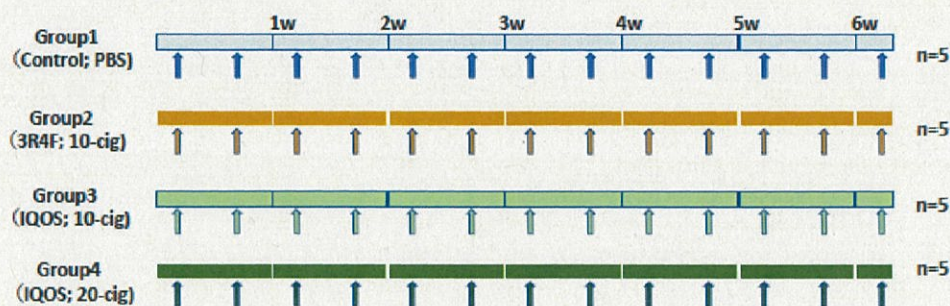


図1 実験プロトコール

実験プロトコール：in vivo 遺伝毒性試験



使用動物：gpt delta マウス、メス、10 週齢
 投与方法：気管内投与（100 ul/個体、週2回投与）
 解剖：13回目投与後24時間後
 被験物質：紙巻タバコ(3R4F)および加熱式タバコ(IQOS)主流煙捕集溶液(PBS)
 溶媒対照：PBS

図2 紙巻および加熱式タバコ捕集溶液曝露サンプルより抽出された変異シグネチャー

情

図3 グループ毎の変異シグネチャー分布

き

図4 肺におけるgpt遺伝子を指標とした変異原性試験の結果

の

表1 Ames試験の結果

Ames test		紙巻タバコ		IQOS	
		Revertants	Fold induction	Revertants	Fold induction
S9 mix存在下	Control	23	1	17	1
	2本	19	0.85	20	1.18
	5本	22	0.96	19	1.12
S9 mix非存在下	Control	17	1	15	1
	2本	18	1	18	1.16
	5本	14	0.8	18	1.16

表2 バクテリアの生存率(Survival%)の結果

Survival%		紙巻タバコ	IQOS
S9 mix存在下	Control	100	100
	2本	71.4	75.8
	5本	69	81.6
S9 mix非存在下	Control	100	100
	2本	53.8	69.4
	5本	15.9	55

表3 NGSによるグローバル変異解析の結果

		IQOS+S9			IQOS-S9		
		Cont.	2cig1	5cig1	Cont.	2cig1	5cig1
変異数	SNV	1166	516	615	513	908	707
	MNV	2	0	0	0	1	0
	Deletion	78	40	45	54	41	55
	Insertion	29	16	12	22	23	18
	total	881588240	316244467	574724294	566311119	781006824	696465915
変異頻度	MF_SNV	1.3226E-06	1.6316E-06	1.0701E-06	9.0586E-07	1.1626E-06	1.0151E-06
	MF_MNV	2.2686E-09	0	0	0	1.2804E-09	0
	MF_Deletion	8.8477E-08	1.2648E-07	7.8298E-08	9.5354E-08	5.2496E-08	7.897E-08
	MF_Insertion	3.2895E-08	5.0594E-08	2.088E-08	3.8848E-08	2.9449E-08	2.5845E-08
	MF_total	1.4463E-06	1.8087E-06	1.1693E-06	1.0401E-06	1.2458E-06	1.1199E-06
		紙巻タバコ+S9			紙巻タバコ-S9		
		Cont.	2cig	5cig	Cont.	2cig	5cig
変異数	SNV	2426	2692	319	2359	545	441
	MNV	1	2	0	0	1	0
	Deletion	200	374	53	309	265	71
	Insertion	69	118	16	77	76	18
	total	1847754352	2526351537	215439064	2109300721	813689588	295119454
変異頻度	MF_SNV	1.3129E-06	1.0656E-06	1.4807E-06	1.1184E-06	6.6979E-07	1.4943E-06
	MF_MNV	5.412E-10	7.9166E-10	0	0	1.229E-09	0
	MF_Deletion	1.0824E-07	1.4804E-07	2.4601E-07	1.4649E-07	3.2568E-07	2.4058E-07
	MF_Insertion	3.7343E-08	4.6708E-08	7.4267E-08	3.6505E-08	9.3402E-08	6.0992E-08
	MF_total	1.4591E-06	1.2611E-06	1.801E-06	1.3014E-06	1.0901E-06	1.7959E-06

SNV: Single nucleotide variant, MNV: Multiple nucleotides variant, MF: Mutation frequency

表4 紙巻および加熱式タバコ煙捕集溶液により誘発される変異スペクトル解析結果

Type of mutation	Control		3R4F		P value	DOS (10 cig)		
	Number of mutants (%)	Specific mutation frequency	Number of mutants (%)	Specific mutation frequency		Number of mutants (%)	Specific mutation frequency	P value
Transition								
GC>AT	5 (38.4)	1.98059E-06	8 (36.4)	3.93314E-06	0.22	9 (53)	6.57895E-06	0.022
AT>GC	2 (15.4)	7.92236E-07	1 (4.5)	4.91642E-07	0.694	2 (11.8)	1.46199E-06	0.534
Transversion								
GC>TA	2 (15.4)	7.92236E-07	4 (18.2)	1.96657E-06	0.277	2 (11.8)	1.46199E-06	0.534
GC>CG	2 (15.4)	7.92236E-07	2 (9.1)	9.83284E-07	0.829	0 (0)	0	0.298
AT>TA	0 (0)	0	2 (9.1)	9.83284E-07	0.115	1 (5.8)	7.30994E-07	0.174
AT>CG	2 (15)	7.92236E-07	3 (13.4)	1.47493E-06	0.489	0 (0)	0	0.298
Insertion	0 (0)	0	1 (4.5)	4.91642E-07	0.265	1 (5.8)	7.30994E-07	0.174
Deletion	0 (0)	0	1 (4.5)	4.91642E-07	0.265	2 (11.8)	1.46199E-06	0.055
Total	13 (100)	5.14953E-06	22 (100)	1.08161E-05	0.03	17 (100)	1.24269E-05	0.014