

令和3年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

加熱式たばこなど新たなたばこ製品の成分分析と受動喫煙による健康影響の研究

研究代表者

稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

健康増進法(改正)において、国は受動喫煙の防止に関する施策の策定に必要な調査研究を推進するように努めることとされている。加熱式たばこについては、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いことから、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かっていないことも多いため更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。これまでに研究班では、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識をもとに新たな技術を開発してきており、WHO たばこ研究室ネットワークで国際標準化された分析法の開発を行ってきた(WHO TobLabNet SOP 8 and 9)。さらに、「加熱式たばこ副流煙の分析法を開発し、成分分析を一部実施」している。本研究では、これらの研究成果(分析法、実験装置)を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、①主流煙および環境たばこ煙の成分分析および評価、②動物実験を基盤として曝露マーカー、毒性試験、③副流煙の室内でのシミュレーションと実験環境下での実測などから受動喫煙による健康影響を研究、④加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての評価手法を検討、⑤本研究によって開発された健康影響の評価手法に従って、加熱式たばこなど新たなたばこ製品の評価を実施し、受動喫煙防止のための施策に活用することを目的としている。

初年度は、2020 から 21 年に販売開始された加熱式たばこ銘柄の主流煙タール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン類(TSNAs)の分析とたばこ葉のニコチン、TSNAsの分析を行った。主流煙のニコチン量は、測定対象とした加熱式たばこにおいて1 mg/stick となっており、紙巻たばこニコチン量と同程度となっていた。現在、国内で販売される加熱式たばこは、ニコチン量が喫煙者にとって満足する水準まで高められた製品であることが分かってきた。加熱式たばこの使用による禁煙は困難であると考えられた。さらに、これまでに発がん性物質のo-トルイジン、4-アミノビフェニルが含まれる芳香族アミン類の一斉分析、さらには多環芳香族炭化水素キノロン類、揮発性のある水銀が検出された。これらの有害化学物質も加熱式たばこの主流煙に含まれていた。次に、電子たばこの粒径分布ごとの成分調査、長期使用による有害化学物質の発生など新たな知見が得られた。加熱式たばこ副流煙にもフラン類、ピリジン類が確認された。これらの基礎データをもとに、加熱式たばこの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性の解析に適用し、加熱式たばこ専用室でのたばこ成分の流れ、受動喫煙者の曝露評価を進めていく。

一方で、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスにIQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ(AM)内の還元型GSH濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、およびAMの泡沫化が起きることが示された。引き続き、遺伝毒性、病理組織学的解析なども曝露期間を調整して評価を再度行っていく。

研究分担者	所属施設名
高橋秀人	国立保健医療科学院
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
中江 大	東京農業大学
杉田和俊	麻布大学
中舘 和彦	明治薬科大学
李 時桓	信州大学
鳥羽 陽	長崎大学
中田 光紀	国際医療福祉大学

研究協力者	所属施設名
内山茂久	国立保健医療科学院
清水萌花	千葉大学
齋藤みのり	千葉大学
小倉裕直	千葉大学
郡司夏美	東京薬科大学
美谷島 克宏	東京農業大学
煙山 紀子	東京農業大学
小宮 雅美	国立がん研究センター研究所
服部 研之	明治薬科大学
澤 麻理恵	明治薬科大学

A. 研究背景と目的

健康増進法（改正）において、国は受動喫煙の防止に関する施策の策定に必要な調査研究を推進するように努めることとされている。加熱式たばこについては、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いことから、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かってないことも多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

研究代表者が所属する国立保健医療科学院は、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識を

もとに新たな技術を開発してきており、2014年にはWHO-CC指定協力研究センターに認定され、さらに、WHO-TobLabNet(たばこ研究室ネットワーク)に参画し、常に新しい技術開発に関する情報交換・国際標準化された分析法の開発を行ってきた(WHO TobLabNet SOP 8 and 9)。また、「国際標準化された分析法を使用して、日本国内で販売されている加熱式たばこ製品群の成分分析を行い、学術論文においても発表」している(JUOEH. 2017; 39: 201-07、Chem. Res. Toxicol. 2018, 31, 7, 585-593、Chem. Res. Toxicol. 2020, 33, 2, 576-583)。これまでには、「加熱式たばこ副流煙の分析法を開発し、成分分析を一部実施」している(H30-R2厚生労働行政推進調査事業費補助金)。また、AMED研究等で、加熱式たばこ喫煙者、加熱式たばこ受動喫煙者の曝露成分の分析法の開発、実態調査を行い、加熱式たばこの家族においてニコチン代謝物、たばこ特異的な発がん性物質を確認した。さらに、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置の開発を行い、その曝露量を分析し、現在は論文が公開されている。

本研究では、これらの研究成果(分析法、実験装置)を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、①主流煙および環境たばこ煙の成分分析および評価を行う。また、②動物実験を基盤として曝露マーカー、毒性試験、副流煙の室内でのシミュレーションと実験環境下での実測などから受動喫煙による健康影響を研究し、加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての評価手法を検討する。③本研究によって開発された健康影響の評価手法に従って、加熱式たばこなど新たなたばこ製品の評価を実施し、受動喫煙防止のための施策に活用する(総合評価)。また、新たなたばこ製品は、今後も新製品が継続的に開発、販売されていくことが見込まれるため、最新の市

場状況を反映した本研究の科学的知見の蓄積を生かしてたばこ対策の政策立案を行うことを目的としている。

①「成分分析」に関して、これまでの研究を継続し、WHO-TobLabNet 連携し、加熱式たばこの成分分析法の国際標準化を行う。加熱式たばこ製品の主流煙・副流煙分析は、毎年、市場から新たな製品や加熱装置等が投入されており、これらについて成分分析をすすめる。

②「受動喫煙の健康影響評価」に関しては、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性実験を行う。亜急性曝露・中期的な曝露からの呼吸器を中心としてその他の臓器への影響を評価する。副流煙・呼出煙（主流煙の30%と報告）の分析値をもとに、加熱式たばこ喫煙室での副流煙・呼出煙の対流から加熱式たばこ専用室の条件で開口部の煙の流出量と専用室で飲食する非喫煙者の曝露量シミュレーション（曝露のリスク評価）を行う。

③上記①、②より、経年的に情報を蓄積し評価するとともに、主として最終年度に加熱式たばこの健康影響評価を行う。加熱式たばこ喫煙者に関しては、確立した喫煙法をもとに、主流煙の成分分析を実施して、リスク評価を行う。実験室において、部屋の大きさ、換気状態、喫煙本数等一定の条件下において、環境たばこ煙の捕集・分析を行い、シミュレーションの妥当性を検証する。なお、加熱式たばこ互換機、紙巻たばこを加熱式たばこの様に加熱する装置についても、必要に応じて成分分析や健康影響の評価等を行っていく。

B. 今年度の研究成果

1. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

研究要旨

加熱式たばこは 2013 年に日本たばこ産業 (JT) から「Ploom」が販売され、2014 年にはフィリップモリス社から「IQOS」が販売され、それ以後も新たに加熱式たばこが販売されている。本研究では 2020 から 21 年にかけて新たに日本市場に投入された加熱式たばこ IQOS ILUMA (11 銘柄)、glo hyper+ (各 8 銘柄)、Ploom X (11 銘柄)、ARK X (6 銘柄) 及び lil HYBRID (3 銘柄) の加熱式たばこ製品の有害化学物質のタール、ニコチン、一酸化炭素とたばこ特異的ニトロソアミン類のたばこ葉と主流煙の分析を行った。

たばこ葉のニコチン量は、1.25-6.12 mg/stick であり 5 倍程度の差があった。次に、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は、72.9-355 ng/stick であった。たばこ主流煙中のニコチン量は IQOS が Ploom X の 0.34 から glo hyper+ の 2.67 mg/stick となった。今回のニコチンの分析結果を確認すると加熱式たばこ製品ごとに 1 mg/stick に近い銘柄があり、紙巻たばこと同程度の濃度を保っていた。一酸化炭素 (CO) の定量は、lil hybrid は、定量下限値以下であった。それ以外の加熱式たばこから CO はたばこ葉の加熱によっても若干は発生するものの、濃度範囲は 0.11-0.44 mg/stick であった。燃焼によって発生する成分である CO は、加熱温度から考えても発生量は低いことが分かった。4 種類の TSNA 合算量は IQOS ILUMA と Ploom X から発生する 3.22-19.6 ng/stick と glo hyper+、lil HYBRID、ARK X から発生する 50.7-125 ng/stick の 2 群に分けられた。

2020 年あたりから販売されている加熱式たばこは、Ploom TECH のような間接的にたばこ葉を加熱する製品は少なくなっており 200°C以上加熱する製品が増えてきた。Ploom についても Ploom X は 290°Cで加熱すると報告されている。日本の加熱式たばこ製品の傾向は、高温加熱帯で喫煙する

ために主流煙ニコチン量も 1 mg/stick に近くなっていることから、加熱式たばこの使用によって禁煙は難しいのではないかと考えられる。加熱式たばこ主流煙化学物質量は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。さらに測定対象物質を増やし、最終的には、加熱式たばこの発がん性物質のリスク評価を行っていく計画である。

2. 加熱式たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析

これまでに確立した紙巻たばこの主流煙芳香族アミン類の分析法を加熱式たばこに変更し、実態を調査することを目的とした。たばこ主流煙には、国際がん研究機関のグループ 1（ヒトに対して発がん性のある）に該当する 4-アミノビフェニル、*o*-トルイジン、2-ナフチルアミン等の芳香族アミン類が含まれている。現在、国内で販売される紙巻たばこ銘柄の報告は少ない状況であった。我々は芳香族アミンの対象物質を増やし、高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS）を使用した分析法を確立し、国産たばこ銘柄に適用してきた。本研究では、加熱式たばこ 7 製品の 29 銘柄について分析を行ったところ、芳香族アミン類は加熱式たばこの加熱温度が高くなると若干高い濃度となった。定量された芳香族アミン類は 20 成分中 19 成分が検出された。特に *o*-トルイジンが発がん性物質であり、最も含有されている芳香族アミンであった。それ以外にも、発がん性物質 2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルと有害性が懸念されている 2,6-ジメチルアニリンも含有されていた。加熱式たばこの芳香族アミン類は紙巻たばこと比較すると 1/10 であるが、必ず喫煙者は

複数の芳香族アミン類に曝露されることから有害化学物質の複合曝露は継続されていることが確認された。

3. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素キノン類の分析

活性酸素種 (ROS) を生成し、酸化ストレスを引き起こす多環芳香族炭化水素キノン類 (PAHQ) を測定対象とし、日本国内で販売されている加熱式たばこ 6 種 (IQOS3, IQOS ILUMA, glo, glo hyper+, PloomS, PloomX) の主流煙に含まれる PAHQ を定量することを目的とした。加熱式たばこの主流煙について、自動喫煙装置を用いてフィルターに捕集し、ジクロロメタンで抽出した後、PAHQ を還元・トリメチルシリル (TMS) 誘導体化してガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) で測定した。加熱式たばこ主流煙中の PAHQ を定量した結果、13~21 種類の PAHQ を検出することに成功した。検出種は主に 1~3 環の環数の少ない PAHQ であり、4 環以上の環数の PAHQ は一部を除いて検出されなかった。検出された PAHQ は加熱式たばこのどの銘柄でもほとんど共通しており、たばこ製品の加熱により生成しやすい PAHQ の存在が示唆された。たばこ煙中の PAHQ 含有量は加熱温度の上昇に伴い増加する傾向が見られたことから、たばこ主流煙中 PAHQ の生成には加熱温度が深く関与していることが分かった。

4. 加熱式たばこ、電子たばこ等の新型たばこから発生する熱分解物質

加熱式たばこや電子たばこなどの新型たばこから発生する化学物質の定性・定量を行った。また、アンダーセンサンプラーを用いてこれらの主流煙を分級捕集し、粒子状成分の粒径分布を測定し人への影響を検討した。電子たばこからは E-リキ

ッド（グリセロール、プロピレングリコール）の熱分解物である有害なプロピレンオキサイド、グリシドール、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサールが生成することが明らかになった。また、これらの熱分解物質は沸点の高いグリセロールから多く発生した。発生量は電力に大きく依存しバラツキも非常に大きい。発ガン性物質の合算量で最大 42000 $\mu\text{g}/10\text{ s}$ 発生することもある。この量は、通常の紙巻たばこ（2400~3000）の10倍以上である。加熱式たばこの場合、発ガン性物質の合算量は 40~250 $\mu\text{g}/\text{stick}$ で紙巻たばこの10分の1程度であるがゼロではない。また、新型たばこから発生するエアロゾルの大半（92~95%）は 2 μm 以下の微小粒子であった。2 μm 以下の微小粒子は直接肺胞まで達するので健康影響が懸念される。電子たばこのエアロゾル発生量は電力だけではなく E-リキッドの組成によっても異なる。例えば、総粒子状物質は PG 100% の E-リキッドから 170 $\text{mg}/10\text{ s}$ （150 W）発生したが、これは GLY 100% の E-リキッドからの 50 $\text{mg}/10\text{ s}$ （150 W）の 3.4 倍である。総粒子状物質の主成分はグリセロール、プロピレングリコールであるが、これらの物質の毒性は比較的低い。2 μm 以下の微小粒子なので大量に摂取すると危険である。

5. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の分析について

本研究班では、これまでに低出力の電子たばこ製品の連続使用による調査結果から、70W の電子たばこでは、一酸化炭素（CO）が紙巻たばこよりも高値で 50 回目の喫煙時は、46.9 $\text{mg}/\text{回}$ となった。28W の電子たばこは、50 回目の喫煙時は 3.90 $\text{mg}/\text{回}$ となった。また、フェノール類に関してもヒドロキノン、レゾルシノール、3 種類のクレゾー

ルなども検出された。

しかし、これら有害化学物質が発生する条件はまだ解明されていない。そこで本年度は、電子たばこリキッド（配合、香料の種類）を変更することによって CO の発生条件を調査した。これまでの研究ではグリセロール（VG）の配合率が高いリキッドでは発生量が高いと考えられていた。そこで、香料なしのリキッドを調整し CO 分析を行ったが、検出されることはなかった。次に複数種類の PG/VG 配合比率のリキッドに香料を添加したが CO は検出されなかった。最後に、市販のリキッドを分析したところ、PG/VG が 25:75 条件で香料がスイーツ系と呼ばれている糖度がある製品において CO、フェノール類が定量された。CO 量（ $\text{mg}/\text{回}$ ）が 40W の出力の電子たばこは、2 日目から CO の発生が生じ、最高 12.5 $\text{mg}/\text{回}$ まで上昇した。90W 出力の電子たばこも 2 日目から CO の発生が生じ、最高 35.5 $\text{mg}/\text{回}$ まで上昇した。これらの結果は、我々の先行研究と同様の結果となった。次にフェノール類は、カテコールの発生量が多く、90W の電子たばこでは、130,000 $\text{ng}/\text{回}$ となった。本研究結果から、電子たばこの CO、フェノール類発生要因は、VG の配合比率が高く、スイーツ味のように糖度がある電子リキッドの使用が考えられた。これは、VG と糖度の影響で、電熱コイルが劣化したために CO などが発生したと考えている。引き続き、他の電子たばこリキッドについても重ねて調査を続ける計画である。

6. 加熱式たばこの主流煙及びたばこ葉に含まれる水銀の研究

20 代、30 代を中心に加熱式たばこの愛用者が増加し、喫煙者において 20% を超えるシェアを占めるようになった。また、様々なフレーバーを持つ新しい製品が次々と開発され、従来の喫煙習慣に

加え、香りを楽しむ要素が加わっている。販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの喫煙による健康影響は不明な点も多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要である。そこで、本年度は、新製品を中心に、有害金属の1つであり揮発性が非常に高い水銀について加熱式たばこのたばこ葉及び主流煙中の含有量を測定し、主流煙への移行率について検討することを目的とした。

今年度は2社(JT及びPM)の加熱式たばこから新製品を中心に30銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀含有量を測定し、昨年度測定分と合わせて52銘柄について検討した。その結果、加熱式たばこのたばこ葉中水銀含有量は1本あたり平均3.7ng(1.1~5.8ng/cig)であった。また、主流煙中水銀含有量は全体の平均で1本あたり平均1.6ng(0.1~2.7ng/cig)であった。メーカー別ではJTでは1本当たりのたばこ葉中水銀含有量は平均3.4ng、主流煙中水銀含有量は1.3ng(低温加熱による主流煙中水銀含有量は含めず)、PMではそれぞれ1本あたり平均3.9ngと1.9ngであり、主流煙中水銀含有量で有意差($p<0.01$)が認められた。また、同じメーカー(JT)でも加熱温度(40°C)ではたばこ葉中水銀含有量は1本あたり3.5ng、主流煙中水銀含有量では1本あたり平均0.13ngとたばこ葉中水銀含有量は変わらないものの主流煙中水銀含有量では約10倍の差があることがわかった。以上の結果から、たばこ葉中水銀含有量はメーカー間で有意な差はないものの、主流煙中水銀含有量では有意な差が認められ、加熱温度が主流煙中水銀含有量に影響することがわかった。

7. 加熱式たばこの副流煙に含まれる有害成分の分析

近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、多種多様のフレーバーを使用した多くの銘柄が

販売され、主流煙中においても従来の紙巻たばことは異なる特徴が報告されている。こうした主流煙中の成分は、加熱式たばこ本体や吸い口の先端部等から漏れ出す副流煙にも含まれ放散し、室内汚染の要因となる可能性も考えられる。そこで本研究では、これまでに確立した主流煙中のフラン類及びピリジン類に関する捕集及び分析方法を用い、副流煙中の各成分の濃度を調べることを目的とした。結果として、対象としたフラン類及びピリジン類、メンソールなどの殆どがカートリッジで比較的多く捕集され、ガス状のものが多く含まれていることが確認された。一方で、ニコチンは、フィルターで検出された他、フィッシュテールからも吸着したものが検出されていたため、主に粒子状で存在するものと推測された。また、検出された成分は、銘柄によって傾向がことなっていたことから、フレーバーに由来しているものと予想された。検出された成分の中でも、特に、フルフラールについては吸入曝露や経皮曝露により有害性が指摘されていることや、2-フランメタノールとピリジンについては、IARC(国際がん研究機関)により発癌性が危惧される成分でもあることから、加熱式たばこの使用により発生する呼出煙や副流煙などによる室内汚染の影響や、受動喫煙による非喫煙者への曝露を引き起こす可能性も考えられた。

8. 加熱式たばこの喫煙による呼吸特性と化学種物質の挙動特性

喫煙によって発生するたばこの煙は、主流煙と副流煙の両方の発がん物質として定義され、人の健康への危険性が広く認識されている。したがって、喫煙室などの屋内空間では、喫煙によって発生する汚染物質を効率的に除去するための換気設計が必要である。最近では、加熱式たばこ(紙

巻き状の非燃焼加熱式たばこ)は従来の紙巻式たばこより発生する副流煙が少ないため、加熱式たばこ専用の室内喫煙エリアも設置されている。しかし、加熱式たばこによる健康への危険性はまだ明らかになっておらず、室内環境における受動喫煙による有害性及びその健康影響については明確な検討事例が少ない。そこで本研究では、喫煙時の加熱式たばこ呼吸特性と汚染物質の発生を実測により定量的に分析し、呼吸特性を適用した解析モデルを提案することで化学種物質の挙動特性を明らかにすることを目的とした。喫煙時の加熱式たばこ呼吸特性に関する実測結果によると、喫煙時の一呼吸での空気流量は約 2,000 ml となり、非喫煙時の約 600 ml と比べ、約 3.3 倍増加した。また、非喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 40,000 ppm、喫煙時の最大呼気 CO₂ 濃度は 42,000 ppm と実測され、喫煙時と非喫煙時における呼気の CO₂ 濃度の差は小さかった。更に、数値解析により、喫煙による汚染物質発生量および空気中における挙動が再現され、CO₂ は非喫煙、喫煙時において常に発生し、室内に拡散されることが分かった。加熱式たばこの副流煙から発生する CO₂ 濃度は 1,100 ppm (紙巻式たばこは 10,000 ppm) として非常に少なく、副流煙から発生する CO₂ は室内への影響が小さい結果が得られた。

9. 加熱式たばこエアロゾルが生体に及ぼす影響に関する実験的検討

近年、国内においては新型たばこ製品「加熱式たばこ」の普及が著しい。加熱式たばこは燃焼式たばこと煙の発生原理が大きく異なり、たばこ葉が燃焼しない温度で加熱することで燃焼によって発生する有害化学物質量を低減していることがたばこ産業側の主張であるが、化学物質の複合ばく露は変わらず起こるため健康への影響が懸念

される。これまで加熱式たばこ主流煙の化学分析結果は報告されているが、生体影響に関する報告は少ない。その理由は動物等に加熱式たばこ主流煙を適切にばく露する装置がないためであり、動物実験を精度良く行うためにもその装置開発は重要である。本研究では、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスに IQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型 GSH 濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、および AM の泡沫化が起きることが示された。一方で、組織学的変化においては、短期間のばく露では明確な変化は認められず、より長期間のばく露・高用量のばく露などの条件による研究が必要であると考えられた。

10. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価

gpt delta マウスを用いて、iQOS の吸入暴露による肺を対象とした in vivo 遺伝毒性について検討した。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使用して、6 週齢の雄性 gpt delta マウスに 1 日あたり 1 時間 (iQOS 5 本分) x 2 回 x 5 日間の条件で吸入曝露を行なったのち、屠殺解剖を行なった。gpt 遺伝子における変異頻度を解析した結果、コントロール (非曝露群) 及び iQOS 曝露群に観察された変異頻度に差が認められなかったことから、今回の曝露濃度が低すぎ、変異原性が十分に観察されなかったのではないかと考えられた。今後、吸入曝露実験における曝露量 (iQOS の本数や曝露の回数) を検討していく必要があると考えている。

11. 加熱式たばこの曝露による gpt delta マウスの病理組織学的解析

本分担研究は、本研究の別の分担研究者である国立保健医療科学院の牛山らにより開発された主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する加熱式たばこ喫煙装置を使用して、加熱式たばこの毒性病理学的影響について解析した。本分担研究は、牛山らにより実施された、雄性 gpt delta マウス（入荷時8週齢）に、5日間で合計50本相当の IQOS エアロゾルを曝露した動物実験から供給を受けた材料を用い、病理組織学的解析および肺胞洗浄液（BALF）と血清中の炎症性サイトカインレベル測定を行った。その結果、胸腺・脾臓に病理組織学的な病変が認められたことから加熱式たばこの使用による免疫系組織への影響が示唆された。しかし、BALF 中および血清中の炎症系サイトカインの変動については、明確な影響が得られず、IQOS エアロゾルの影響が明らかでなかった。また、曝露群には実験装置への拘束に伴うストレスにより生じた影響と考えられる変化もあったため、次年度以降は実験条件の再検討が必要であると考えられた。

12. 新型たばこ製品の現状と課題

—FCTC COP9 の文書の取りまとめ—

FCTC COP9 において公開された FCTC 第9条及び第10条に関する文書と加熱式たばこについて記載された文書を取りまとめた。FCTC 第9条及び第10条は「たばこ製品の規制と情報開示」を求めた内容になっている。この報告書で専門家グループの提言として、「たばこ製品の規制は、製品の魅力や嗜好性を低下させることで、たばこの使用を減らすのに役立つ強力なツールである。製品規制は、包括的たばこ規制戦略、計画、プログラム

の一部となる。」記載されている。他にも提言がされている。現段階では、加熱式たばこはたばこ業界が主張するように、加熱式たばこの主流煙では発生する有害化学物質量は少ない。しかし、有害化学物質数は低減していない。さらに、紙巻たばこよりも高い含有量の化学物質の報告もされている。喫煙者についても、測定対象とした有害化学物質の代謝物、炎症成分は低減していたが、紙巻たばこよりも高い含有量の曝露による影響について調査はされていない。また、これらの新型たばこ製品の健康及び環境への影響に関する独立した（すなわち、製造者の資金提供又は製造によらない）データは初期段階にある。今後は、「たばこ規制の包括的アプローチの一環として、加熱式たばこの内容物、排出物、設計上の特徴を規制し、製品の情報開示を義務付けること。」「未成年者にアピールする香料の使用を制限し、第9条及び第10条の実施のための部分的なガイドラインの勧告を実施すること。」が望まれている。

C. 結論

初年度は、2020 から 21 年に販売開始された加熱式たばこ銘柄の主流煙タール、ニコチン、一酸化炭素、たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) の分析とたばこ葉のニコチン、TSNAs の分析を行った。さらに、これまでに発がん性物質の *o*-トルイジン、4-アミノピフェニルが含まれる芳香族アミン類の分析、さらには多環芳香族炭化水素キノロン類、揮発性のある水銀の分析も行った。これらの有害化学物質も加熱式たばこの主流煙に含まれていた。引き続き、電子たばこの粒径分布ごとの成分調査、長期使用による有害化学物質の発生など新たな知見が得られた。加熱式たばこ副流煙にもフラン類、ピリジン類が確認された。これらの基礎データをもとに、加熱式たばこの喫煙によ

る呼吸特性と化学種物質の挙動特性の解析に適用し、加熱式たばこ専用室でのたばこ成分の流れ、受度喫煙者の曝露評価を進めていく。

一方で、我々が開発した動物ばく露装置について実際にマウスに加熱式たばこをばく露して装置としての妥当性を検証した。次に、装置を用いて加熱式たばこの健康ハザードの同定を目的とした生理学的評価、組織学的評価を行った。本装置を用いてマウスに IQOS 主流煙をばく露したところ、肺胞マクロファージ (AM) 内の還元型 GSH 濃度の減少を伴う酸化ストレス応答が発生していること、および AM の泡沫化が起きることが示された。引き続き、遺伝毒性、病理組織学的解析なども曝露期間を調整して評価を再度行っていく。

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