

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：82602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09182

研究課題名(和文) 非燃焼・加熱式たばこの健康影響評価法開発のための基盤研究

研究課題名(英文) Fundamental study on development of health impact assessment method by exposure of heat-not burn tobacco

研究代表者

稲葉 洋平 (Inaba, Yohei)

国立保健医療科学院・その他部局等・主任研究官

研究者番号：80446583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：「加熱式たばこ」は、加熱温度で有害化学物質の発生を抑制した新型たばこである。本研究は、加熱式たばこ製品の主流煙分析法の開発と実態調査を行い、さらに喫煙者のバイオマーカーとしてたばこ煙のガス成分の曝露マーカー分析法も確立を目的とした。加熱式たばこ主流煙のフェノール類、多環芳香族炭化水素、芳香族アミン類の分析を行った。その結果、加熱式たばこにおいても発がん性物質のベンゾ[a]ピレン、o-トルイジンなどが確認された。次に加熱式たばこ喫煙者のバイオマーカーを分析したところ、ニコチン代謝物の量は、紙巻たばこと同程度検出された。一方で、たばこ特異的ニトロソアミン量は低減されているものの曝露は確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加熱式たばこの主流エアロゾルの捕集・分析法の確立は、加熱式たばこの有害性を評価する上で必要な課題である。この分析法が、毎年新しく市場に投入される新しい加熱式たばこにも適用可能であれば各製品の比較検討が可能となる。さらに加熱式たばこ喫煙者のバイオマーカー分析法は、紙巻たばこ喫煙者の分析値より低くなることが予測され、この問題を解決できる方向性が見出せた。

研究成果の概要(英文)："heated tobacco products (HTPs)" is a new type of tobacco product that suppresses the generation of harmful chemical compounds at heating temperature. The purpose of this study was to develop a mainstream smoke analysis method for HTPs, to investigate the actual situation in Japanese markets, and to establish an exposure marker analysis method for HTPs gas components as a biomarker for smokers. Phenols, polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines in HTPs aerosol were analyzed. As a result, carcinogens such as benzo [a] pyrene and o-toluidine were found in HTPs. We then analyzed biomarkers in people who smoked HTPs, and found that nicotine metabolites were found in the same amount as in cigarettes. On the other hand, exposure was confirmed, although levels of tobacco-specific nitrosamines were reduced.

研究分野：衛生学・分析化学

キーワード：加熱式たばこ 有害化学物質 バイオマーカー 多環芳香族炭化水素 フェノール類 芳香族アミン
ニコチン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2005年に我が国が批准した「たばこの規制に関する世界保健機関枠組条約(WHO FCTC)」は、締約国にたばこ製品規制、受動喫煙防止対策、たばこの増税などを求めている。我が国の受動喫煙対策は、2020年の東京オリンピックに向けて強化推進する必要がある。そのような状況で、新型たばこ製品(加熱式たばこ)が販売開始された。現在、FCTC 締約国会議においてもこのたばこ製品の早急な研究が求められている。

(1) 新型たばこ(非燃焼・加熱式たばこ)の有害性は低い?

非燃焼・加熱式たばこは、加工されたたばこ葉を携帯型の加熱装置によって200-300℃で加熱し、発生するエアロゾル成分を吸引する新型のたばこ製品である。このたばこは、販売から2年であり、日本、イタリアなど限られた国で販売されているため学術的な情報はほとんどない。さらに、「紙巻たばこより有害化学物質が95%低い」、「受動喫煙の影響が低い」、「使用者のバイオマーカー量から健康影響は低い」といった情報が広まっているが、この研究成果は新型たばこの販売会社からのデータであるため、第三者機関での研究評価が必要である。

(2) 非燃焼・加熱式たばこ喫煙者のバイオマーカー分析

先行研究(たばこ会社)の非燃焼・加熱式たばこを使用する喫煙者のバイオマーカー分析の調査項目として、曝露マーカー; たばこ煙に含まれる成分の代謝物(ニコチン代謝物、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(NNAL)、揮発性有機化合物の尿中代謝物)を紙巻たばこ喫煙者と比較し、曝露量が低下したと報告している。しかし、非喫煙者との比較は実施されていない。

2. 研究の目的

我々の研究グループは、たばこ製品の有害化学物質の分析法開発し、標準作業手順書(SOP)の公開を「WHO たばこ研究室ネットワーク」に参加し行ってきた。さらに、開発した分析法を国産たばこ銘柄に適用し報告してきた。我々が開発した固体捕集を利用するたばこ主流煙中の揮発性有機化合物(VOCs)の分析法や主流煙のニコチン、TSNAs、一酸化炭素分析法は、非燃焼・加熱式たばこにも適用できると考えた。次に、喫煙者の曝露マーカー(ニコチン代謝物(コチニン、3-ヒドロキシコチニン)、たばこ特異的ニトロソアミン代謝物(NNAL)、揮発性有機化合物(VOC)の尿中代謝物3成分(3-HPMA、DHBMA、CYMA))と影響マーカーの酸化ストレスマーカー(8-OHdG、8-isoprostane)の開発を行ってきた。実際に国産たばこ銘柄を使用する喫煙者の曝露マーカー分析・解析をしたところ低ニコチンたばこ喫煙者と高ニコチンたばこ喫煙者の有害化学物質曝露量に有意差はなかった。また影響マーカーも有意差はなかった。これまでに開発したバイオマーカー分析法は、高感度かすれば非燃焼・加熱式たばこにも適用できると考えた。そこで本研究は、これまで開発を進めてきたたばこ主流煙分析法とバイオマーカー分析法の高感度化を行い、加熱式たばこ喫煙者に適用する分析法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

我々がこれまでに開発したたばこ主流煙の有害化学物質分析法とバイオマーカー分析法を応用し、非燃焼・加熱式たばこの健康影響評価手法の開発をする。そのために1.非燃焼・加熱式たばこ分析法の開発; 主流煙の有害化学物質の捕集・分析法を開発する。2.バイオマーカー分析法の確立; 喫煙者の尿及び呼気濃縮液中の曝露マーカー(NNAL、VOCs代謝物)の分析法を確立する。3.非燃焼・加熱式たばこの分析; 1で開発した手法をもとにIQOSの実態調査を行う。4.喫煙者・非喫煙者のバイオマーカー分析; 開発した分析法をもとに実態調査を行う。

4. 研究成果

加熱式たばこIQOSは、ロール状に加工されたたばこ葉を携帯型の装置によって350℃で加熱し、ニコチンなどの化学物質を吸煙する製品である。初年度は、加熱式たばこIQOSのニコチン、たばこ特異的ニトロソアミン(TSNA)、多環芳香族炭化水素(PAH)の分析法の確立を行った。特に、主流煙の発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンをはじめとするPAHsの23成分分析では、ガス成分をインピンジャー、粒子成分をガラス繊維フィルターで捕集することで、2環のナフタレンから6環のベンゾ[ghi]ペリレンまで検出・定量が可能となった。このようにIQOSは紙巻たばこの燃焼温度(500-900℃)より低い温度でたばこ葉を加熱するため、たばこ煙の捕集、前処理法の開発が必要であった。その結果、主流エアロゾルのニコチン量は紙巻たばこと同等であった。たばこ主流エアロゾルの捕集には、ISO法とヒトの喫煙行動に近いHCI法の2種類を採用し、捕集した。今回のニコチン量の結果は、HCI法では1mgを超えていた。次に、たばこ葉由来の発がん性物質のTSNAは紙巻たばこより低減されていた。燃焼で発生するPAHも加熱温度が300℃付近では発生量が紙巻たばこより低い結果となった。一方でPAHsの成分数は、紙巻たばこと変わらない結果となった。

次に、加熱式たばこ主流煙のフェノール類と芳香族アミン類の分析法の開発を行った。フェノール類は、Hydroquinone、Resorcinol、Catechol、Phenol、*p*-Cresol、*m*-Cresol、*o*-Cresolに3成分を追加して分析法を確立した。本方法は、C18と数種類のPFPカラムを検討し、もっとも良い分離を与えたカラムを採用した。たばこ煙中フェノール類は燃焼によって発生する成分が多いため、紙巻たばこと比較すると加熱式たばこの含有量は低減していた。さらに、複数銘柄について分析

したところグアイアコールが検出される銘柄が存在した。次に、芳香族アミン類は、発がん性物質である *o*-トルイジン、2-ナフチルアミン、4-アミノピフェニルをはじめとする 21 成分を対象として分析法の開発を行った。本方法は、1 環と 2 環の芳香族アミンを別々に前処理することによって、高感度分析が可能となった。今年度は標準たばこで先行研究との比較を行い、同等の分析値である事を確認した。最終年度は IQOS の加熱式たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法の分析を行った。IQOS の芳香族アミンに関しては、*o*-トルイジン、4-アミノピフェニルが定量された。加熱式たばこのフェノール類、芳香族アミン類は燃焼に由来して発生する成分も多いため、300 付近で喫煙する加熱式たばこでは、発生量が少なかった。一方で、複数成分が含まれているのも事実であることを考えると、長期的な加熱式たばこの使用による健康影響を懸念している。次に、IQOS の互換機が市場に投入されており、その中には加熱温度が IQOS よりも高く設定されている加熱装置も報告されている。この製品について IQOS 主流煙を分析したところ、ある互換機では一酸化炭素量が 20 mg/stick、ベンゾ[*a*]ピレン量が 4.3 ng/stick と紙巻たばこに近い濃度となった。以上の結果から、IQOS 互換機は製品によっては高濃度に有害化学物質を発生する製品も存在することが確認された。

IQOS 喫煙者と紙巻たばこ喫煙者の尿中代謝物の分析を行ったところ、ニコチン代謝物(コチニン、3-ヒドロキシコチニン)の分析値は、大きな差が認められなかった。これは、主流煙の分析値と同じ傾向であった。発がん性物質であるたばこ特異的ニトロソアミンの代謝物量(NNAL)に関しては、紙巻たばこ喫煙者が IQOS 喫煙者よりも高い傾向であった。しかし、IQOS 喫煙者の NNAL も定量下限値まで低下はしていなかった。次に揮発性有機化合物の代謝物(3 成分)濃度では、紙巻たばこ喫煙者と加熱式たばこ喫煙者との間に差が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Spectrophotometric determination of ammonia levels in tobacco fillers of and sidestream smoke from different cigarette brands in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-018-0704-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 稲葉洋平	4. 巻 49
2. 論文標題 たばこの煙の健康影響と受動喫煙防止のエビデンス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 公衆衛生情報	6. 最初と最後の頁 8-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 稲葉洋平	4. 巻 165
2. 論文標題 加熱式たばこの調査研究からわかってきた課題	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ビルと環境	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 稲葉洋平, 有村悠子, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 たばこ主流煙の芳香族アミン類の分析法の確立と国産たばこ銘柄への適用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 樺田尚樹.
2. 発表標題 加熱式たばこ主流煙に含まれるニコチンとたばこ特異的ニトロソアミンの分析
3. 学会等名 平成30年室内環境学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 杉田和俊, 樺田尚樹.
2. 発表標題 加熱式たばこ主流煙のカテコール、ヒドロキノン、クレゾールの分析.
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 戸次加奈江, 樺田尚樹.
2. 発表標題 加熱式たばこ3製品と紙巻たばこから発生する有害化学物質の比較.
3. 学会等名 第55回全国衛生化学技術協議会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲葉洋平, 杉田和俊, 戸次加奈江, 内山茂久, 樺田尚樹
2. 発表標題 加熱式たばこことその互換機によって発生する主流煙フェノール類の比較
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 国内販売される加熱式たばこ3製品の主流煙中たばこ特異的ニトロソアミン量の比較
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有村悠子, 稲葉洋平, 内山茂久, 太田敏博, 櫻田尚樹
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹.
2. 発表標題 加熱式タバコから発生する有害化学物質と紙巻きタバコの比較
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 加熱式たばこ3製品から発生する多環芳香族炭化水素類の比較
3. 学会等名 第27回日本禁煙推進医師歯科医師連盟学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野正寛, 稲葉洋平, 杉田和俊, 内山茂久, 高木敬彦, 櫻田尚樹
2. 発表標題 国産たばこ11銘柄の主流煙に含まれるフェノール類7成分の分析
3. 学会等名 フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲葉洋平
2. 発表標題 新型タバコの成分分析
3. 学会等名 第26回日本行動医学会学術総会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 牛山明
2. 発表標題 加熱式たばこ及び紙巻たばこの主流煙に含まれる芳香族アミン類の分析
3. 学会等名 日本分析化学会第68年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 稲葉洋平, 内山茂久, 櫻田尚樹, 牛山明
2. 発表標題 加熱式たばこIQOS互換機の主流煙に含まれる多環芳香族炭化水素の分析
3. 学会等名 第28回環境化学討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	内山 茂久 (Uchiyama Shigehisa) (40524236)	国立保健医療科学院・生活環境研究部・客員研究員 (82602)	