

イエットキシンの脱硫酸体の生物活性

(九大院理¹) ○武田 拓人¹・川井 隆之¹・松森 信明¹

Biological Activities of Yessotoxin and Its Desulfo Derivative (¹*Graduate School of Chemistry, Kyushu University*) ○Takuto Takeda,¹ Takayuki Kawai,¹ Nobuaki Matsumori¹

Yessotoxin (YTX) is a representative member of ladder-shaped polyether marine natural products produced by the dinoflagellate *Protoceratium reticulatum*. YTX is reported to have various biological activities such as apoptosis, but its mode of action has yet to be clarified. We have already revealed that desulfo-YTX (dsYTX) inhibits V-ATPase at a nM concentration, while YTX shows a much weaker inhibitory activity. In this study, we first observed the disappearance of acidic lysosomes stemming from the V-ATPase inhibition, and confirmed that dsYTX showed the activity faster than YTX. In addition, dsYTX induced apoptosis and autophagy inhibition as in the case of YTX. In particular, dsYTX elicited the autophagy inhibition faster than YTX. These results suggest that these activities are induced by in-cell metabolic conversion from YTX to dsYTX, and are currently analyzing the extract of the YTX-treated cells by mass spectrometry.

Keywords : Yessotoxin; Desulfo Derivative; Ladder-shaped Polyether; Apoptosis; Lysosome

イエットキシシン (YTX: Fig. 1) は渦鞭毛藻が生産する梯子状ポリエテル化合物群の一種である。アポトーシス活性をはじめとした様々な生物活性を持つことが報告されているが、その詳しい作用機構は未だ解明されていない。すでに我々は YTX の脱硫酸体 (dsYTX: Fig. 1) が液胞型 ATPase を nM オーダーで阻害するのに対し、YTX の阻害活性は弱いことを見出している。そこで本研究では、生細胞を用いて液胞型 ATPase 阻害に起因する酸性小胞の消失を観察し、dsYTX が YTX よりも短時間で活性を示すことを確認した。さらに、dsYTX が YTX 同様にアポトーシス活性およびオートファジー阻害活性を示すことを見出した。特にオートファジー阻害に関しては、YTX よりも dsYTX の方が短時間でこれを惹起した (Fig. 2)。液胞型 ATPase 阻害剤であるバフィロマイシン (Baf) もアポトーシスやオートファジー阻害活性を有することを鑑みると、これらの活性は YTX が細胞内で dsYTX に変換され液胞型 ATPase を阻害することに起因すると考えられる。現在 YTX 処理した細胞の抽出液を質量分析することで検証を行っている。

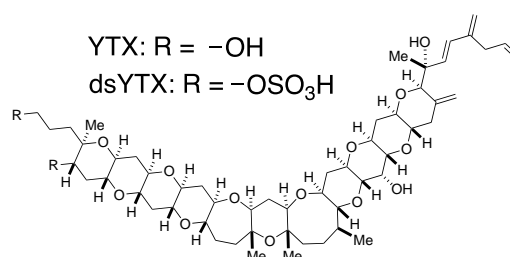


Fig. 1 イエットキシシン (YTX) とその脱硫酸体 (dsYTX) の構造

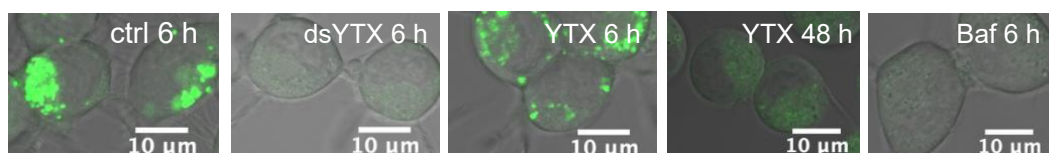


Fig. 2 YTX、dsYTX によるオートファジー阻害