

学位記授与番号	博 甲 第 8 号
学位の種類	博 士 (医療薬学)
氏 名	石崎 厚
学位授与の要件	学位規則 (昭和二十八年四月一日文部省令第九号) 第四条第一項該当者
学位授与に至る経過	学位論文受理年月日 令和 元年 12 月 10 日
	学位論文審査終了年月日 令和 2 年 2 月 20 日
	研究科委員会議決日 令和 2 年 3 月 2 日
授与年月日	令和 2 年 3 月 20 日
学位論文の題名	タバコ煙由来有害化学物質の高感度分析法の開発と生体曝露評価に関する研究 —インチューブ固相マイクロ抽出法を用いるオンライン自動分析システムの構築—
論文審査委員	教授 片岡洋行 (主査) 教授 鈴木利典 (副査) 教授 増田和文 (副査)

学位論文内容の要旨

近年、喫煙者だけでなく非喫煙者の受動喫煙による健康被害も社会問題となっており、タバコ煙に含まれる多環芳香族炭化水素類 (PAHs) やタバコ特異的ニトロソアミン類 (TSNAs) は、発がん性や様々な毒性を有することが報告されている。これらのヒトに対する安全性やリスク評価を行うためには、生体内への曝露の実態を明らかにすることが必要不可欠である。本研究では、効率的な試料前処理法として GC 用キャピラリーカラムを抽出媒体としたインチューブ固相マイクロ抽出 (SPME) 法と HPLC を連結させたオンライン自動分析システムを開発し、タバコ及び毛髪試料中の PAHs 及び TSNAs の含量を測定し、生活習慣のアンケート調査の結果と合わせて、曝露レベルと能動喫煙や受動喫煙との関連性を解析した。

17 種類の PAHs 及び 5 種類の TSNAs を分析対象とした。タバコ葉試料は、超音波抽出を行い、タバコ煙試料はプラスチック製の喫煙装置を使用して、主流煙及び副流煙をそれぞれ電動ポンプにより溶媒中に捕集した。その後、調製した試料溶液を PAHs については、インチューブ SPME/HPLC-FLD、TSNAs はインチューブ SPME/LC-MS/MS に供した。また、毛髪試料は、洗浄して乾燥させて細断した後に PAHs 用の試料は水酸化ナトリウム/メタノール溶液、TSNAs 用の試料は蒸留水により抽出を行って試料溶液を調製し、それぞれ定量を行った。

PAHs は、タバコ葉試料で 1 本あたり 40.8~1362.4 ng、煙試料で 11.0~498.9 ng が検出され、各種タバコの加熱温度が高いものほど PAHs 含量が高いことがわかった。毛髪試料からは非喫煙者よりも喫煙者で含量が多く、3 種類の PAHs について有意な差が認められた。一方、TSNAs は、タバコ葉試料で 1 本あたり 133.9~1529.0 ng、煙試料で 0.176~16.4 ng が検出され、有害物質が少ないとされる加熱式タバコからも、紙巻きタバコと一部同程度の TSNAs が検出された。また、毛髪試料からは非喫煙者よりも喫煙者で含量が多く、アンケートの結果も併せて TSNAs が受動喫煙のバイオマーカーとして有用であることがわかった。

本研究で開発したインチューブ SPME/HPLC-FLD 法及びインチューブ SPME/LC-MS/MS 法は、簡便かつ迅速に PAHs 及び TSNAs を高感度分析できる。本研究で開発した手法が、今後 PAHs 及び TSNAs の安全性やリスク評価、受動喫煙による健康被害を防止する上で、大きく寄与できると期待される。

学位審査結果の要旨

本研究は、インチューブ固相マイクロ抽出法を用いるタバコ煙由来の有害化学物質（多環芳香族炭化水素類 PAHs 及びタバコ特異的ニトロソアミン類 TSNAs）の新規オンライン自動分析システムを開発し、タバコ葉及び煙試料、毛髪試料の分析から、特に受動喫煙と生体曝露との関連性を明らかにしたものである。いずれの分析法も、従来法よりも感度、特異性、簡便性に優れ、サンプリングから試料中の目的成分の抽出、濃縮、クロマトグラフィーへの導入、分離、検出、データ解析までをオンラインで自動化できるため、分析作業の効率化、省力化や分析コストの削減などが可能である。分析対象ごとに適切な分析方法を使い分け、必要な分析条件を最適化して、バリデーションを確立しており、微量の試料にも適用できる実用的な方法である。PAHs に関しては受動喫煙との関連性を判断することはできなかったが、PAHs 曝露を評価する手法としては有用であり、TSNAs に関しては受動喫煙の影響を的確に判断・評価するための有用なバイオマーカーであると結論付けている。本研究で開発した手法は、今後 PAHs 及び TSNAs の安全性やリスク評価、受動喫煙による健康被害を防止する上で、大きく寄与できることが期待される。さらに医療・健康科学分野など、他の関連研究領域の発展にも波及効果をもたらし、国民の健康や疾病予防に貢献するなど、今後の発展が大いに期待される研究内容として高く評価できる。

上記の論文審査概要を含め、主査および副査で審議した結果は、以下の通りである。

1. 研究の背景や目的の理解：研究の背景を十分把握し、明確に述べられていた。
2. 研究課題に関する知識：関連する先行研究について、概要を項目ごとにまとめていた。
3. 研究の進め方や研究方法に関する吟味：分析対象ごとに適切な分析方法を使い分け、必要な分析条件を最適化して、バリデーションを確立していた。
4. 実験データ、理論計算、調査などの結果についての解析：緻密なデータ収集と解析が行われ、実験データは信頼性を保証するために統計処理されていた。
5. 得られた結果等に関する独自の考察：従来報告されている文献を引用して、独自の見解で比較考察されていた。一部不明瞭な点があったが、概ね十分な解説がなされていた。
6. 参考論文の適切な引用：最新の研究論文を含め、十分な文献引用がなされていた。
7. 論文及び口述発表の論理性：論文は、データ収集及び解析から結論まで論理の展開に一貫性があり、発表もわかりやすいスライドで理路整然と明確に説明できた。一部の質疑に対して必ずしも適格な回答ではない所があったが、概ね適切に対応していた。
8. 研究成果の社会貢献度：受動喫煙による健康被害対策など、社会的貢献が期待できる。
9. 医療の諸問題への応用：生体曝露量から喫煙に基づく各種疾患の発症の予測や予防など、医療・健康科学分野の諸問題の解決に寄与できる。
10. 将来への発展性：喫煙及び受動喫煙のリスク評価法として、今後の発展が期待される。

以上より、本論文は博士（医療薬学）の学位論文として適合するものと評価される。

審査結果： 合格