

「全能性」から抜け出す仕組みを解明

— 夢の「全能性幹細胞」の樹立に向けて —

【研究のポイント】

- ・ 受精卵のようにあらゆる細胞になれる能力「全能性」の状態のモデル細胞が、その状態から抜け出すためのスイッチを発見し、これまで困難であった「細胞が全能性の状態にとどまる持続時間の制御」に成功した。
- ・ Pcgf5という遺伝子の量を増減させると、持続時間の長さが変わることを、一細胞ごとの動画撮影で実証した。
- ・ 全能性の状態を「保つ」技術につながり、あらゆる細胞になれる新しい幹細胞の樹立や、受精卵が育たなくなる原因・不妊の原因解明に貢献することが期待される。

【概要】

京都大学大学院農学研究科の増子聖士大学院生、本多慎之介助教、池田俊太郎教授、滋賀医科大学動物生命科学研究センターの築山智之特任准教授らの研究グループは、マウスの胚性幹細胞^{*1}（以下、ES細胞という。）が一時的に「全能性^{*2}」に近い状態になったあと、そこから抜け出す（脱却する）ための鍵となる遺伝子 Pcgf5 の機能を発見しました。

私たちのからだは、受精卵というたった一つの細胞から始まります。受精卵は胎盤も含めたあらゆる細胞になれる特別な能力「全能性」をもっていますが、この能力はごく短い時間しか続かず、すぐに次の段階へと移り変わっていきます。この「全能性からの脱却」は、生命の正常な発生に欠かせない過程です。

マウスのES細胞を培養していると、その中のごく一部（約1%）の細胞が、受精直後で全能性を持つ2細胞期の胚とよく似た状態に一時的に移行することが知られており、「2細胞期様細胞^{*3}（以下、2CLCという。）」と呼ばれています。これまでの研究の多くは、細胞が2CLCに「入る」仕組みに注目してきましたが、そこから「抜け出す」仕組みはほとんど分かっていませんでした。

本研究グループは、細胞が全能性の状態にあるかどうかを光の色で見分けられる特殊なES細胞を作製し、Pcgf5という遺伝子の量を人為的に増やしたり無くしたりしました。その結果、Pcgf5を増やすと、ES細胞は全能性の状態の割合が減り、逆に Pcgf5を無くすと、全能性の状態の割合が増えることが分かりました。さらに、細胞を1個ずつ4日間連続で撮影する「タイムラプス撮影^{*4}」により、Pcgf5の量の増減によりES細胞の「全能性の状態にとどまる時間の長さ」そのものが変化することを直接確かめました。

これらの結果は、全能性から抜け出すスピードを人の手で調節できる可能性を示しており、将来的には全能性の状態の細胞を安定して培養・維持する技術、ひいてはあらゆる細胞になれる新しいタイプの幹細胞の樹立につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年8月11日付で国際学術誌 *Biochemical and Biophysical Research Communications* にオンライン公開されました。

【研究の背景】

受精卵は、胎児のからだだけでなく胎盤までも作り出せる最も高い能力をもった細胞です。この能力を「**全能性 (totipotency)**」と呼びます。一方、私たちがよく耳にする iPS 細胞や ES 細胞がもつのは「**多能性 (pluripotency)**」で、からだを構成するさまざまな細胞にはなれますが、胎盤にはなりません。全能性は多能性よりもさらに一段上の能力といえます。

この全能性は、受精後ごく短い期間（マウスでは 1-2 細胞期）にしか現れず、**その後は速やかに多能性へと移り変わっていきます**。つまり、実際の胚発生では「全能性 → 多能性」という一方向の流れが常に進んでいます。

興味深いことに、マウスの ES 細胞を培養していると、その中の約 1%の細胞が、自発的にこの 2 細胞期に似た状態（2CLC）へ一時的に移行することが知られています。この現象は、実験室で全能性を研究できる貴重なモデルとして世界中で使われてきました。

しかし、これまでの研究は「**どうすればこの状態に入れるのか**」という点にほぼ集中してきました。実際の胚発生に照らすと、これは「**多能性から全能性へ**」という、**本来の発生とは逆向きの矢印**を見ていることになります。一方、私たちが今回注目した「**全能性からの脱却**」の過程は、**受精卵が本来たどる「全能性から多能性へ」という発生の流れそのもの**であり、生命の始まりを理解するうえで本質的に重要でありながら、その仕組みを担う因子の研究は発展途上でした。

もしこの「脱却」の制御を理解できれば、全能性の状態を人の手で長く保つことも可能になるかもしれません。それは、**胎盤も含めたあらゆる細胞になれる「夢の幹細胞」の樹立**という、幹細胞研究における長年の目標に近づく一歩となります（図 1）。

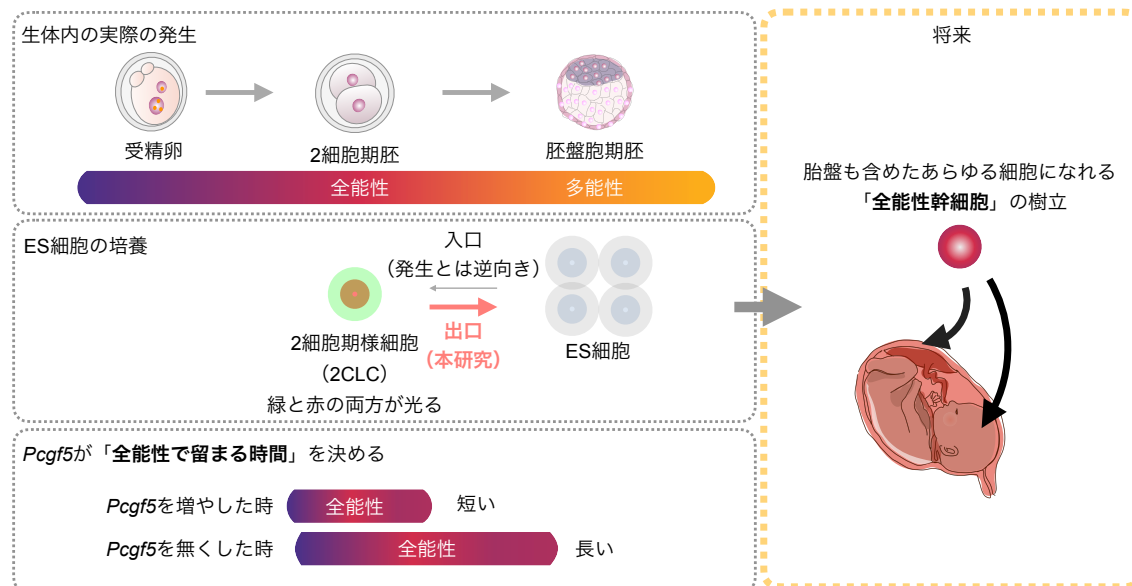


図 1：Pcgf5 による「全能性からの脱却」の制御と、全能性幹細胞樹立への展望

【研究手法・成果】

研究グループはまず、細胞が全能性に近い状態にあるかどうかを光の色で見分けられる特殊なマウス **ES 細胞 (MtZG 細胞)** を作製しました。この細胞では、2 細胞期に特徴的な 2 つの目印が働くと、それぞれ**赤と緑の蛍光を発する**ように設計されています。両方が光っている (= 赤と緑の両方が陽性の) 細胞が、全能性に近い 2CLC です。この「光」は、細胞を選び分けるための目印としても使えます。本研究では、光っている細胞だけを選び出して回収することができる装置 (セルソーター (FACS) ※5) を使って全能性に近い状態の細胞だけを取り出し、その後の運命を追跡しました。

次に、6 種類ある *Pcgf5* 遺伝子ファミリーのうち、***Pcgf5* だけが 2CLC で特に強く働いている**ことを見つめました。そこで、この *Pcgf5* の量を**増やす (過剰発現) / 無くす (ノックアウト ※6)** という正反対の 2 方向から操作し、細胞の振る舞いどう変わるかを調べました。

その結果、*Pcgf5* を増やすと、増やしていない細胞に比べて 24 時間後に全能性に近い状態にとどまる細胞の割合が有意に減少しました (図 2)。逆に、*Pcgf5* を無くすと、その細胞の割合は増加しました (図 3)。*Pcgf5* の量に応じて、まるでダイヤルを回すように、全能性の状態にある細胞の数が正反対の方向に変化したのです。

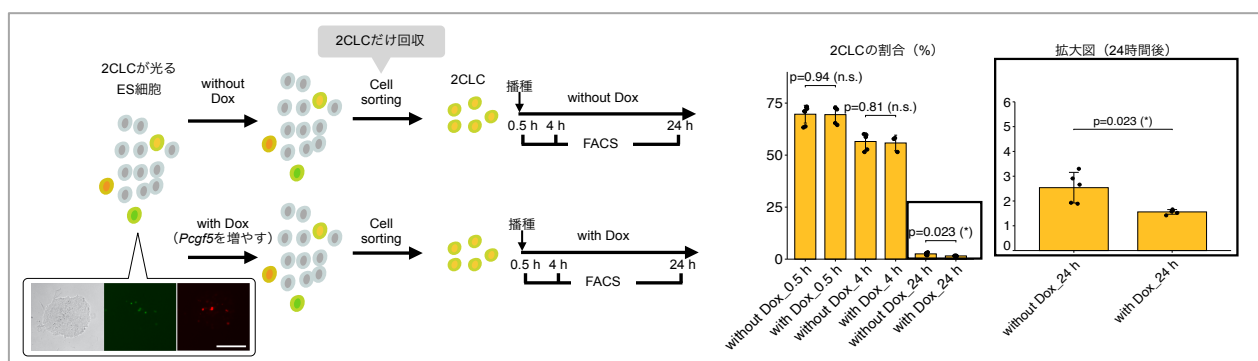


図 2: *Pcgf5* を増やすと、ES 細胞は全能性の状態の割合が減る

セルソーター (FACS) で、赤と緑の両方に光る細胞 (= 全能性に近い状態の細胞) だけを選び出して回収し、その後どれくらいの割合がその状態にとどまり続けるかを 24 時間追跡した。回収した細胞が今どの状態にあるかも、同じくセルソーターで測定している。*Pcgf5* を増やした細胞 (*with Dox*) では、増やしていない細胞 (*without Dox*) に比べて 24 時間後にその状態にとどまる細胞の割合が有意に減少しており、全能性からの脱却が早まっていることが示唆される。

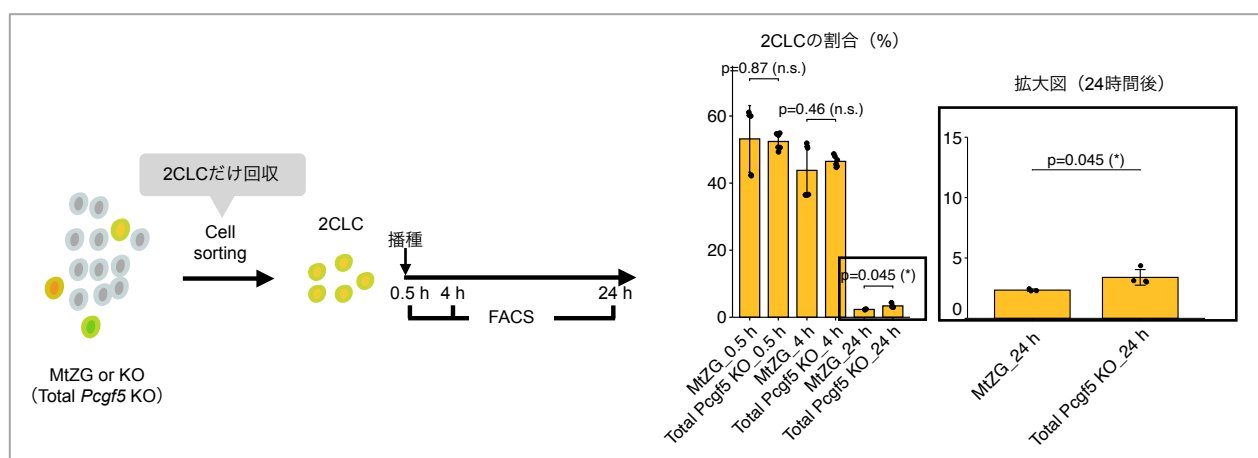


図 3: *Pcgf5* を無くすと、ES 細胞は全能性の状態の割合が増える

図 2 と同じ実験を、*Pcgf5* を無くした細胞 (KO) で行った。24 時間後もその状態にとどまる細胞の割合が有意に増加しており、全能性からの脱却が遅れていることが示唆される。

ただし、細胞の「割合」が変わったというだけでは、**その状態に入る細胞が増えた／減ったのか、それとも一度入った細胞がとどまる時間が変わったのか**を区別できません。そこで研究グループは、**細胞を1個ずつ、4日間にわたって30分ごとに連続撮影する「タイムラプス撮影」**を行い、一つ一つの細胞が全能性の状態に「いつ入り、いつ抜け出したか」を直接追跡しました。

その結果、*Pcgf5*を増やした細胞は全能性の状態にとどまる時間が短くなり、*Pcgf5*を無くした細胞では逆に長くなることが、一細胞レベルではっきりと確認されました（図4）。つまり *Pcgf5* は、細胞がこの状態に「どれだけ長くにとどまるかを決めるタイマー」として働いていたのです。

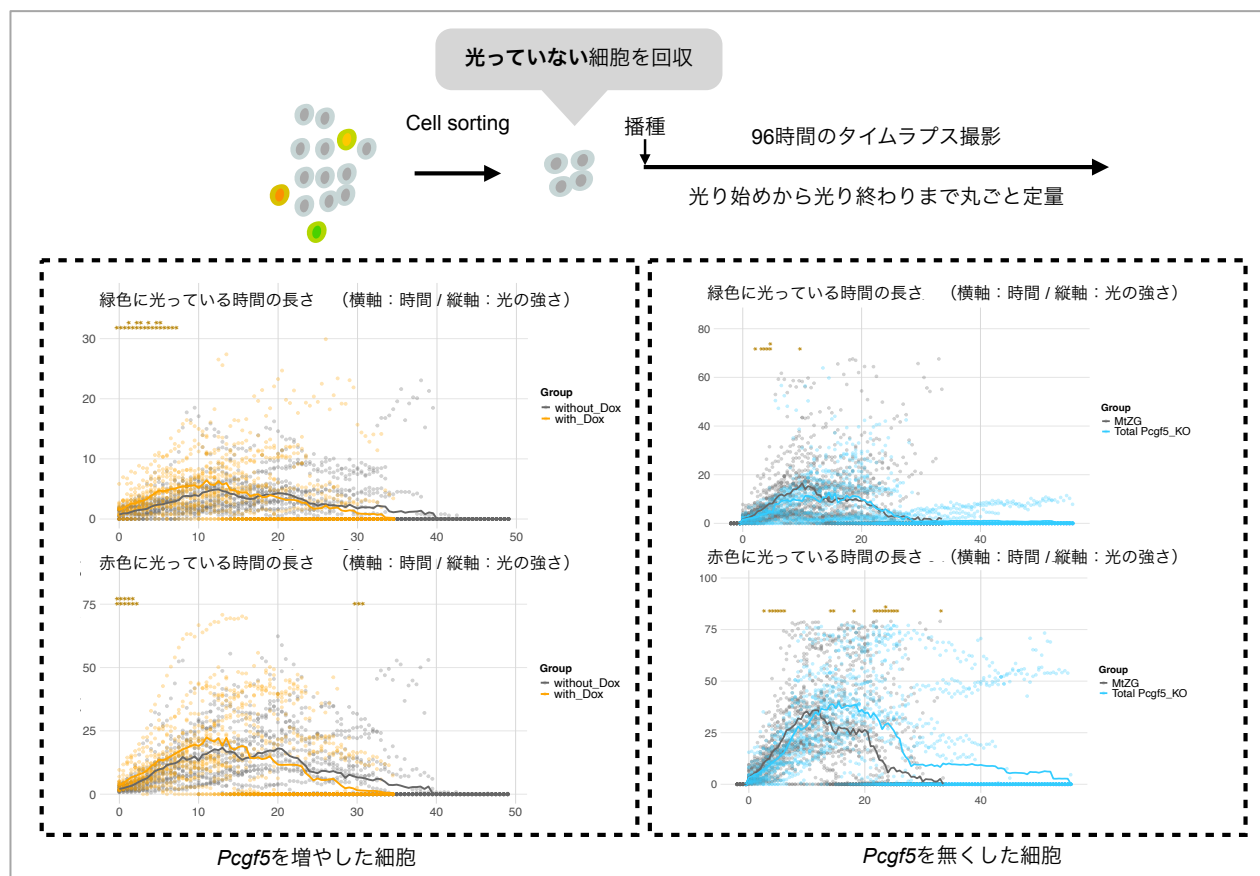


図4：一細胞ごとの連続撮影が明かした、*Pcgf5*による「時間」の制御

光っていない細胞を回収し、光り始めた時点から光り終わりまでの光の強さの移り変わりを定量した。

左：*Pcgf5*を増やすと、赤・緑どちらの光も通常より早く消える。

→ 全能性の状態にとどまる時間が短くなっている。

右：*Pcgf5*を無くすと、逆に光が長く持続する。

→ 全能性の状態にとどまる時間が長くなっている。

*Pcgf5*は、遺伝子の働きを抑える「ポリコーム^{※7}」と呼ばれるタンパク質群の一員です。これまでポリコームは、細胞が全能性の状態に「入らないようにする」ブレーキとして知られてきました。本研究は、同じ仲間の中に全能性の状態を「**抜け出すのを助けるアクセル**」の役割をもつものがあることを初めて示したもので、これまでの理解を大きく塗り替える発見です。

【今後の展望】

本研究は、**全能性の状態を抜け出すスピードを分子レベルで制御できる可能性**を初めて示しました。

抜け出すスピードを遅くできれば、これまで一瞬で消えてしまっていた全能性の状態を、**培養皿の中**

で長く保つことができるかもしれません。

これは、幹細胞研究における長年の目標である「全能性幹細胞」——iPS 細胞や ES 細胞を超えて、胎盤を含むあらゆる細胞になれる新しいタイプの幹細胞——の樹立に向けた重要な足がかりとなります。実現すれば、より高度な再生医療・創薬研究への道が開ける可能性があります。

また、*Pcgf5* は実際のマウス受精卵でも 2 細胞期に強く働くことが分かっており、今回 ES 細胞で見つかった仕組みは、**本物の胚が全能性から多能性へ移り変わる仕組みを反映している**可能性があります。今後、受精卵そのものでの解析を進めることで、**生命の始まりの理解や、初期胚の発生停止・不妊の原因解明**にもつながることが期待されます。

【研究支援】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（科研費）（課題番号：JP24K21915、JP25K02189、JP26K23108）、および世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）などの支援を受けて実施されました。

【発表論文】

雑誌名：Biochemical and Biophysical Research Communications

タイトル： *Pcgf5* controls the exit from totipotency in mouse embryonic stem cells

著者： Satoshi Mashiko, Shinnosuke Honda, Shuntaro Ikeda, Tomoyuki Tsukiyama

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2026.154417>

【用語解説】

※1 胚性幹細胞（ES 細胞）

受精後まもない胚から作られる細胞で、からだを構成するさまざまな細胞になることができる（多能性）。実験室で無限に増やすことができ、発生や病気の研究に広く使われている。

※2 全能性（totipotency）

胎児のからだだけでなく、胎盤などの胚以外の組織も含めた、すべての細胞になれる能力。受精卵とその直後のごく限られた時期の細胞だけがもつ。ES 細胞や iPS 細胞がもつ「多能性」は胎盤にはなれないため、全能性はそれを上回る能力といえる。

※3 2 細胞期様細胞（2CLC：two-cell-like cells）

培養中のマウス ES 細胞の中に、ごく低い頻度（約 1%）で自然に現れる特殊な細胞。受精直後の 2 細胞期の胚とよく似た遺伝子の働き方を示し、全能性に近い性質をもつ。全能性を実験室で研究するためのモデルとして用いられる。

※4 タイムラプス撮影

一定の時間間隔で写真を撮り続け、つなぎ合わせて動画にする撮影方法。本研究では 30 分ごとに 4 日

間撮影し、細胞 1 個ずつが、いつ光り始め、いつ光を失うかを追跡した。

※5 セルソーター (FACS)

細胞 1 個ずつを、高速で流れる液体に乗せ、レーザー光を当てて光り方を測定する装置。測定結果に基づいて、目的の細胞だけを分けて回収することもできる。1 秒間に数千個の細胞を調べられるため、今回のように全体の 1%程度しか存在しない珍しい細胞を扱う研究に欠かせない。正式には fluorescence-activated cell sorting (蛍光活性化セルソーティング) という。

※6 ノックアウト

ゲノム編集技術などを使って、特定の遺伝子を働かなくすること。その遺伝子が本来どんな役割を担っていたかを調べるための代表的な手法。

※7 ポリコーム (Polycomb)

遺伝子の働きを抑え込む役割をもつタンパク質のグループ。発生の過程で、必要のない遺伝子が働かないよう調節している。*Pcgf5*はこのグループの一員。

【研究者情報】

国立大学法人京都大学大学院農学研究科 生殖生物学研究室

増子 聖士、本多 慎之介、池田 俊太郎

国立大学法人京都大学 ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi)

築山 智之

国立大学法人滋賀医科大学 動物生命科学研究センター

増子 聖士、築山 智之