

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

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

研究代表者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

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

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

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

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

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

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

A. 研究背景と目的

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

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

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

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

各年度の目標

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

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

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

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

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

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

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

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

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

B. 今年度の研究成果

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

留意する必要がある。

3. 電子たばこから発生する多環芳香族炭化水素類と一酸化炭素の分析結果

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

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

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

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

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

4. たばこ製品由来のイソシアネートおよびアンモニアの分析手法に関する研究

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

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

本研究結果より、対象としたイソシアネート5種（イソシアン酸（ICA）、メチルイソシアネート（MIC）、エチルイソシアネート（EIC）、プロピルイソシアネート（PIC））の中で、特に、ICA（50～1800 ng/stick）及び MIC（3.5～720 ng/stick）の発生量が多い傾向にあり、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、分子量の大きな PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。製品ごとの発生量の違いは、使用したデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、紙巻たばこに比べて大幅に低減されていたものの、NOS（IQOS 交換機）や HITASTE（IQOS ILUMA 交換機）からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートの発生が確認された。一方、アン

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

5. 受動喫煙環境の定量評価に向けたパッシブサンプリング技術の検討

近年、国内外で普及する新型たばこは、燃焼を伴わず加熱により使用するため、有害成分が低減されていることが特徴とされているが、主流煙からは多種類の有害成分が検出されていることや、専用リキッドを充填し加熱する電子たばこにおいては、紙巻たばこを上回る量の有害成分が含まれている報告もある。そのため、これら製品を介した喫煙者の健康影響や受動喫煙の影響が懸念されている。実際、国内で加熱式たばこを使用する喫煙者のいる家庭において、非喫煙者である家族の尿試料からは、ニコチン代謝物が有意に高く検出されていることなどから、加熱式たばこであっても受動喫煙を引き起こす可能性も徐々に明らかとされている。そのため、加熱式たばこから発生するニコチンを含む有害物質が、室内を汚染し、喫煙者のみでなく、非喫煙者もばく露される可能性がある。そこで本研究では、新型たばこから発生する有害成分の一つとして、イソシアネートを対象に、空気中での簡易な測定を可能とするパッシブサンプラーを開発し、たばこ製品の使用

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

6. 加熱式たばこ・電子たばこ製品に含まれる香料アレルゲンの分析

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

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

このように、新型たばこ製品には多数の香料ア

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

7. 加熱式たばこ製品の主流煙に含まれるハイドロキノン類の分析

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

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

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

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

9. 加熱式たばこ主流煙中の金属類と水銀の同時測定

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

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

10. タバコから発生する吸着性有機フッ素化合物 (AOF) の分析

タバコ主流煙に含まれる吸着性有機フッ素化合物 (AOF, Adsorbable Organic Fluorine) の燃焼イオンクロマトグラフィー (CIC) による分析の可能性を検討した。粒子状 AOF の捕集には石英繊維フィルター (QF) を、ガス状 AOF の捕集にはアクティブカーボンビーズ (ACB) を使用した。試料の前処理として、ACB 粒子を直接 CIC で分析する方法 (A 法) と、一旦、二硫化炭素で溶出し VOC を分析した後、N₂ パージを行い二硫化炭素を除去し、残渣の CX527 粒子を CIC で分析する方法 (B 法) を検討した。A 法は、沸点にかかわらず全ての有機フッ素化合物を、B 法は、VOC および比較的高沸点の有機フッ素化合物を測定可能である。B 法では、N₂ パージにより二硫化炭素を揮発させると、CFC-12, CFC-114, CFC11, CFC-113 等のフロン類は全て二硫化炭素と共に気化して ACB には留まらなかった。一方、有害な PFAS であるペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の前駆体とされるフルオロテルミノールアルコール (FTOH) の沸点は、4:2 FTOH, 90~110°C; 6:2 FTOH, 140~160°C; 8:2 FTOH, 170~190°C; 10:2 FTOH, 200~220°C なので、N₂ パージを行っても ACB にとどまる可能性がある。従って、N₂ パージ後の ACB を燃焼イオンクロマトグラフィーで分析するこ

とにより、精度の高い空气中 AOF 分析が期待される。また、B 法には QF-ACB を用いて VOC を分析した後、溶出液の二硫化炭素を N₂ パージして残渣の ACB を保管しておけば、いつでも AOF を分析できる利点がある。

11. 加熱式たばこばく露が生体に及ぼす影響についての動物実験研究

加熱式たばこは、発生する有害化学物質量を低減しているとされているが、化学物質の複合ばく露は変わらず起こるため健康への影響が懸念され動物を用いた研究はその理解の一助となる。本年度は異なる銘柄の加熱式たばこを用いた際のマウスへのニコチン取り込み量の比較と、マウスの疾病モデルとしてぜん息モデルを用いて加熱式たばこの病態への影響に関する研究を実施した。

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

12. 加熱式たばこの in vivo 遺伝毒性評価

研究代表者（稲葉）らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を用い、雄性 C57BL/6J マウスに対して、中期曝露（4 週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性について ecNGS

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

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

C. 結論

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

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

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

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

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

D. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

分担研究報告書に記載

2. 学会発表

分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし