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７年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　稲葉　洋平

令和８（２０２６）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．市販加熱式たばこおよび紙巻たばこにおけるニコチン移行率の比較定量評価　……
稲葉洋平、牛山明、内山茂久

２．加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生する多環芳香族炭化水素類の分析と比較……
稲葉洋平，緒方裕光，牛山明、内山茂久

３．加熱式たばこ使用時の室内空気質の分析……
戸次加奈江，稲葉洋平，内山茂久

４．加熱式たばこ主流煙に含まれる香料アレルゲンの分析　……
楠瀬翔一

５．電子たばこ製品の主流煙に含まれるベンゾキノン類及びハイドロキノン類の分析……
鳥羽　陽

６．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―未知成分の分析―……
三宅祐一

７．石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いるタバコから発生する揮発性有機化合物，カルボニル化合物，吸着性有機ハロゲン化合物（AOX）の同時分析……
内山茂久、稲葉洋平

８．加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定（Ⅱ）……
杉田和俊、稲葉洋平

９．加熱式たばこ曝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，戸次加奈江，楠瀬翔一，服部研之

１０．加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価……
戸塚ゆ加里

III. 研究成果の刊行に関する一覧表　……

令和 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）
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

【研究の背景と目的】

近年、若年層を中心に加熱式たばこの利用が急速に拡大している。たばこ産業側は紙巻たばこに比べ有害物質が低減されていると主張しているが、将来的な健康影響は未解明であり、第三者機関による客観的な評価が不可欠である。本研究は、最新の分析法と動物曝露実験を基盤とし、「主流煙の成分分析および喫煙行動による影響評価」と「受動喫煙および生体影響評価」を実施することで、健康リスクの科学的根拠を蓄積し、たばこ対策の政策立案に資することを目的とした。

【各分担研究の成果】

1. 化学成分の網羅的分析 加熱式たばこは紙巻たばこよりニコチン移行効率が有意に高く（中央値 28.6% 対 14.6%）、吸煙行動（吸引回数の増加など）によってさらに移行率が上昇することが判明し、高い依存性が示唆された。発がん性物質である多環芳香族炭化水素類（PAHs）の総量は紙巻たばこより低値であったが、低減率には銘柄間でばらつきがあり、製品の仕様変更に伴い有害物質が大幅に増加する事例も確認された。

2. 新たなたばこ製品特有の複合的リスク 多様な香料アレルゲンが主流煙から検出され、特にフレーバー製品で顕著であったことから、添加物由来のアレルギーリスクが懸念される。また、加熱による熱分解でニコチン誘導体やフラン類、ベンズアミド骨格を持つ未知成分が生成されることや、毒性が懸念される高沸点有機ハロゲン化合物（AOX）が主流煙中に存在することが明らかとなった。電子たばこにおいては、連続使用によるコイルの劣化に伴い、酸化ストレスを誘発するハイドロキノン類が増加することが確認された。

3. 生体影響と受動喫煙の評価 動物への主流煙曝露実験により、肺マクロファージへの影響や、肺組織 DNA における特異的な超低頻度変異（C>T 変異）の増加が認められ、遺伝毒性の可能性が示唆された。さらに、受動喫煙環境を模した室内空気質の分析や動物実験により、非常に低濃度であってもニコチン代謝物の生体内への取り込みや、酸化ストレス関連遺伝子の発現変動が確認され、屋内使用における受動喫煙リスクが科学的に裏付けられた。

【総合考察および結論】

加熱式たばこは、一部の有害物質量が低減されている側面はあるものの、「一律に安全」という認識は誤りである。未知成分の生成、香料アレルゲンの添加、高いニコチン移行効率、特異的な遺伝毒性、そして確実な受動喫煙リスクといった、紙巻たばことは異なる新たな複合的健康リスクを内包している。本研究で得られた客観的な科学的知見は、国民への正しい健康リスク情報の提供や禁煙支援、新たな受動喫煙防止対策の推進に大きく貢献するものである。

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
鈴木　俊也	東京都健康安全研究センター
小杉　有希	東京都健康安全研究センター
丸山　祐可	東京都健康安全研究センター

A. 研究背景と目的

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。近年、我が国では喫煙者全体としては減少傾向にあるものの、20 歳代から 40 歳代の若年層から中年層を中心に加熱式たばこの使用率が急増しており、男性喫煙者の 41.4%、女性喫煙者の 44.2%が加熱式たばこを使用している実態が報告されている。加熱式たばこは燃焼を伴わず、加熱温度が紙巻たばこの燃焼温度（700～900℃）と比較して低いことから、たばこ産業側は有害化学物質の発生が低減されていると主張しているが、単純に有害性が低いとは判断できず、第三者機関による継続的かつ客観的な評価が不可欠である。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なってきた。過去の研究成果から、紙巻・加熱式たばこ喫煙者の間でニコチン曝露量に有意差はなく、発がん性物質曝露量は加熱式たばこ喫煙者が紙巻たばこ喫煙者の 50%の低下にとどまることが示されている。また、受動喫煙者におけるニコチン代謝物やたばこ特異的な発がん性物質の曝露量にも有意差は認められていない。

本研究では、これまでの研究成果（国際標準化された分析法、動物曝露用の喫煙装置等）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、以下の 2 つの柱で研究を実施する。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、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）である。最終的に、本研究によって得られた科学的知見と評価手法を基に、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や禁煙支援の基礎情報として活用することを目的とする。

<u>各年度の目標</u>

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. 市販加熱式たばこおよび紙巻たばこにおけるニコチン移行率の比較定量評価

加熱式たばこは製品ごとに加熱機構（ブレード加熱、誘導加熱、周辺加熱など）や加熱温度（300℃～350℃）が大きく異なる。本研究では、IQOS、glo、Ploom の 3 ブランド計 83 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象とし、たばこスティック中のニコチン量と主流煙中ニコチン量との関係から「ニコチン移行率」を算出した。Health Canada Intense（HCI）法に準拠した自動喫煙装置を用いた分析の結果、加熱式たばこのニコチン移行率の中央値は 28.6%であり、紙巻たばこの 14.6%と比較して有意に高いことが明らかとなった。さらに、IQOS ILUMAi を用いた検討において、1 スティックあたりの吸引回数（puff number）を従来の 12 puff から 14 puff に変更した場合、ニコチン移行率の中央値が 14.8%から 24.6%に上昇することが確認された。この結果は、加熱式たばこが紙巻たばこよりも効率的にニコチンを主流煙に移行させる特性を有しており、吸煙行動の違いがニコチン曝露量に大きく影響することを示唆している。

2. 加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生する多環芳香族炭化水素類（PAHs）の分析と比較

多環芳香族炭化水素類（PAHs）は燃焼由来の代表的な発がん性物質である。たばこ産業側は有害成分の大幅な低減を主張しているが、独立研究機関からは特定の物質が高値を示すとの指摘がある。本研究では、現行販売中の加熱式たばこ 80 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄の主流煙を捕集し、29 成分の PAHs を一斉分析した。分析の結果、加熱式たばこの総 PAHs 量は紙巻たばこと比較して有意に低い値を示した（$p<0.001$）。しかしながら、低減率には銘柄間でばらつきがあり、90%以上の低減が確認された銘柄がある一方で、80%程度にとどまる銘柄も存在した。また、過去製品との時系列比較において、Ploom では加熱方式の根本的な変更により総 PAHs 量が過去製品と比較して最大約 7 倍に上昇していることが判明した。この結果は、製品の世代交代や販売後の仕様変更に伴い有害化学物質量が必ずしも一方向に低減するわけではないことを示しており、消費者がブランド名のみでリスクを過小評価する危険性と、継続的なモニタリングの必要性を強く示唆している。

3. 加熱式たばこ使用時の室内空気質の分析

加熱式たばこは紙巻たばこに比べてにおいが弱いため、屋内空間での利用が拡大しているが、使用時に発生するエアロゾルや化学物質が室内空気中に拡散し、受動喫煙を引き起こす可能性が懸念されている。本研究では、加熱式たばこの使用が室内空気質に与える影響を評価するため、揮発性有機化合物（VOCs）の捕集および分析手法の構築を行った。低沸点から高沸点までの広範な VOCs を網羅的に捕集するため、Carboxene 1000（C2–C6）、Carbopack B（C5–C12）、Tenax GR（C5–C20）を組み合わせた 3 層構造の多層捕集管を使用し、TD-GC/MS により 44 成分（1,3-ブタジエン、トルエン、キシレン類、ピリジン等）の定量分析法を確立した。この手法を用いることで、加熱式たばこ専用喫煙室等の受動喫煙環境において特異的に発生する化学物質の動態を詳細に解析することが可能となる。

4. 加熱式たばこ主流煙に含まれる香料アレルゲンの分析

加熱式たばこには、たばこ特有の不快臭を抑制し吸いやすさを向上させるため、紙巻たばこよりも多種多様な香料等の添加物が含有されている。これらの香料には感作性を有する「香料アレルゲン」が含まれており、健康被害を引き起こす懸念があるものの、国内での法的規制は未整備である。本研究では、主要 3 社の加熱式たばこ 17 銘柄を対象とし、欧州化粧品香料協会（IFRA）等のリストに掲載された 48 化合物を標的として、主流煙中の香料アレルゲンを GC/MS（SIM モード）を用いて定性・定量分析した。その結果、全銘柄から 3〜14 種類の香料アレルゲンが検出され、特にフレーバーカプセル搭載銘柄は非搭載銘柄と比較して化合物数・含有量ともに顕著に多いことが明らかとなった。最多は Ploom X ADVANCED のフレーバー系銘柄（14 化合物）であった。製品間で成分組成パターンが大きく異なることから、カテゴリーごとの特性の体系化と、成分曝露量に基づくリスク評価の推進が急務である。

5. 電子たばこ製品の主流煙に含まれるベンゾキノン類及びハイドロキノン類の分析

たばこ煙中の PAH の酸化誘導体である PAH キノン類は、生体内でレドックスサイクルを介して活性酸素種（ROS）を過剰産生し、酸化ストレスを誘発する。本研究では、電子たばこ 3 種の主流煙に含まれるベンゾキノン（BQ）類およびハイドロキノン（HQ）類を同定・定量した。試料を非還

元条件下および還元条件下（亜鉛と DTT を使用）でトリメチルシリル（TMS）誘導体化し、GC-MS/MS で測定・比較した。その結果、単環の母核をもつ 7 種類の HQ 類（1,4-HQ、MHQ、2,5-DMHQ 等）が検出され、電子たばこ主流煙中ではこれらの化合物がキノン体としてではなく、主にハイドロキノン体として存在していることが判明した。さらに、電子たばこの連続使用回数が増加するに伴い、HQ（BQ）類の生成量が著しく増加することが確認された。これは、リキッド成分（PG、VG）やコットンの熱分解に加え、連続使用によるコイルへの残留物・焦げの蓄積や、コイル金属（ニクロム等）の劣化に伴う触媒活性の上昇が要因であると推察された。

6. 未知成分の分析

加熱式たばこは、添加された香料や基材が加熱されることで、紙巻たばこには含まれない未知物質が発生することが示唆されている。市販の加熱式たばこ 3 製品 6 銘柄の主流煙およびたばこ葉を対象に、GC-MS の Scan 分析による網羅的解析を行った。その結果、主流煙から検出された物質は、たばこ葉由来成分、着香目的添加物、材料品添加物、熱分解生成物に大別された。熱分解生成物として、Nicotine が加熱分解して生成する Myosmine や Cotinine、多糖類成分（セルロース等）の熱分解に由来する Furfural や 3-Furaldehyde などの furan 骨格を有する物質が検出された。さらに、特定銘柄の主流煙からは、N-Propylbenzamide や N,N-Diethylbenzamide といったベンズアミド骨格を有する検出報告がない未知化合物が推定された。これらの結果は、加熱過程における熱分解反応や製品ごとの加熱条件の違いが、新たな化学物質の生成に深く関与していることを示している。

7. 石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いるタバコから発生する VOCs、カルボニル化合物、AOX の同時分析

タバコ主流煙中の多様な有害物質に加え、環境残留性と健康影響が懸念される吸着性有機フッ素化合物（AOF）などのハロゲン化合物を包括的に評価する手法が求められている。本研究では、石英繊維フィルターと粒状活性炭（QF-ACB）複合カートリッジを用いてタバコ主流煙を捕集し、二硫化炭素とメタノールによる二相溶出法を用いて VOCs（GC/MS）およびカルボニル化合物（HPLC）を分析するとともに、残存する吸着剤を燃焼イオンクロマトグラフィー（CIC）で分析することで、高沸点有機ハロゲン化合物（AOX-high）を定量する新規分析法を開発した。標準燃焼タバコ（1R6F）および加熱式たばこ（IQOS）の分析において、既知の VOCs やカルボニル化合物に加えて、AOF、AOCl、AOBr に由来するフッ化物、塩化物、臭化物イオンが検出された。本手法は、毒性が比較的低い低沸点フロン類を除外し、毒性学的懸念の高い高沸点有機ハロゲン化合物を特異的に評価することが可能であり、タバコ煙曝露の包括的なリスク評価に有用である。

8. 加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定

たばこ葉には様々な重金属が含まれており、加熱式たばこにおいても喫煙による人体への金属曝露が懸念される。本研究では、JT の加熱式たばこ 10 銘柄、BAT の 5 銘柄中のたばこ葉に含まれる 11 種類の金属成分（Mg, Al, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Pb）を、マイクロウェーブ分解後に ICP-MS を用いて測定した。マイクロウェーブ分解装置および試薬条件の変更が測定値に影響を与えないことを標準たばこ（3R4F）で確認した上で測

定を行った結果、全 15 銘柄から 11 成分すべてが検出され、As や Pb などの微量元素の存在も確認された。製造会社内での銘柄間の差は認められなかったが、製造会社間では Al および Ni 濃度において BAT 製品が有意に高く、Mn および Cd 濃度において JT 製品が有意に高いという結果が得られた。この差異は、各社が使用しているたばこ葉の輸入産地の違いを反映していると推察される。

9. 加熱式たばこ曝露が生体に及ぼす影響についての動物実験研究

加熱式たばこが生体に与える影響を評価するため、マウスを用いた in vivo 曝露実験を実施した。第一の課題として、早期のアテローム性動脈硬化や血中コレステロール蓄積を特徴とする脂質異常症モデルマウス（B6.SHL）に対し、1 日 10 本の主流煙を 4 週間にわたり曝露した。その結果、体重、血圧、血中脂質指標（総コレステロール等）において曝露群と対照群間に有意差は認められなかったが、肺胞洗浄液中に見られるマクロファージは大きな影響を受けており、生体への影響が推測された。第二の課題として、受動喫煙環境を創出する新たな曝露装置を開発し、マウスを用いた受動喫煙実験を行った。非常に低濃度の受動喫煙曝露であっても、マウスの尿中からニコチン代謝物が検出され、肺を介した成分の取り込みが証明された。また、4 時間の受動喫煙曝露により、肺組織における酸化ストレス防御や異物代謝に関連する遺伝子発現（Cyp1a1、Aldh3、Gclc 等）に変化が生じることが明らかとなった。

10. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価

加熱式たばこの曝露による遺伝毒性を評価するため、雄性 C57BL/6J マウスに対して主流煙エアロゾルを 4 週間（累計で IQOS 400 本または glo 400 本相当）曝露し、肺組織の DNA を用いて超低頻度変異解析手法（error-corrected NGS: ecNGS/NanoSeq）により変異シグネチャー解析を行った。解析の結果、IQOS 曝露群、glo 曝露群、および対照群において主として C>T 変異が検出された。特に、IQOS 曝露群の一部サンプルにおいては変異頻度の増加が認められ、C>T 変異の誘導が顕著であった。燃焼たばこ曝露では多環芳香族炭化水素による C>A 変異が多いとされるが、本研究における加熱式たばこ曝露では異なる変異パターンが示されており、加熱式たばこの曝露によって肺組織の変異スペクトルに特異的な変化が生じる可能性が強く示唆された。

C. 結論

本年度の研究により、化学分析および動物実験の両面から、多様化する加熱式たばこ・電子たばこ製品の健康影響に関する極めて重要な知見が集積された。

化学成分の分析からは、加熱式たばこは紙巻たばこに比べてニコチンの移行効率が高く、依存性の形成と維持に強く寄与する可能性が示された。また、PAHs のような既知の発がん性物質については全体的な低減傾向が見られるものの、製品の加熱方式の変更に伴い特定の有害物質が大幅に増加するケースが確認され、「加熱式たばこは一律に有害性が低い」という認識は誤りであることが立証された。さらに、加熱式たばこには紙巻たばこ以上に多種の香料アレルゲンが含まれていること、加熱過程における熱分解によりニコチン誘導体やフラン類等の未知物質が生成されていること、そして環境残留性が懸念される有機ハロゲン化合物（AOX）が主流煙中に存在することなど、新たなたばこ製品特有の複合的な化学的リス

クが浮き彫りとなった。電子たばこにおいても、コイルの熱劣化によってベンゾキノン類やハイドロキノン類の発生が加速することが示され、デバイスの運用状態が有害性に関与することが明らかとなった。

生体影響の評価においては、中長期的な主流煙曝露が肺のマクロファージや遺伝子発現に影響を及ぼし、超低頻度変異解析によって肺組織のDNA に特異的な変異シグネチャー（C>T 変異の増加等）を誘導する可能性が示された。また、開発された受動喫煙曝露システムを用いた実験により、低濃度環境であっても確実なニコチン代謝物の生体内への取り込みと酸化ストレス関連遺伝子の発現変動が確認され、加熱式たばこによる受動喫煙リスクの存在が科学的に裏付けられた。結論として、加熱式たばこなど新たなたばこ製品は、一部の有害化学物質が低減されている側面はあるものの、未知成分の生成や香料アレルゲンの添加、ニコチンの高効率な移行、そして遺伝毒性の可能性を含め、紙巻たばことは異なる新たな健康リスクを内包している。本研究で確立された国際標準化を目指す各種成分の同時分析法や、動物実験を用いた生体影響・受動喫煙評価手法は、たばこ産業側のデータに依存しない客観的な評価基盤として極めて有用である。これらの科学的知見は、国民に対する正しい健康リスク情報の提供や禁煙支援の推進、さらには受動喫煙防止対策等の新たな厚生労働行政の政策立案に対して直接的に貢献するものである。

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 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

市販加熱式たばこおよび紙巻たばこにおけるニコチン移行率の比較定量評価

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：加熱式たばこ（heated tobacco products: HTPs）は近年、日本を含む各国で急速に普及しており、たばこ規制および公衆衛生上、ニコチン曝露の定量的評価が重要な課題となっている。これまで加熱式たばこのニコチン移行率を独立研究として算出した知見は Bekki らによる IQOS 2 銘柄の報告（移行率 23.4-23.5%、3R4F 紙巻たばこは 11.3%）に限られており、市販製品全体での特性は不明であった。

方法：本研究では、市販されている加熱式たばこ 3 製品（IQOS ILUMA/ILUMAi、glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED）の 83 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象に、Health Canada Intense 法に準拠した条件下で主流煙中ニコチンおよびたばこ葉中ニコチンをガスクロマトグラフィーにより定量し、ニコチン移行率を算出した。

結果及び考察：加熱式たばこのニコチン移行率は中央値 28.6%（範囲 12.4-46.8%）であり、紙巻たばこ（中央値 18.9%、範囲 10.9-26.5%）より高い値を示した。製品別中央値は IQOS ILUMA 16.5%、glo HYPER pro 35.6%、Ploom X ADVANCED 33.8%であり、加熱機構、加熱温度、および機械喫煙条件設定における製品仕様の違いが製品間差異に寄与していた。IQOS ILUMA（12 puff 上限）と ILUMAi（14 puff 上限）の同一銘柄比較では、puff 数増加により移行率が 14.8%から 24.6%へ上昇し、相対的増加は約 66%に達した。これは機械喫煙条件における puff 数設定が評価値を強く規定することを示している。

puff 数上限が設定されていない製品（glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED）では、本研究の 12 puff 条件は使用可能範囲の一部に過ぎず、実使用時のニコチン曝露を過小評価する可能性がある。製品仕様の多様化に対応した曝露評価手法の確立が今後の課題である。

A. 研究目的

加熱式たばこ（heated tobacco products: HTPs）は、たばこ葉を燃焼させずに加熱してエアロゾルを発生させる製品であり、近年、日本を含む各国で急速に普及している(1)。代表的な製品として Philip Morris International 社の IQOS、British American Tobacco 社の glo、Japan Tobacco 社の Ploom があり、加熱機構や加熱温度は製品ごとに大きく異なる。IQOS は最大 350℃(2)、glo HYPER pro は 300°C、Ploom X ADVANCED は 320°C で動作し、いずれも紙巻たばこの燃焼温度（700～900°C）と比較して低温で加熱される(3)。HTP は燃焼を伴わないことから、有害化学物質（harmful and potentially harmful constituents: HPHCs）の発生量が大幅に低減することが報告されている(4,5)。

一方、HTP 使用時においてもニコチンは効率的にエアロゾルへ移行し、使用者に曝露される(6)。そのため、HTP の依存性および健康影響を評価す

るうえでは、たばこスティック中ニコチンが主流煙へどの程度移行するか、すなわち「ニコチン移行率（nicotine transfer efficiency）」を定量的に明らかにすることが重要である。

紙巻たばこにおけるニコチン移行率は喫煙条件に大きく依存することが知られている(7)。一方、HTP におけるニコチン移行率を独立研究として報告した知見は Bekki らによる 1 報のみが知られており、IQOS regular（23.4%）および menthol（23.5%）スティックの移行率が、3R4F 標準紙巻たばこ（11.3%）より 2 倍以上高いことが示されている(8)。しかし、評価対象は 2 銘柄に限定されており、市販されている多様な HTP 製品全体での移行率の特性は依然として不明である。

さらに、HTP における機械喫煙条件の標準化は十分に確立されていない。従来の多くの研究は ISO 法または Health Canada Intense（HCI）法（puff volume 55 mL、puff duration 2 秒、puff interval 30 秒）に基づくが(9)、これらは紙巻たばこ用に開発された規格である。HTP では製品ごとに動作仕様が大きく異なり、IQOS ILUMA では 1 スティックあたり最大 12 puff、IQOS ILUMAi では最大 14 puff に制限される一方、glo HYPER pro および Ploom X ADVANCED では puff 回数の上限が設定されておらず、使用者が自由に吸引可能である。このため、HTP のニコチン放出特性は機械喫煙条件、特に puff number の設定に大きく依存する可能性があり、規定条件のみによる評価では実使用時のニコチン曝露を過小評価する可能性がある。

また、HTP では再構成たばこ葉に湿潤剤としてグリセロール（glo では乾燥重量比 14.5%(3)）等を含浸させた基材が用いられており(2)、紙巻たばことは異なるニコチン移行機構を有する。加えて、加熱方式（中心加熱、誘導加熱、周辺加熱）や加熱温度プロファイルが製品ごとに異なるため、製品間でニコチン移行率に差異が存在することも想定される。

したがって、複数の HTP 製品を対象としてたばこスティック中ニコチン量に対する主流煙中ニコチン量の比を定量的に評価し、puff number の違いがニコチン移行率に与える影響を検討することは、HTP の曝露特性、依存性評価、および製品特性の理解において重要である。本報告では、市販されている複数の加熱式たばこを対象として、たばこスティック中のニコチン量と主流煙中ニコチン量との関係からニコチン移行率を算出し、puff number の違いによる変動について検討した。

B. 研究方法

1. 分析対象加熱式たばこ、紙巻たばこ

分析対象の加熱式たばこは、IQOS ILUMA、glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED で使用可能な計 83 銘柄（IQOS 用 29 銘柄、glo 用 30 銘柄、Ploom 用 24 銘柄）とした。紙巻たばこは、日本たばこ協会が公表している売上上位銘柄のうち、国産たばこ産業販売上位 10 銘柄および海外たばこ産業販売上位 10 銘柄の計 20 銘柄を対象とした。試料は、主流煙捕集前 48 時間以上、温度 22±2°C、相対湿度 60±3%の条件で恒温恒湿化した（ISO 3402）(9)。各加熱式たばこ銘柄に対応する加熱装置は、ブランドごとに 5 台ずつ購入した。主流煙の捕集は 1 台あたり 1 サンプルとし、計 5 台分の結果の平均値を当該銘柄の値とした。

2. たばこ主流煙中化学物質の分析

(1) たばこ主流煙の捕集

加熱式たばこの主流煙捕集は自動喫煙装置 LM4E（Borgwaldt KC GmbH 製）、紙巻たばこの主流煙捕集は LX20（Borgwaldt KC GmbH 製）を用いて行った。喫煙条件は Health Canada Intense（HCI）法(10)に準拠し、1 パフあたり吸引容量 55 mL、吸引時間 2 秒、吸引間隔 30 秒、フィルター通気孔は全封鎖とした。1 スティックあたりの吸引回数は、加熱式たばこでは IQOS、glo、Ploom いずれも 12 puffs とした。紙巻たばこでは butt length が規定長に達するまで吸引した（HCI 法に従う）(10)。主流煙中の総粒子状物質（total particulate matter; TPM）は、Cambridge filter pad（CFP, φ44 mm;

Borgwaldt KC GmbH 製）で捕集した。1 枚の CFP あたり、加熱式たばこではスティック 3 本分の主流煙を捕集し 1 試料とした。各銘柄について 5 試料を調製し、それぞれ分析に供した。

(2) 主流煙中ニコチン分析

主流煙を捕集した CFP は、2-プロパノール 20 mL を添加し、室温で 20 分間振とう抽出した。抽出液中のニコチン濃度は、ISO 10315(11)に準拠し、ガスクロマトグラフ-水素炎イオン化検出器（GC/FID）により測定した。

(3) たばこ葉中ニコチン分析

加熱式たばこのスティック中ニコチン量は WHO TobLabNet SOP 15(12)、紙巻たばこのフィラー中ニコチン量は WHO TobLabNet SOP 04(13)に従い、所定の前処理を行ったうえで GC/FID で分析した。

(4) たばこ葉重量の測定

加熱式たばこのスティック中たばこ葉重量および紙巻たばこのフィラー重量は、電子分析天秤 GH-252（エー・アンド・デイ社製）を用いて秤量した。

(5) ニコチン移行率の算出

ニコチン移行率（%）は、主流煙中ニコチン量（mg/stick または mg/cigarette）を 1 スティック（または 1 本）あたりのたばこ葉中ニコチン量（mg）で除し、100 を乗じて算出した。

$$\text{ニコチン移行率 (\%)} = \frac{\text{主流煙中ニコチン量 (mg/stick)}}{\text{たばこ葉中ニコチン量 (mg/stick)}} \times 100$$

C. 結果及び考察

1. たばこ葉重量とニコチン移行率

加熱式たばこのスティック 1 本あたりのたばこ葉重量は、中央値 258 mg であった。一方、紙巻たばこ 1 本あたりのたばこ葉重量は中央値 576 mg であり、加熱式たばこのたばこ葉重量は紙巻たばこの約 45%にとどまった。

ニコチン移行率について、紙巻たばこは中央値 18.9%（最小値 10.9%、最大値 26.5%）であった（Fig. 1）。これに対し、加熱式たばこ 83 銘柄全体のニコチン移行率は中央値 28.6%であり、紙巻たばこより高い値を示した。製品別の中央値は IQOS ILUMA が 16.5%、glo HYPER pro が 35.6%、Ploom X ADVANCED が 33.8%であった。加熱式たばこ全体の最小値は Ploom X ADVANCED の 12.4%、最大値は glo HYPER pro の 46.8%であり、製品間および銘柄間で広い分布が認められた（Fig. 1）。

これらの結果から、加熱式たばこは紙巻たばこに比べてたばこ葉重量が約半分であるにもかかわらず、たばこ葉中ニコチンの主流煙への移行率は 1.5 倍以上に達することが明らかとなった。この高い移行率は、加熱式たばこが燃焼を伴わない加熱・蒸留型のエアロゾル生成機構を有し、ニコチンの熱分解損失が少ないことに起因すると考えられる。Bekki らは独立研究として IQOS regular（23.4%）および menthol（23.5%）スティックのニコチン移行率が、3R4F 標準紙巻たばこ（11.3%）より 2 倍以上高いことを報告しており(8)、本研究で得られた紙巻たばこと HTP の傾向は当該知見と一致する。Bekki らの研究は、ニコチン移行率を直接算出した数少ない独立研究として極めて重要な参照データであるが、評価対象は IQOS の 2 銘柄に限定されていた。本研究は Bekki らの 2 銘柄評価を 83 銘柄の包括的評価へと大幅に拡張するものであり、加熱式たばこにおけるニコチン移行率の特性をより広範に明らかにした。

製品間の差異については、glo HYPER pro（中央値 35.6%）および Ploom X ADVANCED（中央値 33.8%）の移行率が IQOS ILUMA（中央値 16.5%）より顕著に高かった。この差異の主要因として、機械喫煙条件設定における製品仕様の違いが挙げられる。本研究では全製品で 12 puffs の統一条件を採用したが、IQOS ILUMA はデバイス側の制御により 1 スティックあたり最大 12 puffs で自動

停止する仕様であり、12 puff 条件は IQOS ILUMA の全使用時間を反映する。一方、glo HYPER pro および Ploom X ADVANCED は puff 回数に上限が設定されておらず、加熱温度がそれぞれ 300° C および 320° C に維持される間、ユーザーは継続的に吸引可能である。これらの製品では 12 puff 条件は使用可能範囲の一部に過ぎず、後続の puff で放出されるニコチンを評価対象に含めていないことになる。

加えて、加熱機構の違い（IQOS ILUMA の誘導加熱方式、glo の周辺加熱方式、Ploom の中心加熱方式）、加熱温度プロファイル、ならびにスティックのたばこ葉組成や構造の差異も製品間差異に寄与していると考えられる。各製品のニコチン主流煙中量に関する産業由来研究として、Schaller らは IQOS（THS2.2）のニコチン主流煙中量を 1.32 mg/stick(2)、Forster らは glo（THP1.0）のニコチン主流煙中量を 0.462 mg/stick(5)と報告している。これらはたばこ産業（PMI および BAT）による研究であるが、公衆衛生機関の研究として Mallock らは BfR における検証として IQOS（THS2.2）のニコチン主流煙中量を 1.1 mg/stick と報告しており(4)、Schaller らの値と同範囲にあることを確認している。両研究は産業データと独立データの整合性を示すものとして相互補完的に位置づけられる。これらの先行研究はいずれも単一または少数銘柄のみの評価であり、本研究のように 83 銘柄を対象とした包括的評価により、製品間および銘柄間の幅広い分布を初めて明らかにした意義は大きい。なお、本研究の加熱式たばこ 83 銘柄は各製品の市販銘柄数を反映した構成となっており、全体中央値（28.6%）はこの銘柄数構成に依存することに留意する必要がある。

2. IQOS ILUMA と IQOS ILUMAi の移行率の比較

QOS ILUMAi（2024 年発売）は、従来の IQOS シリーズ（IQOS オリジナルから IQOS ILUMA まで）が一貫して採用してきた 1 スティックあたり 12 puff の吸引上限を、14 puff に変更した最初の製品である。なお、IQOS ILUMA と IQOS ILUMAi はいずれも TEREA スティックを使用し、スティック仕様は共通である。そこで本研究では、IQOS ILUMA および IQOS ILUMAi の同一銘柄 12 種類を対象に、12 puff および 14 puff の両条件で主流煙を捕集し、puff 数の違いがニコチン移行率に与える影響を直接比較した（Fig. 2）。

その結果、ニコチン移行率の中央値は 12 puff 条件で 14.8%、14 puff 条件で 24.6%であり、puff 数が 2 回増加することでニコチン移行率は 9.8 ポイント上昇した。puff 数の増加率が約 17%（12→14）にとどまるのに対し、移行率の相対的増加は約 66%に達することから、puff 数の追加分においてニコチンが非線形的に多く抽出されることが示唆された。

この結果は、加熱式たばこにおいては、紙巻たばこと異なり、加熱温度が一定範囲で維持されるため、後半の puff においてもニコチンの抽出が継続するという、加熱・蒸留型エアロゾル生成機構の特徴を反映していると考えられる。紙巻たばこでは、燃焼の進行とともにたばこ葉が消費されるため、後半の puff でのニコチン抽出効率は相対的に低下する傾向にあるが、加熱式たばこではスティック内に残存するたばこ葉から継続的にニコチンが揮発するため、puff 数の増加が直接的にニコチン移行量の増加につながると推察される。

スティック仕様が共通であるにもかかわらず、デバイス側の puff 数上限の変更のみで移行率がこれほど大きく変化する事実は、加熱式たばこにおける機械喫煙条件の設定が、得られるニコチン移行率の値を強く規定することを示している。さらに重要な点として、glo HYPER pro および Ploom X ADVANCED では puff 回数の上限が設定されておらず、ユーザーは加熱継続中に任意の回数の吸引が可能である。これらの製品においても、IQOS シリーズで観察されたような puff 数増加に伴うニコチン抽出量の非線形的増加が生じている可能性が高く、実使用時の累積ニコチン曝露量は、本

研究の 12 puff 条件で測定された値を上回ることが想定される。

本結果は、標準化された喫煙条件（従来の 12 puff）に基づく評価のみでは、実使用時のニコチン曝露量を過小評価する可能性があることを示しており、加熱式たばこのニコチン移行率評価においては、各製品の最新仕様（特に puff 数上限の有無）を反映した適切な喫煙条件の設定、ならびに製品仕様の変更時には評価条件を再設定することが重要であることを示唆している。特に puff 数上限が設定されていない製品群においては、実使用時の puff 数を反映した曝露評価手法の確立が今後の課題である。また、日本人の加熱式たばこ喫煙者の吸煙行動についてもモニタリングを行い、健康影響評価についても進める必要がある。

D. 結論

本研究では、市販されている加熱式たばこ 83 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象に、ニコチン移行率を定量的に評価した。加熱式たばこのニコチン移行率は中央値 28.6%であり、紙巻たばこ（中央値 18.9%）より高い値を示した。製品別では IQOS ILUMA 16.5%、glo HYPER pro 35.6%、Ploom X ADVANCED 33.8%であり、製品間で顕著な差異が認められた。IQOS ILUMA と ILUMAi の比較では、puff 数を 12 から 14 に増加させることで移行率が 14.8%から 24.6%へと上昇し、機械喫煙条件が評価値を強く規定することが明らかとなった。puff 数上限が設定されていない製品では、実使用時のニコチン曝露が過小評価される可能性があり、製品仕様を反映した評価手法の確立が今後の課題である。

E 参考文献

（1） Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. Tobacco Control. 2019;28(5):582-594. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419

（2） Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D, Cudazzo G, Smart D, Tricker AR, Gautier L, Yerly M, Reis Pires R, Le Bouhellec S, Ghosh D, Hofer I, Garcia E, Vanscheeuwijck P, Maeder S. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2016;81(Suppl 2):S27-S47. doi:10.1016/j.yrtph.2016.10.001

（3） Eaton D, Jakaj B, Forster M, Nicol J, Mavropoulou E, Scott K, Liu C, McAdam K, Murphy J, Proctor CJ. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2018;93:4-13. doi:10.1016/j.yrtph.2017.09.009

（4） Mallock N, Böss L, Burk R, Danziger M, Welsch T, Hahn H, Trieu HL, Hahn J, Pieper E, Henkler-Stephani F, Hutzler C, Luch A. Levels of selected analytes in the emissions of "heat not burn" tobacco products that are relevant to assess human health risks. Archives of Toxicology. 2018;92(6):2145-2149. doi:10.1007/s00204-018-2215-y

（5） Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C, Mariner D, Liu C, Wright C, McAdam K, Murphy J, Proctor C. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2018;93:14-33. doi:10.1016/j.yrtph.2017.10.006

（6） Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H, Kunugita N. Simple determination of gaseous and

particulate compounds generated from heated tobacco products. Chemical Research in Toxicology. 2018;31(7):585-593. doi:10.1021/acs.chemrestox.8b00024

（７） Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2005;41(3):185-227. doi:10.1016/j.yrtph.2004.12.002

（８） Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. Journal of UOEH. 2017;39(3):201-207. doi:10.7888/juoeh.39.201

（９） ISO 3402:1999. Tobacco and tobacco products — Atmosphere for conditioning and testing. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland; 1999.

（１０） Health Canada. Official Method T-115: Determination of "Tar", Nicotine and Carbon Monoxide in Mainstream Tobacco Smoke. Ottawa, Canada: Health Canada; 1999.

（１１） ISO 10315:2013. Cigarettes — Determination of nicotine in smoke condensates — Gas-chromatographic method. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland; 2013.

（１２） World Health Organization. Standard operating procedure for determination of nicotine, glycerol and propylene glycol content in the tobacco of heated tobacco products: WHO TobLabNet Official Method SOP 15. Geneva: WHO; 2024.

（１３） World Health Organization. Standard operating procedure for determination of nicotine in cigarette tobacco filler: WHO TobLabNet Official Method SOP 04. Geneva: WHO; 2014. ISBN: 978-92-4-150390-7

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気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，高口倖暉，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

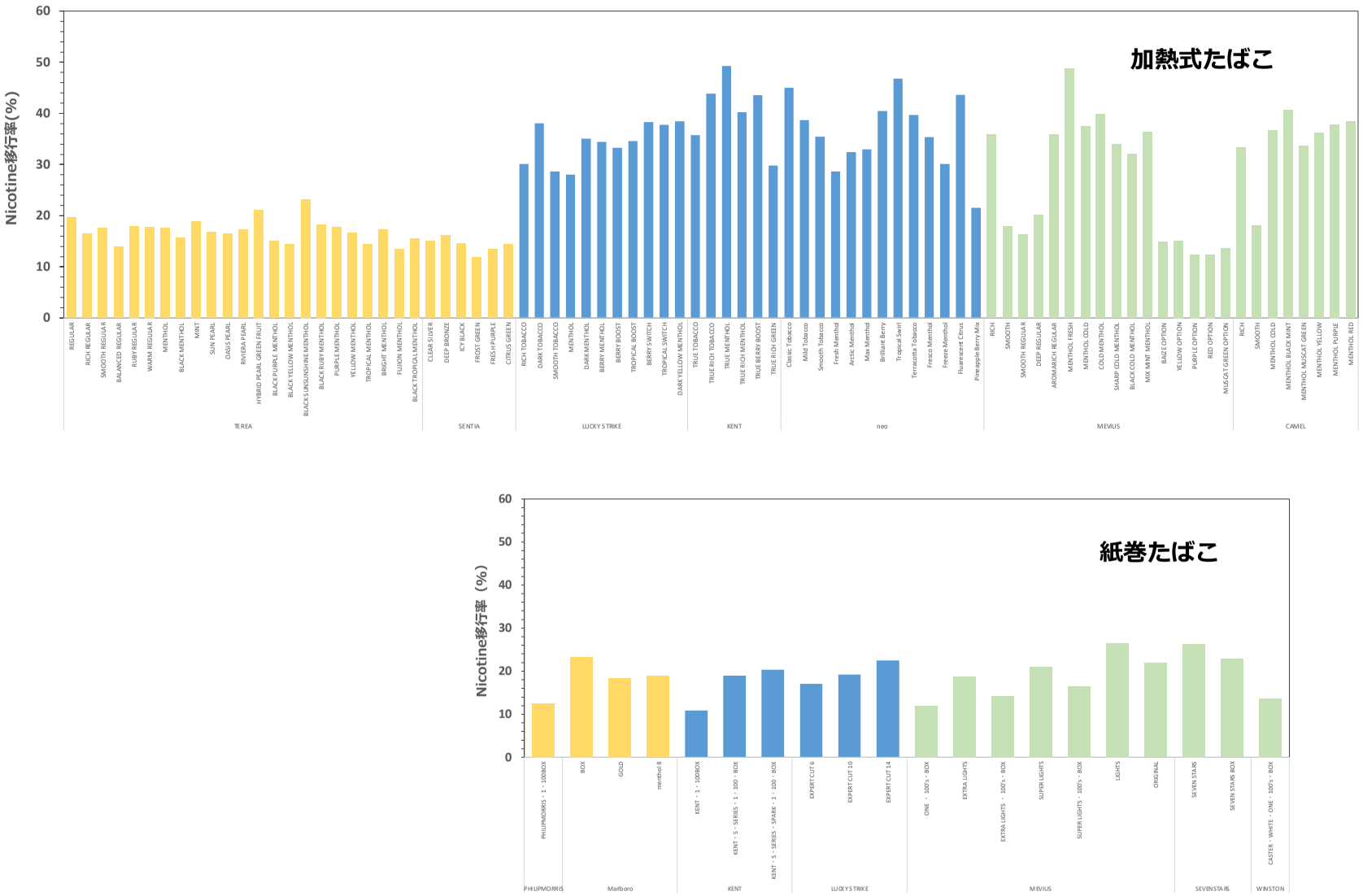


Fig. 1 加熱式たばこと紙巻たばこ主流煙ニコチン移行率

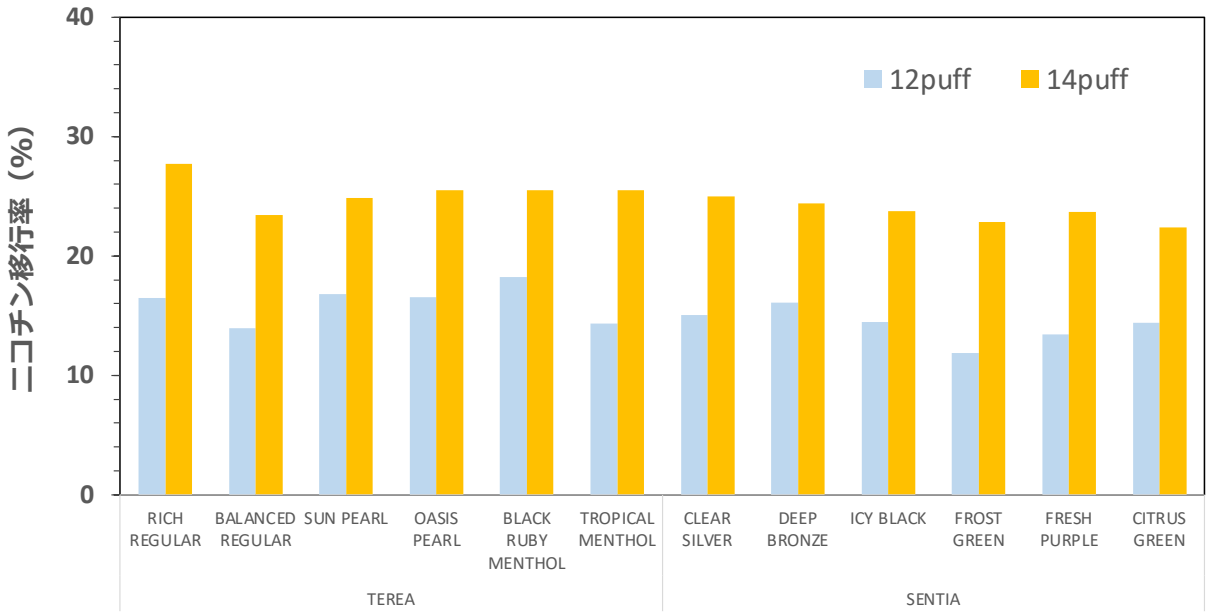


Fig. 2 IQOS ILUMA（12 puff）と IQOS ILUMAi（14 puff）の捕集による主流煙ニコチン量の比較

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

加熱式たばこ及び紙巻たばこ主流煙から発生する多環芳香族炭化水素類の分析と比較

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　　日本栄養大学
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：加熱式たばこ（heated tobacco products: HTPs）は近年、日本を含む各国で急速に普及しており、たばこ規制および公衆衛生上、ニコチン曝露の定量的評価が重要な課題となっている。これまで加熱式たばこのニコチン移行率を独立研究として算出した知見は Bekki らによる IQOS 2 銘柄の報告（移行率 23.4-23.5%、3R4F 紙巻たばこは 11.3%）に限られており、市販製品全体での特性は不明であった。

方法：本研究では、市販されている加熱式たばこ 3 製品（IQOS ILUMA/ILUMAi、glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED）の 83 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象に、Health Canada Intense 法に準拠した条件下で主流煙中ニコチンおよびたばこ葉中ニコチンをガスクロマトグラフィーにより定量し、ニコチン移行率を算出した。

結果及び考察：加熱式たばこのニコチン移行率は中央値 28.6%（範囲 12.4-46.8%）であり、紙巻たばこ（中央値 18.9%、範囲 10.9-26.5%）より高い値を示した。製品別中央値は IQOS ILUMA 16.5%、glo HYPER pro 35.6%、Ploom X ADVANCED 33.8%であり、加熱機構、加熱温度、および機械喫煙条件設定における製品仕様の違いが製品間差異に寄与していた。IQOS ILUMA（12 puff 上限）と ILUMAi（14 puff 上限）の同一銘柄比較では、puff 数増加により移行率が 14.8%から 24.6%へ上昇し、相対的増加は約 66%に達した。これは機械喫煙条件における puff 数設定が評価値を強く規定することを示している。

puff 数上限が設定されていない製品（glo HYPER pro、Ploom X ADVANCED）では、本研究の 12 puff 条件は使用可能範囲の一部に過ぎず、実使用時のニコチン曝露を過小評価する可能性がある。製品仕様の多様化に対応した曝露評価手法の確立が今後の課題である。

A. 研究目的

加熱式たばこ(Heated Tobacco Product:以下 HTP)は、2014 年の IQOS 名古屋市先行販売開始および 2016 年の全国販売開始以降、日本国内で急速に普及が進んだ。令和 6 年国民健康・栄養調査によれば、男性喫煙者の 41.4%、女性喫煙者の 44.2%が HTP を使用している。

HTP の普及拡大の背景には、たばこ産業側による有害化学物質低減効果の主張がある。フィリップ・モリス・インターナショナル(PMI)社は、IQOS(Tobacco Heating System 2.2)のエアロゾル中の有害および潜在的に有害な成分(Harmful and Potentially Harmful Constituents:HPHCs)が 3R4F 標準紙巻たばこと比較して平均 90%以上低減することを報告している[1]。また、ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)の独立的評価においても、IQOS

の主要 HPHCs が紙巻たばこと比較して大幅に低減することが概ね確認されている[2]。一方で、独立研究機関の研究グループからは、PMI が報告する「90%低減」は特定の 58 物質(PMI-58 リスト)に限定された比較であり、当該リストに含まれない 58 物質中、22 物質が IQOS のエアロゾルで標準紙巻たばこ煙より 200%以上高値、7 物質が 1,000%以上高値を示したとの指摘もなされている[3]。さらに Ghazi らによるスコーピングレビューでは、研究主体(独立研究機関と PMI)による結論の差異が分析されており、独立研究の結果は PMI の主張をすべて支持しているわけではないことが示されている[4]。

こうした状況下で、喫煙者が低リスク製品と認識する傾向が報告されており[5]、HTP のリスクを過小評価する懸念がある。したがって HTP の有害化学物質量については、第三者機関による継続的かつ客観的な評価が必要である。

一方で、メーカーによっては HTP 加熱装置の世代交代に伴い加熱方式が変更され、加熱温度の上昇が認められる事例が報告されている。加熱温度の上昇は、燃焼由来の有害化学物質、とくに不完全燃焼に由来する物質の生成量増加を招くことが危惧される。

燃焼由来有害物質の代表として、多環芳香族炭化水素(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: 以下 PAHs)が挙げられる。PAHs は有機物の不完全燃焼により生成する物質群であり、たばこ煙はヒトに対する PAHs 曝露の主要な発生源の一つである。国際がん研究機関(IARC)はベンゾ[*a*]ピレン（BaP）をグループ 1(ヒトに対する発がん性あり)に分類し、たばこ煙中の他の PAHs 群についてもグループ 2A・2B に分類している[6]。紙巻たばこの主流煙中 PAHs については Ding らや Vu らにより詳細な定量分析が報告されており、ISO 法および HCI 法(Canadian Intense 法)を用いた米国紙巻たばこ 50 銘柄の分析では、総 PAHs 量は ISO 法で数百 ng～数μg/本のレンジにあり、HCI 法ではさらに高値を示すこと、および BaP は他の PAH 類との強い正相関を示すため、PAH 全体の代表マーカーとなり得ることが報告されている[7]。我々の研究グループでも、これまで日本国内で販売される HTP の主流煙中 PAHs について分析を進めてきた[5, 8]が、近年の 80 銘柄規模の網羅的分析および過去製品との時系列比較は十分に行われていない。

そこで本研究では、燃焼由来の代表的な有害物質である PAHs の一斉分析法を用い、現行販売中の HTP 3 ブランド計 80 銘柄の主流煙中 PAHs 量を算出するとともに、紙巻たばことの比較、HTP メーカー(ブランド)別の比較、および過去に販売された HTP との比較・評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 分析対象加熱式たばこ、紙巻たばこ

日本国内で販売される加熱式たばこ 80 銘柄(IQOS ILUMA 、 glo Hyper PRO 、 Ploom X ADVANCED の 3 ブランド)を対象とした。比較対象として、過去に販売された加熱式たばこ(IQOS plus 2.4、glo、Ploom TECH 等)についても再評価を実施した。紙巻たばこは、日本たばこ協会が公表している売上上位銘柄のうち、国産たばこ産業販売上位 10 銘柄および海外たばこ産業販売上位 10 銘柄の計 20 銘柄を対象とした。試料は、主流煙捕集前 48 時間以上、温度 22±2°C、相対湿度 60±3%の条件で恒温恒湿化した（ISO 3402）(9)。各加熱式たばこ銘柄に対応する加熱装置は、ブランドごとに 5 台ずつ購入した。主流煙の捕集は 1 台あたり 1 サンプルとし、計 5 台分の結果の平均値を当該銘柄の値とした。

2. たばこ主流煙中化学物質の分析

(1) たばこ主流煙の捕集

加熱式たばこ主流煙の捕集には自動喫煙装置(LM5E、Körber Technologies 社製)を用い、温度 22±2℃、湿度 60±5%の条件下で実施した。喫煙法には、ヒトの喫煙行動により近い Health Canada Intense(HCI)法を採用した。HCI 法では、1 回の吸

煙量を 55 mL、吸煙時間を 2 秒、吸煙間隔を 30 秒とし、加熱式たばこではヒートスティックのフィルター部の通気孔をテープで完全に塞いだ状態で捕集を行った。加熱式たばこ 6 本分を 1 試料とし、各銘柄について 5 回繰り返し捕集を行った(HTP n=300、紙巻たばこ n=115)。

主流煙の粒子成分はガラス繊維フィルターに、ガス成分は Supelpak™-2 を充填したカートリッジに同時捕集する方式とした。各銘柄について 5 試料を調製し、それぞれ分析に供した。

(2) 主流煙 PAHs の前処理

捕集後のフィルターおよび Supelpak™-2 を試験管に入れ、内部標準として重水素化 PAH 混合溶液(PAH-d)を添加した後、ヘキサンを加えて振とう抽出を行った。抽出液は窒素気流下で溶媒を留去し、Sep-Pak Silica カートリッジに添加した。ヘキサンおよびジクロロメタン/ヘキサン混合液(1/9)で順次溶出し、窒素気流下で再度溶媒を留去した後、トルエンに溶解して試料溶液とした。

(3) PAHs 分析

得られた試料溶液をガスクロマトグラフ/タンデム型質量分析計(GC/MS/MS、島津製作所製)で分析した。測定対象は PAH 29 成分(2 環:ナフタレン、メチルナフタレン類;3 環:アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン等;4 環:フルオランテン、ピレン、ベンゾ[*a*]アントラセン、クリセン等;5 環:ベンゾ[*b*]フルオランテン、ベンゾ[*k*]フルオランテン、ベンゾ[*j*]フルオランテン、ベンゾ[a]ピレン、ジベンゾ[*a,h*]アントラセン等;6 環:インデノ[*1,2,3-cd*]ピレン、ベンゾ[*ghi*]ペリレン等)とした。

(4) 加熱装置の温度モニタリング

各 HTP デバイスおよび紙巻たばこ喫煙時の加熱・燃焼温度を熱電対によりリアルタイムでモニタリングし、最高到達温度を記録した。

C. 結果及び考察

1. たばこ葉重量および燃焼・加熱温度の比較

たばこ 1 本あたりのたばこ葉重量は、紙巻たばこが 300~700 mg であったのに対し、加熱式たばこは 250~310 mg であり、約 300 mg 以上の差が確認された。燃焼・加熱温度については、紙巻たばこが約 810℃に達したのに対し、HTP は 250~366℃の範囲にとどまり、約 500℃近い差が確認された。各デバイスの最高到達温度を Table 1 に示す。

2. 加熱式たばこと紙巻たばこの PAHs 量の比較

HTP 300 測定と紙巻たばこ 115 測定における主流煙中 PAHs 量を比較した結果、総 PAHs 量は、紙巻たばこで 2,000~7,800 ng/本であったのに対し、HTP では 17~280 ng/本であり、紙巻たばこが有意に高値を示した(p<0.001)。また、ナフタレン、ベンゾ[*a*]アントラセン、ベンゾ[*k*]フルオランテン、ベンゾ[*j*]フルオランテン、ベンゾ[*a*]ピレン、ジベンゾ[*a,h*]アントラセン、ベンゾ[*ghi*]ペリレンといった各成分についても、いずれも紙巻たばこが有意に高値を示した（いずれも p<0.001）（Table 2）。

3. 加熱式たばこ製品間(ブランド間)の比較

HTP 各ブランド(IQOS ILUMA、glo Hyper PRO、Ploom X ADVANCED)の主流煙中 PAHs 量を比較した結果、総 PAHs 量は glo Hyper PRO において最も高値を示し、IQOS ILUMA と Ploom X ADVANCED よりも有意に高かった(p<0.001)。ベンゾ[*a*]ピレンについても同様に、glo Hyper PRO が IQOS ILUMA および Ploom X ADVANCED よりも有意に高値を示した(p<0.001)。

デバイス別の加熱温度を比較すると、IQOS ILUMA(366℃)、glo Hyper PRO(268℃)、Ploom X ADVANCED(254℃)の順に高く、加熱温度が最も高い IQOS ILUMA で PAHs 量が最大となることを当初は推定していた。しかしながら、本研究の結果からは、必ずしも加熱温度の上昇と PAHs 生成量とが直接的に相関しないことが示唆された。こ

れは、たばこ葉のブレンド、加熱方式(誘導加熱・ブレード加熱・外周加熱)、香料添加物の組成等、加熱温度以外の複合的要因が PAHs 生成に寄与している可能性を示している。

4. 過去製品と現行製品の PAHs 量比較

各メーカーの初期モデルと現行モデルにおける総 PAHs 量を比較したところ、IQOS(plus 2.4 → ILUMA)および glo(初代→Hyper PRO)については PAHs 量の低減が認められた。一方で、Ploom 製品については、Ploom TECH から Ploom X ADVANCED への世代交代に伴い、総 PAHs 量が最大で約 7 倍上昇したことが確認された。

この上昇の主要因として、Ploom の加熱方式が低温加熱型の Ploom TECH(約 30℃)から、高温加熱型の Ploom X 系列(約 250℃)へと大幅に変更されたことが挙げられる。すなわち、HTP は販売開始後も製品開発に伴い加熱方式や加熱温度が変更され、その結果として有害化学物質量が必ずしも低減されるわけではなく、むしろ世代交代によって増加する場合があることが本研究により明らかとなった。HTP の製品世代別 PAHs 量比較を Table 3 に示す。

D. 考察

本研究では、現行販売中の HTP 80 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象に、主流煙中 PAHs 29 成分の一斉分析を行い、銘柄間・メーカー間・販売時系列での比較を実施した。

第一に、HTP と紙巻たばこの比較において、HTP は総 PAHs 量および各成分とも紙巻たばこより有意に低値を示し、大半の HTP 銘柄では 90%以上の低減率が確認された。この要因として、紙巻たばこと比較して HTP では加熱温度が約 500℃低いこと、および 1 本あたりのたばこ葉重量が約 300 mg 少ないことが大きく寄与していると考えられた。PAHs はたばこ葉の燃焼によって発生するため、燃焼が起こらず、かつたばこ葉量の少ない HTP では生成量が抑制されるという結果は機序的にも合理的である。ただし、一部の HTP 銘柄では低減率が 80%程度にとどまり、また近年の紙巻たばこの中にも PAH 量が抑制された製品が見られることから、「90%低減」という表現が全銘柄に一律に当てはまるものではないことに留意する必要がある。これは、PMI が報告する平均 90%低減[1]を、特定の物質群および特定の参照たばこに限定された結果として正確に理解する必要があるとした独立研究の指摘[3,4]とも整合する。

第二に、HTP ブランド間の比較では、加熱温度が中程度の glo Hyper PRO において総 PAHs 量が最も高値を示し、加熱温度が最も高い IQOS ILUMA は中間的な値を示した。この結果は、PAHs 生成量が加熱温度のみによって決定されるわけではないことを明示しており、加熱方式の違い(誘導加熱・ブレード加熱・外周加熱)、たばこ葉のブレンド、保湿剤や香料の組成、デバイス内部での酸素供給状況など、複数の要因が複雑に関与している可能性が示唆される。今後はこれらの因子と有害化学物質生成量との関係を詳細に解析することが課題である。

第三に、過去製品と現行製品との比較から、HTP は販売後の製品開発によって有害化学物質量が必ずしも一方向に低減するものではないことが明らかとなった。特に Ploom では、加熱方式の根本的な変更により総 PAHs 量が約 7 倍に上昇しており、消費者がブランドや製品名のみでリスクを判断することの危うさを示唆する結果である。たばこ産業側が当初公表する「有害成分 90%低減」という表現は、特定の比較対象・特定の世代の製品に限られた相対値であり、後続製品にも同じ低減率がそのまま適用されるわけではない点を、規制および消費者教育の観点から明確に発信する必要がある。

以上より、HTP に関する有害化学物質量の評価は、現行販売中の全銘柄を対象とした網羅的な分析を継続的に実施し、製品の世代交代に伴う変化を追跡することが不可欠である。本研究で構築した PAHs 29 成分一斉分析法は、こうした継続的モ

ニタリングの基盤として有用であると考えられる。

E. 結論

1.現行販売中の HTP 80 銘柄および紙巻たばこ 20 銘柄を対象に主流煙中 PAHs 29 成分の一斉分析を行い、HTP は紙巻たばこと比較して総 PAHs および各成分量とも有意に低値であることを示した($p<0.001$)。

2.大半の HTP 銘柄で紙巻たばこ比 90%以上の PAHs 低減率が確認されたが、一部の銘柄では低減率が 80%程度にとどまる事例も認められた。

3.HTP ブランド間の比較では glo Hyper PRO で総 PAHs 量が最も高く、加熱温度と PAHs 生成量とは必ずしも相関しないことが示唆された。

4.過去製品と現行製品の比較では、IQOS および glo で低減が認められた一方、Ploom では加熱方式変更に伴い総 PAHs 量が最大約 7 倍に上昇しており、HTP は販売後に必ずしも有害化学物質量が低減するわけではないことが明らかとなった。

5.HTP の世代交代に伴う有害化学物質量の変動を継続的にモニタリングする必要があり、本研究で確立した PAHs 一斉分析法はそのための基盤として活用可能である。

E 参考文献

[1] Schaller JP, Keller D, Poget L, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol. 2016;81 Suppl 2:S27-S47.

[2] Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of "heat not burn" tobacco products that are relevant to assess human health risks. Arch Toxicol. 2018;92(6):2145-2149.

[3] St.Helen G, Jacob III P, Nardone N, Benowitz NL. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. Tob Control. 2018;27(Suppl 1):s30-s36.

[4] Ghazi S, Song MA, El-Hellani A. A scoping review of the toxicity and health impact of IQOS. Tob Induc Dis. 2024;22(June):97.

[5] 稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこ製品の有害性. 保健医療科学. 2020;69(2):144-152.

[6] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010;92:1-853.

[7] Vu AT, Taylor KM, Holman MR, Ding YS, Hearn B, Watson CH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the mainstream smoke of popular U.S. cigarettes. Chem Res Toxicol. 2015;28(8):1616-1626.

[8] 稲葉洋平(研究代表者). 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. 厚生労働行政推進調査事業費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)総合研究報告書(21FA2001). 令和 3-5 年度.

.

2. 学会発表

1. 稲葉洋平、杉田和俊、内山茂久、戸次加奈江、楠瀬翔一、鳥羽陽、牛山明. 国内で販売される加熱式たばこ主流煙の多環芳香族炭化水素類の分析結果と加熱温度との関連性の評価. 第 85 回分析化学討論会. 愛媛. 2025.5.30-31. Web 要旨集.

2. 南村紬, 稲葉洋平, 三宅祐一. 加熱式たばこ主流煙中の PAHs・ハロゲン化 PAHs の含有実態調

査と未知成分推定．第 33 回環境化学討論会．山形．2025.7.15-18．Web 講演集.

3. 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, 篠原直秀．拡散サンプラーを用いた仮設住宅の空気汚染調査―新築, 既存住宅との比較―. 第 33 回環境化学討論会. 山形. 2025.7.15-18．Web 講演集.

4. 内山茂久, 戸次加奈江, 高口倖暉, 江口哲史,稲葉洋平, 磯部友彦, 中山祥嗣．拡散サンプラー PSD-BPE/DNPH，PSD-DBA を用いる空気中二酸化窒素の同時分析．第 33 回環境化学討論会．山形．2025.7.15-18．Web 講演集.

5. 内山茂久, 堀田哲男, 稲葉洋平, 小倉裕直, 磯部友彦, 中山祥嗣．石英繊維フィルターとアクティブカーボンビーズを用いる空気中吸着性有機フッ素化合物（AOF）の分析．第 33 回環境化学討論会．山形．2025.7.15-18．Web 講演集.

6. 内山茂久、堀田哲男、稲葉洋平．石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いるタバコから発生する吸着性有機フッ素化合物（AOF）の分析．日本分析化学会第 74 年会．北海道．2025.9.24-26. Web 要旨集.

7. 稲葉 洋平、内山 茂久、戸次加奈江、楠瀬 翔一、牛山 明．加熱式たばこはニコチン依存性が低いのか？たばこ葉から主流煙への移行率からの評価．第 84 回日本公衆衛生学会総会．静岡．2025.10.29-31.講演集 p585.

8. 稲葉 洋平、内山 茂久、戸次加奈江、楠瀬 翔一、牛山 明．電子たばこ主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素類、一酸化炭素の分析．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会．群馬．2025.11.6-7. 同講演集 p232-233.

9. 稲葉洋平、杉田和俊、内山茂久、戸次加奈江、楠瀬翔一、三宅祐一、鳥羽陽、牛山明．加熱式たばこ主流煙中 PAHs の銘柄差・ブランド差および過去製品との時系列的変化. 日本薬学会第 146 年会．大阪．2026.3.27-29．Web 講演集．.

10. 稲葉洋平、大和浩、緒方裕光、楠瀬翔一、戸次加奈江、牛山明．「有害物質 90％削減」とニコチン依存の乖離― 加熱式たばこ主流煙ニコチン量と喫煙者曝露の実測評価 ― 第 35 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会. 沖縄. 2026.2.14-15. 同抄録集．P24.

11. 稲葉洋平．成分分析から考える加熱式タバコ― 見かけの低減と依存の継続．薬剤師委員会セッション「新型タバコと禁煙支援 ～薬剤師の視点で考える～ 」第 19 回日本禁煙学会学術総会. 大宮．2025.11.29-30. PDF 抄録集 p52.

G．知的財産権の出願・登録状況

特になし

Table 1 各たばこ製品の最高到達温度

製品名	最高到達温度	加熱方式
紙巻たばこ	810 ℃	燃焼
IQOS ILUMA	366 ℃	誘導加熱
glo Hyper PRO	268 ℃	ブレード加熱
Ploom X ADVANCED	254 ℃	外周加熱

Table 2.HTP と紙巻たばこの主流煙中 PAHs 量比較(中央値の概要)

成分	HTP (n=300)	紙巻たばこ (n=115)	有意差
総 PAHs (ng/本)	17~280	2,000~7,800	p<0.001
ナフタレン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ベンゾ[*a*]アントラセン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ベンゾ[*k*]フルオランテン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ベンゾ[*j*]フルオランテン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ベンゾ[*a*]ピレン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ジベンゾ[*a,h*]アントラセン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001
ベンゾ[*ghi*]ペリレン	HTP < 紙巻	(高値)	p<0.001

Table 3. HTP 各ブランドにおける過去製品と現行製品の総 PAHs 量比較

ブランド	過去製品	現行製品	PAHs 量の変化
IQOS	plus 2.4	ILUMA	低減
glo	初代 glo	Hyper PRO	低減
Ploom	Ploom TECH	X ADVANCED	約 7 倍上昇

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

加熱式たばこ使用時の室内空気質の分析

研究分担者　戸次　加奈江　国立保健医療科学院　上席主任研究官
研 究 代 表 者　稲 葉　洋 平　国立保健医療科学院　上席主任研究官
研究協力者　内山　茂久　国立保健医療科学院　上席主任研究官

研究要旨：
近年，加熱式たばこ（Heated Tobacco Products: HTPs）は，「煙が少ない」「においが弱い」といった特性が強調され，家庭内や加熱式たばこ専用喫煙室など屋内空間での利用が拡大している [1]。一方で，改正健康増進法の施行により受動喫煙対策は強化されているものの，加熱式たばこ使用時に発生するエアロゾルや化学物質が室内空気中に拡散し，非喫煙者への曝露を引き起こす可能性が指摘されている [2]。しかし，これらの室内環境中での挙動や曝露実態については十分な知見が得られていない。
そこで本研究では，加熱式たばこ使用時における室内空気質への影響および受動喫煙曝露の影響を評価するため，模擬喫煙室及び加熱式たばこを使用住宅の一室にて，微小粒子，ニコチンおよび揮発性有機化合物（VOCs）の測定を行った。微小粒子は粒度分布測定器を用いて連続測定し，ニコチンは XAD−4 捕集管で捕集したのち抽出し LC-MS/MS により定量した。また，VOCs は多層吸着管で捕集したものを TD-GC/MS を用いて分析した。
その結果，微小粒子は粒径約 100 nm 付近にピークを有し，喫煙開始とともに粒子数濃度が急激に上昇したが，速やかに減衰した。このようなナノ粒子は肺深部まで到達する可能性が指摘されている [3]。また，ニコチンは空気中で明確に検出され，受動喫煙曝露の指標となり得ることが示された [4]。さらに，VOCs についてはカルボニル化合物を中心に濃度増加が認められ，これは加熱式たばこの主流煙に多様な化学物質が含まれるとする既往研究と整合性のとれた結果であった [5]。
以上の結果から，加熱式たばこは室内空気中にナノ粒子および多様な化学物質を放出し，受動喫煙曝露の要因となり得ることが示唆された。今後は実環境における曝露実態および健康影響との関連について検討する必要がある。

A. 研究目的

近年，加熱式たばこは従来の紙巻たばこと比較して「煙が少ない」「においが弱い」といった特徴が強調されており，家庭内や飲食店の喫煙室など，屋内環境における使用が拡大している [1]。我が国では改正健康増進法の施行により受動喫煙対策が強化されているものの，一定の条件満たす場合には加熱式たばこ専用喫煙室の設置が認められている [2]。しかしながら，これらの空間においても，加熱式たばこから発生するエアロゾルや化学物質が室内空気中に拡散することにより，非喫煙者への受動喫煙曝露が懸念されている。

加熱式たばこは燃焼を伴わないことから紙巻

たばことは異なる排出特性を有すると考えられるが，実際には主流煙および呼出煙中に多様な化学物質や微粒子が含まれていることが報告されている[5]。特に，ナノ粒子や揮発性有機化合物（VOCs）は室内環境中での挙動や健康影響の観点から重要であるが[3]，これらの室内での動態や曝露実態については十分に明らかにされていない。さらに，揮発性有機化合物（VOCs）は室内空気中で酸化反応や表面吸着などの影響を受け，曝露形態が複雑化することが指摘されている[6]。

そこで本研究では，加熱式たばこ使用時における室内空気中の微小粒子，ニコチンおよびVOCsの濃度変化および挙動を詳細に測定し，室内空気質への影響および受動喫煙曝露の可能性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B. 1. 模擬喫煙室における実験設計

本研究では，加熱式たばこ使用時の室内空気質の変化を評価するため，模擬喫煙室を用いた実験を実施した。室内中央に喫煙装置を設置し，加熱式たばこ（IQOS ILUMA）を一定条件下で連続的に使用することにより，実際の室内喫煙環境を再現した。喫煙条件は1時間あたり6本とし，飲食店の喫煙室や家庭内における継続的使用状況を想定した。

測定は，喫煙前のバックグラウンド環境を把握するための期間（6時間）と，喫煙開始後の曝露評価期間（6時間）の2段階で実施し，喫煙の有無による空気質の変化を比較した。また，喫煙装置と各測定機器の位置関係は室内中央付近に統一し，空間内での代表的な濃度変化を評価できるよう配慮した。

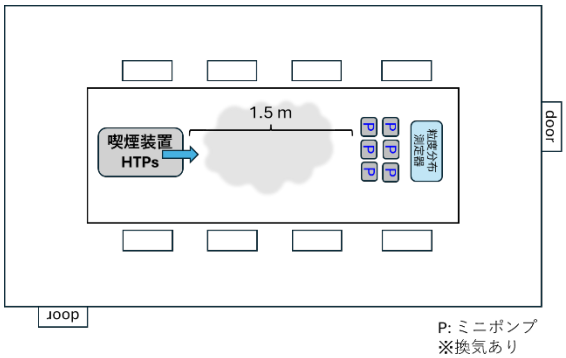


Fig. 1 模擬喫煙室

B. 2. 微小粒子の測定

微小粒子の測定には，粒度分布測定器（NanoScan SMPS, Nanoparticle Sizer 3910, TSI）を用いた。本装置は粒径10～420 nmの粒子を対象としており，加熱式たばこから発生するナノサイズのエアロゾルを高時間分解能で測定することが可能である。測定はSCANモードで実施し，喫煙開始前から喫煙中，さらに喫煙終了後まで連続的にモニタリングを行った。

本手法により，粒子数濃度の時間変化に加え，粒径ごとの分布特性を把握することが可能となり，加熱式たばこに由来する粒子の発生挙動および室内での動態を詳細に評価した。特に，喫煙行為との時間的対応関係を明確にすることで，曝露ピークの発生状況を解析した。

B.3. 空気中ニコチンの捕集および分析

空気中ニコチンの測定には，樹脂系吸着剤であるXAD-4を充填した捕集管を用いた。空気試料はミニポンプを用いて一定流量（約0.5 L/min）で6時間吸引し，室内空気中のニコチンを捕集した。捕集後は，アセトニトリルを用いて吸着成分を抽出し，分析試料とした。

分析には高速液体クロマトグラフ／タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用い，高感度かつ高選択的な定量を行った。内部標準物質としてニコチン-d_4を用いることで，分析精度および再現性の向上を図り，作成したニコチンの検量線（$y = 0.4699x + 0.0761$, $R^2 = 0.9998$）より濃度を算出した。

B.4. 揮発性有機化合物（VOCs）の捕集および分析方法

揮発性有機化合物（VOCs）の測定には，炭素

系および樹脂系吸着剤を組み合わせた多層捕集管を使用した。具体的には，低沸点成分の捕集に優れる Carboxene 1000（C2–C6），中沸点成分に適した Carbopack B（C5–C12），および高沸点成分に適した Tenax GR（C5–C20）を組み合わせることで，広範な VOC を網羅的に捕集できるよう設計した。空気試料はミニポンプにより 100 mL/min の流量で 6 時間吸引し，捕集を行った。捕集後の試料は，加熱脱着装置により脱着し，ガスクロマトグラフ質量分析計（TD-GC/MS）に導入して分析を行った。本研究では，1,3-ブタジエン，トルエン，キシレン類，ピリジン，4-エテニルピリジン，リモネンなどを含む 44 成分を対象として定量を行った(Table 1)。各成分の検量線は，室内空気汚染物質測定用標準ガス（TERRA INDOOR, Takachiho Chemical Industrial Co., Ltd）またはパーミエーターにより調製した標準ガスを用いて作成した。

B.5. 吸着剤構成の検討

加熱式たばこの主流煙には，低沸点から高沸点まで多様な揮発性成分が含まれるため，単一の吸着剤では十分な捕集が困難である。そこで本研究では，吸着剤の組み合わせによる捕集性能の違いを検討した。その結果，単層（Tenax GR）の場合，高沸点成分に対しては安定した捕集性能を示したが，低沸点成分については捕集効率が低下する傾向が認められた。一方，Carboxene 1000 と Carbopack B の 2 層構成では低沸点成分の捕集は可能であったものの，高沸点成分の一部でブレークスルーや脱着時の損失が示唆された。

これらの結果を踏まえ，Tenax GR，Carboxene 1000 および Carbopack B を組み合わせた 3 層構造とすることで，低沸点から高沸点までの広範な VOCs をバランスよく捕集できることが確認された。

C. 結果及び考察

C.1. 模擬喫煙室

模擬喫煙室において，加熱式たばこ（IQOS ILUMA）使用前，5，10 本喫煙した際の空気中の化学物質濃度を Table 2 に示す。

C.1.1 微小粒子の粒径分布および挙動

加熱式たばこの主流煙に含まれる微小粒子の粒径分布を評価した結果，粒径約 50～100 nm のナノ粒子が主要な成分であることが確認された（Fig. 2a）。さらに，模擬喫煙室において観測された室内空気中の粒子分布においても，約 100 nm 付近に明瞭なピークが認められた（Fig. 2b）。このことから，主流煙中の粒子は室内空気中に拡散した後も同程度の粒径帯に存在する一方で，一部は凝集や揮発成分の蒸発などの影響を受け，粒径分布が変化している可能性が示唆された。また，粒子数濃度の時間変化を解析した結果，喫煙開始と同時に粒子濃度は急激に上昇し，最大で 10^4 particles/cm^{3}程度のピークに達した。その後，喫煙終了に伴い粒子濃度は速やかに減衰し，短時間で背景レベルに近い値まで低下する傾向が確認された。この結果は，加熱式たばこ由来の粒子が室内空気中に長時間滞留するものではない一方で，喫煙中には高濃度の瞬間的曝露が生じることを示している。

C.1.2. 化学物質の影響

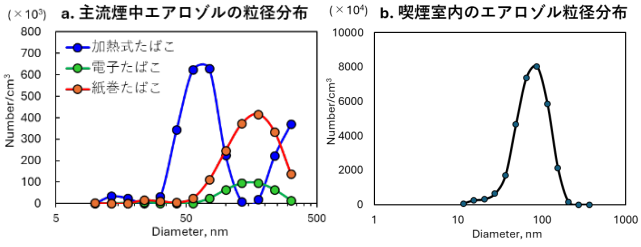


Fig. 2 微小粒子の粒径分布 [7)]

模擬喫煙室における測定では，加熱式たばこの使用に伴い，非喫煙条件下では検出されなかったニコチンが，加熱式たばこ使用時には明確に検出され，喫煙に伴う濃度上昇が確認された。また，カルボニル化合物で顕著な濃度上昇が認

められた。特に，芳香族アルデヒド類であるフルフラールは非喫煙時 8.1 μg/m³から喫煙時 30 μg/m³（5 本）および 38 μg/m³（10 本）へ増加し，5-メチルフルフラールは非喫煙時には検出されなかったが，喫煙時には 130～200 μg/m³で検出された。また，アセトンについても濃度増加が確認された。含窒素化合物では，ピリジンが 27 μg/m³から 31 μg/m³へ増加し，炭化水素類では，1,3-ブタジエンが非喫煙時には検出されなかったのに対し，喫煙時には 13 μg/m³（5 本）および 4.9 μg/m³（10 本）と検出されたほか，n-デカンについても 0 μg/m³から 7.9 μg/m³および 12.8 μg/m³への増加が認められた。

芳香族炭化水素では，ベンゼン（0.18-0.22 μg/m³）およびトルエン（1.9-5.5 μg/m³）など一部の成分で濃度上昇が認められたが，その変化は比較的小さく，キシレン類やトリメチルベンゼンにおいても同様の傾向であった。

以上より，加熱式たばこ使用時には，カルボニル化合物を中心として多様な化学物質が室内空気中に存在し，一部の成分で濃度上昇が確認された。特にニコチンの検出は受動喫煙曝露の発生を示す指標となり得る。また，化合物群によって濃度変化の程度が異なることから，加熱条件や室内環境要因の影響を受ける可能性が考えられた。

C.2. 喫煙による室内空気室への影響

住宅の一室において，3 種の加熱式たばこ（IQOS ILUMA，glo HILO，Ploom AURA）をそれぞれ 5 本使用した際の空気中の化学物質濃度の測定結果を Table 3 に示す。

ニコチンは 0.4～1.1 μg/m³の範囲で検出され，特に glo HILO 使用時に比較的高濃度であった。炭化水素類では，1,3-ブタジエンが全てのデバイスの使用時に検出され，ploom AURA では 260 μg/m³と最も高い値を示した。一方，n-ヘキサンや n-ヘプタンなどの脂肪族炭化水素は低濃度であったが，一部の成分ではデバイス間で濃度差が認められた。

芳香族炭化水素では，トルエンやキシレン類が全デバイスで検出され，glo HILO および IQOS ILUMA でやや高い傾向を示した。含窒素化合物では，ピリジンが 22～35 μg/m³の範囲で検出され，いずれのデバイスにおいても比較的高濃度であった。

カルボニル化合物では，フルフラールおよび 5-メチルフルフラールの濃度上昇が顕著であり，特に ploom AURA においてそれぞれ 31 μg/m³および 46 μg/m³と最大値を示した。また，アセトンは全デバイスで 38～46 μg/m³と比較的高濃度で検出された。

テルペン類ではリモネンやピネンが検出されたが，これらはフレーバー成分に由来するものと考えられた。一方で，塩素化炭化水素類は全体として低濃度の傾向が見られた。

以上より，加熱式たばこ使用時には，多様な化学物質が室内空気中に存在し，その濃度および組成はデバイスによって異なることが確認された。特に，1,3-ブタジエンやカルボニル化合物など，一部の成分で比較的高い濃度が認められたことから，短時間の使用であっても室内環境中での曝露が生じる可能性がある。これらの差異は，加熱条件や製品設計の違いに起因するものの他，室内の様々な環境因子の違いによっても変化すると考えられるが，室内での加熱式たばこの使用により受動喫煙を引き起こす可能性があると示唆された。

D. 結論

本研究により，加熱式たばこ使用時には室内空気中の微小粒子，ニコチンおよび揮発性有機化合物（VOCs）の濃度が変化することが明らかとなった。微小粒子は粒径約 100 nm 付近にピークを持ち，喫煙中に高濃度となった後，喫煙終

了後には速やかに減衰する挙動を示した。また，空気中で検出されたニコチンが，受動喫煙曝露の指標となり得ることが示された。さらにVOCsについてはカルボニル化合物を中心に濃度上昇が認められ，加熱式たばこに由来する成分が室内空気質に影響を及ぼすことが確認された。これらの結果は，加熱式たばこからの化学物質放出に関する既往研究とも整合性のとれた結果である[5)]。

E. 参考文献

1. Tabuchi T, et al. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence and predictors, 2015–2016. BMJ Open. 2018; 8(10): e017408.

2. 厚生労働省. なくそう！望まない受動喫煙 https://jyudokitsuen.mhlw.go.jp/（閲覧日：2026年4月10日）

3. Oberdörster G, et al. Nanotoxicology: an emerging discipline. Environmental Health Perspectives, 2005; 113(7): 823–839.

4. Hammond SK. Exposure to nicotine and cotinine. Environmental Health Perspectives, 1999; 107: 329–340.

5. Uchiyama S, et al. Determination of chemical compounds in HTPs. Chemical Research in Toxicology, 2018;31(12):1210–1217.

6. Atkinson R. Atmospheric chemistry of VOCs and NOx. Atmospheric Environment, 2000;34(12–14):2063–2101.

7. 戸次加奈江．R6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）分担研究報告書．たばこ製品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.

F. 研究発表

（学会発表）

1．戸次加奈江，稲葉洋平，楠瀬翔一，牛山明．加熱式たばこ使用時の室内空気室の分析．第35回禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会．；2025. 2．14−15；沖縄．同講演集 p25

1．戸次加奈江，稲葉洋平，内山茂久，楠瀬翔一，牛山明．加熱式たばこの使用が室内空気質に及ぼす化学的・物理的影響評価．日本薬学会第146年会；2025. 3. 26-29．；大阪．同講演集（電子版）.

（論文発表）

なし

Table 1 化合物検量線

Compound	Range (ng)	Regression equation	Coefficient of determination	LOD (ng/tube)	LOQ (ng/tube)	RSD (%)
acetone	0.02 - 0.8	y = 4.5339x + 0.0177	R^2 =0.9996	0.003	0.01	0.08
dichrolomethane	0.03 - 1.2	y = 1.7903x + 0.0073	R^2 =0.9991	0.006	0.02	0.11
n-hexane	0.06 - 1.2	y = 2.7103x + 0.0628	R^2 =0.9985	0.011	0.03	0.09
2-butanone	0.02 - 1.0	y = 5.749x + 0.0273	R^2 =0.9997	0.004	0.01	0.10
isobutanol	0.02 - 1.0	y = 1.8815x - 0.0106	R^2 =0.9998	0.004	0.01	0.12
1-butanol	0.02 - 1.0	y = 1.1781x + 0.0426	R^2 =0.9973	0.006	0.02	0.10
ethyl acetate	0.03 - 1.2	y = 2.1563x + 0.0766	R^2 =0.9983	0.006	0.02	0.10
chloroform	0.04 - 1.7	y = 3.0361x + 0.0616	R^2 =0.9992	0.008	0.02	0.09
1,1,1-trichloroethane	0.04 - 1.9	y = 1.5955x + 0.0344	R^2 =0.9993	0.009	0.03	0.10
carbon tetrachloride	0.05 - 2.1	y = 1.4452x + 0.0719	R^2 =0.9978	0.011	0.03	0.10
benzene	0.03 - 1.1	y = 7.8802x + 0.0819	R^2 =0.9994	0.005	0.02	0.09
n-heptane	0.03 - 1.4	y = 3.6885x + 0.0861	R^2 =0.9986	0.007	0.02	0.09
trichloroethylene	0.04 - 1.8	y = 1.9315x + 0.0452	R^2 =0.9992	0.009	0.03	0.09
1,2-dichloropropane	0.04 - 1.6	y = 2.2987x + 0.0355	R^2 =0.9994	0.008	0.02	0.09
methylisobutyl ketone	0.07 - 1.4	y = 4.8953x + 0.1924	R^2 =0.9946	0.012	0.03	0.13
toluene	0.03 - 1.3	y = 8.7054x + 0.2164	R^2 =0.9979	0.007	0.02	0.10
1,2-dichloroethane	0.03 - 1.4	y = 2.3978x + 0.0402	R^2 =0.9991	0.007	0.02	0.09
n-nonane	0.04 - 1.7	y = 4.7301x + 0.0574	R^2 =0.9995	0.009	0.03	0.12
tetrachloroethylene	0.05 - 2.2	y = 1.6943x + 0.0631	R^2 =0.9983	0.012	0.04	0.10
butyl acetate	0.04 - 1.5	y = 5.2321x + 0.0573	R^2 =0.9995	0.008	0.02	0.12
chlorodibromomethane	0.07 - 2.7	y = 1.5338x + 0.0802	R^2 =0.9977	0.015	0.05	0.10
ethyl benzene	0.03 - 1.4	y = 9.2843x + 0.2688	R^2 =0.9968	0.007	0.02	0.09
2,4-dimethylpentane	0.07 - 1.4	y = 4.959x + 0.1632	R^2 =0.9947	0.012	0.04	0.16
n-octane	0.04 - 1.5	y = 4.3426x + 0.1976	R^2 =0.9938	0.011	0.03	0.11
n-decane	0.1 - 1.9	y = 2.9448x + 0.1816	R^2 =0.9855	0.022	0.07	0.21
m-xylene	0.03 - 1.4	y = 13.844x + 0.665	R^2 =0.9931	0.011	0.03	0.12
p-xylene	0.03 - 1.4	y = 8.1126x + 0.2523	R^2 =0.9967	0.009	0.03	0.11
styrene	0.03 - 1.4	y = 6.2972x + 0.1329	R^2 =0.9977	0.009	0.03	0.13
o-xylene	0.03 - 1.4	y = 2.5151x + 0.1079	R^2 =0.9946	0.010	0.03	0.11
alpha-pinene	0.04 - 1.8	y = 4.4825x + 0.1356	R^2 =0.9981	0.011	0.03	0.11
n-undecane	0.05 - 2.1	y = 3.3639x + 0.1611	R^2 =0.9950	0.018	0.05	0.16
1,3,5-trimethylbenzene	0.04 - 1.6	y = 8.6758x + 0.2077	R^2 =0.9977	0.013	0.04	0.16
1,2,4-trimethylbenzene	0.04 - 1.6	y = 0.1689x + 0.0077	R^2 =0.9893	0.011	0.03	0.45
1,2,3-trimethylbenzene	0.04 - 1.6	y = 8.1292x + 0.11	R^2 =0.9990	0.012	0.03	0.16
(R)-(+)=limonene	0.04 - 1.8	y = 2.0097x + 0.0911	R^2 =0.9927	0.015	0.04	0.15
p-dichlorobenzene	0.1 - 1.9	y = 4.1758x + 0.0589	R^2 =0.9989	0.016	0.05	0.19
n-dodecane	0.05 - 2.2	y = 2.4803x - 0.0534	R^2 =0.9993	0.016	0.05	0.23
1,3-butadiene※	0.06 - 0.99 (μg)	y = 0.1061x - 0.7026	R^2 =0.9942	—	—	—
furfural※	0.48 - 2.0 (μg)	y = 0.0003x - 0.028	R^2 =0.9933	—	—	—
pyridine	0.7 - 2.6	y = 0.0133x + 0.0177	R^2 =0.9973	0.147	0.45	0.04
2,2,4-trimethylpentane	0.04 - 1.2	y = 0.3881x + 0.6388	R^2 =0.9976	0.012	0.04	0.18
2-pinene	0.6 - 1.1	y = 0.0055x + 0.0046	R^2 =0.9976	0.167	0.51	0.06
5-methylfurfural※	0.14 – 0.2 (μg)	y = 9E-06x + 0.0001	R^2 =0.9931	46	140	0.15
1,2,4,5-tetramethylbenzene	0.5 - 4.6	y = 0.0235x + 0.0122	R^2 =0.9982	0.070	0.21	0.02

※パーミエーターを使用

Table 2 模擬喫煙室で検出された化合物濃度

group	Compounds	μg/m^3		
		喫煙前	喫煙 5 本	喫煙 10 本
hydrocarbons	1,3-butadiene	n.d.	13	4.9
	n-hexane	22	10	3.2
	2,2,4-trimethylpentane	0.01	0.0044	0.03
	n-heptane	n.d.	n.d.	0.021
	n-nonane	0.28	0.48	0.88
	2,4-dimethylpentane	0.8	1.6	1.9
	n-octane	0.06	0.21	0.24
	n-decane	0.0	7.9	12.8
	n-undecane	n.d.	n.d.	n.d.
aromatic hydrocarbons	pyridine	27	27	31
	benzene	0.18	0.18	0.22
	toluene	1.9	5.0	5.5
	ethyl benzene	2.7	1.8	2.3
	m-xylene	6.8	2.8	3.0
	p-xylene	2.5	0.93	1.0
	styrene	n.d.	n.d.	n.d.
	o-xylene	2.4	0.90	0.95
	1,3,5-trimethylbenzene	0.26	0.18	0.25
	1,2,4-trimethylbenzene	n.d.	0.012	0.062
	1,2,3-trimethylbenzene	n.d.	n.d.	n.d.
	1,2,4,5-tetramethylbenzene	n.d.	n.d.	n.d.
chlorinated hydrocarbons	dichloromethane	0.0	0.0	0.6
	chloroform	0.11	0.48	0.16
	1,1,1-trichloroethane	0.22	0.21	0.22
	trichloroethylene	0.18	0.32	0.69
	1,2-dichloropropane	n.d.	n.d.	n.d.
	1,2-dichloroethane	0.08	0.10	0.08
	tetrachloroethylene	n.d.	0.13	0.035
	chlorodibromomethane	n.d.	n.d.	n.d.
	p-dichlorobenzene	n.d.	n.d.	n.d.
	carbon tetrachloride	0.16	0.18	0.21
terpenes	2-pinene	0.2	0.22	0.23
aromatic aldehydes	furfural	8.1	30	38
	5-methyl furfural	0	130	200
2-alkenals	(R)-(+)=limonene	n.d.	n.d.	n.d.
ketones	acetone	8.9	25	23
	Methyl isobutyl ketone	2.6	2.3	3.4
	2-butanone	2.0	4.5	5.2
nicotine		n.d.	5.7	8.8

Table 3　住宅の室内で喫煙時に検出された化合物濃度（μg/m^3）

group	Compounds	before_smoking	IQOS ILUMA	glo HILO	Ploom AURA
			average	average	average
hydrocarbons	1,3-butadiene	45	14	20	260
	n-hexane	4.8	3.4	1.5	1.6
	2,2,4-trimethylpentane	0.0	0.015	0.020	0.0080
	n-heptane	0.32	0.21	0.094	0.034
	n-nonane	1.1	2.6	1.1	1.1
	2,4-dimethylpentane	2.7	2.1	1.6	1.1
	n-octane	0.72	1.1	0.90	0.48
	n-decane	0.22	0.83	1.7	1.5
	n-undecane	0.0	n.d.	n.d.	n.d.
aromatic hydrocarbons	pyridine	35	33	33	22
	benzene	0.28	0.26	0.26	0.17
	toluene	4.8	5.7	6.6	2.1
	ethyl benzene	1.3	2.5	0.90	0.77
	m-xylene	1.8	2.0	0.96	0.62
	p-xylene	0.72	0.69	0.34	0.23
	styrene	0.38	0.39	0.33	0.34
	o-xylene	1.1	0.68	0.34	0.22
	1,3,5-trimethylbenzene	0.49	0.65	0.51	0.21
	1,2,4-trimethylbenzene	0.30	n.d.	n.d.	n.d.
	1,2,3-trimethylbenzene	0.20	0.21	0.10	0.028
	1,2,4,5-tetramethylbenzene	n.d.	0.074	0.0068	n.d.
chlorinated hydrocarbons	dichloromethane	n.d.	0.010	0.011	0.30
	chloroform	0.19	0.15	0.17	0.14
	1,1,1-trichloroethane	0.09	0.084	0.082	0.080
	trichloroethylene	n.d.	0.15	0.021	0.062
	1,2-dichloropropane	0.025	0.10	0.17	0.043
	1,2-dichloroethane	0.10	0.14	0.20	0.15
	tetrachloroethylene	0.029	0.026	0.048	0.014
	chlorodibromomethane	0.012	0.029	0.030	0.0065
	p-dichlorobenzene	0.85	0.99	0.82	1.3
	carbon tetrachloride	0.85	1.0	1.1	1.3
terpenes	2-pinene	2.4	1.8	1.7	0.28
aromatic aldehydes	furfural	13	23	24	31
	5-methyl furfural	5.8	23	36	46
2-alkenals	(R)-(+)=limonene	14	7.6	9.2	4.8
ketones	acetone	38	43	46	41
	methyl isobutyl ketone	14	11	7.1	4.0
	2-butanone	2.7	6.0	6.1	2.7
nicotine		n.d.	0.4	1.1	0.4

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

加熱式たばこ主流煙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、加熱式たばこの使用率が急増しており、特に若年層を中心に高い支持を得ている。しかし、製品に含まれる香料に対する法的規制は未整備であり、添加物由来の化学物質曝露による健康影響が懸念されている。昨年度の研究では、加熱式たばこ専用スティックの含有実態を明らかにしたが、本年度はこれを発展させ、実際に喫煙者が吸入する主流煙中に含まれる香料アレルゲンの分析手法の確立および実態調査を目的とした。

本研究では、主要 3 社の加熱式たばこ 17 銘柄を対象とした。自動喫煙装置を用い、Health Canada Intense 法に準拠して捕集した主流煙の粒子成分およびガス状成分に対し、液–液抽出と硫酸ナトリウムによる脱水処理を組み合わせた前処理法を構築した。標的成分には欧州化粧品香料協会（IFRA）等のリストに掲載された 48 化合物を選定し、GC/MS（SIM モード）による定性・定量分析を実施した。

分析の結果、全銘柄から 3–14 種類の香料アレルゲンが検出された。特にフレーバーカプセル搭載銘柄は、非搭載銘柄と比較して化合物数・含有量ともに顕著に多く、製品間で成分組成パターンが大きく異なることが判明した。現状では分析銘柄数が限定的であり、系統別の明確な傾向把握には至っていないが、今後は対象を拡充して製品カテゴリーごとの特性を体系化するとともに、成分曝露量に基づいた詳細なリスク評価を推進することが重要である。

A. 研究目的

2014 年にフィリップ・モリス・ジャパン社から「IQOS」が発売されて以来、国内における加熱式たばこの市場シェアは急速に拡大している。厚生労働省による「令和 6 年度国民健康・栄養調査結果の概要」によれば、喫煙者に占める加熱式たばこの使用率は男女ともに 4 割を超え（男性 41.4%、女性 44.2%）、とりわけ 20 歳代から 40 歳代の層においては紙巻たばこの使用率を上回るなど、若年層から中年層を中心に高い支持を得ている実態が浮き彫りとなっている (1)。

加熱式たばこの大きな特徴の一つは、たばこ特有の不快臭を抑制し、吸いやすさを向上させるために、紙巻たばこと比較して多種多様な香料等の添加物が含有されている点にある。世界的には、公衆衛生の観点からたばこ製品に含まれる香料への規制が強化される傾向にあるが、日本国内においては未だ直接的な法的規制は整備されておらず、詳細な含有量や成分組成についても不明な点が多い。

これら香料成分の中には、感作性（アレルギー反応を引き起こす性質）を有する「香料アレルゲン」が含まれている可能性がある。これらが主流煙、あるいは呼出煙を通じて喫煙者本人や周囲の他者へ曝露されることにより、接触皮膚炎や呼吸器疾患といった健康被害を引き起こすことが懸念される。特に加熱式たばこは「紙巻たばこよりも安全である」という認識が広がっている一方で、

添加物由来の化学物質曝露によるリスク評価は十分になされているとは言い難い。

昨年度の本研究においては、加熱式たばこのスティック（たばこ葉部とフレーバーカプセル）に含まれる香料アレルゲンについて、ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）を用いた定性・定量分析を行い、その含有実態を明らかにした。本年度はこれを発展させ、実際に喫煙者が吸入する主流煙中に含まれる香料アレルゲンの分析手法、および煙からの効率的な抽出条件の確立を試みる。さらに、複数の製品について実態調査を行うことで、加熱式たばこ使用による化学物質曝露の評価に資する基礎的知見を得ることを本研究の目的とする。

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)、2-プロパノール (IPA)、アセトニトリル (ACN) は富士フイルム和光純薬より購入した。香料アレルゲンの混合標準溶液 (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. 加熱式たばこ主流煙の捕集

本研究では加熱式たばこ専用スティック17銘柄を対象とした。内訳はIQOS ILUMAi (PMI) 7銘柄、glo HYPER (BAT) 5銘柄、Ploom X ADVANCED (JTI) 5銘柄である (Table 1)。各スティックは使用前に2日–10日間、22±2℃、湿度60±5%で恒温・恒湿化した。主流煙の捕集には自動喫煙装置LM4E (Borgwaldt社製) を用い、Health Canada Intense (HCI) 法に準拠して実施した。具体的な吸煙条件は、吸煙量55 mL、吸煙時間2秒、通気口閉鎖率100%とした。1本当たりの吸煙回数は12 puffsに固定した。吸煙間隔については、デバイス間で異なるに使用時間を考慮し、全製品で12 puffsを均一に捕集するために、IQOS ILUMAiは30秒、glo HYPERでは16秒、Ploom X ADVANCEDでは27秒にそれぞれ設定した。

主流煙の粒子成分はケンブリッジフィルター (44 mmガラス繊維フィルター) に捕集し、その後50 mLのIPAに浸漬し、160 rpmで30分間振とう抽出を行った。ガス状成分は30 mLのIPAを入れたインピンジャーにケンブリッジフィルター通過後の煙を通気させることで捕集した。いずれも6本分を連続して捕集したものを1試料とし、これらにより得られた各抽出液を分析用試料とした。

3. 試料の前処理

主流煙抽出液中の香料アレルゲンを分析するため、液—液抽出および脱水処理を行った。各抽出液 (IPA溶液) から200 µLを分取し、これに超純水 1500 µLおよび2 µg IS-Mix含有MTBE 1800 µLを添加した。30 秒間vortex後、2000 rpmで3分間遠心分離を行った。分離した上層（MTBE層）のうち1400 µLを、あらかじめ超純水1000 µLを分注した別の試験管へと移し替え、30 秒間vortex、2000 rpmで3分間遠心分離した。得られた上層 のMTBE溶液 うちの1000 µLを1.4 g無水硫酸ナトリウム充填カートリッジInertSep Slim-J Dry (ジーエルサイエンス社製) に通して脱水し、これをGC/MS分析用試料とした。

4. 香料アレルゲンのGC/MS分析

調製した分析用試料の定量にはGC/MS (島津製作所製) を用いた。分析モードは、高感度かつ選択的な検出を目的として SIM（Selected Ion Monitoring）モードを選択した。各標的化合物については定量用のモニターイオンに加えて2種類の確認イオンを設定し、イオン強度の比率に基づき成分の同定および定量を行った。なお、詳細な分

析条件（カラムの種類、昇温プログラム、注入口温度等）については、Table 2、3 に示す通りである。

C. 結果及び考察

1. 検量線の作成

本研究では、Table 3 に示す 48 化合物を分析対象とした。これらはいずれも、欧州化粧品香料協会（IFRA）等のリストに掲載されている香料アレルゲン化合物である。分析対象化合物ごとに定量範囲は異なるものの、0.1–100 μg/mL の濃度域内において、それぞれ Table 4 に示した範囲で $r^2 > 0.990$ の良好な直線性を有する検量線が得られた。

2. 加熱式たばこ主流煙中香料アレルゲンの定性・定量

市販の加熱式たばこ 17 銘柄を対象に、主流煙に含まれる香料アレルゲンの定量分析を行った。各銘柄から検出された化合物数を Fig. 1 に示す。検出成分数が最多であったのは Ploom X ADVANCED のフレーバー系銘柄である MEVIUS YELLOW OPTION および MEVIUS PURPLE OPTION の 14 化合物であった。一方、最少は IQOS ILUMA のメンソール系銘柄 TEREA BLACK MENTHOL の 3 化合物であった。

分析した全ての銘柄において、少なくとも 3 種類以上の香料アレルゲンが主流煙中に含まれていることが確認された。傾向として、特にカプセルを搭載したフレーバー系銘柄において検出成分数が多いことが明らかとなった。

本研究の対象とした全銘柄から香料アレルゲンが検出された事実は、使用するデバイスや銘柄にかかわらず、加熱式たばこの使用に伴うアレルゲンへの曝露、およびそれに起因する健康影響のリスクを示唆するものである。

各銘柄における香料アレルゲンの定量結果をヒートマップとして Fig. 2 に示した。フレーバーカプセルを搭載した銘柄は、非搭載のものと比較して香料アレルゲンの含有量が多い傾向にあり、特に MEVIUS YELLOW OPTION においては、検出された化合物数および各成分の含有量の双方が顕著に多いことが明らかとなった。香料アレルゲン別に見ると、benzaldehyde と D-limonene は全ての銘柄から検出されたが、その量は銘柄ごとに大きく異なっていた。その他の化合物についても銘柄ごとにその成分組成のパターンには明らかな相違が確認された。ただし、現時点では分析した銘柄数が限定的であり、フレーバーの系統に応じた明確な含有傾向を見出すには至っていない。今後は分析対象とする銘柄をさらに拡充し、カテゴリーごとの特性を詳細に解析するとともに、これら含有成分の曝露量に基づいた健康影響およびリスク評価について、さらなる知見の集積を図る必要がある。

D. 結論

本研究では、加熱式たばこ主流煙中の香料アレルゲンに対する分析手法を確立し、主要 3 社の加熱式たばこデバイス、合計 17 銘柄の実態調査を行った。その結果、全ての銘柄から 3–14 種類の香料アレルゲン成分が検出された。特にフレーバーカプセル搭載銘柄において化合物数および含有量が顕著に多いことが明らかとなった。また、銘柄ごとにその成分組成のパターンが大きく異なることが明らかとなった。本知見は、製品の種類を問わず加熱式たばこの使用に伴うアレルゲン曝露のリスクを示唆するものである。ただ、現状では分析銘柄数が限定的であり、系統別の明確な傾向把握には至っていないため、今後は対象銘柄を拡充し、製品カテゴリーごとの特性を体系化していく予定である。そして、成分の曝露量に基づいた人体への生理的影響および詳細なリスク評価を進めることが重要であると考える。

E. 参考文献

（1）厚生労働省．令和 6 年国民健康・栄養調査報告．2025．https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001603146.pdf (2026 年 5 月 7 日アクセ

ス可能)

F．研究発表

1．論文発表

Nishimoto-Kusunose S, Inaba Y, Bekki K, Ushiyama A. Determination of reactive oxygen species in mainstream smoke from various heated tobacco products. Environmental Health and Preventive Medicine 2025;30:66.

Inaba Y, Bekki K, Nishimoto-Kusunose S, Ushiyama A. Limited progress in tobacco control in Japan: an assessment 20 years after the WHO FCTC. J Natl Inst Public Health. 2026;75(1):42‐51.

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中の香料アレルゲン成分の定量分析．第 62 回全国衛生化学技術協議会年会；2025.11.6-7；群馬．同講演集 p230-231.

楠瀬翔一，稲葉洋平，戸次加奈江，牛山明．加熱式たばこの簡易喫煙装置の作成とその性能評価、防煙教育教材としての活用．第 35 回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会;2026.2.14-15;沖縄．同抄録集　p26.

深澤颯斗，楠瀬翔一，稲葉洋平，戸次加奈江，牛山明．加熱式たばこ主流煙中香料アレルゲンの分析．日本薬学会第 146 回年会；2026.3.26-29；大阪． Web 講演集.

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 検討対象の加熱式たばこ銘柄一覧

デバイス	銘柄	略称	風味の分類※1	カプセル※2
IQOS ILUMAi	TEREA RICH REGULAR	TRR	レギュラー	無
	TEREA REGULAR	TR	レギュラー	無
	TEREA BLACK MENTHOL	TBM	メンソール	無
	TEREA MENTHOL	TM	メンソール	無
	TEREA BLACK RUBY MENTHOL	TBRM	フレーバー	無
	TEREA OASIS PEARL	TOP	フレーバー	有
	TEREA RIVIERA PEARL	TRP	フレーバー	有
glo HYPER	LUCKY STRIKE BERRY BOOST	LBB	フレーバー	有
	LUCKY STRIKE TROPICAL BOOST	LTB	フレーバー	有
	LUCKY STRIKE BERRY MENTHOL	LBM	フレーバー	有
	KENT TRUE BERRY BOOST	KBB	フレーバー	有
	neo Tropical Swirl	nTS	フレーバー	有
Ploom X ADVANCED	MEVIUS YELLOW OPTION	MYO	フレーバー	有
	MEVIUS BAIZE OPTION	MBO	フレーバー	有
	MEVIUS PURPLE OPTION	MPO	フレーバー	有
	CAMEL MENTHOL MUSCAT GREEN	CMMG	フレーバー	無
	CAMEL MENTHOL COLD	CMC	メンソール	無

※1　メンソール感を有する果実系の製品については、「フレーバー」に含めることとした。

※2　スティックのフィルターに内蔵されている香料カプセルの有無。

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-17MS (アジレント、30 m × 0.25 mm × 0.25 μm)
注入モード：	スプリットレス
注入量：	1 μL
気化室温度：	250 ℃
キャリアーガス：	He
キャリアーガス流量：	1.2 mL/分
カラムオーブン温度：	40°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_30°C/分_320°C (6.25分)
MS部	
インターフェース温度：	280℃
イオン源温度：	230℃
イオン化法:	EI
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
HP-1MS	Benzaldehyde	6.0	106	105	51
	α-Pinene	6.0	93	91	92
	β-Pinene	7.0	93	91	92
	α Terpinene	7.8	136	121	79
	D-Limonene	8.0	68	67	93
	Terpinolene	9.3	121	93	136
	Camphor	10.4	95	81	108
	Methyl 2-octynoate	11.9	123	95	111
	Carvone	13.2	108	82	54
	Neral	13.2	84	69	119
	Cinnamaldehyde	13.6	131	132	103
	Lynalyl acetate	14.0	93	80	121
	Geranial	14.1	84	83	152
	trans Anethole	14.6	147	148	117
	DMBC acetate	15.8	132	91	117
	δ-Damascone	17.6	69	123	192
	β-Damascenone	17.8	105	190	175
	Geranyl acetate	17.9	68	93	136
	α-Damascone	18.2	69	123	192
	Coumarin	18.4	118	146	89
	β-Damascone	18.8	177	123	192
	β Caryophyllene	19.5	69	93	133
	α-Isomethylionone	21.0	135	150	206
	Eugenyl acetate	21.7	164	149	131
	Lilial	22.0	189	147	204
	Propylidene phthalide	23.0	159	104	174
	α-Amylcinnamaldehyde	25.4	129	202	201
	Lyral	25.6	136	192	177
	ISO E β	26.2	191	121	109
	ISO E α	26.4	191	109	121
	ISO E γ	27.0	135	191	121
	β-Santalol	27.5	94	93	122
	α-Hexylcinnamaldehyde	28.0	129	216	215
	Benzyl benzoate	28.1	105	212	194
	Acetyl cedrene	28.8	161	231	246
	Galaxolide	30.6	243	213	258
	Hexadecanolactone	32.4	83	97	111
	Benzyl cinnamate	35.1	131	192	193
DB-17MS	Salicylic aldehyde	9.4	122	76	65
	α-Terpineol	11.8	121	136	93
	Methyl salicylate	13.4	120	152	92
	Hydroxycitronellal	15.6	59	71	95
	Eugenol	18.7	164	137	165
	Isoeugenol	22.0	164	149	131
	Vanillin	22.4	152	151	153
	Amyl salicylate	23.9	120	138	208
	Acetylisoeugenol	24.8	164	131	149
	Benzyl salicylate	33.2	91	228	65

Table 4 検量線の範囲、回帰式と決定係数

カラム	化合物名	範囲 (μg/mL)	回帰式	r^2
HP-1MS	Benzaldehyde	0.2-50	y = 0.1907x +0.0083	0.999
	α-Pinene	0.2-50	y = 0.2877x +0.0190	0.999
	β-Pinene	0.2-50	y = 0.2677x +0.0085	0.999
	α Terpinene	0.5-10	y = 0.1158x -0.0013	1.000
	D-Limonene	0.5-50	y = 0.1830x +0.0073	0.999
	Terpinolene	0.2-5	y = 0.1588x -0.0015	1.000
	Camphor	0.2-5	y = 0.1596x +0.0006	1.000
	Methyl 2-octynoate	1-50	y = 0.0507x -0.0120	1.000
	Carvone	0.5-50	y = 0.0759x -0.0103	1.000
	Neral	1-50	y = 0.0390x -0.0107	0.999
	Cinnamaldehyde	0.5-10	y = 0.2060x -0.0353	0.997
	Lynalyl acetate	0.5-10	y = 0.1779x -0.0352	0.995
	Geranial	1-50	y = 0.0669x -0.0230	1.000
	trans Anethole	0.5-10	y = 0.1174x -0.0098	0.999
	DMBC acetate	1-100	y = 0.1335x +0.0197	0.999
	δ-Damascone	0.2-5	y = 0.3353x -0.0181	0.998
	β-Damascenone	0.5-50	y = 0.0772x -0.0112	0.999
	Geranyl acetate	0.2-5	y = 0.0959x -0.0061	0.998
	α-Damascone	0.2-5	y = 0.3920x -0.0293	0.997
	Coumarin	0.5-50	y = 0.1684x -0.0020	0.998
	β-Damascone	1-20	y = 0.1306x -0.0340	0.998
	β Caryophyllene	0.5-100	y = 0.0630x -0.0188	0.994
	α-Isomethylionone	0.5-10	y = 0.1822x -0.0291	0.995
	Eugenyl acetate	1-20	y = 0.1618x -0.0451	0.999
	Lilial	2-100	y = 0.1642x -0.1156	0.999
	Propylidene phthalide	1-20	y = 0.0982x -0.0262	0.999
	α-Amylcinnamaldehyde	0.5-50	y = 0.0908x -0.0306	0.997
	Lyral	2-100	y = 0.0693x -0.0902	0.996
	ISO E β	1-100	y = 0.1214x -0.0288	0.999
	ISO E α	5-100	y = 0.0239x -0.0218	0.999
	ISO E γ	5-100	y = 0.0102x -0.0094	0.999
	β-Santalol	5-100	y = 0.0688x -0.2896	0.981
	α-Hexylcinnamaldehyde	1-100	y = 0.1073x -0.0634	0.999
	Benzyl benzoate	0.1-2	y = 0.2343x -0.0079	0.999
	Acetyl cedrene	1-100	y = 0.0652x -0.0240	0.999
	Galaxolide	1-20	y = 0.4268x -0.0770	0.998
	Hexadecanolactone	0.5-20	y = 0.0444x -0.0049	0.998
	Benzyl cinnamate	1-20	y = 0.1016x -0.0566	0.996
DB-17MS	Salicylic aldehyde	0.1-5	y = 0.1195x +0.0011	0.994
	α-Terpineol	0.5-20	y = 0.0651x -0.0142	0.994
	Methyl salicylate	0.1-5	y = 0.1492x +0.0001	0.995
	Hydroxycitronellal	0.5-20	y = 0.1775x -0.0307	0.995
	Eugenol	0.1-20	y = 0.0908x +0.0013	0.995
	Isoeugenol	0.5-20	y = 0.0946x -0.0046	0.996
	Vanillin	0.5-5	y = 0.0784x -0.0047	0.998
	Amyl salicylate	0.1-50	y = 0.2075x -0.0015	0.996
	Acetylisoeugenol	0.5-5	y = 0.1404x +0.0050	0.995
	Benzyl salicylate	0.1-20	y = 0.2124x -0.0053	0.991

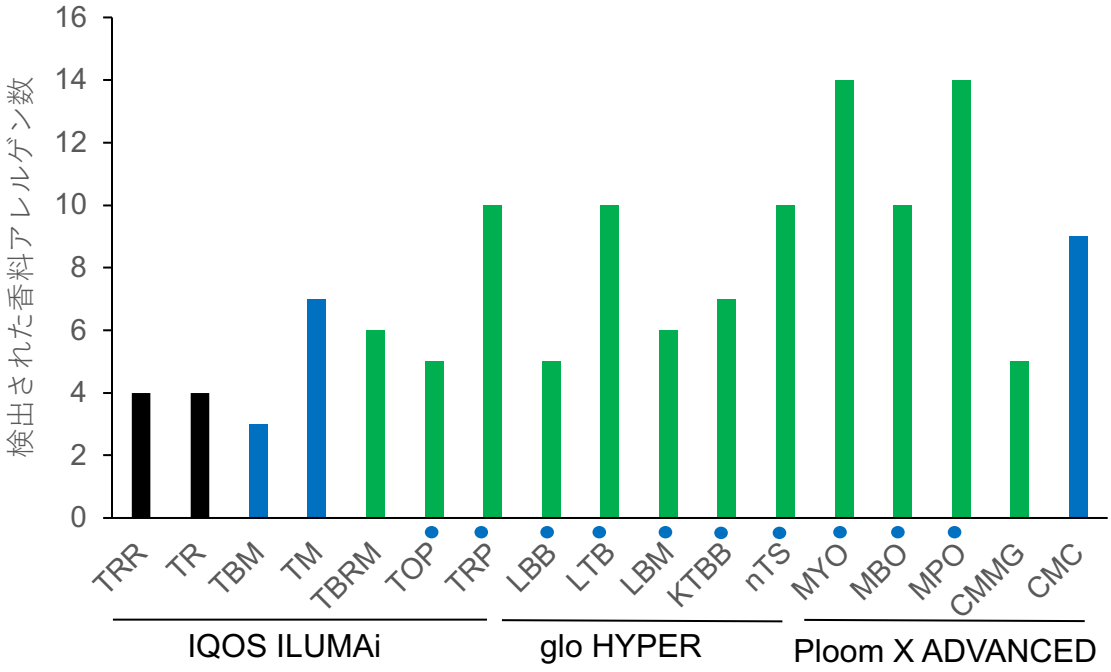


Fig. 1 各銘柄から検出された香料アレルゲンの成分数

黒：レギュラー系、青：メンソール系、緑：フレーバー系

青丸：カプセル付きの銘柄

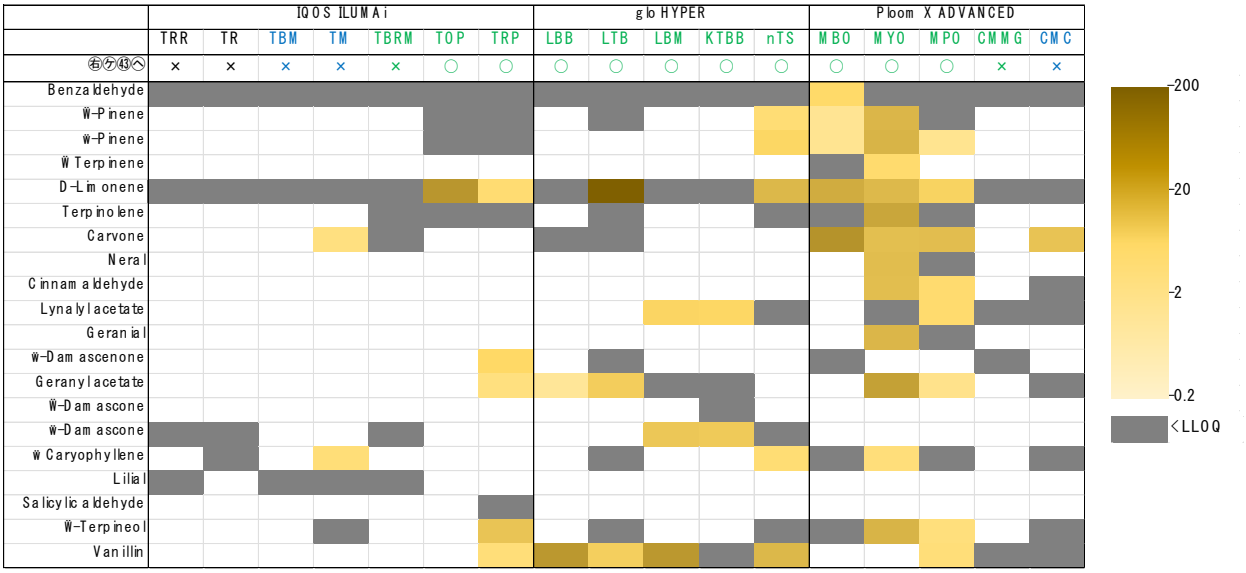


Fig. 2 各銘柄から検出された香料アレルゲンの定量結果

分析対象の香料アレルゲンのうち、いずれかの銘柄から検出された 20 成分の結果を示している。

黒字：レギュラー系、青字：メンソール系、緑字：フレーバー系

<LLOQ：定量下限

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

電子たばこ製品の主流煙に含まれるベンゾキノン類及びハイ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

活性酸素種 (ROS) を生成し，酸化ストレスを引き起こすベンゾキノン（BQ）類及びハイドロキノン（HQ）類を測定対象とし，電子たばこ 3 種（LOST VAPE THELEMA QUEST 200W KIT，Vaptio X-Hubble，INNOKIN Coolfire ULTRA）の主流煙に含まれる BQ 類及び HQ 類を同定・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，試料を還元，もしくは非還元条件下でトリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。電子たばこ主流煙中の HQ（BQ）類を定量した結果，ほとんどキノンではなく，ハイドロキノンとして存在していることが分かった。また，3 種のデバイスによる生成量の違いは，コイルの素材や抵抗値などが影響していると推定できた。さらに，電子たばこの使用回数と HQ（BQ）総濃度との間に相関性が観察され，使用回数の増加に伴い HQ（BQ）濃度が上昇していた。電子たばこの連続使用によりコイルやその付近に残留物や焦げが付着し，HQ（BQ）類の生成量を増加させていると考えられた。

A. 研究目的

たばこ煙には約 5,300 種類の化学物質が含まれており，そのうち有害物質は約 250 種類以上，多環芳香族炭化水素（PAH）をはじめとする発がん性物質は約 70 種類以上存在している (1, 2)。近年，その中でも PAH の酸化誘導体である PAH キノン類 （PAHQ）が注目を集めている。PAHQ は，生体内でレドックスサイクルを介して触媒的に酸化還元反応を起こし，活性酸素種（ROS）を過剰産生し，酸化ストレスを誘発することから，呼吸器疾患や循環器疾患との関連が指摘されている。また，呼吸を介して曝露された PAHQ は，ヒトの生体内で代謝されて尿中に代謝物が排泄されていることが明らかになっている (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。これまでに加熱式および電子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ン（BQ）類のジヒドロキシ体であるハイドロキノン（HQ）類については，昨年度までに加熱式たばこ煙に含まれていることを報告した。電子たばこ煙についてもベンゾキノン類と同時にジヒドロキシ体（HQ 類）が存在する可能性が高い。

そこで本研究では，分析対象とした 39 種類の PAHQ のうち，非還元条件下で電子たばこ主流煙

中にジヒドロキシ体として存在する HQ 類に着目して定量し, 同時に BQ 類も測定して HQ 類と BQ 類の濃度やデバイスの違いについて比較検証を行った。

B. 研究方法

1. 使用たばこ銘柄

たばこ試料

測定対象の電子たばこは，LOST VAPE THELEMA QUEST 200W KIT，Vaptio X-Hubble, INNOKIN Coolfire ULTRA の 3 種類とし，主流煙を発生させるリキッドは CUSTERD MONSTER VANILLA (MONSTER VAPE LABS)を全ての電子たばこで使用した。

2. たばこ主流煙の化学物質の分析

たばこ主流煙の捕集

たばこ主流煙の捕集は，自動喫煙装置（LX20, Borgwaldt KC GmbH）を用いて CORESTA Recommended Method No. 81 法 (CRM81) の捕集方法に準拠して捕集した。CRM81 法による捕集では，吸煙量 80 mL，吸煙間隔 30 秒，吸煙時間 3 秒とした。たばこ主流煙中の総粒子状物質 (total particle matter ; TPM) は Cambridge filter pad（CFP, ϕ 44 mm, Borgwaldt KC GmbH）上に捕集し，捕集はフィルター1 枚につき 10 puff 分捕集し，計 50 枚分を連続捕集した。捕集の合間にはコイルの交換やデバイス内の洗浄等のメンテナンスは行わなかった。

HQ 類及び BQ 類の分別の分析

① 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℃，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 μL 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 (4)。

② 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。また，還元条件下で誘導体化して同じ骨格の BQ 及び HQ の各合計として検出・定量して各 BQ＋HQ 濃度を得て HQ 濃度との比較を行った。

③ GC/MS/MS 条件

Thermo Fisher Scientific 社製 GC-MS/MS （TSQ Quantum GC）システムを用いた。カラムは DB-5MS （30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μm, J&W） を使用し，50 - 310℃ （25℃/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℃，スプリットレスモード，注入量 1 μL とした。MS 条件は，EI モード，イオン源温度 300℃, インターフェース温度 280℃とし，イオン化電圧は 70 eV とした。検出は，$[M]^+$イオンをプリカーサーイオンとして最も強度の高いプロダクトイオン 2 種を用いた選択反応モニタリング（SRM）モードで測定した (4)。

C. 結果及び考察

1. HQ 類の同定

これまでの研究において電子たばこ煙中に 29 種類の PAHQ が検出されていることから，対応する HQ 類もしくはジヒドロキシ体が存在する可能性がある。そこで，非還元条件下において HQ 類及び 2 環以上の骨格を有するジヒドロキシ体のスクリーニングを行ったところ，今回対象とした電子たばこ 3 種の主流煙から，7 種類の HQ 類（図１）が検出され，また還元条件下において対応する BQ 類も検出された。一方で，2 環以上の母核を有する PAH ジヒドロキシ体は検出されなかった。2 環以上の PAHQ 類について，今回測定対象とした 3 種類の電子たばこで 20~22 種類が検出されていることから，2 環以上の PAHQ 類の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たと考えられる。

2. 電子たばこ主流煙中 HQ 類及び BQ 類の濃度と組成比

HQ 類の組成として，濃度が高い順に MHQ（MBQ），2,5-DMHQ（2,5-DMBQ），1,4-HQ（1,4-BQ）の 3 種類が多くを占めており，これは 3 種類の電子たばこで共通であった。還元条件下での測定結果（同骨格の HQ 及び BQ の各合計濃度）と比較したところ，1,4-HQ，MHQ，2,5-DMHQ，TMHQ，2-tb-HQ ではほとんどが HQ 体として存在していたが，2,6-DMHQ と 2,5-Dtb-HQ では半分程度が BQ 体として存在しており，HQ 体から BQ 体への酸化されやすさが異なると予想された。7 種類の総濃度としてデバイスの連続使用における非還元（HQ 類）及び還元（HQ＋BQ 類）の濃度変化の例を図２に示した。総濃度では，ほとんど HQ として存在していることがわかる。これらの HQ 類はリキッド中の成分〔プロピレングリコール（PG），植物性グリセリン（VG），香料など〕やコイルに備え付けられたコットンの主成分であるセルロースの熱分解により生成したと考えられた(5, 6)。

3. 電子たばこの連続使用による影響

3 つのデバイスにおいて，連続使用回数の増加に伴う HQ（BQ）類の生成量増加が認められた（図２）。さらに，本研究で測定した 3 種類の電子たばこにおける，使用回数ごとの累計濃度を図３に示した。電子たばこは連続使用することで，デバイス内部にリキッドによる焦げや汚れが発生する場合があり，それらが今回検出した HQ（BQ）類の起源となっていることが考えられた。今回の捕集はメンテナンス（クリーニング）を行わない連続使用を想定して行っており，実際に使用後のコイルにはリキッドの焦げが確認できたことから，HQ（BQ）類の濃度上昇の要因となったと考えられた。さらに，コイルに使用される金属（ニクロム）が劣化により触媒活性が上がり，PG の熱分解が促進されることが報告されている(7)ことから，コイルの劣化も今回の HQ（BQ）類増加の一因として考えられた。また，今回対象とした 3 種類の電子たばこデバイスでは，使用するリキッドは同一であるにも拘わらず，最も生成量の多かった THELEMA QUEST では HQ（BQ）類の総生成量が最も少ない X-Hubble に対して 1.5 倍程度大きくなった。この要因として，コイルの素材や抵抗値などの違いが考えられた。今回使用したコイルはニクロム製（THELEMA QUEST）及びステンレス製（X-Hubble）であり，製品間でコイル素材が異なるが，コイル素材によってアルデヒドなどの生成量に違いが生じることが報告されている(7)ことから，HQ（BQ）類についても同様の現象が起こったと考えられた。また，今回使用したコイルの抵抗値は，THELEMA QUEST で 0.18 Ω，Coolfire で 0.29 Ω，X-Hubble で 0.16 Ω であったが HQ（BQ）類と同様熱分解により生じるアルデヒドの生成にコイルの抵抗値が影響するという報告(8)があり，HQ（BQ）類についてもコイル抵抗値の高い THELEMA QUEST で生成量が増加したと考えられた。

D. 結論

本研究では，3 種類の電子たばこ主流煙中から 7 種類の HQ 類及び BQ 類を検出した。組成は両デバイスで共通しており，MHQ，2,5-DMHQ，1,4-HQ が主成分であった。また，連続使用回数の増加に伴い HQ（BQ）類の生成量が増加することを確認した。この要因として，リキッド成分やコットンの熱分解に加え，連続使用によるコイルの焦げの蓄積や，ニクロム等のコイル金属の劣化に伴う触媒活性の上昇が寄与している可能性が示唆された。さらに，デバイス間で生成量に差が生じた要因として，コイル素材や抵抗値の違いがキノン類の生成挙動に影響を及ぼすことが推察された。以上の結果は，電子たばこの使用条件やデバイス及びコイルの物理的特性が有害物質の発生量に大きく関与することを示しており，今後の健康リスク評価において重要な知見となることが期待される。

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）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).

（5）El-Hage, R., El-Hellani, A., Salman, R., Talih, S. Shihadeh, A., Saliba, N.A., Vaped humectants in E-cigarette are a source of phenols, Chem. Res. Toxicol., 33, 2374-2380 (2020).

（6）McGrath, T.E., Chan, W.G., Hajaligol, M.R., Low temperature mechanism for the formation of polycyclic aromatic hydrocarbons from the pyrolysis of cellulose, J. Anal. Appl. Pyrolysis., 66, 51-70 (2003).

（7）Saliba, N.A., Hellani, A.E., Honein, E., Salman, R., Talih, S., Zeaiter, J., Alan Shihadeh, A., Surface chemistry of electronic cigarette electrical heating coils: Effects of metal type on propylene glycol thermal decomposition J. Anal. Appl. Pyrolysis., 134, 520-525 (2018)

（8）Tran, L.N., Chiu, E.Y., Hunsaker, H.C., Kuan-chen Wu, K., Poulin, B.A., Amy K. Madl, A.K., Pinkerton, K.E., Nguyen, T.B., Carbonyls and aerosol mass generation from vaping nicotine salt solutions using fourth- and third-generation E-cigarette devices: Effects of coil resistance, coil age, and coil metal material, Chem. Res. Toxicol., 36, 1599-1610 (2023)

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

多良春希, 安孫子ユミ, 戸次加奈江, 稲葉洋平, 鳥羽陽，電子たばこ製品の主流煙に含まれるハイドロキノン類の定量とベンゾキノン類との濃度比較　フォーラム 2025　衛生薬学・環境トキシコロジー．2025.9.9-10（名古屋）同要旨集.

山田侑衣乃，又吉佑香，安孫子ユミ，戸次加奈

江，稲葉洋平，鳥羽陽，ジチオスレイトールアッセイによるたばこ煙抽出物の酸化能評価　日本薬学会 146 年会．2024.3.26-29（大阪）同要旨集.

3.その他

該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

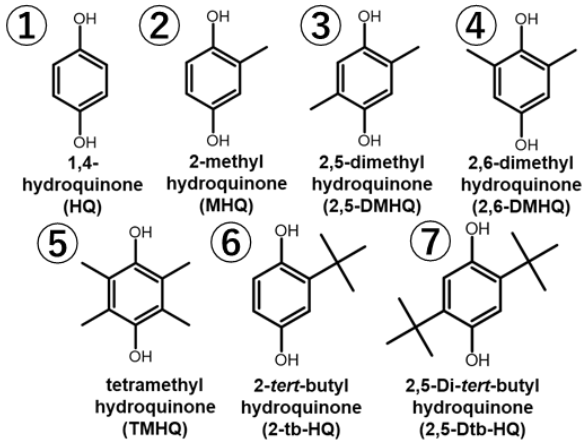


図1　電子たばこ主流煙中に存在する HQ 類の構造式

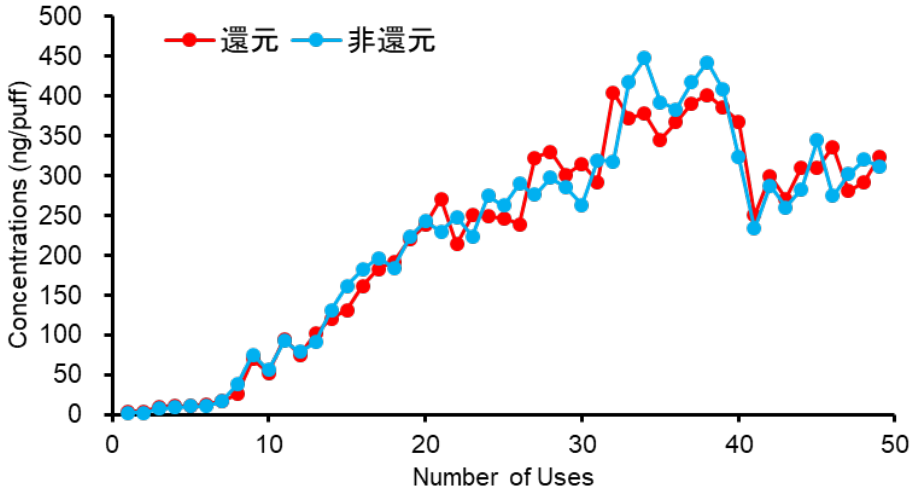


図2　電子たばこ（THELEMA QUEST）の連続使用による主流煙中総 HQ 類及び BQ＋HQ 類濃度の変化

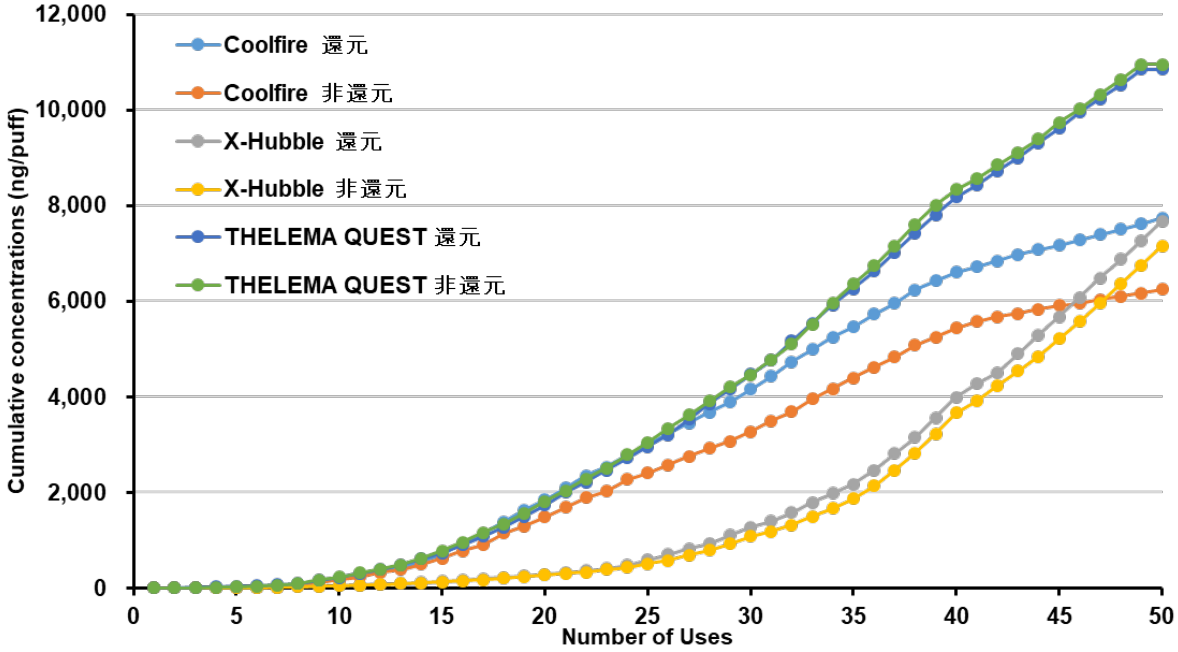


図3　電子たばこの連続使用による使用回数ごとの HQ 類及び HQ＋BQ 類の累計濃度

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―未知成分の分析―

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、市販加熱式たばこ製品を対象として、GC-MS Scan 分析により主流煙およびたばこ葉中成分の網羅的解析を行った。その結果、製品特異的に検出される成分が複数確認され、既報が限られる未知成分の存在が示唆された。特に、香料由来成分、材料由来添加物および加熱過程に伴う熱分解生成物が主流煙中へ移行・生成していることが明らかとなった。また、一部製品では、ベンズアミド骨格を有する検出報告がない化合物の存在が推定され、製品ごとの加熱条件や添加成分の違いが主流煙中化学組成に影響を与えることが示唆された。さらに、Nicotine 誘導体や furan 類、pyranone 類などの生成挙動から、加熱過程における熱分解反応が未知物質生成に関与していることが示唆された。今後は、GC×GC-TOFMS や GC-Orbitrap-MS を用いた高分離・高精度分析により未知成分の構造推定を進めるとともに、生成機構および曝露影響について詳細に検討する予定である。

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、市販されている多様な製品を対象に GC-MS の Scan 分析を用いて、加熱式たばこの主流煙・たばこ葉中の未知物質の推定を行った。さらに、生成要因や経路を明らかにするため、推定された物質の生成機構の検討を行った。

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 TEREA REGULA, TEREA SUNPEARL, Ploom X ADVANCED は CAMEL MENTHOL PURPLE, MEVIUS DEEP REGULAR を使用した。

2. 加熱式たばこ主流煙の化学物質の分析

<u>加熱式たばこ主流煙の捕集</u>

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 HCI 法を行った。HCI 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。

加熱式たばこ主流煙およびたばこ葉の成分分析

主流煙を捕集した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 1 mL とした。たばこ葉はたばこスティック 1 本分から 5 mg 採取し、同様の前処理法でサンプルを作成した。これらのサンプルを GC-MS の Scan モードで分析した。物質の推定には NIST、AIST などのマススペクトルライブラリを用いた。

C. 結果及び考察

加熱式たばこ主流煙およびたばこ葉の成分分析

加熱式たばこ 6 銘柄の主流煙について、GC-MS の Scan 分析で推定された物質は、たばこ葉由来の物質、着香目的添加物、材料品添加物、熱分解生成物に大別された（図１）。Nicotine は保持時間（RT）23 min に飽和したピークで認められ、スペクトルは既報のデータと一致した。全銘柄の主流煙およびたばこ葉で推定された Palmitic acid および 9-Eicosyne、Tocopherol は、植物成分に一般的に含まれる物質であり、たばこ葉由来の物質として分類した。

添加物としては、全ての銘柄において主流煙・たばこ葉の双方から、Menthone および Menthol が RT 18–19 min に推定された。また、TEREA SUNPEARL から Anethole、neo Tropical Swirl から cineole、 Ethyl vanillin やラクトン系の化合物が主流煙から推定された。これらの物質は、その特性から香料として添加されていると考えられる。TEREA SUNPEARL や neo Tropical Swirl から検出された香料成分は、いずれもたばこ葉からは検出されなかった。両銘柄がカプセル搭載スティックであることから、当該香料はカプセルに添加されており、加熱時に主流煙へ移行したことが示唆された。

材料品添加物としては、全銘柄において、たばこ葉から 1,3-Di-*tert*-butylbenzene（RT 20.2 min）、2,4-Di-*tert*-butylphenol（RT 27.0 min）が検出された。さらに、Ploom X の両銘柄においては、主流煙中からも 2,4-Di-*tert*-butylphenol が検出された。加えて、本研究で主流煙中に検出された Citrate 類 2 物質は可塑剤として含有していることが報告されている[1][2]。これはたばこスティックの材料品に使われている原料が、加熱により主流煙中に移行したためであると考えられる。

Ploom X ADVANCED の両銘柄の主流煙とたばこ葉において、RT 28.4 min に特徴的なピークが認められた。ライブラリ検索の結果、このピークは *N*-propylbenzamide に類似したマススペクトルを示した（図 2）。また、同銘柄において RT 45.5 min 付近に類似したスペクトルを有するピークが複数存在した。neo Tropical Swirl のたばこ葉におけるクロマトグラムでは、RT 26.2 min に特徴的なピークが認められ、*N*,*N*-Diethylbenzamide のスペクトル（図 3）および RT と一致した。紙巻きたばこおよび加熱式たばこ中にベンズアミド骨格を持つ物質の検出例は Benzamide のみと限られているが[3]、本研究では、*N*-Propylbenzamide、*N*,*N*-Diethylbenzamide のような、部分構造にベンズアミドを有する物質が加熱式たばこの主流煙およびたばこ葉中に存在することが示唆された。より網羅的な物質推定のため、分離能の高い GC×GC-TOFMS や精密質量測定に対応した GC-Orbitrap-MS による分析を行う予定である。また、これらの結果は、Ploom X ADVANCED の加熱条件に起因して、たばこ葉に添加される成分が主流煙へ移行していることが示唆された。製品の加熱条件の違いにより、主流煙へ移行する物質が異なることが示され、製品間における物質組成の比較も行う予定

である。

加熱式たばこ主流煙における生成機構の検討

全製品の主流煙において、Myosmine（RT 24.9 min）および Cotinine（RT 31.5 min）の Nicotine 誘導体が推定された。紙巻きたばこにおける既往研究では、これらの物質が 300℃以上の加熱条件下で Nicotine の熱分解により生成することが報告されている[4]。本研究においても同様に加熱式たばこ主流煙から当該物質が確認され、加熱過程における Nicotine の分解が示唆された。また、全製品の主流煙において、furan 骨格を有する物質が Furfural（RT 7.3 min）、3-Furaldehyde（RT 7.4 min）、Furfuryl alcohol（RT 8.2 min）と推定された。MEVIUS DEEP REGULAR の主流煙では RT 17.7 min に Pyrone 骨格を有する 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one が推定された。これらの酸素含有複素環化合物は、たばこ葉からは検出されなかったことから、生成要因は加熱過程にあると考えられる。既往研究によれば、Furfural は 25–600℃の加熱条件下で Cellulose、Hemicellulose など多糖類成分の熱分解によって生成し[4]、3,5-Dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one はアミノ糖から 300℃以下の加熱条件下で熱分解を受け生成することが報告されている[4]。たばこ葉にはアミノ糖類が含まれ[5]、加熱式たばこの葉には結合剤として Cellulose などの多糖類が添加されていることが報告されている[6]。したがって、当該物質は、多糖類およびアミノ糖が加熱時に熱分解して生成したものであることが示唆された。今回、検討を行った Furfural や Pyranone と同様に、他の物質も加熱過程によって生成することが考えられる。今後は、加熱過程において生成する未知物質について検討する予定である。

D. 結論

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、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、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。同様にたばこ葉中の成分の推定も行い、加熱過程において生成する未知物質の検出要因について今後詳細に検討する。

D. 参考文献

[1] JT ウェブサイト　材料品添加物リスト (参照:2026/5/1

[2] Mina W *et al.*, Chem. Res. Toxicol. 34(10), 2216–2226, (2021)

[3] Schumacher, J.N., *et al.*, Journal of Agricultural and Food Chemistry,. 25(2), 310-320, (1977)

[4] Baker, R.R., Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, 11, 555-573, (1987)

[5] Schmeltz, I. and D. Hoffmann, 77(3), 295-311, (1977)

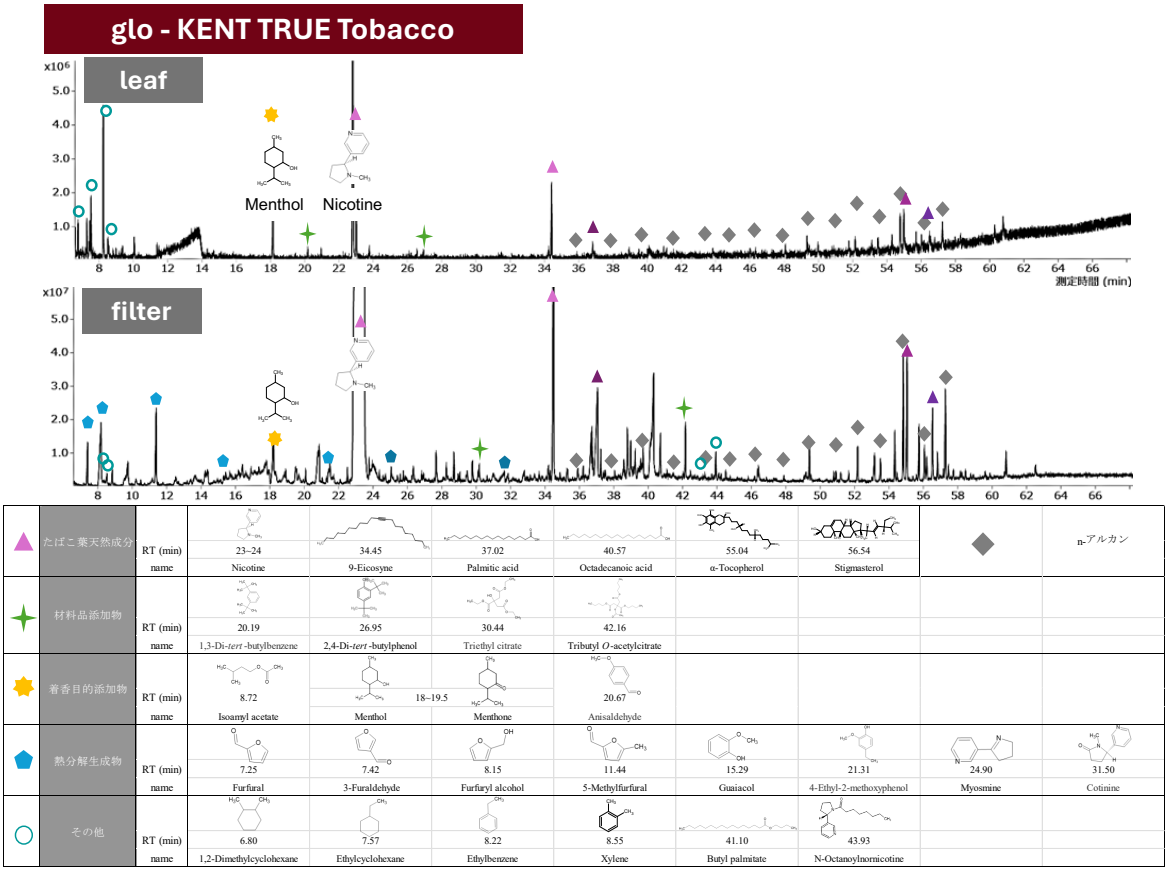
[6] JT ウェブサイト　たばこ添加物リスト (参照:2025/10/5)

F. 研究発表

1. 南村紬, 稲葉洋平, 三宅 祐一, 加熱式たばこ主流煙中の PAHs・ハロゲン化 PAHs の含有実態調査と未知成分推定, 第 33 回環境化学討論会, 山形. (2025 年 7 月)【優秀発表賞（Presentation Award）受賞】
2. 南村紬, 稲葉洋平, 三宅 祐一, 加熱式たばこ主流煙における未知物質の推定と生成機構の検討, 2025 年室内環境学会学術大会, 北九州. (2025 年 12 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



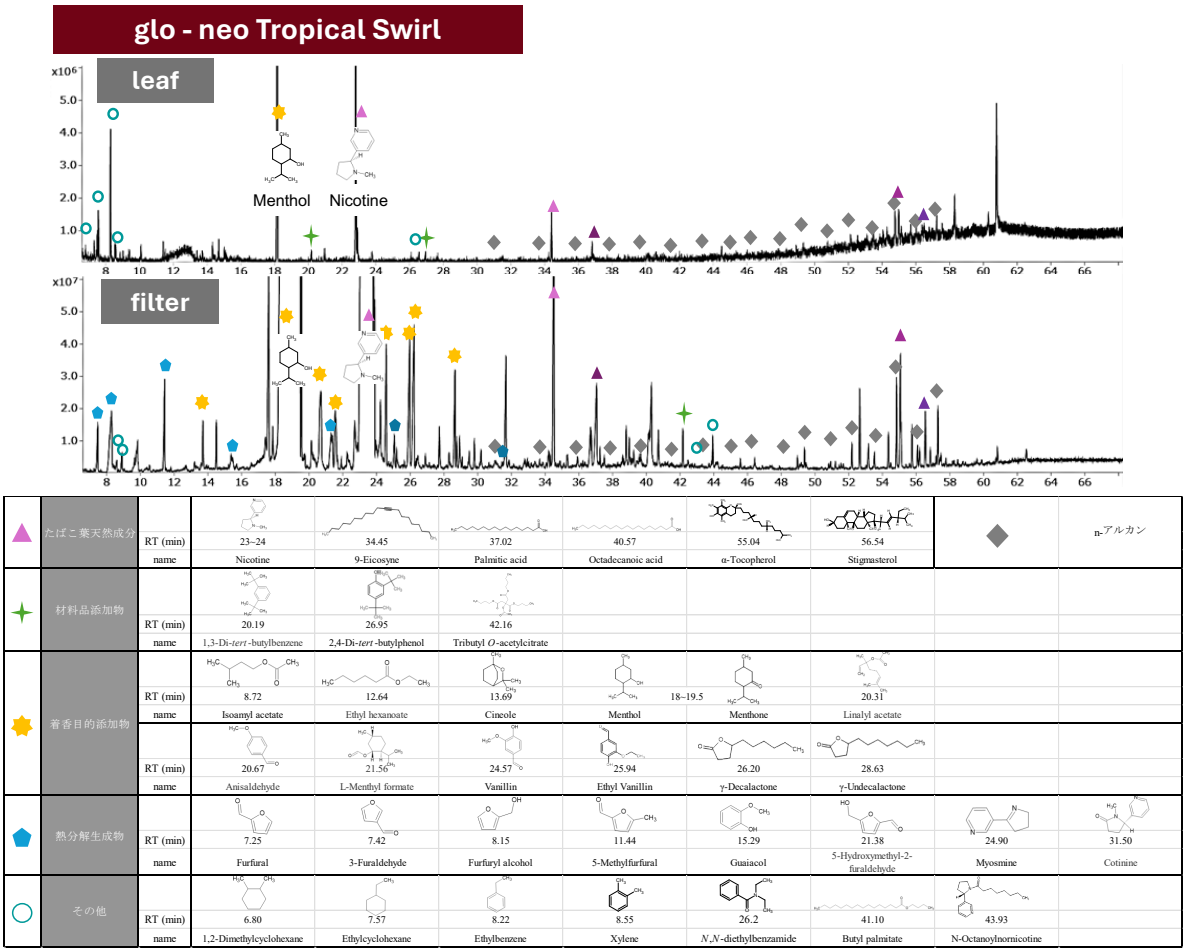
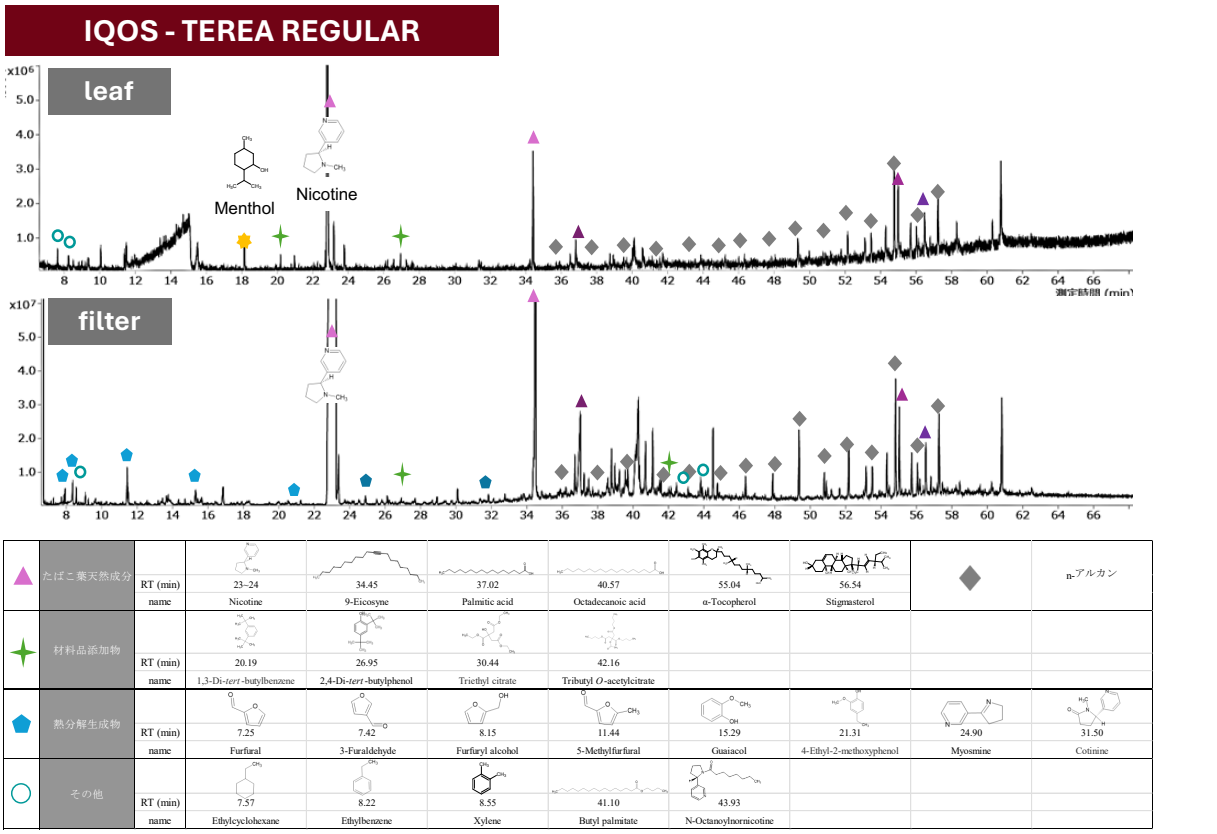


図 1　各銘柄における加熱式たばこ主流煙 GC-MS クロマトグラム



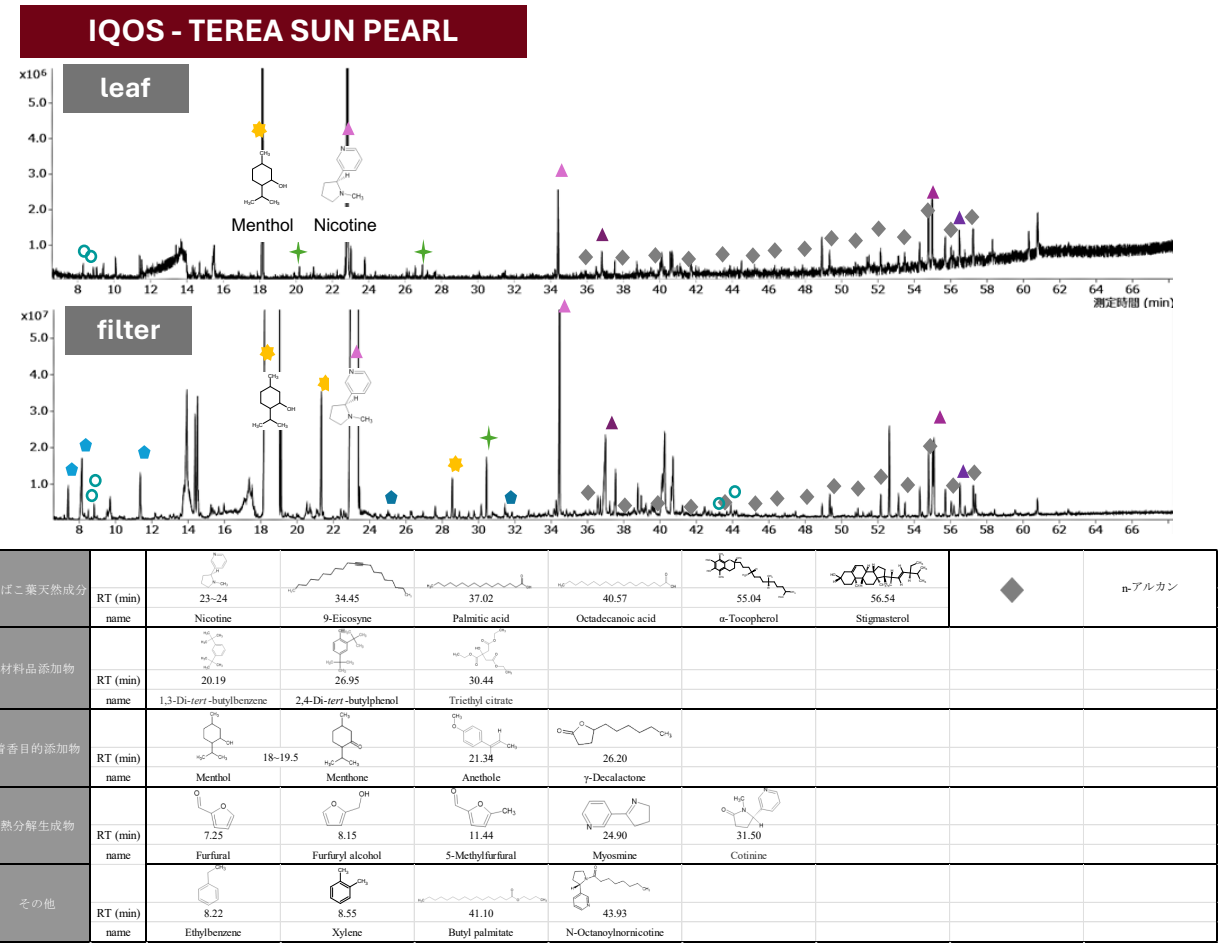
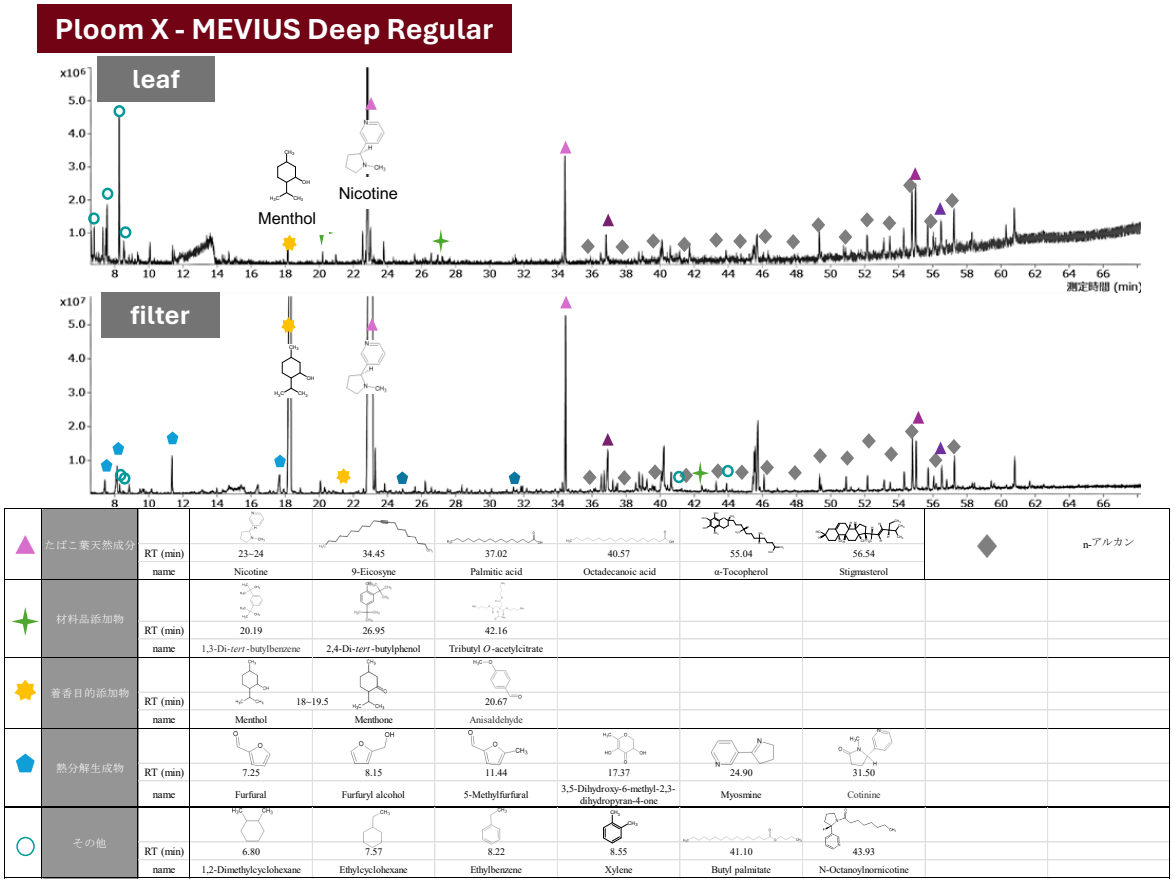


図 1　各銘柄における加熱式たばこ主流煙 GC-MS クロマトグラム（続き）



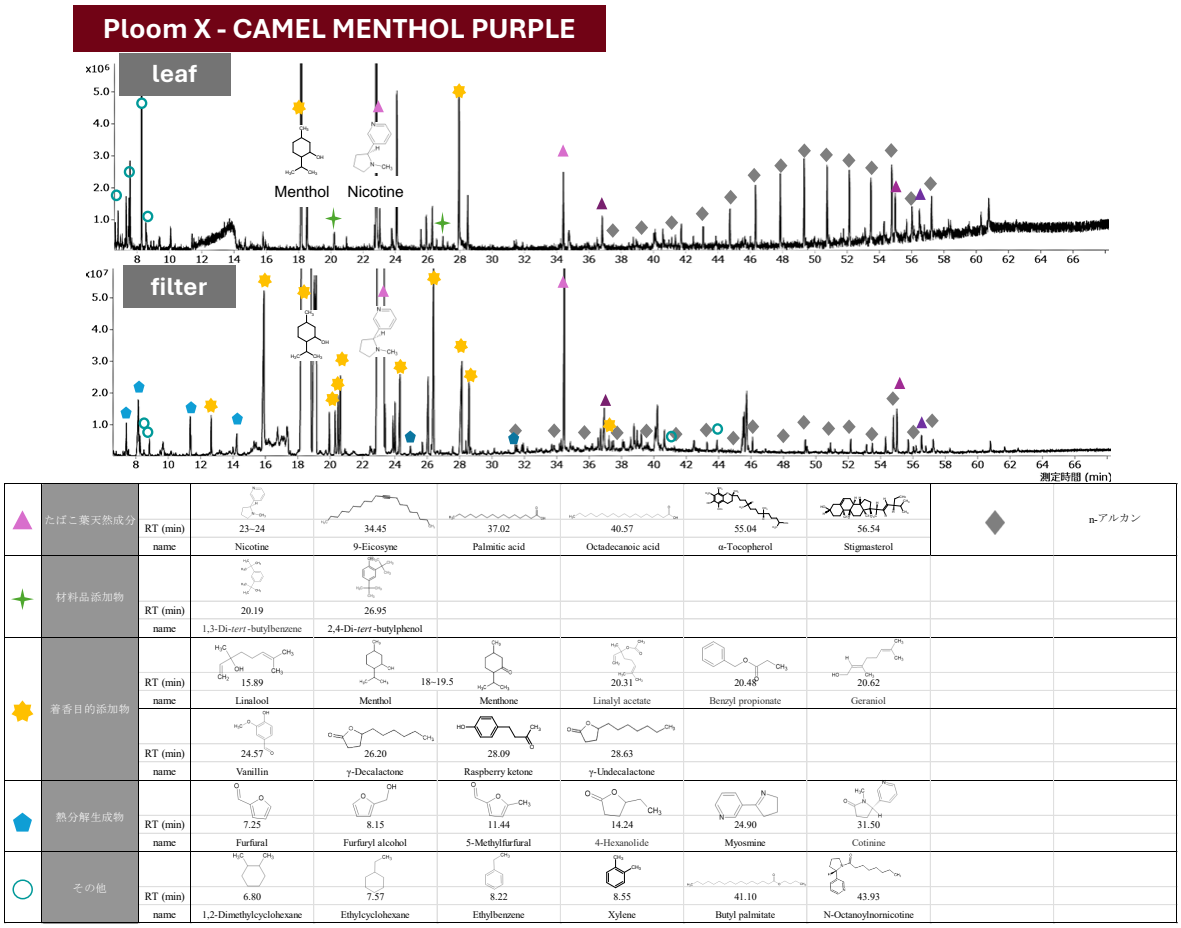


図 1　各銘柄における加熱式たばこ主流煙 GC-MS クロマトグラム（続き）

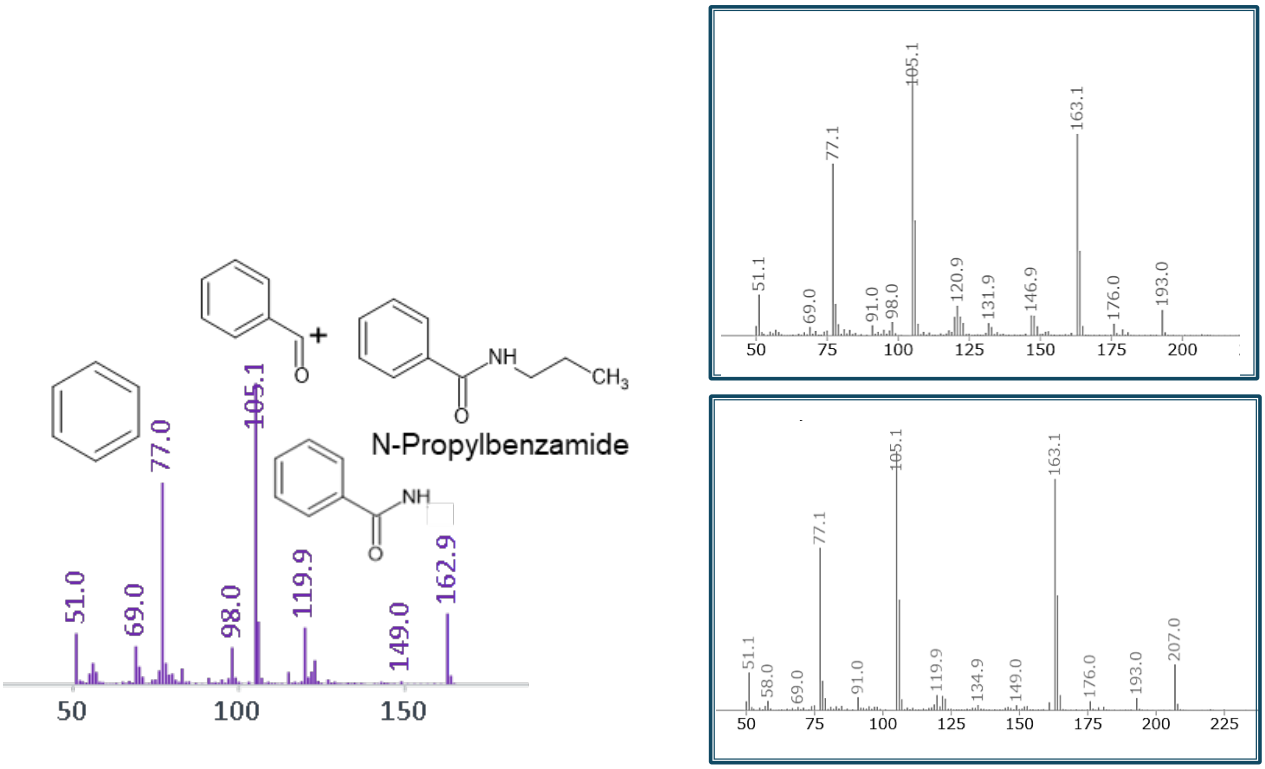


図 2　　*N*-Propylbenzamide の類似スペクトルおよび関連スペクトル（RT 45 min 付近）

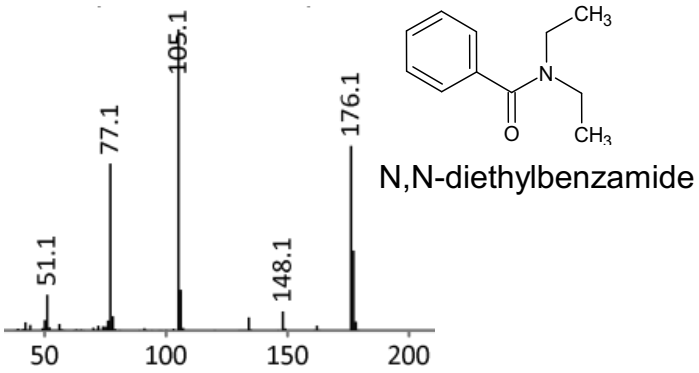


図 3　　*N,N*-Diethylbenzamide のマススペクトル

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）

石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いるタバコから発生する揮発性有機化合物，カルボニル化合物，吸着性有機ハロゲン化合物（AOX）の同時分析

内山茂久，稲葉洋平（国立保健医療科学院）

研究要旨 タバコ主流煙中の VOCs，カルボニル化合物，ならびに吸着性有機ハロゲン化合物（AOX: AOF, AOCl, AOBr）を同時に評価可能な分析法を開発し，その適用性を検討した．
石英繊維フィルター–粒状活性炭（QF–ACB）複合カートリッジを用いてタバコ主流煙を捕集し，二相溶出法により VOCs を GC/MS，カルボニル化合物を HPLC で分析した．さらに，同一試料について，二硫化炭素（CS_2）溶出後に残存する吸着剤を燃焼イオンクロマトグラフィー（CIC）で分析することで，高沸点有機ハロゲン化合物（AOX-high）を定量した．また，直接燃焼により全有機ハロゲン化合物（AOX-total）も測定した．
標準ガスを用いた検討では，低沸点フルオロカーボン類は CS_2 パージにより除去される一方，フルオロテロマーアルコール類（FTOHs）は吸着剤上に残存することが確認された．さらに，標準燃焼タバコ（1R6F）および加熱式タバコ（IQOS）の主流煙分析では，既知の VOCs およびカルボニル化合物に加え，AOF，AOCl，AOBr 由来のハロゲン化物イオンが検出された．本手法は，従来の VOCs およびカルボニル化合物分析に加え，毒性評価上重要な高沸点有機ハロゲン化合物を同時に評価可能な新規手法として，タバコ煙曝露評価への応用が期待される．

A. 研究目的

近年，タバコ主流煙に含まれる化学物質による健康影響が広く懸念されている．タバコ主流煙には多種多様な有害化学物質が含まれており，代表的な成分として，ニコチン，1,3-ブタジエン，ベンゼンなどの揮発性有機化合物（VOCs），ならびにアセトアルデヒドやアクロレインなどのカルボニル化合物が報告されている．一方で，タバコ煙中には未同定あるいは十分に評価されていない化学物質も数多く存在すると考えられる．

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）は，その環境残留性および健康影響の観点から大きな社会的関心を集めている．これらの化合物は環境中で極めて安定であり分解されにくいため，生体内への蓄積およびそれに伴う健康影響が懸念されている [1]．ヒトへの曝露経路としては，飲料水，食品，空気，土壌，および消費者製品との接触などが報告 [2] されているが，喫煙による曝露の可能性については十分に検討されていない．

吸着性有機フッ素化合物（AOF, Adsorbable Organic Fluorine）は，環境試料中に存在する有機フッ素化合物の総量を評価するための指標として用いられている．特に，水試料を活性炭に吸着させた後，燃焼イオンクロマトグラフィー（CIC）によりフッ素を定量する方法は，US EPA により公定法として採用されている [3]．一方，気体試料中の AOF 測定に関する報告はほとんどない．

しかし，我々が開発してきた VOCs，カルボニル化合物分析用の固体捕集／二相溶出法 [4-6] に用いる固体捕集管を，水試料と同様に高温燃焼し，生成した燃焼ガスを純水に吸収させた後，イオンクロマトグラフィーでフッ化物イオンを分析することで，気体試料への AOF 測定への適用が可能であると考えられる．さらに，本手法は VOCs およびカルボニル化合物との同時分析への展開も期待される．

そこで本研究では，タバコ主流煙中に含まれる VOCs，カルボニル化合物，および AOF を同時に測定可能な分析手法の開発および適用性の評価を行った

B. 実験

燃焼イオンクロマトグラフィー（CIC）

AOX の測定には，試料燃焼装置（AQF-5000H；日東精工アナリテック株式会社）を使用した．装置の概略図を Fig. 1 に示す．

イオンクロマトグラフィー（IC）分析

陰イオン分析には，電気伝導度検出器を備えたイオンクロマトグラフィー（IC）システム（Dionex ICS-2100 Integrated Reagent-Free；Thermo Fisher Scientific）を使用した．分離カラムには DX IonPac AS11-HC（250 mm × 4 mm i.d.）を，ガードカラムには AG11-HC（50 mm × 4 mm i.d.）を用いた．サプレッサーには ASRS 300（4 mm）RFIC 自己再生型サプレッサーを接続した．溶離液は，Dionex 自動溶離液生成装置（EGC 500 KOH）

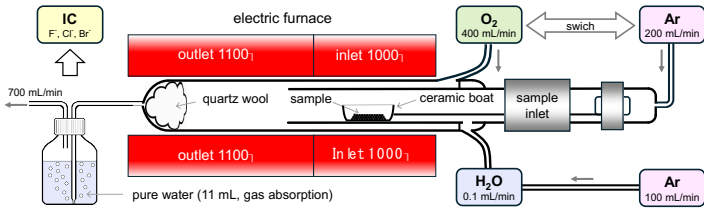


Fig. 1. Overview of the combustion system.

により生成した水酸化カリウム溶離液を用い，グラジエント溶出を行った．グラジエント条件は，2 mM KOH を 2 分間保持後，20 分間で 11 mM まで昇濃し，さらに 5 分間で 35 mM まで昇濃した後，35 mM を 13 分間保持した．注入量は 25 µL，流量は 1.0 mL/min とした．

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℃を 6 分間保持した後，250℃まで 35 分間で昇温（6℃/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℃とした．質量分析の条件は，m/z 40－500 のフルスキャンモードおよび SIM モード，イオン化電圧は 70 eV である．

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

HPLC は，LC-20AD 送液ポンプを 2 台，SIL-20AC オートサンプラーと SPD M20A フォトダイオードアレー検出器を備えた島津製作所製 Prominence LC-20 を使用した．分離カラムは Ascentis RP-Amide（3 µm particle size，150 mm × 3 mm i.d.，Supelco 社製）を用い，カラムオーブン温度 30℃，注入量 10 µL とした．グラジェントモードの HPLC 分析には，移動相に 10 mmol/L の酢酸アンモニウムを含むアセトニトリル（50%）と水（50%）の混合溶液（A 溶液）と，アセトニトリル（80%）と水（20%）の混合溶液（B 溶液）を用いた．カラム流量 1 mL/min で A 溶液 100%を 5 分間保ち，50 分間で B 溶液を 100%にした後，10 分間 B 溶液 100%を保った。

粒子状物質および気体成分捕集用カートリッジの作製

260 mg のアクティブカーボンビーズ（ACB）をガラス管に秤量し，純窒素（50 mL/min）を流しながら，チューブコンディショナー（TC-20，Markes 社，UK）を用いて 380 ℃で 5 時間コンディショニングした．室温まで冷却後，処理した活性炭を両端にフリットを備えた空のポリエチレン製固相抽出（SPE）チューブ（3 mL，Supelco 社，USA）に充填し，ACB カートリッジ[7]を作製した．

石英繊維フィルター（QF）はメタノールで洗浄後，100 ℃で乾燥させ，さらに電気炉中で 1000 ℃，60 分間コンディショニングした．乾燥後，QF を直径 9 mm の円形に打ち抜き，ACB カートリッジの入口側に設置すること

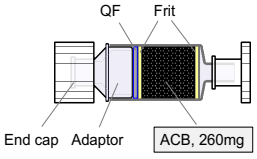


Fig. 2. Outline of the PSD-ACB and QF–ACB cartridge.

で，QF–ACB 複合カートリッジ[4]を作製した．作製した QF–ACB カートリッジの概略図を Fig. 2 に示す．さらに，QF–ACB カートリッジと同様に 260 mg の ACB を充填した受動喫煙測定用拡散サンプラーPSD-ACB[7,8]も使用した．

タバコ主流煙の捕集

主流煙の捕集の概要を Fig. 3 に示す．QF-ACB カートリッジをホルダーにセットした後，自動喫煙装置に取り付けバコ主流煙を捕集した．自動喫煙装置の喫煙プロトコールは，Canadian Intense Regime（HCI 法）に準拠し，吸煙量は 55 mL，2 秒に設定した．

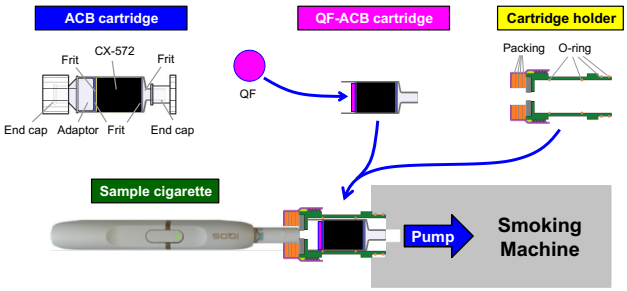


Fig. 3. Schematic of the mainstream smoke collection system using a QF-ACB cartridge.

分析方法

本研究における分析の概要とフローチャートをそれぞれ Fig. 4, Fig. 5 に示す．

method A（VOC，カルボニル化合物および高沸点有機ハロゲン化合物）

VOC，カルボニル化合物：サンプラーから半分量（130 mg）の ACB および半分にカットした QF を 2.5 mL バイアルに移し，二硫化炭素（CS_2）0.5 mL を添加し，5 分間静置する．メタノールを 2 mL 添加し振盪する．0.5 mL を 1.5 mL バイアルに分取し GC/MS で VOCs を分析する．この溶液に濃縮 DNPH を 50 µL 添加しカルボニル化合物を誘導体化する．アクロレイン誘導体の分解を防ぐためにエタノールを 2 mL 添加した後 HPLC でカルボニル化合物誘導体の分析を行った．

method B（高沸点有機ハロゲン化合物，AOX-high）：VOC，カルボニル化合物分析用に分取（0.5 mL）した残りの溶出液（2 mL）を自然蒸発により除去し乾固させる．その後，残存する ACB および QF をセラミック製燃焼ボートに移し，試料燃焼装置を用いて約 1000 ℃で燃焼させた．燃焼ガスは 11 mL の純水に捕集し，溶液中のフッ化物イオンを含む陰イオンを IC により定量した（Fig. 4, method A）．

method B（全有機ハロゲン化合物，AOX-total）：サンプラーから半分量（130 mg）の ACB および半分にカットした QF を磁製燃焼ボートに移し，1000 ℃で燃焼させる．燃焼により発生したガス成分を 11 mL の吸収液に捕集し，溶液中のフッ化物イオンを含む陰イオンをイオンクロマトグラフィー（IC）により定量する（Fig. 4, method B）．

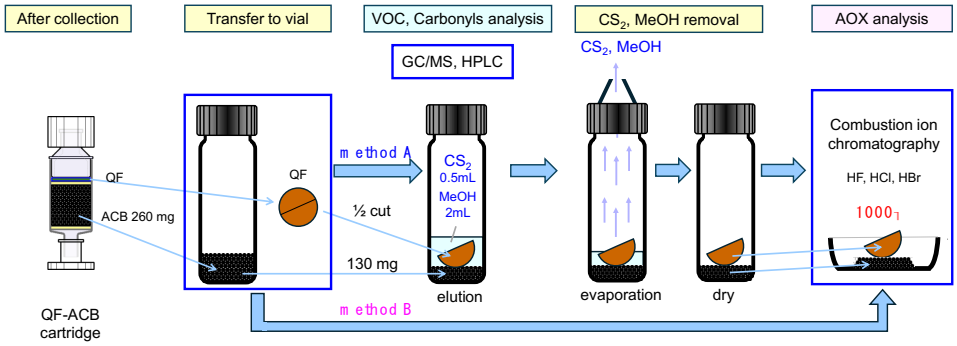


Fig. 4. Schematic diagram of AOF analysis by QF-ACB cartridge using method A and method B.

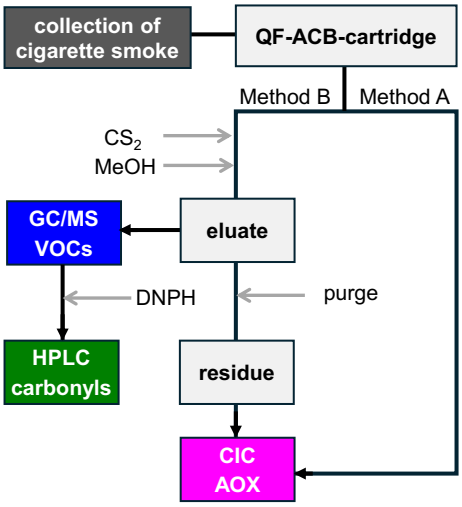


Fig. 5. Analytical flowchart for the simultaneous determination of VOCs, carbonyl compounds, and AOX using a QF–ACB cartridge.

C. 結果と考察

フロン類および VOCs

TO-14 標準ガスを流量 20 mL/min で 100 分間，QF–ACB カートリッジに通気した．method A に従い，ACB 130 mg を 1.5 mL オートサンプラーバイアルに移し，VOCs を溶出させるため二硫化炭素（CS_2）0.5 mL を添加した．得られた溶出液を GC/MS により分析した．

Fig. 6 上段に示すように，CFC-12 からヘキサクロロ-1,3-ブタジエンに至るすべての VOCs は ACB に効率的に吸着され，CS_2により良好に溶出されることが確認された．

その後，残存する CS_2を自然蒸発により完全に除去した．乾燥後，同試料に再度 CS_2を添加して溶出し，GC/MS により分析した（Fig. 6 下段）．そのクロマトグラムから，トルエンより保持時間の短い化合物において回収率が著しく低下していることが明らかとなった．特に，CFC-12，CFC-114 および CFC-11 などのフロン類はすべて揮発し，これらのピークは検出されなかった．

Fig. 7 に保持時間と VOC 回収率の関係を示す．CS_2パージ後の VOCs 回収率は，パージ前後のピーク面積比から算出した．その結果，VOC 回収率は各化合物の保持時間に強く依存することが示された．本研究で使用した AQUATIC-2 のような非極性分離カラムでは，分離機構は主として分配（蒸気圧）に支配され，沸点の高い物質ほど保持時間が長くなる傾向にある．Fig. 8 に示すように，VOCs の保持時間と沸点の間には良好な相関関係が認められた．

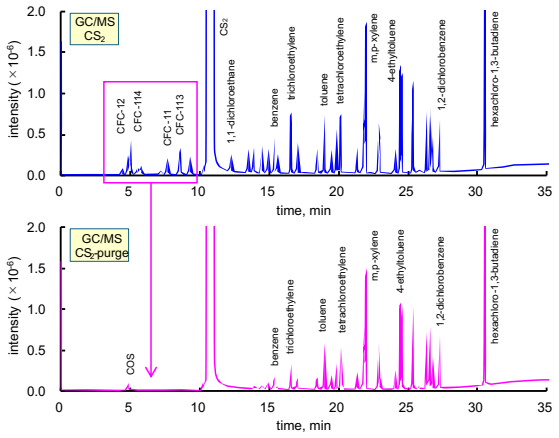


Fig. 6. GC/MS chromatograms of CS_2 eluate (upper) and CS_2-purge (lower).

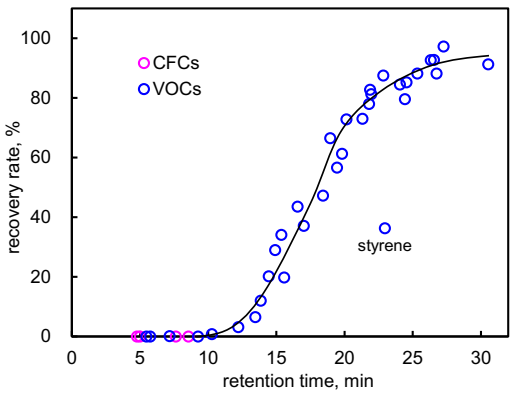


Fig. 7. Relationship between the retention time of each VOC and its recovery rate.

CIC 分析

TO-14 標準ガスを流量 20 mL/min で 100 分間，QF–ACB カートリッジに通気した後，method A（CS_2溶出・

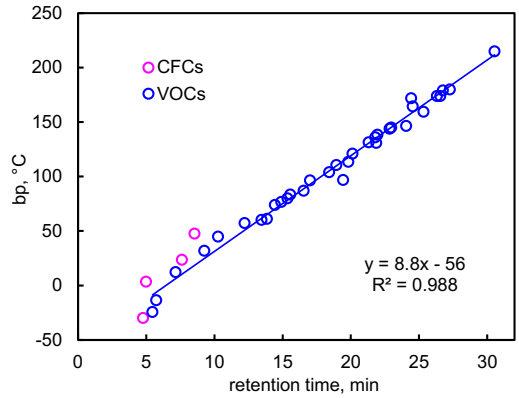


Fig. 8. Relationship between the retention time of each VOC and its boiling point.

蒸発後燃焼）および method B（直接燃焼）に従って AOX を分析した．両方法により得られたイオンクロマトグラムを Fig. 9 に示す．

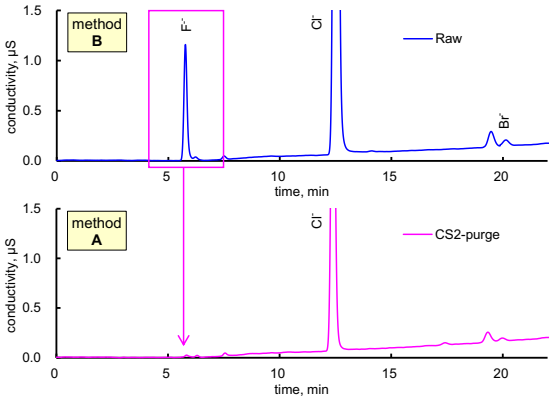


Fig. 9. CIC chromatograms of the TO-14 reference gas obtained by Method A (upper) and Method B (lower).

method A による分析では，フルオロカーボン類に由来する大きなフッ化物イオンピークが観測されたが，CS_2を添加し，パージを行った method B は，フッ素イオンのピークはほぼ完全に消失していることが確認された．

TO-14 標準ガスの濃度および ACB カートリッジへの通気時間に基づいて F，Cl，Br の添加量を算出し，CIC による分析値と比較した．その結果を Table 1 に示す．分析値と理論値は良好に一致しており，本研究で用いた CIC 分析法が高い精度を有することが確認された．

Table 1. Theoretical amounts of fluorine, chlorine, and bromine adsorbed onto the ACB using this standard gas and the analytical values obtained by CIC. (µg)

Amount of halogens	F	Cl	Br
Theoretical value	16	210	20
Analytical value by CIC	16	250	22

フルオロカーボン類（フロン類）は 1995 年末に製造および使用が禁止されているにもかかわらず，現在も地球対流圏中にバックグラウンド濃度で残存している．日本においては，2020 年に測定された大気中濃度が，CFC-11 で 1300 ng/m³，CFC-12 で 2500 ng/m³であり，CFC 類の総バックグラウンド濃度は約 5600 ng/m³と報告されている．これらの化合物は，AOF，AOCl として検出される可能性がある．

しかしながら，本研究の結果から，ACB に吸着した VOCs を CS_2で溶出し，続いて CS_2パージを行った場合，CFC-12，CFC-114，CFC-11，および CFC-113 といった低沸点のフルオロカーボン類は，CS_2とともに揮発し，ACB 上には残存しないことが明らかとなった．これらのフルオロカーボン類は毒性学的観点からの重要性が比較的低いことを考慮すると，AOF，AOCl の定量対象から除外することは妥当であると考えられる．

フルオロテロマーアルコール類（FTOHs）

FTOHs は，大気中に存在するガス状 PFAS として報告されている重要な物質である．本研究では，4:2 FTOH，8:2 FTOH，6:2 FTOH，4:3 FTOH，6:3 FTOH，および 4:8 FTOH をそれぞれ 5 µg ずつ，130 mg の ACB に吸着させ，フロン類と同様の手順で実験を行った．

CS_2 パージ前後に得られた GC/MS クロマトグラムを Fig. 10 に示す．その結果，大部分の FTOHs は CS_2パージ後も揮発せず，ACB 上に吸着したまま残存することが確認された．

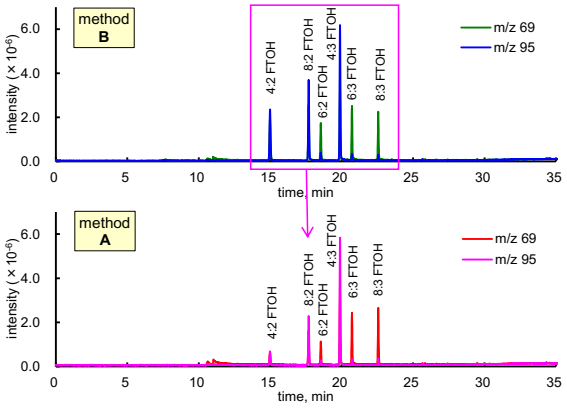


Fig. 10. GC/MS chromatograms of FTOHs obtained by Method A (upper) and Method B (lower).

method B では，まず PSD-ACB 抽出液中の VOCs を GC/MS により定量する．その後，抽出液中の CS_2を自然蒸発により除去し，残存する ACB を後日 AOF 分析用試料として保管することが可能である．本手法により，VOC 分析後の試料を活用して AOF の追加分析を行うことができ，分析時期に柔軟性を持たせつつ，データ品質を損なうことなく AOF を定量できることが確認された．

タバコ主流煙の分析

本研究で開発した method A と method B を用いて標準燃焼タバコ（1R6F）と加熱式タバコ（IQOS）主流煙の分析を行った．GC/MS，HPLC，CIC クロマトグラムをそれぞれ Fig. 11，Fig. 12，Fig. 13 に示す．GC/MS で分析された主要な VOCs は 1,3-ブタジエン，ベンゼン，トルエ

ン，グリセロール，トリアセチン，ニコチン等であるが，我々が行ってきた固体捕集／二相溶出法と同等のピークパターンである．

HPLC により分析された主要なカルボニル化合物は，ホルムアルデヒド，アセトアルデヒド，アセトン，アクロレイン，プロパナール，クロトンアルデヒド，2-ブタノン，メタクロレインなどであり，そのクロマトグラムのピークパターンは，我々がこれまでに報告してきた固体捕集／二相溶出法による結果 [4-6] と概ね一致した．

CIC 分析については，method B による直接燃焼で得られたクロマトグラム（Total）と，method A による CS_2溶出および溶媒除去後に得られたクロマトグラム（High）に分けて示した．

その結果，フッ化物イオン，塩化物イオン，臭化物イオン，および硫酸イオンが検出された．ACB には微量の硫黄成分が含まれている可能性があるため，燃焼過程において硫酸イオンが生成したものと考えられる．また，method A では溶出溶媒として二硫化炭素（CS_2）を使用している

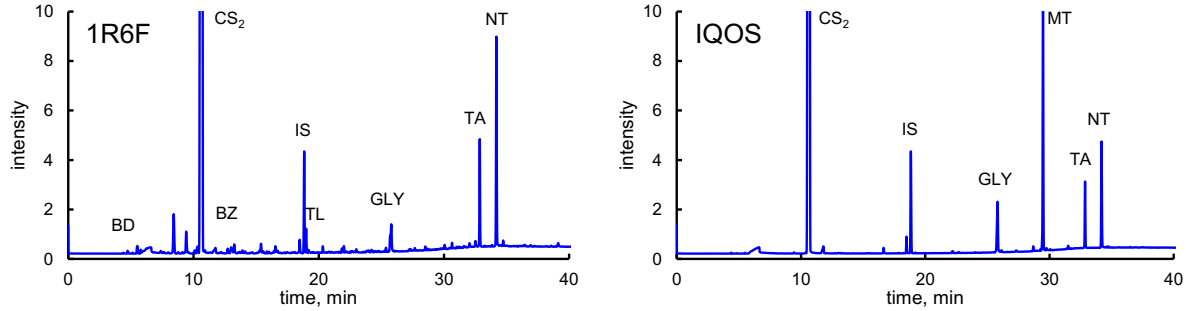


Fig. 11. GC/MS chromatograms obtained from mainstream smoke of 1R6F and IQOS by method B. BD, 1,3-butadiene; BZ, benzene; TL, toluene; GLY, glycerol; MT, menthol; TA, triacetin; NT, nicotine

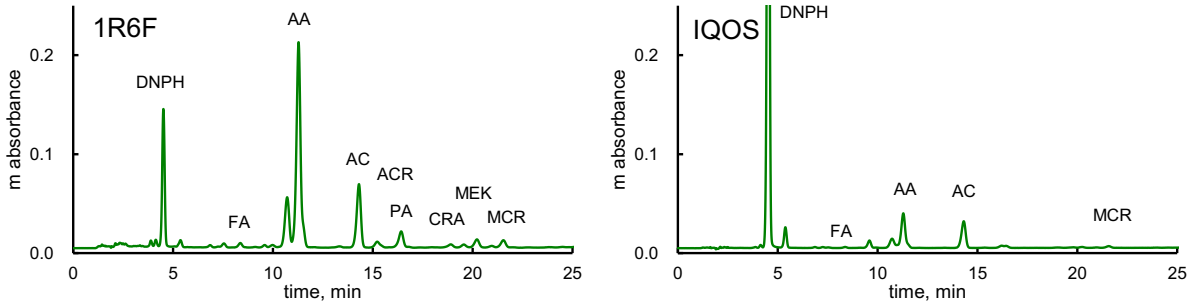


Fig. 12. HPLC chromatograms obtained from mainstream smoke of 1R6F and IQOS by method B. FA, formaldehyde; AA, acetaldehyde; AC, acetone; ACR, acrolein; PA, propanal ; CRA, crotonaldehyde; MEK, 2-butanone; MCR, methacrolein

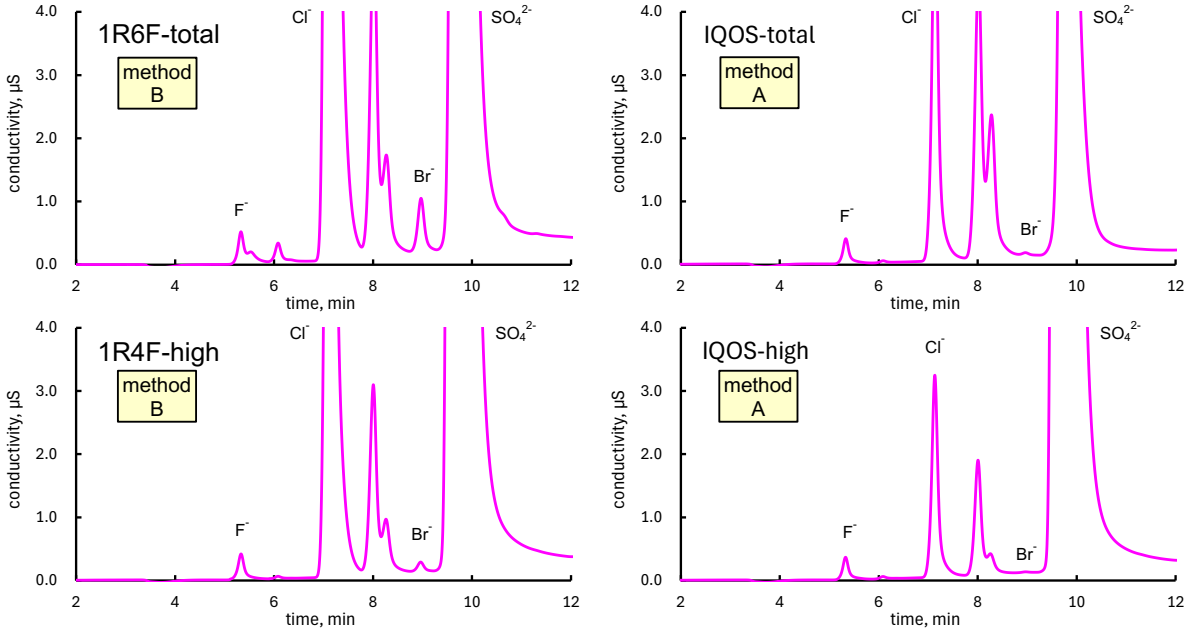


Fig. 13. CIC chromatograms obtained from mainstream smoke of 1R6F and IQOS by method A and method B.

ことから，残存する CS_2が燃焼時に酸化され，硫酸イオンの生成量が増加した可能性も考えられる．

クロマトグラム上で検出されたフッ化物イオン，塩化物イオン，および臭化物イオンは，それぞれ AOF，AOCl，および AOBr に由来するものと解釈される．Method A により得られる高沸点 AOX 画分には，毒性が比較的低いクロロフルオロカーボン（CFCs）などの低分子揮発性ハロゲン化合物が含まれないため，毒性評価やリスク評価において有用な指標となる可能性がある．

分析された VOCs，カルボニル化合物，AOX の量を Table 2 に示す．参考として，HQ-ACB カートリッジを用いて室内空気を測定した時の濃度（μg/m^3）も併せて表記した．

AOF について，燃焼タバコ（1R6F）からは AOF-total（全有機フッ素化合物）が 0.11 μg/cig，AOF-high（高沸点有機フッ素化合物）が 0.08 μg/cig 検出された．一方，加熱式タバコ（IQOS）からは，AOF-total が 0.10 μg/cig，AOF-high が 0.09 μg/cig 検出され，両者で同程度の濃度を示した．室内空気中の AOF-total および AOF-high はそれぞれ 0.44 および 0.02 μg-F/m³ であり，低沸点有機フッ素化合物が大部分を占めていた．前述のとおり，低沸点有機フッ素化合物としては，大気中にバックグラウンドレベルで存在する CFCs の寄与が推測される．一方，タバコ主流煙の捕集では，12 puff におけるガス捕集量が約 660 mL と比較的少ないため，周囲空気中のバックグラウンド由来成分の影響は限定的であったと考えられる．

AOF の発生源は明確ではないが，タバコ葉の乾燥・加工工程，包装材，あるいは製造設備由来のフッ素含有化合物の移行が一因である可能性が考えられる．

Table 2. Amount of AOX, VOCs, and carbonyl compounds in mainstream cigarette smoke and indoor air.

compounds	1R6F	IQOS	Indoor air (μg/m^3)
AOF-total (μg-F/cig)	0.11	0.10	0.44
AOF-high (μg-F/cig)	0.08	0.09	0.02
AOCl-total (μg-Cl/cig)	34	2.5	0.20
AOCl-high (μg-Cl/cig)	16	1.3	0.11
AOBr-total (μg-Br/cig)	0.82	0.03	0.04
AOBr-highl (μg-Br/cig)	0.14	0.01	n.d.
1,3-butadiene (μg/cig)	90	0.35	n.d.
isoprene (μg/cig)	1200	2.0	n.d.
acrylonitrile (μg/cig)	30	0.15	n.d.
benzene (μg/cig)	120	0.74	0.74
acetol (μg/cig)	58	0.81	n.d.
propylene glycol (μg/cig)	270	360	n.d.
toluene (μg/cig)	210	2.0	4.8
furfural (μg/cig)	160	35	n.d.
glycerol (μg/cig)	50	5000	n.d.
menthol (μg/cig)	4.6	1900	n.d.
nicotine (μg/cig)	2100	1100	n.d.
formaldehyde (μg/cig)	29	3.7	21
acetaldehyde (μg/cig)	1600	280	21
acetone (μg/cig)	510	220	9.9
acrolein (μg/cig)	140	8.0	0.6
propanal (μg/cig)	160	16	26
crotonaldehyae (μg/cig)	29	3.8	0.2
2-butanone (μg/cig)	88	6.9	1.7
methacrolein	14	1.7	n.d.

AOCl について，燃焼タバコ（1R6F）からは AOCl-total（全有機塩素化合物）が 34 μg/cig，AOCl-high（高沸点有機塩素化合物）が 16 μg/cig 検出された．一方，加熱式タバコ（IQOS）からは AOCl-total が 2.5 μg/cig，AOCl-high が 1.3 μg/cig 検出された．AOCl はいずれの試料においても，有機ハロゲン化合物の中で最も高濃度であった．

燃焼タバコにおいて高濃度を示した要因として，タバコ葉の栽培過程で使用された有機塩素系農薬の残留が関与している可能性がある．これらの化合物は葉中に残留し，燃焼あるいは熱分解過程で主流煙中へ移行することが報告 [9] されており，農薬由来の寄与が示唆される．

AOBr について，燃焼タバコ（1R6F）からは AOBr-total（全有機臭素化合物）が 0.82 μg/cig，AOBr-high（高沸点有機臭素化合物）が 0.14 μg/cig 検出された。一方，加熱式タバコ（IQOS）からは AOBr-total が 0.03 μg/cig，AOBr-high が 0.01 μg/cig と著しく低い濃度であった．この結果は，臭素含有有機化合物の生成または放出が，燃焼過程に強く依存している可能性を示唆している．

AOBr の発生源としては，タバコ葉中に微量含有される臭素化化合物，あるいは難燃剤など臭素系添加剤由来成分の熱分解生成物の寄与が考えられるが，現時点では詳細は不明であり，個別化合物レベルでの同定が今後の課題である．

D. まとめ

本研究では，HQ-ACB カートリッジ／溶媒除去法を開発し，単一のタバコ試料から吸着性有機ハロゲン化合物（AOX），揮発性有機化合物（VOCs），およびカルボニル化合物の３種類の化学種を同時に分析できることを明らかにした．さらに，溶媒蒸発法を組み合わせることで，AOF について，比較的毒性の低い chlorofluorocarbons などの低沸点有機フッ素化合物と，毒性学的懸念の高い per- and polyfluoroalkyl substances に代表される高沸点有機フッ素化合物を区別して評価できることを示した．

本手法は，タバコ煙中に含まれる多様な有害化学物質の包括的評価に有用であり，タバコ製品由来の曝露評価および健康リスク評価への応用が期待される．

文　献

1. 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

2. 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

3. EPA U. Method 1621 Determination of Adsorbable Organic Fluorine (AOF) in Aqueous Matrices by Combustion Ion Chromatography (CIC), January 2024 2024;

4. 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

5. 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

6. 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

7. Uchiyama S, Tomizawa T, Tokoro A, et al. Gaseous chemical compounds in indoor and outdoor air of 602 houses throughout Japan in winter and summer. *Environmental Research*. 2015;137(0):364-372. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.005

8. Uchiyama S, Noguchi M, Hishiki M, et al. Long-term monitoring of indoor, outdoor, and personal exposure to gaseous chemical compounds. *Science of The Total Environment*. 2024/01/01/ 2024;906:167830. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167830

9. Hoffmann D, Rathkamp G. Chemical Studies on Tobacco Smoke: V. Quantitative Determination of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides in Cigarette Tobacco and its Smoke. *Contributions to Tobacco & Nicotine Research*. 1968;4(5):201-214. doi:10.2478/cttr-2013-0186

本研究に関する研究発表

学会発表

内山茂久, 堀田哲男, 稲葉洋平, 小倉裕直, 磯部友彦，中山祥嗣　石英繊維フィルターとアクティブカーボンビーズを用いる空気中吸着性有機フッ素化合物（AOF）の分析　第 34 回環境化学討論会, 2025 年 7 月 15 日～7 月 18 日, 山形

内山茂久，戸次加奈江，高口倖暉，江口哲史，稲葉洋平，磯部友彦，中山祥嗣　拡散サンプラー PSD-BPE/DNPH, PSD-DBA を用いる空気中二酸化窒素の同時分析　第 34 回環境化学討論会，2025 年 7 月 15 日～7 月 18 日，山形

斎藤みのり，内山茂久，稲葉洋平，金勲，小倉裕直，牛山明，林基哉，篠原直秀　拡散サンプラーを用いた仮設住宅の空気汚染調査 ― 新築，既存住宅との比較 ―　第 34 回環境化学討論会，2025 年 7 月 15 日～7 月 18 日，山形

内山茂久，堀田哲男，稲葉洋平　石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いるタバコから発生する吸着性有機フッ素化合物（AOF）の分析　分析化学会第 74 年会　2025 年 9 月 24 日（水）～26 日（金），北海道大学

稲葉洋平，伊原圭祐，内山茂久，牛山 明　尿中 DNA/RNA 損傷体の分析法の確立　分析化学会第 74 年会　2025 年 9 月 24 日（水）～26 日（金），北海道大学

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，楠瀬翔一，牛山明　電子たばこ主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素類，一酸化炭素の分析　第 62 回全国衛生化学技術協議会年会

稲葉洋平，内山茂久，戸次加奈江，楠瀬翔一，牛山明　加熱式たばこはニコチン依存性が低いのか？たばこ葉から主流煙への移行率からの評価　日本公衆衛生学会　2026 年 10 月 29 日～31 日，静岡県コンベンションアーツセンター

戸次加奈江，内山茂久，稲葉洋平，楠瀬翔一，牛山明，篠原直秀　能登半島地震後の仮設住宅における室内空気質の評価と改善策の提案　日本公衆衛生学会，2026 年 10 月 29 日～31 日，静岡県コンベンションアーツセンター

K. Ito-Bekki1, S. Uchiyama1, Y. Inaba1, S. Kusunose1, A. Ushiyama1　Development of a Novel Monitoring Method for Exposure Assessment of Nitrogen-Containing Organic Compounds International Society for Environmental Epidemiology　ISES-ISEE Annual Meeting August 17-20, 2025, Atlanta

内山茂久，堀田哲男，稲葉洋平，小倉裕直，磯部友彦，中山祥嗣　石英繊維フィルターと粒状活性炭を用いる空気中吸着性有機フッ素化合物（AAOF）と揮発性有機化合物（VOC）の同時分析　2025 年室内環境学会学術大会，2025 年 12 月 2 日～12 月 5 日，北九州国際会議場

関口志保，戸次加奈江，内山茂久，稲葉洋平，楠瀬翔一，牛山明　イソシアネートの個人曝露モニタリングを目的とした拡散サンプリング法の開発　，日本薬学会第 147 年会（東京），20266 年 3 月 26 日～3 月 29 日，関西大学

戸次加奈江，稲葉洋平，内山茂久，楠瀬翔一，牛山明　加熱式たばこの使用が室内空気質に及ぼす影響とその評価手法の検討，日本薬学会第 147 年会（東京），2026 年 3 月 26 日～3 月 29 日，関西大学

加熱式たばこ主流煙中 PAHs の銘柄差・ブランド差および過去製品との時系列的変化　稲葉洋平，杉田和俊，内山茂久，戸次加奈江，楠瀬翔一，三宅祐一，鳥羽陽，牛山明，日本薬学会第 147 年会（東京），2026 年 3 月 26 日～3 月 29 日，関西大学

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

加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定（Ⅱ）

分担研究者　杉田　和俊　麻布大学獣医学部
分担研究者　稲葉　洋平　国立保健医療科学院

研究要旨

近年，加熱式たばこは若い世代を中心に使用され，JT 等の専用加熱式たばこの他に，紙巻たばこを加熱して喫煙するデバイスも販売されており，喫煙形態が大きく変化している。特に加熱式たばについてはたばこの種類も多く、新製品も短期間で発売されることやデバイス（加熱装置）もいくつかの種類があることから継続的な調査が必要であると考えられる。そこで，本研究では，たばこに含まれる金属類の挙動に関する研究の一環として，2025 年度に販売されていた加熱式たばこのたばこ葉（日本たばこ（JT）10 銘柄，ブリティッシュ・アメリカン・タバコ・ジャパン（BAT）5 銘柄）中の金属 11 成分（Mg, Al, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Pb）の含有量を測定した。

その結果，15 銘柄の加熱式たばこにおいて 11 成分全てが検出され、先行研究と同レベルの含有量が認められた。製造会社内では銘柄間で 1 本当たりの含有量に有意な濃度差は認めらなかった。しかし、製造会社間では、Al 及び Ni では BAT が有意に高く、Mn 及び Cd では JT が有意に高い結果となった。

A. 研究目的

日本では、改正健康増進法が 2020 年 4 月に施行され，子供や妊産婦など望まない受動喫煙対策として路上喫煙の禁止や飲食店での分煙など受動喫煙対策が強化された。喫煙者全体としては減少傾向にあるものの、加熱式たばこが 20～30 歳台の若年層を中心に広がっており、加熱式たばこの販売本数は増加している。このような状況は、喫煙形態が紙巻たばこから加熱式たばこへの移行していることが示唆していると考えられる。また、加熱式たばこは燃焼を伴わないことから、有害成分の発生量が少ないことが報告されているものの、発生する有害成分の種類について同様とも言われていることから、単純に有害性が低いとは判断できない。加熱式たばこは、紙巻たばことは構造や加熱温度が異なる為、たばこ 1 本に含まれる重金属の含有量や喫煙により主流煙に移行する重金属等の挙動も異なると考えられる。特に水銀は日本では水俣病に代表される有機水銀汚染，世界では金鉱山や金属製錬などに伴う無機水銀汚染などが報告されており，世界各国では未だに代表的な環境汚染物質となっている。たばこ葉には様々な重金属が含まれていることが報告されており，主流煙中でも同様の金属類が検出され，人への暴露影響が懸念されている。総水銀（Hg）は他の金属類と捕集方法や測定方法が大きく異なる。加えて、加熱式たばこでは新しい銘柄や喫煙装置も比較的短期間で加わることから継続的な調査が必要である。

そこで、2024 年に引き続き、水銀の吸収捕集と他の金属類の静電捕集とを組み合わせた同時捕集について検討するための一環として、加熱式たばこの葉に含まれる金属類を測定した。

B. 研究方法

1. 使用した加熱式たばこ

2025 年度は、日本たばこ産業株式会社（JT）の加熱式たばこ 10 銘柄（Mevius Aroma Rich Regular、Mevius Sharp Cold、Mevius Deep Regular、Mevius Smooth Regular、Mevius Berry Option、Mevius Cold Menthol、Camel Menthol Berry、Camel Menthol Gold、Camel Rich、Camel Menthol Muscat）及びブリティッシュ・アメリカン・タバコ・ジャパン合同会社（BAT）の加熱式たばこ 5 銘柄（Neo Chilled Menthol、Neo Classic Tobacco、Neo Arctic Menthol、Lucky Strike Rich Tobacco、Lucky Strike Berry Menthol）とした。

2. たばこ葉中重金属分析

たばこ葉中の金属分析は既報（稲葉ら 2020）に若干の変更を加えた方法とした。即ち、試料約 0.3g を小数点以下 4 桁目まで測定して、石英のインサートに入れた。それに硝酸（関東化学）7mL を加え、蓋をした後、一晩放置した。試料及び硝酸が入ったインサートをマイクロウェーブ分解容器（テフロン性）に入れ、インサートと分解容器の間に超純水（）を 7mL 加え、マイクロウェーブ分解装置（START D Milestone General 株式会社製）でを前処理行った。分解後、インサート内の分解液を 15mL の PP 容器に移し、超純水による洗い込みも含め 10mL に定容した。ICP-MS 測定直前に 10 倍希釈し ICP-MS 測定用試料とした。ICP-MS 装置は ICP-MS 8800（Agilent Technologies 社製）及び ICP-MS 7700（Agilent Technologies 社製）を用いた。

C. 研究成果

1. 金属分析における先行研究との比較

加熱式たばこの金属分析を実施するにあたり、先行研究とマイクロウェーブ分解における装置と若干の変更を行ったことから、標準たばこ（3R4F）を用いて主流煙を捕集し、先行研究と測定結果を比較した。その結果を表 1 に示す。測定した元素は Mg, Al, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Pb の 11 元素とした。また、麻布大学での測定も考慮し、ICP-MS 8800 と ICP-MS 7700 の測定も実施し、比較した。

同時期に測定した 8800 と 7700 の測定結果を比較すると、7700 では Co と As が不検出であり、1μg/cig 未満の濃度では 7700 が 8800 に比べ低値を示した。先行研究（2010 年）と今年度の 8800 における測定結果を比較すると、Al では今年度で低値を示したが他の元素ではほぼ同程度の測定結果が得られた。海外で報告されている結果とも、同程度の測定結果が得られた。

2. 加熱式たばこ葉中金属濃度

JT 10 銘柄、BAT 5 銘について 11 元素を測定した結果を表 2 に示す。今年度の測定では 11 元素全てが検出され、先行研究（2010 年度）とほぼ同レベルであった。各元素濃度は Mg（mean 817±134μg/cig, max 1012μg/cig, min 600μg/cig）、Al（mean 49.5±18.4μg/cig, max 78.4μg/cig, min 21.6μg/cig）、Cr（mean 0.26±0.06μg/cig, max 0.36μg/cig, min 0.13μg/cig）、Mn（mean 26.1±3.9μg/cig, max 32.1μg/cig, min 18.8μg/cig）、Co（mean 0.11±0.02μg/cig, max 0.15μg/cig, min 0.08μg/cig）、Ni（mean 0.37±0.14μg/cig, max 0.58μg/cig, min 0.15μg/cig）、Cu（mean 1.71±0.42μg/cig, max 2.40μg/cig, min 1.22μg/cig）、Zn（mean 5.73±1.35μg/cig, max 8.25μg/cig, min 4.01μg/cig）、As（mean 0.02±0.01μg/cig, max 0.05μg/cig, min 0.01μg/cig）、Cd（mean 0.12±0.04μg/cig, max 0.19μg/cig, min 0.08μg/cig）、Pb（mean 0.07±0.01μg/cig, max 0.09μg/cig, min 0.05μg/cig）であった。As や Pb などの微量元素についても全試料で検出された。

また、JT（A）と BAT（B）と比較すると、測

定元素中、加熱式たばこ 1 本当たりでは、Al 及び Ni では有意に BAT が高く、Mn 及び Cd では有意に JT が高い含有量であった。製造会社により、いくつかの元素で有意な差が見られ、製造会社内での銘柄間では有意な差が認められなかった。

D. 考察

加熱式たばこの葉に含まれる金属分析ではマイクロウェーブ（MW）分解装置を ETHOS ONE（Milestone General 株式会社製）から START D（Milestone General 株式会社製）への変更とインサートと分解容器の間に入れる液体を過酸化水素水から超純水に変更したため、たばこ主流煙を試料として MW 分解について再検討した。その結果、国内及び国外の先行研究とほぼ同等の測定結果が得られたことから、分解装置の変更やインサートと分解容器の間に入れる液の変更では大きく測定値に影響しないことが判明した。

そこで、今年度は、まず、加熱式たばこの葉に含まれる金属の測定を中心に実施した。先行研究とは大きな違いは認められなかったものの、製造会社間でいくつかの元素で有意な差が認められた。1 本あたりの含有量における、Al 及び Ni では有意に BAT が高く、Mn 及び Cd では有意に JT が高い結果となった。日本でのたばこ葉の生産量は 2022 年で約 8,782 トン、世界では 5,780,940 トンであり、各社とも相当の割合でタバコ葉を輸入していると考えられる。今回測定した 2 社でタバコ葉中の一部の金属元素で有意な差が認められたことから、タバコ葉の産地が異なることが示唆された。

E. 結論

たばこ葉の酸分解処理については、マイクロウェーブ分解装置や条件の違いは測定結果に影響がないことがわかった。また、たばこ葉中の重金属含有量は大きな差は認められず、タバコ製造会社間で輸入しているたばこ葉の産地の違いがあることが認められた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Oral Exposure to Chlorella sorokiniana Detoxifies Deoxynivalenol, Ochratoxin A, and Fumonisin B1 In Vitro and In Vivo. Hiroki Yamaguchi, Mana Ando, Chiharu Ohira, Tensei Magami, Mao Kaneki, Kazutoshi Sugita, Taro Ogawa, Ayaka Nakashima and Tomoki Fukuyama, toxin 17, 318 (2025).

2. 学会発表

1. 杉田和俊，川口優吾, 遠藤治，P-065 電子たばこのリキッドに含まれる Pulegone. 第 33 回 環境化学討論会 (2025).

2. 村田信喜，杉田和俊，吉岡亘，α-ナフトフラボン曝露は妊娠マウスで巣作り“速度”を低下させるのか？第 27 回日本内分泌撹乱物質学会研究発表会（2025）

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

Table 1 Comparison of Heavy Metal concentrations in Mainstream Smoke Using Standard Cigarettes (3R4F)

	2025 7700			2025 8800			2020年 8800*			Eldridge 2015**			Fresquez ey al. 2015		
	mean (μg/cig)	sd (μg/cig)	rsd (%)	mean (μg/cig)	sd (μg/cig)	rsd (%)	mean (μg/cig)	sd (μg/cig)	rsd (%)	mean (μg/cig)	sd (μg/cig)	rsd (%)	mean (μg/cig)	sd (μg/cig)	rsd (%)
24 Mg [He]	4490	347	7.7	4387	349	7.9	5029	238	4.7	–	–	–	–	–	–
27 Al [He]	280	46	16.4	242	30	12.3	497	52.9	10.6	–	–	–	–	–	–
52 Cr [He]	0.44	0.12	27.1	0.84	0.09	11.0	1.11	0.1	9.0	0.831	0.092	11.1	0.9	0.2	23.1
55 Mn [He]	130	19.1	14.7	123	15.4	12.5	127	9.28	7.3	–	–	–	145	7.2	5.0
59 Co [He]	ND	–	–	0.29	0.02	7.7	0.37	0.03	8.1	–	–	–	0.40	0.03	7.1
60 Ni [He]	0.70	0.17	24.0	1.19	0.11	9.1	1.45	0.1	6.9	1.477	0.095	6.4	1.6	0.1	9.1
63 Cu [He]	5.81	0.40	7.0	5.98	0.40	6.7	5.93	0.42	7.1	–	–	–	–	–	–
66 Zn [He]	30.9	1.1	3.6	30.8	2.10	6.8	24.7	0.7	2.8	–	–	–	–	–	–
75 As [He]	ND	–	–	0.18	0.02	11.4	0.22	0.03	13.6	0.251	0.023	9.2	0.24	0.04	15.2
111 Cd [He]	0.53	0.09	16.4	0.77	0.08	10.5	0.82	0.04	4.9	0.988	0.098	9.9	0.94	0.07	7.7
208 Pb [He]	0.12	0.03	25.5	0.44	0.03	7.6	0.44	0.03	6.8	0.425	0.033	7.8	0.46	0.04	7.8

＊ 令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）分担研究報告書 たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析 稲葉洋平, 牛山 明, 瀬戸口流星

** Variation in tobacco and mainstream smoke toxicant yields from selected commercial cigarette product A. Eldridgea,, T.R. Betson, M. Vinicius Gama, K. McAdam Regulatory Toxicology and Pharmacology 71 (2015) 409–427

*** Establishment of Toxic Metal Reference Range in Tobacco from U.S. Cigarettes Mark R. Fresquez, R. Steven Pappas, and Clifford H. Watson J Anal Toxicol. 2013 June ; 37(5): 298–304. doi:10.1093/jat/bkt021.

Table 2 Results of the Analysis of Metals Contained in Heated Tobacco Leaves (μg/cig)

試料記号	24 -> 24 Mg [He]		27 -> 27 Al [He]		52 -> 52 Cr [He]		55 -> 55 Mn [He]		59 -> 59 Co [He]		60 -> 60 Ni [He]		63 -> 63 Cu [He]		66 -> 66 Zn [He]		75 -> 75 As [He]		111 -> 111 Cd [He]		208 -> 208 Pb [He]	
A-a	967	968	49.8	50.3	0.36	0.36	26.0	25.6	0.14	0.14	0.51	0.53	2.42	2.37	8.42	8.25	0.05	0.046	0.19	0.19	0.085	0.084
	970		50.8		0.37		25.2		0.13		0.54		2.31		8.08		0.04		0.19		0.083	
A-b	809	793	35.1	34.3	0.31	0.30	30.3	30.2	0.14	0.14	0.40	0.38	2.01	1.96	6.44	6.33	0.04	0.037	0.16	0.16	0.075	0.075
	777		33.5		0.29		30.0		0.14		0.35		1.92		6.23		0.03		0.16		0.076	
A-c	951	975	43.0	45.3	0.32	0.33	29.7	28.3	0.16	0.15	0.46	0.51	2.25	2.35	7.86	7.91	0.04	0.047	0.16	0.17	0.074	0.084
	1000		47.7		0.35		26.9		0.15		0.55		2.45		7.97		0.05		0.17		0.093	
A-d	980	1012	60.4	60.3	0.31	0.30	26.8	26.6	0.10	0.10	0.43	0.42	1.96	1.93	7.35	7.36	0.03	0.027	0.18	0.18	0.077	0.077
	1045		60.3		0.29		26.4		0.11		0.42		1.91		7.37		0.03		0.18		0.076	
A-e	660	640	28.6	27.9	0.21	0.19	28.3	27.4	0.09	0.09	0.19	0.18	1.34	1.30	4.82	4.69	0.01	0.005	0.11	0.10	0.057	0.056
	619		27.1		0.18		26.5		0.09		0.18		1.25		4.57		0.01		0.10		0.055	
A-f	810	814	40.3	40.3	0.26	0.25	29.0	28.9	0.11	0.10	0.32	0.31	1.56	1.56	5.53	5.57	0.02	0.015	0.13	0.13	0.065	0.065
	818		40.3		0.23		28.9		0.10		0.30		1.57		5.62		0.01		0.13		0.066	
A-g	674	645	28.5	27.8	0.20	0.19	30.1	29.0	0.10	0.09	0.18	0.17	1.34	1.28	4.63	4.51	0.01	0.006	0.11	0.11	0.059	0.057
	616		27.0		0.19		27.8		0.09		0.17		1.23		4.39		0.01		0.10		0.056	
A-h	742	744	31.5	31.9	0.22	0.23	32.1	32.1	0.10	0.10	0.23	0.23	1.40	1.41	5.11	5.17	0.01	0.009	0.12	0.12	0.066	0.067
	746		32.3		0.25		32.2		0.10		0.23		1.42		5.23		0.01		0.13		0.067	
A-i	949	959	58.7	58.0	0.31	0.32	28.7	28.2	0.11	0.11	0.35	0.35	1.94	1.97	6.96	7.09	0.02	0.022	0.14	0.14	0.072	0.071
	969		57.4		0.32		27.7		0.10		0.35		1.99		7.23		0.02		0.15		0.071	
A-j	613	600	22.1	21.6	0.13	0.13	24.6	24.3	0.08	0.08	0.15	0.15	1.25	1.22	4.50	4.39	0.01	0.005	0.10	0.09	0.050	0.049
	586		21.1		0.13		24.0		0.08		0.15		1.18		4.28		0.00		0.09		0.048	
B-a	797	816	67.1	66.1	0.22	0.22	21.4	23.0	0.11	0.11	0.50	0.46	1.88	2.40	6.31	5.66	0.02	0.025	0.09	0.08	0.092	0.079
	834		65.1		0.22		24.5		0.10		0.41		2.91		5.01		0.02		0.07		0.066	
B-b	777	838	64.0	69.2	0.28	0.28	18.6	18.8	0.08	0.09	0.57	0.58	1.71	1.63	6.23	5.47	0.03	0.038	0.08	0.08	0.099	0.087
	898		74.4		0.28		18.9		0.10		0.60		1.55		4.72		0.04		0.08		0.075	
B-c	1001	943	79.6	78.4	0.28	0.27	28.0	27.7	0.12	0.10	0.54	0.47	1.36	1.33	5.07	4.89	0.03	0.029	0.10	0.10	0.074	0.075
	886		77.2		0.26		27.4		0.09		0.40		1.31		4.71		0.03		0.09		0.076	
B-d	798	696	64.6	56.8	0.21	0.20	25.0	21.5	0.10	0.08	0.39	0.32	1.66	1.31	4.61	4.01	0.03	0.024	0.09	0.09	0.064	0.058
	595		49.1		0.20		18.1		0.06		0.25		0.95		3.41		0.02		0.08		0.052	
B-e	872	816	71.7	74.6	0.22	0.25	21.5	19.9	0.08	0.09	0.41	0.47	1.52	1.59	4.72	4.71	0.03	0.037	0.10	0.11	0.089	0.084
	760		77.6		0.27		18.3		0.10		0.52		1.66		4.70		0.04		0.11		0.078	

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

加熱式たばこ曝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
分担研究者　戸次　加奈江　国立保健医療科学院
分担研究者　楠瀬　翔一　　国立保健医療科学院
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、化学物質の複合曝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。

そこで本研究では、２つの課題（動物実験）を実施した。

１つ目の課題として、加熱式たばこ主流煙の曝露が脂質異常モデルマウスに与える影響を検討した。動物は脂質異常マウス B6.KOR/StmSlc-Apoe-SHL を用いて１日 10 本の主流煙を４週間にわたり曝露した。体重、血圧、血中脂質生化学指標については加熱式たばこ曝露群と対照群において有意差がみられなかったが、組織学的な検討においては一部差がある傾向が見られた。

２つ目の課題として、これまでの国内外の研究において、加熱式たばこの受動喫煙に関する実験報告がないことを踏まえ、あらたに受動喫煙を行う装置の開発を行い、受動喫煙環境におけるマウスの生体影響について検討を行った。受動喫煙環境の空気中の化学物質を測定するとともに、受動喫煙を受けたマウスの尿のニコチン代謝物を分析し、バイオマーカーの側面からも受動喫煙の発生を確認した。また、加熱式たばこの受動喫煙で最も影響が顕著に見られることが想定される肺を摘出し、肺における遺伝子発現を RT-PCR 法によって検討した。一部の遺伝子は４時間の受動喫煙環境における曝露で対照群（非曝露群）に比べて発現量に変化がみられたが、加熱式たばこの銘柄によって遺伝子の挙動には差が見られたため、引き続き検討が必要である。

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 歳代から 40 歳代の人々で高くなっていることが報告されている。加熱式たばこの加熱温度は紙巻きたばこの燃焼温度より低いため、有害物質の発生が抑制されていると謳っていているが、グリセロール、プロピレングリコ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つ目のテーマとして、脂質異常症マウス B6.KOR/StmSlc-Apoe-SHL（以下、B6.SHL）を用い

て、加熱式たばこ主流煙曝露の影響を検討した（以下、研究１）。

２つ目のテーマとしては、動物実験の先行研究において、加熱式たばこの受動喫煙を取り扱った研究がないことを踏まえ、新たにヒトの受動喫煙環境を模したマウスの実験環境を検討し、受動喫煙環境の実験を行なった（以下、研究２）。受動喫煙環境が実際に確立していることを確認するため、受動喫煙環境の空気中の化学物質や微小粒子状物質（PM2.5）濃度を測定し、かつマウスの生体における受動喫煙は尿中のニコチン代謝物を測定し検討した。受動喫煙曝露を受けたマウスは解剖に供し、肺におけるニコチン代謝、毒物代謝、酸化ストレス応答に関連する遺伝子について発現量を調べた。また、肺における総グルタチオン、マロンジアルデヒドの量を調べた。

B.　研究方法

倫理的配慮

全ての動物実験は、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。

【研究１】

B.1.1　使用動物

B6.KOR/StmSlc-Apoe-SHL（以下、B6.SHL）（日本エスエルシー社）を使用した。B6.SHL マウスは、ApoE が欠損しており、早期のアテローム性動脈硬化や血中のコレステロールの蓄積を特徴とする高リポ蛋白血漿Ⅲ型を引きおこす特徴があるため、脂質異常症、動脈硬化症に対応するモデルとして有用性が期待される。今回の実験では曝露開始の時点で７週齢（7W）のマウスを使用することとした。

B6.SHL マウス（オス、体重 19-23g、７週齢）を曝露群５匹（Exposure，E 群，E1～E5）、対照群５匹（Control，C 群，C6～C10）に分けた。

B.1.2 使用した加熱式たばこと主流煙曝露方法

本研究では、加熱式たばこ製品として glo Hilo および専用スティックである virto Dark（どちらも BAT ジャパン社製）を使用した。glo Hilo は、専用スティックを電気的に加熱することによりエアロゾルを発生させる加熱式たばこデバイスであり、燃焼工程を伴わないことを特徴とする。virto Dark は glo Hilo 専用に設計されたスティックで、加熱によりニコチンおよびたばこ葉由来成分を含むエアロゾルを生成する。

B.1.3 加熱式たばこの曝露装置と曝露方法

マウスへの glo hilo 主流煙曝露は、当研究班が開発した動物用曝露装置 [1,2] を用いて Health Canada Intense（HCI）法に準拠して実施した。すなわち、通気口を閉鎖した条件下で、1 吸煙あたりの吸煙間隔を 30 秒、吸煙時間を 2 秒、吸煙量を 55 mL とし、1 本につき 12 回の吸煙を行った。glo hilo 1 本の曝露終了後には 3 分 30 秒の休息期間を設け、その後 2 本目の曝露を行った。この一連の操作を 10 本分実施し、1 日あたり 10 本の曝露を毎日行った。

曝露には可動式仕切りを備えた専用容器を用い、曝露群として割り付けた５匹のマウスに対して同時に曝露を行った（図 1）。一方、非曝露群の５匹については、同一容器内に収容したまま主流煙への曝露は行わず、曝露群と同一時間容器内に留めることで、環境条件を揃えた（図 2）。

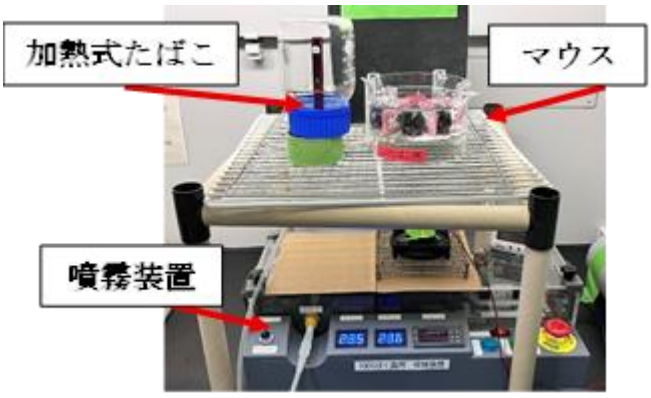


図 1. 加熱式たばこの曝露装置

B.1.4 バイタル測定

対象動物は毎日、健康状況の観察に加え、体重測定（毎日）、血圧測定（週１回）、血液生化学検査（週１回）を実施した。

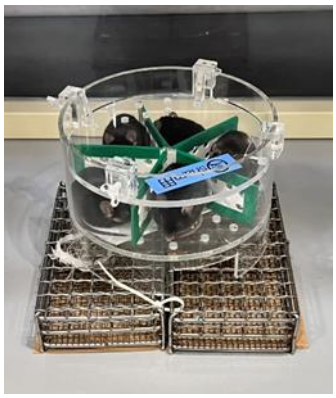


図 2. 曝露ホルダーにセットしたマウス
（対照群も同様にセットした）

血圧測定にはテイルカフ式血圧測定装置（ソフトロン BP98）を使用し、同一個体で 10 回計測し、その平均値をその日の血圧として採用した。記録項目は、収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧とした。

血液生化学検査は、マウスから部分採血し、血漿を分離し検査に供した。

和光純薬製の測定キット（ラボアッセイ™コレステロール、ラボアッセイ™トリグリセリド、ラボアッセイ™LDL-コレステロール、ラボアッセイ™HDL-コレステロール、ラボアッセイ™NEFA（FFA）を用い、各キットのプロトコルに従って測定した。総コレステロール（T-Cho）、LDL コレステロール（LDL-C）および HDL コレステロール（HDL-C）の測定には、血漿を PBS で 3 倍希釈した試料を用いた。一方、トリグリセリド（TG）および遊離脂肪酸（NEFA）の測定には、希釈を行わず原血漿を用いた。

【研究２】

B.2.1　受動喫煙曝露システムと使用したたばこ製品

加熱式たばこの受動喫煙環境を想定するために、人の喫煙室での測定結果をもとに、PM2.5 レベルで 400～1000μg/m3（時間平均値）となるように実験条件を設定した。

受動喫煙の曝露装置は存在しないことから、あらたに今回の実験のためにマウスを同時に 10 匹程度曝露することが可能なアクリルボックスおよび加熱式たばこエアロゾルを希釈する希釈層を作成した。アクリルボックスは、430 mm（W）x310 mm（D）x155 mm（H）での直方体で上方に排気用のファンを設置した（図３）。また希釈層は直径 150 mmの円筒状で高さは 300 mmとした（図３）。の希釈層には、エアポンプから一定量の空気を注入し、エアロゾルを希釈するとともに、そのエアロゾルを含んだ空気をアクリルボックスに導入するシステムとした。

なお、受動喫煙環境として設定した条件は 30 秒に１回、5ml のパフを行い１本 10 パフ、6 分間ごとに１本で、４時間曝露の場合は計 40 本の曝露をおこった。また希釈層に入れる空気の注入量は 20L/min とした。

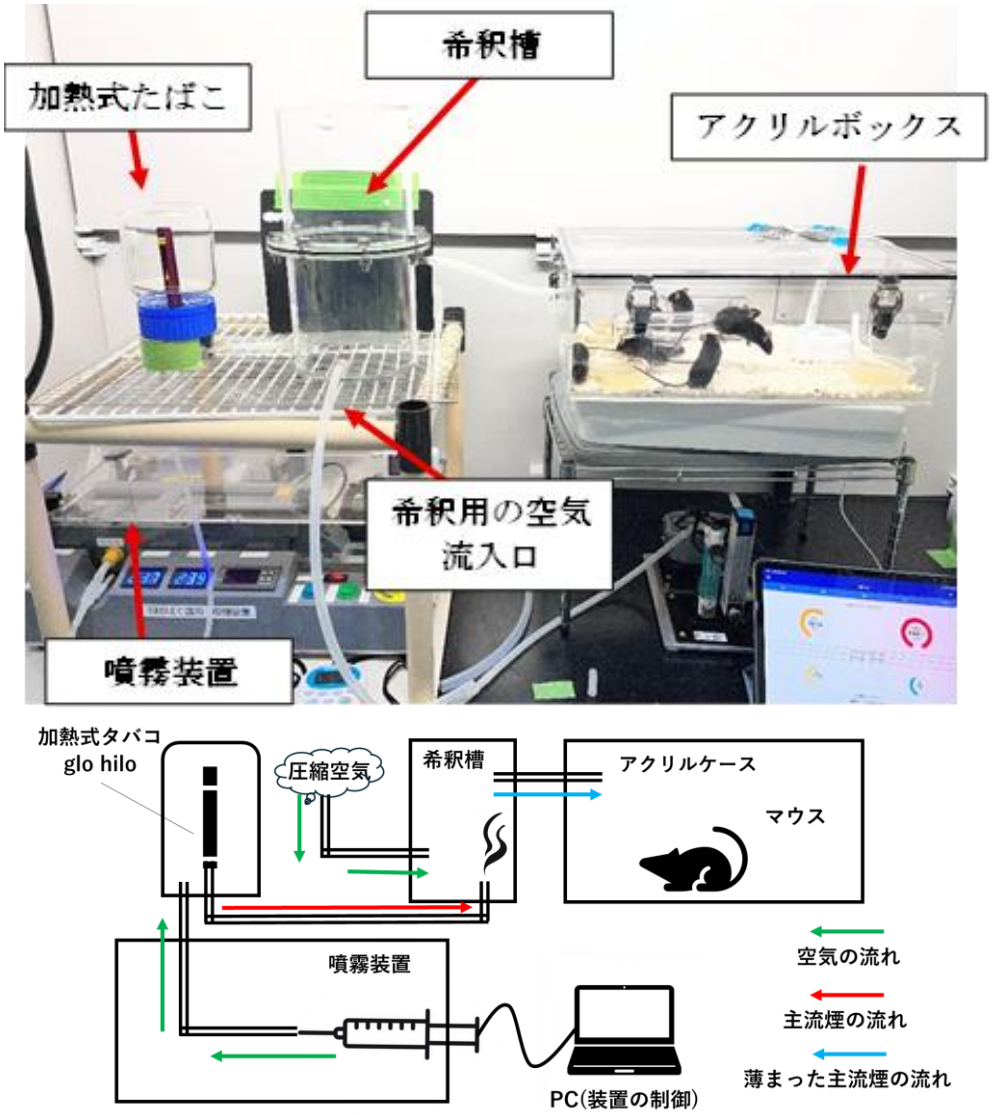


図３　受動喫煙曝露用の装置の外観（上写真）と同装置の空気の流れのイメージ（下イラスト）

B.2.2　受動喫煙環境の空気分析

・化学物質分析

炭素系・樹脂系吸着剤を充填した捕集管で空気を採取し、TD-GC/MS および LC-MS/MS により揮発性有機化合物とニコチンを定量した。

・微小粒子状物質（PM2.5）

Bluetooth 環境センサー RS-BTEVS1（ラトックシステムズ社）を用いて、空気質をリアルタイムで記録し、このうち PM2.5 濃度を加熱式たばこの受動喫煙環境の指標とした。

B.2.3 尿中の曝露マーカー（ニコチン代謝物）

ニコチン代謝物の内部標準 d 体は、Nicotine-d3・Cotinine-d3・3-Hydroxycotinine-d3 の３種混合（1 μg/mL）、(1’S,2’S)-Nicotine-1’-oxide-d3 (1 μg/mL)の２つの試薬を用いた。

ニコチン代謝物 d 体（3 種(Nicotine, Cotinine, 3-Hydroxycotinine)Mix・Nicotine-1’-oxide）(1 μg/mL)それぞれ 5 μL、2N NaOH 65 μL を加え、20 分間氷冷後、10 分間遠心分離を行った(4℃、3,000 rpm)。ENVI-Carb(Supelco 社製)をアセトニトリル 5 mL、MilliQ 水 5 mL で活性化した後サンプルの

上清 2.5 mL を通した。その後、MilliQ 水 2 mL、20% MeOH3 mL で Wash し、1 分間 dry up 後アセトニトリル 2.5 mL で溶出した。最後にアセトニトリルで 2.5 mL にメスアップし、MeOH で洗浄したバイアルに分注し、LC/MS/MS (Waters Xevo TQ-S micro) にて分析を行った。分析条件を以下に示す。

LC/MS/MS 分析条件

カラム ACQUITY™ Premier BEH HILIC 1.7 μm VanGuard FIT™ 2.1×100mm Column

尿中クレアチニン濃度は LabAssay Creatinine Kit (富士フイルム和光純薬) 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濃度を使い尿濃度の補正を行った。

B.2.4 RT-qPCR による遺伝子発現

・マウス肺組織からの RNA 抽出および cDNA 合成

マウス肺組織破片に Isogen Ⅱ 1 mL を加えてポリトロンホモジナイザーで組織を破砕、溶解を行った。溶解液 200 μL に RNase Free 水を 80 μL 加え、vortex を行いて混合した。15 分間室温で放置した後、室温で 12,000×g , 15 分間遠心分離した。上清 150 μL を慎重に回収し、等量のイソプロパノールを加え転倒混和し、室温で 10 分間静置した。その後 4℃, 12,000×g, 10 分間遠心分離した。上清を除き、80%エタノールを 400 μL 加え、4℃, 12,000×g, 4 分間遠心分離した。この操作をもう一度繰り返し、上清を十分に取り除いた。室温で 15 分間風乾させたあと、沈渣に RNase Free 水 15 μL を加え溶解した。3.25 μL 中に RNA250 ng が含まれるように希釈し、PrimeScript RT reagent Kit (TAKAR) を用いて、37℃で 30 分間逆転写反応を行い cDNA を得た。

・定量 PCR

サンプル化された cDNA 原液を 10 倍に希釈したものを、それぞれのテンプレートとした。96 well plate の各 well に、テンプレート 2 μL、KAPA SYBR Mastermix (日本ジェネティクス) 6.25 μL、10 μM forward および reverse primer (配列は以下に示す) をそれぞれ 0.5 μL、H2O 3.25 μL を加え、計 10.5 μL となるよう調整した。それを、CFX rear time system (BIO-RAD) を用いて下記条件にて real-time RT-qPCR を行った。なお、mRNA 量は内標準対象遺伝子として β-actin を用いた。

・PCR 条件

95℃, 30 sec

95℃, 5 sec → 60℃ 30 sec (40 cycle)

95℃, 15 sec → 60℃ 30 sec → 95℃ 15 sec (溶解曲線作成)

・適用した Primer

Cyp2a5 Fwd:	TGGTCCTGTATTCACCATCTACC
Cyp2a5 Rev :	ACTACGCCATAGCCTTTGAAAA
Cyp1a1 Fwd:	GACCCTTACAAGTATTTGGTCGT
Cyp1a2 Rev :	GGTATCCAGAGCCAGTAACCT
HO-1 Fwd:	GTCAAGCAGAGGGTGACAGA
HO-1 Rev :	GCAGCTCCTCAAACAGCTCA
NQO1 Fwd:	AGGATGGGAGGTACTCGAATC
NQO1 Rev :	AGGCGTCCTTCCTTATATGCTA
Aldh3 Fwd:	AATATCAGTAGCATCGTGAACCG
Aldh3 Rev :	GGAGAGCCCCTTAATCGTGAAA
Gclc Fwd:	GGGGTGACGAGGTGGAGTA
Gclc Rev :	GTTGGGGTTTGTCCTCTCCC
Retnla Fwd:	CCAATCCAGCTAACTATCCCTCC
Retnla Rev :	ACCCAGTAGCAGTCATCCCA
Cxcl-1 Fwd:	CTGGGATTCACCTCAAGAACATC
Cxcl-1 Rev :	CAGGGTCAAGGCAAGCCTC
β-actin Fwd:	CACCCGCGAGCACAGCTTCTTT
β-actin Rev :	TTGTCGACGACCAGCG

B.2.5 肺の総グルタチオン、マロンジアルデヒドの測定

解剖後の肺ホモジネート遠心上清を用い、総グルタチオン (GSH) およびマロンジアルデヒド (MDA) を定量した。総 GSH は蛍光誘導体化 HPLC 法により測定した。除タンパクおよび内標準物質添加後

の上清に ABD-F 試薬を加え、50℃で 5 分間加熱して誘導体化を行い、C18 カラムを用いた蛍光検出 HPLC（Ex 380 nm/Em 510 nm）に付した。MDA は市販の定量キット（同仁化学）のマニュアルに従って測定した。また、上澄みのタンパク質濃度を測定し、タンパク質あたりの濃度に補正を行った。

C. 結果及び考察

【研究１】脂質異常症マウス B6.SHL への 20 日間主流煙曝露の結果

C.1.1 体重、バイタルへの影響

曝露群および対照群の間で、体重、血圧値に対して加熱式たばこ曝露の影響は見られなかった（data not shown）。

C.1.2 血漿の総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセライドへの影響

曝露前および４週間にわたる曝露期間中に週１回マウスから部分採血を行い、測定キットを用いて、継続的に測定を行った。その結果は総図３～図６のとおりとなった。また、LDL-コレステロールと HDL-コレステロールの比（L/H 比）も産出し、図７に示した。

これらの結果から、各指標は野生型の C57BL/6N に比べると高い値であるが、たばこ曝露の有無によって、その値が変化することはなく有意差は見られなかった。

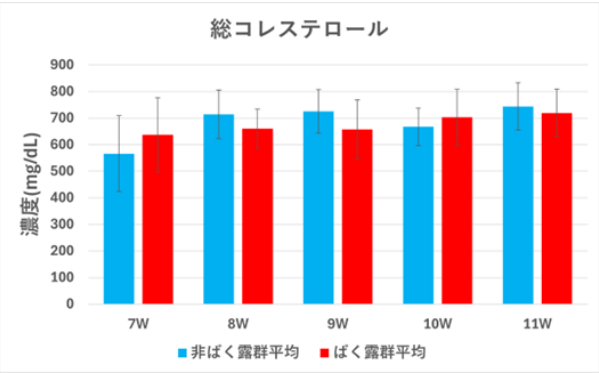


図３　血漿中の総コレステロール濃度(Mean±SD)

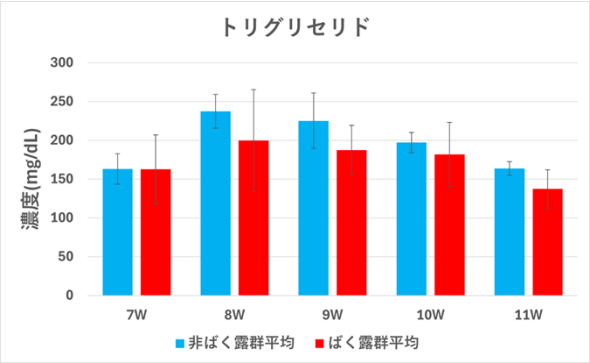


図４　血漿中のトリグリセライド濃度(Mean±SD)

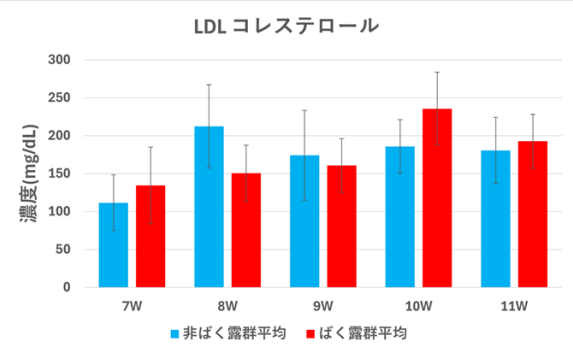


図５　血漿中の LDL-コレステロール濃度(Mean±SD)

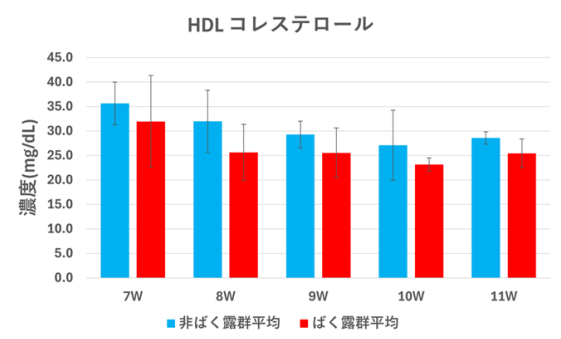


図６　血漿中の HDL-コレステロール濃度(Mean±SD)

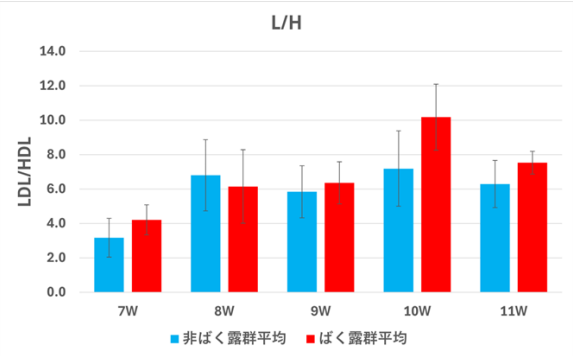


図７　測定値から算出される L/H 比(平均±SD)

【研究２】受動喫煙実験の結果

C.2.1　PM2.5 レベルからみた受動喫煙環境

方法の項で延べた曝露装置を用いて、受動喫煙環境を作成した。使用した加熱式たばこでバイオスとスティックは表１に示す。製品を比較して優劣をつけることが本研究の目的ではないため、本報告書では、HTP-A、HTP-B、HTP-C（順不同）とする。また対照として使用したのは、紙巻たばこ（パッケージ表記でタール 10mg の製品）である。

図８はそれぞれの HTP と対照の紙巻たばこで、４時間にわたりマウスに曝露した際の曝露チャンバー内の PM2.5 の挙動を示す。結果として、PM2.5 の濃度は紙巻たばこは 1086±829 μg/m^3、HTP-A は 445±311μg/m^3、、HTP-B は 414±213μg/m^3、、HTP-C は 609±364μg/m^3 であり、紙巻たばこは加熱式たばこの約２倍の PM2.5 を検出したものの、装置としてさらなる調整は困難であったためこの条件で実験を実施した。

表１　受動喫煙実験に使用した加熱式たばこデバイスとスティック

デバイス/加熱モード	スティック
glo hilo plus/standard	ヴァルト ダークタバコ
IQOS ILUMAi/モードはデフォルト	テリア リッチ レギュラー
Ploom AURA/standard	メビウス ディープ レギュラー

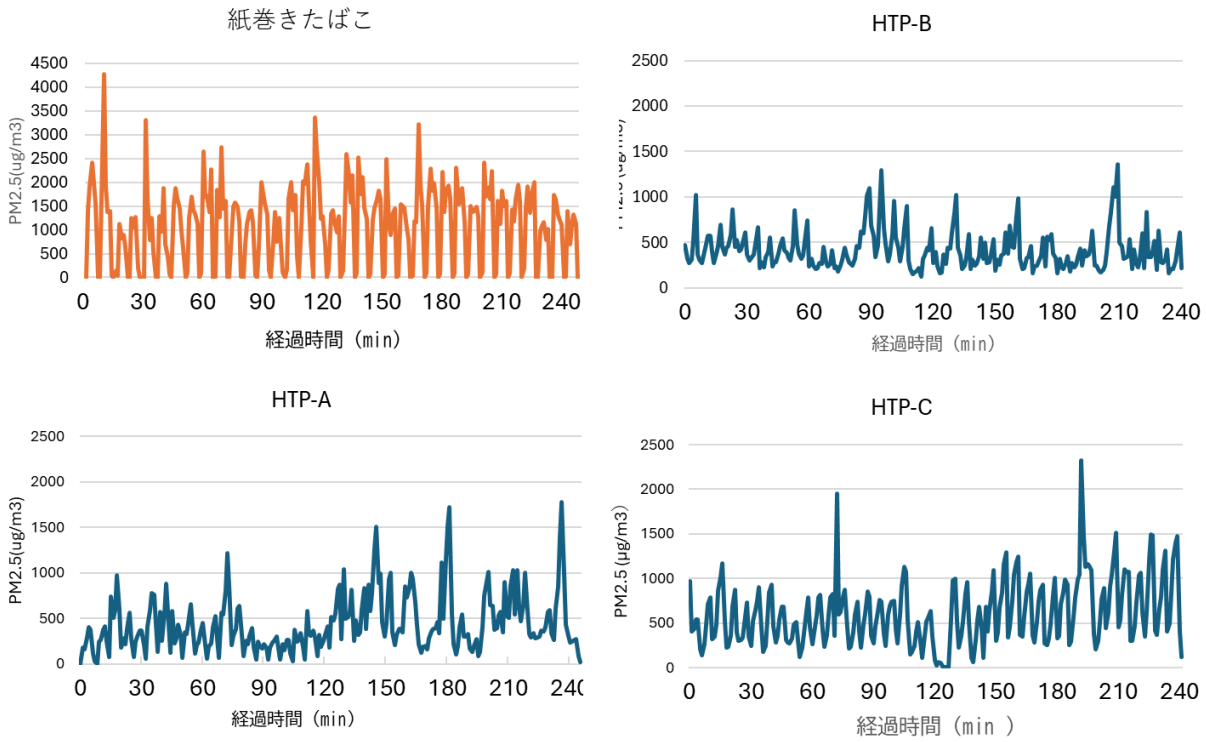


図８　紙巻たばこおよび加熱式たばこの受動喫煙曝露チャンバー内の PM2.5 濃度の経時変化

C.2.2 受動喫煙環境の測定（VOC の分析）

方法の項で述べたとおり、曝露チャンバー内での空気を捕集し、含まれる化学物質を定量した。検出された主な化学物質について表２に示した。また、紙巻たばこを規準にした場合の比率を表３に示した。

1,3-ブタジエン（IARC 発がん性 Group 1）は紙巻たばこの 0.4～0.9%、ベンゼン（同 Group 1）は 0.6～1.0%と、発がん性物質の低減効果が特に顕著であった。これは HTPs が燃焼を伴わないことによる燃焼由来有害物質の大幅な削減を反映していると考えられる。

ニコチンは紙巻たばこの 5.5～17.4%と他の物質に比べて削減率が低く、依存性物質の曝露は相当量残存することに留意が必要である。

実験に供した HTP の 3 製品間の比較では、多くの物質で Glo ≧ IQOS ≧ Ploom の順に濃度が高い傾向がみられた。ただし 4-ビニルピリジンでは Ploom（39.0）＞ IQOS（27.1）＞ Glo（22.5）と逆転しており、製品ごとに化学物質プロファイルが異なることが示された。

表２　受動喫煙曝露チャンバーに発生する主要な毒性物質の濃度

物質名（単位：μg/m³）	HTP-A	HTP-B	HTP-C	紙巻たばこ
1,3-ブタジエン	348.8	163.9	397.3	43,000
ベンゼン	0.70	0.39	0.48	69
トルエン	15.5	8.33	9.97	380
ピリジン	89.1	50.3	61.7	8,500
フルフラール	13.4	13.6	10.6	2,500
5-メチルフルフラール	32.8	19.2	25.7	9,200
4-ビニルピリジン	22.5	39.0	27.1	1,500
ニコチン	89.0	28.2	57.5	510

表３　表２から計算される加熱式たばこと紙巻たばこの濃度比

物質名	IARC のグループ	HTP-A / 紙巻比	HTP-B / 紙巻比	HTP-C / 紙巻比
1,3-ブタジエン	1	0.008	0.004	0.009
ベンゼン	1	0.010	0.006	0.007
トルエン	3	0.041	0.022	0.026
ピリジン	3	0.010	0.006	0.007
フルフラール	3	0.005	0.005	0.004
5-メチルフルフラール	-	0.004	0.002	0.003
4-ビニルピリジン	-	0.015	0.026	0.018
ニコチン	-	0.174	0.055	0.113

C.2.3 マウスの尿中のニコチン代謝物の測定

受動喫煙環境にマウスを４時間飼育したあとに直ちに採尿し、尿中のニコチン代謝物を測定した。本研究では、ニコチン代謝物として、ニコチン、ニコチン１オキシド、コチニン、3-ヒドロキシコチニンを測定し、その合計量も算出した。その結果を表４に示す。また、ニコチン代謝物の合計量については図９に示した。

これらのデータから、４時間の曝露でマウスの尿中からニコチン代謝物が検出され、一定程度の受動喫煙を受けていることがあきらかとなった。また一概に比較は難しいが、HTP の種類によってニコチン代謝物総量が異なることも明らかとなったが、その理由は今後検討が必要と考えられる。

表４　マウスの尿中のニコチン代謝物量

	N	Nicotine	Nicotine-1'-Oxide	Cotinine	3-Hydroxycotinine	Total Nicotine metabolites
control	10	57.8 ± 25.4	44.9 ± 18.6	3.4 ± 1.2	0.0 ± 0.0	28.8 ± 37.2
紙巻たばこ	10	4514.9 ± 1521.4	556.3 ± 117.5	413.7 ± 139.6	2496.1 ± 758.8	7981.1 ± 1737.0
HTP A	10	2650.7 ± 812.5	446.4 ± 100.0	171.3 ± 36.5	1374.9 ± 329.0	4643.4 ± 944.5
HTP B	10	1626.4 ± 1265.1	454.1 ± 132.0	103.4 ± 52.6	279.9 ± 160.8	2271.8 ± 1497.1
HTP C	8	1572.6 ± 764.2	282.0 ± 68.1	46.2 ± 9.9	36.9 ± 21.8	1937.8 ± 790.8

全ての単位は　ng/mg Creatinine

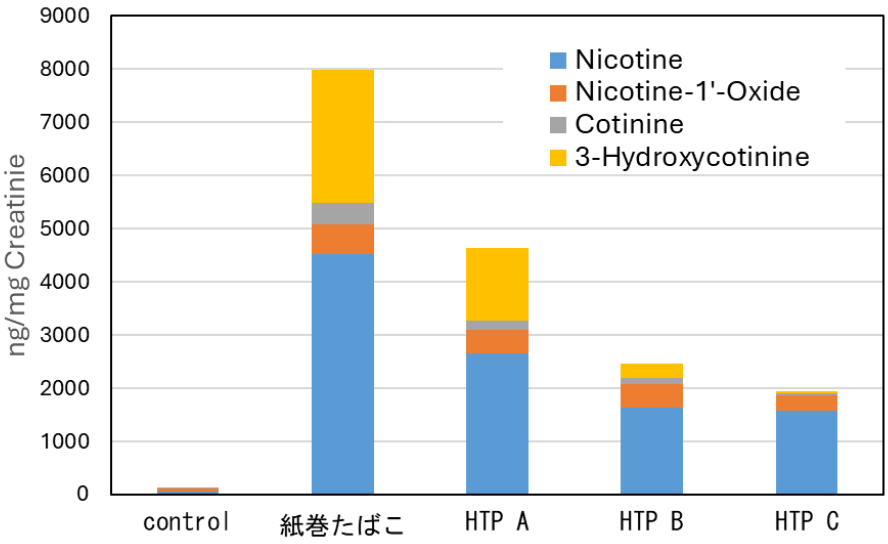


図９　マウスの尿中に含まれるニコチン代謝物の量

各群 N=10（HTP-C のみ N=8）の平均値を示し、ニコチンおよびその代謝物の量を積み上げグラフで示した。

C.2.４ マウスの肺における各種遺伝子発現に関　　する分析

４時間の受動喫煙環境でマウスを曝露したのちに、直ちに解剖し肺組織における遺伝子発現を検討した。本研究では探索的にニコチン代謝を担う遺伝子（Cyp2a5）、異物代謝を担う遺伝子（Cyp1a1）、酸化ストレス応答関連遺伝子（HO-1、NQO-1）、酸化ストレス防御系遺伝子（Aldh3, Gclc）、免疫応答関連遺伝子（Retnla、Cxcl-1）の各遺伝子の発現を調べた（表５）。

４時間の受動喫煙曝露によって、紙巻たばこでは非曝露の対照群に比べて、多くの遺伝子の発現に影響が見られた。特に、異物代謝に関わる Cyp1a1 に関しては約 100 倍の発現量が見られた（紙巻曝露群 130.4±37.0、対照群 1.30±0.65）。同様に NQO-1（NAD(P)H キノン酸化還元酵素 1）に関しては、紙巻曝露群 219.9±97.2 に対し、対照群では 0.84±0.74 であり、およそ 200 倍の発現呂の違いが見られた。一方、加熱式たばこ曝露群においては、銘柄によって傾向が異なるものもあり、また紙巻たばこほど強い誘導がかかる遺伝子は見られなかったが、酸化ストレス防御の Aldh3（アルデヒド脱水素酵素 3）に関しては３つの銘柄ともに増加または増加傾向が認められ、また、Gclc（グルタミン酸システインリガーゼ触媒サブユニット）においては、３銘柄中２銘柄で増加または増加傾向が看取れられた。その他の遺伝子の発現変化を表５のとおりである。

また、HTP-A の銘柄において、主流エアロゾル曝露（能動喫煙を想定）と今回の受動喫煙の状況の比較を行った。その結果を表６に示す。主流エアロゾル曝露後直ちに解剖したところ、測定した全ての遺伝子において有意な増加または増加傾向を示したのに対して、受動喫煙環境では Aldh3 のみの増加が観察された。しかしながら、４時間のみの曝露であり、繰り返し受動喫煙にさらされた場合の遺伝子発現への影響はより大きい可能性があり引き続き検討が必要である。

表５　受動喫煙環境に曝露後の肺における遺伝子発現への影響

	遺伝子名	**紙巻たばこ**	**HTP-A**	**HTP-B**	**HTP-C**
ニコチン代謝	Cyp2a5	↑　1.5倍	±	±	↑　**1.6倍**
異物代謝	Cyp1a1	↑↑**100倍**	±	↓ **傾向**	↓ **傾向**
酸化ストレス応答	HO-1	±	±	±	±
	NQO1	↑↑**200倍**	±	±	±
酸化ストレス防御	Aldh3	↑↑　**4倍**	↑　**1.5倍**	↑　**1.7倍**	↑ 傾向
	Gclc	↑　1.3倍	±	↑　**1.4倍**	↑ 傾向
炎症応答	Retnla	↑ 傾向	±	↑ 傾向	↑ 傾向
	Cxcl-1	↑ 傾向	±	↑ 傾向	±

Control vs

※±としたものは方向性のある変化が見られなかったものを示す。

表６　受動喫煙環境および主流エアロゾル曝露（能動喫煙）による肺における遺伝子発現への影響

		加熱式たばこ（HTP-A）	
	遺伝子名	受動喫煙	能動喫煙
ニコチン代謝	Cyp2a5	±	↑ 傾向
異物代謝	Cyp1a1	±	↑ **1.5倍**
酸化ストレス応答	HO-1	±	↑ 傾向
	NQO1	±	↑ **2.0倍**
酸化ストレス防御	Aldh3	↑ **1.5倍**	↑ **1.7倍**
	Gclc	±	↑ **2.0倍**
炎症応答	Retnla	±	↑ **1.8倍**
	Cxcl-1	±	↑ 傾向

Control vs

※±としたものは方向性のある変化が見られなかったものを示す。

C.2.5　マウスの肺におけるマロンジアルデヒドおよび総グルタチオン量の測定

マロンジアルデヒド(MDA)は、脂質過酸化物の分解物として生成される化合物であるため、細胞や組織サンプル中の脂質過酸化の指標として酸化ストレス指標として知られている。また、グルタチオン（γ-L-glutamyl-L-cysteinylglycine）は酸素ラジカル捕捉能があり、アスコルビン酸と同様の抗酸化作用が認められている。本研究では４時間の受動喫煙環でこの２つの酸化ストレス指標に変化があるかを、曝露後、直ちにマウスの肺を回収し、組織ホモジネート中の MDA および総グルタチオン量を定量した。図 10 に示したデータは HTP-A の曝露によるものである。この結果から、少なくとも４時間の受動喫煙曝露では、NDA および総グルタチオン量には変化がみられなかった。

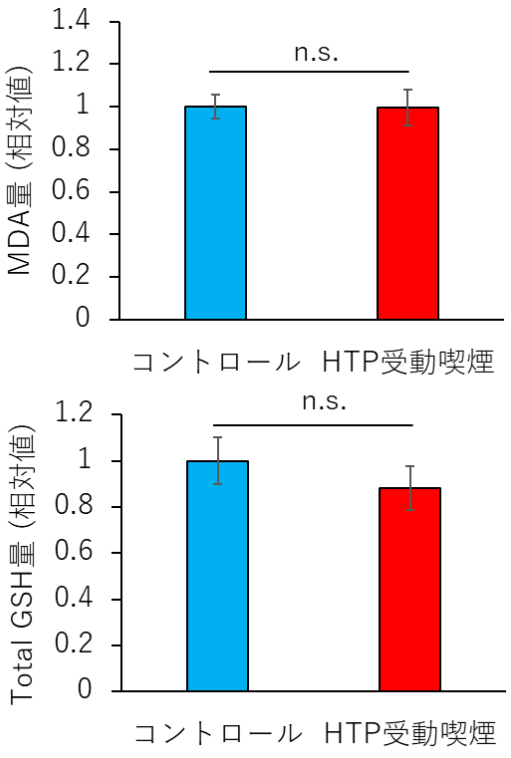


図 10　受動喫煙後の肺におけるマロンジアルデヒド（MDA）および総グルタチオン（GSH）の定量（control N=5, HTP 受動喫煙 N=10、mean±SD）

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。

実験１では、病態モデルとして一般的に使用されている脂質異常症マウスを用いて、４週間の中長期にわたる主流煙曝露が病態に与える影響について検討を行ったが、今回実施した実験の条件では、血圧や脂質異常には影響を及ぼすことはなかった。しかしながら、肺胞洗浄液中に見られるマクロファージは大きな影響を受けていることから、加熱式たばこ曝露が生体に影響を与えていることが推測された。

実験２では、受動喫煙の影響について検討を行った。今年度は受動喫煙の環境を創出するために様々な条件検討を行なったところ、結果の項目で延べたような条件で実験をすることが可能となった。受動喫煙を想定した非常に低濃度レベルの曝露であっても、マウスは肺を介してたばこ由来成分を取り込みことが尿のニコチン代謝物の分析から明らかとなった。また、４時間受動喫煙環境への曝露によって、肺組織の遺伝子発現に一部の変化を生じることが明らかとなったが、紙巻たばこによる遺伝子発現影響よりは小さいものであった。しかしながら、長期にわたって受動喫煙が起こる場合の影響については今回検討することできず、引き続き研究の継続が必要である。

F.　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, 坂口 美衣奈, 五藤 ゆい, 進藤 佐和子, 服部 研之. ぜん息モデルマウスにおける加熱式たばこ曝露の影響.フォーラム 2025　衛生薬学・環境トキシコロジー, 2025.9.2-3. 名古屋.抄録集

進藤 佐和子, 二瓶 まどか, 塚田 航大, 稲葉 洋平, 牛山 明, 服部 研之. 加熱式たばこのエアロゾルへの曝露は高脂肪食マウスの肝臓における中性脂肪代謝を促進する.　フォーラム 2025　衛生薬学・環境トキシコロジー, 2025.9.2-3. 名古屋.抄録集

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

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

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･衛生化学･教授

研究要旨：研究代表者（稲葉）らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を用い、雄性 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 を採用した。 その結果、IQOS 曝露群と air-control 群の変異頻度は、それぞれ 2.86×10^{-8} (n = 3) と 2.62×10^{-8} (n = 4) であった。また、glo 曝露群では 3.88×10^{-7} (n = 3) の変異頻度が観察され、air-control 群の変異頻度 2.15×10^{-8} (n =2) に比較して増加した。さらに、96 trinucleotide context に基づく変異シグネチャー解析を実施した結果、喫煙関連シグネチャーとして知られる SBS4 に特徴的な C>A 変異の顕著な増加は認められなかった。各曝露群では、C>T の塩基置換が検出されたものの、明確な変異パターンは観察されず、Air-control 群と類似した変異スペクトルを示した。

研究協力者:
長谷川晋也　星薬科大学･衛生化学教室
石ケ守里加子　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なってきた（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) により評価した。

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【Experiment 1】または glo 400 本【Experiment 2】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の曝露をおこなった（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。

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。得られたデータの解析には NanoSeq 専用のソースコード () を使用した。
（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。

C. 研究結果

【Experiment 1】
IQOS 曝露群および Air control 群のマウス肺組織由来ゲノム DNA を用いて、NanoSeq による変異シグネチャー解析を実施した。各サンプルにおける変異スペクトル解析の結果、主として C>T 変異が優位に検出され、次いで C>A 変異および T>C 変異が認められた (図 1)。IQOS 曝露群では、C>T 変異の増加傾向が観察された。また、Air Control 群においても C>T 変異を主体とした変異パターンが認められたが、IQOS 曝露群では一部のサンプルで変異頻度の増加が観察された。IQOS 曝露群と Air-control 群の変異頻度は、それぞれ 2.86×10^{-8} (n = 3) および 2.62×10^{-8} (n = 4) であった。

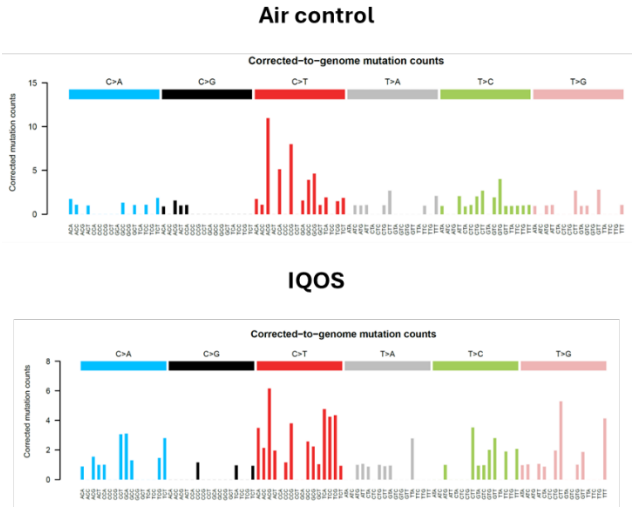


図 1　NanoSeq による IQOS 曝露群の変異パターン解析

glo 曝露群について解析した結果、IQOS 曝露群と同様に C>T 変異が主要な変異として検出されたが、C>A 変異および T>C 変異の寄与も認められた。glo 曝露群は 3.88×10^{-7} (n = 3) の変異頻度であり、一つの個体では高い変異頻度が認められ、C>T 変異の増加が観察された。一方、Air Control 群のサンプルでは、変異頻度は低値であり 2.15×10^{-8} (n = 2) であった。
以上より、NanoSeq を用いた解析によってマウス肺組織における低頻度体細胞変異の検出が可能であり、glo 曝露群では変異頻度の増加傾向が認められた。

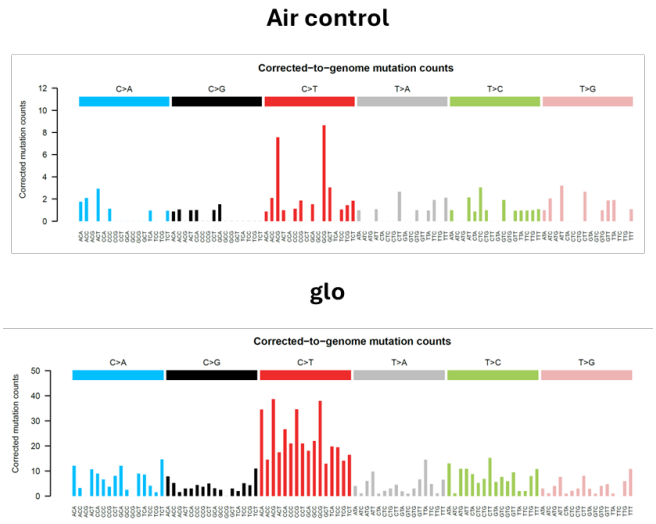


図 2 NaoSeq による glo 曝露群の変異パターン解析

D. 考察

各曝露群で主として C>T 変異が検出されたが、紙巻たばこの喫煙による変異シグネチャーとして知られる SBS4 に特徴的な C>A 変異の顕著な増加は認められなかった。この結果は、今回の曝露条件では、紙巻たばこで報告されているような典型的な喫煙による変異パターンが誘導されないことを示唆している。

さらに、96 trinucleotide context に基づく変異シグネチャー解析では、一部サンプルで変異頻度の増加が認められたものの、曝露群間で共通する特徴的な変異パターンは観察されなかった。IQOS 曝露群では Air-control 群と類似した変異スペクトルを示したことから、4 週間曝露条件では明確な変異シグネチャー形成に至らなかった可能性が考えられた。

一方、glo 曝露群では変異頻度の上昇が認められたことから、加熱温度、あるいは発生エアロゾル中の化学成分の違いが変異形成に影響した可能性が考えられる。しかし、本研究では変異頻度にもばらつきが認められたことから、サンプル数および解析塩基数の調整が必要である。

E. 結論

IQOS 曝露群、glo 曝露群、および Air Control 群について変異スペクトル解析を行った結果、各群において主として C>T 変異が検出された。特に IQOS 曝露群の一部サンプルでは変異頻度の増加が認められ、C>T 変異の誘導が顕著であった。また、glo 曝露群においても IQOS 曝露群と類似した変異傾向が認められた。

以上より、本研究では NanoSeq を用いることで、マウス肺組織における低頻度体細胞変異を検出可能であることを示した。また、IQOS および glo 曝露によって変異スペクトルに変化が生じる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa A, Takamura-Enya T, Totsuka Y. Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde. Biomolecules. 2025;15(6):878.
2. Ishigamori R, Ohno A, Fukuhara K, Hasegawa S, Totsuka Y. Genotoxicity assessment of mesoporous silica and graphene oxide in GDL1 cells. Genes Environ. 2025;48(1):2.

2. 学会発表

1. 戸塚 ゆ加里、正常組織由来オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発、第 52 回日本毒性学会学術年会、沖縄、2025 年 7 月 2−4 日
2. 小畑 悠樹、上原 正太郎、樋口 裕一郎、戸塚 ゆ加里、末水 洋志、*In vitro* 薬剤誘発性リン脂質症評価における HepaSH 細胞の有用性、第 52 回日本毒性学会学術年会、沖縄、2025 年 7 月 2−4 日
3. 宮崎 飛翔, 石ケ守 里加子, 長谷川 晋也, 藤岡 正喜,加藤 孝一, 美谷島 克宏、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 *in vitro* 毒性試験法の開発、第 38 回発癌病理研究会、千葉、2025 年 8 月 20-22 日
4. Yukari Totsuka[1], Momoko Nagai[2], Asmaa Elzawahari[2], Rikako Ishigamori[1], Shinya Hasegawa[1], Mamoru Kato, Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers, EMGS2025, ニューヨーク、米国、2025 年 9 月
5. 戸塚 ゆ加里、環境発がん因子の解明に向けた変異シグネチャーと DNA 付加体の解析、第 32 回日本がん予防学会総会、名古屋、2025 年 9 月 12,13 日
6. 小池 遥己、小高 和大、渋谷 優空、関根 航、茅野 朋子、松本 真理子、藤岡 正喜、鈴木 周五、魏 民、戸塚 ゆ加里、有機フッ素化合物(PFAS)の遺伝毒性評価、第 32 回日本がん予防学会総会、名古屋、2025 年 9 月 12,13 日
7. Yukari Totsuka, Comprehensive Insights into Environmental Carcinogenesis via DNA Adducts and Genome-wide Mutation Profiling、第 84 回日本癌学会総会、金沢、2025 年 9 月 25−27 日
8. 石ケ守 里加子、大野 彰子、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いたアドバンストマテリアルの遺伝毒性評価、第 84 回日本癌学会総会、金沢、2025 年 9 月 25−27 日
9. 長谷川 晋也、吉田 健一、垣内 伸之、渡部 光一、川口 駿、小川 誠司、戸塚 ゆ加里、加熱タバコ製品の吸入曝露による遺伝毒性と変異スペクトラム、第 84 回日本癌学会総会、金沢、2025 年 9 月 25−27 日
10. Yukari Totsuka, Decoding Environmental Carcinogenesis for Cancer Prevention: Insights from DNA Adduct and Mutation Profiling, 2025 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, ソウル、韓国 2025 年 10 月
11. 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とメカニズムの解明、第 52 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、大阪、2025 年 10 月

12. 戸塚 ゆ加里、Screening for genotoxic compounds and study of carcinogenic mechanisms using next-generation sequencing (NGS) and adductome analysis、静岡、第 54 回日本環境変異原ゲノム学会、 学会賞受賞講演、2025 年 11 月 22,23 日
13. 宮崎 飛翔、石ケ守 里加子、長谷川 晋也、藤岡 正喜、加藤 孝一、美谷島 克宏、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規遺伝毒性試験法の開発、静岡、第 54 回日本環境変異原ゲノム学会、2025 年 11 月 22,23 日
14. 石ケ守 里加子、大野 彰子、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンストマテリアルの包括的毒性評価、静岡、第 54 回日本環境変異原ゲノム学会、2025 年 11 月 22,23 日
15. 長谷川 晋也、石ケ守 里加子、鈴木 周五、大野 麻理奈、吉田 健一、垣内 伸之、渡部 光一、川口 駿、小川 誠司、戸塚 ゆ加里、ヒト胎児腎細胞株を用いた Error-corrected NGS による化学物質の変異シグネチャー解析、静岡、第 54 回日本環境変異原ゲノム学会、2025 年 11 月 22,23 日
16. 戸塚 ゆ加里、オルガノイド技術を用いた環境化学物質影響評価、日本学術会議主催学術フォーラム、東京、2025 年 12 月
17. 戸塚 ゆ加里、ヒトへの外挿性を考慮した新規 *in vivo* 代替型遺伝毒性評価法の開発、大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27-29 日
18. 小畑 悠樹、上原 正太郎、樋口 裕一郎、戸塚 ゆ加里、末水 洋志、ヒト肝キメラマウスにおけるメトトレキサートの代謝および腎毒性、大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27-29 日
19. 宮崎 飛翔、石ケ守 里加子、長谷川 晋也、藤岡 正喜、吉田 健一、大野 麻理奈、小川 誠司、垣内 伸之、川口 駿、渡部 光一、中馬 新一郎、加藤 孝一、美谷島 克宏、樋口 裕一郎、上原 正太郎、戸塚 ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 *in vitro* 遺伝毒性試験法の開発、大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27-29 日
20. 長谷川 晋也、石ケ守 里加子、髙橋 賢吾、遠藤 瑞葵、戸塚 ゆ加里、ヒト胎児腎細胞株を用いた DNA 損傷を指標とした化学物質の変異原性の評価、大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27-29 日
21. 今井 正彦、小川 心音、川西 なつき、中山 瑞穂、大島 正伸、戸塚 ゆ加里、大腸がんモデルオルガノイドを用いた化学物質のプロモーション活性評価法の構築、大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27-29 日

G. 知的所有権の取得状況

１．特許取得

該当なし。

２．実用新案登録

該当なし。

３．その他

該当なし。

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

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

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
Ishigamori1 R., Ohno A., Fukuhara K., Hasegawa S.,Totsuka Y	Genotoxicity Assessment of Mesoporous Silica and Graphene Oxide in GDL1 Cells	Genes & Environ	48(1)	2	2025
Betsuyaku Y., Motohashi M., Sassa A., Takamura-Enya T., Totsuka Y	Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde	Biomolecules	15 (6):	878	2025

別紙５

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

令和4年　5月　　1日

厚生労働大臣
（国立医薬品食品衛生研究所長）　殿
（国立保健医療科学院長）

機関名　星薬科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　牛島　俊和

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

１．研究事業名　　循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

２．研究課題名　加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と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）　　星薬科大学・教授

（氏名・フリガナ）　　戸塚ゆ加里・トツカユカリ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　□	□		□

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

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(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 ■　無 □(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 ■　無 □(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 □　無 ■（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　8年　3月　31日

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

機関名　　国立保健医療科学院

所属研究機関長　職　名　　院長

氏　名　浅沼　一成

次の職員の令和７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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	■　□	■	国立保健医療科学院	□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　8年　3月　31日

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

機関名　　国立保健医療科学院

所属研究機関長　職　名　　院長

氏　名　浅沼　一成

次の職員の令和７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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	■　□	□	国立保健医療科学院	□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　8年　3月　31日

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

機関名　　国立保健医療科学院

所属研究機関長　職　名　　院長

氏　名　浅沼　一成

次の職員の令和７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）　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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　8年　3月　31日

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

機関名　　国立保健医療科学院

所属研究機関長　職　名　　院長

氏　名　浅沼　一成

次の職員の令和７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）　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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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８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 ７ 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・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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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８年４月６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７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）　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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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8年4月17日

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

機関名　麻布大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　村上　賢

次の職員の令和７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）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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８年　　４月　　３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７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）　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 有　無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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　8年　3月 31日

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

機関名　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７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）	■	□	■	国立保健医療科学院	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
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	□	■	□		□
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：　　）	□	■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（有の場合はその内容：　　）

令和8年　5月　18日

厚生労働大臣　　殿

機関名　　星薬科大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　　牛島　俊和

次の職員の令和７年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　　循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

２．研究課題名　　加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と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）　薬学部・教授

（氏名・フリガナ）　戸塚　ゆ加里・トツカ　ユカリ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有　無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□　■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□　■	□		□
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	□　■	□		□
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：　　）	□　■	□		□

（※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 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（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 ■　無 □（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 ■　無 □（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 □　無 ■（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。

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

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

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
Nishimoto-Kusunose S, Inaba Y, Bekki K, Ushiyama A	Determination of reactive oxygen species in mainstream smoke from various heated tobacco products.	Environmental Health and Preventive Medicine	30	66	2025
Ishigamori R, Ohno A, Fukuhara K, Hasegawa S, Totsuka Y	Genotoxicity assessment of mesoporous silica and graphene oxide in GDL1 cells	Genes Environ	48(1)	2	2025
Betsuyaku Y., Motohashi M., Sassa A., Takamura-Enya T., Totsuka Y	Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde	Biomolecules	15 (6)	878	2025
Inaba Y, Bekki K, Nishimoto-Kusunose S, Ushiyama A.	Limited progress in tobacco control in Japan: an assessment 20 years after the WHO FCTC	Natl Inst Public Health.	75 (1)	42-51	2026