

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)
総合研究報告書

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。

加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析法を確立し、日本市場で毎年新たに投入される加熱式たばこの実態調査を行った。同時にWHOたばこ研究室ネットワークに参画し、加熱式たばこの成分分析法を行い、国際標準化に向けて共同研究を進めた。また、電子たばこについても研究を進めた。また、改正健康増進法で求められている加熱式たばこの受動喫煙による健康影響評価を行うために「加熱式たばこ副流煙捕集法・分析法の開発」を行った。

この3カ年で「フェノール類」「フラン類、ピリジン類」「芳香族アミン類」「金属類、水銀も含む」の分析法を開発してきた。加熱式たばこの新製品に関しては、これまでの加熱装置よりも加熱温度を上昇させ、有害化学物質の発生量が上昇していることが確認された。また、たばこ産業以外から販売されている加熱装置（互換機）の調査も行った。この互換機の温度設定によっては、紙巻たばこに匹敵する有害化学物質が発生する製品が販売されており、購入者には知ることが出来ない状況であった。電子たばこは、出力の大きさによって有害化学物質が発生することを確認した。一方で低出力の電子たばこであっても5日間の使用で、一酸化炭素、フェノール類の発生が確認された。電子たばこの国内販売リキッドに含まれる化学物質を調査したところ、D- α -トコフェロールは含有されていなかった。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。

加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための第1段階として、「加熱式たばこ副流煙の捕集・分析法の確立」を行い、ニコチン、メンソール、たばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。紙巻たばこの副流煙の分析値より低いものの、加熱式たばこであったとしても発がん性物質が検出された。今後は、この副流煙捕集法を使用して、他の有害化学物質の分析を実施していく計画である。

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
野口真由美	千葉大学
石塚美帆	千葉大学
佐藤綾菜	千葉大学
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%程度削減と報告しているが、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。

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。我が国では、毎年、新たな加熱式たばこが市場に投入され、販売が中止となるなど、製品サイクルが2-3年と短い状況になっている。この加熱式たばこの製品の変遷（有害化学物質の変化）を把握することも、今後のたばこ対策を進める上で必要である。

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。現在も本研究班は、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。3カ年の研究を通して、日本で販売されている加熱式たばこから発生する有害化学物質の実態調査、たばこ産業以外のメーカーから販売されているたばこ用加熱装置（互換機）の分析、新たな成分分析法の確立も目的とした。3カ年で、フェノール類、発がん性物質である4-アミノビフェニル、*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、フラン類、ピリジン類の実態調査を行った。また、加熱式たばこの有害化学物質の発生の要因は「加熱温度」にある。同じ製品で加熱温度が異なる加熱装置を使用して、有害化学物質の発生量の比較も行った。

次に電子たばこから発生する有害化学物質の分析を行なった。電子たばこは、たばこ事業法の対象となるたばこ製品ではないが、本研究班では、これまでに電子たばこから発生する有害化学物質の発生原理を確認してきた。本研究期間では、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。一方で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. 3カ年の研究成果

国内で販売される加熱式たばこの実態

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. 新規加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析

加熱式たばこは2013年に日本たばこ産業(JT)から「Ploom」が販売され、2014年にはフィリップモリス社から「IQOS」、2016年にはブリティッシュアメリカンタバコ社から「glo」が販売された。

これまでにこれら3製品については、主流煙(エアロゾル)の分析を行ってきた。しかし2019年にはJTが新たに「Ploom TECH+」と「Ploom S」を販売開始した。そしてインペリアル・タバコ・ジャパンは、2019年6月に「PULZE (パルズ)」を販売すると発表した。このように我が国は、たばこ産業のメジャー各社が加熱式たばこ製品を次々と販売する唯一の国となっている。これらの加熱式たばこ製品について分析結果の報告は、たばこ産業からのデータが大半であり公衆衛生機関からの研究成果が望まれる。また、加熱式たばこ製品間の比較についても報告が少ないのが現状である。本研究では、新たに IQOS3.0, Ploom TECH+ と Ploom S, 及び PULZE から発生する有害化学物質を分析した。

エアロゾルのニコチン量は 1.13-1.43 mg/stick (IQOS), 0.17-0.28 mg/stick (Ploom TECH+), 0.35-0.54 mg/stick (Ploom S) と 0.52-0.70 mg/stick (PULZE) となり、ニコチン量の差は8倍程度あった。次に4種類のたばこ特異的ニトロソアミン (TSNAs) 合算量は 12.1-26.5 ng/stick (IQOS) と 0.68-0.90 ng/stick (Ploom TECH+), 2.14-11.2 ng/stick と 14.0-16.3 ng/stick であった。これらの分析値は、紙巻たばこと比較して低値であった。しかしこの値は、たばこ葉の TSNAs 低減技術を採用したためであり、紙巻たばこも採用すれば、低減可能であると考えられた。燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素 (PAHs) とフェノール類の分析結果は加熱式たばこよりも低値であった。しかし、濃度は低減化されたものの、有害化学物質の種類は削減されていない加熱式たばこも存在することから、加熱式たばこの使用によって有害化学物質の複合曝露が生じると考えられた。

3. 加熱式たばこ IQOS 互換機から発生する有害

化学物質の分析

加熱式たばこ「IQOS」喫煙者は、専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）をIQOSに差し込んで喫煙している。IQOSは1本喫煙するごとに充電する必要があるため、連続喫煙ができない。そこに注目した企業が連続喫煙可能なIQOS互換機を販売し、現在では種類も増えている。IQOSの加熱法は金属の加熱ブレードにヒートスティックを差し込みたばこの内側から加熱するが、互換機ではそれと同じタイプや本体の筒状に開いている部分にヒートスティックを差し込み外側から加熱するタイプなどが存在する。また、IQOSの加熱温度は350℃と報告されているが、互換機では400℃と説明されている製品も存在する。これら互換機と専用のヒートスティックを組み合わせると喫煙した場合、IQOSと同じ主流煙の組成・発生量であるか検証されていない。そこで本研究は、ヒトの喫煙行動に近いと考えられている喫煙法（Health Canada Intense : HCI法）で捕集を行い、IQOSと互換機8製品（A-H）の主流煙に含まれる有害化学物質の比較を目的とした。

IQOSと互換機の測定値は、タールが14.4 mg/cig. (IQOS)と4.9-24.5 mg/cig. (互換機)、ニコチンが1.27 mg/cig. (IQOS)と0.64-2.09 mg/cig. (互換機)、COが0.47 mg/cig. (IQOS)と0.21-13.9 mg/cig. (互換機)、グリセロールが5.74 mg/cig. (IQOS)と3.24-6.16 mg/cig. (互換機)、TSNAsが47.3 ng/cig. (IQOS)と27.4-62.3 ng/cig. (互換機)であった。今回測定した項目の値に関してIQOSと比較すると、互換機のうちB以外の7製品では全項目で0.3-1.4倍程度の範囲に収まった。Bは加熱温度が400℃と説明されている製品で、燃焼により発生する成分であるCOは29.6倍で差が大きく開き、たばこから移行する成分であるニコチンは1.6倍、グリセロールは1.1倍、TSNAsは1.0倍で差があ

まり開かなかった。また、タールは1.7倍であった。TSNAsはBより本体の筒状に開いている部分にヒートスティックを差し込み外側から加熱する2製品の方が高値であったため、加熱法がTSNAs値に影響をより与えると考えられた。よって、同じヒートスティックを使用しても加熱装置の加熱温度や加熱法によっては、主流煙に含まれる有害化学物質量が大きく変化することが分かった。

4. 加熱式たばこ IQOS 互換機から発生する多環芳香族炭化水素類の分析

加熱式たばこ「IQOS」喫煙者は、専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）をIQOSに差し込んで喫煙している。IQOSは1本喫煙するごとに充電する必要があるため、連続喫煙ができない。そこに注目した企業が連続喫煙可能なIQOS互換機を販売し、現在では種類も増えている。IQOSの加熱法は金属の加熱ブレードにヒートスティックを差し込みたばこの内側から加熱するが、互換機ではそれと同じタイプや本体の筒状に開いている部分にヒートスティックを差し込み外側から加熱するタイプなどが存在する。また、IQOSの加熱温度は350℃と報告されているが、互換機では400℃と説明されている製品も存在する。これら互換機と専用のヒートスティックを組み合わせると喫煙した場合、IQOSと同じ主流煙の組成・発生量であるか検証されていない。そこで昨年度は、IQOSの専用のヒートスティック（加工されたたばこ葉）を用いて喫煙し連続喫煙が可能なIQOS互換機の分析を行った。今年度は、燃焼によって発生する多環芳香族炭化水素類（PAHs）を分析し、比較することを目的とした。

たばこ主流煙中のPAHs合算量は104 ng/cig. (IQOS)で互換機が50.1-5012 ng/cig. (互換機)と

なり、IQOS に対して互換機の値は 0.5-48.2 倍となった。よって、主流煙中 PAH 合算量が IQOS と差のある互換機が確認された。この差のある互換機は、昨年度、一酸化炭素とフェノール類が高値である互換機であった。この互換機は、加熱温度が高く設定可能な装置であると共に、製品間のばらつきも大きいことが分かった。今回、IQOS 互換機の実験結果から、正規品との同じ曝露状況になるかは分析を実施しないと証明することは難しいことが確認された。

成分分析法の確立

1. 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。

2. 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

新型たばこから発生する主流煙中の有害成分については、従来の紙巻たばこよりも多くのものが低減される傾向にある中で、近年、加熱式たばこからは、香料などの添加物や、添加物の加熱により発生する成分が高濃度検出されている。一般に、フレーバーとして使用される添加物には、安全性が確保された食品添加物が使用されているものの、喫煙による吸入曝露の影響は限られた情報しかなく、その曝露量についても明確とされていない。また、検出された成分の中には、2 (5H)-furanone や 2-furanmethanol (furfuryl alcohol) など発がん性のあるフラン類を初め、ニコチンの熱分解により発生するピリジン類 (3/4-ethenylpyridine (3-EP)) が検出されている。これらは喫煙者への曝露による健康リスク因子となるのみでなく、室内汚染の要因にもなることから、その発生量を明確にする必要がある。そこで本研究では、加熱式たばこから発生するフラン類及びピリジン類を対象に、フィルターと個体捕集

法を組み合わせたガス状及び粒子状成分の同時捕集法を検討することで、各加熱式たばこからの発生量と曝露量を明らかにし、健康影響や室内汚染への影響を調べる上での基礎データを得ることを目的とする。検討の結果、Tenax GR を用いることで、フラン類とピリジン類を高感度に検出することができた。また、3-EP は紙巻たばこと比較すると低濃度ではあったものの、本研究により加熱式たばこからの発生量が明らかとなった。これらは、特に、3-EP はニコチン由来のたばこ特異的な成分であり、呼出煙により環境中へ排出されることで室内の汚染要因となることから、従来の紙巻たばこと同様に、加熱式たばこにおいても受動喫煙や三次喫煙の評価指標となる可能性が考えられた。

3. 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。

4. 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±183, Cr:10.5±6.00, As:6.60±2.37, Cd:76.1±36.2, Pb:32.4±14.3, 外国産たばこは Al:257±153, 52Cr:8.44±5.56, As:5.00±2.01, Cd:71.2±44.3, Pb:31.7±9.42, リトルシガーは Al:345±133, Cr:10.6±3.47, As:6.49±2.20, Cd:95.5±33.8, Pb:34.4±7.86, 加熱式たばこは Al:155±45.3, Cr:0.23±0.10, As:0.60±0.28, Cd:0.01±0.00, Pb:0.51±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、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。

5. 加熱式たばこの葉に含有される水銀の分析

近年、加熱式たばこの愛用者が増加し、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。加熱式たばこは、燃焼を伴わないため、一般に有害性は低いと言われているものの、燃焼条件などが定まらないことから、従来の紙巻きたばこの比較ができていない。また、燃焼温度やフィルターなども加熱式たばこの製品により異なり、加熱式たばこ間の比較も難しい。そこで本研究は、紙巻たばこ、葉巻たばこおよび加熱式たばこの葉に含油される有害金属の 1 つである水銀を測定し、比較することを目的とした。

加熱式たばこの葉に含まれる水銀量は 1 カートリッジあたり 4.3 ng (3.0~6.9 ng) であった。紙巻き

たばこでは 13.8 ng (7.3~27.8 ng)、葉巻きたばこでは 5.7 ng (2.9~10 ng) であり、紙巻たばこと比較すると約 1/3 であり、1 カートリッジが 1 本と換算すると水銀含有量は小さいことが判った。

6. 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。

7. 加熱式たばこのフェノール類の分析法の確立と適用

国内で販売される加熱式たばこ 3 製品と紙巻たばこのフェノール類の分析をたばこ主流煙について実施し、比較検討を行った。フェノール類は芳香族置換基上にヒドロキシ基を持つ有機化合

物であり、有機物の不完全燃焼や熱分解によって生じる。さらにフェノール類は、心臓血管毒素であり、腫瘍共促進剤として作用し、遺伝毒性活性を示す。そこで本研究は、加熱式たばこ製品の主流煙フェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、*o*-、*m*-、*p*-クレゾール、グアイアコール、3-メチルカテコール、4-メチルカテコールと4-クロロフェノールの11成分について分析法を確立し、実態調査を行った。

加熱式たばこ主流煙は、自動喫煙装置(LM4E、ボルグワルド社製)を用いてISO法(一服につき2秒間で35 mL吸引、60秒間隔、通気孔は開放)及びヘルスカナダ法(HCI法)(一服につき2秒間で55 mL吸引、30秒間隔、通気孔は全閉鎖)の2種類の方法を採用し捕集した。この主流煙の粒子成分はCambridge filter pad(CFP)で捕集した。CFPを抽出後、高速液体クロマトグラフ-蛍光検出装置に供し、フェノール分析を行った。IQOSとgloの主流煙中フェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、*o*-、*m*-、*p*-クレゾール、グアイアコールは全て検出・定量された。一方で、Ploom TECHはフェノール以外の成分は検出されなかった。フェノール類全般において加熱式たばこの分析結果は、紙巻たばこより低減されていた。一方でグアイアコールなど一部の成分では、低減されていないものも確認された。

加熱式たばこの副流煙分析

1. 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。

2020年4月1日から施行された健康増進法の一部を改正する法律(改正健康増進法)は、「望まない受動喫煙をなくす」、「受動喫煙による健康影響が大きい子ども、患者等に特に配慮」するために、施設の類型・場所ごとに対策を実施することで対応している。この法律において飲食店等は第二種施設に指定され原則屋内禁煙ではあるものの、いくつかの経過措置が取られている。その1つとして「加熱式たばこ」は、専用喫煙室で飲食可能であることが認められている。この対応は、加熱式たばこの受動喫煙による影響が、まだ解明されていない点が多い。そのため、加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価する必要がある。そこで、本研究では、まだ確立されていない加熱式たばこ副流煙の捕集法を開発し、副流煙のニコチン・たばこ特異的ニトロソアミン・メンソール分析を行うことを目的とした。

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、他の成分についても調査を拡大していく計画である。

電子たばこに関する分析

1. 電子タバコ、加熱式タバコ等非燃焼式タバコ

最近、電子タバコや加熱式タバコなどの非燃焼式タバコが普及している。しかし、これらの安全性に関しての検討は十分ではない。そこで、これらの非燃焼式タバコから発生する化学物質を、我々が開発した固体捕集-2相溶出法により分析し、発生する化学物質等の検討を行った。その結果、電子タバコからホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン、グリオキサール、メチルグリオキサール等のカルボニル化合物やプロピレンオキシドやグリシドール等のオキシド類が検出された。電子タバコはE-リキッド（プロピレングリコールとグリセロールの混合物）を加熱し、煙を発生させる喫煙具である。これらの物質は、本来、毒性が低い物質であるが、ニクロム線の過度な加熱による酸化反応でこれらの熱分解物が生成することが推測される。最近流行している“爆煙型電子タバコ”は電力を10W~80Wに変化させることができるが、電力の増加に伴い、上記の分解物の発生量が急激に上昇した。また、電子タバコのプラスチック製マウスピースが熔解するほど高温高密度のタバコ煙が発生する場合もあり、喫煙者の火傷が危惧される。一方、加熱式タバコからは水、プロピレングリコール、グリセロールが多く発生し、総化学物質の大半を占めた。加熱式タバコは、タバコ葉に水、プロピレングリコールとグリセロールを含浸させ、電子タバコと

同様に加熱により“煙”を発生させていることが考えられる。電子タバコと同様にプロピレンオキシドやグリシドールが検出された。この他、フルフラール、ジアセチル、アセトールが検出されたが、加熱式タバコ独特のにおいの原因の一つと思われる。

2. 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。

3. 電子たばこ専用リキッドを対象としたビタミン E アセテートの分析（令和元年度）

近年、国内外では、若者を中心とした電子たばこの需要が急激に上昇している。その一方で、米国を中心に電子たばこによる健康被害の増加が問題とされ、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可能性が懸念されている。このような実態を踏まえ、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 60 種類において D- α -トコフェロールの使用実態について調査した。結果として、国内で市販される 60 種類の電子たばこ専用リキッドには、D- α -トコフェロールが含まれておらず、健康影響との関連性は見出されなかった。

4. 電子たばこ専用リキッドに含まれる添加物の分析（令和 2 年度）

令和元年度に引き続き、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。

5. 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製品の調査結果から、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。

アルデヒドに起因した生体高分子への影響に関する研究

加熱式および電子タバコのエアロゾルに含まれるカルボニル化合物の健康におよぼす影響についての懸念が広がっている。エアロゾル中のカルボニル化合物やラジカルは呼吸器組織の酸化ストレスを高めることにより内因性カルボニルをさらに増加させる。カルボニル化合物はお互いに結合し新たな化合物ができる場合がある。しかし, その健康への影響はほとんど知られていない。エアロゾルに含まれるカルボニル化合物の中に既知ヒト発癌物質であるホルムアルデヒド (FA) およびアセトアルデヒド (AA) が相当量含まれていることが明らかになっている。FA あるいは AA は脂質過酸化に由来する内因性カルボニルであるマロンジアルデヒド (MDA) と結合することにより 1,4-dihydropyridine (DHP)型のハイブリッド型付加体を蛋白のリジン側鎖に作ることをこれまでに報告してきた。DHP 型付加体は炎症性反応を引き起こすことが報告されている。過去3年間の本研究により, DHP 型付加体が蛋白質, 脂質, および DNA 上のアミノ基に産生されることを明らかにした。さらに DHP 型付加体に対する抗体が生体内に産生されることを明らかにした。また, アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が組織

内の 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。日本人の約 50% が ALDH2 の低機能変異体である ALDH2*2 対立遺伝子を持っており, 野生型と比較して ALDH2*1/*2 (ヘテロ型) から作られる酵素の FA を解毒する機能は著しく低い。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 に暴露した場合, 野生型アレル (ALDH2*1/*1) のみを持つ人に比べ FA および AA に起因した呼吸器毒性が強くなる可能性について今後の調査が必要と思われる。

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。

ここでは, 国内外の論文, 国際機関等が発表した報告書を参考に, 新しい製品群に関連した政策に及ぼす影響について文献的検討を行った。

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。WHOでは、加熱式タバコや電子タバコ等の新しいタバコ関連製品群の販売拡大に懸念を示し、科学的エビデンスの提示を進めて来ている。2018年5月に加熱式タバコに関するインフォメーション・シートを発行し、2020年7月に第2版を発行した。

今後と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。

C. 結論

本研究班は、加熱式たばこ製品から発生する有害化学物質の分析法を確立し、日本市場で毎年新たに投入される加熱式たばこの実態調査を行った。この3カ年で「フェノール類」「フラン類、ピリジン類」「芳香族アミン類」「金属類、水銀も含む」の分析法を開発してきた。同時にWHOたばこ研究室ネットワークに参画し、加熱式たばこの成分分析法を行い、国際標準化に向けて共同研究を進めた。加熱式たばこの新製品に関しては、これまでの加熱装置よりも加熱温度を上昇させ、有害化学物質の発生量が上昇していることが確認された。また、たばこ産業以外から販売されている加熱装置（互換機）の調査も行った。この互換機の温度設定によっては、紙巻たばこに匹敵する有害化学物質が発生する製品が販売されており、購入者には知ることが出来ない状況であった。

電子たばこについても研究を進めた。電子たばこは、出力の大きさによって有害化学物質が発生することを確認した。一方で低出力の電子たばこであっても5日間の使用で、一酸化炭素、フェノール類の発生が確認された。電子たばこの国内販売リキッドに含まれる化学物質を調査したところ、D- α -トコフェロールは含有されていなかった。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。

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。そこで、加熱式たばこによる受動喫煙の健康影響を評価するための第1段階として、「加熱式たばこ副流煙の捕集・分析法の確立」を行い、ニコチン、メンソール、たばこ特異的ニトロソアミン類の分析を行った。紙巻たばこの副流煙の分析値より低いものの、加熱式たばこであったとしても発がん性物質が検出された。今後は、この副流煙捕集法を使用して、他の有害化学物質の分析を実施していく計画である。

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

研究成果の刊行に関する一覧表に記載

2. 学会発表

各年度の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