

令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

加熱式たばこの曝露試験より得られたマウスの諸臓器に対する分子病理学的解析

分担研究者 煙山 紀子 東京農業大学

研究協力者 美谷島 克宏 東京農業大学

研究協力者 中江 大 帝京平成大学

研究要旨

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、4週間に亘って1日あたり5本分を午前と午後1時間ずつ拘束し噴霧により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組織中遺伝子発現解析を行った。その結果、病理組織学的に胸腺ではごく軽度の病変が認められたが、その程度ないし頻度において Air 群・IQOS 曝露群間で明らかな差はなく、IQOS 曝露による免疫系組織への影響を見出すには至らなかった。しかしながら、肺・肝臓・心臓・腎臓組織中の遺伝子発現解析では、IQOS 曝露群において一部の炎症関連遺伝子並びに酸化ストレス関連因子発現に変動が認められた。このことから、本実験系では、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

A. 研究目的

近年普及しつつある加熱式たばこの安全性については、知見が限られている。健康増進法（改正案）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が、加熱式たばこの受動喫煙による健康影響については、さらなる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

本分担研究は、国立保健医療科学院において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することを目的に行った。

B. 研究方法

1. 動物実験

本研究では、雄性 *gpt delta* マウス（入荷時8週齢）を用いた。群設定は、IQOS 曝露群7匹、Air 曝露群8匹、ケージコントロール（対照）群4匹とした。4週間に亘って1日あたり5本分を午前と午後で1時間ずつ拘束し噴霧により曝露した。ケージ対照群は通常の飼育を行った。本曝露は、本研究の分担者である国立保健医療科学院・牛山らにより実施された。

2. 解析

当分担としては、解剖以後に採取された諸臓器を用いて病理組織学的解析、遺伝子発現解析を実施した。さらに、同時に採取した気管支肺胞洗浄液 (BALF)・血液を用いてサイトカインアッセイを実

施する（実施中）。

C. 結果及び考察

1. 体重および臓器重量

ケージ対照群では、曝露期間中に体重増加が見られたが、Air 群と IQOS 曝露群では、体重増加は認められなかった（図 1）。解剖時の臓器重量測定において、肝臓、腎臓及び脾臓では、群間に明らかな差は見られなかったが、胸腺では、Air 群と IQOS 曝露群において相対・絶対重量共にケージ対照群より低値であった（図 2）。

2. 病理学的解析

病理組織学的解析では、Air 群と IQOS 曝露群共に、ごく軽度の胸腺の萎縮が観察された。しかし、Air 群と IQOS 曝露群間に明らかな差は見られなかった。また、肝臓、腎臓及び脾臓ではケージ対照群と Air 群・IQOS 曝露群間に明らかな差は見られなかった。

3. 遺伝子発現解析

遺伝子発現解析では、肺において、ケージ対照群及び Air 群と比較し、IQOS 曝露群で、一部の炎症関連遺伝子の発現増加が見られた（図 3）。一方で、ケージ対照群と比較して Air 群・IQOS 群両群で同様に変動している炎症関連遺伝子も確認された（図 3）。また、酸化ストレス関連遺伝子発現（ヘムオキシゲナーゼ - 1 : HO-1）は肺・腎臓・肝臓・心臓において、ケージ対照群及び Air 群と比較し、IQOS 曝露群特異的に増加を示した（図 4）。

4. 考察

病理組織学的に胸腺ではごく軽度の病変が認められたが、その程度ないし頻度において Air 群・IQOS 曝露群間で明らかな差はなく、IQOS 曝露による免疫系組織への影響を見出すには至らなかった。しかしながら、肺・肝臓・心臓・腎臓組織中の遺伝子発現解析では、IQOS 曝露群において一部の炎症関連遺伝子並びに酸化ストレス関連

因子発現に変動が認められた。特に酸化ストレス関連因子は、肺・肝臓・心臓・腎臓組織で同様に、IQOS 特異的な増加がみられたことより、IQOS 独自の影響を見出した可能性が示唆された。このことから、本実験系では、IQOS 曝露による臓器障害を示唆する組織学的な変化は見られなかったものの、病態形成以前の段階において遺伝子発現への影響が見出された可能性があるものと考えられた。

一方で、体重経過や一部の遺伝子発現は Air 群と IQOS 曝露群で同様の変化を示したため、噴霧曝露自体の影響も示唆された。今後は、噴霧曝露群における拘束ストレスに伴う影響と、加熱式たばこによる影響を識別するため、より拘束ストレスの生じない曝露装置の開発が重要であると考えられた。

D. 結論

本分担研究は、マウスにおける IQOS エアロゾル曝露による加熱式たばこの毒性病理学的影響について解析し、加熱式タバコの使用による肺組織への影響を示唆する結果を得た。本実験において、IQOS 曝露において免疫系組織の影響を見出すには至らなかったものの、組織中の遺伝子発現解析では一部の炎症および酸化ストレス関連遺伝子の上昇を認めた。よって、本分担研究における IQOS 曝露は、病態形成以前の段階において肺および他組織遺伝子発現へ影響を与える可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
3. その他
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図 1 : IQOS エアロゾル曝露期間中の体重推移

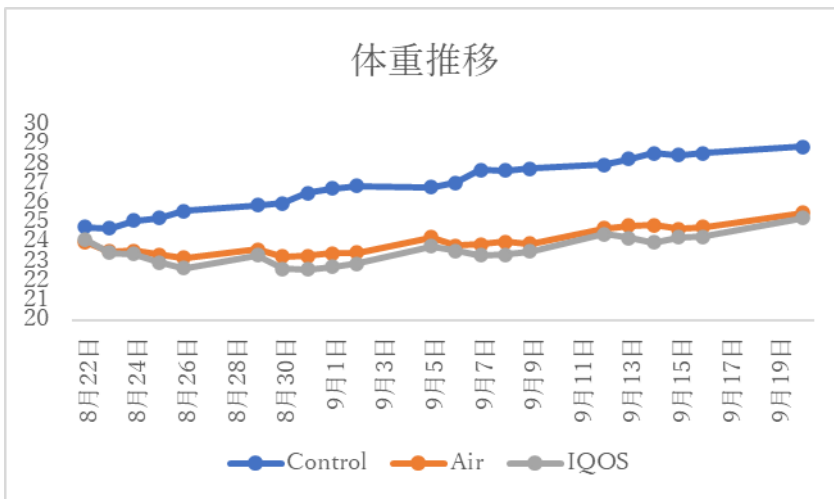


図 2 : 解剖時の胸腺及び脾臓重量

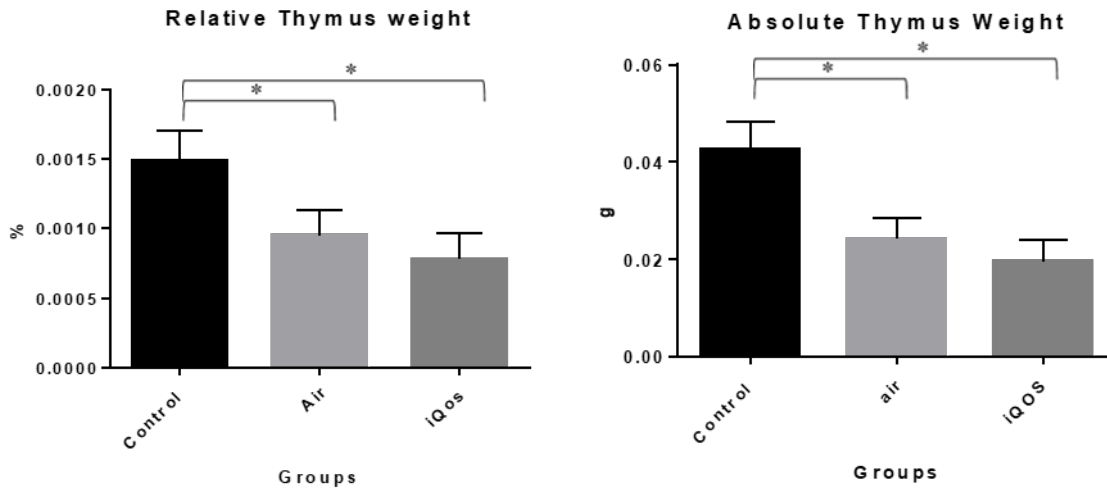
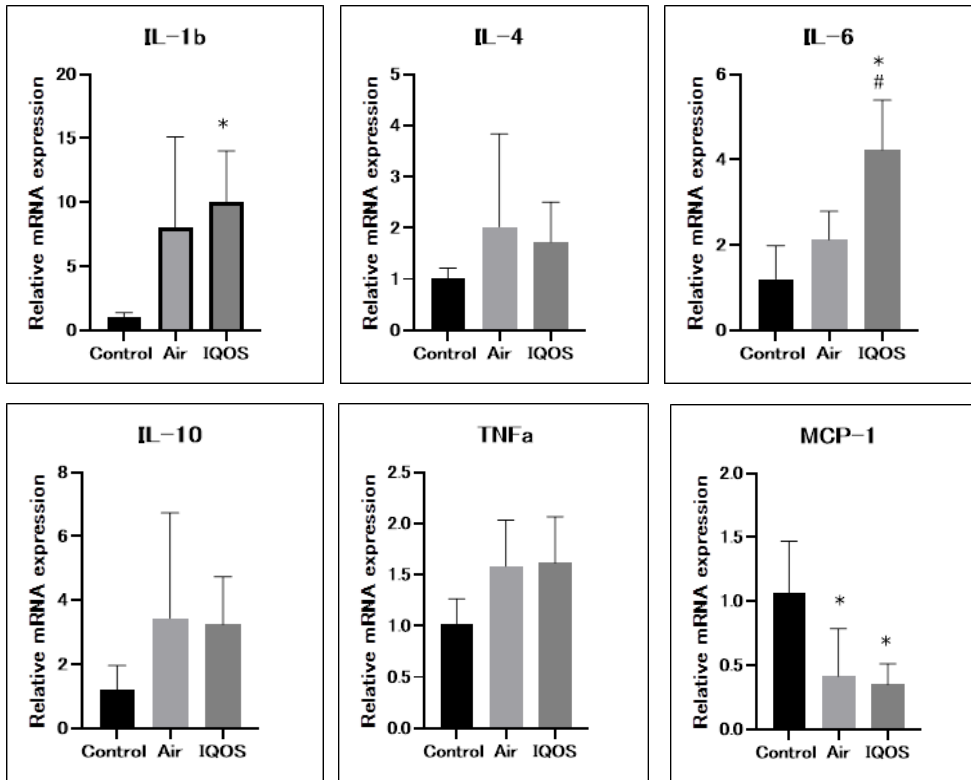


図 3 : 炎症関連遺伝子発現解析 (肺)



* = VS ケージ対照群
= VS Air 群

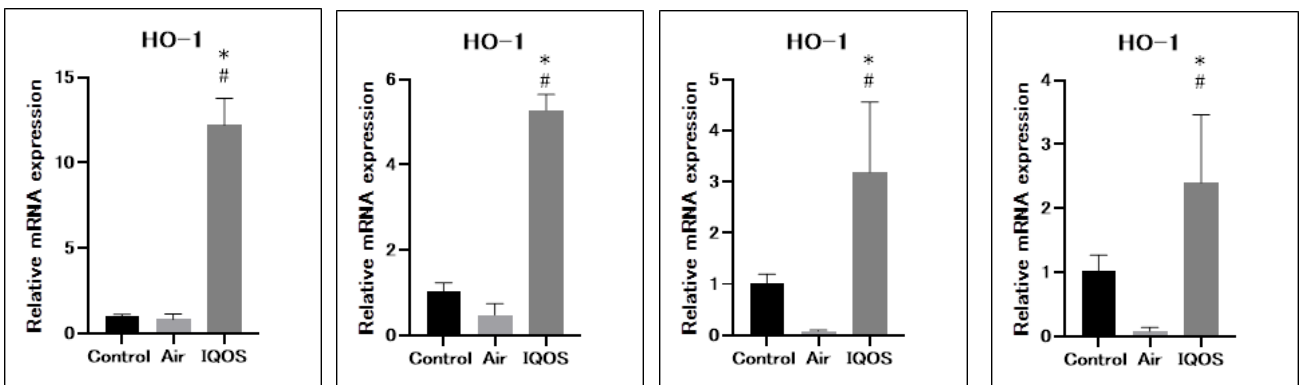
図 4 : 酸化関連遺伝子発現 (肺・腎臓・肝臓・心臓)

肺

腎臓

肝臓

心臓



* = VS ケージ対照群
= VS Air 群