



2026 年 7 月 13 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
神戸薬科大学

PEG 代替ポリマーの体内動態制御に重要な分子設計指針を発見 ーポリマー側鎖長と親水性／疎水性バランスががん集積性を左右するー

慶應義塾大学理工学部応用化学科の蛭田勇樹准教授、および神戸薬科大学の佐野紘平准教授、山崎俊栄准教授、向高弘教授らの研究グループは、薬剤を目的部位へ効率的に送達するためのシステム「ドラッグデリバリーシステム:DDS」に広く用いられているポリエチレングリコール (PEG) の代替となりうるポリマーについて、分子構造の違いが体内動態へ及ぼす影響を体系的に解明しました。

従来、PEG は薬剤を長時間血液中に留めるためなどに利用されていますが、近年、繰り返しの投与による抗 PEG 抗体の生成やアレルギー反応などのリスクが課題となっており、PEG に代わる新たな生体適合性ポリマーの開発が求められています。

本研究では、側鎖の長さや構造が異なる 3 種類の親水性モノマーおよび疎水性度が異なる 3 種類の疎水性モノマーを組み合わせ、9 種類のポリマーを作製し、物理化学的特性や生体内分布を比較しました。その結果、ブラシ状の親水性側鎖が長いポリマーほど血液中に長く滞留し、がん組織へ高く集積することを示しました。また、疎水性モノマーの性質を変化させることで、腎臓や肝臓への集積性をコントロールできることを明らかにしました。本成果は、がんを標的とする次世代の DDS に資するポリマー型薬剤の分子設計に有益な知見を与えるものと期待されます。

本研究の成果は、2026 年 7 月 4 日に、アメリカ化学会誌「*Biomacromolecules*」に掲載されました。

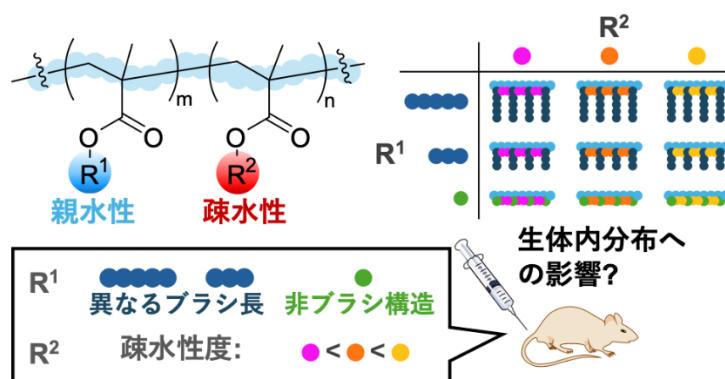
1. 本研究のポイント

- ・親水性側鎖が形成する「ブラシ状構造」の長さが、ポリマーの疎水性部位を遮蔽し、血中滞留性やがん組織への集積性を大きく左右することを見出しました。
- ・親水性側鎖の構造（長さや種類）と、組み合わせる疎水性部位の性質のバランスによって、体内におけるポリマーの分布挙動が大きく変化することを発見しました。
- ・これら親水性・疎水性側鎖の「組み合わせ」を精密にコントロールすることで、目的の体内動態を自在に調節できる明確な分子設計指針を世界に先駆けて体系化しました。

2. 研究背景

ポリエチレングリコール (PEG) ^{*1} は、高い生体適合性と水溶性を示し、特にナノ粒子型薬剤の血液中滞留性を向上させる「ステルス化材料」として広く利用されています。しかし近年、PEG で修飾した製剤の投与によって抗 PEG 抗体が誘導されたり、アレルギー反応が生じたりすることに加え、繰り返し投与した際に薬剤が血液中から速やかに消失してしまう ABC 現象 (Accelerated Blood Clearance)

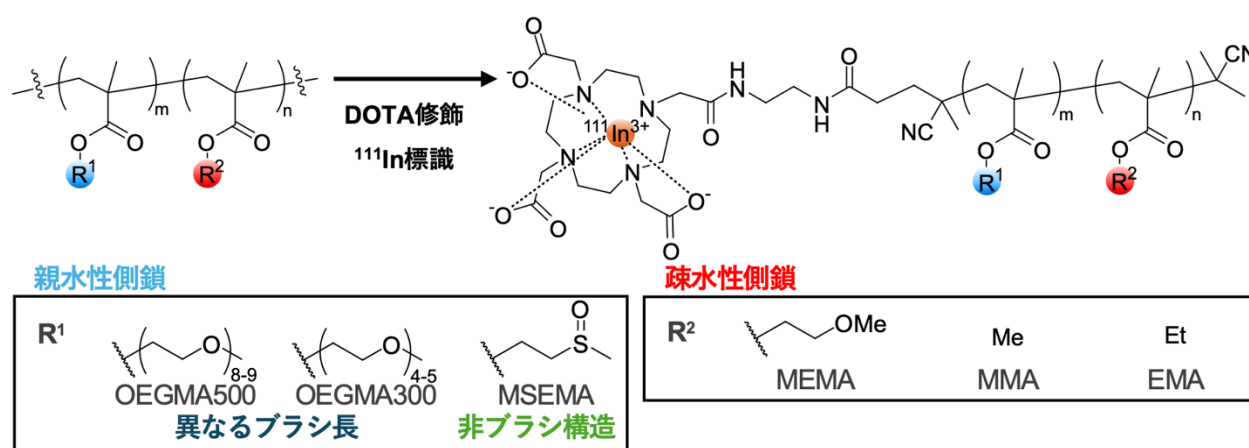
が報告されるなど、安全性や有効性の面で課題が指摘されています。そのため、PEG に代わる新たな生体適合性ポリマーの開発が重要課題となっています。その有力な候補として、POEGMA (poly[oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate]) やポリスルホキシド系ポリマーが注目されています。POEGMA はブラシ状にオリゴエチレングリコール鎖が配列した親水性構造を有し、体内のタンパク質の吸着を抑制することで、高い生体適合性を示すことが知られています。しかし、これらのポリマーにおいて、親水性側鎖の長さや疎水性度の違いが体内での挙動にどのような影響を及ぼすのかについて、十分な知見は得られていませんでした。そこで本研究では、分子構造の異なる 9 種類のポリマーを精密に合成し、それらの体内分布やがん組織への集積性を比較しました。



Adapted with permission from M. Masuda, K. Sano, M. Hayakawa, N. Kamatani, M. Yamasaki, A. Sakama, T. Yamasaki, D. Citterio, T. Mukai, Y. Hiruta, *Biomacromolecules* **2026** DOI: [10.1021/acs.biomac.6c00159](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6c00159). Copyright 2026 American Chemical Society.

3. 研究概要

本研究では、ブラシ状の構造を持つ親水性側鎖（オリゴエチレングリコール（EG）鎖およびスルホキシド系側鎖）の長さや構造が異なる 3 種類の親水性モノマーと疎水性度が異なる 3 種類の疎水性モノマーを組み合わせた 9 種類のポリマーを RAFT 重合^{*2}により新規に作製しました。



放射能測定により生体内分布を評価

Adapted with permission from M. Masuda, K. Sano, M. Hayakawa, N. Kamatani, M. Yamasaki, A. Sakama, T. Yamasaki, D. Citterio, T. Mukai, Y. Hiruta, *Biomacromolecules* **2026** DOI: [10.1021/acs.biomac.6c00159](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6c00159). Copyright 2026 American Chemical Society.

合成した高分子について、逆相クロマトグラフィーにおける保持時間および相転移温度を測定することで、それぞれの物理化学的特性を評価しました。EG 鎖を有するポリマーでは、EG 鎖が長くなるほど疎水性部位の影響が小さくなることが明らかになりました。これは、長い EG 鎖が形成するブラシ状構造が疎水性部位を遮蔽するためであると考えられます。一方で、スルホキッド系側鎖を有するポリマーでは、疎水性部位の構造を有するにもかかわらず、非常に高い親水性を示すことが明らかになりました。

次に、それぞれのポリマーの末端にキレート剤である DOTA^{*3}を導入し、放射性インジウム-111 (¹¹¹In)^{*4}で標識を施した上で、担がんマウスに投与し、体内での分布を評価しました。その結果、ブラシ状親水性側鎖として比較的長い EG 鎖を有するポリマーでは、血液中に長く滞留し、時間経過とともにがん組織への集積量が増加することが分かりました。これは、親水性 EG 鎖の導入によって免疫細胞から認識されにくくなり、血中滞留性が向上し、EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果^{*5}によってがん組織へ効率良く集積したためと考えられます。

一方、EG 鎖の鎖長が比較的短い場合やスルホキッド系側鎖を導入した場合には、疎水性部位の性質の違いが体内分布に大きく影響することが明らかになりました。特に疎水性の高い側鎖を導入した場合には腎臓への集積が増加することが分かりました。また、肝臓および脾臓への集積は EG 鎖が長いほど増加する傾向が認められ、比較的長い EG 鎖および高い疎水性度を示すモノマーを組み合わせたポリマーでは肝臓への集積が顕著に増加しました。これらの結果から、親水性 EG 鎖の長さおよび疎水性部位の組み合わせを精密にコントロールすることで、ポリマーの体内動態を目的に応じて調節できることが明らかとなりました。

4. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、従来の PEG の課題を解決しうる代替ポリマーの分子構造と体内動態の関係を体系的に明らかとしました。特に、親水性側鎖の長さが血中滞留性やがん組織への集積性を大きく左右すること、さらに疎水性部位の設計によって薬剤の腎臓や肝臓への集積を調節できることを示しました。これらの知見は、ポリマーを母体とする薬物送達システム (DDS) キャリアの新規開発において、体内動態を精密に制御する上で重要な設計指針になると考えられます。今後は、本研究で得られた知見を基盤として、新規ポリマーの開発を進め、より安全で効果の高いがん治療の実現を目指します。

5. 付記

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP21K06495、JP22KK0234、JP23K24291、JP24K09771) の支援を受けて実施されました。

<原論文情報>

Mayu Masuda[#], Kohei Sano[#], Mai Hayakawa, Noa Kamatani, Mizuho Yamasaki, Akihiro Sakama, Toshihide Yamasaki, Daniel Citterio, Takahiro Mukai^{*}, Yuki Hiruta^{*}.

([#]equally contributed, ^{*}corresponding author)

Effect of Hydrophilic Brush Length and Hydrophobic Chain on Biodistribution of Polymethacrylate-Based Statistical Copolymers. *Biomacromolecules*

DOI: [10.1021/acs.biomac.6c00159](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6c00159).

<用語説明>

*¹ **ポリエチレングリコール (PEG)** : 高い水溶性と生体適合性を有するポリマーであり、医薬品や DDS 分野で広く利用されている。

*² **RAFT 重合** : ポリマーの分子構造や分子量を精密制御可能な重合法のひとつ。

*³ **DOTA** : 放射性金属を安定に結合可能なキレート剤。

*⁴ **インジウム-111 (¹¹¹In)** : 核医学診断などに利用される放射性金属核種。

*⁵ **EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果** : がん組織の血管の透過性亢進とリンパ系排泄低下により、高分子やナノ粒子ががん組織へ集積しやすくなる現象。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 准教授 蛭田 勇樹 (ひるた ゆうき)

TEL : 045-566-1566 FAX : 045-566-1568 E-mail : hiruta@applc.keio.ac.jp

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室 教授 向 高弘 (むかい たかひろ)

TEL : 078-441-7539 FAX : 078-441-7541 E-mail : tmukai@kobepharma-u.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

神戸薬科大学 広報窓口 (入試広報課内)

TEL : 078-441-7691 FAX : 078-441-7693

E-mail : kouhou@kobepharma-u.ac.jp <https://www.kobepharma-u.ac.jp>