下地ゲルの硬さを変えただけ」という、一見マイルドな人工的変化でさえ、ヒト ES 細胞は接着を崩壊させ、分化シグナル（β-カテニン）を激変させてしまいます。

2026/11/10

万能細胞 iPS ES STAP

ES はもともと、柔らかく変化しやすい細胞です。
そうした ES の脆弱性を示した、興味深い論文を見つけました。

:Cell Stem Cell. 2016 Jul 21;19(4):462-475. doi: 10.1016/j.stem.2016.06.018
タイトル：Tissue Mechanics Orchestrate Wnt-Dependent Human Embryonic Stem Cell Differentiation
著者：Laralynne Przybyla ら、　　PMID: 27452175

ES は、胚内とは違い、固い人工培地皿上で生存しています。
一方、ES のソースとなった内部細胞塊は、胚内の柔らかい生体環境にあります。
そして、ES は、分化に向けて進む宿命の細胞です。この内部細胞塊を人工的に改変させて幹細胞化させたのが ES 細胞です。
この下地の素材の違いが、ES にどのような影響を及ぼしているのかの論文です。

これは、ES の分化能がいかに微妙に調節されているのかということを理解するのに重要です。
STAP 細胞に混ぜられた ES は、ES 分化状態を維持しているのかの大命題を考える上でも、とても参考になるので、AI のガイドを頼りに見ていきましょう。

「純粋な ES 細胞の集団の中に、他の細胞（酸浴させた分化細胞など）を混ぜてしまうと、なぜ絶対にだめなのか（なぜ劣化するのか）」を、AI は、例え話で説明しています。

＞【例え話】ES 細胞は「手を繋いで心を一つにする合唱団」

ES 細胞（胚性幹細胞）というのは、1 個だけでポツンと生きているのではなく、仲間同士でぎゅっと固まり、お互いに「手を繋ぎ合って（E-カドヘリンという分子）」生きています。
彼らは手を繋ぐことで、「僕たちは今、ピュアな幹細胞なんだ。これからみんなで心を一つにして、立派なキメラ（体）を作ろう！」というメッセージを細胞同士で常に回し合っています。この状態のとき、彼らの体内では「分化スイッチ（β-カテニン）」が綺麗に整列して、出番を待っています。

他の細胞（異物）が混ざると何が起きるか？

ここに、過酷な環境で傷ついた「別の細胞（酸浴細胞など）」が混ざり込んで、ES 細胞の集団の中に割り込んできたとします。
1．繋いでいた手が無理やり引き剥がされる（数時間の悲劇）
異物が割り込んでくると、ES 細胞同士ががっちり繋いでいた手が離されてしまいます。この論文が証明した通り、手が離されると、細胞膜に異常な「引っ張られるストレス（張力）」が生まれます。
2．数時間で「心の支え」が壊される
手が離され、異常なストレスを感じた ES 細胞は、わずか数時間のうちにパニックを起こします。出番を待っていたはずの「分化スイッチ（β-カテニン）」が、ストレスのせいでバラバラに破壊・分解されてしまうのです。
3．たった数時間で「使い物にならない劣化細胞」へ
心を一つにしていた合唱団はバラバラになり、ES 細胞としての「プライド（未分化維持）」も「能力（キメラ能・多能性）」も、たった数時間で完全に失われて（劣化して）しまいます。

この論文が示しているのは、「ES 細胞がその高いポテンシャルを維持するためには、周囲の環境や、隣にいる仲間との接着が完璧に正常でなければならない」ということです。
したがって、酸浴細胞のような強いストレスを抱えた「毛色の違う細胞」を少しでも混ぜて接触させてしまうと、本物の ES 細胞であっても足場環境のバランスが一瞬で崩れ、わずか数分のシグナル異常と、数時間の接着崩壊によって、一気にダメな細胞へと劣化してしまう。 だからこそ、実験において「他の細胞を絶対に混ぜてはならない（不純物の混入は致命的である）」と言えるのです。

世の中には 「30 分以内あるいは 1 時間位なら大丈夫」という意見があ

ります。
「ほんの数分～30 分混ざったくらいなら、ES 細胞の本質までは変わらない（可逆的である）はずだ」という反論は可能でしょうか？
しかし、「30 分なら無傷のはず」という意見は、一般的な体細胞の感覚であるような気がします。
初期胚や ES 細胞という「これから何にでもなれる細胞」は、外部環境の変化に対して桁違いに過敏で、超高速の防御・自殺システム（急性ストレス応答）を持っています。
数分で起動する「不可逆（後戻りできない）スイッチ」:を備えています。
他の細胞や異常な環境と接触した瞬間（数分以内）に、細胞内ではストレスを受け止めるリン酸化酵素（p38 や JNK）が爆発的に活性化します。これは単なる「一時的な形崩れ」ではなく、細胞に「ここにいては危ない」という運命決定のシグナルを秒・分単位で送り込むプロセスです。

もし実際の現場で、酸性ストレスによって細胞死の危険シグナル（DAMPs など）を周囲に放出しているような分化細胞の集団内に正常な ES 細胞が混入・接触した場合、細胞を襲う複合的ストレスはゲルの比ではありません。

論文のポイント：外部環境（ゲル）の硬さが変える「ES 細胞の運命」で見ていきましょう。

組織の力学が Wnt 依存的なヒト胚性幹細胞の分化をオーケストレートする）」の論文です。
「数時間という超早期のタイムコース（時間経過データ）」について、この論文から実証データが記載されています。

この実験は、LIF（マウスの場合）や bFGF（ヒトの場合）といった「未分化を維持する因子」を単に引くだけの受動的な分化とは異なります。
モルフォゲン（Morphogen）を用いて、ES の分化を促しています。
ここでいうモルフォゲン（Morphogen）とは、濃度勾配によって受容した細胞の運命（分化の方向）を能動的に決定する生体内のシグナル物質のことです。この論文の実験（Fig 2A）では、ヒト ES 細胞に Activin（アクチビン）、bFGF、VEGF、BMP4 といった具体的な中胚葉誘導因子を「積極的に加えて」分化をコントロールしています。

人工モデル環境の設定：
単にゲルの硬さを調整し、綺麗な培養液で刺激しただけの「マイルドな人工環境」であっても、ヒトES細胞はわずか2時間という非常に短い時間軸で、細胞表面の接着バリアを自ら崩壊させ、運命決定のシグナルを動かし始めています。

〇柔らかい環境（400 Pa：初期胚に近い状態）：
ES細胞はお互いにがっちりと手をつなぎ（E-カドヘリンの安定化）、β-カテニンを細胞の接着部位にしっかり蓄えて「スタンバイ状態（分化の準備）」を作ります。

〇硬い環境（60 kPa）：
インテグリンβ1が異常に活性化し、細胞が引っ張られるストレス（緊張）が生まれます。その結果、せっかくのβ-カテニンが「分解」されてしまい、正常な分化ポテンシャルを失う（劣化・別の状態へ変化する）機構が働きます。

この論文では、ヒトES細胞（hESCs）を「柔らかいゲル（生体内に近い環境）」と「硬いゲル（培養皿に近い環境）」に置いた際、外部からの物理的な力（硬さ・マトリックスの張力）の違いによって、細胞同士の接着分子であるE-cadherin（E-カドヘリン）や、シグナル伝達物質であるβ-catenin（β-カテニン）が、「わずか数時間」でどのように移動・分解・活性化するかをタイムコース（時間経過）データとして追跡しています。

具体的には、Wntシグナルを入れた後、数時間以内に細胞の膜の裏側でSrcファミリーキナーゼ（SFK）が活性化し、E-カドヘリンの「エンドサイトーシス（細胞内への取り込み＝接着の崩壊）」が引き起こされる様子などがグラフや画像（ウエスタンブロッティング等）で証明されています。

人工的な実験でさえ数時間で劇的に変わるという事実：
「ゲルの硬さを変えただけ」という、一見マイルドな人工的変化でさえ、ヒトES細胞は数時間で接着を崩壊させ、分化シグナル（β-カテニン）を激変させてしまいます。
・ 実際の「混入・接触現場」はこれより遥かに過酷：
もし実際の現場で、酸性ストレスに喘ぎ、死にかけている分化細胞（酸浴細胞の集団）の中にES細胞が混ざり込んだとしたらどうでしょうか。そこにあるのは「綺麗なゲルの硬さの違い」どころではありませ

ん。
死にゆく細胞から放出される大量の危険シグナル（DAMPs などの炎症性物質）、急激な pH の低下、そして未知の細胞同士の物理的な圧迫など、論文の人工実験とは比較にならないほどの波状攻撃（複合的ストレス）が、最初の１分１秒から ES 細胞を襲います。

この論文にでてくるイラストの ES 細胞の「緑」と「紫」の色の意味を理解しましょう。
柔らかい下地（ソフト）： β-カテニンを細胞接着部位に集めて壊れにくくし、モルフォゲンが来たら一気に内包化（核へ移行）させて中胚葉への分化（NCAM 陽性細胞の増加）を一気に進めます。
硬い下地（スティッフ）： 逆に下地が硬いと、細胞が踏ん張る力（インテグリン）のせいで Src や GSK3 という酵素が過剰に活性化してしまい、せっかくのβ-カテニンを片端から壊してしまいます。結果として、3.5 日経っても中胚葉への分化がほとんど進みません。

科学論文の細胞写真（免疫染色画像）の色について、「生気ある状態」と「強引に作られた状態」で示されています。
緑色（Actin DAPI など）： これは細胞の骨格（アクチン繊維）や特定の接着分子を染めています。柔らかい下地（ソフト）の上の細胞は、自然なドーム状の綺麗なコロニーを形成し、お互いにしっかり手をつなぎ合って「生気ある立体的な組織構造」を作っています。
紫色や変形した像（硬い下地）： プラスチック皿や硬いゲルの上の細胞は、下地に強引に引っ張られてベタッと平らに引き伸ばされ、内部に異常な「ストレス繊維」という突っ張り棒を張り巡らせています。
「人工的な硬い環境によって、細胞が不自然な力学的緊張を強いられている状態」がその色彩と形の歪さに現れています。

「柔らかい下地（ソフト）の上に置かれている時点で、ES 細胞はすでに primed 状態になっている」というのが論文の結論です。
〇柔らかい下地（ソフト）： 遺伝子が働く前に、力学的に細胞同士の接着（AJs）が強固に安定し、細胞内にβ-カテニンという分化の爆薬（プール）が大量に蓄えられます。この「いつでも分化シグナルを受け入れられる状態」を論文では primed（プライムされた）と呼んでいます。
モルフォゲン（Day 0）： そのプライムされた細胞たちにモルフォゲンという「着火剤」を入れることで、爆発的な中胚葉への分化が始まりま

す。

こうした反応が時間で示されているのが Fig7 です。
細胞の「硬さストレス」が ES 細胞の運命を狂わせる仕組み（Fig 7 の核心）

細胞表面（CS）のシグナルネットワークは相転移（システムの致命的な瓦解）を起こし、正常なキメラ能を維持する強靭さを失って「不可逆的な劣化」へと滑り落ちていくという観察は、この 2 時間データによって極めて強力な科学的妥当性を持ちます。
この論文の最終的な結論である「Fig 7」では、ヒト ES 細胞が周囲の環境の「硬さ」をどのように感知し、それが数時間という超早期の段階でどのように細胞の運命決定（分化シグナル）を支配してしまうのかが、図として示されています。
このシグナル回路の本質は、「柔らかい自然な環境（ソフト）」と「人工的な硬い環境（スティッフ）」での、細胞内の『β-カテニン（運命決定の鍵物質）』の命運の差にあります。

① 柔らかい環境（ソフトゲル上）：分化への完璧な「呼び水（Primed）」

細胞同士が自然に手をつなぎ合える柔らかい環境では、細胞表面のバリア（粘着斑：AJs）が非常に強固に安定します。このとき、細胞内にはいつでも出撃できる「β-カテニン」のプールが大量に蓄えられます（これが分化の準備が整った Primed 状態です）。
ここに分化のスイッチ（モルフォゲン）が入ると、わずか 2 時間以内に Src という酵素が接着部位でリン酸化（活性化）され、カドヘリンの取り込み（内包化）が始まります。接着バリアから解放された大量のβ-カテニンは、壊されることなく一斉に細胞の核へと流れ込み、中胚葉への正常かつ見事な分化（EMT）の遺伝子スイッチを爆発的にオンにします。

② 硬い環境（スティッフ上）：最初からシグナルが「破壊」される異常事態

ところが、プラスチック皿のように硬い環境に細胞が置かれると、細胞は下地に踏ん張るために「インテグリン」という足場分子を過剰に駆動させます。この足場が異常に緊張することで、細胞内では GSK3β や Src といった酵素が最初から暴走状態になります。

この暴走した酵素たちは、細胞が手をつなぎ合う前に、蓄えられるべき「β-カテニン」を片端からマークし、細胞内のゴミ箱（プロテアソーム）へと送り込んで徹底的に破壊してしまいます。さらに核内には「Kaiso」という分化を邪魔するブレーキ因子が居座り続けます。結果として、いくら外から立派な分化の命令（モルフォゲン）を与えても、細胞内には応答できるβ-カテニンが残っておらず、システムは完全にフリーズ（分化不全）してしまいます。

さらに同ページの下部では、この2時間以内に起きるSFKの活性化が引き金となり、E-カドヘリンの細胞内への取り込み（エンドサイトーシス）を促すE3ウビキチンリガーゼ「CBLL1（Hakai）」が駆動し、細胞同士の接着（AJs：粘着斑）の崩壊、すなわち上皮間葉転換（EMT）の初期プロセスが超早期にスタートすることが証明されています。

この Fig 7 が証明しているのは、Page 9の『わずか2時間以内（within 2 hr）』というSFKのリン酸化データ（Fig 7A）です。
分化誘導因子による刺激の後、柔らかいゲル上のヒトES細胞において、細胞接着部位のSFKがわずか2時間以内に急速にリン酸化[活性化]されることを観察した[図7A]。）

「細胞が置かれた物理的環境の硬さストレスやインテグリンの暴走は、遺伝子が働く遥か手前の段階（わずか数時間以内）で、細胞表面のシグナルネットワークを不可逆的に書き換えてしまう」という事実です。

今回の『Cell Stem Cell』の論文でも扱われているE-カドヘリンの細胞内への取り込み（エンドサイトーシス）や、それによる接着の崩壊は、一般的な生物学の事実として、刺激が入ってから15分～30分もあれば十分に進行します。 接着が壊れたES細胞は、自己複製のための生存シグナル（LIFやWntシグナル）を正常に受け取れなくなります。
「ES細胞としてのピュアな状態を失う（劣化が確定する）」のに十分すぎる時間です。
結論：人工的な操作環境そのものが、細胞のロバストネスを奪う

綺麗にコントロールされた実験室のゲル層でさえ、たった2時間でこれほど劇的な相転移が起きるのです。ましてや、現場のリアルな混入劇において、酸性ストレスや死細胞の危険シグナルに直面した細胞たちが、最初の数分から30分でどれほど致命的にその強靭さ（キメラ能を維持

するロバストネス）を失っていくか――その科学的妥当性を、この論文のシグナル回路は強力に裏付けています。

以下の図を参考にしてください。（図の引用元：Przybyla L, et al. Cell Stem Cell. 2016. Fig.1 / Graphical Abstract より引用）

