

ヒト iPS 細胞は、神経系細胞へ分化誘導することで、中枢神経系における再生医学や、ヒト神経発生研究、神経疾患の病態解析における *in vitro* モデルへの応用が期待されてきた。しかし、不完全な iPS 細胞は分化異常や造腫瘍性の原因となり、iPS 細胞を用いた再生医療や疾患解析において問題となる。本研究では、複数のヒト iPS 細胞株から神経幹細胞を誘導して造腫瘍性解析を行い、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の腫瘍化メカニズムの解析と新たな品質評価法の検討を行った。その結果、一部のヒト iPS 細胞株由来神経幹細胞は、免疫不全マウスの脳や精巣へ移植するとグリオーマ様腫瘍を形成した。また、独自に同定したヒト ES 細胞特異的遺伝子群 (hESC signature genes) や DNA 修復関連遺伝子群に着目した遺伝子発現プロファイル解析を行ったところ、造腫瘍性を示すヒト iPS 細胞株の不完全なリプログラミングが示唆され、またこれらの iPS 細胞株は、神経幹細胞への分化誘導の過程でゲノム不安定性を示した。これらの結果から、不完全にリプログラミングされたヒト iPS 細胞株は、分化に伴うゲノム不安定性を介して造腫瘍性を示すことが示唆された。また、未分化 iPS 細胞における DNA 修復関連 17 遺伝子の発現プロファイルは、ヒト iPS 細胞のリプログラミングの程度や分化誘導に伴うゲノム不安定性、造腫瘍性と関連しており、さらに複数のヒト iPS 細胞を用いた発現解析から、リプログラミング抵抗性遺伝子 (Reprogramming recalcitrant genes) である可能性が示唆された。この 17 遺伝子を「Score Card」として用いた未分化状態での発現プロファイルは、iPS 細胞の応用にむけた「真に良質なヒト iPS 細胞」の迅速・効率的な評価方法の開発へ応用可能であると考えられた。

不完全にリプログラミングされたヒト iPS 細胞は分化に伴うゲノム不安定性により造腫瘍性を示す

