

令和5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20本または10本分を午前と午後1時間ずつ非拘束条件で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、胸腺では重量および病理組織学的に **Air** 群・**IQOS** 曝露群間で明らかな差はなく、曝露条件の改善によるものと考えられた。その他組織学的な変化は明らかでなかったものの、肺・腎臓など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、4ポートシステムをさらに改良し、マウスを非拘束で5匹同時に曝露できるチャンバ

ーを開発した。このシステムを用いて、4ポートシステムで実施した倍量の加熱式タバコ主流煙エアロゾルの曝露を行った。雄性 **gpt delta** マウス（入荷時5週齢）に、4週間に亘って1日あたり20本分を午前と午後で1時間ずつ非拘束の噴霧により曝露した（令和5年度1回目）。さらに、同条件に加えて1日あたり10本分を曝露した群を設定し、再度実験を行った（令和5年度2回目）。

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。

C. 結果及び考察

1. 体重および臓器重量

1回目、2回目の実験ともに、曝露期間中におけ

る体重増加は、ケージ対照群に対して、Air 群と IQOS 曝露群では、体重増加の抑制が認められた（図 1）。一方で、Air 群と IQOS 群に有意な差は見られなかった。解剖時の臓器重量測定において、1 回目、2 回目の実験ともに、胸腺、脾臓、肝臓、腎臓及び心臓では、群間に明らかな差は見られなかったが、白色脂肪重量は、2 回目の実験において、Air 群と比較して IQOS20 曝露群で相対重量が低値であった（図 2）。

2. 病理学的解析

病理組織学的解析では、1 回目の実験において、Air 群と IQOS 曝露群共に、肝臓・心臓・腎臓・脾臓・胸腺において明らかな変化を認めなかった（図 3）。2 回目の実験は現在進行中である。

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（tumor necrosis factor- α : TNF α ）の発現増加が見られた。腎臓において、ケージ対照群及び Air 群と比較し、IQOS 曝露群で、一部の酸化ストレス関連遺伝子発現（heme oxygenase-1 : HO-1）の発現増加が見られた（図 4）。その他、肝臓、心臓、脾臓においては明らかな遺伝子発現変化は認められなかった。

4. 考察

非拘束下での曝露装置へと改良されたことで、ケージコントロール群に比して Air 群と IQOS 群において体重増加の抑制はみられたものの、胸腺重量への影響は消失し、拘束ストレスが緩和されたことが示唆された。Air 群に比して IQOS 群で肝臓・心臓・腎臓・脾臓・胸腺では明らかな組織学的変化はみられなかったが、肺・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もあるものと考えられた。また、白色脂肪重量への影響については、今後、病理組織学的解析ならびに遺伝子発現解析と組み合わせ、精査していく必要があるものと考えられた。

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た。本実験において、曝露装置の改善を図った結果、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ならびに他組織の遺伝子発現に影響を与える可能性が示唆された。

E. 研究発表

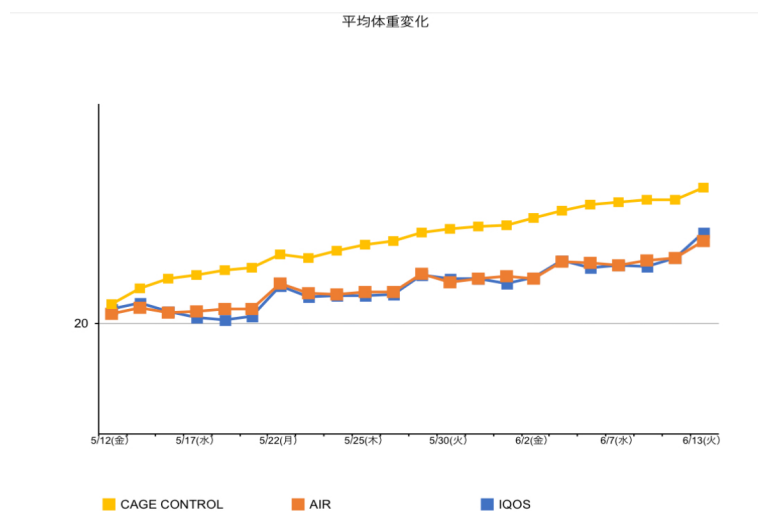
1. 論文発表
なし

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：令和 5 年度 IQOS エアロゾル曝露期間中の体重推移
令和 5 年度 1 回目



令和 5 年度 2 回目

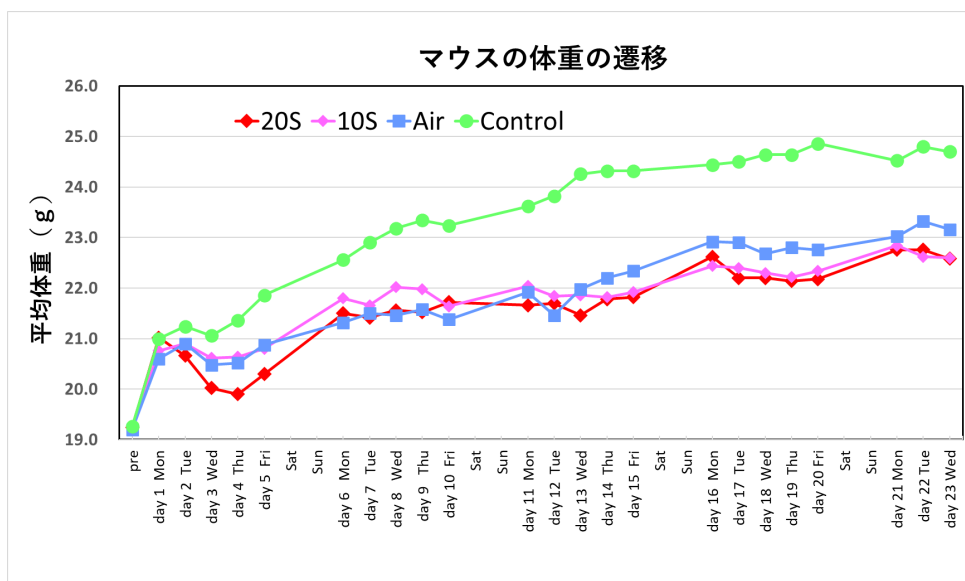
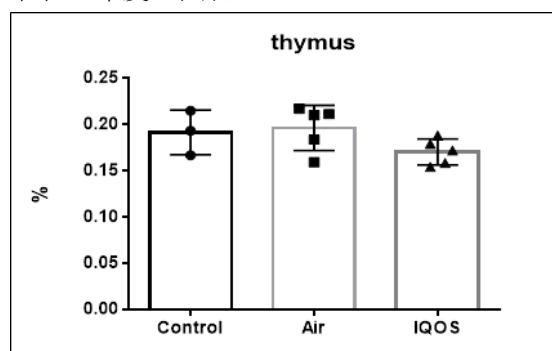
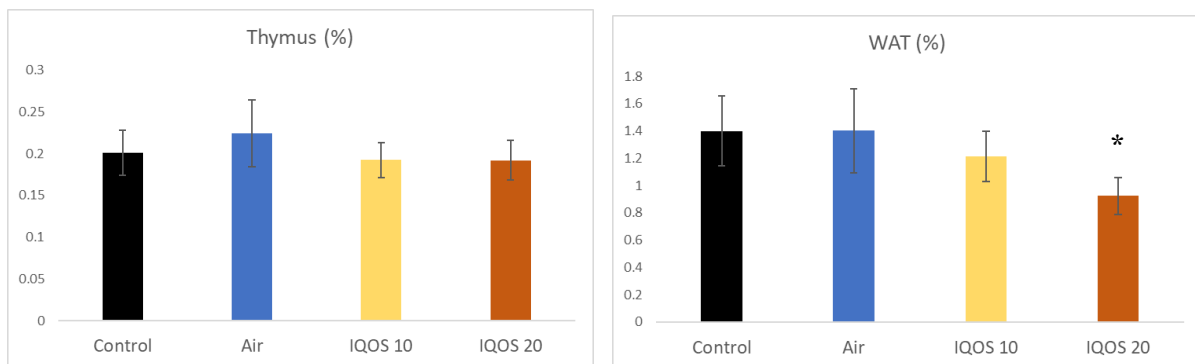


図 2：解剖時の胸腺及び脾臓重量
令和 5 年度 1 回目



令和 5 年度 2 回目



* = VS Air 群

図 3：病理組織学的解析（胸腺 HE 染色）

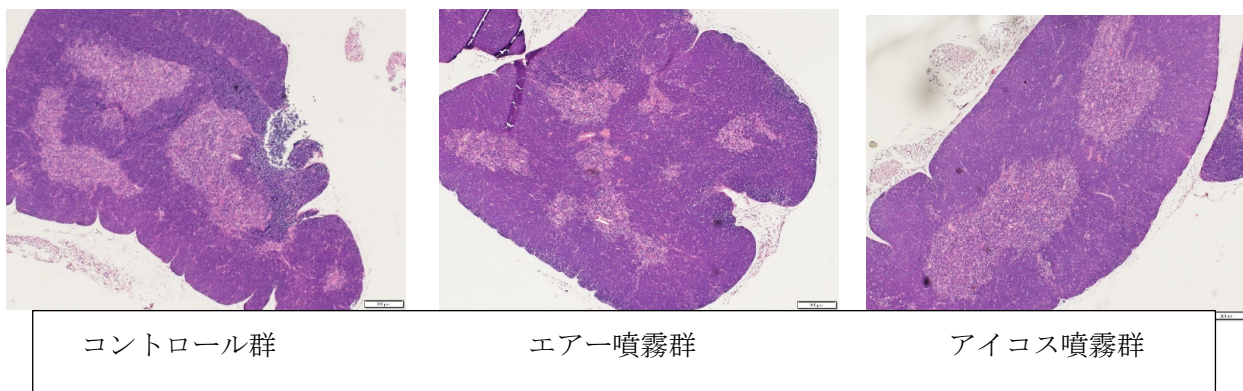
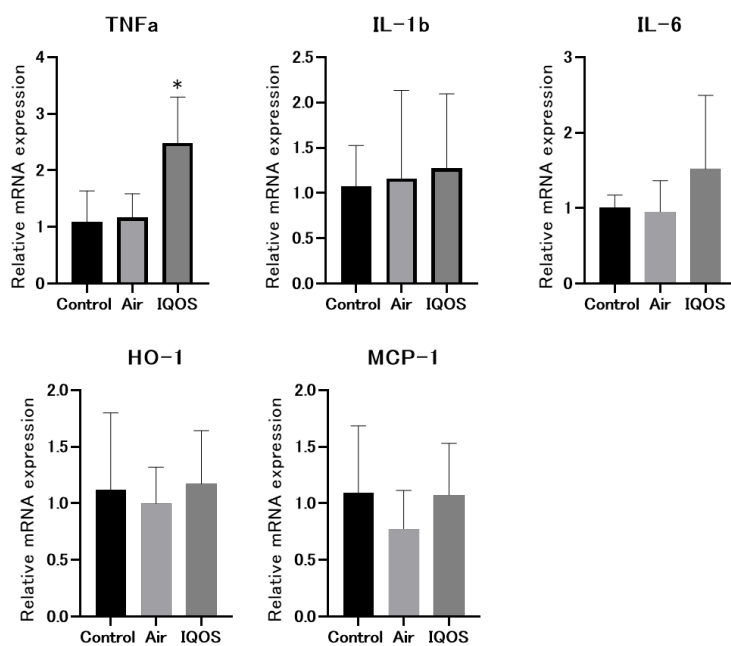
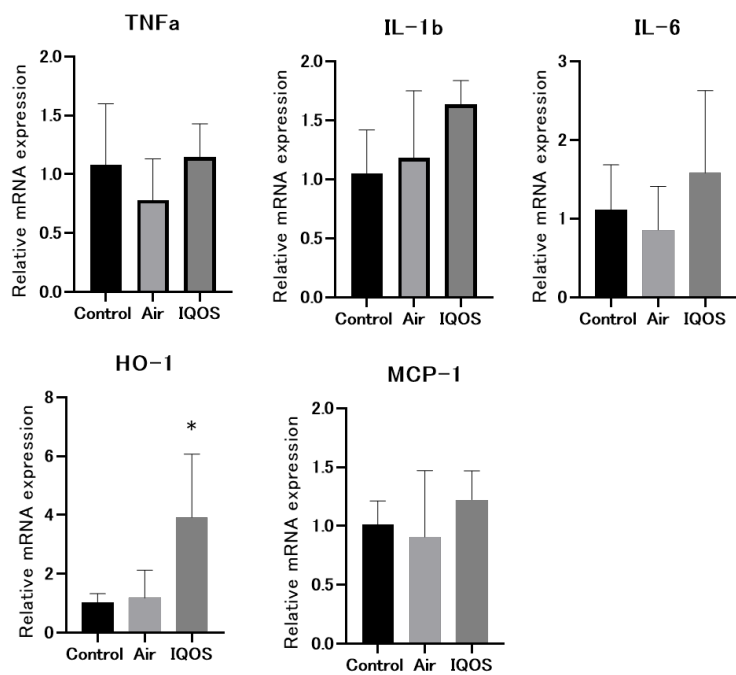


図 4：肺および腎臓遺伝子発現解析
肺



* = VS Air 群

腎臟



* = VS Air 群