



Title	非燃烧吸引型たばこの生体リスクに関する研究
Author(s)	三浦, 直樹
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/73509
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (三 浦 直 樹)

論文題名 非燃焼吸引型たばこの生体リスクに関する研究

論文内容の要旨

たばこは、味や香りを愉しみつつ、時に、ストレス発散や会話・交渉をスムーズに運ばせる嗜好品として、様々な形態で、人の生活や文化・風俗として古くから社会に受容されてきた。一方で、近年の科学の進展に伴って、紙巻たばこの煙中にはNicotineをはじめ、数千種以上の化学成分が存在し、健康への影響が懸念される物質（HPHCs）が複数含まれていることが報告されており、現在では、喫煙による健康問題が広く社会に認知されている。

このような背景から、たばこが引き続き、嗜好品・文化としての価値や役割を果たし、社会と共生していくためには、喫煙による健康問題を解決することが喫緊の課題である。本課題に対して、申請者は、引き続き社会と共生しうべき理想のたばことして、「①HPHCsを発生せず、生体への悪影響が無いうえで、②使用者に嗜好品として受容されるたばこ」と考えている。すなわち、HPHCsさえ発生しなければ、使用者自身の健康リスクに関する懸念は解決することが可能である。したがって、①の「HPHCsを発生せず、生体への悪影響が無い」ことを達成するにあたって、紙巻たばこの喫煙による健康リスクの主要因が、たばこ葉を燃焼させることで発生するHPHCsであると考えられることを踏まえると、「燃焼を伴わないこと」が重要と考えた。また、②の「使用者に嗜好品として受容されるたばこ」であるためには、紙巻たばこの喫煙者がたばこに求める価値や満足に応えることが重要であり、生活の中での嗜好品として、「紙巻たばこの喫煙所作や味香りを再現すること」が合理的である。

そこで申請者らは、上記の考えをもとに、非燃焼吸引型たばこ（NCIT）を開発した。NCITは、粉碎されたたばこ葉を充填したカートリッジを吸い口付ホルダーへセットし、火をつけないまま吸引することで、たばこの味・香りを愉しむ形態の製品である。したがって、本製品は、たばこ葉の燃焼を伴わないため、HPHCsへの曝露の低減が期待できるとともに、「吸う」という紙巻たばこに近い所作であることから、嗜好品としての受容が期待される。しかしながら、NCITは、このような効果は推察されるものの、新しい形態のたばこ製品であり、製品の使用に伴う生体への影響に関する知見が乏しく、NCITを社会と共生しうべき理想のたばこに向け開発していくためには、実際にNCITを使用した際のHPHCsへの曝露状況や、生体影響を裏付ける科学的データの収集が必要不可欠である。

そこで本研究では、新しい形態のたばこ製品 NCITをヒトが使用した場合のたばこ成分の曝露実態と生体リスクについて、臨床試験で明らかにすることを目的とし、たばこの主要成分であるNicotineの体内動態を解析するとともに、その他のHPHCsへの曝露量を評価した。最終的に、その生体リスクを評価すべく、喫煙との関連が報告されている動脈硬化関連マーカーを指標に評価した。

まず、たばこに特徴的な物質であるNicotine について、NCIT使用による摂取に伴う依存性および急性毒性への影響を評価するため、NCITを使用した際のNicotineの血中動態を解析した。その結果、Nicotineの吸収速度と最高血中濃度（ t_{max} 、 C_{max} ）および吸収量（AUC）は、紙巻たばこ（CC1）喫煙時を上回らないことが示され、今後、さらに多角的な検証が必要なものの、血中動態の観点からは、NCIT使用時のNicotineの摂取に伴う依存性や急性毒性に関する身体影響は、CC1喫煙時を上回らないことが示唆された。つぎに、NCITを使用した際のHPHCsの曝露実態について評価するために、HPHCsに対応する、血中および尿中曝露マーカー20種を対象とし、入院環境下において、紙巻たばこ喫煙者がNCITへ切替えた際の曝露マーカーの変動を29日間追跡し、CC1喫煙者群と非喫煙者（NS）群とを比較解析した。その結果、NCITの使用への切替えにより、HPHCsの曝露量はCC1喫煙者群と比較して低減し、調査日28日目において、多くの曝露マーカー値がNS群と同程度になることを示した。さらに、喫煙によるHPHCsへの曝露と、生体影響を橋渡しする評価法の構築を目指し、紙巻たばこ喫煙者がNCITへ切替えた際の動脈硬化関連バイオマーカーの変動をパイロット的に調査した。動脈硬化発症メカニズムとの関連、喫煙特異性、短期変動性あるいは可逆性が報告されたものを中心に、バイオマーカー15種を対象とし、紙巻たばこ喫煙者がNCITへ切替えた際のバイオマーカーの変動を29日間追跡し変動解析を実施した。その結果、測定した15種のうち3種の生体指標（8-iso-prostaglandin F2 α 、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine、malondialdehyde）について、NCIT群のマーカー値は、調査

日28日目において、CC1喫煙者群と比べ、有意な差をもってマーカー値の低下を示した。このことから、紙巻たばこ喫煙者がNCITへ切替えることにより、動脈硬化に関連する生体指標値を改善する可能性が示された。

以上のように、非燃焼吸引型たばこNCITの使用は、NicotineとHPHCsへの曝露を低減させ、動脈硬化に関連する生体指標値を改善する可能性が明らかとなった。今後、これらの知見がもとになって、1) NCITが使用者に与える健康リスクについての評価法の最適化や、2) 嗜好品として受容されるたばこの確立に向けた研究の進展が期待される。また本研究成果は、科学技術を活用することで、たばこが抱える諸問題を解決できる可能性を提示するものであり、これらの取り組みを推進することで、たばこが、文化や社会と共生できることを祈念している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (三浦直樹)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 堤 康央
	副 査	教授 高木 達也
	副 査	教授 平田 收正
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本博士論文は、喫煙者自身のみならず、受動喫煙者への健康確保と、古来からの文化としての喫煙の両面を叶えるため、社会と共生できる「未来型のたばこ」を考究し、その概念を先駆けて具現化すると共に、サイエンスに立脚しつつ、その安全性を臨床にて検証し、以下の有用な知見を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 非燃焼吸引型たばこ製品：NCITを使用した際のニコチンの血中動態を解析し、ニコチンの血中への吸収速度と曝露量は、紙巻たばこ喫煙時を上回らないことが示され、依存性と急性毒性が紙巻たばこよりも低いことを認めた。 2. 非燃焼吸引型たばこ製品：NCITを使用した際の健康影響懸念物質（HPHCs）の曝露実態について、通常の紙巻きタバコ：CC1群と非喫煙：NS群と比較解析した結果、NCITを使用することによって、HPHCsの曝露量はCC1の喫煙と比較して低減し、調査日28日目において、多くの曝露マーカー値がNS群と同程度になることが判明した。これは、主流煙、副流煙への懸念を大幅に低減するものと期待された。 3. 動脈硬化（喫煙のリスクファクター）に関連するマーカーの変動解析より、測定した15種のうち3種の生体指標について、非燃焼吸引型たばこ製品：NCIT群のマーカー値は、調査日28日目において、紙巻たばこ喫煙者群と比べ有意な差をもってマーカー値の低下を示し、紙巻たばこ喫煙者が非燃焼吸引型たばこ製品：NCITへ切替えることにより、動脈硬化に関連する生体指標値を改善する可能性が示された。 <p>非燃焼吸引型たばこ製品：NCITは、申請者がその初期から構想、開発研究、臨床研究に携わっており、本研究を通じて、①喫煙リスク評価法の開発とその評価、②文化としての喫煙の未来像の構想などにも貢献するなど、グローバルな視点で安全性確保研究を推進している。今後、主流煙・副流煙、受動喫煙等への詳細な検討が必要となるものの、以上は、今後の健康環境の確保、公衆衛生の向上に貢献し得るものと期待され、博士（薬学）の学位論文に値すると認めるものである。</p>		