

審査の結果の要旨

氏名 清水 英樹

本研究は siRNA を *in vivo* で全身投与により糸球体腎炎治療手段とする新規の方法として、ポリマー由来（非ウイルス）デバイスを用いたものであり、下記の結果を得ている。

1. 東大工学部マテリアル工学科片岡教授開発のポリマー由来ブロックコポリマーを用いた。siRNA の会合物を PIC nanocarriers と呼んでいたが、数 10nm のナノサイズで、優れた血中滞留性を示し、全身投与で腎糸球体（主にメサンギウム細胞）に集積することを示した。
2. マウス由来メサンギウム細胞を用いた *in vitro* の検討を行い、PIC nanocarrier の細胞集積と遺伝子抑制性を示した。
3. SLE モデルマウス(MRL/lpr マウス)を用いた *in vivo* の検討では、MAPK1 siRNA/ PIC nanocarrier を反復して腹腔投与し、糸球体の MAPK1 抑制を mRNA レベル、蛋白レベルで示した。
4. 疾患モデルでの検討では、MAPK1 の抑制によって、腎機能と腎硬化の軽減も示していたが、そのメカニズムとして、MAPK1 を介した TGF シグナルへの関与であることを *in vivo* で直接的に証明した。

以上、本論文はブロックコポリマーを siRNA の *in vivo* デリバリー手段として全身投与で用い、糸球体腎炎治療手段とする新規の方法を確立したものである。糸球体腎炎を目的とした臨床応用の可能性に期待されるだけでなく、機序解明にもつながる新規手段方法であり、学位の授与に値するものと考えられる。