

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

たばこ製品由来のイソシアネートおよびアンモニアの分析手法に関する研究

研究分担者	戸次 加奈江	国立保健医療科学院
研究代表者	稲葉 洋平	国立保健医療科学院
研究協力者	内山 茂久	国立保健医療科学院
研究協力者	藤谷 雄二	国立環境研究所

研究要旨：含窒素化合物であるイソシアネート化合物は、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼¹⁾、喫煙などを発生源とすることが知られており、刺激性や感作性などの有害性を示すことから、アレルギー性疾患や神経系疾患などの健康影響を阻害することが懸念されている。また、たばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙中のイソシアネートは、室内の汚染源となる可能性もあるため、喫煙者のみでなく、非喫煙者の健康影響をも引き起こす可能性がある。近年、国内外では、燃焼を伴わない加熱式たばこが若者を中心に普及しているが、こうした製品からは、多種類の有害成分が検出されており、そうした化合物の一つとして、イソシアネートが含まれる可能性がある。また、同様の含窒素化合物であるアンモニアは、悪臭の原因物質であるだけでなく、有害性や他の化合物との反応性から粒子の生成にも寄与し、環境の汚染因子となる可能性がある。そこで本研究では、国内で販売される新型たばこから発生するイソシアネート及びアンモニアの発生量を調べ、喫煙者への曝露量を調べると共に、製品ごとの発生特性および室内発生源となる可能性について考察することとした。

本研究結果より、対象としたイソシアネートの中で、特に、ICA（50～1800 ng/stick）及び MIC（3.5～720 ng/stick）の発生量が多い傾向にあり、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、分子量の大きな PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。製品ごとの発生量の違いは、使用したデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、紙巻たばこに比べて大幅に低減されていたものの、NOS（IQOS 互換機）や HITASTE（IQOS ILUMA 互換機）からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートの発生が確認された。一方、アンモニアは、主流煙中の粒子から検出される割合が高く、加熱・燃焼温度や銘柄の違いとの関連は見られず、製品中で添加物として使用されているものが影響していると考えられた。

以上の結果から、加熱式たばこの互換機は、従来の紙巻たばこと同程度の有害成分を発生するものもあり、イソシアネートやアンモニアも新型たばこの有害性に寄与する可能性が考えられた。このような成分は、能動喫煙における有害性の要因となるだけでなく、呼出煙として環境中へも排出される可能性があるため、受動喫煙や三次喫煙への影響も考えられた。

A. 研究目的

含窒素化合物であるイソシアネート化合物は、自動車などの燃料燃焼や廃棄物燃焼¹⁾、喫煙などを発生源とすることが知られており、刺激性や感作性などの有害性を示すことから、アレルギー性疾患や神経系疾患などの健康影響との関連が懸念されている。また、たばこの燃焼により発生する副流煙や呼出煙は、室内の主な汚染源にもなるため、喫煙者のみでなく、非喫煙の受動喫煙にも影響する可能性がある。近年、国内外では、燃焼を伴わない加熱式たばこが普及しているが、こうした製品から多種類の有害成分が検出されており、イソシアネートもこれらに含まれている可能性がある。また、同様の含窒素成分であるアンモニアは、悪臭の原因物質であるだけでなく、有害性や他の化合物との反応性から、粒子の生成にも寄与するなど、環境の汚染因子となる可能性がある。

そこで本研究では、国内で販売される新型たばこを対象に、主流煙中のイソシアネート及びアンモニア濃度を調べ、喫煙者への曝露量を明らかにすることとした。

B. 研究方法

B. 1. 分析対象物質

本研究では、たばこ煙や環境中での検出頻度が高いイソシアネート 5 種（イソシアン酸 (ICA)、メチルイソシアネート (MIC)、エチルイソシアネート (EIC)、プロピルイソシアネート (PIC)、フェニルイソシアネート (PHI)) とアンモニアを対象とした。

B. 2. 分析に使用したたばこ製品

本実験で使用した加熱式たばこは、glo Hyper+ (British American Tobacco), plom X (日本たばこ産業株式会社), IQOS3 duo

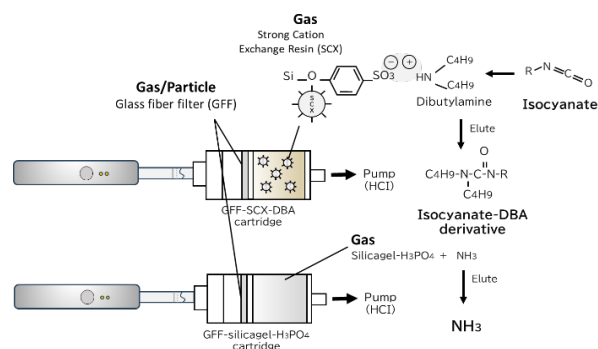


図 1. たばこ主流煙中イソシアネート及びアンモニアの捕集方 (Philip Morris), IQOS ILUMA (Philip Morris), NOS (IQOS 互換機), HITASTE (IQOS ILUMA 互換機) 及び標準の紙巻たばこ (3R4F) である。

B. 3. たばこ主流煙の捕集及び分析

B. 3. 1. イソシアネート

誘導体化剤ジブチルアミン (DBA) を保持させた陽イオン交換樹脂 (SCX) (Bond Elut, Agilent) に石英繊維フィルター (CFP) を組み合わせたものをイソシアネートの捕集用カートリッジとし、自動喫煙装置に接続して、たばこ主流煙の捕集を行った (図 1)。捕集する際、各製品の専用スティックは、フィルターの通気孔を塞ぎ、Health Canada Intensive (HCI) 法²⁾に準拠して行った。デバイスごとの捕集条件を表 1 に示す。

表 1. たばこ製品の捕集条件

製品	吸煙時間 (s)	吸煙間隔 (s)	吸煙量 (mL)	吸煙回数 (n)
(A) glo Hyper+	2	16	55	12
(B) plom X	2	27	55	12
(C) IQOS3 duo	2	30	55	12
(D) IQOS ILUMA	2	16	55	12
(E) NOS	2	16	55	12
(F) HITASTE	2	16	55	12
(G) 3R4F (cigarette)	2	28	55	8

自動喫煙装置により、主流煙をカートリッジに捕集した後、アセトニトリルで抽出し、イソシアネート DBA 誘導体を LC-MS/MS で分析した。得られた試料中のイソシアネート DBA 誘導体は、Bekki ら³⁾が報告する LC-MS/MS の分析条件に従い、選択反応モニタリングモード (SRM) により分析した。

B. 3. 2. アンモニア

リン酸を含浸させたシリカゲルカートリッジと石英繊維フィルター (CFP) を組み合わせ、自動喫煙装置に接続して、たばこ主流煙の捕集を行った (図 1)。主流煙の捕集は、イソシアネートと同様に、HCl 法²⁾に準拠し、表 1 の捕集条件に従い実施した。

主流煙を捕集した後、固体捕集材 (りん酸含浸シリカゲル) 及び石英繊維フィルター (CFP) は、それぞれ蒸留水で抽出し、イオンクロマトグラフィー (Thermo Scientific) で分析した。

B. 4. 加熱温度の測定

各たばこ製品の加熱温度及び燃焼温度は、熱電対データロガー (Pico Technology) を用い、熱電対 (極細 K 熱電対, アズワン) により加熱及び燃焼部位を測定した。

B. 5. 粒径分布の測定

ポータブルパーティクルカウンター (TSI) にて、加熱式たばこ、紙巻たばこの主流煙中の粒子濃度を調べた。

C. 結果及び考察

C. 1. イソシアネート

Puff 数とイソシアネート発生量

図 2 は、IQOS ILUMA (レギュラー) から発生した主流煙を 1 puff ごとに固体捕集カートリッ

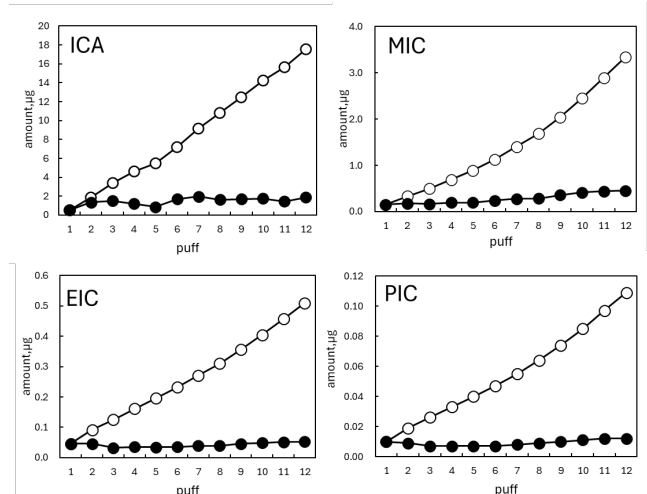


図 2. puff 数とイソシアネート捕集量の変化

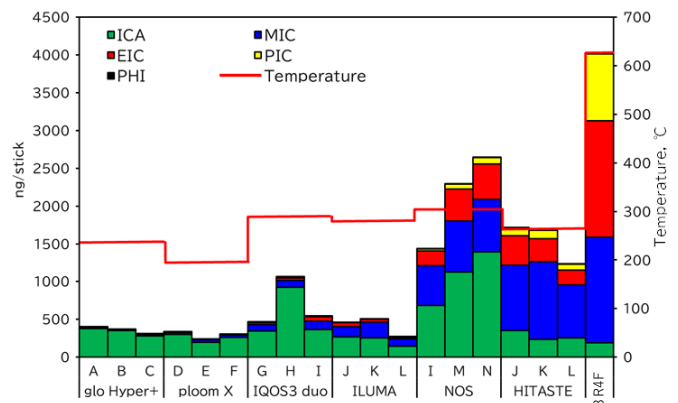


図 3. puff 数とイソシアネート捕集量の変化

ジで採取し、イソシアネートの濃度を示したものである。1 puff ごとの値を黒いバーで、12puff までの累積値を白いバーで示している。これらの結果から、4 種のイソシアネートが、puff 数の増加と共に増加することが確認され、GFF-SCX-DBA カートリッジが、定量を目的としたイソシアネートの捕集に適用可能であることが示された。

なお本研究では、1 つのカートリッジに対し 3 本のヒートスティックを使用して主流煙から放出される化合物の捕集・定量を行っている。しかし、本実験の結果から、1 puff ごとの発生量や、専用スティック 1 本単位でも主流煙中の成分を定量できることを確認した。そのため、加熱式たばこの喫煙行動に適した主流煙の採取および定

量も可能である。

主流煙中のイソシアネート濃度

対象としたイソシアネート5種のうち、加熱式たばこ及び紙巻たばこの主流煙からは、全ての成分が検出され、特に ICA (50~1800 ng/stick) 及び MIC (3.5~720 ng/stick) の発生量が多い傾向にあった (図 3)。製品ごとの発生量の違いは、使用した製品のデバイスの違いが主に影響していると考えられ、専用スティックの銘柄やフレーバーの違いによる影響は殆ど見られなかった。

また、各製品の主流煙から検出された成分の組成は、いずれもほぼ同様の傾向であったが、加熱及び燃焼温度が高い製品ほど、比較的分子量大い PIC や EIC の発生量が増加する傾向にあった。また、加熱式たばこから発生するイソシアネートの量は、紙巻たばこに比べて大きく低減されていたものの、NOS (IQOS 互換機) や HITASTE (IQOS ILUMA 互換機) からは、紙巻たばこと同程度のイソシアネートが検出された。

さらに、加熱式たばこの中には、同程度の加熱温度であってもイソシアネートの発生量に違いがあるものが見受けられた。これについて、使用済みの専用スティックの状態から、たばこ葉に焦げがあるものとそうでないものがあるなど、製品ごとの加熱方法の違いが熱の伝わり方に差を生じさせ、成分の発生量にも影響していると考えられた。

C.2.アンモニア

C.2.1. リン酸濃度

異なるりん酸濃度 (0, 1, 2, 3, 4, 5%) のシリカゲルカートリッジを作製し、アンモニアの捕集効率を調べた。

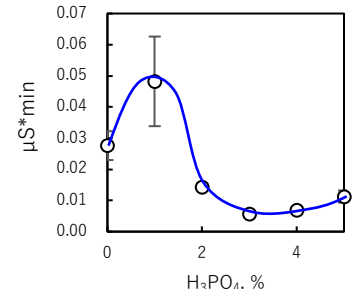


図 4. リン酸含浸濃度の検討

その結果、リン酸濃度 1% のときに最も高濃度アンモニアが検出された (図 4)。

C.2.2. 検量線

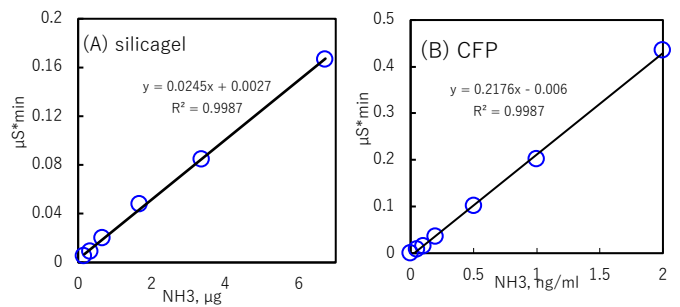


図 5. アンモニア検量線 (シリカゲル(A), CFP)

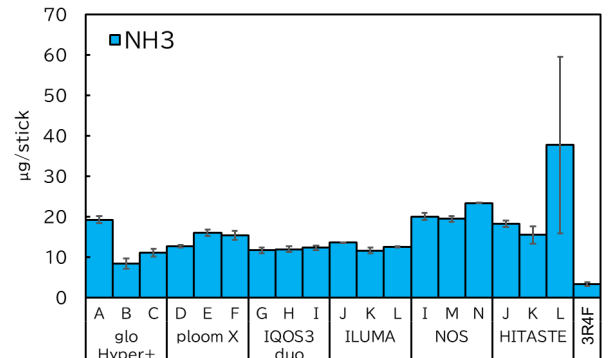


図 6. 主流煙中のアンモニア濃度

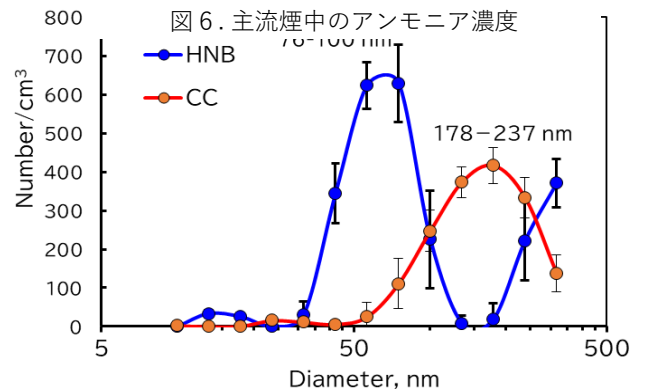


図 7. 主流煙中粒子の濃度分布.

(HTP s: 加熱式たばこ, CC: 紙巻たばこ)

ガス状成分：標準ガス発生装置（パーミエーター、PD-1B-2）（(株) ガステック）を用い、パーミエーションチューブでアンモニア標準ガス（5 ppm）を発生させ、捕集用のカートリッジに異なる量のアンモニアガスを捕集し（0.16, 0.33, 0.67, 1.68, 3.36, 6.72 µg），超純水 5 ml で浸透抽出した後、イオンクロマトグラフィーで分析し、検量線を作成した（図 5 (A)）。

粒子状成分：異なる濃度の標準溶液（0.05–2.0 µg/ml）を作製し、一定量 CFP に添加したものを 10 ml の超純水で浸透抽出した後、抽出液をイオンクロマトグラフィーで分析し、検量線を作成した（図 5 (B)）。

C.2.3. 主流煙中のアンモニア濃度

主流煙から検出されたアンモニアの多くは CFP から検出されたもので、カートリッジからの検出量は、全体の 10% 未満程度であった。そのため、主流煙中では、殆どのアンモニアが粒子状で存在しているものと考察された。紙巻たばこも含めたたばこ製品の主流煙中の濃度は 3.3–37 µg/stick であり（表 2），銘柄の違いや加熱・燃焼温度との関連性は見られなかった（図 6）。

また、加熱式たばこ及び紙巻たばこから発生する主流煙中の粒子状成分について、ポータブルパーティクルカウンターで粒度分布を調べた結果を図 7 に示す。加熱式たばこ（IQOS ILUMA）（HTP）の場合、表 1 の喫煙条件に従い 1 puff ずつ粒度分布を測定し、12 puff までの平均値を算出した。また、紙巻たばこも同様に、表 1 の喫煙条件に従い 1 puff ずつ粒度分布を測定し、8 puff までの平均値を算出した。その結果、加熱式たばこの場合、76–100 nm の粒子径の割合が最も高く、紙巻たばこの場合は 178–237 nm の粒子径の割合が高くなる傾向が見られた。これらの結果から、加熱式たばこ及び紙巻たばこから発生する粒子状成分の多くは、ナノ粒子に

該当するものであり、喫煙により肺胞まで取り込まれ曝露を受けることから、健康影響を引き起こす可能性が示唆された。

D. 結論

本研究結果より、加熱式たばこから発生するイソシアネートは、加熱・燃焼温度により発生量と組成が変動する他、加熱方法の違いもイソシアネートの発生に影響することが確認された。一方、アンモニアは、主流煙中の粒子から検出される割合が高く、加熱・燃焼温度や銘柄の違いとの関連は見られず、製品中で添加物として使用されているものが影響していると考えられた。

加熱式たばこには、従来の紙巻たばこと同程度の有害成分を発生するものもあり、含窒素化合物であるイソシアネートとアンモニアは、こうした成分の一つとして、喫煙者の健康影響や受動喫煙へも関与している可能性が考えられた。

E. 参考文献

1. Leanderson, P. Indoor air 2019, 29. 291-298
2. Health Canada, Official method T-115, 1999.
3. Bekki K. et al., Anal. Bioanal. Chemistry 412, 2020.

F. 研究発表

（学会発表）

1. 戸次加奈江, 内山茂久, 開原典子, 稲葉洋平, 牛山明. パッシブサンプラーによる空気中イソシアネートの長期モニタリング. 2024 年室内環境学会学術大会; 2024. 11. 29-12. 1; 札幌. 同講演集 P119-120.
2. 戸次加奈江. 大気中の微量汚染物質の新たな

モニタリング手法の研究. 第 47 回日本分子生物
学会年会 フォーラム ; 2024. 11. 26-29 ; 福岡.
同講演集 P1672

3. 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 牛山明.
含窒素有機化合物の曝露評価に向けた新規モニ
タリング手法の開発. 第 95 回日本衛生学会学術
総会 ; 2024. 3. 19-21 ; 埼玉. 同講演集 P S26

表 2. 主流煙中のイソシアネート及びアンモニア濃度

Compounds	glo Hyper+			ploom X			IQOS3 duo			ILUMA			NOS			HITASTE			3R4F
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	I	M	N	J	K	L	
Isocyanate, ng/stick																			
ICA	370±94	350±95	280±93	290±89	190±83	260±87	340±74	920±87	360±66	260±58	250±50	140±52	680±47	1100±48	1300±51	350±20	230±13	250±20	180±4.5
MIC	4.9±1.2	3.5±0.95	14±4.65	30±9.26	35±15	34±11	85±18	91±8.6	110±20	130±29	200±40	98±36	520±36	670±29	690±27	860±50	1000±60	700±57	1400±35
EIC	10±2.5	7.9±2.1	3.4±1.1	3.0±0.92	3.2±1.3	3.0±1.0	24±5.2	30±2.8	63±11	54±12	43±8.6	20±7.4	190±13	420±18	470±18	380±22	300±18	190±15	1500±37
PIC	4.8±1.2	3.2±0.87	2.8±0.93	0.62±0.19	0.67±0.29	0.6±0.2	9.7±2.1	11±1.0	4.8±0.89	3.8±0.84	2.5±0.5	7.0±2.6	24±1.6	66±2.9	83±3.2	100±5.9	110±6.6	79±6.4	880±22
Ammonia, µg/stick	19±0.79	8.4±1.2	11±0.92	12±0.3	15±0.77	15±1.1	11±0.69	11±0.68	12±0.61	13±0.058	11±0.7	12±0.22	20±0.84	19±0.69	23±0.15	18±0.82	15±2.1	37±21	3.3±0.43
Temperature, °C	242±7.1			202±1.3			297±15			289±8.0			309±33			271±23			627±55

(たばこ専用ステック銘柄 A: true menthol, B: true berry boost, C: brilliant berry, D: menthol purple, E: menthol yellow, F: menthol green, G: regular, H: menthol, I: purple menthol, J: regular (TEREA), K: menthol (TEREA), L: tropical (TEREA), M: yellow menthol, N: tropical menthol, 3R4F: 標準たばこ (紙巻たばこ))