

[最近のトピックス]

アポトーシスを起こした細胞の役割は消えてゆくことだけか？

小原 伸子

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系 組織学分野

アポトーシスは正常な発生の過程でも様々な場面でおこっているが、一般に、オタマジャクシからカエルへの変態における尾の除去とか、指の間の細胞の除去とか、不要なあるいは余分な細胞を取り除くための機構と理解されているのではないだろうか。

正常な歯の発生過程では帽状期のエナメル結節（一次エナメル結節）で多数の細胞がアポトーシスにより死ぬ^{1,2}。鐘状期の将来の咬頭頂にあたる部位にみられる二次エナメル結節でもアポトーシスは起こる。一次、二次エナメル結節ともに多くのシグナル分子を産生し、歯の形態形成を制御するシグナリングセンターと考えられることから、ここでおこるアポトーシスには役目を終えたエナメル結節を除去するという意義があると最初は考えられた³。しかし、カスパーゼの阻害剤z-VAD-fmkを用いた器官培養の実験では、アポトーシスが阻止されて本来除去されるはずだった細胞がエナメル器内に残っているにもかかわらず、その後形成された臼歯歯胚の咬頭の数や配列に目立った変化はみられなかった⁴。また、caspase-3をノックアウトしたマウスでは、遺伝的なバックグラウンドによっては帽状期歯胚に明らかな形態異常がみられるのに、成体の歯の咬頭の形態はコントロールと差異が無かった⁵。ここまでの結果だと、アポトーシスはおこらなくてもかまわないのではないかと、とも思ってしまうのだが、前述のz-VAD-fmkを用いて器官培養をおこなった歯胚を、さらに腎被膜下に移植して硬組織を形成させた後に観察すると、使用したz-VAD-fmkの濃度に依存して歯冠部の形態に差異が生じるという結果が得られている。帽状期にz-VAD-fmkによりアポトーシスを阻止すると、歯冠部の高さが減少し、近遠心径が大きい歯ができたのである。硬組織の形成、つまり象牙芽細胞やエナメル芽細胞の分化には影響は無く、アポトーシスは適正な形態とサイズの歯ができるのに必要であるとおもわれる⁶。では、この結果はアポトーシスが細胞の除去にだけ寄与していると考えて説明できるのだろうか？細胞が死ななかつたことで近遠心径が“拡大”はなんとなく受け入れてしまいそうでもあるが、高さが“減少”のほうは説明が難しい。つまり、帽状期のエナメル結節で大量におこるアポトーシスがどんな役割を果たしているかは、まだ本当にはわかっていない。

上皮細胞で構成されるシート状の構造が丸まったり凹凸ができたりして三次元の構造を作ってゆくのは形態形成の基本的な出来事のひとつであり、このとき構成する個々の上皮細胞の形態も変化する。ショウジョウバエの脚の上皮の形態形成において、アポトーシスに依存して上皮の折りたたみがおこるが、そのメカニズムが明らかになってきた⁷。アポトーシスをおこした上皮細胞の中には収縮のための装置（ミオシンのケーブル）ができ、この細胞が基底側に向かって収縮するときに、接着して

いる周囲の細胞に一次的な変形を起こす。これがきっかけとなって周囲の上皮細胞内部にも変化がおこり、頂上側が収縮して、上皮シートの変形がおこることがわかった。この例では、アポトーシスを起こした細胞は、能動的に周囲に影響を与えて組織のリモデリングの引き金になっており、その役割はこれまで一般に考えられていたような受動的なもの（役目を終えた、あるいは余分な細胞として取り除かれる）とは異なっている。

帽状期のエナメル結節は一層の細胞シートではなく、複雑な配列の上皮細胞の集まりであり、上に述べたショウジョウバエの脚の例をそのまま当てはめて考えることはできない。しかし、歯冠部の形態形成の鍵を握る構造であることは間違いなく、無視できないほどたくさんのアポトーシスが起きている。今後、エナメル結節のアポトーシスの意義が明らかになることを期待している。

参考文献

1. Lesot H, Vonesch JL, Peterka M, Tureckova J, Peterkova R, Ruch-JV. Mouse molar morphogenesis revisited by three dimensional reconstruction. II. Spatial distribution of mitoses and apoptosis in cap to bell staged first and second upper molar teeth. *Int J Dev Biol* 40(5) 1017-1031, 1996.
2. Vaahtokari A, Åberg T, Thesleff I. Apoptosis in the developing tooth: association with an embryonic signaling center and suppression by EGF and FGF-4. *Development* 122(1): 121-129, 1996.
3. Jernvall J, Åberg T, Kettunen P, Keranen S, Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse enamel knot. *Development* 125 161-169, 1998.
4. Coin R, Kieffer S, Lesot H, Vonesch JL, Ruch JV. Inhibition of apoptosis in the primary enamel knot does not affect specific tooth crown morphogenesis in the mouse. *Int J Dev Biol* 44(4) 389-396, 2000.
5. Matalova E, Sharpe PT, Lakhani SA, Roth KA, Flavell RA, Setkova J, Misek I, Tucker AS. Molar tooth development in caspase-3 deficient mice. *Int J Dev Biol* 50(5) 491-497, 2006.
6. Kim JY, Cha YG, Cho SW, Kim EJ, Lee MJ, Lee JM, Cai J, Ohshima H, Jung HS. Inhibition of apoptosis in early tooth development alters tooth shape and size. *J Dent Res* 85(6): 530-5, 2006.
7. Monier B, Gettings M, Gay G, Mangeat T, Schott S, Guarner A, Suzanne M. Apico-basal forces exerted by apoptotic cells drive epithelium folding. *Nature* 518 (7538) 245-248, 2015.