

ビタミンCの摂取が一過性の加熱式タバコ喫煙後の動脈機能および  
酸化ストレスマーカーに及ぼす影響

東 亜弥子<sup>1,2</sup>, 三浦 哉<sup>3\*</sup>, 石川 みづき<sup>2</sup>, 田村 靖明<sup>2</sup>

**Effect of oral vitamin C ingestion on the vascular endothelial function  
and oxidative stress marker exposed to after transient  
heat-not-burn tobacco smoking**

Ayako Azuma<sup>1,2</sup>, Hajime Miura<sup>3\*</sup>, Mizuki Ishikawa<sup>2</sup> and Yasuaki Tamura<sup>2</sup>

<sup>1</sup>四国大学全学共通教育センター, 〒771-1192 徳島県徳島市応神町古川字戎子野123-1 (Center for Faculty-wide General Education, Shikoku University, 123-1 Ebisuno, Furukawa, Ojin-cho, Tokushima 771-1192, Japan)

<sup>2</sup>徳島大学大学院総合科学教育部, 〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町1-1 (Graduate School of Integrated Arts and Science, Tokushima University, 1-1 Minamijyosanjima, Tokushima 770-8502, Japan)

<sup>3</sup>徳島大学大学院社会産業理工学研究部, 〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町1-1 (Laboratory for Applied Physiology, Faculty of Integrated Arts and Science, Tokushima University, 1-1 Minamijyosanjima, Tokushima 770-8502, Japan)

Received: August 26, 2019 / Accepted: January 24, 2020

**Abstract** Heat-not-burn (HNB) tobacco smoking has spread throughout the market. While it is suggested that HNB tobacco smoking reduces the vascular endothelial function and is associated with a high risk of developing cardiovascular disease. The antioxidant of vitamin C may attenuate the unfavorable effects of HNB tobacco smoking. In the present study, we examined the effect of oral vitamin C ingestion on the flow-mediated dilation (FMD) at the brachial artery and oxidative stress markers in patients before and after transient HNB tobacco smoking. Twelve healthy adult males underwent high-resolution ultrasonography of the brachial artery and evaluations of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and the biological antioxidant potential (BAP) before and after a single session of HNB smoking. FMD was used to examine the endothelial function and the oxidative stress and antioxidant status were determined by using a FRES4 analyzer. In this randomized, crossover, controlled trial, measurements were performed on 2 different days 20 min after the oral administration of 1000 mg of ascorbic acid (VC trial) or a placebo (P trial). Although the FMD values decreased after a single HNB smoking session in both trials, the VC trial showed significantly higher values than the P trial at 60 and 120 min after smoking. Whereas the FMD values 120 min after smoking in the P trial were lower compared to the Pre values, there was no difference in the VC trial. These results suggested that the ingestion of vitamin C might suppress the decrease in the endothelial function caused by a single HNB smoking.

*Jpn J Phys Fitness Sports Med, 69(2): 229-235 (2020)*

**Keywords** : heat-not-burn tobacco, vascular endothelial function, oxidative stress markers

緒 言

喫煙は、動脈硬化の発症、維持、および進行に深く関与し、喫煙自体が心血管イベント発症の独立した危険因子である<sup>1,2)</sup>。わが国における習慣的に喫煙している成人の割合は、徐々に低下傾向を示し、ここ数年は定常状態となっている<sup>3)</sup>。さらに、受動喫煙防止対策を含めた種々のタバコ対策が実施されるようになりつつある中で、喫

煙者が喫煙を容認されない環境でニコチンを摂取するための代替品として、目立たずに使用することが可能である各種無煙タバコ、加熱式タバコ (Heat-Not-Burn Tobacco Devices : HNB)、あるいは電子タバコなどの関連製品が販売されている<sup>4)</sup>。わが国で販売されているHNB製品には「Ploom」、 「iQOS」、 「glo」などがある。これらは、タバコの葉を物理的・化学的に加工し、直接加熱、または加熱した霧状の液体・気体の混合物を通してることにより、タバコの葉から遊離させた成分を含むエアロゾルを発生させて吸引する装置である<sup>5)</sup>。HNB

\*Correspondence: hajime-m@tokushima-u.ac.jp

の市場シェアは、諸外国と比較して急速に拡大しており、タバコ製品に占めるHNBの割合は、2018年には20%を超えると推定されている<sup>6)</sup>。

HNBの主流煙中には、紙巻きタバコとほぼ同レベルのニコチン、揮発性化合物（アクロレイン、ホルムアルデヒド）、多環芳香族炭化水素、および揮発性化合物等の有害物質が含まれ<sup>7,8)</sup>、ラットを対象にHNBによるエアロゾルの吸引を行った研究では、紙巻きタバコと同程度の血管内皮機能の低下がみられたことが報告されている<sup>9)</sup>。紙巻きタバコ1本の喫煙で、血中ニコチン濃度は数分で最高値に達し<sup>10)</sup>、吸い込まれる煙によって、これらに含まれる酸化剤、活性化された好中球から放出されるフリーラジカルにより、酸化ストレスマーカーの上昇<sup>11,12)</sup>、血小板凝集能の亢進などが引き起こされる<sup>13,14)</sup>。HNBの喫煙においても、体内の酸化ストレス度、抗酸化力、および血管内皮機能に、紙巻きタバコと同様の影響を及ぼすことが考えられる。

一方、抗酸化物質の一つであるビタミンCは、活性酸素種（Reactive Oxygen Species：ROS）および活性窒素種（Reactive Nitrogen Species：RNS）を消去する強力なスカベンジャー（遊離基捕捉剤）として働き<sup>15)</sup>、ヒトを含めたその生合成ができない生物種において恒常性の維持を担い、食品添加物としても広く利用されている水溶性ビタミンである<sup>16)</sup>。これまで、受動喫煙前に1000 mgのビタミンCを摂取することで、受動喫煙後の血管内皮機能の低下を抑制することが報告されている<sup>17)</sup>。これらのことから、ビタミンCの摂取はHNB喫煙後の酸化ストレス亢進と抗酸化力および血管内皮機能の低下を抑制する可能性が推察されるが、その点については十分に検討されていない。

そこで本研究では、若年成人男性の喫煙者を対象に、抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が、一過性のHNBの喫煙後の酸化ストレス度、抗酸化力、および上腕の血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

## 方 法

**被験者** 被験者は、健康成人男性12名の喫煙者（21歳～30歳）であり、彼らの身体特性および喫煙指数（Brinkman Index:BI）=1日の喫煙本数×喫煙年数については、Table 1に示す通りである。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認を得たものであり（承認番号：第150号）、被験者には事前に文書および口頭にて研究の目的・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承認を得たのちに研究を開始した。

**条件およびプロトコール** すべての被験者は、プラセボ（P）条件およびビタミンC（VC）条件を、ランダムにクロスオーバー試験にて実施した。P条件は、プラセボとして乳糖（バブルスター（株）、神奈川）を、VC条件は、ビタミンC原末（小林薬品工業（株）、東京）を、それぞれにカプセルに入れて使用し、ミネラルウォーターにて経口摂取させた。すべての被験者には、実験実施の12時間前から、喫煙、飲酒、カフェイン摂取、および激しい運動を制限すると同時に、抗酸化物質の影響を除去する目的で、ビタミンCを含有する栄養機能食品、健康食品、医薬品を原則として摂取しないように指示した。ビタミンCは食品摂取が基本であるとされており、サプリメント類からの1000 mg/day以上の摂取は推奨されていないことから<sup>18-20)</sup>、本研究でのビタミンCの経口摂取量は、1000 mgとし、20分間の座位安静の開始直前に摂取することとした。

各被験者は、ビタミンCまたはプラセボを経口摂取し、20分間の座位安静後、同姿勢で1本の加熱式タバコの葉（ケント・ネオスティック・ブライト・タバコ）を、gloTM（British American Tobacco, 日本）を用いて喫煙した。また、被験者の喫煙量を統一するため、1本の喫煙につき15呼吸とし、3分以内に喫煙を終了した。P条

Table 1. Physical characteristics of subjects.

Variable	
Age (yrs)	22.8 ± 3.2
Height (cm)	172.5 ± 4.6
Weight (kg)	67.2 ± 9.2
Body mass index (kg · m <sup>-2</sup> )	22.6 ± 2.8
Number of smoking (piece · day <sup>-1</sup> )	13.3 ± 6.9
Smoking years (yrs)	4.2 ± 2.9
Brinkman index (a.u.)	55.1 ± 43.2

Values are mean ± SD.

件とVC条件の実験は、1週間以上の間隔を空けて、ほぼ同一時刻に実施した。

**測定項目および測定方法** 超音波画像診断装置（ユネクスEF18G, ユネクス株式会社, 名古屋）を用いて、収縮期血圧（Systolic Blood Pressure : SBP）、拡張期血圧（Diastolic Blood Pressure : DBP）、心拍数（Heart Rate : HR）、および上腕動脈の血流依存性血管拡張反応（Flow-Mediated Dilatation : FMD）を測定した。被験者は、仰臥位安静姿勢において、右腕を肩関節外転の角度を90度に設定し、肘関節を軽度屈曲位に保ち、肘置き台および手台に腕を固定し、右前腕に駆血用カフを、左上腕に血圧計測用カフを巻いた。両手首に心電クリップを装着し、HRを測定した。初めに、右上腕の動脈走行を触診にて確認した後、プローブを血管と平行になる位置に設定し、ベースラインの動脈径（Brachial Artery Baseline Diameter :  $Di_{base}$ ）を計測した。次いで、SBPおよびDBPを測定してSBP値の+50 mmHgの圧で5分間駆血した後、駆血解放後の上腕動脈径を連続的に計測し、その最大値（Brachial Artery Maximal Diameter :  $Di_{max}$ ）を得た。FMDは、以下の式を用いて算出した<sup>21)</sup>。

$$FMD(\%) = (Di_{max} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

**酸化ストレス度、抗酸化力** 血清から酸化ストレス度、抗酸化力を評価するために、指先部に穿刺器（セーフティプロプラス, ロシュDCジャパン株式会社, 日本）を用いて、200  $\mu$ L/回の血液を自己採血にて採取した後、血液を遠心分離し、血清状態で冷凍保存した。血清における酸化ストレス度（Diacron-Reactive Oxygen Metabolites : d-ROMs）および抗酸化力（Biological Antioxidant Potential : BAP）の評価には、妥当性および再現性が報告されているフリーラジカル解析装置（FRAS4, ウィスマー株式会社, 東京）<sup>22,23)</sup>を使用した。

d-ROMsは、任意の単位CARR.U（Carratelli Units）

で表され、1 CARR.Uは0.08 mg/dlの過酸化水素に相当するとされ<sup>22)</sup>、正常値は、250~300 CARR.Uである。また、BAPは血中の抗酸化物質の鉄イオン還元に伴う色の変化によって抗酸化力を評価するもので、2200  $\mu$ mol/l以上は抗酸化力が高いとみなされる<sup>23)</sup>。

FMD, d-ROMs, およびBAPの測定は、20分間の座位安静後（Pre）、HNB喫煙直後（Post 0）、60分後（Post 60）、および120分後（Post 120）に行った。なお、自己採血はそれぞれFMD検査の後に行った。これらすべての測定は、室温23~25℃に設定された体積59.2 m<sup>3</sup>の部屋で、同一検者のもとで実施した。

**統計処理** 本研究の結果は、すべて平均値および標準偏差で示した。HNB喫煙下における2条件の比較には、ビタミンC摂取の有無（P条件およびVC条件）と経時変化を主効果として、2要因の反復測定分散分析を行った。交互作用または主効果が認められた場合には、Bonferroni法を用いて多重比較検定を行った。なお、統計処理はIBM SPSS Statistics Ver.25.0を用いて行い、いずれの統計処理も有意水準5%をもって統計学的有意とした。

## 結果

HNB喫煙前後のSBP, DBP, HR,  $Di_{base}$ , および $Di_{max}$ の変化については、Table 2に示す通りである。SBP, DBPでは、有意な交互作用は認められなかったが、時間において有意な主効果は認められた（ $F_{(3, 33)}=10.77$ ,  $p<0.05$ ,  $F_{(3, 33)}=2.97$ ,  $p<0.05$ ）。HR,  $Di_{base}$ , および $Di_{max}$ の変化については、交互作用および有意な主効果が認められなかった。

各条件のPre, Post 0, Post 60, およびPost 120のFMDの変化についてはFig. 1に示す通りである。FMDはP条件で、 $8.8 \pm 0.8\%$ ,  $5.7 \pm 0.7\%$ ,  $6.9 \pm 0.6\%$ および $7.8 \pm 0.6\%$ 、VC条件で $8.8 \pm 0.9\%$ ,  $5.7 \pm 0.9\%$ ,  $7.8 \pm 1.0\%$ および $9.1 \pm 1.0\%$ であり、有意な交互作用が認められ

Table 2. Changes in cardiovascular variable before and after HNB tobacco smoking.

	P trial				VC trial			
	Pre	Post 0	Post 60	Post 120	Pre	Post 0	Post 60	Post 120
SBP (mmHg)	116 $\pm$ 5	123 $\pm$ 8*	117 $\pm$ 6	117 $\pm$ 6	117 $\pm$ 7	122 $\pm$ 6*	118 $\pm$ 8	117 $\pm$ 8
DBP (mmHg)	68 $\pm$ 6	72 $\pm$ 6*	70 $\pm$ 5	69 $\pm$ 9	67 $\pm$ 5	70 $\pm$ 4*	68 $\pm$ 7	68 $\pm$ 7
HR (b $\cdot$ min <sup>-1</sup> )	61 $\pm$ 8	62 $\pm$ 9	56 $\pm$ 7	55 $\pm$ 6	59 $\pm$ 9	60 $\pm$ 10	55 $\pm$ 6	55 $\pm$ 5
$Di_{base}$ (mm)	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.1
$Di_{max}$ (mm)	4.2 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1	4.2 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.1	4.2 $\pm$ 0.1

Values are mean  $\pm$  SD.

P trial, placebo ; VC trial, 1000mg of ascorbic acid

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; HR, heart rate ;  $Di_{base}$ , brachial artery baseline diameter

$Di_{max}$ , brachial artery maximal diameter

\*( $p < 0.05$ ) : vs. Pre value.

( $F_{(3,33)}=10.26, p<0.05, \text{Fig. 1}$ ), P条件と比較し, VC条件ではPost 60, およびPost 120において高値を示し, 条件間に有意な差が認められた ( $p<0.05$ ). また, Preと比較して両条件ともに, Post 0とPost 60において有意な低下が認められた ( $p<0.05$ ). しかし, Preに比べてPost 120のFMDは, P条件では低値であったが, VC条件では同等であった.

d-ROMsは, P条件で $282 \pm 41$  CARR.U,  $274 \pm 28$  CARR.U,  $275 \pm 29$  CARR.U, および $283 \pm 36$  CARR.U, VC条件で $280 \pm 22$  CARR.U,  $265 \pm 20$  CARR.U,  $274 \pm 29$  CARR.U, および $268 \pm 24$  CARR.Uであり, 交互作用および有意な主効果は認められなかった. BAPは, P条件で $1885 \pm 201$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $1913 \pm 193$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $1910 \pm 186$   $\mu\text{mol/l}$ , および $1906 \pm 165$   $\mu\text{mol/l}$ , VC条件で $1894 \pm 153$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $1903 \pm 186$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $2007 \pm 201$   $\mu\text{mol/l}$ , および $1974 \pm 142$   $\mu\text{mol/l}$ であり, 有意な交互作用が認められ ( $F_{(3,33)}=3.67, p<0.05, \text{Fig. 2}$ ), Post 60, Post 120において条件間に有意な差が認められた ( $p<0.05$ ).

### 考 察

本研究では, 健康成人男性の喫煙者を対象とし, 抗酸化剤であるビタミンCの経口摂取が, 一過性のHNB喫煙後の上腕FMD, d-ROMs, およびBAPに及ぼす影響について検討した. その結果, 1本のHNBの喫煙がd-ROMs, およびBAPに影響を与えることなく, FMDは喫煙前と比較して喫煙直後において有意な低下が認められた (Fig. 1).

本研究において, HNBの喫煙でも従来の紙巻きタバ

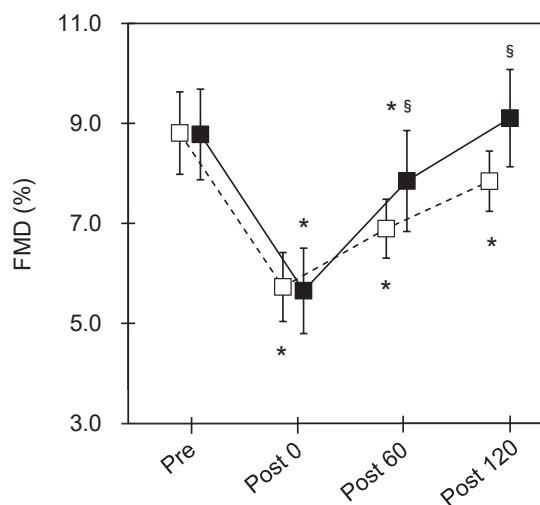


Fig. 1 Comparison of the change of flow-mediated dilatation (FMD) after transient heat-not-burn tobacco smoking between placebo trial (□) and vitamin C trial (■). Values are mean  $\pm$  SD.

\* ( $p < 0.05$ ): vs. Pre value.

§ ( $p < 0.05$ ): significantly different from placebo trial.

コによる急性および慢性的な能動・受動喫煙への曝露と同様に, FMDの有意な低下が認められた<sup>24-27</sup>. HNBの喫煙においても, 紙巻きタバコと同様に酸化ストレスが誘発されることで血管内皮機能に障害が生じ, 動脈機能の低下に繋がる可能性があるかと仮定し, d-ROMsを用いて検討を行った. 先行研究において, 喫煙者が10時間以上禁煙した場合においても, 1本の紙巻きタバコの喫煙によって, 血漿中の酸化された低比重リポタンパク質 (Low-Density Lipoprotein: LDL) 濃度が, 喫煙前に比べて増加することが確認されていることから<sup>28</sup>, 血液の酸化ストレス度を評価するd-ROMsは, 喫煙による酸化ストレスを評価する上で適切なシステムであると考えられる. しかしながら, HNB喫煙前後においてd-ROMsでは有意な差は認められず, 血清レベルに大きな影響を及ぼさなかった.

紙巻きタバコ, 電子タバコ, およびHNBの単回使用による急性的な効果について比較検討を行った先行研究は, いずれの製品の使用も, 酸化ストレス, FMD, 血小

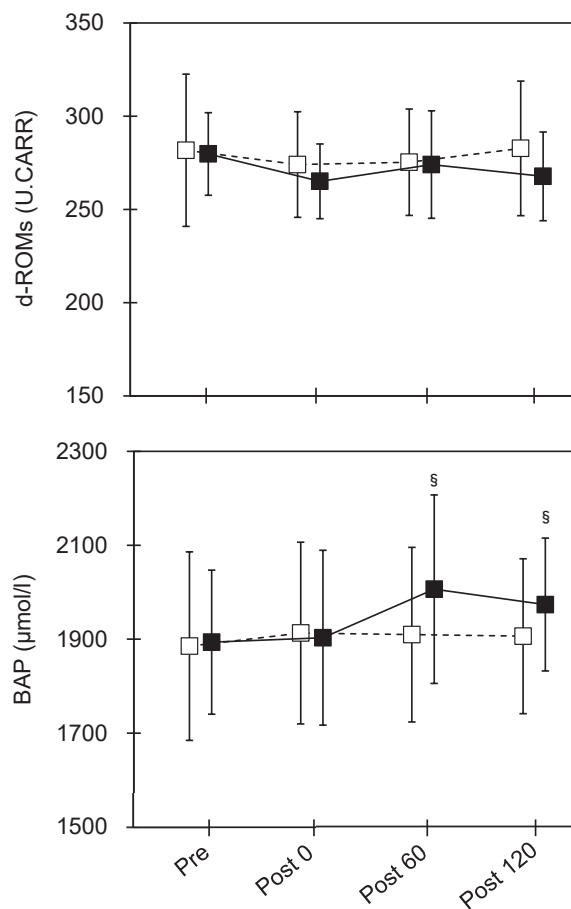


Fig. 2 Comparison of the change of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) levels after transient heat-not-burn tobacco smoking between placebo trial (□) and vitamin C trial (■). Values are mean  $\pm$  SD.

§ ( $p < 0.05$ ): significantly different from placebo trial.

§ ( $p < 0.05$ ): significantly different from placebo trial.



板の活性化、抗酸化力、および血圧に影響することを明らかにしている<sup>29)</sup>。また、マウスとヒトにおいて、血中のニコチンおよびコチニン濃度の上昇は、HNB喫煙の方が紙巻きタバコ喫煙に比べて有意に高かったことが報告されている<sup>9)</sup>。HNB製品による主流煙を吸引することで起こる急性的な影響は、少なくとも部分的にはニコチンの曝露によって引き起こされている可能性が高く<sup>30,31)</sup>、このことが、HNBの喫煙においてFMDが有意に低下した要因の一つではないかと考えられる。HNB製品は、構造上タバコの葉を燃焼しないため、煙ではなく、エアロゾルが放出される。葉タバコの成分を抽出する溶剤として、プロピレングリコール、グリセリンが使用され、これらに葉タバコの成分が溶け出した細かい粒子を含むエアロゾルには、ニコチンだけでなく、タバコ特異的ニトロソアミン、ホルムアルデヒドなどを含む<sup>7)</sup>。しかしながら、これらはあくまでも既知の有害化学物質であり、実際にiQOSのエアロゾル分析においては、82種類の未知の化学物質が検出されている<sup>7)</sup>。これらがFMDの低下に繋がるかどうかについては、現在の時点では科学的な結論、推論を導き出すことはできない。

本研究での重要な所見は、喫煙前に1000 mgのビタミンCを経口摂取することで、FMDはP条件と比較し、VC条件ではPost 60、およびPost 120において高値を示したことである。さらに、Post 120において、P条件はPreよりも低値のままであったが、VC条件ではPreの水準にまで回復した (Fig. 1)。ビタミンCの抗酸化活性は、血漿、細胞外液に限定されず、細胞内の酸化還元および抗酸化防御機構の主な決定因子となっている<sup>32)</sup>。タバコ煙を吸い込むことで、ガス相に含まれるアクロレイン、クロトンアルデヒドが<sup>7,8)</sup>、利用可能なグルタチオン貯蔵を枯渇させてしてしまう<sup>33,34)</sup>。これに対し、ビタミンC経口摂取の約60分後に、その血漿濃度は上昇し始め<sup>19)</sup>、細胞内の還元型グルタチオン濃度の枯渇が抑制される<sup>35)</sup>。これらにより、Post 120においてVC条件でのFMDがPreの水準にまで回復したのではないかと考えられる。また、本研究での被験者は、若年成人であることからBI指数は低かったが、BAPの値から日常的な喫煙により、慢性的に抗酸化力が低下すると考えられた (Fig. 2)。しかしながら、1000 mgのビタミンCの経口摂取では、Post 60においてFMD低下をPreの水準にまで回復させることができなかった。これは、喫煙においてヒトの血漿中ビタミンCが優先的に利用されること<sup>36)</sup>、さらに、喫煙による血中ニコチン濃度の上昇は、非喫煙者と比較して血中ビタミンC濃度を維持するために、ビタミンCの代謝回転率が約1.4倍早くなることから<sup>37)</sup>、経口摂取では効果的に影響するまでの濃度に至っていないのではないかと考えられる。

次に、SBP、DBPについては、両条件ともにPreと比

較してPost 0で有意な増加が認められた。紙巻きタバコと同様にHNBにも含まれるとされるニコチンは、動脈圧受容器、中枢神経に作用することで交感神経を賦活化させ、副腎からカテコールアミンの分泌を亢進する。その結果、血管収縮、血圧上昇および脈拍増加をもたらし、さらに、強力な内皮由来血管収縮物質である、トロンボキサンA<sub>2</sub>を遊離させることが知られている<sup>38)</sup>。これらのことから、SBP、DBPにおいて有意な増加が認められたのではないかと考えられる。

本研究の限界として、喫煙量を統一するため呼吸数を規定したが、ニコチン摂取量、およびコチニン濃度を把握できなかったことがある。また、被験者が健康な若年成人男性に限られていることから、女性、中高齢者、生活習慣病などの有病者でも同様の結果が得られるとは限らない。

なお、喫煙本数が1日1本以上の場合には、その都度、1000 mgのビタミンCを摂取すると耐容上限量を超えてしまうことから、本研究の知見をそのまま臨床に当てはめることは難しい。抗酸化剤を摂取しての喫煙を推奨する意図はないが、HNBの能動・受動喫煙下での抗酸化剤の経口摂取量、タイミング、および他の抗酸化剤との組み合わせなども検討しながら、慢性的な影響についてもさらに研究を重ねていく必要がある。

## 結 論

本研究では、若年成人男性の喫煙者を対象に、一過性のHNBの喫煙時に抗酸化剤を経口摂取することで、上腕の血管内皮機能、および体内の酸化ストレスマーカーの動態に及ぼす影響を検討した。その結果、FMDは喫煙直後に低下したが、P条件と比較して、VC条件において60分後および120分後に高値を示し、両条件間に有意な差が認められた。また、VC条件においては喫煙120分後のFMDが喫煙前の水準に回復した。これらのことから、一過性のHNBの喫煙時におけるビタミンCの経口摂取は、FMDの回復を促進する可能性が示唆された。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、ご協力いただいた応用生理学研究室の方々、および対象者の方々に深く感謝申し上げます。

## 利益相反自己申告：

本論文発表内容に関連して申告すべきものはない。

## 引用文献

- 1) Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male british doctors. *BMJ* 309: 901-911, 1994.
- 2) Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and cor-

- onary heart disease: risks and management. *Cardiol Clin* 14: 51-68, 1996.
- 3) 厚生労働省健康局健康課. 平成29年国民健康・栄養調査結果の概要, 2018. <https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
  - 4) 樺田尚樹, 内山茂久, 戸次加奈江, 稲葉洋平: 無煙たばこ, 電子たばこ等新しいたばこおよび関連商品をめぐる課題, *保健医療科学*, 64: 501-510, 2015.
  - 5) 日本禁煙推進医師歯科医師連盟. 加熱式タバコに対する運営委員会緊急声明 (改訂版), 2017. [http://www.nosmoke-med.org/wp/wp-content/uploads/2015/11/171101\\_運営委員会緊急声明\\_v2.pdf](http://www.nosmoke-med.org/wp/wp-content/uploads/2015/11/171101_運営委員会緊急声明_v2.pdf)
  - 6) 日本医学会連合. 加熱式タバコと健康-使用実態・科学的評価の現状と今後の課題-, 2018. <https://www.jmsf.or.jp/files/20180325sympo.pdf>
  - 7) Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med* 177: 1050-1052, 2017.
  - 8) Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 39: 201-207, 2017.
  - 9) Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P, Springer ML. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS heatstick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control* 27: 13-19, 2018.
  - 10) Nakajima M, Yamagishi S, Yamamoto H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T. Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther* 67: 57-69, 2000.
  - 11) Howard DJ, Ota RB, Briggs LA, Hampton M, Pritsos CA. Environmental tobacco smoke in the workplace induces oxidative stress in employees, including increased production of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 141-146, 1998.
  - 12) Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 27: 386-392, 2006.
  - 13) Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y, Hollander G, Stein O, Stein Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 79: 245-252, 1989.
  - 14) Anazawa T, Dimayuga PC, Li H, Tani S, Bradfield J, Chyu KY, Kaul S, Shah PK, Cercek B. Effect of exposure to cigarette smoke on carotid artery intimal thickening: the role of inducible NO synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1652-1658, 2004.
  - 15) Bendich A, Machlin LJ, Scandurra O, Burton GW, Wayner DDM. The antioxidant role of vitamin C. *Adv Free Radical Biol Med* 2: 419-444, 1986.
  - 16) Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr* 137: 2171-2184, 2007.
  - 17) 東 亜弥子, 三浦 哉, 石川 みづき: ビタミンCが一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響, *体力科学*, 68: 153-157, 2019.
  - 18) Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 3704-3709, 1996.
  - 19) Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 9842-9846, 2001.
  - 20) Melethil S, Mason WD, Chang CJ. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *Int J Pharm* 31: 83-89, 1986.
  - 21) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265, 2002.
  - 22) Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A. Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med* 40: 673-676, 2002.
  - 23) Nakayama K, Terawaki H, Nakayama M, Iwabuchi M, Sato T, Ito S. Reduction of serum antioxidative capacity during hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 11: 218-224, 2007.
  - 24) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88: 2149-2155, 1993.
  - 25) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Engl J Med* 334: 150-154, 1996.
  - 26) Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N, Node K. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 84: 523-529, 2006.
  - 27) Heiss C, Amabile N, Lee AC, Real WM, Schick SF, Lao D, Wong ML, Jahn S, Angeli FS, Minasi P, Springer ML, Hammond SK, Glantz SA, Grossman W, Balmes JR, Yeghiazarians Y. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol* 51: 1760-1771, 2008.
  - 28) Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of

- LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 35: 186-193, 2005.
- 29) Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Perri L, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, Chimenti I, Cammisotto V, Valenti V, Coluzzi F, Cavarretta E, Carrizzo A, Prati F, Carnevale R, Frati G. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the sapienza university of rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (sur-vapes) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 8: e010455, 2019.
- 30) Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control* 28: 113-114, 2019.
- 31) Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control* 28: 34-41, 2019.
- 32) Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 269: 9397-9400, 1994.
- 33) van der Toorn M, Smit-de Vries MP, Slebos DJ, de Bruin HG, Abello N, van Oosterhout AJ, Bischoff R, Kauffman HF. Cigarette smoke irreversibly modifies glutathione in airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: 1156-1162, 2007.
- 34) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11: 81-128, 1991.
- 35) Levin GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 15: 1107-1113, 1996.
- 36) Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 277: 133-138, 1991.
- 37) Kallner AB, Hartmann D, Homig DH. On the requirements of ascorbic acid in man; steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr* 34: 1347-1355, 1981.
- 38) Iida M, Iida H, Dohi S, Takenaka M, Fujiwara H. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rat in vivo. *Stroke* 29: 1656-1665, 1998.