

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

国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較

研究分担者	戸次 加奈江	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
研究分担者	稲葉 洋平	国立保健医療科学院
研究分担者	牛山 明	国立保健医療科学院

研究要旨：近年、国内で幅広く使用される加熱式たばこは、フレーバーなどの添加物を使用した多種多様な銘柄が販売され、主流煙中の成分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。本研究では、発生する成分の中でも、特に、加熱式たばこに特徴のある成分であり、有害性が指摘されるフラン類とピリジン類を対象に主流煙を対象とした分析法を確立し、喫煙者への曝露量を調べることにした。結果として、フラン類では、対象としたフルフラール、2-フランメタノール、2(5H)-フラノン、5-メチルフルフラールについて、多種類の銘柄を有する glo から標準たばこよりも高く検出される傾向が見られた。また、ピリジン類については、燃焼成分として標準たばこからも高濃度発生するピリジンや環境たばこ煙のマーカー成分として知られるエテニルピリジンの発生が確認された。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引き起こされる健康影響の要因として寄与する可能性が考えられた。本研究で検出された成分については、呼出煙や副流煙を介した室内汚染や受動喫煙の原因物質になる可能性が考えられるため、上記の成分による室内汚染への影響についても更なる研究が必要と考えられる。

## A. 研究目的

近年、国内で普及する加熱式たばこ等の新型たばこは、従来の紙巻たばこに比べ有害成分が大幅に低減されたことが特徴とされている。しかしながら、これらの製品は、市場に出て間もないことから疫学的データは殆どなく、有害性や安全性に関しては未知の問題も多く残されている。実際に、健康影響と関連性の高い加熱式たばこの主流煙中には、WHO が指定する 9 つの規制対象成分（たばこ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) やカルボニル化合物などの発がん性のある物質）が低濃度ながら含まれており<sup>1,2)</sup>、特に喫煙者は直接曝露

される危険性がある。さらに、加熱式たばこからは、紙巻たばこと同程度、あるいはそれを上回る濃度の化合物も検出されており<sup>3)</sup>、こうした成分には、香料などの添加物や、加熱により生成し有害性のあるピリジン類やフラン類等が比較的多く含まれている<sup>3)</sup>。しかしながら、こうした成分に対する安定性の高い捕集方法や分析法が確立されておらず、喫煙者に対する曝露量は明らかにされていない。そこで本研究では、国内で販売される加熱式たばこから発生する主なフラン類及びピリジン類を対象に捕集及び分析方法を確立することで、各成分の発生量と曝露実態を明らか

にし、より詳細な加熱式たばこの喫煙リスクを明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### B. 1. 個体捕集カートリッジの作製

Tenax GR (GLサイエンス社製) 20 mg をポリエチレン製カートリッジ (Rezorian tube, 1 mL) に充填し、予め酢酸エチル、メタノール、エタノール各 10ml を通液し洗浄した後、窒素ガス 2L を通気し乾燥させ、捕集まで冷暗所にて保管した。

### B. 2. たばこ主流煙の捕集及び分析

自動喫煙装置 (Borgwaldt Technik GmbH 製, LM4E) に、固体捕集カートリッジと石英繊維フィルター (ケンブリッジフィルターパッド: CFP) を接続し、ガス状成分及び粒子状成分を捕集した。このとき各たばこ専用スティックは、フィルターの通気孔を塞ぎ、吸煙量 55 mL, 吸煙時間 2 秒, 吸煙間隔 30 秒で 12 puff/stick を捕集した。捕集後は、捕集チューブ及び CFP を有機溶媒で抽出し分析に供した。また本研究では、多くの夾雑成分を含むたばこ主流煙を対象に微量成分も含めた 21 成分の分析を行うため、高感度高選択性の高い GC-MS/MS の MRM モードにより分析した (Table 1)。

### B. 3. 分析に使用したたばこ製品

本実験で使用した加熱式たばこは、IQOS (バージョン: IQOS 3) (Phillip Morris)、glo (British American Tobacco)、ploom S (日本たばこ産業株式会社) の 3 製品であり、各製品の専用スティックには以下の銘柄を使用した。IQOS は regular 及び menthol、glo は berry boost、dark fresh、ploom S では regular taste、menthol purple を使用した。

## C. 結果及び考察

### C. 1. 捕集及び前処理の検討

カートリッジに捕集された成分の抽出条件を検討するため、性質の異なる有機溶媒を用いて抽出効率を調べた。本研究では、極性の違い等、対象とする成分の物性が異なることから、溶媒の種類によって成分ごとに抽出効率には差が見られた。異なる 4 種類の溶媒 (酢酸エチル、2-プロパノール、メタノール、エタノール) から得られたクロマトグラムを Figure 1 に示す。無極性溶媒である酢酸エチルからは、ピリジンが高感度に検出された。また、極性溶媒と無極性溶媒の両方に溶ける両親媒性を持つ 2-プロパノールからは、殆どの成分が高感度に検出される傾向が見られた。そのため、抽出溶媒には 2-プロパノールを用いることとした。

また、個体捕集カートリッジ及び CFP に捕集された成分の回収率を求めため、対象とする 19 成分それぞれ 5 µg をカートリッジへ添加し、窒素ガスで通気し乾燥させたものを 2-プロパノール 5 ml で 30 min 振とう抽出し、添加回収率を求めた。その結果、殆ど全ての回収率は 91~102%、変動係数は 2.0~5.5% の範囲内であった。

### C. 2. 加熱式たばこの主流煙に含まれるフラン類及びピリジン類の分析

固体捕集カートリッジ及び CFP により IQOS の主流煙を捕集し GC-MS/MS で分析した MRM クロマトグラムを Figure 1 に示す。このとき、対象とした 19 成分のうち 12 成分が検出され、多くの成分が個体捕集カートリッジから比較的高濃度検出された。フラン類については以下の順に検出され (フルフラール > 5-メチルフルフラール > 2-フランメタノール > 2(5H)-フラノン), ピリジン類については、最も高濃度であったピリジンの他、3/4-エテニルピリジン (3/4-EP) がガス状成分として検出された。このうち、フルフラールについては、吸入により摂取することで、頭痛、めまい、吐き気などの中毒症状を示す可能性が指摘

されており<sup>4)</sup>、ACGIH（アメリカ合衆国産業衛生専門官会議）では“動物実験で発がん性が認められた物質”として A3 に分類されている<sup>5)</sup>。2-フランメタノール及びピリジンについては、IARC により“発がん性を示す可能性のあるもの”として Group 2B に分類されている。さらに、3/4-EP は、ニコチン由来のガス状成分として、従来より、受動喫煙や三次喫煙に関する空気中のマーカー成分としても着目されているため、呼出煙や副流煙などによる室内への影響や、その評価指標となる可能性が考えられた。

また、国内で需要の高い加熱式たばこ 3 種（IQOS, glo, plloom S）の主流煙中の成分を比較した結果を Table 1 に示す。IQOS と同様、glo 及び plloom S においてもフラン類が比較的多く検出され、特にフラン類については、たばこ葉中の糖の熱分解などによる発生経路もあるが<sup>6)</sup>、香料（フルフラール、5-メチルフルフラール、2-フランメタノール etc.）としても幅広く利用されているため、様々なフレーバーによる銘柄を有す glo で比較的高濃度検出されたものと推測された。一方で、ピリジンやニコチンについては、IQOS の方が glo や plloom S に比べて高濃度であった。この要因として、各製品の加熱温度が IQOS : 350°C, glo : 240°C, plloom S : 200°C とされていることから、主流煙中の成分濃度はこれら製品の加熱温度に依存したものであると推察された。

### C. 3. Puff 数に依存したフラン類及びピリジン類の発生量の変化

IQOS を対象に、固体捕集カートリッジを用い発生する主流煙を 1 puff ごとに捕集した結果を Figure 3 に示す。1 puff ごとの濃度は白いバーで表示しており、12 puff までの積算値は黒いバーで表示している。その結果、検出された成分の殆どは、一部の成分を除き puff 数に依存した濃度上昇が確認された。2-フランメタノールについては、加熱開始から 2 puff 目までは定量限界以下であ

り、加熱開始から定量可能な範囲に達するまでには時間を要したものの、3 puff 以降は puff 数に依存した濃度上昇が確認された。また、Table 2 に示したように、本研究では専用スティック 3 本分を 1 つのカートリッジに捕集し定量を行っているものの、本実験結果より、専用スティック 1 本分あるいは puff 数ごとの定量が可能である高感度な捕集法を確立することができた。加熱式たばこについては、主流煙の捕集に関する公定法が定められていないことから、加熱式たばこの使用による喫煙行動に適した主流煙の捕集及び定量にも対応可能であることが示された。

### D. 結論

本研究で確立した、加熱式たばこ主流煙中のフラン類及びピリジン類に関する捕集方法及び分析方法を用いることで、加熱式たばこの使用による各成分の曝露量を明らかにすることができた。今後は、各成分の有害性に関する情報と総合的に検証することで、従来に比べ、より詳細な健康リスクの算出にも繋げることが可能である。さらに加熱式たばこは、喫煙者への曝露の他に、呼出煙や副流煙により環境中へも排出されることで、受動喫煙や三次喫煙の指標となる可能性も示唆された。

### E. 参考文献

1. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. J UOEH 2017, 39: 201-207.
2. 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. Chem Res Toxicol

2018, 31: 585-593.

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. フルフラール : Wikipedia.  
<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%95%E3%83%AB%E3%83%95%E3%83%A9%E3%83%BC%E3%83%AB%E5%AE%89%E5%85%A8%E6%80%A7>
5. フルフラール : GHS 分類結果 .  
<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/06-imcg-0914.html>.
6. Hodge JE. Dehydrated Foods, Chemistry of Browning Reactions in Model Systems. *J Agric Food Chem*. 1953; 1: 928-943.

#### F. 研究発表

(国内学会)

1. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の分析. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 ; 2020.11.9-10 ; 宮崎 (誌上発表). 同講演集. P252-253
2. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明. 国内の加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類の比較. 日本薬学会第 141 年会 ; 2021.3.26-28 ; 広島 (zoom 開催)

Table 1 MS/MS parameters for the target compounds.

No.	Compound	Retention time (min)	Precursor ion > Product ion (m/z) (Collision energy)
1	Pyridine	3.4	79.00>52.10 (12) 79.00>77.00 (36)
2	Furfural	4.6	95.00>67.00 (6) 96.00>54.00 (21)
3	2-Furanmethanol	5.0	98.00>70.10 (6) 161.00>91.00 (15)
4	2,6-Dimethylpyridine	5.6	107.00>65.10 (21) 107.00>92.10 (15)
5	2,5-Dimethylpyrazine	6.1	108.00>81.10 (9) 108.00>67.10 (6)
6	2(5H)-furanone	6.4	84.00>55.00 (6) 84.00>65.00 (21)
7	2-Ethenylpyridine	6.6	105.00>79.10 (9) 79.00>52.10 (15)
8	3-Ethylpyridine	7.2	107.00>92.10 (12) 107.00>65.10 (24)
9	5-Methylfurfural	7.3	109.00>53.10 (15) 110.00>81.00 (12)
10	4-Ethenylpyridine	7.2	105.00>78.10 (15) 105.00>52.10 (21)
11	3-Ethenylpyridine	7.4	105.00>78.00 (12) 105.00>52.20 (21)
12	2,3,5-Trimethylpyrazine	8.4	122.00>81.10 (9) 122.00>54.10 (18)
13	Benzyl Alcohol	9.0	108.00>77.10 (27) 108.00>79.00 (15)
14	Linalool	10.7	93.00>77.10 (15) 71.00>68.00 (36)
15	Menthol	12.5	95.00>67.10 (9) 71.00>67.00 (15)
16	5-Hydroxy-2-methylpyridine	12.5	109.00>80.10 (15) 109.00>53.10 (27)
17	4-Ethyl guaiacol	15.2	137.00>94.10 (18) 137.00>122.10 (12)
18	Nicotine	16.8	162.00>84.10 (9) 84.00>72.00 (15)
19	Eugenol	17.1	164.00>149.10 (9) 164.00>147.00 (24)

Table 1 Concentrations of chemical compounds detected in the mainstream smoke of HTPs using Tenax GR cartridge and CFP ( $\mu\text{g}/\text{stick}$ ) (n=3). n.d. means not determined.

Compound ( $\mu\text{g}/\text{stick}$ )	IQOS		glo		ploom S		3R4F
	Regular	Menthol	Berry boost	Dark fresh	Regular taste	Menthol purple	
<b><i>Furans</i></b>							
Furfural	98 $\pm$ 16	1.7 $\pm$ 0.17	170 $\pm$ 8.4	180 $\pm$ 16	11 $\pm$ 0.49	2.0 $\pm$ 0.16	86 $\pm$ 22
2-Furanmethanol	15 $\pm$ 5.1	0.11 $\pm$ 0.010	34 $\pm$ 4.5	46 $\pm$ 5.6	2.4 $\pm$ 0.18	2.1 $\pm$ 0.11	4.2 $\pm$ 0.74
2(5H)-Furanone	3.0 $\pm$ 0.98	n.d.	12 $\pm$ 1.8	14 $\pm$ 1.1	1.4 $\pm$ 0.10	n.d.	6.6 $\pm$ 0.91
5-Methylfurfural	33 $\pm$ 6.8	0.35 $\pm$ 0.030	55 $\pm$ 4.3	70 $\pm$ 8.2	2.7 $\pm$ 0.17	1.0 $\pm$ 0.07	12 $\pm$ 2.3
<b><i>Pyridines</i></b>							
Pyridine	5.2 $\pm$ 0.84	6.1 $\pm$ 0.85	2.7 $\pm$ 0.33	3.1 $\pm$ 0.20	0.75 $\pm$ 0.020	0.41 $\pm$ 0.02	33 $\pm$ 4.1
2,6-Dimethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.5 $\pm$ 0.28
2,5-Dimethylpyrazine	0.78 $\pm$ 0.013	0.010 $\pm$ 0.0	0.42 $\pm$ 0.030	0.53 $\pm$ 0.0	0.73 $\pm$ 0.020	0.22 $\pm$ 0.03	4.0 $\pm$ 0.62
2-Ethenylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.59 $\pm$ 0.10
3-Ethylpyridine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.4 $\pm$ 0.93
4-Ethenylpyridine	1.5 $\pm$ 0.30	0.67 $\pm$ 0.14	2.5 $\pm$ 0.26	0.94 $\pm$ 0.030	0.65 $\pm$ 0.010	1.1 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 1.4
3-Ethenylpyridine	0.50 $\pm$ 0.13	n.d.	0.15 $\pm$ 0.010	0.55 $\pm$ 0.080	0.31 $\pm$ 0.020	0.19 $\pm$ 0.060	3.7 $\pm$ 0.36
2,3,5-Trimethylpyrazine	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b><i>Additives</i></b>							
Benzyl Alcohol	0.30 $\pm$ 0.080	0.080 $\pm$ 0.010	0.62 $\pm$ 0.12	1.0 $\pm$ 0.050	0.22 $\pm$ 0.020	n.d.	4.2 $\pm$ 0.31
Linalool	0.52 $\pm$ 0.36	0.020 $\pm$ 0.0	13 $\pm$ 1.4	0.05 $\pm$ 0.010	0.020 $\pm$ 0.0	3.4 $\pm$ 0.18	0.12 $\pm$ 0.11
Menthol	2.5 $\pm$ 0.22	1100 $\pm$ 64	1700 $\pm$ 200	1500 $\pm$ 41	0.93 $\pm$ 0.18	720 $\pm$ 12	4.5 $\pm$ 3.9
4-Ethyl guaiacol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.79 $\pm$ 0.090
Eugenol	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.10 $\pm$ 0.01	n.d.
<b><i>Others</i></b>							
Nicotine (mg/stick)	1.2 $\pm$ 0.059	1.3 $\pm$ 0.082	1.0 $\pm$ 0.0037	1.2 $\pm$ 0.022	0.7 $\pm$ 0.0	0.6 $\pm$ 0.0	1.8 $\pm$ 0.0
Water (mg/stick)	27 $\pm$ 7.7	26 $\pm$ 4.4	15 $\pm$ 1.0	17 $\pm$ 1.7	16 $\pm$ 0.3	18 $\pm$ 0.6	10 $\pm$ 2.3
Tar (mg/stick)	13 $\pm$ 3.0	10 $\pm$ 5.3	22 $\pm$ 2.4	18 $\pm$ 2.5	13 $\pm$ 8.5	12 $\pm$ 9.8	27 $\pm$ 1.8
Total (mg/stick)	42 $\pm$ 1.3	38 $\pm$ 0.42	38 $\pm$ 2.3	37 $\pm$ 2.8	30 $\pm$ 3.3	31 $\pm$ 3.3	49 $\pm$ 3.7

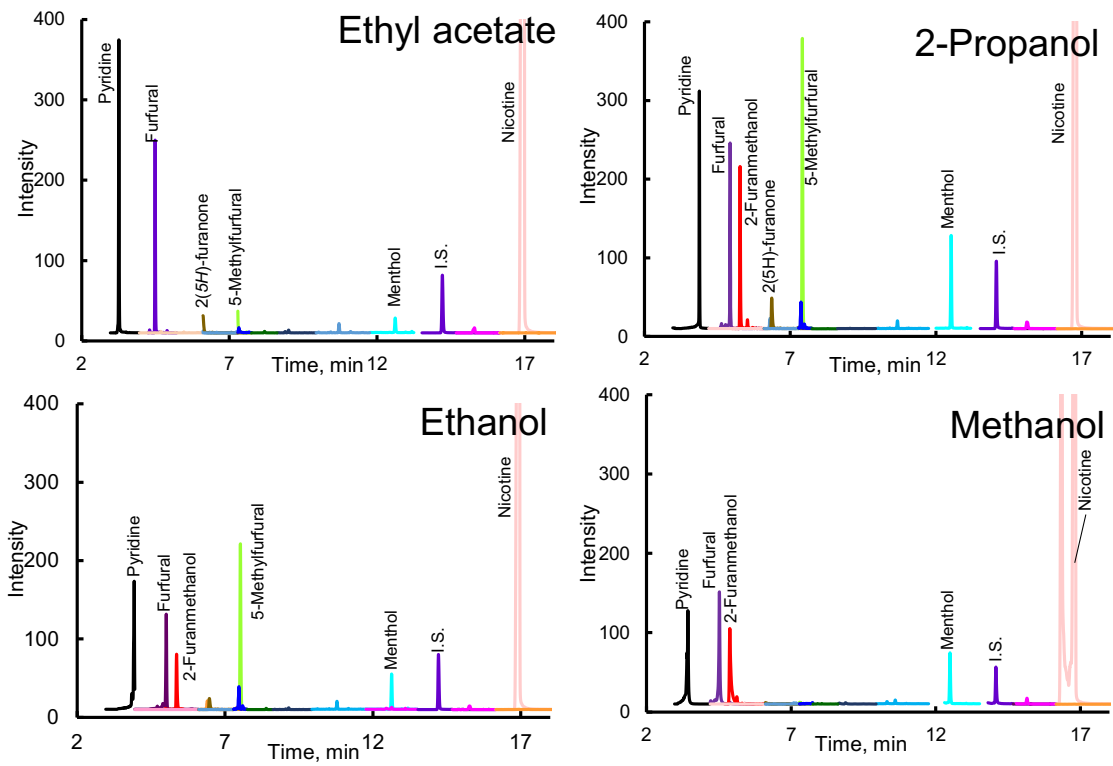


Figure 1 MRM chromatograms of mainstream smoke of IQOS (regular) extracted with polar and non-polar solvent.

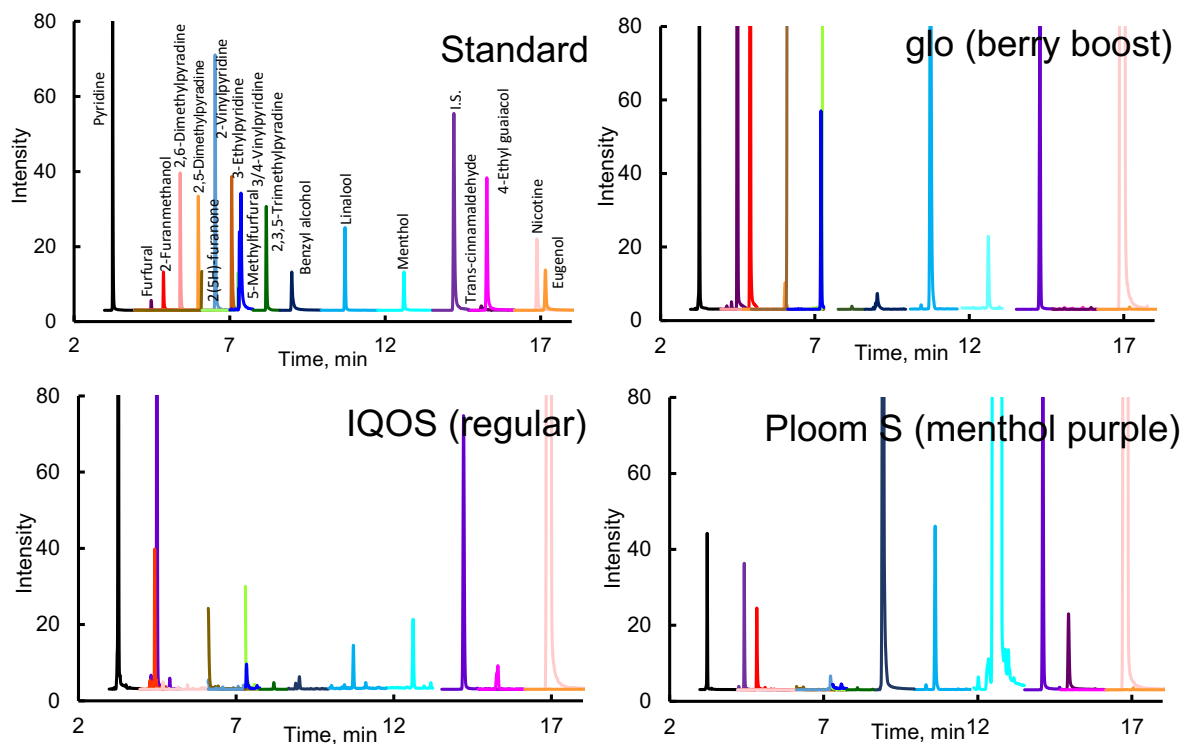


Figure 2 MRM chromatograms of standard and mainstream smoke of HTPs (IQOS, glo, ploom S). The concentration of standard mix was 0.5  $\mu\text{g/mL}$ .



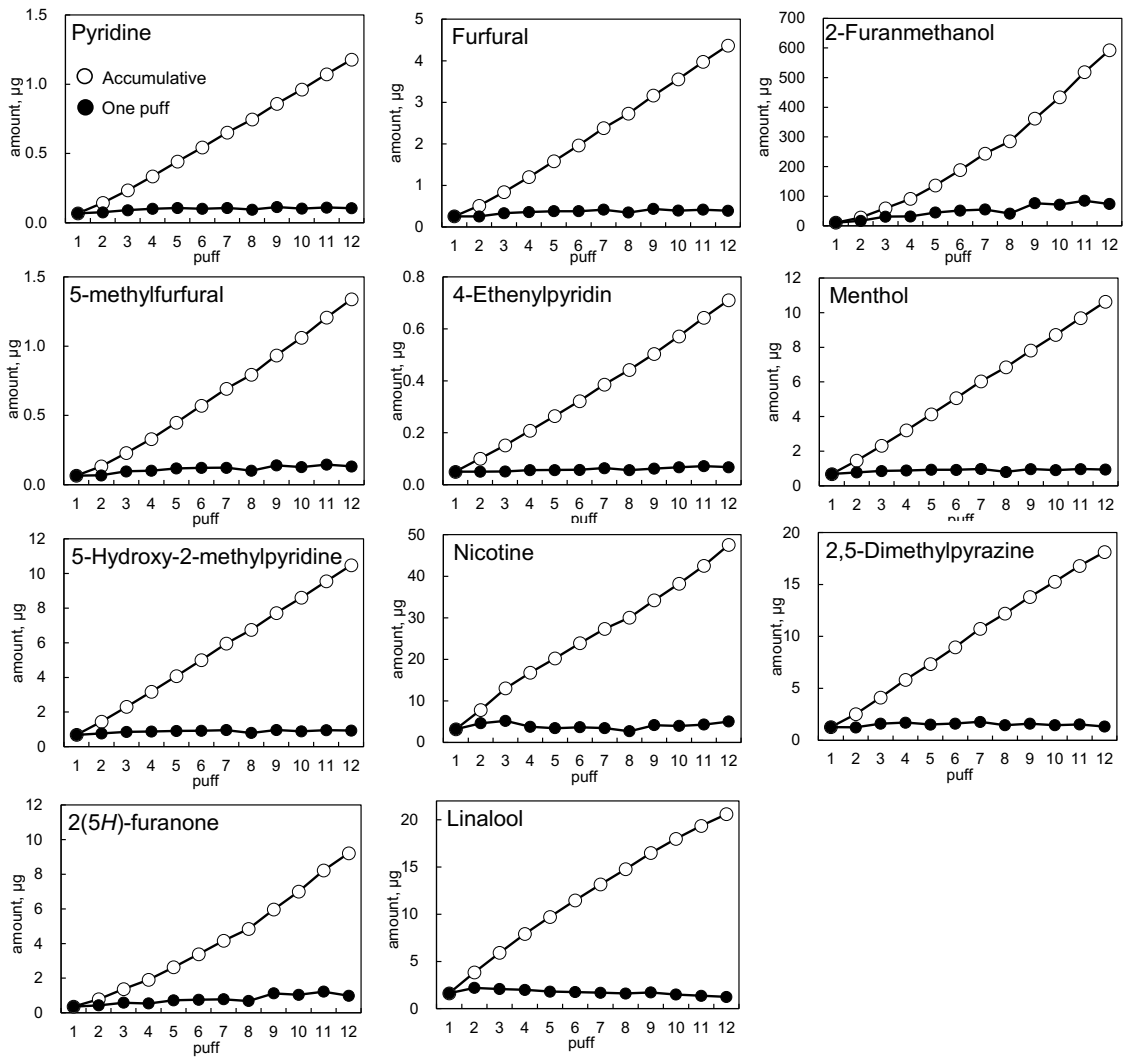


Figure 3 Changes in the amount of target compounds detected in the mainstream smoke of IQOS (regular).