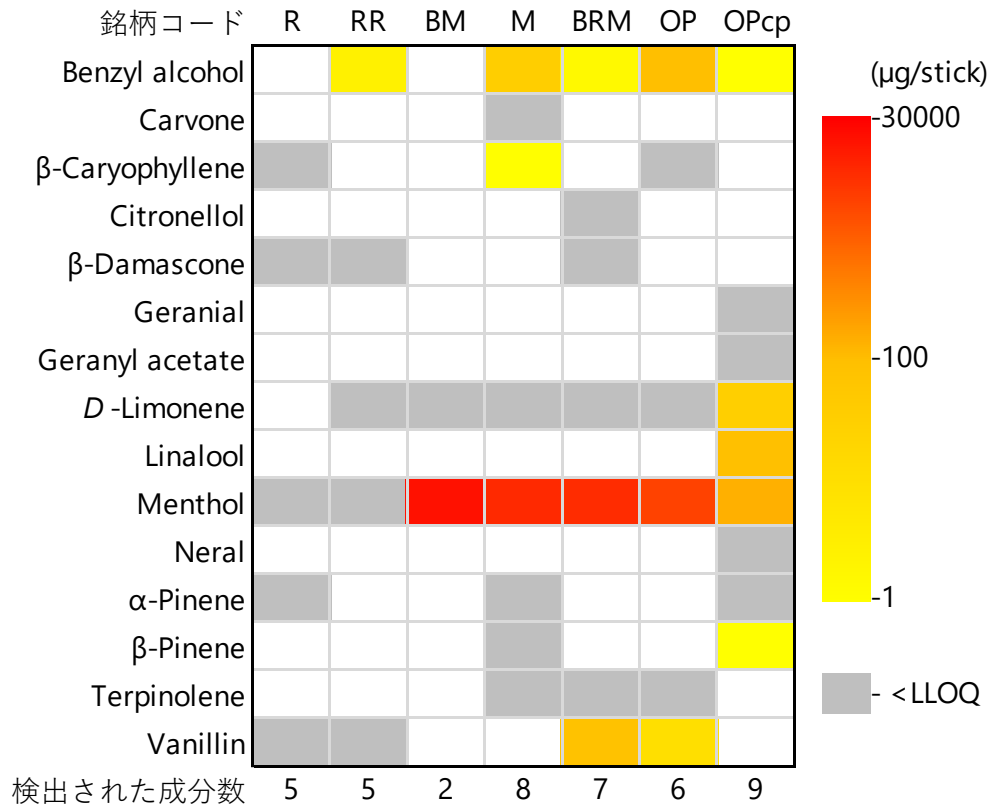


Fig. 1 香料アレルゲン混合標準溶液分析時のトータルイオンクロマトグラム



**Fig. 2** 加熱式たばこ専用スティック中香料アレルゲン分析結果まとめ

62 種の香料アレルゲンのうち、いずれかのスティックから検出された 15 種を示している。

R: レギュラー、RR: リッチレギュラー、BM: ブラックメンソール、M: メンソール、BRM: ブラックルビーメンソール、OP: オアシスパール、OPcp: オアシスパールのカプセル、<math>< \text{LLOQ}</math>: 定量下限未満

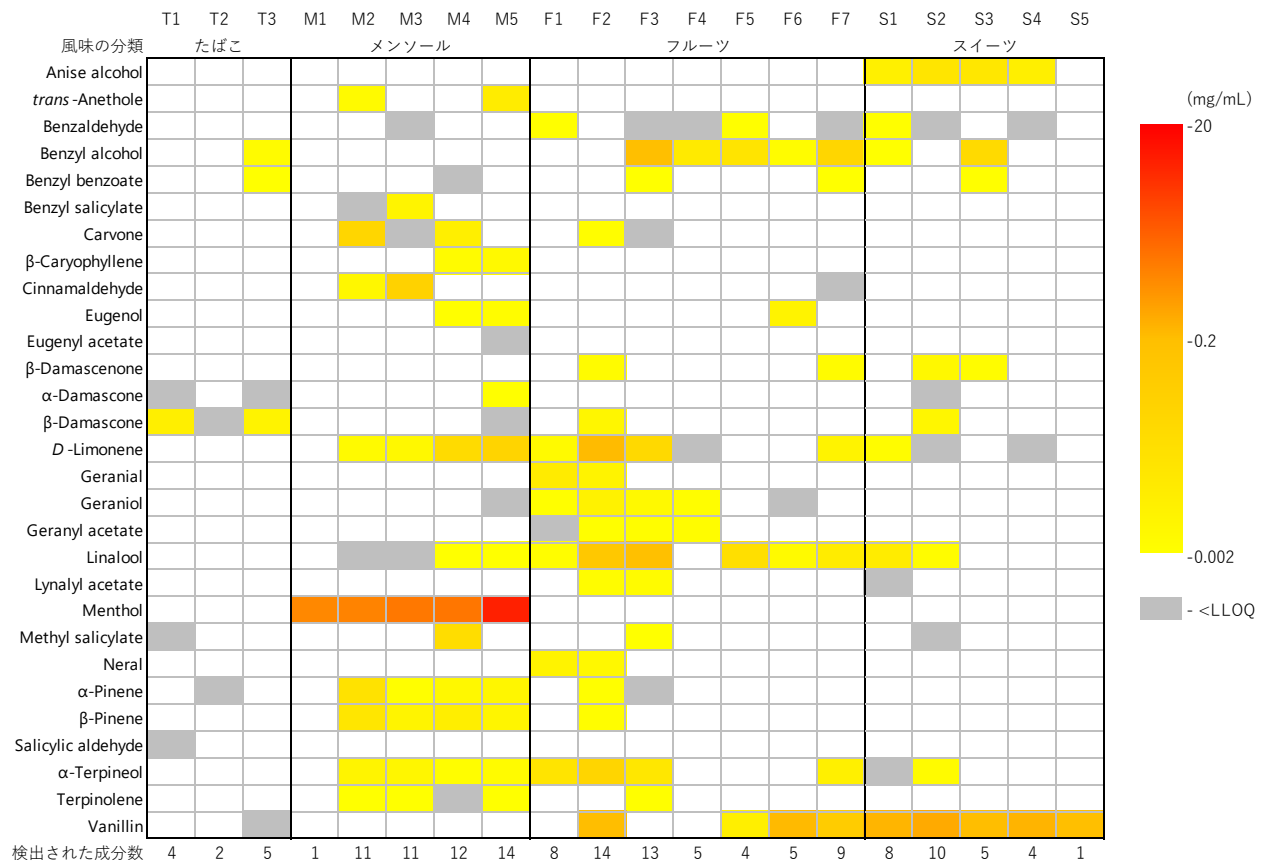


Fig. 3 電子たばこリキッド中香料アレルゲン分析結果まとめ

62 種の香料アレルゲンのうち、いずれかのリキッドから検出された 29 種を示している。

<LLOQ: 定量下限未満

令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

加熱式たばこ製品の主流煙に含まれるヒドロキノン類の分析

分担研究者 鳥羽 陽 長崎大学

研究要旨

日本国内で販売されている加熱式たばこ6種 (IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper+, PloomS, PloomX) の各レギュラー及びフレーバースティック, 比較対象としての紙巻たばこの主流煙に含まれるヒドロキノン (HQ) 類及び2環以上の母核を有するジヒドロキシ体を同定・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, 分析対象成分をトリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。加熱式たばこの主流煙から, 7種類のHQ類が検出され, 2環以上のジヒドロキシ体は検出されなかった。定量できた多くのHQ類について, 対応するベンゾキノロン (BQ) 類の存在量と比較して半分以上がHQとして存在していた。HQ類の濃度は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向があり, たばこスティックの種類はHQ類の生成に大きく影響しなかった。加熱式たばこ煙中のHQ類濃度は, 最も高い濃度の装置であっても紙巻たばこの主流煙の3%程度にとどまっており, たばこ製品の主流煙におけるHQ類の生成には, 加熱 (燃焼) 温度が深く関与していた。

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 (1,2)。近年, その中でもPAHの酸化誘導体であるPAHキノロン類 (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 (3)。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。これまでに加熱式たばこ主流煙中に含まれるPAHQの分析・定量を行ってきたが, それらには測定原理上, PAHQの還元体であるジヒドロキシ体も同じ誘導体として検出されている可能性がある。PAHQの分析の際に誘導体化する過程で中間体としてジヒドロキシ体が形成されるため, 骨格及びケトン基または水酸基の位置が同じPAHQとそのジヒドロキシ体が混在した場合, 同じ誘導体化物として検出される。特に, 単環の母核をもつベンゾキノロン (BQ) 類のジヒドロキシ体であるヒドロキノン (HQ) 類については, 実際にたばこ煙に含まれているという報告があることから, 加熱式たばこ煙についてもジヒドロキシ体 (HQ類) の定量を行う必要がある。

そこで本研究では, 分析対象とした39種類のPAHQについて, 非還元条件下で加熱式たばこ主

流煙中のジヒドロキシ体を同定し、検出されたジヒドロキシ体について定量して対応する PAHQ との濃度比較を行った。さらに、加熱式たばこ製品間での違いや、紙巻たばこことの違いについても検証した。

## B. 研究方法

### 1. 使用たばこ銘柄

#### たばこ試料

国内で販売されている加熱式たばこである IQOS3 (R: REGULAR, F: TROPICAL MENTHOL), IQOS ILUMA (R: TEREA REGULAR, F: TEREA PURPLE MENTHOL), glo (R: KENT bright tobacco, F: neo BOOST BERRY), glo hyper+ (R: KENT TRUE TOBACCO, F: KENT TRUE BERRY), PloomS (R: MEVIUS REGULAR, F: CAMEL APPLE FLAVOR), PloomX (R: MEVIUS RICH, F: CAMEL MUSCAT GREEN) の主流煙を測定対象とした (R: レギュラータイプ, F: フレーバータイプ)。また、紙巻たばこの標準たばこである 3R4F および CM8 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 HCl 法により実施した。HCl 法では、Health Canada Intense protocol T-115 (4,5) に準拠して行い、一服につき 2 秒間で 55 mL 吸引, 30 秒毎に一服させた。たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter ; TPM) は Cambridge filter pad (CFP,  $\phi$  44 mm, Borgwaldt KC GmbH) 上に捕集し, 1 枚につき, スティック 3 本分 (紙巻たばこは 30.3~33.6 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。

#### HQ 類及び BQ 類の分別の分析

##### 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。抽出液にジメチルスルホキシド (DMSO) を添加した後で減圧濃縮し, アセトニトリルに再溶解した。HQ 類の測定では, アセトニトリル溶液の一部にトリメチルシリル (TMS) 化試薬 [BSA+TMCS+TMSI (3:2:3)] を加えて 80°C, 30 分間 TMS 誘導体化を行った。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  $\mu$ L に再溶解して検液とした。また, 亜鉛とジチオスレイトール (DTT) を添加して誘導体化する還元条件下において誘導体化してから定量し, HQ 類と対応する BQ 類の合計濃度を算出した (6)。

##### 定量対象成分

非還元条件下で誘導体化し, スクリーニング的に測定して主流煙試料中のジヒドロキシ体の有無を確認した結果として検出された単環の母核をもつ 7 種類の HQ 類, すなわち 1,4-hydroquinone (HQ), 2-methyl-1,4- hydroquinone (MHQ), 2,5-dimethylhydroquinone (2,5-DMHQ), 2,6-dimethylhydroquinone (2,6-DMHQ), tetramethylhydroquinone (TMHQ), 2-tert-butyl- 1,4-hydroquinone (2-tb-HQ), 2,5-di-tert-butyl-1,4-hydroquinone (2,5-Dtb-HQ), を定量対象とした。

##### GC/MS/MS 条件

Thermo Fisher Scientific 社製 GC-MS/MS (TSQ Quantum GC) システムを用いた。カラムは DB-5MS (30 m  $\times$  0.25 mm i.d., 0.25  $\mu$ m, J&W) を使用し, 50-310°C (25°C/min, 7 分間維持) の昇温プログラムで分析した。その他の GC 条件は, 注入口温度 250°C, スプリットレスモード, 注入量 1  $\mu$ L とした。MS 条件は, EI モード, イオン源温度 300°C, インターフェース温度 280°C とし, イオン化電圧は 70 eV とした。検出は, [M]<sup>+</sup>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 (6)。

## C. 結果及び考察

### 1. HQ 類の定量性の確認

HQ 類の分析は、非還元条件下で PAHQ の定量と同様に行ったが、分析の前処理においてキノンは異なり回収率が低下したことから、前処理 (誘導体化前の液-液抽出) 操作を行わずに TMS 誘導体化を行った。加熱式たばこ煙中の夾雑物質に影響されず、実際に HQ 類の定量が可能であるかを確認するために、glo hyper<sup>+</sup>のフレーバータイプ (KENT TRUE BERRY)の主流煙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。加熱式たばこの主流煙中に確認された 7 種類の HQ 類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  $100 \pm 20\%$  の真度が得られ、定量値のばらつきを示す RSD 値も 20%以下と良好な精度を得ることができた。以上より今回測定した加熱式たばこの主流煙に含まれる HQ 類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. 加熱式たばこ主流煙中 HQ 類及び BQ 類の濃度と組成比

非還元条件下で測定して得られた定量値は HQ 類 (ジヒドロキシ体) のみの定量値となり、対象とした 6 種類の加熱式たばこのレギュラー及びフレーバースティックすべてから HQ, MHQ, 2,5-DMHQ, 2,6-DMHQ, TMHQ, 2-tb-HQ, 2,5-Dtb-HQ の 7 種類の HQs が検出され、2 環以上の母核を有するジヒドロキシ体は検出されなかった (図 1) また、HQ 類の検出種について加熱式たばこ製品の違いやフレーバーの有無は影響しないことが分かった。BQ (PAHQ) 類及び同じ母核を持つ HQ 類 (ジヒドロキシ体) の合計値となる還元条件下の定量値は、6 種類の加熱式たばこのレギュラー及びフレーバースティックで PAHQ 類のみ検出されるものも含めて 11~17 種が検出・定量され、本研究課題でこれまでに同定・定量された結果と概

ね同じ検出種・定量値であった。

また、検出された HQ 類について還元条件下での定量値 (BQ 類と HQ 類の合計) に対して占める割合を算出したところ、HQ 類はほとんどのたばこ製品で 6 割程度を占め、還元下で定量されたうちの半分以上が HQ 類であることが示唆された。また、IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper<sup>+</sup>の MHQ, 2,5-DMHQ, 2,6-DMHQ, 2-tb-HQ の約半分がジヒドロキシ体として存在し、一方で TMHQ, 2,5-Dtb-HQ については、多くの製品でほとんどが BQ 体として存在していた。紙巻たばこ 3R4F 及び CM8 について、HQ は約 7 割が HQ 体として存在していたのに対し、TMHQ や 2,5-Dtb-HQ などは約 9 割がキノン体として存在していることが示唆された。Zhu ら (7) は、ジヒドロキシ体からキノン体への酸化は 2 段階で進行すると報告し、量子化学計算プログラムを用いて、DMSO 溶液中における HQ 類や PAH のジヒドロキシ体の結合解離エネルギー (Bond Dissociation Energies, BDE) を求め、キノン体への酸化を評価した。HQ 類と 2 環以上のジヒドロキシ体の BDE を比較すると、後者の方が小さくなっていることから、2 環以上の PAHQ では生成過程でジヒドロキシ体が生成されたとしても、より安定なキノン体へ容易に酸化されると考えられる。また、TMHQ について報告されている BED は他の報告された HQ 類の BED よりも小さいため、キノン体への酸化が進行しやすく、HQ 体の存在量が少なくなったと考えられる。

### 3. 加熱温度による比較

測定対象とした 6 種の加熱式たばこのうち、加熱温度が公開されている 5 種類 (IQOS3: 約 350°C, glo: 約 240°C, glo hyper<sup>+</sup>: 約 260°C, PloomS: 約 200°C, PloomX: 約 295°C) について、加熱温度と含まれている総 HQ 類濃度との関係を示した (図 2)。加熱温度と総 HQ 濃度の間に  $r = 0.88$  ( $p < 0.05$ ) と高い正の相関係数を示したことから、加熱式たばこ製品の加熱温度の上昇に伴い、HQ 類濃度が増加することが示唆された。また、HQ 類と

BQ 類の総濃度との間にも  $r = 0.86$  の正の相関が観察され、HQ 類のみの結果と同じ傾向を示した。また、加熱温度と HQ 類の HQ 類と BQ 類の総和に占める割合との間に統計的に有意な相関は観察されなかった。燃焼温度が 700~950°C と非常に高い紙巻たばこについても、HQ 類の割合は加熱式たばこと比べ大きく変わらないため、加熱温度は HQ 類の生成割合には大きく影響しないことが示唆された。以上より、加熱式たばこ製品の加熱温度は、HQ 類の生成量には影響するが、HQ 類の BQ 類に対する割合には大きく影響しないと考えられる。

#### 4. 紙巻たばこ煙と加熱式たばこ煙との濃度比較

加熱式たばこ煙から検出された 7 種類の HQ 類は、研究用の紙巻たばこである 3R4F 及び CM8 の主流煙からも検出された。非還元条件下で定量された総 HQ 類濃度は、6 種類の加熱式たばこ製品の中で比較的高濃度であった IQOS3 でも紙巻たばこの 3% 程度であり、濃度が最も低かった PloomS では 0.01% 以下であった。また、還元条件下で定量した HQ 類と BQ 類の合計濃度についても、加熱式たばこ製品で紙巻たばこの 3% 未満となった。個々の HQ 類について、一部の加熱式たばこ煙中の 2,5-Dtb-HQ は紙巻たばこ煙と同等もしくはそれ以上となったが、その他の HQ 類は紙巻たばこの 4% 未満の含有量であった。

Torikai ら (8) は、タバコ葉を加熱した際の熱分解による HQ の生成について、加熱温度の上昇に伴って生成量が増加したことを報告している。また、Lu ら (9) は、タバコ葉を抽出し熱分解温度を変えて熱分解生成物の分析を行ったところ、HQ の収量が 450°C で最大となったことを報告した。加熱式たばこでは 200~350°C ほどでたばこ葉を加熱するのに対し、紙巻たばこの場合約 700~950°C でたばこ葉を燃焼させる。従って、加熱式たばこの加熱温度では HQ 類が紙巻たばこよりも生成しにくく、HQ 類の酸化体である BQ 類の濃度も結果として低かったと考えられる。

#### D. 結論

測定した 6 種類すべての加熱式たばこのレギュラー及びフレーバースティックを使用した際の主流煙から単環の母核を有する 7 種類の HQ 類を検出することに成功し、2 環以上の母核を有するジヒドロキシ体は検出されなかった。また、PAHQ については BQ 類を含む 17 種類が検出された。定量できた HQ 類の BQ 類との総量に対する割合を比較すると、ほとんどのたばこ製品で半分以上が HQ 体として存在している物質や、逆にほとんどがキノン体として存在している物質もあった。HQ 類の濃度は、たばこ製品の加熱温度の上昇に伴って増加することが確認されたが、HQ 類が BQ 類との総濃度に占める割合に関して加熱温度は大きく影響しなかった。さらに、測定した加熱式たばこ煙と紙巻たばこ煙中の HQ 類濃度を比較したところ、比較的高濃度の IQOS3 で 3% 程度、最も低濃度であった PloomS で 0.01% 以下となり、加熱式たばこでは紙巻たばこに比べて HQ 類が 10% 以下にとどまっていた。これは、加熱式たばこが 200~350°C でたばこ葉を加熱するのに対し、紙巻たばこでは 700~950°C の高温で燃焼させるという加熱（燃焼）温度の違いに起因するものであると考えられる。今回加熱式たばこ煙に含まれる PAHQ に加えて、HQ 類を含む対応する還元体を測定することに成功したが、未同定の有害物質を継続して同定・定量することは、加熱式たばこの健康影響を検証する上で有用である。

#### E. 参考文献

- (1) Rodgman, A., Perfetti, T.A., Alphabetical component index. In: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke Second Edition. CRC Press, (2013).
- (2) IARC. A review of human carcinogens: personal habits and indoor combustions. IARC monogr Eval Carcinog Risks Hum, 100E, 1-579 (2012).

- (3) Asahi, M., Kawai, M., Toyama, T., Kumagai, Y., Chuesaard, T., Tang, N., Kameda, T., Hayakawa, K., Toriba, A., Identification and quantification of in vivo metabolites of 9,10-phenanthrenequinone in human urine associated with producing reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.*, 27 (1), 76-85 (2014).
- (4) Health Canada Test Method T-115. Determination of the tar, water, nicotine and carbon monoxide in mainstream tobacco smoke. 1999.
- (5) WHO. Standard operating procedure for intense smoking of cigarettes: WHO Tobacco Laboratory Network (TobLabNet) official method (Standard operating procedure 01). Geneva, World Health Organization, 2012.
- (6) 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).
- (7) Zhu, X.Q., Wang, C.H., Liang, H., Scales of oxidation potentials, pKa, and BDE of Various Hydroquinones and Catechols in DMSO, *Journal of Organic Chemistry*, 75(21), 7240-7257 (2010).
- (8) Torikai, K., Yoshida, S., Takahashi, H., Effects of temperature, atmosphere and pH on the generation of smoke compounds during tobacco pyrolysis, *Food and Chemical Toxicology*, 42(9), 1409-1417 (2004).
- (9) Lu, P., Wu, R., Xu, G., Wang, G., Influencing factors and identifying precursors in phenolic compounds formation from tobacco extracts pyrolysis, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 180 (2024).

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

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ン類とベンゾキノン類の濃度比較 日本薬学会 第145年会. 2024.3.26-29 (福岡) 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

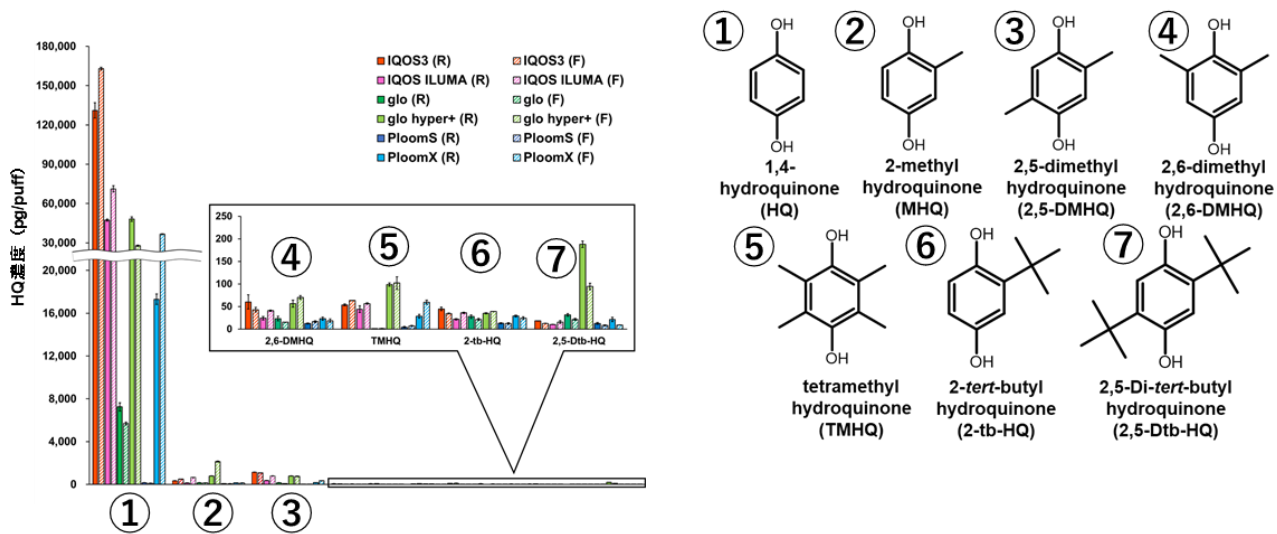


図1 加熱式たばこ主流煙中のHQ濃度と構造式

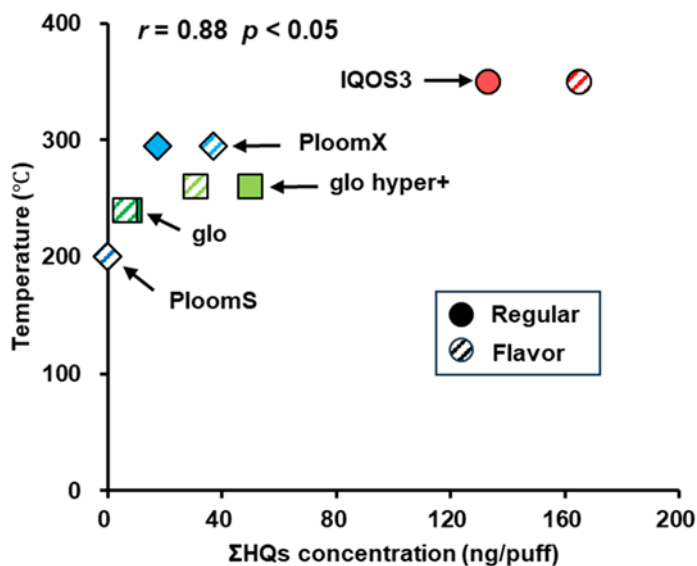


図2 加熱式たばこの加熱温度とHQ類濃度との関係

令和7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

加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と生体影響研究を組み合わせた  
能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価

分担研究者 三宅 祐一 横浜国立大学

## 研究要旨

加熱式たばこは、たばこ葉に香料等が添加されており、喫煙時に加熱されることによって紙巻たばこと異なる匂いが発生することが知られている。これは、紙巻きたばこのたばこ煙には含まれない未知物質が存在することを示唆している。そこで本研究では、報告事例が比較的多い多環芳香族炭化水素類 (PAHs) を分析すると同時に、母核 PAHs よりも残留性・有害性が高いことが指摘されている PAHs のハロゲン化誘導体である XPAHs を分析した。また、これまでに報告の無い未知成分についても探索を行った。

加熱式たばこ 6 銘柄について、たばこ主流煙中の 27 種の PAHs と 45 種の XPAHs を分析したところ、計 49 種の PAHs・XPAHs が検出できた。特に、今まで XPAHs の検出事例はほとんどなく、PAHs と比較して低濃度ではあったが、その有害性を考慮すると、今後詳細な調査が必要である。

また、加熱式たばこ主流煙中の成分について定性分析を行ったところ、これまでに報告事例がないと考えられる未知成分が検出された。特定の加熱式たばこ主流煙中のみ検出されたピークがあり、たばこ葉への添加物質の影響が示唆された。現在、GC×GC-TOFMS、LC-TOFMS 等を用いた分析により得られる精密質量数データから未知成分を推定するため、*in silico* 型のノンターゲット解析ツールの選定と精度確認を行っており、今後は本物質の同定に向け、追加の情報収集と分析を実施する予定である。

## A. 研究目的

加熱式たばこ製品は、改正健康増進法において「指定たばこ」という位置付けとなっており、紙巻たばこと比較して販売の歴史が浅いことから、現時点の科学的知見は、加熱式たばこの能動喫煙・受動喫煙による将来的な健康影響が未解明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。特に、加熱式たばこは、たばこ葉に香料等が添加されており、喫煙時に加熱されることによって紙巻たばこと異なる匂いが発生することが知られている。つまり、紙巻きたばこのたばこ煙には含まれない未知物

質が存在することが考えられる。

そこで本研究では、報告事例が比較的多い多環芳香族炭化水素類 (PAHs) を分析すると同時に、PAHs のハロゲン化誘導体である XPAHs を分析した。XPAHs は母核 PAHs よりも残留性・有害性が高いことが指摘されている物質群である。また、これまでに報告の無い未知成分についても探索を行った。

## B. 研究方法

### 1. たばこ試料

加熱式たばこは、3 製品 6 銘柄で、glo hyper pro

は KENT TRUE TOBACCO, neo Tropical Swirl, IQOS ILUMA は TERA REGULA, TERA SUNPEARL, Ploom X ADVANCED は CAMEL MENTHOL BLACK MINT, MEVIUS RICH を使用した。

## 2. たばこ主流煙の化学物質の分析

### たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集法は、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 に準拠して行った。すべての喫煙法は 1 本あたりの吸煙を 12 回とした。たばこ主流煙中の粒子成分は、アルミ製のホルダー内にガラス繊維フィルターを設置し捕集した。

### PAHs および XPAHs の分析

試薬 ; PAH 標準溶液 (Acenaphthylene, Acenaphthene, Fluorene, Phenanthrene, Anthracene, Fluoranthene, Pyrene, Benzo[a]fluorene, Benzo[c]fluorene, Benz[a]anthracene, Cyclopenta[cd]pyrene, Triphenylene, Chrysene, Benzo[b]fluoranthene, Benzo[k]fluoranthene, Benzo[j]fluoranthene, Benzo[e]pyrene, Benzo[a]pyrene, Dibenz[a,c]anthracene, Indeno[1,2,3-cd]pyrene, Dibenz[a,h]anthracene, Benzo[ghi]perylene, Dibenzo[a,l]pyrene, Dibenzo[a,e]pyrene, Coronene, Dibenzo[a,i]pyrene, Dibenzo[a,h]pyrene) および XPAHs 標準溶液 (9-Chlorofluorene, 9-Chlorophenanthrene, 1-Chloroanthracene, 2-Chloroanthracene, 9-Chloroanthracene, 2,7-Dichlorofluorene, 3,9-Dichlorophenanthrene, 1,9-Dichlorophenanthrene, 9,10-Dichloroanthracene, 9,10-Dichlorophenanthrene, 3-Chlorofluoranthene, 8-Chlorofluoranthene, 2,9,10-Trichloroanthracene, 1-Chloropyrene, 3,9,10-

Trichlorophenanthrene, 3,8-Dichlorofluoranthene, 3,4-Dichlorofluoranthene, 6-Chlorochrysene, 7-Chlorobenz[a]anthracene, 1,5,9,10-Tetrachloroanthracene, 6,12-Dichlorochrysene, 7,12-Dichlorobenz[a]anthracene, 6-Chlorobenzo[a]pyrene, 1-Bromonaphthalene, 1,4-Dibromonaphthalene, 2-Bromofluorene, 3-Bromophenanthrene, 9-Bromophenanthrene, 1-Bromoanthracene, 2-Bromoanthracene, 9-Bromoanthracene, 2,7-Dibromofluorene, 3-Bromofluoranthene, 1,5-Dibromoanthracene, 9,10-Dibromoanthracene, 2,6-Dibromoanthracene, 4-Bromopyrene, 1-Bromopyrene, 7-Bromobenz[a]anthracene, 1,8-Dibromopyrene, 1,6-Dibromopyrene, 7,12-Dibromobenz[a]anthracene, 5,7-Dibromobenz[a]anthracene, 4,7-Dibromobenz[a]anthracene, 6-Bromobenzo[a]pyrene) は、TCI または Sigma-Aldrich から購入するか、我々の研究室で合成した。次に、PAH-重水素体溶液 (Nap-d10, Acy-d8, Ace-d10, Fle-d10, Phe-d10, Ant-d10, Flu-d10, Pyr-d12, BaA-d12, Chr-d12, BbF-d12, BkF-d12, BaP-d12, Pery-d12, IcdP-d12, DBahA-d12, BghiPE-d12, DBaiP-d14) は CIL または AccuStandard 社から購入し、internal standard として用いた。抽出・精製に用いる溶媒(ジクロロメタン、ヘキササン、イソオクタン)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 および XPAHs の前処理及び分析

加熱式たばこ主流煙 PAH の分析では、HCl 法を採用し、1 サンプルあたり加熱式たばこスティック 3 本分を捕集した。捕集後のガラス繊維フィルターを遠沈管に入れた。ここに 30 mL のジクロロメタンを加え、15 分間超音波抽出を行った。溶媒を取り替えながら同じ操作を 3 回行い、抽出液をまとめた後、濃縮した。10%ジク

ロロメタン含有ヘキサン 60 mL でコンディショニングしたシリカゲルカラムに、濃縮したサンプルと 10%ジクロロメタン含有ヘキサン 10 mL を通液した。精製した抽出液を濃縮して、最終的に 2 ng ずつ internal standard を添加し、溶媒をイソオクタン 100  $\mu$ L とした。このサンプルを GC-MS/MS の EI 法および dMRM モードで PAHs と XPAHs の濃度を定量した。

### 加熱式タバコ主流煙中の成分分析

PAHs および XPAHs の前処理法と同様に、フィルターを遠沈管に入れ、30 mL のジクロロメタンを加え、15 分間超音波抽出を行った。溶媒を取り替えながら同じ操作を 3 回行い、抽出液をまとめた後、濃縮し、溶媒をイソオクタン 2 mL とした。このサンプルを GC-MS の scan モードで分析し、定性を行った。

## C. 結果及び考察

### 1. 主流煙 PAHs および XPAHs の分析結果

加熱式タバコ 6 銘柄における主流煙中の PAHs の各濃度を分析した結果 (図 1)、これまで検出例が多くない物質として、Triphenylene、Coronene が検出された。PAHs が最も多く含まれていた銘柄は「KENT TRUE」で、その総濃度は 57.2 ng/cig であった。IARC の発がん性評価において Group 1 に分類されている Benzo[a]pyrene の濃度は、既往研究において報告されている加熱式タバコ主流煙中濃度と同程度であった。また、銘柄ごとの PAHs の組成に顕著な違いは認められなかった。主流煙中の PAHs は 88.3%以上を 4 環以下の低分子量物質が占めており、中でも Fluorene の割合が最も高かった。

今回新たに、XPAHs を対象とした分析を行った (図 2)。その結果、15 種の CIPAHs と 7 種の BrPAHs が検出された。XPAHs 総濃度は最大で 0.0360 ng/cig と、PAHs 総濃度の 1000 分の 1 程

度であった。銘柄ごとの XPAHs の組成に大きな差は見られなかった。今回調査した 6 銘柄全てで 9-Chlorophenanthrene が XPAHs 総濃度の 20%以上を占めていた。既往研究によると、XPAHs の濃度は母核 PAHs の濃度と対応することが報告されている[1]。9-Chlorophenanthrene の母核 PAHs に当たる Phenanthrene は、PAHs の総濃度に占める割合が 2 番目に多かった。したがって、加熱式タバコ主流煙に含有している XPAHs は、Cl や Br が母核 PAHs に付加することで生成することが示唆された。また、XPAHs 総濃度のうち 91.1%以上は CIPAHs であった。タバコ自身または加熱式タバコ製品中に使用されている素材に含有される Cl が加熱により PAHs に付加することで CIPAHs が生成したと考えられる。

### 2. 加熱式タバコ主流煙中の成分分析

加熱式タバコ 6 銘柄について、GC-MS の scan モードで得られたクロマトグラムにおいて、保持時間 (RT) 23.5 min 付近に飽和したピークが確認された (図 3)。マススペクトル上では、 $m/z$  162 および  $m/z$  84 に特徴的なピークが認められ、前者はニコチンの分子イオン、後者はピロリジン環由来のフラグメントイオンであると考えられる (図 4)。このピークは、加熱式タバコにおける主要成分であるニコチンであると推定され、既報のスペクトルデータとも一致した。したがって、RT 23.5 min 以前に出現するピークは、ニコチンの熱分解生成物に由来するものが生成し、一方で RT 23.5 min 以降に検出されたピークは、ピリジン環を有する化合物や、加熱により生成された窒素含有化合物であると考えられた。

TEREA SUN、CAMEL MENTHOL、neo Tropical Swirl の各クロマトグラムにおいては、RT 18.0 min および 18.3min 付近にも飽和したピークが確認された。これは、メントン ( $m/z$  83, 97, 112,

139, 154)、イソメントンおよびネオメンソール ( $m/z$  112, 138, 154) と推定された (図 5)。また、上記 3 銘柄に加え、MEVIUS RICH のクロマトグラムにおいても RT 19.1 min 付近にメンソール ( $m/z$  95, 109, 123, 138) に由来すると考えられるピークが確認された。これら 4 物質のスペクトルは過去の文献における報告と一致した [2]。

加熱式たばこ主流煙において、アルカン ( $C_nH_{2n+1}$ ) を示すピーク (RT 50-58 min) が確認された (図 6)。このピークは、NIST のスペクトルデータベースにおいてもアルカンに関連することが確認された。しかし、ピークが示す物質の鎖長が明確に同定できていないため、今後はアルカンの鎖長を特定するために試薬を購入し、同定する予定である。

また、CAMEL MENTHOL および MEVIUS RICH の主流煙中において、特定の保持時間 (RT 46 min) 付近において 5 つのピークが検出された (図 X)。これらのピークは、それぞれ  $m/z$  51、77、105、163、206.9 を有しており、特徴的なスペクトルパターンであった (図 7)。これらのデータに基づき、NIST および産業総合研究所が提供するスペクトルデータベースを用いてライブラリ検索を実施したが、完全に一致する物質は確認できなかった。ただし、N-benzoyl-L-tyrosinamide が類似したスペクトルを有しており、類似した構造を持っていることが考えられる。現在、GC×GC-TOFMS、LC-TOFMS 等を用いた分析により得られる精密質量数データから未知成分を推定するため、*in silico* 型のノンターゲット解析ツールの選定と精度確認を行っており、今後は本物質の同定に向け、追加の情報収集と分析を実施する予定である。

#### D. 結論

本研究では、加熱式たばこ 6 銘柄について、たばこ主流煙中の 27 種の PAHs と 45 種の XPAHs

を分析したところ、計 49 種の PAHs・XPAHs が検出できた。特に、XPAHs の検出事例はほとんどなく、PAHs と比較して低濃度ではあったが、その有害性を考慮すると、今後詳細な調査が必要である。

また、加熱式たばこ主流煙中の成分について定性分析を行ったところ、これまでに報告事例がないと考えられる未知成分が検出された。特定の加熱式たばこ主流煙中にもみ検出されたピークがあり、たばこ葉への添加物質の影響が示唆されたが、未知物質の同定や検出要因については今後詳細に検討する。

#### E. 参考文献

- [1] Ohura et al., Environ. Sci. Technol., 43, 2269-2275 (2009)
- [2] Schulz, K., et al., Headspace solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry determination of the characteristic flavourings menthone, isomenthone, neomenthol and menthol in serum samples with and without enzymatic cleavage to validate post-offence alcohol drinking claims. Analytica Chimica Acta, 2009. 646(1): p. 128-140.
- [3] <https://sdb.sdb.aist.go.jp/>, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2025/04/30

#### F. 研究発表

特になし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

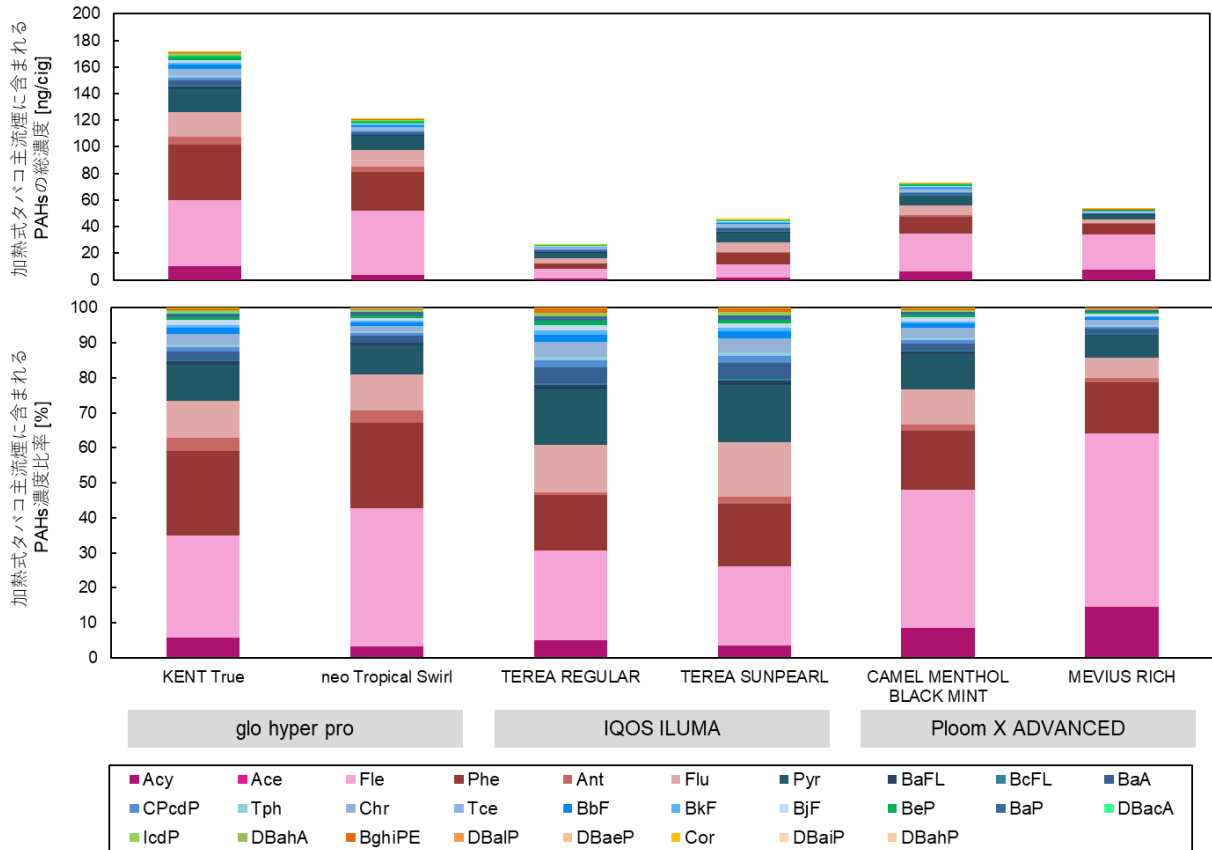


図 1 加熱式タバコ主流煙に含まれる PAHs 分析結果

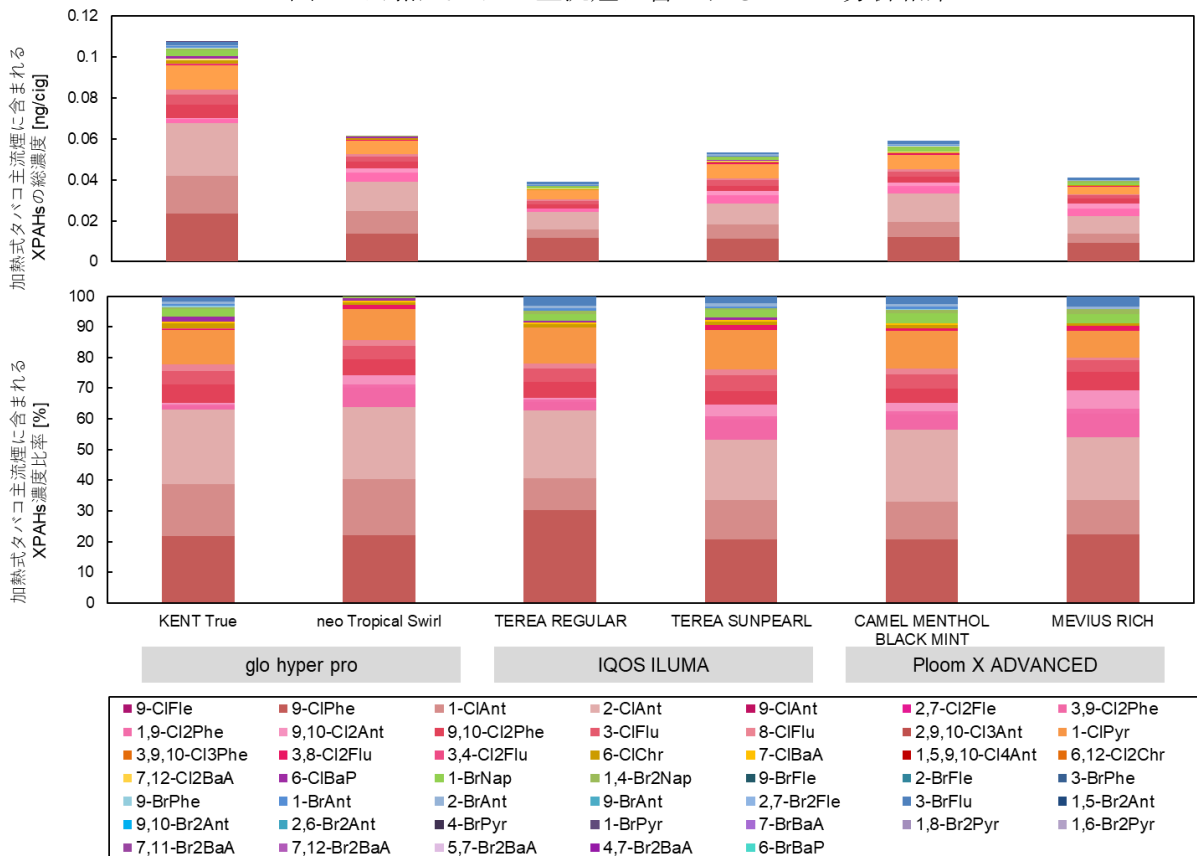


図 2 加熱式タバコ主流煙に含まれる XPAHs 分析結果

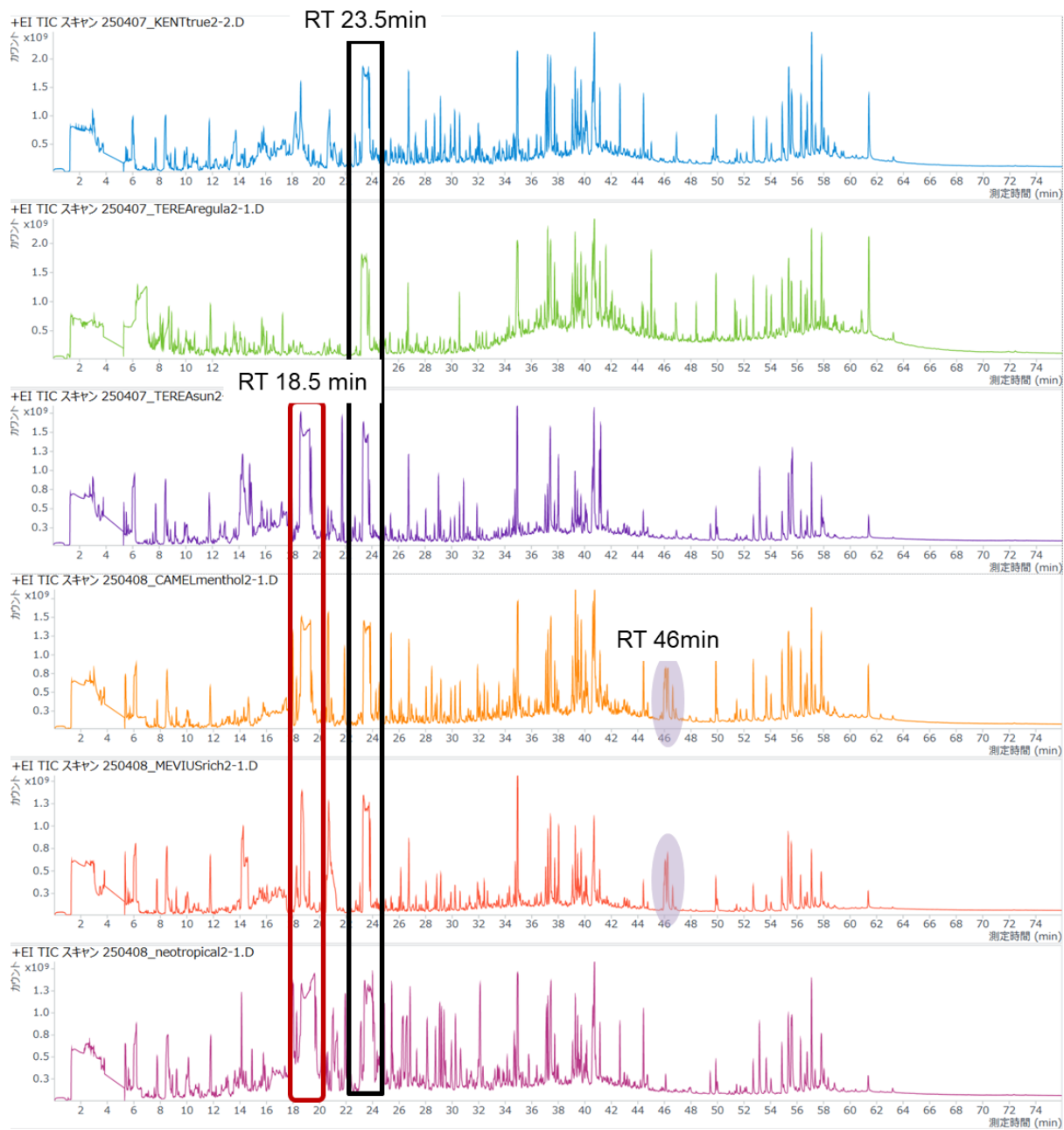


図3 各銘柄の加熱式たばこ主流煙の GC-MS クロマトグラム

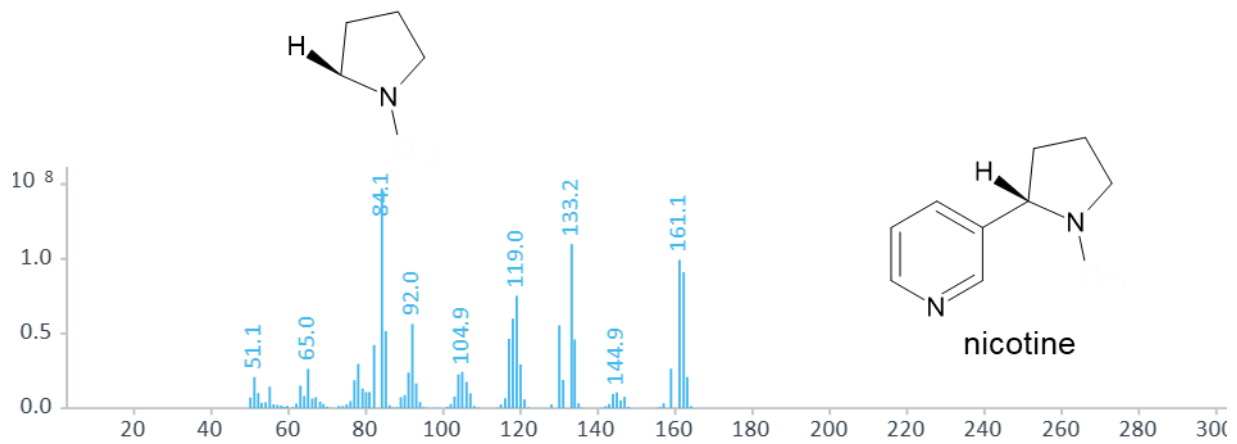
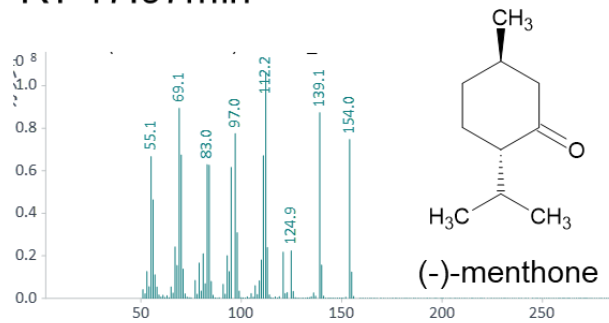
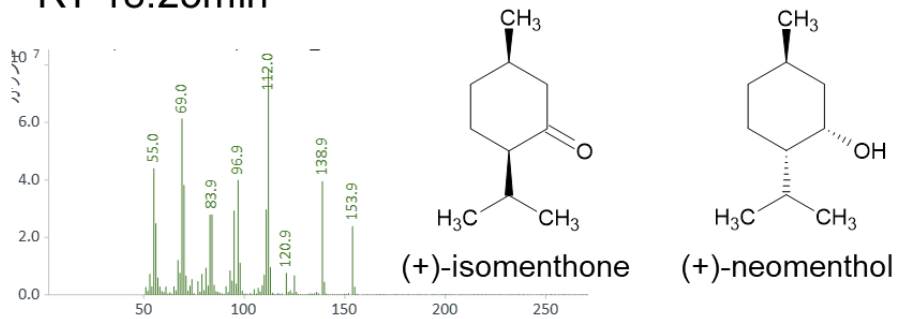


図 4 RT 23.5 min のピークのマスペクトル

RT 17.97min



RT 18.25min



RT 19.07min

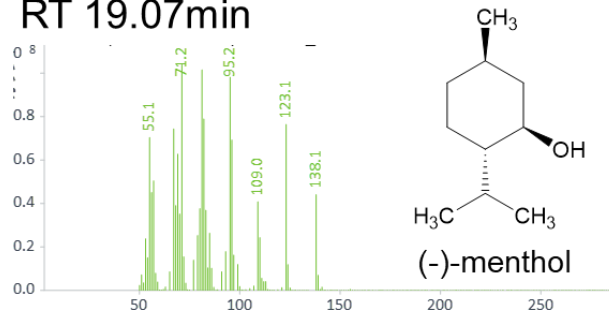


図 5 RT17.97-19.07 min のピークのマスペクトル

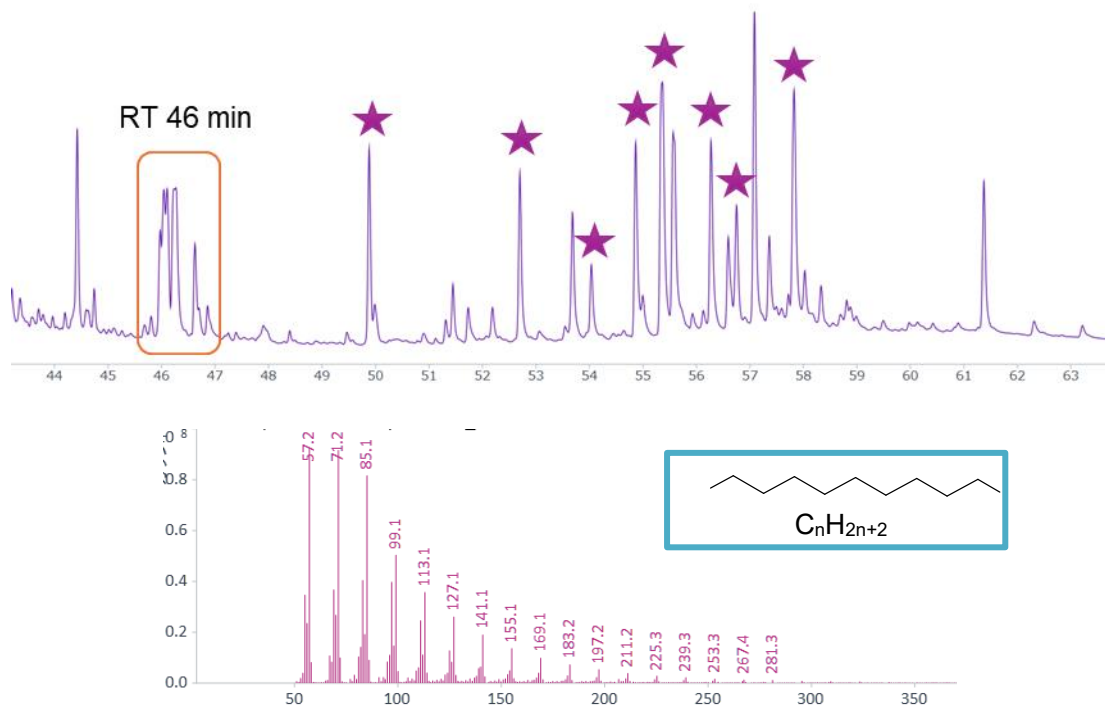


図6 アルカンの特徴的なマススペクトルを有するピーク

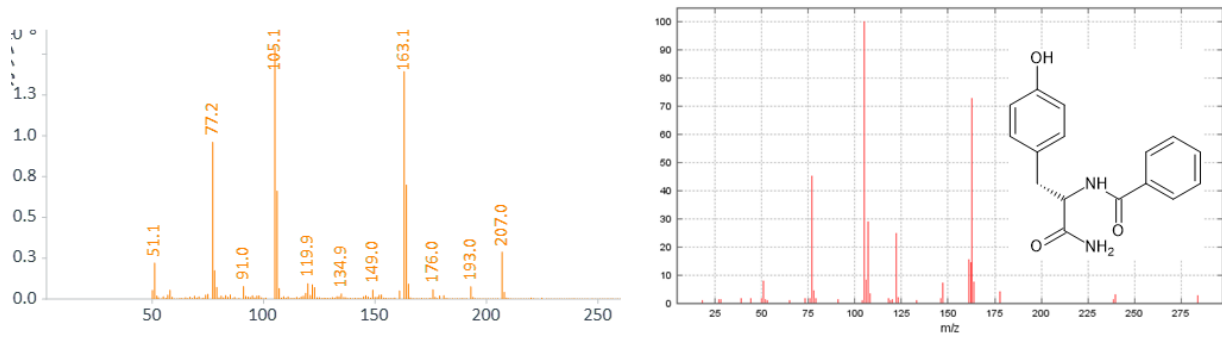


図7 RT 46 min のピークのマススペクトル (左) と類似したマススペクトル (右)

令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定

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

静電捕集と吸収捕集による一斉捕集による主流煙中の金属については、静電捕集による先行研究とほぼ同レベルで各金属の捕集が確認された。水銀については静電捕集では吸収捕集の10～40%の捕集率であり、静電捕集部ではほとんど捕集されていないと考えられた。吸収捕集部で捕集された水銀量は単独の吸収捕集よりも大きな値となり、喫煙装置によるばらつきと大きいと考えられた。以上の結果から、静電捕集と吸収捕集の連結は有効であり、金属は静電捕集部、水銀は吸収捕集部を測定することで評価できる測定結果が得られる可能性が示された。

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2014年にiQOS (Philip Morris International)が販売を開始、2016年にはPloom TECH (日本たばこ産業株式会社)及びglo (British American Tobacco p.l.c.)が販売され、まだ、10年程度の歴史しかないものの、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、喫煙方法は多様化している。

たばこ煙には多種類の有害成分が含まれており、その中でも金属類はたばこ葉に由来している。重金属の中にはIARC(IARC)による発がん性や発がん性が疑われる金属類も検出されており、ヒ素及び無機ヒ素化合物、ベリリウム、

カドミウム、六価クロム化合物はGroup1(人に対して発がん性がある)に、無機鉛化合物はGroup2A(おそらく発がん性がある)に分類されている。発がん性以外にも金属類は様々な健康障害の原因とされている。金属類の健康障害としては労働環境などでマンガンによる神経障害、水銀による神経障害や腎臓障害、カドミウムによる呼吸器系及び腎臓障害、クロムによる鼻中隔穿孔や呼吸器系の発がん、鉛による貧血や神経障害、砒素による皮膚がんや肺がん、ベリリウムによる皮膚や気管支の炎症などが報告されており、発がんなどの慢性障害も報告されている。以上のことからたばこ葉及びたばこ主流煙中の金属分析は喫煙者の健康影響を評価する上で重要であると考えられる。

加えて、水銀は常温で液体(流体)であり非常に揮発性に富んでいることから、他の金属とは大きく異なる性質もつ。水銀化合物は利尿剤、殺菌剤、消毒剤など医療や治療にも利用され、農薬としても利用された。さらに金属水銀は体温計や血圧計、気圧計、水銀等や蛍光灯など広

く利用されてきた。一方で、生体影響については、水俣病については有機水銀(主にメチル水銀)が原因とされ、無機水銀では蒸気を吸入することで肺腎炎の原因となり、中枢神経や腎臓に影響を与えることがある。以上のことから微量ではあるものの、長期曝露が考えられる喫煙者の健康影響を考える上では水銀分析も重要であると考えられる。

そこで、本研究では金属類と水銀の包括的な測定を行うことを目的として、金属類の静電捕集と水銀の硫酸酸性過マンガン酸カリウム吸収による捕集を組み合わせた同時測定を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 試薬類

水銀の捕集及び分解処理には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)、硫酸(有害金属測定用, 富士フィルム和光純薬株式会社)を用いた。水銀の測定には硫酸(有害金属測定用, 富士フィルム和光純薬株式会社)、塩化すず(II)二水和物(試薬特級, 富士フィルム和光純薬株式会社)及び塩化ヒドロキシルアンモニウム(試薬特級, 富士フィルム和光純薬株式会社)を用いた。その他の金属の捕集・前処理にはメタノール(LC/MS用, 和光純薬工業)及び硝酸1.38(電子工業用, 関東化学株式会社)を用いた。金属分析の標準溶液としてXSTC-13(31元素, 10 $\mu$ g/mL, SPEX社製)を、水銀の標準液として水銀標準液(100mg/L, 富士フィルム和光純薬株式会社製)を用い、適宜超純水で希釈し用いた。

### 2. たばこ葉と喫煙デバイス

試験にはTEREA(IQOS ILUMA及び互換機用)と標準たばこ3R4Fを用いた。加熱デバイスとしてIQOS ILUMA、HiTASTE及びTHRMALOUCを用いた。

### 3. 測定装置及び試料採取

金属及び水銀試料の採取には加熱式たばこ用自動喫煙装置(LM4E, BORGWALD KC製)に静電捕集装置(High Voltage Generator HV1, BORGWALD KC製)を用いた。水銀の測定には水銀分析計(Mercury Analyzer HG-400, HIRANUMA製)を用いた。その他の金属類の前処理にはマイクロ波分解装置(START D, Milestone製)を用い、測定には誘導結合プラズマ-質量分析計(ICP-MS7700x, Agilent Technologies製)を用いた。

金属及び水銀試料の採取は加熱式たばこ用自動喫煙装置に静電捕集装置及び硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液を入れたインピンジャー(30mL, 柴田科学製)2本を装着し、ヒトの喫煙様式に近いHCl法(吸引量55mL/回、フィルター部分の通気孔をテープで完全に塞いだ状態)で1本あたり12 puffとして10本分を捕集した。静電捕集装置で捕集した金属類はメタノールで洗い洗液を回収した。

### 4. 試料の前処理及び測定

水銀の前処理は、捕集後のインピンジャーのノズル部分を超純水で洗い、洗液はガラス管の吸収液に合わせる。1試料につき2本のインピンジャーを同様に洗いこみ、ホットプレート上で加熱する。この時の温度は約160 $^{\circ}$ C程度とした。過マンガン酸カリウムの紫色がしばらく消えなくなるまで加熱した。途中で過マンガン酸カリウムの紫色が消失した時には、吸収液(硫酸酸性過マンガン酸カリウム溶液)を追加した。水銀測定では測定直前に塩化ヒドロキシルアンモニウムで余分な過マンガン酸カリウムを還元し、液量を20mLに定量したのち、測定に供した。測定は還元気化原子吸光を用い、定量下限値は約1.0ngであった。

その他の金属の前処理についてはテフロン製の分解容器に静電捕集装置から洗いだしたメタノール溶液を移し、まず、窒素気流化でメタノールを揮発させた。それに硝酸 7mL を加え、マイクロ波分解装置にて加熱分解処理した。分解後、樹脂製のバイアル内で 10mL に定量し、ICP-MS 測定用試料とした。

## C. 研究成果

### 1. 同時捕集による静電捕集部の主流煙中金属類濃度

先行研究（令和 2 年度報告書）において加熱式たばこの主流煙中金属が分析されており、本結果とそれらを比較した。その結果を表 1 に示す。Be, Cr, Co, As, Cd, Pb などでは比較的同じレベルであったが、Mg, Mn, Ni, Zn では本研究で高濃度であり、Al, Cu では先行研究で高い値であった。

同じたばこ葉を用いて IQOS 純正品とその互換機(HiTASTE)から発生した主流煙中に含まれる金属濃度を比較した。その結果を表 2 に示す。測定対象とした 14 元素で比較したところ、Be, V, Co の 3 元素は両者とも定量下限(0.1ng/cig)であり、その他の元素については全て IQOS の方が低い結果となった。加熱温度は IQOS ILUMA は 300°C未満であり、互換機でも同様の事が謳われているものの、実測では 300°Cを超えていたことから、実際の加熱温度が高くなったことが要因の 1 つとして考えられる。

### 2. 同時捕集による水銀濃度

吸収捕集単独と静電捕集後に吸収捕集を加えた同時捕集による 1 本当たりの水銀量を比較した。加熱デバイスは THRMALOUIC、温度設定は高温、喫煙方法は HCl として、たばこは標準たばこ 3R4F を用いた。その結果を表 3 に示す。単独では  $2.2 \pm 1.3$  ng/cig、静電捕集+吸収捕集では  $3.8 \pm 0.44$  と、単独捕集では濃度が低く、ばら

つきが大きかった。

次に、同時測定において静電捕集された水銀量と吸収捕集された水銀量を比較した。その結果を表 4 に示す。吸収捕集では IQOS と HiTASTE はほぼ同じ水銀捕集量であったものの静電捕集された量は HiTASTE で多く捕集された。THRMALOUIC ではたばこ葉に 3R4F を用いていることから、IQOS より捕集された水銀量は多くなったものの、静電捕集された水銀の割合は約 10%と IQOS と同程度の割合であった。

## D. 考察

金属類については、同じ喫煙方法で水銀との同時測定結果は先行研究の結果と同程度となったが、たばこ葉の銘柄、前処理装置、測定装置(ICP-MS)などが異なっており、単純な比較は難しいと考えられる。特に測定装置が異なることから、定量下限値などが異なっており、更なる検討が必要であると考えられた。

水銀測定については、吸収捕集の前に静電捕集があり、静電捕集における水銀の捕集の程度が問題となった。互換機において捕集量が大きくなった原因としては加熱温度が考えられる。加熱温度高くなったことで、温度差が大きくなり、静電捕集の量が増えたことが考えられる。

また、主流煙の捕集では吸引流量が一定していないことも、捕集におけるばらつきの原因の 1 つと考えられる。それらも含め、吸収液の過マンガン酸カリウム濃度などについても検討する必要がある。

## E. 結論

静電捕集と吸収捕集の同時捕集はそれぞれ単独の捕集とほぼ同レベルの捕集を行えることが確認できた。主流煙中の水銀濃度は低いものの、喫煙量の増加や副流煙として非喫煙者への影響を考慮すると非常に重要であると考えられることから、この同時測定方法は有効であると考えら

れる。一方、デバイスの温度制御の不安定さや機械式喫煙における流量のばらつきなど不安定要素も多いことから、吸収捕集における吸収液の条件については更なる検討が望まれる。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Nozomi Mosu, Kazuki Kanno, Tatsuo Saito, Mitsuki Yasukochi, Shogo Nakajima, Kou Nakamura, Masaya Ogata, Keita Iguchi, Tomohiro Ishikawa, Kazutoshi Sugita, Hironobu Murakami, Kouji Kuramochi, Shiro Takeda, Koichi Watashi, Kan Fujino, Shinji Kamisuki, Isolation, structural determination, and antiviral activities of a novel alanine-conjugated polyketide from *Talaromyces* sp. *The Journal of Antibiotics* (2024) 77:499–505.

### 2. 学会発表

1. 杉田和俊, 日高悠平, 石本彩華, 遠藤 治, 総浮遊粒子(TSP)及び微小粒子(PM2.5)中の多環芳香族炭化水素類濃度と変異原活性の比較. 第3回環境化学物質合同大会 (2024).

2. Nobuki Murata, Kazutoshi Sugita, Wataru Yoshioka, Does an AhR antagonist cause changes in maternal behavior? 日本内分泌攪乱物質学会第26回研究発表会 (2024).

## 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

表1 加熱式たばこの主流煙に含まれる金属濃度: 先行研究との比較

	IQOS Terea Reguar (ng/cig)	令和2年度報告書 IQOS Marlboro REGULAR (ng/cig)
9 Be	<0.1	0.005
24 Mg	23.6	<6.85
27 Al	12.4	187
52 Cr	0.5	0.30
55 Mn	2.7	<0.15
59 Co	<0.1	0.02
60 Ni	11.1	0,93
63 Cu	2.6	11.6
66 Zn	28.4	<1.00
75 As	0.3	0.79
111 Cd	<0.1	0.01
202 Hg	0.2	-
208 Pb	0.2	0.75

表2 加熱式たばこの純正品と互換機の比較

サンプル		HITASTE	IQOS
定容量(mL)		10	10
たばこ		Terea Reguar	Terea Reguar
		conc(ng/cig)	conc(ng/cig)
9 Be	1	<0.1	<0.1
	2	<0.1	<0.1
	<b>average</b>	<b>&lt;0.1</b>	<b>&lt;0.1</b>
24 Mg	1	47.8	31.7
	2	45.4	15.5
	<b>average</b>	<b>46.6</b>	<b>23.6</b>
27 Al	1	32.6	16.6
	2	30.5	8.3
	<b>average</b>	<b>31.5</b>	<b>12.4</b>
51 V	1	<0.1	<0.1
	2	<0.1	<0.1
	<b>average</b>	<b>&lt;0.1</b>	<b>&lt;0.1</b>
52 Cr	1	1.8	0.7
	2	1.5	0.4
	<b>average</b>	<b>1.7</b>	<b>0.5</b>
55 Mn	1	2.8	4.2
	2	5.1	1.2
	<b>average</b>	<b>3.9</b>	<b>2.7</b>
59 Co	1	<0.1	<0.1
	2	<0.1	<0.1
	<b>average</b>	<b>&lt;0.1</b>	<b>&lt;0.1</b>
60 Ni	1	21.4	15.4
	2	18.3	6.8
	<b>average</b>	<b>19.8</b>	<b>11.1</b>
63 Cu	1	13.1	3.8
	2	13.4	1.5
	<b>average</b>	<b>13.3</b>	<b>2.6</b>
66 Zn	1	169.5	35.0
	2	145.3	21.8
	<b>average</b>	<b>157.4</b>	<b>28.4</b>
75 As	1	0.8	0.4
	2	0.8	0.2
	<b>average</b>	<b>0.8</b>	<b>0.3</b>
111 Cd	1	6.4	<0.1
	2	6.3	<0.1
	<b>average</b>	<b>6.4</b>	<b>&lt;0.1</b>
202 Hg	1	0.6	0.2
	2	0.5	0.2
	<b>average</b>	<b>0.6</b>	<b>0.2</b>
208 Pb	1	4.3	0.3
	2	4.3	0.1
	<b>average</b>	<b>4.3</b>	<b>0.2</b>

表3 単独捕集と同時捕集による主流煙中水銀含有量の比較

捕集方法	水銀濃度 (ng/cig)
単独捕集	2.2 ± 1.3
同時捕集*	3.8 ± 0.44

\*: 吸収捕集による水銀含有量

表4 水銀の静電捕集と吸収捕集の比較

銘柄	静電捕集	吸収捕集
IQOS (TEREA REGULAR)	0.2 (11.5%)	1.5 ± 0.22
HiTASTE (TEREA REGULAR)	0.6 (37.7%)	1.5 ± 0.10
THRMALOUC (3R4F)	0.4 (10.4%)	3.8 ± 0.44

括弧内の数値は吸収捕集に対する割合



## タバコから発生する吸着性有機フッ素化合物 (AOF) の分析

内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明 (国立保健医療科学院)

**研究要旨** タバコ主流煙に含まれる吸着性有機フッ素化合物 (AOF, Adsorbable Organic Fluorine) の燃焼イオンクロマトグラフィー (CIC) による分析の可能性を検討した。粒子状 AOF の捕集には石英繊維フィルター (QF) を、ガス状 AOF の捕集にはアクティブカーボンビーズ (ACB) を使用した。試料の前処理として、ACB 粒子を直接 CIC で分析する方法 (A 法) と、一旦、二硫化炭素で溶出し VOC を分析した後、N<sub>2</sub> パージを行い二硫化炭素を除去し、残渣の CX527 粒子を CIC で分析する方法 (B 法) を検討した。A 法は、沸点にかかわらず全ての有機フッ素化合物を、B 法は、VOC および比較的高沸点の有機フッ素化合物を測定可能である。B 法では、N<sub>2</sub> パージにより二硫化炭素を揮発させると、CFC-12, CFC-114, CFC11, CFC-113 等のフロン類は全て二硫化炭素と共に気化して ACB には留まらなかった。一方、有害な PFAS であるペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の前駆体とされるフルオロテルミノールアルコール (FTOH) の沸点は、4:2 FTOH, 90~110°C; 6:2 FTOH, 140~160°C; 8:2 FTOH, 170~190°C; 10:2 FTOH, 200~220°C なので、N<sub>2</sub> パージを行っても ACB にとどまる可能性がある。従って、N<sub>2</sub> パージ後の ACB を燃焼イオンクロマトグラフィーで分析することにより、精度の高い空気中 AOF 分析が期待される。また、B 法には QF-ACB を用いて VOC を分析した後、溶出液の二硫化炭素を N<sub>2</sub> パージして残渣の ACB を保管しておけば、いつでも AOF を分析できる利点がある。

### A. 研究目的

近年、ペルフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) による健康被害が大きな社会問題となっている。PFAS は、撥水性・耐熱性などの特性から、フッ素加工品、泡消火剤、食品包装など多様な製品に広く用いられている<sup>1</sup>。しかし、これらの物質は環境中で極めて安定であり、分解されにくい。そのため、ヒトや動物の体内に蓄積することで、健康被害を引き起こす可能性が報告されている<sup>2</sup>。ヒトへの曝露経路としては、主に飲料水、食品、空気、土壌、製品との直接接触などが挙げられる<sup>3</sup>が、喫煙による曝露も懸念される。タバコ製品や電子タバコの E-リキッドに含まれる PFAS の包括的な分析<sup>4</sup>は行われているが、主流煙やエアロゾル中の PFAS の存在については明確な結果は得られていない。

吸着性有機フッ素化合物 (AOF, Adsorbable Organic Fluorine) は、水や環境試料中の有機フッ素化合物の総量を測定するための指標である。特に、水試料を活性炭に吸着させ、燃焼イオンクロマトグラフィー (CIC) を用いてフッ素濃度を測定する方法は、US EPA により公定法化されている<sup>5</sup>。気体試料の AOF 測定に関する報告はないが、我々が開発した固体捕集/二相溶出法に使用する固体捕集管<sup>6-8</sup>を水試料と同様に高温で燃焼させ、燃焼ガスを純水に溶解しイオンクロマトグラフィーでフッ素イオンを分析すれば実現可能と思われる。

### B. 実験

#### B.1 燃焼イオンクロマトグラフィー

試料燃焼装置は日東精工アナリテック AQF-5000H System とアナテック・ヤナコ YHS-11 を使用した。燃焼

温度は 1000°C、燃焼時間は 12 min である。

フッ素イオンを含む陰イオン成分の分析には、溶離液ジェネレーター及びエレクトロニックサプレッサーを備えた Thermo Fisher Scientific 社製イオンクロマトグラフ Dionex ICS-2100 を使用した。エレクトロニックサプレッサーの電流値は 80 mA、カラム温度は 40°C、注入量は 25 µL である。分離カラムには、Dionex IonPac AG18 + AS18-Fast を用い KOH 3 mM → 65 mM のグラジエント分析を行った。

#### B.2 ガスクロマトグラフィー質量分析 (GC/MS)

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

#### B.3 捕集カートリッジの作製とタバコ主流煙の捕集

アクティブカーボンビーズ粒子 300 mg を充填したカートリッジ (ACB カートリッジ)<sup>6-8</sup>に、9 mmφ にカットした石英繊維フィルター (QF) を挿入し QF-ACB カートリッジ<sup>6</sup>を作製する。

QF-ACB カートリッジを自動喫煙装置に取り付け、タバコ主流煙を捕集した。QF-ACB カートリッジの作製とタバコ主流煙の捕集の概要を Fig. 1 に示す。

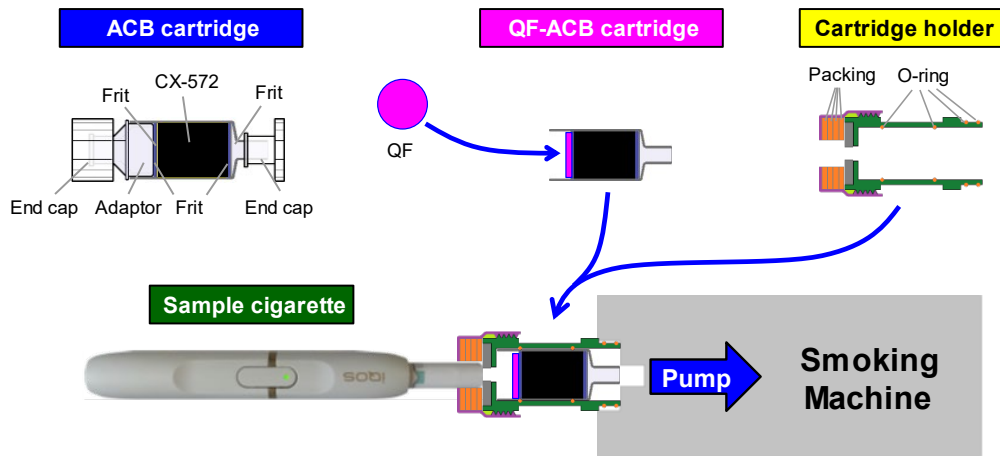


Fig. 1. Schematic of the mainstream smoke collection system using a QF-ACB cartridge.

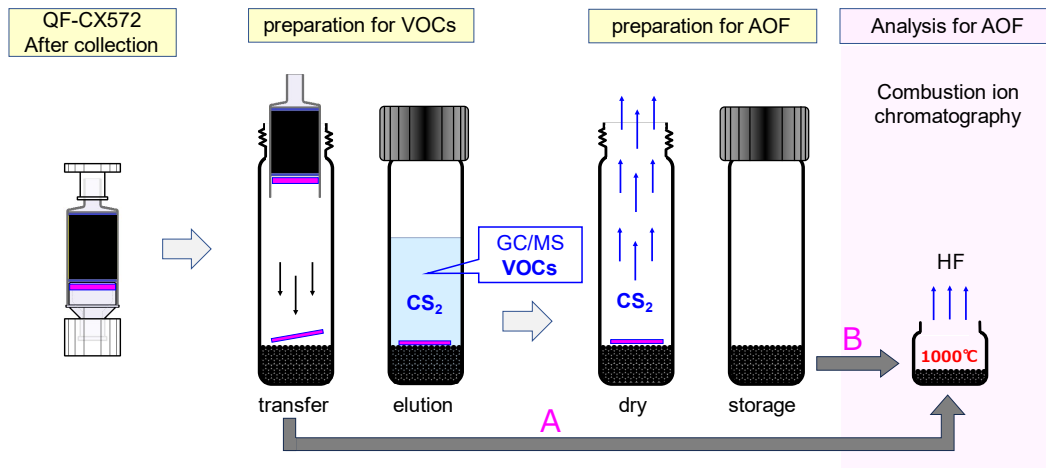


Fig. 2. Schematic diagram of AOF analysis by QF-ACB cartridge using method A and method B.

### C. 結果と考察

ACB-カートリッジに捕集した AOF を分析する方法として 2通りの方法が考えられる。分析の概要を Fig. 2 に示す。

**A 法** タバコ主流煙を捕集後、ACB-カートリッジから一定量の ACB 粒子を分取しセラミックポートに移す。試料燃焼装置により 1000℃程度で燃焼させ、燃焼ガスを吸収液に捕集した後、イオンクロマトグラフィーでフッ素イオンを定量する方法。

**B 法** タバコ主流煙を捕集後 ACB-カートリッジから全量の ACB 粒子を 1.5 mL オートサンプラーバイアルに移し 1 mL の二硫化炭素を添加し VOC を溶出させる。GC/MS で溶出液の VOC を分析した後、N<sub>2</sub> パージにより二硫化炭素を完全に気化させる。残渣 (ACB 粒子) をセラミックポートに移し、試料燃焼装置により 1000℃程度で燃焼させ、燃焼ガスを吸収液に捕集した後、イオンクロマトグラフィーでフッ素イオンを定量する方法。

### ブランク測定：

ACB-カートリッジの ACB (300 mg) をセラミックポートに移し、燃焼イオンクロマトグラフィーでフッ素イオンの分析を行った。燃焼温度は 1000℃、燃焼時間は 10 分であり、吸収液には 5 mL の純水を用いた。なお、試料燃焼装置は日東精工アナリティック AQF-5000H System、イオンクロマトグラフィーは Dionex Integrion RFIC を使用した。イオンクロマトグラフィーの分離カラムには、Dionex IonPac AG18 + AS18-Fast を用い KOH 3 mM → 65 mM のグラジエント分析を行った。

Fig. 3 にブランク試験のイオンクロマトグラムを示す。フッ素イオン、塩素イオンのピークが検出された。標準溶液との比較から、ACB にはフッ素イオンが 0.04 μg、塩素イオンが 0.43 μg 存在することが分かった。

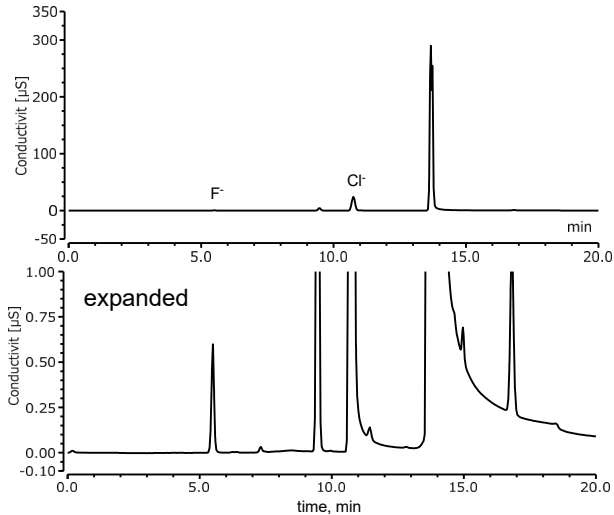


Fig. 3. Ion chromatogram of blank test for ACB.

### N<sub>2</sub> パージによる二硫化炭素の除去

VOC を含む二硫化炭素溶液から N<sub>2</sub> パージにより二硫化炭素を揮発させると、VOC も同時に揮発することが予測される。そこで、VOC の揮発試験を行った。有機フッ素化合物（フロン類）を含む TO-14 標準ガス（VOC 39 成分）100 ppb を入れたテドラーバッグ（5 L）に ACB を 1000 mg 入れ、自然拡散により VOC を吸着させる（ACB-A）。A 法に従い、100 mg の ACB を 1.5 mL オートサンプラーバイアルに分取し二硫化炭素を 1 mL 添加して溶出を行い GC/MS で分析を行った（溶液 A）。溶液 A の GC/MS クロマトグラムを Fig. 4 左図に示す。CFC-12 からヘキサクロロ-1,3-ブタジエンまで全ての VOC が ACB に吸着し、二硫化炭素で脱離したことが分かる。この ACB が残る溶出液（二硫化炭素）を N<sub>2</sub> パージし、全て揮発乾

固（ACB-B）させた後、再度、二硫化炭素 1 mL を添加し溶出を行った（溶液 B）。溶液 B の GC/MS クロマトグラムを Fig. 4 右図に示す。リテンションタイムがトルエン未満の物質はあまり回収されていないことが分かる。Table 1 に N<sub>2</sub> パージ後の両者のピーク面積から求めた VOC の回収率を示す。N<sub>2</sub> パージによる VOC の回収率は沸点に大きく依存することが分かった。

ACB-A と ACB-B を燃焼イオンクロマトグラフィーで分析した時のクロマトグラムを Fig. 5 に示す。なお、この時の、試料燃焼装置はアナテック・ヤナコ YHS-11、イオンクロマトグラフィーは Dionex ICS-2100 を使用した。イオンクロマトグラフィーの分離カラムには、Dionex IonPac AG11 + AS11 を用い KOH 2 mM → 35mM のグラジエント分析を行った。Fig. 5 左図からフッ素化合物（フロン類）が燃焼イオンクロマトグラフィーによりフッ素イオンに分解することが分かる。一方、N<sub>2</sub> パージによりフッ素イオンのピークがブランクレベルになったことから、フロン類が全て二硫化炭素と共に揮発したことが推測される（Fig. 5 右図）。

フロン類は製造、使用が禁止された後も、地球の対流圏にバックグラウンドレベルで残留している。日本におけるフロン類の大気濃度（2020 年）は、CFC-11, 1300 ng/m<sup>3</sup>; CFC-12, 2500 ng/m<sup>3</sup> であり、全てのバックグラウンドレベルで存在するフロン類を合算すると 5600 ng/m<sup>3</sup> となる。これらのフロン類が AOF として検出されてしまう恐れがある。しかし、ACB に吸着した VOC を二硫化炭素で溶出した後、N<sub>2</sub> パージにより二硫化炭素を揮発させると CFC-12, CFC-114, CFC11, CFC-113 は全て二硫化炭素と共に気化して ACB には留まらない。一方、

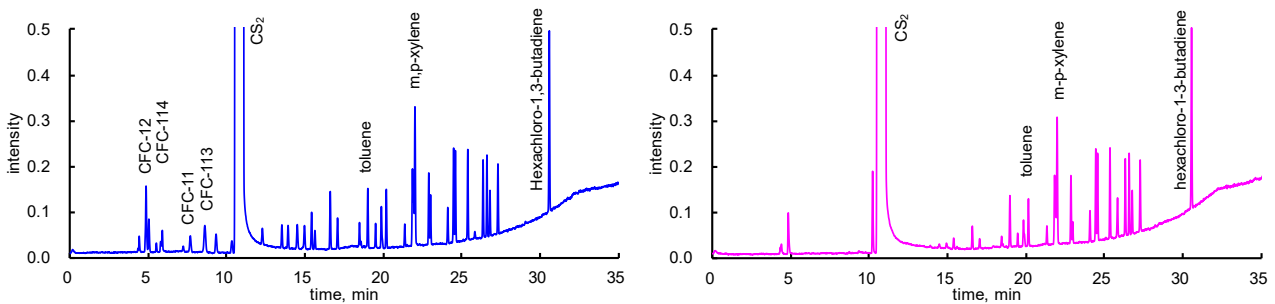


Fig. 4. GC/MS chromatograms of eluate A (left) and B (right).

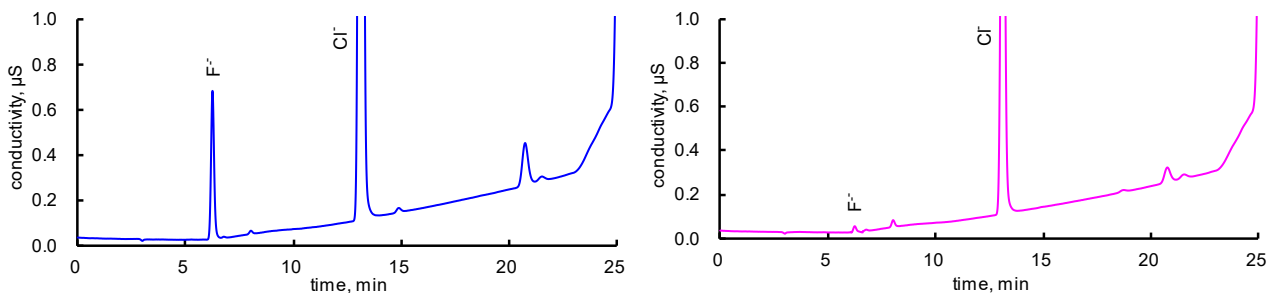


Fig. 5. Ion chromatograms obtained from ACB-A and ACB-B by combustion ion chromatography.

Table 1. Recovery rate of VOCs remaining in ACB after dry purging carbon disulfide.

RT min	Name	M.W.	b.p.	Area	Area	Recovery %
				CS2 eluate	N2 purge	
4.8	CFC-12	120.9	-29.8	89437	0	0.0
5.0	CFC-114	170.9	3.5	75637	0	0.0
5.5	chloromethane	50.5	-24.2	48938	271	0.6
5.8	chloroethene	62.5	-13.4	50265	14443	28.7
7.2	chloroethane	64.5	12.3	31020	381	1.2
7.7	CFC-11	137.4	23.8	102744	0	0.0
8.6	CFC-113	187.4	47.5	80811	0	0.0
9.3	1,1-dichloroethene	96.9	32.0	53725	148	0.3
10.3	3-chloro-1-propene	76.5	44.0	26708	101	0.4
11.0	carbon disulfide	76.1	46.3			
12.3	1,1-dichloroethane	97.0	57.2	29202	256	0.9
13.5	1,2-dichloroethene	97.0	55.0	51439	1623	3.2
13.9	trichloromethane	119.4	61.2	90302	5483	6.1
14.5	1,1,1-trichloroethane	133.4	74.1	87817	12237	13.9
15.0	tetrachloromethane	153.8	76.7	80739	17583	21.8
15.4	benzene	78.1	80.1	171121	51517	30.1
15.6	1,2-dichloroethane	99.0	83.5	65760	8218	12.5
16.6	trichloroethylene	131.4	87.2	93792	36220	38.6
17.1	1,2-dichloropropane	113.0	95.5	64545	21135	32.7
18.5	cis-1,3-dichloropropene	111.0	104.0	80414	36025	44.8
18.9	toluene-d8	100.2	110.0	353395	243358	68.9
19.0	toluene	92.1	110.6	209431	182104	87.0
19.5	trans-1,3-dichloropropene	111.0	112.0	77839	42088	54.1
19.9	1,1,2-trichloroethane	133.4	113.9	61339	37653	61.4
20.2	tetrachloroethylene	165.8	121.1	85088	68815	80.9
21.4	1,2-dibromoethane	187.9	131.0	70785	58065	82.0
21.9	ethylbenzene	106.2	136.0	266069	236101	88.7
21.9	chlorobenzene	112.6	131.0	159983	139611	87.3
22.0	m,p-xylene	106.2	139.0	426015	397313	93.3
22.9	o-xylene	106.2	144.0	209285	200013	95.6
23.0	styrene	104.2	145.0	120943	51631	42.7
24.1	1,1,2,2-tetrachloroethane	167.8	146.7	90531	77940	86.1
24.5	4-ethyltoluene	120.2	161.0	301980	296613	98.2
24.6	1,3,5-trimethylbenzene	120.2	164.7	249659	241317	96.7
25.4	1,2,4-trimethylbenzene	120.2	169.0	250098	245748	98.3
26.4	1,3-dichlorobenzene	147.0	173.0	148785	153377	103.1
26.6	1,4-dichlorobenzene	147.0	174.0	153707	156656	101.9
26.8	benzylchloride	126.6	179.0	159955	156841	98.1
27.3	1,2-dichlorobenzene	147.0	180.5	138717	142659	102.8
30.6	hexachloro-1,3-butadiene	260.8	212.0	108254	107287	99.1

有害な PFAS であるペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の前駆体とされるフルオロテルミノールアルコール (FTOH) の沸点は、4:2 FTOH, 90~110°C; 6:2 FTOH, 140~160°C; 8:2 FTOH, 170~190°C; 10:2 FTOH, 200~220°C なので、N<sub>2</sub> パージを行っても ACB にとどまる可能性がある。従って、N<sub>2</sub> パージ後の ACB を燃焼イオンクロマトグラフィーで分析することにより、精度の高い空气中 AOF 分析が期待される。また、B 法には PSD-ACB を用いて VOC を分析した後、溶出液の二硫化炭素を N<sub>2</sub> パージして残渣の ACB を保管しておけば、いつでも AOF を分析できる利点がある。

タバコ主流煙に含まれる AOF の分析

加熱式タバコ (IQOS) と標準紙巻タバコ (1R6F) の主流煙を B 法により分析を行った。イオンクロマトグラムを Fig. 6 に、定量結果を Table 2 に示す。フッ素イオン (F<sup>-</sup>)

Table 2. AOF in mainstream cigarette smoke. (µg/cig)

cigarette	AOF	AOCI	acetic acid	formic acid
IQOS	0.17	5.2	0.38	0.53
1R6F	1.5	17	1.7	1.8

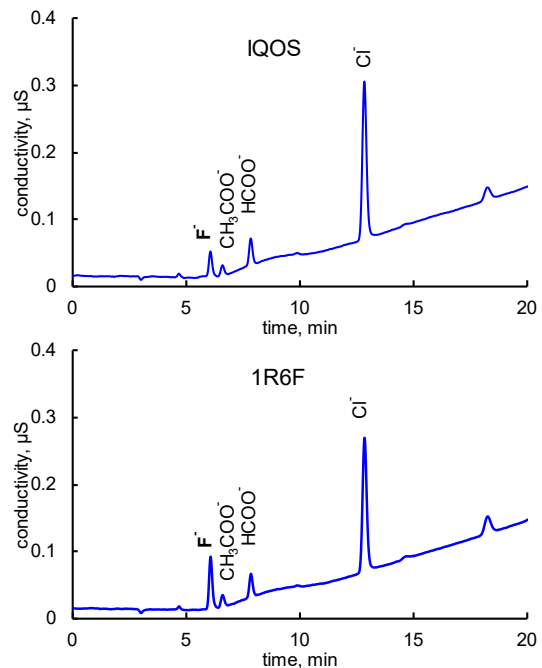


Fig. 6. Ion chromatograms obtained from ACB-B by combustion ion chromatography.

は非常に小さく、水和半径が大きいため、他の陰イオンに比べて親和性が低い陰イオン交換樹脂にあまり保持されない。そのため、酢酸イオン、ギ酸との分離が困難であるがイオンクロマトの分離カラムに AS11-HC を用い KOH グラジェント分析することにより完全に分離されている (Fig. 6).

#### D. まとめ

本研究で開発した N<sub>2</sub> パージ法を用いることで、空気中の沸点の異なる AOF を選択的に分離・定量できることが示唆された。

IQOS から発生する AOF, AOCl を分析したところ、AOF が 0.12 µg/cig, AOCl が 5.2 µg/cig 検出された。また、紙巻きタバコ (1R6F) からは、AOF が 1.5 µg/cig, AOCl が 17 µg/cig 検出された。

#### 文献

1. Buck RC, Franklin J, Berger U, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag.* Oct 2011;7(4):513-41. doi:10.1002/ieam.258
2. Sunderland EM, Hu XC, Dassuncao C, Tokranov AK, Wagner CC, Allen JG. A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* Mar 2019;29(2):131-147. doi:10.1038/s41370-018-0094-1
3. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health.* May 2009;212(3):239-70. doi:10.1016/j.ijheh.2008.04.007
4. Kubica P, Majchrzak T, Vakh C. Unveiling per- and polyfluoroalkyl substances contamination in e-cigarette refill liquids: A comprehensive analytical assessment. *Science of The Total Environment.* 2025/01/15/2025;960:178297. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.178297>
5. EPA U. Method 1621 Determination of Adsorbable Organic Fluorine (AOF) in Aqueous Matrices by Combustion Ion Chromatography (CIC), January 2024 2024;
6. Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, et al. Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chem Res Toxicol.* 2018/07/16 2018;31(7):585-593. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00024
7. Uchiyama S, Tomizawa T, Inaba Y, Kunugita N. Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution. *Journal of Chromatography A.* 2013;1314(0):31-37. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2013.09.019>

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.

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2015.11.058>

#### 本研究に関する研究発表

##### 学会発表

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 2024 年 10 月 29 日~31 日, 札幌コンベンションセンター

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 分析化学会第 73 年会, 2024 年 9 月 11 日~13 日, 名古屋

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 回全国衛生化学協議会年会, 2024 年 11 月 21~22 日, 堺市

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 2024 年 11 月 29 日~12 月 2 日, 北海道大学

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 一有害化学物質 90%削減は本当なのか?— 第 95 回日本衛生学会学術総会 2025 年 3 月 19~21 日, さいたま市

令和6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

加熱式たばこばく露が生体に及ぼす影響についての動物実験研究

分担研究者 牛山 明 国立保健医療科学院  
分担研究者 進藤 佐和子 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動物を用いた研究はその理解の一助となる。

本年度は異なる銘柄の加熱式たばこを用いた際のマウスへのニコチン取り込み量の比較と、マウスの疾病モデルとしてぜん息モデルを用いて加熱式たばこの病態への影響に関する研究を実施した。

異なる加熱式たばこのばく露を比較したところ、いずれの銘柄においてもニコチンの体内への吸収が発生したが、銘柄によって体内のニコチンの濃度が異なることが明らかとなった。この結果はスティックから発生するニコチン濃度に関連するものと考えられた。また、ぜん息病態モデルマウスに加熱式たばこをばく露したところ、アレルギー特有のIgEレベルの上昇や気管上皮の肥厚などがみられたが、本年度の喫煙の条件ではたばこばく露の有無の間に統計的な有意差は認めなかった。引き続きの検討が必要である。

A. 研究目的

我が国では喫煙率が下がっている一方で、加熱式たばこの使用率が20代から40代の間で高くなっていることが報告されている。令和5年度国民健康・栄養調査によると喫煙者のうち男性38.5%、女性42.3%が加熱式たばこを利用しており、若い世代ほど多く利用している傾向がある。女性20代の喫煙者のうち、85.7%が加熱式たばこを利用している。紙巻きたばこより加熱式たばこの燃焼温度が低いことによって有害物質の発生が抑制されていると謳っているが、グリセロール、プロピレングリコール、メンソールなどの物質は紙巻きたばこより加熱式たばこに多く含まれている。多くの先行研究により、紙巻きたばこの健康影響・生体影響については明らかとなっているが、加熱式たばこは歴史が浅く、データが不十分なた

め、更なる研究が必要とされている。本分担研究では動物実験を通じて加熱式たばこの健康へ影響を明らかにすることを目的とする。

本年度の研究は2つのテーマを取り上げた。1つ目は異なる加熱式たばこデバイスを用いたマウスへのばく露がどのように異なるのかを検証した。これまで分担研究者らはブレード加熱式IQOSばく露を行ってきたが、ブレード加熱式IQOSはすでに販売を終了しており、誘導加熱型IQOSに更新されている。また、他社の製品もglo hyperやPloom X ADVANCEDといった製品に更新されていることから、現在市販されているそれぞれの製品を使用し、マウスへのばく露をした際にニコチンの吸収に異なる性質が認められるのかを検証した。

2つ目の研究としては、病態への影響を検討し

た。今年度は、ぜん息モデルマウスを作成し、加熱式たばこを暴露した際の病態への影響について調べた。紙巻きたばこの煙には、体内の酸化や炎症を引き起こし、活性酸素を産生する物質が多く含まれている。紙巻たばこはぜん息を誘発し悪化させるという報告がある。他方で、加熱式たばことぜん息との関係性を調べた研究は限定的である。本研究では加熱式たばこのばく露影響の観察を目的としたぜん息モデルを用いて、加熱式たばこの影響を検討した。

## 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を使用した(図1)。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。また、異なるデバイスの比較においては、IQOS イルマ(TEREA REGULAR)、glo HYPER pro (LUCKY STRIKE RICH TABACCO)、Ploom X ADVANCED (MEVIUS DEEP REGULAR)を使用した(カッコ内は使用したスティック)。なお、glo HYPER proは、standard modeの他により強いたばこ感を味わえるboost modeもあるため双方の条件で実験をした。

glo HYPER pro とPloom X ADVANCEDはプラスチックの筒状治具を用いてデバイスを固定させた。スティック1本ごとのばく露時間: IQOS ILUMA及びIQOS 3 DUOは6分、glo HYPER proのstandard modeは4.5分でboost modeは3分、Ploom X ADVANCEDは5分間ばく露した。

### 2. 尿中のニコチン代謝物の定量

本研究では、ニコチンの主要代謝物であるコチニンと3-ヒドロキシコチニンの尿中濃度を測定した。本研究では、日本エスエルシー社より購入

したC57BL/6マウス6週齢(オス、体重19-23g)を使用した。マウスは専用ケージで、気温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50\pm 15\%$ 、明暗が12時間ごとに調節される環境で飼育した。

マウス(各群5匹)に加熱式たばこ10本ばく露し、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、測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保管した。

#### ・測定方法

解凍した各尿サンプルを超純水で100倍希釈した。希釈した尿サンプル $10\mu\text{L}$ に100mM酢酸ナトリウムバッファー(pH4.5) $80\mu\text{L}$ 、超純水 $30\mu\text{L}$ 、水酸化ナトリウム $2.6\mu\text{L}$ 、内部標準試薬 $1\mu\text{L}$ を加えた。ENVI-Carbカラムをアセトニトリル $2\text{mL}$ と超純水 $2\text{mL}$ でコンディショニングした後各尿サンプルをロードし、超純水 $1\text{mL}$ と20%メタノール $1.5\text{mL}$ で洗浄した。カラムを加圧ドライアップさせ、アセトニトリル $1.5\text{mL}$ で溶出させた。得られたサンプルは窒素気流下で乾燥させ、抽出残渣をアセトニトリルで $100\mu\text{L}$ に調整させた。サンプルの中のニコチン代謝物をLC-MS/MS(Xevo TQ-S, Waters Co)を用い、サンプル $5\mu\text{L}$ を $40^{\circ}\text{C}$ に加温されたカラム(CORTECS UPLC HILIC)に注入し定量した。

尿中クレアチニン濃度はLabAssay Creatinine Kitの製品プロトコルに従って定量した。測定されたクレアチニン値を使い尿濃度の補正を行った。

### 3. ぜん息モデルにおける加熱式たばこばく露影響

#### 3.1 使用したマウスの飼育方法と実験プロトコル

BALB/Cマウス6週齢(メス、体重18-20g)は日本エスエルシー社より購入した。マウスは専門の飼育ケージで、気温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50\pm 5\%$ 、明暗が12時間ごとに調節される環境で飼育した。

### 3.2 ぜん息モデルの作成

先行研究を参考に、ぜん息モデルを以下の通り作成した。ぜん息群は、6週齢のBALB/CマウスにOVA(卵白アルブミン)とアジュバンドとして水酸化アルミニウムのエマルジョンを投与した。感作：2回(腹腔投与)、誘発：4回(鼻部投与)。1つの実験は、19日間で実施した。1日目にOVAを1匹あたり10 $\mu$ g腹腔内投与した。8日目も同様にしてOVAを1匹あたり10 $\mu$ g腹腔内投与した。15日目と18日目の2日間に1.5%OVA溶解液を超音波ネブライザー(ネスコソニック、UN-511)で1匹あたり25分間鼻部噴霧し、19日目に解剖した。

### 3.3 加熱式たばこばく露の方法

ぜん息+IQOS群は、ぜん息マウスに8日目から18日目まで毎日10本のIQOSをHCI法にのってばく露した。加熱式たばこデバイスとしてIQOS 3 DUO(Philip Morris)を、スティックとしてMarlboro for IQOS リッチ レギュラーを使用した。ぜん息+IQOS群のマウス4~5匹を同一のばく露用ケースに入れ、6分間/パフ $\times$ 12パフの加熱式たばこばく露を行った。

### 3.4 解剖手順

実験の19日目に解剖をおこなった。麻酔後、採血した血液はヘパリンリチウム入りの採血管に入れ、遠心分離で血漿を回収した。血漿は使用時まで-80 $^{\circ}$ Cに保存した。

気道を露出させ、気管切開に22Gのサーフロー留置針(テルモ)の外筒のみを気管に差し込み、ブレード絹製縫合糸で固定後、1mlをゆっくりと気管支から肺へ注入し、回収する操作を3回行った。この回収液を気管支肺胞洗浄液(Broncho Alveolar Lavage Fluid: BALF)とした。回収したBALFは1.5mlマイクロチューブに入れ、氷冷した。

BALF回収後、左葉の肺切片を1.5mlマイクロチューブに入れ、RT-PCR解析用にRNA protect reagent(Qiagen社)1mlに浸漬し、ディープフリ

ーザーに保管した。

### 3.5 臓器切片の作製と染色

BALFを回収する個体とは異なる個体で臓器の組織切片を回収するための解剖を行った。2.6で述べた方法に従い心採血後に、左葉の肺切片、および気管を回収し、4%ホルマリン緩衝液に48~72時間浸漬固定した。その後パラフィンブロックに包埋し、マイクロトームで4 $\mu$ mに薄切し染色用検体とした。薄切後は常法により、HE染色、PAS染色等を行い、観察はキーエンス顕微鏡を用いて実施した。

### 3.6 BALFの解析

3.4で回収したBALFを以下の通り解析した。BALFの一部をサイトスピン(500rpm、3分、LOW)にて、細胞をコートガラスに貼付けて、サイトキット染色液(武藤化学)で染色を行い、最後に、エンテランニューで封入した。

さらにBALFの一部はフローサイトメトリーで解析を行った。

### 3.7 ELISA法による抗OVA-IgE抗体の定量

本研究ではレビスマウスOVA-IgE ELISAキット(和光純薬富士フィルム社)を用いて血漿中に含まれる抗OVA-IgEの解析を行った。解析はメーカーの標準的手順に従った。

### 3.8 RT-qPCRによるぜん息関連サイトカインの発現解析

IL33はぜん息マーカーとして注目されている。本研究では肺組織中のIL33mRNA発現量をRT-qPCRで解析した。肺組織はISOGEN II(NIPPON GENE)を使用してRNA抽出を行い、prime script RT reagent kit(Takara Bio)を用いてcDNAに変換した。qPCR測定には、KAPA SYBR Fast qPCR kit(日本ジェネティクス)を用いてCFX Connect<sup>TM</sup> Real-Time PCR System(BIO RAD)で測定した。ま

た、 $\beta$ -actin mRNA 発現量で補正した相対値で OVA のぜん息誘発条件を評価した。

プライマーは以下のものを用いた。

IL33-F : TCCAACCTCCAAGATTTCCCG

IL33-R : CATGCAGTAGACATGGCAGAA

$\beta$ -actin-F : CACCCGCGAGCACAGCTTCTTT

$\beta$ -actin-R : TTGTCGACGACCAGCGCAGCGA

#### 4. 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. 異なるデバイスによるニコチン吸収量の比較

各 10 本の加熱式たばこのばく露を行った後に、尿中のニコチン代謝物 (コチニンと 3-ヒドロキシコチニン (3-HC)) を定量した。いずれのデバイスを使った場合においても、コチニン、3-HC はばく露後 1 時間後にピークを示し、その後最大 6 時間に至るまで、経時的に低下した (図 2 A、図 2 B)。またコチニンと 3-HC を合計した数値をプロットすると、図 2 C のようになり新型の IQOS ILUMA のレベルが低いことがより顕著にできた。

それぞれのデバイスを比較したところ以下の傾向がみられた。現行型 IQOS ILUMA は旧型 IQOS 3 DUO に比べ、Nicotine 代謝物の濃度が低くピーク時で約 64% 減であった (図 3 A)。なお、この違いは化学分析で定量した主流煙中のニコチン濃度を反映したもの (IQOS 3 DUO : 1.57mg/stick IQOS ILUMA 0.88mg/stick) と考えられる。そのため、ニコチンの生体への移行率は製品によって大きな差がない可能性がある。

Glo hyper Pro には喫煙モードとして Standard モードと Boost モードの 2 つがある。Boost モードは、Standard モードより高い温度で加熱し、より強い喫煙を短時間で楽しむことができるモードとされている。そのため、Standard モードで吸煙可能な時間は約 5 分間であるのに対して、Boost

モードでは約 4 分間であるという特徴がある。ニコチン代謝物のデータ比較をおこなうと、両者のモード共にばく露後 1 時間で代謝物の濃度がピークとなったが、その濃度は Boost モードよりも Standard モードのほうが低かった (図 3 B)。その理由としては Boost モードの 1 パフあたりのニコチン濃度が非常に高濃度のため、ばく露直後に血中濃度が非常に高いピークとなり、その分代謝が早期に進んでいる可能性が考えられる。Ploom X ADVANCED については 1 時間後のコチニン濃度およびその後の代謝速度が、旧型 IQOS 3 DUO のそれとほぼ同様であり、商品開発においては、IQOS 3 DUO を参考にした可能性がある。

総合的な考察として、いずれのデバイスにおいても一定量のニコチンの体内取り込みが確認できた一方で、Glo Hyper Pro の場合は、Boost モードで一過性に高濃度のニコチンの摂取が可能であることから、高濃度のニコチン摂取による健康障害が危惧される。また、現行型 IQOS ILUMA はスティックあたりのニコチン吸収が少ないため、強いニコチン依存がある喫煙者にとっては、1 本では十分な満足度がえられず、チェーンスマーカーになる可能性が危惧される。

#### 2. ぜん息モデルに対する加熱式たばこの影響

##### 2.1 ELISA 法によるマウス抗 OVA-IgE 抗体価

解剖 19 日目に血漿中の抗 OVA-IgE を ELISA で測定した。ぜん息群とぜん息+IQOS 群は、対照群と比較して抗 OVA-IgE 抗体価の顕著な増加が認められた。一元配置分散分析を行うと、対照群と比較して、ぜん息+IQOS 群では抗 OVA-IgE 抗体価について有意差がみられたが、ぜん息群とぜん息+IQOS 群間には差がなかった (図 4)。この要因として、各群内での抗 OVA-IgE 抗体価のばらつきが大きいことが挙げられる。このばらつきの大きさは、OVA 噴霧の操作によって生じている可能性が高く、ばらつきを抑えるために OVA の噴霧条件を再検討する必要がある。

## 2.2 肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞組成

回収した肺胞洗浄液 (BALF) 中に含まれる細胞核分をサイトクイック染色で観察した (図 5A、B)。対照群と比較して、ぜん息群とぜん息+IQOS 群では好酸球とマクロファージの顕著な増加が認められた。また、対照群では活性化マクロファージが認められなかったが、ぜん息群とぜん息+IQOS 群では活性化マクロファージの割合が大きく増加していた (図 5C)。従来、IQOS のばく露だけでも活性化マクロファージの増加を確認していたが、ぜん息の誘導に用いた OVA のばく露においてもマクロファージの活性化が誘導され、これはアレルギー反応と密接に関連するものと考えられた。またぜん息群と比較して、ぜん息+IQOS 群では好酸球が減少していることが認められたが、この現象の機序については今後の課題である。

## 2.3 BALF 中の細胞のフローサイトメトリーの結果

対照群と比較して、ぜん息群とぜん息+IQOS 群では好酸球を示す領域で細胞の割合が増加していることが認められた (図 6)。ぜん息群と比較して、ぜん息+IQOS 群との有意差は認められなかった。

## 2.4 気管および肺組織の組織学的変化

気管・肺切片の組織観察を HE 染色と PAS 染色により顕微鏡で観察した。気管・肺組織において、対照群と比較して、ぜん息群とぜん息+IQOS 群で気管・気道上皮が肥厚している例が観察された (図 7)。しかしながらぜん息群とぜん息+IQOS 群を比較したとき、肥厚の程度に差は見られなかった。

また、PAS 染色により気管における粘液分泌の様子を観察した。気管組織において、対照群では粘液が検出されなかったが、ぜん息群、ぜん息+IQOS 群では粘液が赤く染まっている例が観察さ

れた (図 8)。

## 2.5 ぜん息マーカー遺伝子発現

ぜん息モデルマウスの肺組織中の IL33 (ぜん息マーカー) mRNA 発現量を RT-qPCR で解析した。発現量は  $\beta$ -actin mRNA 発現量で補正した相対値で OVA のぜん息誘発条件を評価した。IL33 mRNA 発現量の結果から、1.5% OVA の 2 日噴射においても健常マウスの約 2 倍まで上昇し、濃度や噴霧回数 of 減らしても十分なぜん息モデルマウスを作製できた。

## D. 結論

本分担研究においては動物を用いた検討を実施したが、今年度は異なる加熱式たばこデバイスによるばく露の違いと、ぜん息モデルモデルを用いた加熱式たばこの影響について検討した。

異なる加熱式たばこデバイスの比較においては、現行の IQOS イルマが旧機種 of IQOS3 duo に比べて、大幅に少ないニコチン取り込み量であることが推測された。また、glo hyper では Boost モードは Standard モードに比べ高濃度のニコチンを短時間に発生させていることが明らかとなり、公衆衛生上の懸念につながる可能性が考えられた。

ぜん息モデルの実験においては、先行研究で検討した方法を用いてぜん息モデルマウスを作製し、加熱式たばこを暴露した際の影響を検討することを試みた。ぜん息の誘導には、一般的に用いられている OVA を使用しぜん息誘発、及び加熱式たばこのばく露を行った。抗 OVA-IgE 抗体価の定量、病理組織学的解析、BALF 中細胞解析のいずれの結果においても、対照群と比較してぜん息群とぜん息+IQOS 群でぜん息による炎症反応が認められた。しかし、病理組織学的解析と BALF 中細胞解析において、ぜん息群と比較して、ぜん息+IQOS 群でのぜん息の炎症反応の悪化を示す結果が認められなかった。また、抗 OVA-IgE 抗体価の定量に

おいてはぜん息群とぜん息+IQOS 群は群内のばらつきが大きく、統計的な差が見られなかった。ぜん息群とぜん息+IQOS 群の両群でばらつきが大きいことから、OVA 噴霧の時点でばらつきが生じている可能性が示唆される。したがって、ばらつきを抑えて一定の結果を得るために、今後 OVA 噴霧の条件を再検討する必要があると考える。

## 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.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

牛山明, 稲葉洋平, 進藤 佐和子, 服部 研之. 加

熱式たばこエアロゾルばく露が惹起する心臓の期外収縮に関する研究. フォーラム 2024 : 衛生薬学・環境トキシコロジー;2024.9.4-5 ; 仙台.同講演要旨集.

進藤佐和子, 塚田航大, 二瓶まどか, 稲葉洋平, 牛山 明. 高脂肪食マウスにおける加熱式たばこエアロゾルのばく露による非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) への影響. フォーラム 2024 : 衛生薬学・環境トキシコロジー;2024.9.4-5 ; 仙台. 同講演要旨集.

牛山明, 稲葉洋平, 岩崎夏妃, 服部研之. マウス実験における加熱式たばこエアロゾル多頭同時ばく露方法の開発とばく露評価について. 第 61 回全国衛生科学技術協議会年会; 2024. 11. 21-22; 大阪. 同講演集 p196-197.

牛山明. 加熱式たばこの健康影響 ~動物実験のエビデンス~ (大会長講演), 第 34 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会;2025.3.1-2;埼玉. 同講演抄録集. P12.

牛山明, 大津謙吾, 稲葉洋平, 服部研之. マウスに対して異なる銘柄の加熱式たばこを曝露した際のニコチン取り込み量の比較. 第 95 回日本衛生学会学術総会;2025.3.19-21;埼玉. 日本衛生学雑誌. 2025;80(Suppl.) : S263.

### 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

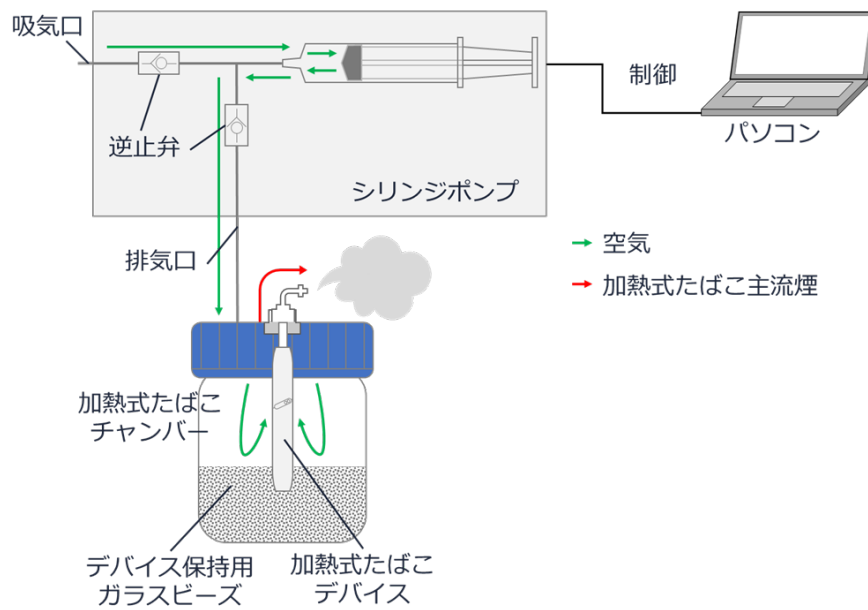


図1 加熱式たばこエアロゾルの動物用ばく露装置（概念図）

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。

図 2 A

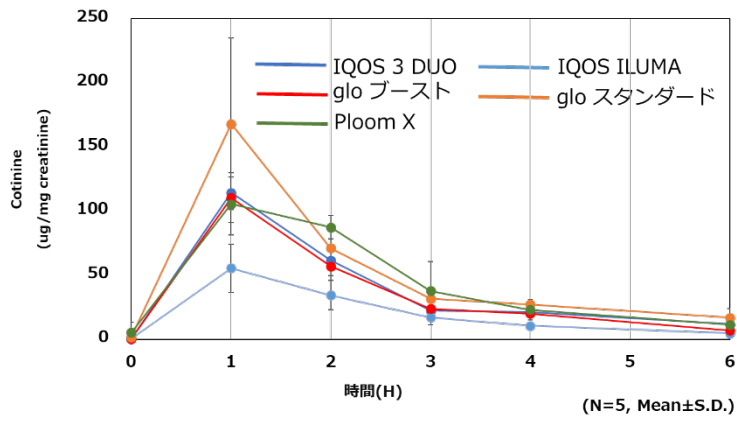


図 2 B

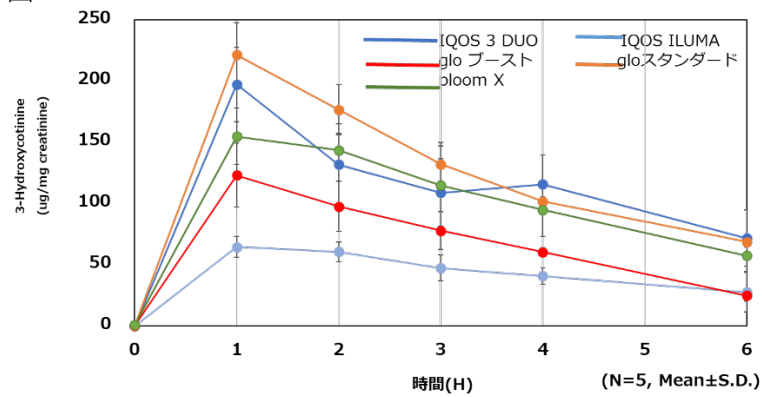


図 2 C

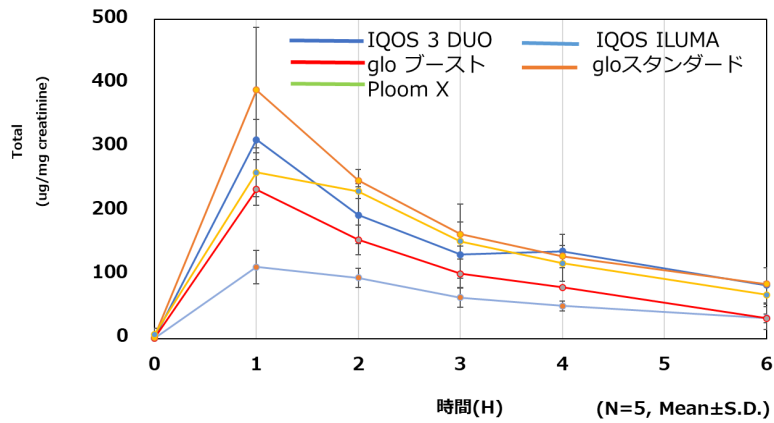


図 2 異なるデバイスでばく露をした際のニコチン代謝物の尿中濃度の変化  
A:Cotinine, B:3-ヒドロキシコチニン、C: Cotinine と3-HC の合計を示す。

図 3 A

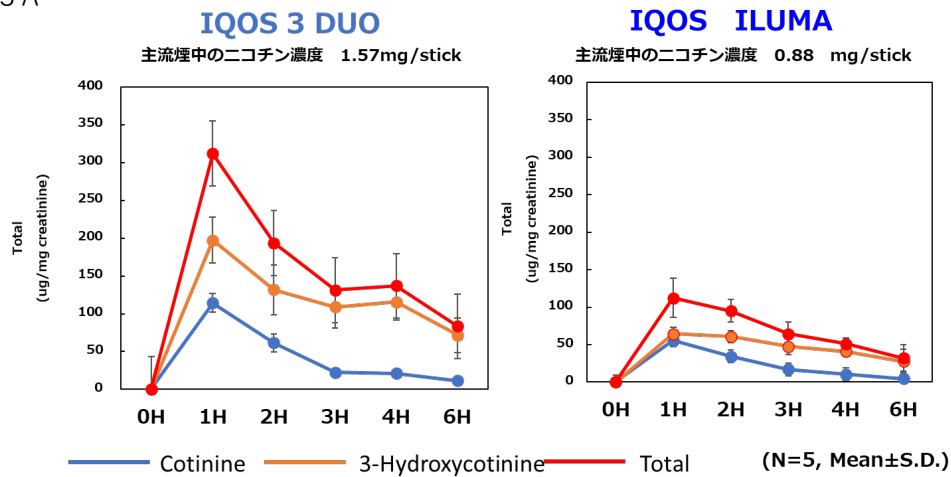


図 3 B

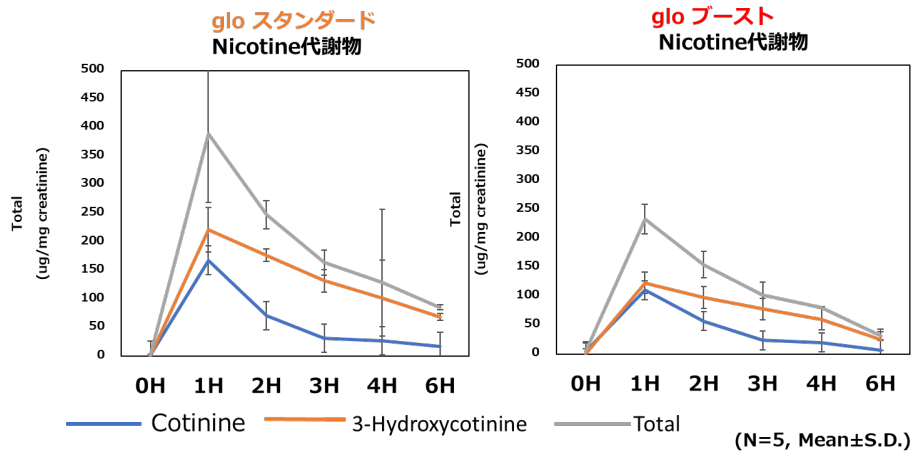


図3 異なるデバイスでばく露をした際のニコチン代謝物の尿中濃度の変化  
 A) IQOS 3DUOとIQOS ILUMAの比較  
 B) Glo Hyper ProのStandardモードとBoostモードの比較

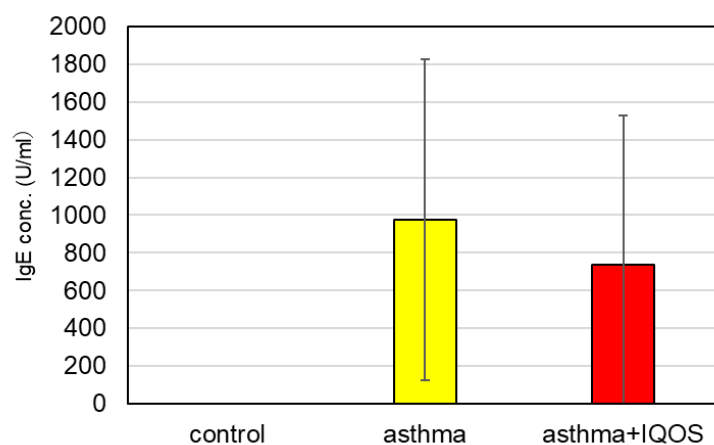


図4 血漿中の抗 OVA-IgE の濃度(ELISA 法による) 値は Mean±S.D.を示す。  
(control は N=9, ぜん息群とぜん息+IQOS 群は N=11)

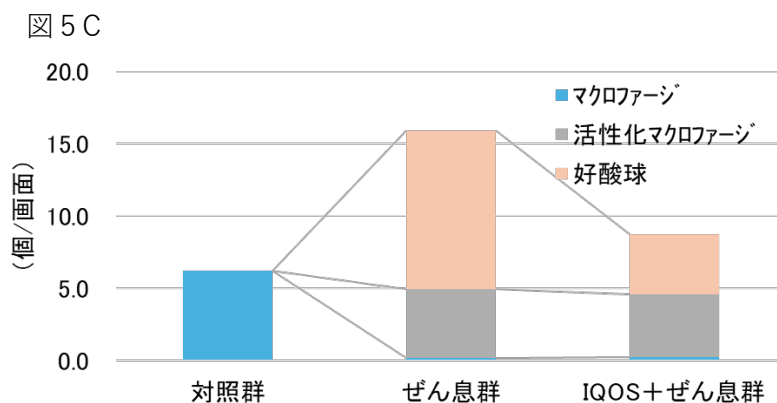


図5 肺泡洗浄液中細胞のサイトクイック染色による解析 A: サイトクイック染色した BALF の顕微鏡像、B: マクロファージと好中球の染色像、C: 視野中の細胞数 (異なる5視野の平均値を示す)

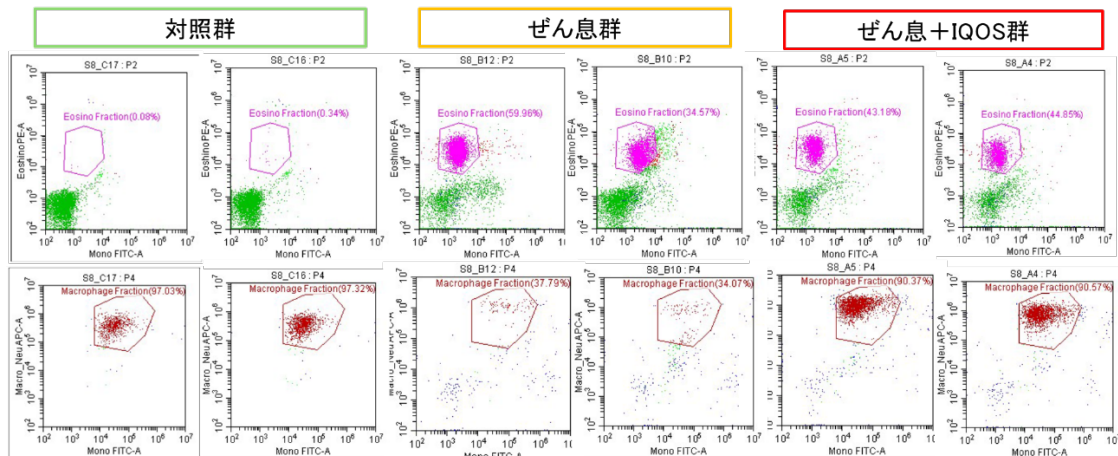


図6 肺胞洗浄液中細胞のフローサイトメリーによる解析  
 上下に並べているチャートが一つの個体を示す。上段のピンク色の枠内が好酸球画分を示し、下段の赤枠内がマクロファージ画分を示す。

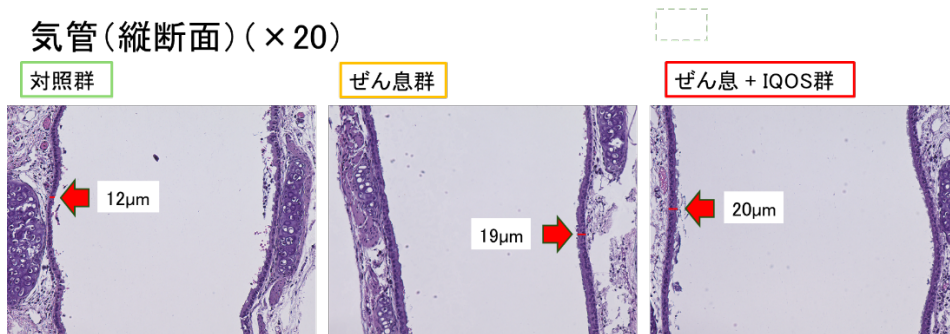


図7 気管(縦断面)のHE染色像  
 対照群に比べ、ぜん息群、ぜん息+IQOS群で肥厚する例が見られる例も多いが、観察対象の部位によって肥厚の差が大きくみられたため、明確な結論に至らなかった。

気管(縦断面)(×20)

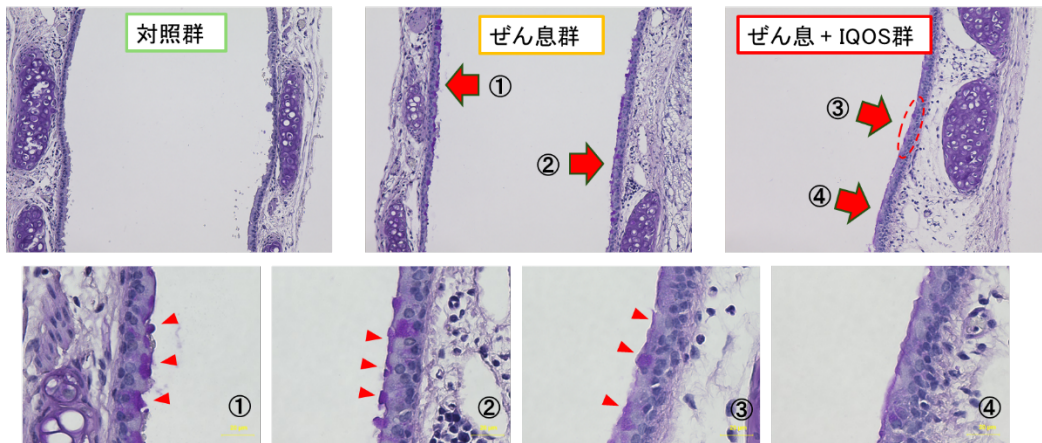


図8 気管(縦断面)のPAS染色像

対照群に比べ、ぜん息群、ぜん息+IQOS群では、気管上皮の杯細胞で粘液の分泌が促進されている像が観察された。上段の①～④の部分拡大したものが下段である。PAS陽性の粘液部分は赤い矢じりで示す部分である。

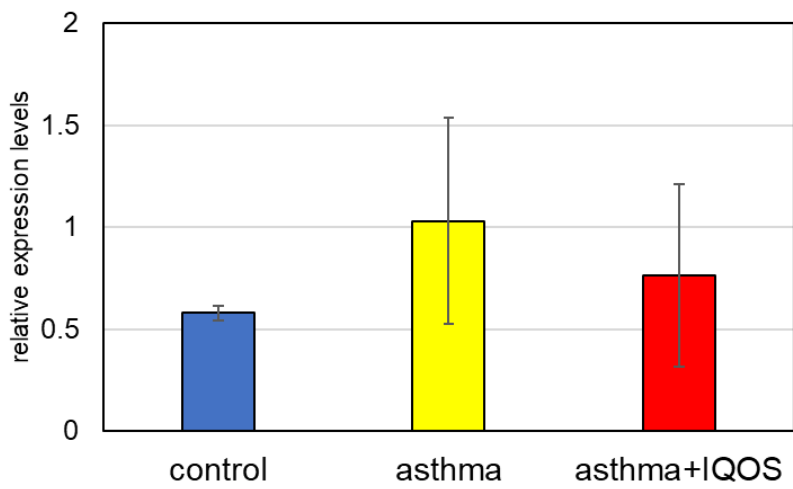


図9 ぜん息マーカー(IL-33)の発現レベル

令和6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

加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価

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 星薬科大学・薬学部・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 C57BL/6J 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 ecNGS により評価するために NGS のためのライブラリ調製と NGS 解析の条件検討を行った。ecNGS には、エラー率が体細胞変異率より 2 桁低い(10 億部位当たり 5 部位未満のエラー)NanoSeq を採用し、ライブラリの収量は real-time PCR を用いて測定した。Air-control 群を用いて ecNGS を実施した結果、オリジナルのプロトコルではライブラリ収量が不十分で、NGS に必要な量を確保することができなかった。しかし、アダプターおよびライゲーション酵素の添加量を増やすことで収量は改善された。さらに、NGS によって取得したデータ量を増加させた結果、NGS による解析可能な塩基数は約  $1.7 \times 10^9$  から  $3.7 \times 10^9$  に増加し、これに伴い検出された変異数も約 40 から 90 に増加した。今後は、今回確立した方法を用いて、IQOS による変異原性を検討する予定である。

**研究協力者：**

長谷川晋也 星薬科大学・衛生化学教室  
石ヶ守 里加子 星薬科大学・衛生化学教室

**A. 研究目的**

加熱式たばこ製品は、改正健康増進法において「指定たばこ」という位置付けとなっており、紙巻たばこと比較して販売の歴史が浅いことから、現時点の科学的知見は、加熱式たばこの能動喫煙・受動喫煙による将来的な健康影響が未解明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

研究代表者の所属する国立保健医療科学院は、これまでに WHO-CC 指定協力研究センターとして、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 11 and 13;電子たばこ、加

熱式たばこ製品分析法)。この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 (Chem. Res. Toxicol. 2018, 31, 7, 585-593、Chem. Res. Toxicol. 2020, 33, 2, 576-583)。本研究では、これまでの研究成果(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加熱式たばこ製品の主流煙の成分分析および喫煙行動による健康影響評価を行う。また、②受動喫煙の健康影響評価(副流煙・受動喫煙環境調査と動物曝露実験)を行う。最終的に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、加熱式たばこ製品、加熱式たばこ互換機、電子たばこは、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っていく。

上記検討項目のうち、本分担研究では、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を用い、雄性 C57BL/6J 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 error-corrected NGS (ecNGS) により評価するために、NGS のためのライブラリー調製と NGS 解析の条件検討を行った。

曝露実験は1回10本で1日に2回、週5日曝露を4週間継続する条件で実施し、累計で IQOS 400 本に相当する曝露量とした。大きな筒状のフォルダーを扇形の5区画に分割した装置を用い、C57BL/6J マウスを非拘束下で曝露した。また、コントロール動物は IQOS 曝露と同様にマウスを同じ筒状フォルダー内に入れ、曝露装置を用いて空気のみを曝露をおこなった (Air-control 群)。最終曝露から4日目にマウスを解剖し、両群の肺を採取し凍結した。

(倫理面への配慮)

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

### 【Experiment 1】

Air Control 群のマウスから抽出した肺組織を分画後に凍結し保存した。凍結した組織から NanoSeq に供するライブラリー調製を行うために、DNeasy® Blood & Tissue Kit を用いて total DNA を抽出した。抽出の際の凍結組織の破碎方法について、ドライアイス凍結下による金槌を用いた物理的破碎と、鋏によるミンスについて検討した。得られた DNA のクオリティは、TapeStation により評価した。評価は、genome DNA (gDNA) のサイズ分布に基づき、その分解度を数値化した DNA Integrity Number (DIN) 値により評価した。DIN 値は、gDNA の分解進行度を、1.0～10.0 の範囲で示す指標であり、高値の方が DNA のクオリティが高い。

### 【Experiment 2】

抽出した gDNA を用いて、NanoSeq のためのライブラリー調製を行った。調製に関しては、Abascal

F. et al., Nature 593 (7859):405-410 (2021) に報告された手法を基に実施した。また、調製したライブラリーの濃度は、Illumina 社シーケンサー用の Kapa Library Quantification Kit を用いて測定した。NanoSeq による解析は、Illumina 社シーケンサーを用いて実施し、得られたデータの解析には NanoSeq 専用のソースコード (<https://github.com/cancerit/NanoSeq>) を使用した。

## C. 研究結果

### 【Experiment 1】

抽出した gDNA の結果を図1に示す。金槌による破碎より (図 1A)、ミンスによる組織破壊の方が DIN 値が高く (図 1B)、DNA クオリティへの影響が少ないことが明らかとなった。

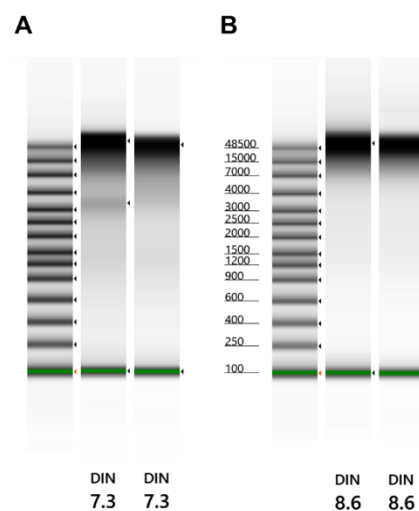


図1 TapeStation による DNA のクオリティチェック

### 【Experiment 2】

Abascal F. らによるプロトコルに基づきライブラリー調製を行った結果、オリジナルのプロトコルではライブラリー濃度が検出限界付近 (約 1 pM) にとどまり、シーケンス解析に必要な量のライブラリーを得ることができなかった。そこで、調製過程におけるアダプターの使用量を検討した結果、ライブラリー濃度が約 300 pM まで増加し、シーケンス解析に必要な十分量のライブラリーを確保することが可能となった。

次に、Air Control マウスの肺組織から得られたゲノム DNA について変異シグネチャー解析を実施した。その結果、約  $1.7 \times 10^9$  塩基あたり 40 個の変異数が検出されたが、図2A に示すように、特徴的な変異シグネチャーのパターンを得るには変異数が十分ではなかった。そこで、解析するデータ量を増加させたところ、 $3.7 \times 10^9$  塩基あたり 90 程度の変異が検出された (図2B)。



- 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ドラッグ探索、福岡、第145年会日本薬学会、2025年3月27-29日
6. 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暴露によりマウス肺に誘導される遺伝毒性、第53回日本環境変異原ゲノム学会(2024年12月、岡山)
  7. 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を解明する、第53回日本環境変異原ゲノム学会(2024年12月、岡山)
  8. 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ドナノマテリアルの毒性評価、第53回日本環境変異原ゲノム学会(2024年12月、岡山)
  9. 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、第53回日本環境変異原ゲノム学会(2024年12月、岡山)
  10. 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、第53回日本環境変異原ゲノム学会(2024年12月、岡山)
  11. 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(2024年12月、岡山)
  12. 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、第47回日本分子生物学会年会(2024年11月、福岡)
  13. 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、環境エピゲノミクス研究会 (EEG) 2024 秋季ネットシンポジウム (2024 年 11 月、Web 開催)

14. 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(2024年10月、文京区)
15. 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回日本癌学会学術総会(2024年9月、福岡)
16. Yukari Totsuka. Landscape of mutational signatures observed in laboratory animal tumors induced by various carcinogens, The 8th JCA-AACR Special Joint Conference, (2024年6月、京都)
17. Yukari Totsuka. New Horizons Of DNA Adductome For Exploring Environmental Causes Of Cancer, 第42回札幌国際がんシンポジウム(2024年6月、札幌)
18. 戸塚ゆ加里. DNA付加体研究の過去・現在・未来、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、港区)
- 19.

## 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

## 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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
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。

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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
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  
—(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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
3. 研究者名 (所属部署・職名) 生活環境研究部・研究員  
(氏名・フリガナ) 楠瀬 翔一・クスノセ ショウイチ

#### 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3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永安 武

次の職員の令和6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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
3. 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4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人横浜国立大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 梅原 出

次の職員の令和6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生体影響研究を組み合わせた  
能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価 (24FA2001)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 横浜国立大学 大学院環境情報研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 三宅 祐一 (ミヤケ ユウイチ)

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  
—(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 村上 賢

次の職員の令和6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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
3. 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4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 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6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生体影響研究を組み合わせた能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価
- 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・講師  
(氏名・フリガナ) 進藤 佐和子 (シンドウ サワコ)

#### 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 3月 25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 女子栄養大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 香川 明夫

次の職員の令和6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生体影響研究を組み合わせた  
能動喫煙・受動喫煙の健康影響評価

3. 研究者名 (所属部署・職名) 女子栄養大学大学院・教授

(氏名・フリガナ) 緒方 裕光 ・ オガタ ヒロミツ

#### 4. 倫理審査の状況

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