

加熱式たばこによる生体影響に関する研究動向

吉田成一*

大分県立看護科学大学 〒870-1201 大分県大分市廻栖野2944-9

Research trends on biological effects of heated tobacco product

Seiichi YOSHIDA*

Oita University of Nursing and Health Sciences, 2944-9, Megusuno, Oita, Oita 870-1201, Japan

要旨

喫煙により様々な健康影響が生じることが明らかになり、燃焼式たばこの喫煙率が低下している一方、新型たばことして販売されている加熱式たばこの利用者が増加している。燃焼式たばこによる健康影響はよく知られているが、加熱式たばこによる健康影響・生体影響については十分に解明されていない。実際、燃焼式たばこによる生体影響に関する論文数と比較すると加熱式たばこによる生体影響に関する論文数は1%未満である。加熱式たばこによる生体影響に関する論文は主にたばこ製品製造企業から報告されており、生体影響として、呼吸器系や循環器系、免疫系への影響は認められないという報告や燃焼式たばこによる生体影響と比較すると軽微であるという報告され、加熱式たばこはリスク低減製品であることの根拠を構築している。たばこ製品製造企業以外の研究グループによる研究も行われつつあり、燃焼式たばこから加熱式たばこへの切り替えにより肺炎が生じたという報告や加熱式たばこによる循環器系への影響は燃焼式たばこと同程度であるという報告もある。さらに、妊娠中の加熱式たばこの曝露により出生した雄マウスの造精機能が低下する一方、燃焼式たばこを同等条件で曝露した場合には影響が認められなかったこともあり、加熱式たばこによる健康影響が必ずしも燃焼式たばこより小さいと示していない。このように、加熱式たばこによる生体影響について評価が定まっておらず、今後、様々な生体影響評価を行う必要がある。

Abstract

Background research into the legacy of disease and death that cigarette smoking imposes on the health of the population is extensive. It has become obvious that smoking causes various health problems, and that not only smokers but also non-smokers are affected by secondhand smoke, which is a major public health problem. In response to health concerns about the harmful health effects of smoking, the tobacco industry has begun to market new tobacco products, such as heated Tobacco product (HTP), as Modified Risk Tobacco Products (MRTP) to traditional cigarettes. The investigations on HTP were carried out only by the producing company and its competitors in those years. Their studies concluded that HTP emissions were less harmful than cigarette smoke. However, there is a report for a case of acute eosinophilic pneumonia that developed after switching from conventional cigarette smoking to HTP smoking, and HTP can rapidly and substantially impair the cardiovascular system in rats comparably to smoke from a cigarette. Moreover, there is a report that prenatal exposure to HTP adversely affects the male testicular function of the offspring more than smoke from conventional cigarettes. This article objectively reviews the potential effects of HTP on human health and the environment by searching and integrating the published research manuscript. In this review, I begin with a brief discussion of the research trends of HTP, followed by the introduction of impact on several diseases compared to the conventional cigarette. Moreover, the last section is devoted to the challenges and future research directions.

Key words: 加熱式たばこ(Heated Tobacco Product), リスク低減製品(Modified-Risk Tobacco Products), 生体影響(Biological Effects), 呼吸器系疾患(Respiratory Diseases), 循環器系疾患(Cardiovascular Diseases), 免疫系疾患(Immune System Diseases), 胎児期曝露(Fetal Exposure)

1. 緒言

従来のたばこ葉を燃焼させる紙巻きたばこ製品(燃焼式たばこ)の喫煙により、喫煙者本人に対する

健康影響として、発がん、循環器系疾患、呼吸器系疾患のリスクを上昇させることが各種研究から明らかにされている¹⁾。さらに、受動喫煙により肺がん

*Corresponding author (責任著者) E-mail: syoshida@oita-nhs.ac.jp, Tel: 097-586-4431
 受付: 2021年5月25日 (Received: 25 May 2021)
 受理: 2021年6月10日 (Accepted: 10 June 2021)

や虚血性心疾患による死亡リスクを上昇させること、妊娠中の喫煙により、低出生体重児の増加、周産期死亡や早期新生児死亡の危険性が高くなることなど、非喫煙者への健康影響は公衆衛生上の大きな問題となっている^{2,5)}。このようなことから、燃焼式たばこ製品の有害性を低減する目的で新型たばこの一つとして、加熱式たばこが開発されてきた。実際、発がん物質のベンゾ[a]ピレンやたばこ特異的ニトロソアミン類、燃焼により生じる一酸化炭素など燃焼式たばこで発生する数多くの物質の発生量が低減していることが明らかにされている^{6,7)}。このため、たばこ製品製造企業は加熱式たばこをリスク低減製品であるという立場で製造販売している⁸⁻¹⁰⁾。一方、ニコチンやカルボニル化合物のように燃焼式たばこ製品と加熱式たばこ製品の発生量は同程度と低減しない物質もある。さらに、含酸素有機化合物(2-フランメタノールやジブチルヒドロキシトルエンなど)、ポリピレングリコールなど燃焼式たばこ製品と比較すると加熱式たばこ製品において発生量が多いものも明らかにされている^{11,12)}。このように、燃焼式たばこ製品と加熱式たばこ製品から発生する化学物質の組成が異なっており、これに伴う加熱式たばこ製品による生体影響も燃焼式たばこ製品と異なることが考えられる。加熱式たばこ製品は燃焼式たばこ製品と比較して発生量が低減される物質、同程度の発生量の物質および発生量が増加する(あるいは新たに加わる)物質が混在している製品であると言える。このような中、たばこ製品製造企業大手のフィリッ

プモリスジャパンは2021年5月に今後10年以内に燃焼式たばこの発売から撤退することを表明した¹³⁾。今後使用量が増加することが想定される加熱式たばこ製品による健康影響について評価を行う必要があるが、このような研究はほとんど行われていない。

このように加熱式たばこによる健康影響・生体影響に関する報告が十分あるとは言えない状況ではあるが、本稿ではこれまでに明らかにされている加熱式たばこ製品による生体影響評価の実施状況とヒトで生じる健康影響や症例報告等、あるいは実験動物等に対する影響に関する研究報告から、現在まで明らかにされている加熱式たばこ製品による健康影響について概説する。

2. 加熱式たばこによる健康影響に関する研究状況

加熱式たばこによる健康影響に関する研究は、1990年のRJレイノルズタバコカンパニーから報告された論文¹⁴⁾など、主にたばこ製品製造企業からの研究報告が主であった。1990年から2013年までPubMedで加熱式たばこをキーワードに検索可能な論文(検索式：((tobacco heating products) OR (heated tobacco products)) OR (heat-not-burn tobacco))は年間最大18報で平均5.7報であった(図1)。現在利用が進んでいるIQOSが2014年に、glo, Ploom TECHが2016年に発売されたこともあり、2014年以降は年々増加傾向であり、2020年には172報となった(2021年は5月現在65報)。しかし、この論文数に含まれる健康影響、生物影響に関する論文は少ないのが現状である。

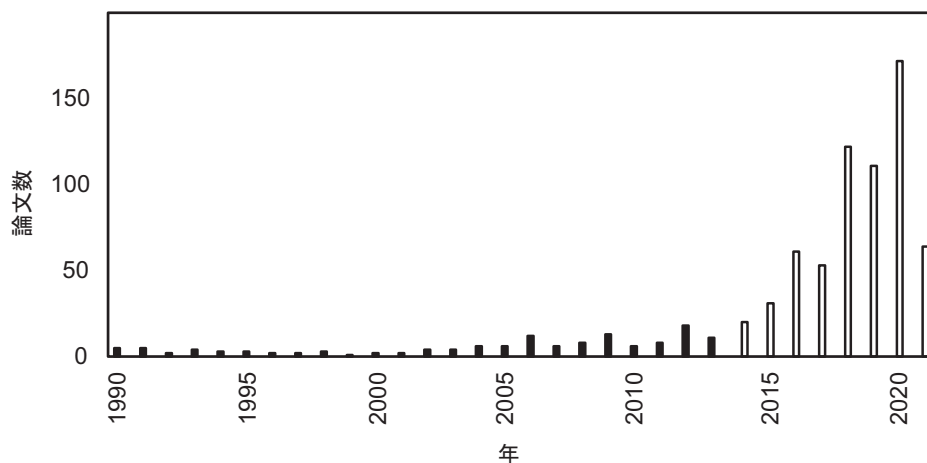


図1 加熱式たばこを扱ったPubMed掲載論文数の推移

■：2013年までの論文 □：2014年以降の論文

2013年以前は年間20報以下であったが、2014年以降は急増している。

2020年は172報、2021年は約4ヶ月間で65報掲載されている。

表1 加熱式たばこ等による健康影響に関する論文数と総論文数に占める割合

| | 総論文数 | 発がん | 呼吸器系 | 循環器系 | 免疫系 | 雄性生殖系 | 胎児期曝露影響 |
|--------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| 燃焼式たばこ | 84,711 (100%) | 18,429 (21.8%) | 7,120 (8.4%) | 2,782 (3.3%) | 4,845 (5.7%) | 528 (0.6%) | 4,022 (4.7%) |
| 電子たばこ | 10,086 (100%) | 1,819 (18.0%) | 737 (7.3%) | 248 (2.5%) | 442 (4.4%) | 44 (0.4%) | 356 (3.5%) |
| 加熱式たばこ | 715 (100%) | 132 (18.5%) | 71 (9.9%) | 29 (4.1%) | 25 (3.5%) | 1 (0.1%) | 9 (1.3%) |

PubMedでヒットする論文数

(各たばこに関する論文に対するそれぞれの健康影響指標に関する論文の割合：%)

検索日：2021年5月3日

表1にPubMedで検索された燃焼式たばこ、電子たばこおよび加熱式たばこに関する研究論文の概要を示したが、加熱式たばこに関する論文は燃焼式たばこの0.8%、電子たばこの7%程度となっている。これは、世界的にみると、日本は加熱式たばこの普及が進んでいるが¹⁵⁾、海外では電子たばこの普及が高いため¹⁶⁾、電子たばこによる健康影響に関する研究が精力的に行われている一方、加熱式たばこによる健康影響に関しては研究が進んでいないと考えられる。各種たばこの論文全体に占める健康影響として発がん、呼吸器系疾患、循環器疾患、免疫・アレルギー系疾患の論文割合は、3種類のたばこの間では大きな違いは認められない。加熱式たばこによる各種健康影響についての詳細は各項目で概説するが、燃焼式たばこや電子たばこの論文数と比較すると加熱式たばこの論文数自体が少ないことから、健康影響評価について十分に議論されているとは言えない現状にあるといえる。

3. 呼吸器系への影響

フィリップモリスインターナショナル(PMI)のKogel等は燃焼式たばこと加熱式たばこを雌性ラットに1日6時間、28日間連続で曝露し呼吸器系への影響を評価した。その結果、燃焼式たばこでは呼吸回数、毎分呼吸量、最大呼気流量、一回換気量は低下した。吸入ニコチン量が同程度の条件で曝露を行った加熱式たばこでは、毎分呼吸量、最大呼気流量でのみ有意な低下が認められた。加熱式たばこで認められた影響は、ニコチン量で調整すると約3分の1の燃焼式たばこの曝露により生じることも示した¹⁷⁾。PMIのPhillips等は燃焼式たばこと加熱式たばこをマウスに1日4時間、週5日、最大7ヶ月間曝露し呼吸器

系への影響を評価した。気道及び肺の抵抗性、肺の弾性は燃焼式たばこの曝露により有意に低下したが、加熱式たばこではこれらの変化は認められなかった¹⁸⁾。PMIのWong等はラットに90日間加熱式たばこあるいは燃焼式たばこを曝露し、呼吸機能への影響を評価した。その結果、燃焼式たばこでは呼吸機能が有意に低下したが、加熱式たばこではほとんど影響を認めなかった¹⁹⁾。Moazed等はWong等が行った研究を再解析したところ、燃焼式たばこによる影響と比較すると影響は小さいものの、加熱式たばこの曝露により、呼吸器上皮の過形成および変性が認められたことから、炎症性の障害が生じていることを明らかにした²⁰⁾。Pataka等は50名のボランティア(25名の男性喫煙者と25名の男性非喫煙者)に加熱式たばこの喫煙直後、呼吸機能にどのような変化が生じるか評価した。その結果、加熱式たばこの使用により動脈血酸素飽和度、最大呼気速度等が有意に低下し、非喫煙者、喫煙者ともに同様の変化が認められた²¹⁾。また、Tajiri等は燃焼式たばこから加熱式たばこに切り替えた女性に急性好酸球性肺炎が発症し、加熱式たばこの使用が原因であると報告している²²⁾。

加熱式たばこおよび燃焼式たばこによる呼吸器系の細胞への影響について、いくつかの研究が行われている。Leigh等はヒト気管支上皮細胞(H292)に加熱式たばこおよび燃焼式たばこの主流煙を曝露し、細胞毒性、炎症性サイトカイン産生量を比較評価したところ、加熱式たばこの曝露により、細胞毒性は認められたが、その程度は、燃焼式たばこと比較すると軽微であり、燃焼式たばこで生じた炎症性サイトカイン産生誘導は加熱式たばこでは認められなかったことを明らかにした²³⁾。Davis等はヒト気管支上皮細胞株(BEAS-2B)、ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞

(A549), マウス形質転換線維芽細胞(NIH/3T3)等の8種類の細胞に加熱式たばこ燃焼式たばこの曝露を行い、細胞死、細胞膜障害、ミトコンドリア活性のそれぞれを指標とする3種類の細胞毒性試験を用いて評価した。その結果、細胞膜障害およびミトコンドリア活性を指標とした場合、加熱式たばこ曝露により細胞毒性が認められる細胞があった一方、細胞死を指標とした場合、8種類の細胞全てで細胞毒性は認められなかった。また、NIH/3T3は3種類の評価系において細胞毒性が認められなかった²⁴⁾。

このように、加熱式たばこによる呼吸器系への影響は燃焼式たばこと比較すると小さいとする実験動物を用いた研究による報告がある一方、ヒトでのボランティア実験により、加熱式たばこにより呼吸器系に影響が生じることを示す知見も報告されている。さらに培養細胞を用いた研究では、評価系によって、影響の有無が異なること、評価対象とする細胞によって、影響が異なることも明らかになり、加熱式たばこによる影響評価をより詳細に行う必要があることを示している。

4. 循環器系への影響

燃焼式たばこによる循環器系への影響として、動脈硬化・冠状動脈疾患・脳卒中・腹部大動脈瘤などがあげられる。Nabavizadeh等は加熱式たばこあるいは燃焼式たばこをラットに吸入させ血管内皮機能の尺度である血流依存性血管拡張反応への影響を検討した。血流依存性血管拡張反応は動脈硬化に進展する前段階、血管内皮細胞の機能障害の指標であり、加熱式たばこの曝露により、燃焼式たばこと同程度の変化が認められた。燃焼式たばこによる健康影響の一つである動脈硬化は加熱式たばこでも燃焼式たばこと同程度に生じる可能性が示唆された²⁵⁾。一方、PMIのPoussin等は各種たばこの主流煙を細胞に曝露し、加熱式たばこによる血管内皮機能への影響は燃焼式たばこよりも小さいことを報告している²⁶⁾。また、PMIのPhillips等は加熱式たばこ、燃焼式たばこの主流煙によるアテローム性動脈硬化症に対する影響を検討するため、アポリポタンE欠損マウスを用いアテローム硬化性プラーク形成を評価した。その結果、燃焼式たばこと比較して加熱式たばこでは影響が小さいと結論づけた。しかし、加熱式たばこの曝露によりプラーク形成が生じたことも示しており、加熱式たばこがアテローム性動脈硬化症に影

響を与える可能性を一部示している²⁷⁾。

このように、加熱式たばこによる循環器系への影響は呼吸器系への影響同様、燃焼式たばこと比較すると小さいとする研究による報告がある一方、加熱式たばこによる影響は燃焼式たばこと同程度であるという報告もあり、引き続き評価を詳細に行う必要があることを示している。

5. 免疫系への影響

日本たばこ産業のFujimoto等は加熱式たばこ燃焼式たばこをラットに曝露し気道病理組織への影響を評価したところ、燃焼式たばこで生じた肺炎など気道組織の病変は加熱式たばこではその変化が小さいものであることを示した²⁸⁾。PMIのTitz等はマウスに18ヶ月間加熱式たばこあるいは燃焼式たばこを曝露し気道組織の病理的变化、遺伝子発現変動などを検討した結果、肺の炎症、肺気腫変化を含む気道の組織学的変化は認めたが、燃焼式たばこによる影響と比較すると軽微であった。さらに、気道や肺の遺伝子発現変動も、加熱式たばこによる影響は燃焼式たばこによる影響より軽微であり、燃焼式たばこは免疫応答を惹起するが、加熱式たばこではその影響が小さいことを示した²⁹⁾。PMIのWong等はラットに90日間加熱式たばこあるいは燃焼式たばこを曝露し、病理学的評価を行った。その結果、燃焼式たばこでは肺に炎症細胞の浸潤を認めた一方、加熱式たばこではその影響が小さいことを示した¹⁹⁾。一方、Moazed等はPMIが行ったラットに90日間加熱式たばこあるいは燃焼式たばこを曝露した研究を再解析したところ、加熱式たばこの曝露により、好中球の増加と胸腺萎縮が生じ、この影響は燃焼式たばこの曝露による影響より大きいことを示し、加熱式たばこは免疫調節作用を有することを明らかにした²⁰⁾。

加熱式たばこによる免疫系への影響は燃焼式たばこより小さいとする報告がある一方、評価指標によっては燃焼式たばこより強い影響が認められるという報告もある。これは、燃焼式たばこの主流煙には含まれない成分が加熱式たばこの主流煙に含まれていることに起因する可能性もあり、影響発生因子の解明を含め、さらなる研究が必要であると言える。

6. 妊娠中の曝露による出生後雄性生殖系への影響

妊娠中に燃焼式たばこを喫煙すると妊娠経過や出生児に影響が生じることは数多く報告されている。

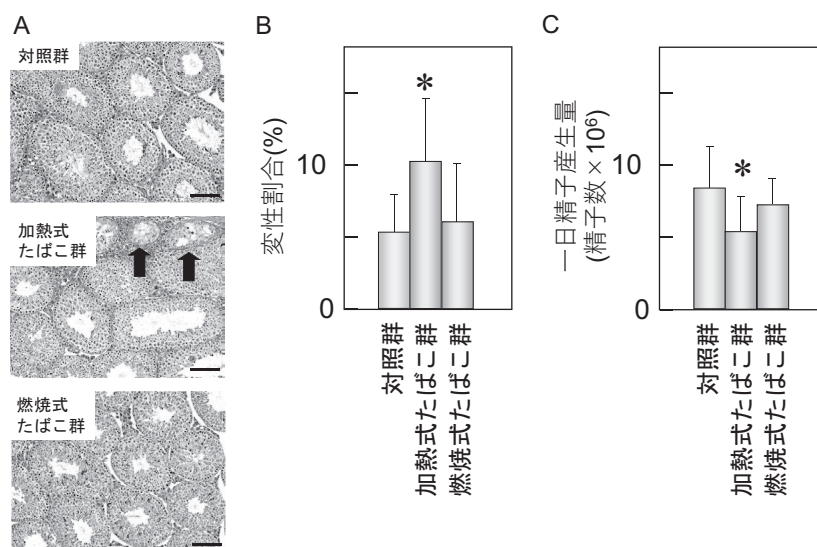


図2 加熱式たばこの胎児期曝露を受けた雄マウスの精巣への影響
 A: 精巣組織像 ➡: 空胞化 HE染色 Bar 100 μm
 B: 精巣精細管の変性割合, C: 精巣の造精機能
 Data: 平均±標準偏差, *: $p < 0.05$ vs 対照群

しかし、妊娠中の加熱式たばこの使用による出生後の影響については検討されていない。我々は、妊娠マウスに加熱式たばこあるいは燃焼式たばこの主流煙を1回20分間、器官形成期の妊娠7日目および性分化が行われている妊娠14日目の2回吸入曝露した。出生した雄マウスの生殖系への影響を評価した。その結果、加熱式たばこの曝露を受けた母マウスから出生した雄マウス(5週齢)の精巣組織の精細管変性割合が有意に増加し、同時に精巣の造精機能が低下することを明らかにした(図2)。一方、燃焼式たばこを同様に母マウスに曝露し、出生した雄マウスの精細管に変性は生じず、造精機能にも影響が認められなかった³⁰⁾。これらのことから、燃焼式たばこでは認められない生体影響が加熱式たばこにより生じる可能性を示しており、従来の燃焼式たばこにより生じる健康影響だけでなく、加熱式たばこ特有に生じる健康影響についても検討していく必要を示している。また、妊娠マウスへの加熱式たばこの曝露は、妊娠期間中に1回20分間、2回のみであり、少ない曝露量であったが、出生した雄マウスに影響が認められた。このことから、妊娠中に加熱式たばこを使用することは機会喫煙であっても次世代に影響を与える可能性があることを示している。

7. 今後の課題

加熱式たばこによる生体影響に関する研究は十分に行われているとは言えない。加熱式たばこは、燃焼式たばこに含まれる有害成分のみを低減したたばこであるとは言えず、成分によっては、燃焼式たばこより高濃度の物質が加熱式たばこに含まれることも明らかにされている(図3: 引用文献^{11,12)}より作図)。また、燃焼式たばこでは認められなかったが加熱式たばこでは認められた生体影響もある一方、加熱式

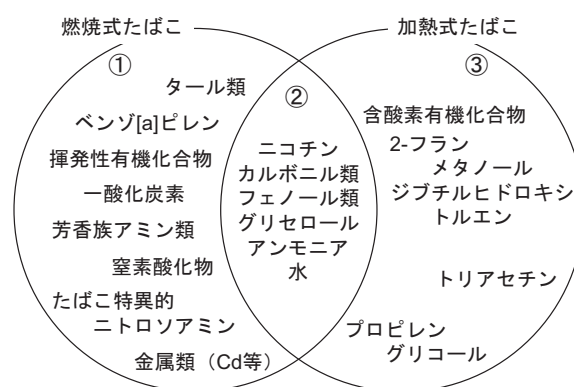


図3 燃焼式たばこおよび加熱式たばこの主流煙に含まれる化学物質

- ①には燃焼式たばこの主流煙に多く含まれる成分
- ②には燃焼式たばここと加熱式たばこ両方の主流煙に含まれる成分
- ③には加熱式たばこの主流煙に多く含まれる成分

たばこの利用者は燃焼式たばこと比較すると加熱式たばこは有害ではないと考えている³⁾。今後、従来あった、「たばこによる健康影響」という概念にとらわれず、加熱式たばこの使用により生じる可能性がある体系的な健康影響評価を行っていく必要があるとともに、影響発生因子の解明を行い、健康影響リスクの低減が必要である。

謝辞

本研究は、公益財団法人喫煙科学研究財団の助成を受けて実施した。

引用文献

- 1) 喫煙と健康問題に関する検討会：「喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書」, 55-81 (2016), <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000172687.pdf> (accessed 2021-05-03)
- 2) Liu R., Bohac D. L., Gundel L. A., Hewett M. J., Apte M. G., Hammond S. K.: Assessment of risk for asthma initiation and cancer and heart disease deaths among patrons and servers due to second-hand smoke exposure in restaurants and bars, *Tob. Control*, 23, 332-338 (2014).
- 3) Myers V., Shiloh S., Rosen L.: Parental perceptions of children's exposure to tobacco smoke: development and validation of a new measure, *BMC Public Health*, 18, 1031 (2018).
- 4) Aliyu M. H., Salihu H. M., Alio A. P., Wilson R. E., Chakrabarty S., Clayton H. B.: Prenatal smoking among adolescents and risk of fetal demise before and during labor, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 23, 129-135 (2010).
- 5) Shisler S., Eiden R. D., Molnar D. S., Schuetz P., Huestis M., Homish G.: Smoking in pregnancy and fetal growth: the case for more intensive assessment, *Nicotine Tob. Res.*, 19, 525-531 (2017).
- 6) Schaller J. P., Keller D., Poget L., Pratte P., Kaelin E., McHugh D., Cudazzo G., Smart D., Tricker A. R., Gautier L., Yerly M., Reis P. R., Le Bouhellec S., Ghosh D., Hofer I., Garcia E., Vanscheeuwijck P., Maeder S.: Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81 (Suppl 2), S27-S47 (2016).
- 7) 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).
- 8) Philip Morris International: FDA Authorizes Marketing of IQOS as a Modified Risk Tobacco Product, <https://www.pmi.com/media-center/press-releases/press-release-details/?newsId=22631> (accessed 2021-05-03)
- 9) 日本たばこ産業株式会社: 紙巻たばこから「ブルーム・テック・プラス」、「ブルーム・エス・2.0」を含む市販加熱式たばこに切り替えた場合、体内に取り込まれる健康懸念物質量は禁煙をした場合と同様のレベル, 加熱式たばこに関する科学的な調査結果, https://www.jti.co.jp/investors/library/press_releases/20210422_01.html (accessed 2021-05-03)
- 10) BATジャパン: 健康リスク低減の可能性を秘めた製品について, http://www.batj.com/group/sites/BAT_AHXA6.nsf/vwPagesWebLive/DOAMWBVA?opendocument (accessed 2021-05-03)
- 11) Uchiyama S., Noguchi M., Takagi N., Hayashida H., Inaba Y., Ogura H., Kunugita N.: Simple determination of gaseous and particulate compounds generated from heated tobacco products, *Chem. Res. Toxicol.*, 31, 585-593 (2018).
- 12) Elias J., Dutra L. M., St Helen G., Ling P. M.: Revolution or redux? Assessing IQOS through a precursor product, *Tob. Control*, 27 (Suppl. 1), s102-s110 (2018).
- 13) 日経新聞: フィリップ・モリス、紙巻きたばこ日本撤退 10年以内、加熱式注力, 2021年5月8日
- 14) deBethizy J. D., Borgerding M. F., Doolittle D. J., Robinson J. H., McManus K. T., Rahn C. A., Davis R. A., Burger G. T., Hayes J. R., Reynolds IV J. H., Hayes A. W.: Chemical and biological studies of a cigarette that heats rather than burns tobacco, *J. Clin. Pharmacol.*, 30 (8), 755-63 (1990).
- 15) Tabuchi T., Gallus S., Shinozaki T., Nakaya T., Kunugita N., Colwell B.: Heat-not-burn tobacco

- product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol, *Tob. Control*, 27 (e1), e25-e33 (2018).
- 16) Drope J., Schluger N. W.: The Tobacco Atlas Sixth Edition. American Cancer Society and Vital Strategies, (2018), https://tobaccoatlas.org/wp-content/uploads/2018/03/TobaccoAtlas_6thEdition_LoRes_Rev0318.pdf (accessed 2021-05-03)
 - 17) Kogel U., Schlage W. K., Martin F., Xiang Y., Ansari S., Leroy P., Vanscheeuwijck P., Gebel S., Buettner A., Wyss C., Esposito M., Hoeng J., Peitsch M. C.: A 28-day rat inhalation study with an integrated molecular toxicology endpoint demonstrates reduced exposure effects for a prototypic modified risk tobacco product compared with conventional cigarettes, *Food Chem. Toxicol.*, 68, 204-17 (2014).
 - 18) Phillips B., Veljkovic E., Peck M. J., Buettner A., Elamin A., Guedj E., Vuillaume G., Ivanov N. V., Martin F., Boué S., Schlage W. K., Schneider T., Titz B., Talikka M., Vanscheeuwijck P., Hoeng J., Peitsch M. C.: A 7-month cigarette smoke inhalation study in C57BL/6 mice demonstrates reduced lung inflammation and emphysema following smoking cessation or aerosol exposure from a prototypic modified risk tobacco product, *Food Chem. Toxicol.*, 80, 328-45, (2015).
 - 19) Wong E. T., Kogel U., Veljkovic E., Martin F., Xiang Y., Boué S., Vuillaume G., Leroy P., Guedj E., Rodrigo G., Ivanov N. V., Hoeng J., Peitsch M. C., Vanscheeuwijck P.: Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 81, Suppl 2, S59-S81 (2016).
 - 20) Moazed F., Chun L., Matthay M. A., Calfee C. S., Gotts J.: Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS, *Tob. Control*, 27 (Suppl 1), s20-s25 (2018).
 - 21) Pataka A., Kotoulas S., Chatzopoulos E., Grigoriou I., Sapolidis K., Kosmidis C., Vagionas A., Perdikouri E., Drevelegas K., Zarogoulidis P., Argyropoulou P.: Acute Effects of a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Pulmonary Function, *Medicina (Kaunas)*. 56 (6), 292 (2020).
 - 22) Tajiri T., Wada C., Ohkubo H., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Kanemitsu Y., Uemura T., Takemura M., Maeno K., Ito Y., Oguri T., Niimi A.: Acute Eosinophilic Pneumonia Induced by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking, *Intern. Med.*, 59 (22), 2911-4 (2020).
 - 23) Leigh N. J., Tran P. L., O'Connor R. J., Goniewicz M. L.: Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells, *Tob. Control*, 27 (Suppl 1), s26-s29 (2018).
 - 24) Davis B., To V., Talbot P.: Comparison of cytotoxicity of IQOS aerosols to smoke from Marlboro Red and 3R4F reference cigarettes, *Toxicol. In Vitro*, 61, 104652 (2019).
 - 25) Nabavizadeh P., Liu J., Havel C. M., Ibrahim S., Derakhshandeh R., Jacob Iii P., Springer M. L.: Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke, *Tob. Control*, 27 (Suppl 1), s13-s19 (2018).
 - 26) Poussin C., Laurent A., Peitsch M. C., Hoeng J., De Leon H.: Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2.2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells, *Toxicology*, 339, 73-86 (2016).
 - 27) Phillips B., Veljkovic E., Boué S., Schlage W. K., Vuillaume G., Martin F., Titz B., Leroy P., Buettner A., Elamin A., Oviedo A., Cabanski M., De León H., Guedj E., Schneider T., Talikka M., Ivanov N. V., Vanscheeuwijck P., Peitsch M. C., Hoeng J.: An 8-Month Systems Toxicology Inhalation/Cessation Study in Apoe^{-/-} Mice to Investigate Cardiovascular and Respiratory Exposure Effects of a Candidate Modified Risk Tobacco Product, THS 2.2, Compared With Conventional Cigarettes, *Toxicol. Sci.*, 149 (2), 411-32 (2016).
 - 28) Fujimoto H., Tsuji H., Okubo C., Fukuda I., Nishino T., Lee K. M., Renne R., Yoshimura H.:

- Biological responses in rats exposed to mainstream smoke from a heated cigarette compared to a conventional reference cigarette, *Inhal. Toxicol.*, 27 (4), 224-36 (2015).
- 29) Titz B., Sewer A., Luettich K., Wong E. T., Guedj E., Nury C., Schneider T., Xiang Y., Trivedi K., Vuillaume G., Leroy P., Büttner A., Martin F., Ivanov N. V., Vanscheeuwijck P., Hoeng J., Peitsch M. C.: Respiratory Effects of Exposure to Aerosol From the Candidate Modified-Risk Tobacco Product THS 2.2 in an 18-Month Systems Toxicology Study With A/J Mice, *Toxicol. Sci.*, 178 (1), 138-58 (2020).
- 30) Yoshida S, Ichinose T, Shibamoto T.: Effects of Fetal Exposure to Heat-Not-Burn Tobacco on Testicular Function in Male Offspring, *Biol. Pharm. Bull.*, 43 (11): 1687-92 (2020).
- 31) Kim J, Yu H, Lee S, Paek Y-J.: Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults, *Tob. Control*, 27 (Suppl. 1), s74-s77 (2018).