

11_VEXAS

VEXAS

Image

第9回

VEXAS症候群

VEXAS: vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic

監修 中島 秀明 先生 横浜市立大学大学院 医学系研究科 幹細胞免疫制御内科学 主任教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第9回はVEXAS症候群について、横浜市立大学大学院 医学系研究科の中島 秀明先生に解説いただきました。

SUMMARY

- VEXAS症候群は、造血幹前駆細胞のUBA1遺伝子変異を基盤として成人発症する自己炎症性疾患である。
- VEXAS症候群は、発熱、再発性多発軟骨炎、Sweet症候群、結節性多発動脈炎などの多彩な自己炎症症状を示すに加え、大球性貧血を中心とした骨髄異形成症候群 (MDS) をきたす。
- VEXAS症候群患者のMDSは芽球増加や予後不良染色体異常を伴わない低リスクMDSであり、未熟な骨髄系・赤芽球系細胞を中心に特徴的な細胞質の空胞を認める。

VEXAS症候群の疾患概念

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は造血幹細胞のゲノム変異を基盤に発症する造血不全であるが、低リスクMDSの一部では炎症や免疫異常が病態形成に深く関与していることが報告されていた。最近、造血系の遺伝子変異に伴う新たな自己炎症性疾患としてVEXAS症候群が報告され、炎症による低リスクMDSを伴う疾患として大きな注目を集めている。

VEXAS症候群は、E1ユビキチン活性化酵素UBA1 (ubiquitin-like modifier activating enzyme 1) をコードするUBA1遺伝子の体細胞変異による成人発症型の自己炎症性疾患である。VEXASの名称はその臨床的・遺伝学的特徴である、空胞 (vacuoles), E1ユビキチン活性化酵素 (E1 enzyme), X染色体連鎖性 (X-linked), 自己炎症性 (autoinflammatory), 体細胞 (somatic) に由来する。VEXAS症候群は、発熱、再発性多発軟骨炎、Sweet症候群、結節性多発動脈炎など多彩な自己炎症症状を示し、大球性貧血を中心と

したMDSや形質細胞腫瘍をきたすのが特徴である^{1,2}。VEXAS症候群におけるMDSは芽球増加や予後不良染色体異常を伴わない低リスクMDSであり、巨赤芽球性変化、好中球性脱顆粒、微小巨核球など典型的なMDSの形態異常に加え、骨髄系・赤芽球系前駆細胞を中心に細胞質の空胞を認めるのが特徴である (図1)³。

VEXAS症候群の発見

2020年、米国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) のBeckらは、UBA1遺伝子の体細胞変異による成人発症型の新たな自己炎症性疾患としてVEXAS症候群を提唱した¹。BeckらはNIHのUndiagnosed Disease Programに登録された発熱ないし全身性炎症を繰り返す1,477例と、非定型で未分類の疾患とされた1,083例の血液細胞をもとにエクソームシーケンスを行い、841のユビキチン関連遺伝子の中から影響が大きい遺伝子変異を検索した。その結果、UBA1遺伝子のN末端から41番目のメチオ

Image

ニン (Met41) に変異を有する3例の男性症例を特定した。この3例はいずれも血液学的異常 (大球性貧血, 血小板減少症, 骨髓異形成) を呈しており, 50歳代から70歳代の間に耳介・鼻の軟骨炎, 皮膚病変, 血栓塞栓症を発症していた。その後, NIHの研究グループはMet41に変異を有し同様の症状を示す男性22例を同定し, これら25例が再発性多発軟骨炎, Sweet症候群, MDS, 多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) または意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS), 結節性多発動脈炎などの診断または分類基準を満たすことを見出した (表1)。また, BeckらはVEXAS症候群の成立機序を解明すべく複数の実験を行い, Met41の変異によりUBA1の機能が低下することを示した。加えて, ヒトのUBA1遺伝子と相同性の高い遺伝子を有するゼブラフィッシュにおいて, CRISPR-Cas9によりUba1遺伝子を編集したところ, 全身性の炎症が惹起された。これらの結果から, UBA1遺伝子変異がVEXAS症候群の病態成立に深く関与することが明らかにされた。

VEXAS症候群は新たな疾患概念であることから, その有病率を含む疫学的研究は十分に行われていない。Beckらは米国ペンシルベニア州の遺伝情報を含む健康記録データベースを用い, UBA1遺伝子変異と関連する臨床症状をレトロスペクティブに検討した結果を2022年のJAMAに報告した⁴。この研究では, 163,096例 (平均年齢52.8歳, 白人94%, 女性61%) のうち, 11例 (男性9例, 女性2例) にUBA1遺伝子のバリエーションが認められ, これら全例がVEXAS症候群と一致する臨床像を示した。11例中5例はVEXAS症候群に関連するリウマチ性疾患や血液疾患の分類基準に合致しなかったが, 全例で貧血 (ヘモグロビン平均値は7.8g/dL, 中央値7.5g/dL) が認められ, うち10例は血小板減少を伴う大球性貧血であった。この報告ではUBA1の病的バリエーションの保有率は50歳以上の男性4,269人に1人 (95%信頼区間2,319~7,859人), 50歳以上の女性26,238人に1人 (同7,196~147,669人) と推計されている。

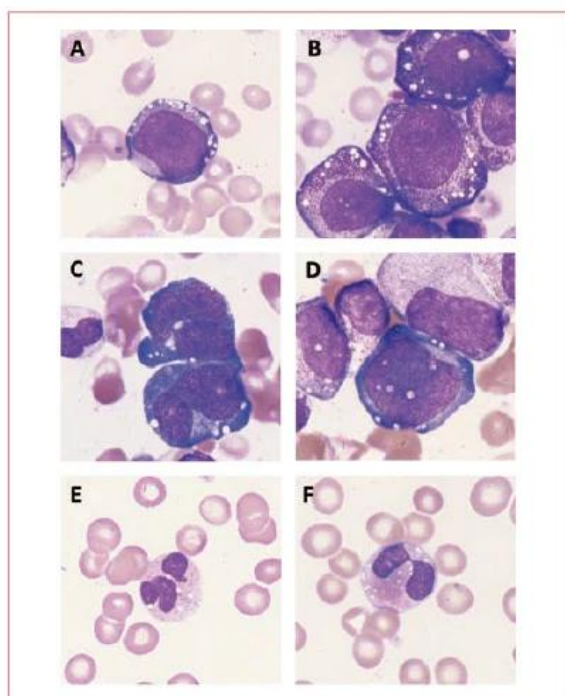


図1 VEXAS症候群の血液系細胞における細胞質の空胞

A: 骨髄芽球, B: 前骨髄球及び骨髄球,
C, D: 形態異常を有する赤芽球及び未熟な骨髄系細胞,
E, F: 形態異常を有する末梢血好中球
(文献3より転載)

表1 米国で特定されたVEXAS症候群25例の患者背景

性別・年齢	男性:100%, 発症年齢中央値:64歳 (範囲45~80歳)
遺伝子変異	体細胞UBA1バリエーション (p.Met41):100% うち p.Met41Thr:60%, p.Met41Val:20%, p.Met41Leu:20%
臨床的特徴	発熱:92%, 皮膚病変:88%, 肺浸潤:72%, 耳介及び鼻軟骨炎:64%, 静脈血栓塞栓症:44%, 大球性貧血:96%, 骨髄球における空胞 (18例で検討):100%
検査値	CRP中央値:7.3mg/dL (IQR 1.8~12.8mg/dL) 赤沈1時間値中央値:97mm (IQR 64~124mm)
診断または分類基準を満たした割合	再発性多発軟骨炎:60%, Sweet症候群:32%, MDS:24%, MMまたはMGUS:20%, 結節性多発動脈炎:12%, 巨細胞動脈炎:4%

CRP: C-reactive protein (C反応性タンパク),
MDS: myelodysplastic syndromes (骨髄異形成症候群),
MM: multiple myeloma (多発性骨髄腫),
MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance
(意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症)
(文献1を改変)

Image

VEXAS症候群の発症機構

VEXAS症候群における $UBA1$ 遺伝子変異は、骨髓中の造血幹前駆細胞（造血幹細胞，多能性前駆細胞），顆粒球単球前駆細胞，巨核球・赤芽球前駆細胞，リンパ系前駆細胞，ならびに骨髓系細胞，赤芽球・巨核球系細胞で高率に認められる。一方，末梢血では好中球・単球に $UBA1$ 遺伝子変異が検出されるもののリンパ球には認められない。これらのことから，VEXAS症候群は造血幹前駆細胞に生じた $UBA1$ 遺伝子変異を基盤にして発症するものと考えられている（図2）。

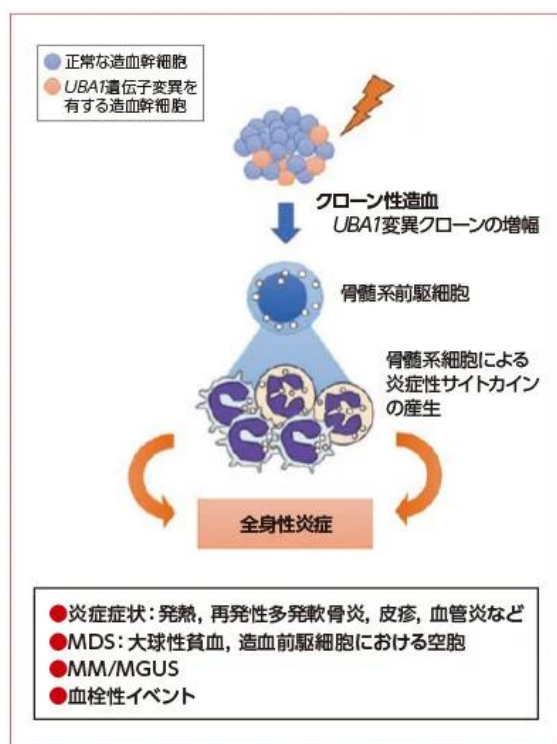


図2 VEXAS症候群の病態形成

$UBA1$ 遺伝子変異を有する造血幹細胞が骨髓内で増幅することにより，クローン性造血を生じる。VEXAS症候群における $UBA1$ 遺伝子変異は，骨髓中の造血幹前駆細胞（造血幹細胞，多能性前駆細胞），顆粒球単球前駆細胞，巨核球・赤芽球前駆細胞，リンパ系前駆細胞，ならびに骨髓系細胞，赤芽球・巨核球系細胞で高率に認められる。一方で末梢血では好中球・単球に $UBA1$ 遺伝子変異が検出されるもののリンパ球には認められない。VEXAS症候群では発熱，再発性多発軟骨炎，皮疹，血管炎などを生じ，MDSや，MMあるいはMGUSなどの形質細胞腫瘍，血栓性イベントを併発する。VEXAS症候群におけるMDSは大球性貧血を呈し，造血前駆細胞や骨髓系・赤芽球系前駆細胞には空胞が認められる。

MDS: myelodysplastic syndromes (骨髓異形成症候群)，

MM: multiple myeloma (多発性骨髄腫)，

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

(意義不明の単クローン性マクログロブリン血症)

(文献3)

$UBA1$ はタンパクユビキチン化の第一段階であるユビキチン活性化反応をつかさどるE1酵素である。ヒト $UBA1$ 遺伝子はX染色体 (Xp11.3) に存在するためVEXAS症候群の患者はほとんどが男性であるが¹，女性患者も少ないながら存在する。 $UBA1$ 遺伝子変異はMet41に集中しており，これがバリン (Val)，スレオニン (Thr)，ロイシン (Leu) のいずれかに置換されるミスセンス変異である（図3）³。また，一部の症例ではMet41を含むexon 3の5'側のスプライス受容体部位の変異も報告されている⁵。 $UBA1$ 遺伝子には3つの開始コドンがあり，Met41は第2開始コドンにあたる。これらは $UBA1a$ ， $UBA1b$ ， $UBA1c$ の3種類のアイソフォームを生成するが，野生型アレルからは主に $UBA1a$ と $UBA1b$ が翻訳される。これに対しVEXAS症候群では，Met41変異のために $UBA1b$ が作られず，代わりに $UBA1c$ が生成される¹。 $UBA1b$ と $UBA1c$ はいずれも細胞質内に存在するが， $UBA1c$ は酵素活性を欠いているためVEXAS症候群の血球では細胞質におけるタンパクユビキチン化能が低下している。これらのことから，VEXAS症候群の血球ではユビキチン化を介したタンパクの分解異常・蓄積から小胞体ストレス反応や異常なオートファジーが惹起され，単球を中心とした過剰な炎症反応が生じるものと考えられている³。

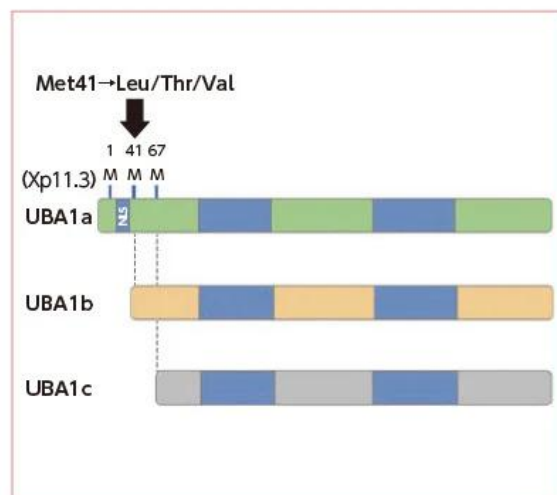


図3 VEXAS症候群における $UBA1$ 遺伝子変異

ヒト $UBA1$ 遺伝子はX染色体 (Xp11.3) に存在しており，VEXAS症候群における $UBA1$ 遺伝子変異はN末端から41番目のメチオニン (Met41) がバリン (Val)，スレオニン (Thr)，ロイシン (Leu) に置換されるミスセンス変異である。

NLS: nuclear localization signal (核移行シグナル)

(文献3)

Image

VEXAS症候群に関する今後の展望

自己炎症性疾患や自己免疫疾患とMDSとの関連は以前から知られており、MDSによる炎症や免疫異常の惹起、あるいは炎症・免疫異常によるMDSの進展など、両者には双方向性のクロストークが存在すると考えられてきた。このような中、最近提唱されたVEXAS症候群は造血幹前駆細胞の*UBA1*遺伝子変異を基盤として発症する造血不全を伴う自己炎症性疾患であり、血液疾患と膠原病領域、あるいは血液学と免疫学とをまたぐ新しい疾患概念として注目される。

VEXAS症候群におけるMDSの発症機序には未だ不明な点が多いものの、*UBA1*遺伝子変異を持つ単球により惹起される全身性炎症がその基盤にあることは明らかであり、詳細な解析が待たれる。また、*UBA1*遺伝子変異を持つ造血幹前駆細胞がいかにしてクローン進展・増幅を起こすのかも不明であり、このメカニズム解明も重要な課題である。

VEXAS症候群の病態成立機序を詳細に明らかにすることにより、低リスクMDSならびに自己炎症性疾患の診断・治療法開発に向けた新たなアプローチが見出されることを期待したい。

COLUMN VEXAS症候群をめぐる新たな研究への期待

VEXAS症候群は肺浸潤や皮膚病変など多彩な臨床症状を有することから、血液内科、膠原病内科のみならず、呼吸器内科や皮膚科など、様々な診療科において本疾患の患者に遭遇する可能性が考えられる。Beckらの報告では、VEXAS症候群患者の60%が再発性多発軟骨炎の診断基準を満たしていた¹。当教室の桐野らはこの点に着目し、13例（男性11例、女性2例）の再発性多発軟骨炎患者の末梢白血球もしくは骨髓細胞由来のゲノムDNAを用いサンガーシークエンスにより*UBA1*遺伝子変異を検索した。その結果、男性11例中8例で*UBA1*遺伝子変異を検出した。これら8例では皮疹、発熱、MDS、血管炎などVEXAS症候群に合致する全身症状を認め、骨髓穿刺を行った症例では骨髓系と赤芽球系前駆細胞で空胞像が観察された⁶。また、当教室では全国の多数の施設の協力を得て、臨床的にVEXAS症候群の疑いのある89例についてペプチド核酸（PNA）-clamping PCRとサンガーシークエンスを用いた*UBA1*遺伝子変異のスクリーニングを行い、うち40例（44.9%）に*UBA1*遺伝子変異を検出した。さらにROC曲線を算出して臨床的プロファイル（50歳以上、皮膚病変、肺病変、軟骨炎、大球性貧血）から*UBA1*遺伝子変異を有する患者を予測するスコアリングシステムを開発した⁷。

NIHのGraysonらは、VEXAS症候群の同定はクローン性造血と全身性炎症の新たな関連を示すものであり、この疾患が“hematoinflammatory disease”のプロトタイプとなる可能性を指摘している²。今後、診療科の枠を超えた分野横断的な研究により、VEXAS症候群をめぐる新たな知見がもたらされることを期待したい。

文 献

1. Beck DB, et al. N Engl J Med 2020; 383: 2628-2638.
2. Grayson PC, et al. Blood 2021; 137: 3591-3594.
3. 中島秀明. 臨床血液 2023; 64: 753-763.
4. Beck DB, et al. JAMA 2022; 329: 318-324.
5. Poulter JA, et al. Blood 2021; 137: 3676-3681.
6. Tsuchida N, et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 1057-1061.
7. Maeda A, et al. Rheumatology (Oxford) 2023; online ahead of print.



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_vexas