

細胞膜透過性を有するリン酸プロドラッグ型グアノシンテトラリン酸(ppGpp)の合成とその機能性評価

(東京科学大学生命理工学院¹) ○石川 瑚奈都¹・須田 雪音¹・鈴木 雄大¹・村上 英太郎¹・清尾 康志¹

Synthesis and Functional Evaluation of Phosphate Prodrug-Type Guanosine Tetraphosphate(ppGpp) with Cell membrane Permeability (¹*School of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo*) ○Konatsu Ishikawa,¹ Yukine Suda,¹ Yudai Suzuki,¹ Eitaro Murakami,¹ Koji Seio¹

ppGpp is a signaling molecule in the bacterial and plant stringent response, yet its metazoan functions remain largely elusive. We previously established a total chemical synthesis of ppGpp using photolabile protecting groups, eliminating the need for enzymatic reactions or tedious purification. However, ppGpp's high hydrophilicity and multiple negative charges result in poor membrane permeability, hindering its functional evaluation in living cells. In this study, we developed phosphate-prodrug-type ppGpp derivatives by masking phosphate moieties with esterase-cleavable aliphatic chains. Four derivatives with different chain lengths were successfully synthesized, showing significantly improved lipophilicity over natural ppGpp. These compounds were rapidly hydrolyzed by porcine liver esterase, demonstrating high prodrug efficiency. This strategy facilitates the intracellular delivery of ppGpp, providing a powerful tool for investigating its physiological roles *in vivo*.

Keywords : *ppGpp; Phosphate Prodrug; Membrane permeability*

ppGpp は細菌や植物の緊縮応答に関与するシグナル分子であり、後生生物での存在も確認されているが、その機能の多くは未だ解明されていない。当研究室では光分解性保護基を利用し、酵素反応や煩雑な精製工程を介さない ppGpp の完全化学合成法を確立している。しかし、ppGpp は複数のリン酸基由来の負電荷と高い親水性を持つため、細胞膜透過性が極めて低く、生細胞を用いた機能評価に供することが困難であった。本研究では、同合成法を応用し、リン酸部をエステラーゼで分解される脂肪鎖で保護したプロドラッグ型 ppGpp を設計し、脂肪鎖長の異なる 4 つの誘導体の合成を達成した。得られた誘導体は、天然型と比較して脂溶性が著しく向上した。また、豚肝臓由来エステラーゼにより速やかに ppGpp を放出したことから、細胞内への送達と放出を両立する優れたプロドラッグ効率を有することが示唆された。