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