

シアノバクテリア毒素：シリンドロスペルモプシン
～WHO飲料水水質ガイドライン及び安全レクリエーション水環境ガイドラインのためのバックグラウンド文書～

- ※ 当該文書の概要及び本文 8.1 のガイドライン値の導出関係部分（参考）を抜粋
- ※ 仮訳は厚生労働省において和訳したもの
- ※ WHO飲料水水質ガイドライン第 4 版の日本語版（国立保健医療科学院）ではシリンドロスペルモプシンと表現

【原文】

Cyanobacterial toxins: cylindrospermopsins

Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality and Guidelines for safe recreational water environments

Executive summary

Cylindrospermopsin (CYN) and its variants (CYNs) are naturally occurring alkaloids produced by strains of various species of cyanobacteria, primarily in freshwater environments. Drinking-water is the most likely exposure route. Limited data suggest that CYNs may also accumulate in some food items. Country- or region-specific assessments should therefore take into account whether food may significantly contribute to exposure – particularly molluscs, fish and shellfish from bloom-ridden water bodies. Recreational activities in lakes with cyanobacterial blooms may also expose individuals intermittently to high concentrations of CYNs.

The main driver of high amounts of cyanobacterial biomass is nutrients from anthropogenic sources such as agricultural runoff and wastewater. Hence, control of these sources is the primary long-term management option. Drinking-water can usually be treated to acceptable levels by a well-run conventional treatment plant implementing coagulation, flocculation, filtration and chlorination. If this is not sufficient, ozonation and activated carbon filtration or addition of powdered activated carbon can be effective, and such steps are more likely to be necessary for removing CYNs than for other cyanotoxins because of the high proportion of CYN that is released from cells into the water and so not removed during filtration.

CYN was first identified in a cyanobacterial strain isolated from a drinking-water reservoir that was the likely cause of a mass human poisoning incident. CYN is a potent

inhibitor of protein synthesis, and also has cytochrome P450 (CYP450)-dependent effects on other processes – for example, DNA damage and induction of cellular stress responses. The provisional guideline values (GVs) for CYN (lifetime drinking-water GV: 0.7 µg/L; short-term drinking-water GV: 3 µg/L; recreational exposure: 6 µg/L) are based on studies in mice that demonstrated adverse effects in a range of organs (including liver, kidneys and testes), as well as perturbations of protein and cholesterol metabolism. The provisional GVs are based on effects in the kidneys, identified as the most sensitive organ. Limited evidence suggests that the CYN analogues 7-deoxy-CYN and 7-epi-CYN may be of similar potency to CYN. It is therefore recommended that they be included in calculations of total CYN when comparing against the GV.

The provisional short-term drinking-water GV is intended to indicate the extent to which the lifetime value can be exceeded for periods of up to 2 weeks until water treatment can be augmented to bring the concentration of CYN back under control. It is not intended to allow for repeated seasonal exceedences of the lifetime value. The short-term value is derived for adults. As a result of their higher water consumption per unit body weight, it is recommended, as a precautionary measure, that bottle-fed infants and small children be provided with an alternative water source if the lifetime GV is exceeded.

本文書掲載ページ URL(2021 年 12 月 24 日現在)

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338063>

【仮訳】

シリンドロスパーモプシン(CYN)及びその派生物(CYNs)は、主に淡水環境において、種々のシアノバクテリアによって産生される天然に存在するアルカロイドである。飲料水が最も可能性の高い暴露経路である。限られたデータから、CYNs がいくつかの食品に蓄積し得ることが示唆される。したがって、国別または地域別の評価では、食品が暴露に大きく寄与するかどうか、特にブルームが発生した水域の軟体動物、魚類、貝類からの暴露に大きく寄与するかどうかを考慮に入れるべきである。シアノバクテリアのブルームを伴う湖沼でのレクリエーション活動はまた、個体を高濃度の CYNs に断続的に暴露させることがある。

大量のシアノバクテリア発生の主な原因は、農業流出および廃水などの人為起源からの栄養素である。したがって、これらの管理は、主要な長期管理手段である。凝集沈澱、濾過及び塩素処理による運転管理がされた浄水場において、飲料水は、許容可能なレベルまで処理することができる。上記の処理で十分でない場合、オゾン処理および粒状活性炭処理または粉末活性炭の注入が効果的である。これらの工程は、CYNs は細胞から水中に放出され、濾過で除去されない割合が高いため、他のシアノトキシンよりも CYNs にとって、除去するために必要となる。

CYN は、ヒト集団中毒事件の原因と思われる飲料水配水池から分離されたシアノバクテリア株で最初に同定された。CYN は、蛋白質合成の強力な阻害剤であり、また、DNA 損傷や細胞ストレス応答の誘導など、他の過程に対するチトクローム P450(CYP450)依存性作用を有する。

CYN の暫定ガイドライン値(GV)(生涯飲料水 GV: 0.7µg/L;短期飲料水 GV: 3µg/L;レクリエーション暴露:6µg/L)は、一連の臓器(肝臓、腎臓および精巣を含む)における有害影響、ならびに蛋白質およびコレステロール代謝の攪乱を示したマウスにおける試験に基づいている。暫定 GV は、最も感受性の高い臓器として同定された腎臓への影響に基づいている。限られた証拠から、CYN アナログの 7-デオキシ-CYN および 7-epi-CYN は CYN と同程度の効力を有する可能性が示唆されている。したがって、GV と比較する場合には、総 CYN の計算に含めることが推奨される。

暫定的な短期飲料水 GV は、CYN の濃度を制御下に戻すために水処理を強化することができるまで、生涯 GV を 2 週間までの期間を超えることができる程度を示すことを意図している。これは、繰り返される季節的超過を許容することを意図していない。短期的な GV は成人に由来する。単位体重当たりの水消費量が多いため、予防措置として、生涯 GV を超える場合には、(人工乳を利用する)乳児および小児に代替的な水源を提供することが推奨される。

(暫定ガイドライン値の導出部分)

8 Conclusions

8.1 Derivation of the provisional guideline values

The point of departure has been identified as the NOAEL of 30 µg/kg bw/day from the Humpage & Falconer (2003) study. By applying an uncertainty factor (UF) of 1000 (10 for interspecies variability, 10 for intraspecies variability, and 10 for the lack of chronic toxicity studies and deficiencies in the overall toxicological database), a provisional tolerable daily intake (NOAEL/UF) value of 0.03 µg/kg bw/day can be derived. The value is provisional because of deficiencies in the CYN toxicological database, essentially related to the limited availability of studies with purified toxins, lack of in vivo data on reproductive end-points and the unclear role of metabolites, especially related to potential genotoxicity. The Sukenik et al. (2006) 42-week drinking-water study provides supporting qualitative evidence for CYN toxicity, but the experimental design does not allow derivation of a robust reference value (Funari & Testai, 2008). The study by Chernoff et al. (2018) observed many of the same effects as seen previously and demonstrates that the NOAEL is below 75 µg/kg bw/day.

(略)

Calculation of provisional lifetime drinking-water GV for CYN

$$GV_{\text{chronic}} = \frac{\text{NOAEL} * \text{bw} * \text{P}}{\text{UF} * \text{C}} = \frac{30 * 60 * 0.8}{1000 * 2} \mu\text{g/L} = 0.72 \mu\text{g/L} \approx 0.7 \mu\text{g/L}$$

GV_{chronic} = GV for chronic (lifetime) exposure

NOAEL = no-observed-adverse-effect level (30 µg/kg bw/day, based on Humpage & Falconer, 2003)

bw = body weight (default = 60 kg for an adult)

P = fraction of exposure allocated to drinking-water (80%, because other sources of exposure, such as air, food and soil, are considered minor)

UF = uncertainty factor (1000 = 10 for interspecies variation × 10 for intraspecies variation × 10 for database deficiencies, including use of a subchronic study)

C = daily drinking-water consumption (default = 2 L for an adult).

【仮訳】

8 結論

8.1 暫定ガイドライン値の導出

無毒性量 (NOAEL) は、Humpage & Falconer (2003) 試験から 30 μ g/kg 体重/日と同定されている。1000(種間ばらつきについては 10、種内ばらつきについては 10、慢性毒性試験の欠如および全体的な毒性学的データの不足については 10)の不確実係数(UF)を適用することによって、0.03 μ g/kg 体重/日の暫定耐容 1 日摂取量 (NOAEL/UF)値を導出することができる。この値は、精製毒素を用いた限られた試験結果によるため CYN の毒性学的データに不足があること、生殖エンドポイントに関する *in vivo* データがないこと、遺伝毒性の可能性に関連している代謝物の役割が不明であることから暫定とする。

(略)

暫定生涯ガイドライン値の算出

$$GV_{\text{chronic}} = \frac{\text{NOAEL} * \text{bw} * \text{P}}{\text{UF} * \text{C}} = \frac{30 * 60 * 0.8}{1000 * 2} \mu\text{g/L} = 0.72 \mu\text{g/L} \approx 0.7 \mu\text{g/L}$$

GV_{chronic}=生涯ガイドライン値 (μ g/L)

NOAEL=無毒性量 (30 μ g/kg 体重/日)

bw=体重 (WHOでは成人 60kg)

P=TDIのうち飲料水への割当率 (80%)

UF=不確実係数 (1000)

C=一日当たりの飲料水消費量 (2L)