

令和2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評価手法の開発

研究代表者

稲葉 洋平 国立保健医療科学院

研究要旨

加熱式たばこは、たばこ産業のパンフレットによると主流煙の有害化学物質の90-99%が削減と記載されている。最近では、加熱式たばこが紙巻たばこよりも高い成分も報告されるようになった。本研究班は、世界で最も加熱式たばこが普及している我が国において、加熱式たばこの有害化学物質量の調査及び受動喫煙の評価法開発を目的としている。世界に先駆け、これらの新しいタイプの製造たばこに関する科学的な知見を創出していくことが、最も普及している日本に課せられた急務であり世界保健機関（WHO）からも期待されている。本研究班は、改正健康増進法の健康影響評価の一助になるための科学的根拠の積み上げも目的としている。

今年度は、加熱式たばこ（glo, glo pro）の加熱温度の違いによる有害化学物質の発生量の違いが生じるのか？に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。その結果、加熱温度が高い glo pro が glo よりもニコチン・たばこ特異的ニトロソアミン量は高い結果となった。次に、発がん性物質である4-アミノピフェニル、*o*-トルイジンを含む芳香族アミン類と鉛、ヒ素、水銀などをはじめとする金属類の分析法の確立を行なった。また、昨年度開発した手法を用いて、加熱式たばこから発生するフラン類、ピリジン類の実態調査を行った。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。次に、昨年度から継続して電子たばこ（高出力製品）から発生するカルボニル類及びオキシド類の分析も行った。最近、電子たばこも高出力製品の販売を見かけるようになった。販売量は調査が難しいものの、インターネット販売では、多くの種類の販売が認められている。そこで、いくつかの電子たばこ製品を購入し、分析に供した。次に低出力型の電子たばこの数日間使用による一酸化炭素とフェノール類の発生について調査を行った。その結果、5日間の使用によって、一酸化炭素、フェノール類が検出され、製品によっては紙巻たばこよりも高値となった。

次に改正健康増進法において経過措置となっている加熱式たばこの受動喫煙による健康影響を評価するために、加熱式たばこ副流煙捕集法の確立を行い、ニコチンと発がん性物質を含むたばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。その結果、加熱式たばこからニコチン、メンソール、TSNAsが定量されたことから、加熱式たばこからも副流煙が発生することが分かった。今後、この捕集法を使用して、各種有害化学物質の分析を継続する必要があると考えている。

この3カ年の研究を通して、我が国で販売される加熱式たばこの有害成分量、加熱装置の互換機使用による有害成分量などの調査を複数の成分分析法を開発することによって行ってきた。燃焼による有害化学物質の低減は確認されたが、低減されていない成分もわかった。また、副流煙の分析法も確立した。今後は、新たな加熱式たばこへの対応、受動喫煙に関するリスク評価研究を進める。

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
中村 純	大阪府立大学
杉田和俊	麻布大学
樺田尚樹	産業医科大学

研究協力者	所属施設名
内山茂久	国立保健医療科学院
清水萌花	千葉大学
小倉裕直	千葉大学
郡司夏美	東京薬科大学
瀬戸口流星	東京薬科大学

A. 研究背景と目的

現在、我が国は、国際条約である「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約（WHO Framework Convention on Tobacco Control : FCTC）」を批准し、国内の政策として健康日本 21, 健康増進法, がん対策基本法に基づいて、受動喫煙や禁煙支援などのたばこ対策を進めてきた。その成果もあって我が国の喫煙率は、ここ数十年でみると低下が進んでおり、令和元年度国民健康・栄養調査では 16.7%となった。しかし、ここ数年で「加熱式たばこ」という加熱装置を使用した新しいたばこが、日本において急速に普及している。この加熱式たばこは、当初海外では「Heat-not-burn tobacco (HNB)」とされていたが、最近では「Heated tobacco products (HTPs)」に統一されてきている。

現在、この加熱式たばこ製品は健康への影響に関して一定の見解が得られていない。しかしながら加熱式たばこ喫煙者とその家族、飲食店経営者、建築物管理者の中には、加熱式たばこについての認識がたばこ製品の実態と異なって理解してい

るのではないかと懸念している。それは、加熱式たばこ (IQOS, glo, Ploom TECH) を販売するたばこ産業のパンフレットに原因の1つが隠されている。これらには、主流煙の有害化学物質の 90-99%が削減と記載されており、その結果を示唆する論文も公開されている。これらで低減されている化学物質としては、世界保健機関 (World Health Organization, WHO) が指定している 9 成分などが挙げられている。この 9 成分は、1, 3-ブタジエン, ベンゼン, ホルムアルデヒド, アセトアルデヒド, アクロレイン, ベンゾ[a]ピレン, N-ニトロソノルニコチン, 4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル) -1-ブタノンと一酸化炭素であり、紙巻たばこ主流煙の低減可能な有害化学物質とされている。一方で低減されていない化学物質がある事は、パンフレットには記載・報告されていない。たばこ産業は有害化学物質量が 90%程度削減とっているが、発がん率が 90%削減とは表明していない。例えば、フィリップモリス社の IQOS のパンフレットでは『「有害成分の量を約 90%削減」の表現は、本製品の健康に及ぼす悪影響が他製品と比べて小さいことを意味するものではありません。たばこ関連の健康リスクを軽減させる一番の方法は、紙巻たばこも IQOS も両方やめるところです。』と記述している。しかし我が国の喫煙者における加熱式たばこの使用の割合が、男性 27.2%, 女性 25.2%であり、加熱式たばこのみ使用の割合が、男性 20.3%, 女性 20.4%と令和元年度国民健康・栄養調査で報告された。今回の使用率を評価すると日本は、加熱式たばこ市場の最前線に位置している。

この加熱式たばこは、たばこ葉の燃焼で喫煙する紙巻たばこと違い、加熱装置を使用して一定時間、燃焼まで達しない一定の温度でたばこ葉を加熱し喫煙するたばこ製品である。加熱の温度帯

(Ploom TECH:30°C, glo:240°C, IQOS:350°C)では有害化学物質の発生が抑制されるために、90%削減を達成としている。さらに加熱式たばこは、ニコチンを含んだ煙を作り出すため、加熱式たばこのバッテリー式加熱装置を使用している。この加熱装置は充電が必要で、喫煙者は各加熱装置を使用して喫煙を行い、口からエアロゾルを吸い込む。加熱式たばこから発生する有害化学物質分析は、たばこ産業からの報告が多く、公衆衛生機関からの報告は少ない。本研究班は、これまでにWHO たばこ研究室ネットワーク (TobLabNet) に参画し、紙巻たばこの「たばこ葉」、「主流煙」の各種有害化学物質の分析法の開発・標準作業手順書の作成を実施してきた。本研究班は、このTobLabNet に参加し分析法の開発を推進している。本研究では、これまでに開発した紙巻たばこの各種有害化学物質の分析法を加熱式たばこに適用させ、国際標準法になるように改良を行い分析することを目的とした。今年度は、加熱式たばこ (glo, glo pro) の加熱温度の違いによる有害化学物質の発生量の違いが生じるのか？に関して主流煙の各種有害化学物質の分析を行った。次に、発がん性物質である4-アミノピフェニル、*o*-トルイジンを含む芳香族アミン類と鉛、ヒ素、水銀などをはじめとする金属類の分析法の確立を行った。また、昨年度開発した手法を用いて、加熱式たばこから発生するフラン類、ピリジン類の実態調査を行った。

次に、昨年度から継続して電子たばこ (高出力製品) から発生するカルボニル類及びオキシド類の分析も行った。最近、電子たばこも高出力製品の販売を見かけるようになった。販売量は調査が難しいものの、インターネット販売では、多くの種類の販売が認められている。そこで、いくつかの電子たばこ製品を購入し、分析に供した。次に

低出力型の電子たばこの数日間使用による一酸化炭素とフェノール類の発生について調査を行った。さらに電子たばこの健康影響成分と考えられているビタミンEアセテート、ニコチン、フラン類の検出を国内で販売される電子たばこリキッドの実態調査も行った。

次に改正健康増進法において経過措置となっている加熱式たばこの受動喫煙による健康影響を評価するために、加熱式たばこ副流煙捕集法の確立を行い、ニコチンと発がん性物質を含むたばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。加熱式たばこ特有の健康影響マーカーの評価法開発を目的としてアルデヒドによるハイブリッド型蛋白付加体の調査を行った。

以上の調査研究を踏まえつつ、加熱式たばこ、電子たばこの販売が各国のたばこ政策に与える影響について文献調査から取りまとめた。

B. 今年度の研究成果

1. 加熱温度の異なる加熱式たばこ主流煙の有害化学物質量の比較

2019年に販売開始された glo pro は、従来の glo よりも加熱温度が高く設定可能なたばこ製品である。glo pro から誘導加熱技術を採用し、加熱温度が 240°C から 280°C へ上昇した。この温度帯の上昇により化学物質発生量に変化するのかを検証することを目的とした。本研究では、2020年に販売された加熱式たばこ glo pro と従来の glo から発生する有害化学物質の比較を行った。その結果、加熱式たばこの glo と glo pro は、4つのたばこ銘柄の分析結果からニコチン量は、glo が 0.85-1.76mg/stick となり、glo pro が 1.0-2.09 mg/stick と若干高い値となった。また、一酸化炭素量も glo が 0.10-0.11 mg/stick に対して glo pro は 0.23-0.25 mg/stick となり2倍の上昇率が認められた。また、

発がん性物質のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 量は, glo が 25.3-43.3 ng/stick となり, glo pro が 54.8-82.2 ng/stick と若干高い値となった。以上の結果から新製品の glo pro を使用することによって, ニコチン, 一酸化炭素, TSNA の分析値が上昇することが分かった。加熱式たばこの新製品が従来品と比較して必ずしも有害化学物質が低減されていないことが確認された。今回のように, 一旦, 加熱式たばこが喫煙者の中で普及した状況で, 有害化学物質の上昇が行われる可能性に注視する必要がある。

2. たばこ主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析法の確立

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る。また, これまでの芳香族アミン類分析の公定法では, 主に 4 種類 (1-ナフチルアミン, 2-ナフチルアミン, 3-アミノビフェニル, 4-アミノビフェニル) の芳香族アミンを対象としてきた。そこで本研究では, これまでガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) での報告が多いこれらの芳香族アミンに加えてさらに対象物質を増やし, 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することを目的とした。この手法は, 主流煙フィルターから芳香族アミンの前処理を抽出液, CH カラム, K-Solute を組み合わせることによって, 測定妨害成分を除去することが可能となった。また, 芳香族アミン類は, 構造異性体が多いため HPLC 分析カラムを数種類, 比較検討したところ Raptor Fluoro Phenyl カラムが適して

いた。この手法を先行研究と比較し, 国産たばこ銘柄に適用した。測定対象とした芳香族アミン類は, 全て検出された。発がん性物質は, *o*-トルイジンが, 2-ナフチルアミン, 4-アミノビフェニルより高い値であった。また, 外箱表示が 0.1 mg ニコチンたばこをヒトの喫煙行動に近い喫煙法で主流煙を分析すると, ニコチン表示量が 1.2 mg たばこの含有量の 1/2 から 1/3 であった。このことから, ニコチン表示量が有害化学物質の曝露量に比例すると考える喫煙者も多いが, そのようにはならないことが確認された。また, 加熱式たばこへの適用も検討した。

3. 電子たばこから発生する一酸化炭素とフェノール類の変動

本研究班では, これまで電子たばこの高出力タイプの商品の調査結果から, ホルムアルデヒドをはじめとするカルボニル類が発生することを報告してきた。最近, 電子たばこの主流エアロゾルには, 一酸化炭素 (CO), フェノール類が含まれると報告があった。そこで本研究では, 低出力 100W 以下の電子たばこにおいても CO, フェノール類が発生するのかを検討した。その時に, 実際にたばこを使用する環境を想定して, 数日間, 電子たばこを使用することで分析値に変化するのか? について合わせて評価を行った。実際の電子たばこ使用者を想定して, 5 日間使用して分析値を確認した。その結果, 使用開始当初は, 分析値は低い値であったが, 2 日目以降は分析値が上昇する傾向が確認された。特に 70W の電子たばこでは, CO が紙巻たばこよりも高値であることが分かった。28W の電子たばこは, 50 回目の喫煙時は 3.90 mg/回となった。70W の電子たばこは, 50 回目の喫煙時は, 46.9 mg/回となった。この数値は, 紙巻たばこ主流煙の CO 量よりも高値であった。

次にフェノール類に関しては、28Wの電子たばこの特徴は、検出された化合物がフェノール、カテコール、4-メチルカテコールの3物質であった。また、総フェノール類の合計値は、50回目の467 ng/回であった。次に、70Wの電子たばこは、ハイドロキノン、レゾルシノール、3種類のクレゾールなども検出された。最も高い総フェノール量は、15,267 ng/回となった。今回の分析結果から、低出力の電子たばこであっても有害化学物質が発生することが確認された。

4. 高電力型電子タバコから発生する熱分解物質の分析

爆炎型電子タバコから発生する化学物質に関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。爆炎型電子タバコの多くは電力を200W以上に設定できるが、E-リキッドを入れてなくてもスイッチを入れることが可能である。この時、電熱線コイルの温度は最大1300°Cに達し、アトマイザー内の空気温度も1100°Cを示した。E-リキッドを充填した場合、電熱線コイル、ミストの温度は280°Cを超えることがなかった。電子タバコから発生する化学物質は、加熱式タバコや紙巻タバコと異なり、炭素数が3以下のオキシド類、アルデヒド類が多く発生する。またグリセロールやプロピレングリコールから構成されるエアロゾル（総物質質量）が、他のタバコより一桁程度高い値を示した。また、メッシュタイプのアトマイザーはコイルタイプと比較して、ミスト発生量は少ないが熱分解物質の発生量は多かった。ホルムアルデヒドの場合、最大発生量はメッシュタイプのアトマイザーを使用したとき、ガス状物質は9100 µg/12puff、粒子状物質は2700 µg/12puff発生しコイルタイプの4.3倍、4.1倍高い値を示した。これは紙巻タバコの約10倍の値である。ほとんどの

電子タバコはメーカー推奨電力を超える高電力に設定することが可能であり、E-リキッドが入っていない状態でも稼働するため、安全対策が必要である。

5. 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

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。

6. 電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物の分析

2019年6月以降、米国を中心に電子たばこの使用者における深刻な肺疾患が急増した。アメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が実施した調査から、カンナビジオールやビタミンEアセテート（D- α -トコフェロール）等の添加物が、電子たばこ製品の使用に関連する肺損傷（electronic-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury：EVALI）を引き起こす要因となることが示唆されている。また、電子たばこ専用リキッドに添加される様々な香料成分は、若者への喫煙を誘導する魅惑性がある他、その有害性についても懸念されている。そのため、本研究では、様々なフレーバーから成る国内の電子たばこ専用リキッド（72種類）を対象に、各成分の使用実態について調査を行った。調査の結果、どのリキッドもD- α -トコフェロールを含んでいないことが確認された。また、ニコチン入りのリキッドからは10000-21000 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の範囲でニコチンが検出され、香料成分に関しては、フレーバーごとに同一成分が検出される傾向が確認された。また、検出された成分の中には、有害性が指摘されるものも含まれていることから、今後は、電子たばこの主流煙中における濃度や喫煙者への曝露の実態についても調査の必要性が考えられた。

7. たばこ葉及びたばこ主流煙の金属類の分析

たばこには金属類が含まれていると報告されている。なかでも金属類には国際がん研究機関により、発がん性がある、または、おそらく発がん性があると分類されているカドミウム（Cd）、鉛化合物（Pb）などが含まれる。そのため、金属類の継

続的な定量はたばこ製品の実態を把握するうえで重要である。しかし、国内の分析値は報告が少なく、分析法も標準化されていない。そこで本研究は、分析法の確立とたばこ葉及び主流煙中の金属類の定量、たばこ葉から主流煙中への移行率の分析を行い国内で販売されるたばこ製品の実態把握を目的とした。

たばこ試料は、標準たばこの3R4F、1R6Fの2銘柄と、国産たばこ10銘柄、外国産たばこ10銘柄、リトルシガー5銘柄、加熱式たばこのglo、IQOSの2種類の計29種類を使用した。たばこ葉中の金属類の分析は、たばこ葉を硝酸で一晩反応させ、その後マイクロウェーブ処理により有機物を分解した後、誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MSMS）で分析を行った。たばこ主流煙の捕集は自動喫煙装置を用い、ヒトの喫煙行動に近いHCl法で行った。金属類の捕集は静電捕集装置を接続し、ガラス管に捕集を行った。その後、前処理を行い、ICP-MSMSに供した。分析対象は9Be、24Mg、27Al、52Cr、55Mn、58Ni、60Ni、59Co、63Cu、66Zn、75As、111Cd、112Cd、208Pbとした。

たばこ葉の金属類は、全てのたばこ銘柄、測定対象成分について検出・定量が可能であった。国産たばこ主流煙中の平均値（ng/cig）はAl:329 \pm 183、Cr:10.5 \pm 6.00、As:6.60 \pm 2.37、Cd:76.1 \pm 36.2、Pb:32.4 \pm 14.3、外国産たばこはAl:257 \pm 153、52Cr:8.44 \pm 5.56、As:5.00 \pm 2.01、Cd:71.2 \pm 44.3、Pb:31.7 \pm 9.42、リトルシガーはAl:345 \pm 133、Cr:10.6 \pm 3.47、As:6.49 \pm 2.20、Cd:95.5 \pm 33.8、Pb:34.4 \pm 7.86、加熱式たばこはAl:155 \pm 45.3、Cr:0.23 \pm 0.10、As:0.60 \pm 0.28、Cd:0.01 \pm 0.00、Pb:0.51 \pm 0.35となった。たばこに含まれる金属類は土壌や農薬由来の為、銘柄・産地によって変化することが考えられる。加熱式たばこの健康影響は個別で見ると数値は低いが、有害化学物質数は

紙巻きたばこと変わらないため、長期的な調査が必要であると考えられる。

8. 加熱式たばこ主流煙に含まれる水銀の研究

近年、加熱式たばこの喫煙者が増加し、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。しかし、販売等の歴史が浅いことから、加熱式たばこの受動喫煙等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、有害金属の1つである水銀について加熱式タバコのタバコ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。

本研究では加熱式たばこ4社25銘柄について、たばこ葉及び主流煙中の水銀量を測定した。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3.3 ng (0.6~6.8 ng/cig)であった。また、主流煙中の水銀濃度はデバイスの加熱温度に大きく影響され、デバイスの加熱温度が40°Cの銘柄では0.15 ng/cig、デバイスの加熱温度が200°C以上では1.5 ng/cigと10倍の差があることがわかった。これらの結果から、低温加熱式のデバイスでは移行率が約3%、高温加熱式のデバイスでは移行率が40~107%と10倍以上異なり、水銀の曝露影響は高温加熱式に比べ低温加熱式デバイスが小さいことが認められた。

9. 加熱式たばこの加熱式たばこ副流煙(エアロゾル)分析法の開発

加熱式たばこは、たばこ葉を携帯型の装置で加熱することによって発生する煙(エアロゾル)を喫煙者が吸引するたばこ製品である。このたばこ製品は、燃焼を伴わないために紙巻たばこから発生する有害化学物質の発生を抑制する。日本人喫煙者の男性27.2%と女性25.2%が加熱式たばこを

使用していた。特に、20-40代はさらに使用率が高い。この加熱式たばこは、有害化学物質の発生量が90%削減と報告されている。一方で、副流煙に関しては、ほとんど報告されていない。そこで、本研究では、加熱式たばこ副流煙の分析法の開発を行った。

加熱式たばこの副流煙は、加熱式たばこ主流煙捕集用の喫煙装置に適した捕集法の開発を行った。まず、副流煙を捕集するためのガラス器具を2種類製作した。今回の研究では、測定対象をニコチンとした。副流煙の捕集は、ガラス器具、フィルター、XAD-4カートリッジ、インピンジャーの4箇所で行った。ニコチンの分析は、ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器(GC/FID)で行った。

IQOSの副流煙は、ガラス器具に吸着したニコチン量(mg/stick)が0.0034、フィルターは0.052、カートリッジが0.0015そしてインピンジャーが定量下限値以下であった。IQOS1本あたりの副流煙は、0.057 mg/stickとなった。ニコチン捕集を可能としたガラス器具は、紙巻たばこ副流煙捕集用のガラス器具である「フィッシュテール」に近い構造としている。今後は、他の成分に関しても調査を拡大していく計画である。

10. 加熱式タバコなど新しいタバコ製品が政策に及ぼす影響

2018年7月健康増進法が改正され、受動喫煙対策の義務化が盛り込まれるようになり、順次施行され、2020年4月より全面施行となった。加熱式タバコについては健康影響を引き起こす有害化学物質は含まれていることは明確であるが、販売後間もないこともあり、現時点では科学的知見が十分でないとし、従来の「分煙」と同様な対応下で飲食店等における飲食サービスも可能とする

緩やかな対応による経過措置が設けられた。

加熱式タバコは、非常に依存性の高いニコチンを高濃度に含み喫煙継続につながるだけでなく、紙巻タバコとの二重使用を引き起こしている。さらに発がん性物質を含む様々な有害化学物質が、紙巻タバコよりは低い濃度ながら、種類はほぼ同様に含まれている。中には、紙巻きタバコより高濃度の化学物質も発生している。

コロナ禍においてもタバコ産業からは販売拡大戦略としての広告が拡大されるとともに、たばこ規制枠組条約 FCTC 第 5 条 3 項に規定されているが、日本は政策決定に対するタバコ産業からの干渉が最も大きい国と評価されている。

米国 FDA は、リスクが修飾（軽減）されたタバコ製品： Modified Risk Tobacco Products (MRTPs) に関する評価において、IQOS を有害物質の曝露が低減されたタバコと評価した。ただし、リスクの低減されたタバコとしては承認していない。

今後も全てのタバコ製品に対し、FCTC に基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

11. アルデヒドによる付加体の形成と種々の毒性発現のメカニズム

加熱式および電子タバコのエアロゾルにはホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) などのカルボニル化合物が検出される。そのカルボニル化合物が脂質過酸化に由来するマロンジアルデヒド (MDA) と複雑に反応してハイブリッド型 (1,4-dihydropyridine [DHP] 型) リジン付加体および DNA 付加体が産生されることをわれわれはこれまでに明らかにしてきた。2020 年度の研究では、FA および AA が細胞膜の構成成分であるリン脂質に DHP 型付加体をつくる可能性を検討した。アミノ基を持つリン脂質 (アミノリン脂質) のホスファチジルエタノールアミン (PE) お

よびその頭部のエタノールアミンをそれぞれ MDA の存在下で FA あるいは AA と 37°C にて反応させた。その結果、M2FA-/M2AA-リジン付加体と同質の蛍光波長および吸光度を示す物質が検出された。さらに、PE に検出された付加体はホスホリパーゼ D あるいは強酸による加水分解によりエタノールアミン付加体として検出されることが明らかになった。新たに検出された M2FA-/M2AA-PE 付加体が膜の特性、膜輸送体、チャネル、受容体、および酵素の機能の変調などに影響することで細胞死ならびに免疫細胞の活性化を引き起こす可能性が考えられる。また、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が動物レベルで組織内の高濃度の FA の解毒に関与している可能性を示唆する結果をマウスを用いて報告した。東アジア人の約 50% が ALDH2 の低機能変異体であるドミナントネガティブ ALDH2*2 対立遺伝子を持っており、ALDH2*1/*2 (ヘテロ型) の ALDH2 機能は野生型と比較して FA の解毒機能が著しく低い。低活性型 ALDH2*2 アレルを持つ人が加熱式および電子たばこのエアロゾルに含まれる高濃度の FA および AA に暴露された場合、野生型のアレル (ALDH2*1/*1) のみを持つ人に比べ FA に起因した呼吸器毒性が強く出る可能性について今後の検討が必要と考えられる。

C. 結論

本研究班は、今年度も加熱式たばこの各種成分分析を実施した。新たに芳香族アミン類、金属類の分析法を確立した。その手法を紙巻たばこと加熱式たばこにも適用した。昨年度に分析法を確立した水銀、フラン類、ピリジン類に関しては、加熱式たばこ銘柄への適用を行った。加熱式たばこから発生する有害化学物質は、加熱装置の原理から考えると加熱温度の上昇に伴い、化学物質量が

上昇すると予想される。今回、glo と glo pro の加熱温度が 240 から 280°Cへ変更されたことによる影響を調査した。その結果、加熱温度が高い glo pro が glo よりも化学物質量は高い結果となった。

爆炎型電子タバコから発生する化学物質に関して、熱と化学物質発生量の関係について検討を行った。電子タバコから発生する化学物質は、加熱式タバコや紙巻タバコと異なり、炭素数が3以下のオキシド類、アルデヒド類が多く発生した条件によっては、紙巻たばこよりも高い分析値となった。次に低出力型の電子たばこを数日間使用して、一酸化炭素とフェノール類を分析したところ、分析値が徐々に上昇し、5日目の一酸化炭素量は、紙巻たばこより高い分析値となる製品も確認された。電子たばこのリキッドを調査したところ、D- α -トコフェロールは含有されていなかった。

本研究は、加熱式たばこ副流煙の捕集法を確立した。次に確立した捕集法を使用してニコチン、メンソール、TSNAsの分析を行った。加熱式たばこからニコチン、メンソール、TSNAsが定量されたことから、加熱式たばこからも副流煙が発生することが分かった。今後、この捕集法を使用して、各種有害化学物質の分析を継続する必要があると考えている。

加熱式および電子タバコのエアロゾルにはホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) などのカルボニル化合物が検出される。そのカルボニル化合物が脂質過酸化に由来するマロンジアルデヒド (MDA) と複雑に反応してハイブリッド型 (1,4-dihydropyridine [DHP] 型) リジン付加体および DNA 付加体が産生されることをわれわれはこれまでに明らかにしてきた。2020年度の研究では、FA および AA が細胞膜の構成成分であるリン脂質に DHP 型付加体をつくる可能性を検討した。

コロナ禍においてもタバコ産業からは販売拡大戦略としての広告が拡大されるとともに、たばこ規制枠組条約 FCTC 第5条3項に規定されているが、日本は政策決定に対するタバコ産業からの干渉が最も大きい国と評価されている。

米国 FDA は、リスクが修飾 (軽減) されたタバコ製品: Modified Risk Tobacco Products (MRTPs) に関する評価において、IQOS を有害物質の曝露が低減されたタバコと評価した。ただし、リスクの低減されたタバコとしては承認していない。今後も全てのタバコ製品に対し、FCTC に基づいたタバコ対策を継続することが求められる。

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