昭和医科大学学士会後援セミナー

骨が支える形質細胞長寿
－ATP 感知ニッチと疾患展開－

石河　真幸　先生
Research Scientist
National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health

主催：昭和医科大学歯学部口腔生化学講座
2026 年 7 月 6 日 18：00～19：00，昭和医科大学 1 号館 5 階東会議室

令和 8 年 7 月 6 日、昭和医科大学において、米国国立衛生研究所（NIH）の石河真幸先生をお迎えし、特別講演会を開催した。講演では、NIH およびペンシルベニア大学における研究環境をはじめ、海外で研究を進める上で大切にされている姿勢や考え方についてご紹介いただいた。

講演の中心となったのは、骨髄に存在する長寿命形質細胞の生存を支える仕組みに関する研究であった。形質細胞は B 細胞から分化し、大量の抗体を産生することで、感染防御やワクチン効果などの液性免疫を担っている。中でも長寿命形質細胞は骨髄内に長期間生存し、過去の感染やワクチン接種によって獲得された抗体を持続的に産生する。しかし、その長期生存を支える骨髄内微小環境、いわゆる「形質細胞ニッチ」の詳細については、これまで不明な点が多く残されていた。

石河先生らは、骨芽細胞が PANX3 を介して細胞外へ ATP を放出し、その ATP を骨髄形質細胞上のプリン受容体 P2RX4 が感知することで、形質細胞の生存が維持されることを明らかにされた。Panx3 または P2rx4 を欠損させたマウスでは、脾臓の形質細胞には大きな変化が認められない一方、骨髄形質細胞が選択的に減少し、血清抗体価も低下した。これらの結果は、骨芽細胞由来の細胞外 ATP と形質細胞上の P2RX4 による情報伝達が、骨髄形質細胞ニッチを成立させる重要な機構であることを示している。

さらに、P2RX4 阻害薬である 5-BDBD を投与すると、骨髄形質細胞が減少し、すでに形成されていた抗原特異的抗体の血中濃度も長期間にわたり低下した。全身性エリテマトーデスに類似した二つのマウスモデルにおいては、抗二本鎖 DNA 抗体価の上昇が抑制され、蛋白尿や腎障害も改善した。また、P2RX4 を阻害すると、形質細胞内で小胞体ストレス応答

が活性化し、ATF4-CHOP 経路に依存した細胞死が誘導されることも示された。大量の抗体を産生する形質細胞にとって、小胞体の恒常性を維持することは生存に不可欠であり、ATP-P2RX4 シグナルは、その細胞内環境を支える役割を担っていると考えられる。

講演では、自己免疫疾患に加え、多発性骨髄腫をはじめとする形質細胞関連疾患への応用可能性についても議論された。病的抗体を産生する長寿命形質細胞は、一般的な B 細胞を標的とする治療では十分に除去されない場合がある。そのため、P2RX4 を介した形質細胞の生存機構を標的とする研究は、難治性自己免疫疾患や形質細胞腫瘍に対する新たな治療戦略につながる可能性を有している。

本講演は、骨と免疫の相互作用に関する最先端の知見に触れるとともに、臨床上の疑問を基礎研究によって深く掘り下げ、疾患治療へと展開することの重要性を改めて認識する、大変貴重な機会となった。（報告　中村和貴）