

審査の結果の要旨

氏名 原田 雄仁

本論文では、成体神経幹細胞の形成メカニズムの解析において、CDK 阻害因子による細胞周期の抑制に着目した。その結果、細胞周期の抑制の下流で幹細胞性の維持に重要な分子メカニズムである Notch シグナルの活性化および、下流で特に Hey1 の発現が増加することを見出した。さらに Hey1 が細胞周期抑制による幹細胞の未分化性の維持に必要であり、胎生期の分裂を抑制した神経系前駆細胞および生後の神経幹細胞の形成・維持に貢献することを発見した。また、Hey1 がどのように幹細胞の長期維持に貢献するかを検討した結果、Hey1 は他のフェミリー因子である Hes1/Hes5 と比べ、発現が安定的であることを見出した。この安定的な Hey1 の発現が、分化促進因子を強固に抑制することで、成体までの長期間幹細胞の維持に貢献するという新たなモデルを提唱している。本論文は、成体神経幹細胞の形成に貢献する分子メカニズムの発見にとどまらず、Notch シグナルの下流因子の使い分けの可能性を示唆しており、非常に重要な研究であると思われる。

また、口頭試問において、論文内容および先行研究について議論した結果、博士号を授与するに十分な資質と見識を備えていると判断した。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。