

令和3～5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)
総合研究報告書

加熱式たばこの *in vivo* 遺伝毒性評価

研究代表者 戸塚 ゆ加里 日本大学薬学部・環境衛生学・教授

研究要旨： *gpt delta* マウスおよび C57BL/6J マウスを用いて、iQOS 主流煙捕集液の反復気管内投与による肺を対象とした *in vivo* 遺伝毒性について検討した。研究代表者(稲葉)らが開発した方法で加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを PBS に捕集した液を、*gpt delta* マウスおよび C57BL/6J マウスに、1 匹あたり 100 μ Lx 40 回の気管内投与を行なったのち、屠殺解剖を行なった。摘出した *gpt delta* マウス肺より抽出した gDNA の *gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果、Control 群と比べて紙巻きたばこ(3R4F)群、iQOS 群 の変異頻度はそれぞれ 1.3 倍、2.0 倍と上昇傾向にあった。変異スペクトルの解析を行なったところ、control と比較して 3R4F および iQOS 曝露群に共通して A:T→C:G、G:C→T:A 変異が増加した。さらに、iQOS 曝露群では G:C→C:G 変異の増加も観察された。C57BL/6J マウス肺より抽出した gDNA を用いて、気管内投与による DNA 付加体の網羅的解析を行なったところ、control 群と 3R4F 群、iQOS 群の 3 つにクラスタリングができた。iQOS のクラスタリングに寄与する付加体を見出した。さらに、研究代表者(稲葉)らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露(4 週間)の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。1 度目の曝露実験は iQOS を 1 回 5 本で 1 日に 1 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した(累計 iQOS 100 本相当)。この時に使用した曝露方法は *gpt delta* マウスを夏目製作所から購入した筒状フォルダー内に固定(拘束)し、4 分岐で曝露を実施し、最終曝露から 4 日目にマウスを解剖し、肺における変異原性の解析を *gpt assay* により検出した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった(Air-control 群)。その結果、Air-control 群、iQOS 群に検出された変異頻度は殆ど変わらないことがわかった。2 度目の曝露実験では、iQOS の本数を前回より増やし、1 回 10 本で 1 日に 2 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した(累計 iQOS 400 本相当)。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の 5 区画に分けて曝露した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを 5 区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった(Air-control 群)。その結果、有意差はつかないものの、iQOS 曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

研究協力者:

小宮雅美 日本大学薬学部・環境衛生学

A. 研究目的

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。加熱式たばこについては、紙巻たばこと比較して販売からの歴史が浅いこと

から、現時点の科学的知見では、加熱式たばこの受動喫煙による将来的な健康影響をまだ分かっていないことも多く、更なる科学的根拠の蓄積が必要とされている。

研究代表者が所属する国立保健医療科学院は、紙巻たばこで蓄積した成分分析の技術的知識(ノウハウ)をもとに新たな技術を開発してきており、2014 年には WHO-CC 指定協力研究センターに認定され、さらに、WHO-TobLabNet(たばこ研究室ネットワーク)

に参画し、常に新しい技術開発に関する情報交換・国際標準化された分析法の開発を行ってきた（WHO TobLabNet SOP 8 and 9）。また、動物曝露用の加熱式たばこ喫煙装置の開発、特許出願（特願 2020-1753517）を行い、その曝露量を分析し、現在は論文投稿中である。

一方、申請者は令和 1 年～2 年度の厚生労働省生活習慣病・難治性疾患等総合研究事業において、マウス気管内投与モデルを用い、加熱式たばこの一般・遺伝毒性評価の検討を行ってきた。（加熱式たばこによる健康危機発生を回避するための非臨床安全性評価に関する基礎的研究（19FA1501））本研究では、これまでの研究成果を基盤として、加熱式たばこ等の新たなたばこ製品について、動物実験により曝露マーカー、毒性試験について調べ、加熱式たばこおよび新たなたばこ製品についての毒性評価およびその手法を検討する。

B. 研究方法

I. 気管内投与実験

研究代表者（稲葉）らが開発した方法で加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを PBS に捕集した液を、*gpt delta* マウスおよび C57BL/6J マウスに 1 匹あたり 100 μ L $\times$ 40 回の反復気管内投与を行なったのち、屠殺解剖を行なった。摘出した肺より gDNA を抽出し、常法に則って、*gpt* mutation assay および DNA 付加体の網羅的解析を行なった。

II. 吸入曝露実験

研究代表者（稲葉）らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置（図 1）を用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露（4 週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。

【Experiment 1】

1 度目の曝露実験は iQOS を 1 回 5 本で 1 日に 1 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 100 本相当）。この時に使用した曝露方法は *gpt delta* マウスを夏目製作所から購入した筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4 分岐で曝露を実施した（図 2）。

最終曝露から 4 日目にマウスを解剖し、摘出した肺より gDNA を抽出し、常法に則って、*gpt* mutation assay を実施した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定し、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（Air-control 群）。

【Experiment 2】

2 度目の曝露実験では、iQOS の本数を前回より増やし、1 回 10 本で 1 日に 2 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 400 本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の 5 区画に分けて曝露した（図 3）。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを 5 区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のみでの曝露をおこなった（Air-control 群）。

（倫理面への配慮）

本研究で行う動物実験にあたっては、国立保健医療科学院における動物実験に関する指針に則って実施し、3R の原則に則り、可能な限り実験動物の苦痛軽減処置を行う。

C. 研究結果

I. 気管内投与実験

gpt 遺伝子を指標とした変異原性試験

標的遺伝子である *gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果を図 4 に示す。control 及び 3R4F 群、iQOS 群に観察された変異頻度はそれぞれ $4.95 \times 10^{(-6)} \pm 2.80 \times 10^{(-6)}$ 、 $6.50 \times 10^{(-6)} \pm 3.48 \times 10^{(-6)}$ 、 $9.96 \times 10^{(-6)} \pm 3.01 \times 10^{(-6)}$ となり、曝露により変異頻度が上昇した。変異スペクトルの解析を行なったところ、control と比較して 3R4F および iQOS 曝露群に共通して A:T $\rightarrow$ C:G、G:C $\rightarrow$ T:A 変異が増加した。さらに、iQOS 曝露群では G:C $\rightarrow$ C:G 変異の増加も観察された。（図 5）

DNA 付加体網羅的解析（アダクトーム解析）

C57BL/6J マウス肺より抽出した gDNA を用いて、気管内投与による DNA 付加体の網羅的解析を行なったところ、control 群と 3R4F 群、iQOS 群の 3 つにクラスタリングができた（図 6）。iQOS のクラスタリ

ングに寄与する付加体として、Adduct 337 [m/z 566.3029→450.1196]とAdduct 1434 [m/z 363.1571→246.9960]を見出した(図7、8)。

II. 吸入曝露実験

【Experiment 1】

iQOS及び空気を曝露した後に摘出した肺から抽出したgDNAを用い、*gpt*遺伝子における変異頻度を解析した結果、変異頻度はAir-control群では平均 5.25×10^{-6} 、iQOS群では平均 3.73×10^{-6} と両グループ間で殆ど変わらないことがわかった。

【Experiment 2】

Experiment 1と同様に肺における変異頻度を*gpt*遺伝子を指標に解析した。その結果を表1及び図9に示す。

その結果、iQOS曝露群の平均変異頻度はAir control群の約2倍となり、有意差はつかないものの、iQOS曝露群で変異頻度の増加傾向が観察された。

*gpt*遺伝子に変異を持つクローンのダイレクトPCRによる変異スペクトル解析を実施した結果を表2及び図10に示す。

本研究でのAir controlの解析数が少ないので、historical data (Totsuka Y. et al., Particle and Fibre Toxicology, 2009, 6:23)と比較して図10に示した。iQOS曝露群で得られたクローン数も少なく、はっきりとしたことは言えないが、コントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。

現在、同組織由来DNAを用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施してい

る。この結果と合わせて、iQOS特異的な変異スペクトルの同定を実施する予定である。

D. 考察

気管内投与実験においては、iQOS群および3R4F群ともにcontrol群と比較して*gpt*遺伝子における変異頻度が上昇したが、iQOS群の方が3R4F群よりも1.5倍ほど高くなった。これは、3R4Fでは主流煙中の変異を誘発する化学物質が脂溶性のものが多く、PBSに溶解せず捕集できなかったためと考えられた。このことより、主流煙PBS捕集液による検討のみではiQOS主流煙の生体への影響を明らかにするには不十分であり、主流煙を実際に吸入曝露させる実験と併せて評価する必要があると考えられる。

一方、吸入曝露実験においては、Experiment 1ではiQOS及びAir control群で変異頻度に差は見られなかったが、Experiment 2では有意差はつかないもののiQOS曝露群でAir control群の約2倍の変異頻度が観察されることがわかった。また、その変異スペクトル解析結果もcontrol群(historical data)とは異なるパターンを示しており、iQOS曝露により遺伝毒性に何らかの影響を及ぼしていることが推測された。Experiment 1と2では、使用しているiQOSの総量が異なり、Experiment 2の方が4倍多くなっていることから、Experiment 1では観察されなかった変異頻度の上昇が観察できたのではないかと考える。

変異スペクトルの解析から、iQOS曝露群ではコントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。紙巻タバコではPAHなどの影響によりG:C→T:Aが顕著に増加することが知られているが、本研究結果においては、G:C→T:A変異はコントロールとほぼ同程度であったことから、iQOS特有の変異原物質が存在することが示唆される。現在、同組織由来

DNAを用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施している。この結果と合わせて、iQOS に特異的な変異原誘発メカニズムの解明やリスク評価のバイオマーカーなどの同定について検討する予定である。

E. 結論

gpt delta マウスを用いて、iQOS 主流煙 PBS 捕集液の気管内投与による肺を対象とした *in vivo* 遺伝毒性について検討した。*gpt* 遺伝子における変異頻度を解析した結果、Control 群と比べて紙巻きたばこ (3R4F) 群、iQOS 群 の変異頻度はそれぞれ 1.3 倍、2.0 倍と上昇傾向にあった。3R4F 群と比べて iQOS 群の変異頻度のほうが高値であったのは、3R4F 主流煙中の変異原物質の多くが脂溶性であり、PBS で捕集できなかったと考えられた。このことより、主流煙 PBS 捕集液による検討のみでは iQOS 主流煙の生体への影響を明らかにするには不十分であり、主流煙を実際に吸入曝露させる実験と併せて評価する必要があると考えられる。

DNA アダクトーム解析において見出したクラスティングに寄与する DNA 付加体を同定し、変異スペクトルのデータと併せて評価することにより、iQOS 主流煙の変異毒性の詳細な検討を行っていく予定である。

一方、研究代表者（稲葉）らが開発した加熱式たばこから発生する主流煙エアロゾルを高い効率で動物に曝露する装置を用い、雄性 *gpt delta* マウスに対して、中期曝露（4 週間）の条件で主流煙エアロゾルを曝露し、肺の遺伝毒性についてインビトロパッケージング法により評価した。Experiment 1 では iQOS を 1 回 5 本で 1 日に 1 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 100 本相当）。この時の曝露方法は *gpt delta* マウスを筒状フォルダー内に固定（拘束）し、4 分岐で曝露を実施した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを筒状フォルダー内に固定

し、曝露装置を用いて空気のための曝露をおこなった（Air-control 群）。その結果、Air-control 群、iQOS 群に検出された変異頻度は殆ど変わらなかった。Experiment 2 では、iQOS の本数を前回より増やし、1 回 10 本で 1 日に 2 回、週 5 日曝露を 4 週間継続した（累計 iQOS 400 本相当）。使用した曝露方法はマウスを拘束せず、大きな筒状のフォルダーを扇形の 5 区画に分けて曝露した。コントロール動物は iQOS 曝露と同様にマウスを 5 区画に分けた大きな筒状のフォルダーに入れ、曝露装置を用いて空気のための曝露とした（Air-control 群）。その結果、有意差はつかないものの、iQOS 曝露群で変異頻度がコントロールの約 2 倍に増加する傾向が観察された。さらに、変異スペクトルの解析から、iQOS 曝露群ではコントロールと比較し、挿入変異が増えている傾向が観察された。紙巻タバコでは PAH などの影響により G:C→T:A が顕著に増加することが知られているが、本研究結果においては、G:C→T:A 変異はコントロールとほぼ同程度であったことから、iQOS 特有の変異原物質が存在することが示唆される。現在、同組織由来 DNA を用いて、全ゲノム解析による体細胞変異の網羅的解析を実施している。この結果と合わせて、iQOS に特異的な変異原誘発メカニズムの解明やリスク評価のバイオマーカーなどの同定について検討する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Kakehashi A, **Totsuka Y**, Wanibuchi H. Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis. *Biomolecules*. 14:36, 2024.
2. Kobayashi T, Kishimoto S, Watanabe S,

- Yoshioka Y, Toyoda T, Ogawa K, Watanabe K, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. (2022) Cytotoxic Homo- and Hetero-Dimers of o-toluidine, o-anisidine, and Aniline Formed by In Vitro Metabolism. *Chem Res Toxicol.* 2022 Sep 19;35(9):1625-1630.
3. Narita T, Tsunematsu Y, Miyoshi N, Komiya M, Hamoya T, Fujii G, Yoshikawa Y, Sato M, Kawanishi M, Sugimura H, Iwashita Y, Totsuka Y, Terasaki M, Watanabe K, Wakabayashi K, Mutoh M. (2022) Induction of DNA Damage in Mouse Colorectum by Administration of Colibactin-producing *Escherichia coli*, Isolated from a Patient with Colorectal Cancer. *In Vivo.* Mar-Apr;36(2): 628-634.
 4. Komiya M, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Miyoshi N, Imai T, Totsuka Y., (2021) Establishment of novel genotoxicity assay system using murine normal epithelial tissue-derived organoids, *Front Genet.* Nov 18;12: 768781.
 5. Takahashi M, Hamoya T, Narita T, Fujii G, Totsuka Y, Hagio M, Tashiro K, Komiya M, Mutoh M. (2021) Complex Modulating Effects of Dietary Calcium Intake on Obese Mice. *In Vivo.* 35(4):2107-2114.
 6. Kobayashi T, Toyoda T, Tajima Y, Kishimoto S, Tsunematsu Y, Sato M, Matsushita K, Yamada T, Shimamura Y, Masuda S, Ochiai M, Ogawa K, Watanabe K, Takamura-Enya T, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. (2021) o-Anisidine Dimer, 2-Methoxy-N4-(2-methoxyphenyl) Benzene-1,4-diamine, in Rat Urine Associated with Urinary bladder Carcinogenesis. *Chem Res Toxicol.* 34(3):912-919.
 7. Totsuka Y, Watanabe M, Lin Y. (2021) New horizons of DNA adductome for exploring environmental causes of cancer. *Cancer Sci.*, 112, 7-15.
2. 学会発表
 1. 戸塚ゆ加里 生体を模倣したin vitro遺伝毒性評価法 日本薬学会144年会 (2024年3月、横浜)
 2. 戸塚ゆ加里. ナノマテリアルの遺伝毒性評価とそのメカニズムの解析、日本酸化ストレス学会 (2023年12月、川崎)
 3. Totsuka Y. Elucidation of driver adducts of cancer development using comprehensive analysis of DNA adducts, The 51st International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund (2023年11月、東京)
 4. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ケ守里加子、稲葉洋平、戸塚ゆ加里. 加熱式タバコの遺伝毒性評価、第52回環境変異原学会 (2023年11月、福岡)
 5. 石ケ守里加子、澤田琉那、前嶋愛美、小宮雅美、大野彰子、戸塚ゆ加里. アドバンストナノマテリアルのin vitro遺伝毒性評価、第52回環境変異原学会 (2023年11月、福岡)
 6. Kohei Watanabe, Yasuyo Shimoda, Masami Sakano, Yukari Totsuka, Koichi Kato、メチルアミン・ジクロラミン由来の大腸炎関連発がんメカニズムの解明、第52回環境変異原学会 (2023年11月、福岡)
 7. 白鳥修平、小宮雅美、魏民、鈴木周五、鰐淵英機、Jiri Zavadil、渡部浩平、戸塚ゆ加里. 職業性胆管がん原因物質であるハロゲン系炭化水素のドライバーアダクト探索、第52回環境変異原学会 (2023年11月、福岡)
 8. 本橋実奈、別役雄毅、高村岳樹、小宮雅美、佐々彰、戸塚ゆ加里. アルコール発がんにおけるドライバーアダクトの探索と変異誘発メカニズムの解明、第52回環境変異原学会 (2023年11月、福岡)

9. **Yukari Totsuka**, Masami Komiya, Tomonari Matsuda, Mamoru Kato. Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers, 第82回日本癌学会学術総会 (2023年9月、横浜)
 10. **Totsuka Y.** Prospects for DNA adductomics analysis, 54th EMGS (2023年9月、シカゴ・米国)
 11. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ヶ守里加子、稲葉洋平、**戸塚ゆかり**. 加熱式タバコの遺伝毒性評価、がん予防学術大会2023 (2023年9月、金沢)
 12. Yukari Totsuka Comprehensive analyses of genome and DNA adducts elucidate a association between environmental factors and human cancer development 12th AACR-JCA Joint Conference (2022年12月、マウイ-ハワイ、米国)
 13. 戸塚ゆかり、小宮雅美、永井桃子、加藤護、松田知成 集学的アプローチによるがんの要因解明と予防研究への展望 第35回 発癌病理研究会 (2022年11月、新潟)
 14. 帯金明日香、小宮雅美、鈴木 周五、魏民、鰐淵 英機、戸塚 ゆかり 職業性膀胱がん候補化学物質によるDNA付加体の網羅的解析 第51回 環境変異原学会 (2022年11月、広島)
 15. 坪井理、植嶋亜衣、久富優太、小田美光、恒松雄太、佐藤道大、平山裕一郎、三好規之、岩下雄二、吉川悠子、梶村春彦、戸塚ゆかり、若林敬二、渡辺賢二、川西優喜 DNA鎖間架橋修復欠損細胞を用いたコリバクチン産生大腸菌の細胞毒性と遺伝毒性の評価 第51回 環境変異原学会 (2022年11月、広島)
 16. 戸塚ゆかり、集学的アプローチによるがんの要因解明と予防研究への展望 第1回包括的がん緩和病態生理医療薬学研究会 (2022年11月、東京)
 17. 戸塚ゆかり、小宮雅美、松田知成、加藤護 Next generation sequencing technology elucidates the association between environmental factors and human cancer development 第81回癌学会 (2022年9月、横浜)
 18. 小宮雅美、落合雅子、今井俊夫、戸塚ゆかり Establishment of novel genotoxicity assay system using organoids derived from murine normal epithelial tissues 第81回癌学会 (2022年9月、横浜)
 19. 帯金明日香、小宮雅美、鈴木 周五、魏民、鰐淵 英機、戸塚 ゆかり Comprehensive analysis of DNA adducts formed from candidate chemicals for occupational bladder cancer 第81回癌学会 (2022年9月、横浜)
 20. Yukari Totsuka New horizons of DNA adductome for exploring environmental causes of cancer 13th ICEM (2022年8月オタワ・カナダ)
 21. Kobayashi T, Yoshioka Y, Kishimoto S, Watanabe K, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. In vitro metabolic dynamics for p-semidine-type homo- and heterodimerization of monocyclic aromatic amines 13th ICEM (2022年8月オタワ・カナダ)
 22. 小宮 雅美、鈴木 周五、魏民、鰐淵 英機、戸塚 ゆかり 芳香族アミンの膀胱がんメカニズムの解析 第29回日本がん予防学術大会 (2022年 7月 京都)
 23. 小林 琢磨、豊田 武士、吉岡 泰淳、岸本 真治、松下 幸平、赤根 弘敏、小川 久美子、渡辺 賢二、高村 岳樹、戸塚 ゆかり、若林 敬二、三好 規之 細胞毒性を有するo-Toluidineとo-Anisidineの尿中代謝物はラット膀胱上皮でALDH1A1を誘導する 第29回日本がん予防学術大会 (2022年 7月 京都)
 24. 戸塚ゆかり 集学的アプローチによる化学物質の遺伝毒性評価の現状と将来展望 第49回日本毒性学会 (2022年6月札幌)
 25. 戸塚ゆかり 質量分析機器を用いたDNA付加体の網羅的解析手法 (DNAアダクトーム) の現状と将来展望 第81回分析化学討論会 (2021年5月 Web開催)
 26. 戸塚ゆかり DNA付加体の網羅的解析手法 (DNAアダクトーム) の現状と将来展望 第144回日本薬理学会関東支部会 (2021年6月 Web開催)
 27. 戸塚ゆかり Comprehensive analyses of genome and DNA adducts elucidate association between environmental factors and human cancer development 第80回癌学会 (2021年10月、横浜)
 28. 戸塚ゆかり 生体を模倣したin vitro遺伝毒性評価 第50回 環境変異原学会 (2021年11月、横須賀)
 29. 戸塚ゆかり ゲノムおよびDNA付加体の網羅的解析により環境因子とがん発生との関連を解明する 第95回 日本薬理学会 (2022年3月、福岡)
 30. 戸塚ゆかり ナノマテリアルに特化した新規in vitro生体模倣評価系の開発 日本薬学会 第142年会 (2022年3月、Web開催)
- G. 知的財産権の取得状況
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

資料 研究成果に関する図表

図1 曝露装置

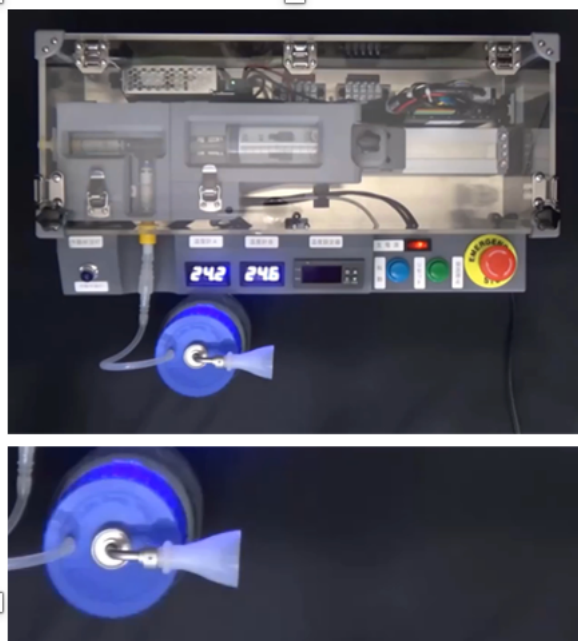


図2 使用した保定機

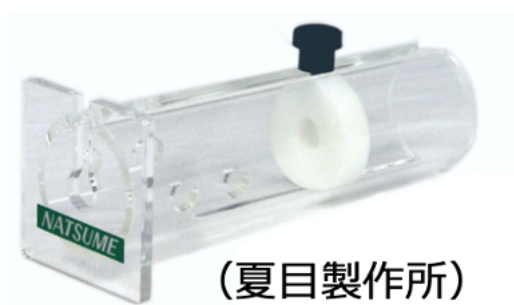


図3 大きな筒状のフォルダーを用いた無拘束曝露装置



図4 *gpt* 遺伝子における変異頻度

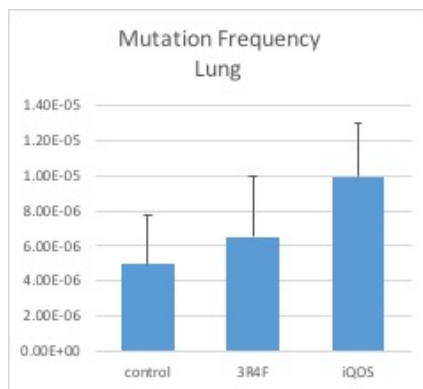


図5 *gpt* 遺伝子における変異のスペクトル解析

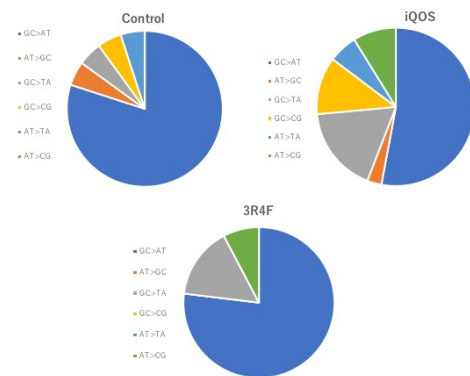


図6 DNA 付加体網羅的解析

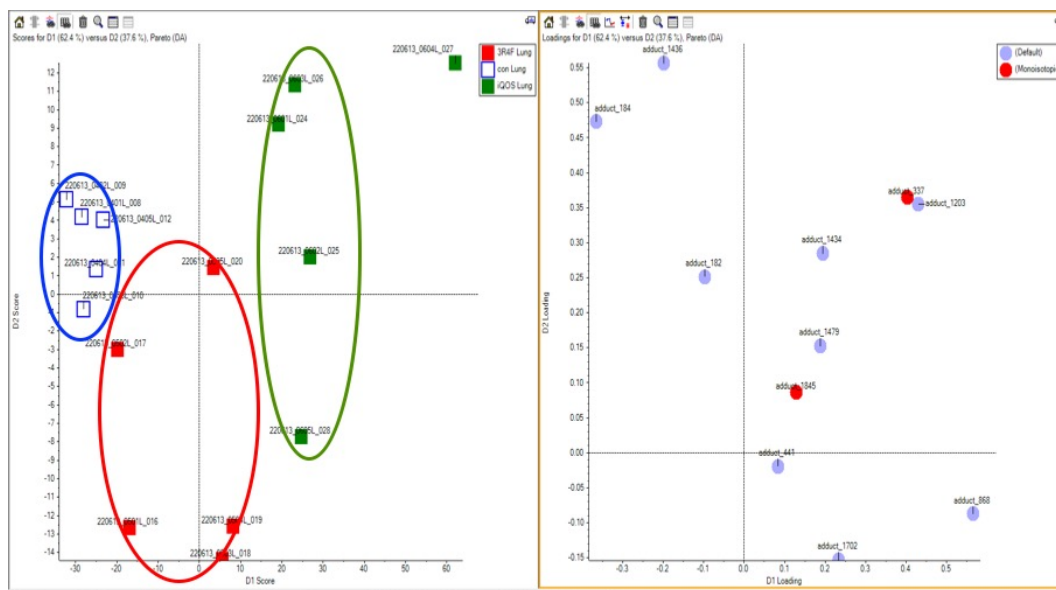


図7 主成分解析における iQOS 曝露群の特徴的なアダクト

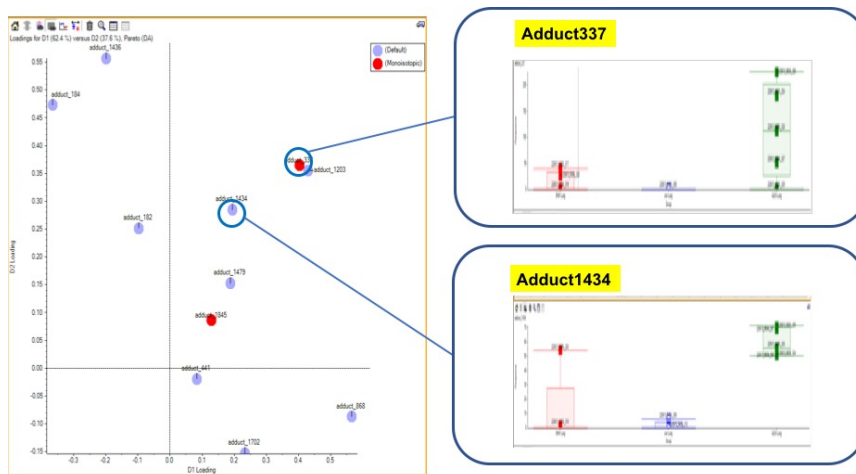
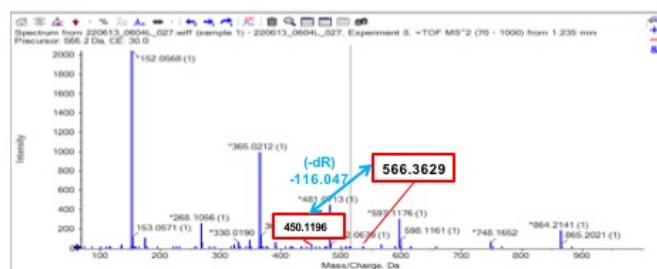


図8 付加体337および1434のフラグメンテーション解析

Adduct337



Adduct1434

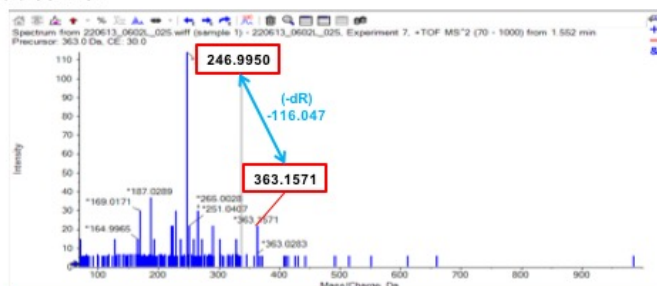


表1 *gpt* 遺伝子を指標とした変異原性試験結果

Treatment	Mouse ID	Number of colonies		MF ($\times 10^{-5}$)	Average MF ($\times 10^{-5}$)
		Mutant	Total		
Air control	2	3	285,000	1.05	-
	3	2	447,000	0.45	-
	4	1	147,000	0.68	-
	5	0	727,500	0.00	-
	Total	6	1,606,500	-	0.54 ± 0.44
iQOS	1	4	228,000	1.75	-
	2	3	220,500	1.36	-
	3	3	189,000	1.58	-
	4	4	516,000	0.78	-
	5	1	358,500	0.28	-
	Total	15	2,452,500	-	1.15 ± 0.61

図9 *gpt* 遺伝子を指標とした変異原性試験結果

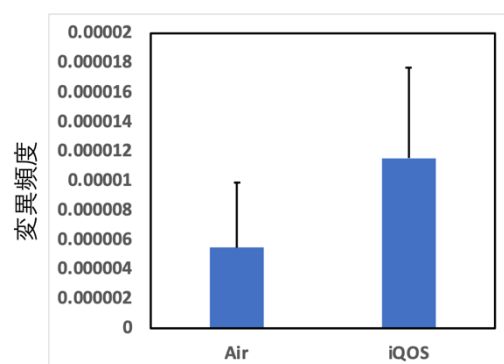


表2-1 変異スペクトル解析(数)

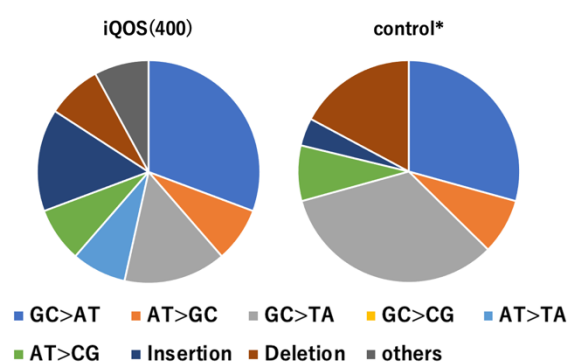
#	Aircontrol	iQOS(400)	control*
GC>AT	1	4	7
AT>GC	0	1	2
GC>TA	2	2	8
GC>CG	0	0	0
AT>TA	0	1	0
AT>CG	1	1	2
Insertion	0	2	1
Deletion	0	1	4
others	0	1	0
Total	4	13	24

表2-2 変異スペクトル解析(%)

%	Aircontrol	iQOS(400)	control*
GC>AT	25	31	29
AT>GC	0	8	8
GC>TA	50	15	33
GC>CG	0	0	0
AT>TA	0	8	0
AT>CG	25	8	8
Insertion	0	15	4
Deletion	0	8	17
others	0	8	0
Total	100	100	100

*control は historical data (Totsuka Y. et al., Particle and Fibre Toxicology, 2009, 6:23)

図10 変異スペクトル解析の比較



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kobayashi T, Kishimoto S, Watanabe S, Yoshioka Y, Toyoda T, Odagawa K, Watanabe K, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N.	Cytotoxic Homo- and Hetero-Dimers of o-toxidine, o-anisidine, and p-aniline Formed by In Vitro Metabolism.	Chem Res Toxicol.	35(9):	1625-1630	2022
Narita T, Tsunemitsu Y, Miyoshi N, Komiya M, Hamada T, Fujii G, Yoshikawa Y, Satoh M, Kawanishi M, Sugimura H, Iwashita Y, Totsuka Y, Terasaki M, Watanabe K, Wakabayashi K, Mutoh M	Induction of DNA Damage in Mouse Colorectal Tumor by Administration of Colibactin-producing Escherichia coli, Isolated from a Patient with Colorectal Cancer.	In Vivo.	Mar-Apr;36(2):	628-634.	2022
Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Kakehashi A, Totsuka Y, Wanibuchi H.	Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis	Biomolecules	14	36	2024

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年 5月 2日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 日本大学薬学部

所属研究機関長 職 名 学部長

氏 名 鳥山 正晴

次の職員の(令和) 3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

2. 研究課題名 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研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 日本大学薬学部・教授

(氏名・フリガナ) 戸塚ゆ加里・トツカユカリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☐ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。