

論文審査の結果の要旨

加熱式たばこ製品の特徴に基づくばく露装置の新規開発と
ハザード同定を目的とする *in vivo* 研究への応用

Development of a New Exposure Apparatus Based on Characteristics of
Heated Tobacco Products and Its Application to *in vivo* Studies for
Hazard Identification

論文申請者 澤 麻理恵 (Sawa, Marie)

喫煙による健康への影響が明らかな燃烧式たばこに代わり、国内では、新型たばこ製品「加熱式たばこ」が普及しつつある。エアロゾルに含まれる一部の化学物質量が少ないため、加熱式たばこはより安全であると謳われているが、一方では、燃烧式たばこと同程度の生体作用を及ぼすという報告もあり、必ずしも加熱式たばこの健康影響が、燃烧式たばこより小さいと証明されているわけではない。また、受動喫煙を防止する観点からは、たばこについて禁煙規制が急がれており、これに関わる健康影響評価（リスク評価）が求められている。

このような背景の中、加熱式たばこについての研究報告はまだ少なく、十分な健康影響・生体影響を行うにあたっては、より多くの正確なデータを蓄積することが求められている。加熱式たばこ喫煙による健康ハザード研究において、データの科学的妥当性を担保するためには、加熱式たばこ用の精度

の高いばく露装置が必要と考えられていた。すなわち、加熱式たばこエアロゾルには大量の水蒸気が含有されることから、既存のばく露装置では、エアロゾルの結露に伴ってニコチン等が吸着してしまい、十分量の経気道ばく露ができないという問題があった。

そこでまず、申請者は、加熱式たばこエアロゾル用のばく露装置の開発に取り組んだ。エアロゾルの発生からばく露動物までの流路を可能な限り短くするなどの改良を重ね、加熱式たばこエアロゾルの特性に基づく高精度のばく露系を構築した。本装置を用いた血漿・尿中のニコチンとその代謝物の分析・解析結果により、装置性能が妥当であることを示した。これにより、加熱式たばこの生体影響評価に必要な実験動物へのより正確なエアロゾルばく露を可能となった。

次に申請者は、本装置を用いて肺組織を対象に検討し、特に加熱式たばこのばく露による肺胞マクロファージの酸化ストレスの増大や泡沫化現象を捉えた。これにより、加熱式たばこが細胞レベルないしは組織レベルで生体影響を与えることを示した。

さらに申請者は、加熱式たばこエアロゾルが肺胞レベルまで到達し、肺胞上皮細胞、基底膜、血管内皮細胞を通じてエアロゾル成分やガス成分が体内に取り込まれる様子をリアルタイムで観察するために、生体の高次機能の一つである循環器系への影響を観察した。すなわち、物質交換の場である肺胞単位を対象にした微小循環動態イメージング手法により、加熱式たばこエアロゾルをばく露後、直ちに肺胞血管が拡張するという喫煙に伴う即時的影響を観測することに成功した。本手法は、さらに血流速度や白血球・マクロファージ動態への影響に応用できるものである。

以上のように、本研究の成果は、加熱式たばこエアロゾルを化学成分の損失なく動物にばく露する系を構築し、生体分子・細胞レベルでの応答に基づ

く生体影響評価や高次の生命機能レベルでの生体影響評価へ結びつけた。その結果、加熱式たばこエアロゾルと生体との接点である肺組織に着目して、短期間のばく露においても生体に影響を与えることを明らかにした。本研究で確立したばく露系は、健康影響評価実験系における基盤的な技術であり、今後の *in vivo* 系生体影響評価における様々な場面で活用できるものと期待される。

以上より、本研究は博士（薬学）の学位に十分値するものと判断する。

令和4年3月2日

主査 明治薬科大学 教授

高野伊知郎 印

副査 明治薬科大学 教授

楡山 暁史 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴木 陽介 印