

# 学位論文の要旨

Efficient detection of somatic *UBA1* variants and clinical scoring system

predicting patients with variants in VEXAS syndrome

(VEXAS 症候群における *UBA1* 体細胞バリエントの検出手法の検討,

および臨床的スコアリングシステムの開発)

March, 2024

(2024 年 3 月)

Ayaka Maeda

前田 彩花

Department of Stem Cell and Immune Regulation,  
Yokohama City University Graduate School of Medicine  
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 幹細胞免疫制御内科学

( Research Supervisor : Naomichi Matsumoto, Professor )

横浜市立大学 大学院医学研究科 遺伝学

(研究指導教員：松本 直通 教授)

( Doctoral Supervisor : Hideaki Nakajima, Professor )

(指導教員：中島 秀明 教授)

## 学位論文の要約

### Efficient detection of somatic *UBA1* variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome

(VEXAS 症候群における *UBA1* 体細胞バリエントの検出手法の検討,  
および臨床的スコアリングシステムの開発)

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead425>

#### 1. 序論

VEXAS 症候群 (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) は, 2020 年 10 月に Beck et al. (2020) らにより初めて報告された. タンパク質のユビキチン化を開始させる E1 酵素をコードする X 染色体上の *UBA1* 遺伝子の体細胞バリエントが原因で, 全身の様々な炎症症状, 血液学的異常, 骨髄系・赤芽球系前駆細胞の特徴的な空胞(vacuoles)などを呈する. 初報からの約 3 年間で世界中から数多くの報告がなされ, VEXAS 症候群の臨床像が急速に明らかにされ, 更には治療法の検討などが行われている. 治療選択や予後予測のために, 正確な分子診断が求められるが, 現状では遺伝子解析の方法や臨床診断基準について標準化されていない. 本邦でも, 横浜市立大学から国内初の *UBA1* 遺伝子解析症例 (Tsuchida et al., 2021) を報告して以来, 疑い症例の解析依頼が当学に数多く寄せられるようになった. VEXAS 症候群の認知の広がりと共に, 様々な診療科が診療に携わるようになり, 国内での遺伝子診断および診療体制の早急な整備が求められている.

本研究では, 横浜市立大学幹細胞免疫制御内科学教室において, 本邦で臨床的に VEXAS 症候群が疑われた性別不問の 89 例の患者を前向きに収集し, 遺伝学教室にて, 複数の遺伝子解析手法を用いて *UBA1* バリエントについて評価し, 遺伝子解析の精度および妥当性について検討した. さらに, 対象症例の臨床的特徴について多面的に解析し, *UBA1* 遺伝子解析の必要性を判断するための簡便なスコアリングシステムを開発した.

#### 2. 実験材料と方法

臨床的に VEXAS 症候群が疑われ, 横浜市立大学で遺伝子スクリーニングを行った日本人患者で, 20 歳以上の成人発症で, 炎症症状と血液学的異常の片方あるいは両方を示すものを対象とした. 収集期間は 2021 年 4 月から 2022 年 10 月までとし, 共同研究機関の担当医を介して臨床情報および血液検体を収集した. 本研究実施については, 横浜市立大学動物

実験委員会の審査を経て学長の承認を得ており、参加者全員から書面による研究同意を取得した。(承認番号：A121129002, A201000008)

対象患者の末梢血液からゲノム DNA を抽出し、通常の PCR、ペプチド核酸クランピング PCR (Peptide nucleic acid-clamping PCR : PNA-PCR)、サンガーシーケンス、QIAcuity digital PCR system (QIAGEN 社)を用いたデジタル PCR (Partitioning digital PCR : pdPCR)、ターゲットアンプリコンシーケンス (Targeted amplicon sequencing : TAS) を用いて、*UBAI* バリエントを評価した (図 1)。

さらに我々は、*UBAI* バリエント陽性患者と陰性患者を予測するための臨床的スコアリングシステムを開発し、ROC 解析によりその予測能を評価した。

### 3. 結果

臨床的に VEXAS 症候群が疑われた計 89 例の患者を収集し、91.0% (81/89) が男性、発症年齢の中央値は 69.3 歳であった。発熱 (82.0%)、皮膚病変 (71.9%)、肺病変 (46.1%)、軟骨炎 (43.8%)、大球性貧血 (75.3%) と血小板減少症 (14.6%) などの症状を伴った。骨髓穿刺は 69 例で実施しており、そのうち 50 例 (72.5%) で骨髓系・赤芽球系前駆細胞の空胞像が観察された。

通常の PCR と PNA-PCR を組み合わせた *UBAI* バリエントスクリーニングを行うと、40 例 (44.9%) が *UBAI* バリエント陽性であった。うち 1 例は、通常の PCR 産物のシーケンスでは検出困難であり、PNA-PCR 産物のシーケンスでバリエントを検出した。pdPCR で評価したところバリエントアレル頻度 (variant allele frequency : VAF) 1.7% の低頻度バリエントであった。pdPCR または TAS で *UBAI* バリエント陽性患者の VAF を評価すると、VAF 1.7~93.3% と幅広い分布が見られ、バリエント毎で分布の傾向に差を認めた。

*UBAI* 陽性患者と陰性患者の臨床所見を比較すると、*UBAI* 陽性患者では、皮膚病変 (90.0%)、肺病変 (72.5%)、大球性貧血 (97.5%)、骨髓空胞像 (91.7%) が有意に多かったが、いずれも非特異的な臨床徴候であった。VEXAS 症候群においては、単一の徴候ではなく、複数の徴候を組み合わせることで VEXAS 症候群が強く疑われる患者群を抽出できることが推察され、これまでに VEXAS 症候群と強い関連が知られている発症年齢、皮膚病変、肺病変、軟骨炎、大球性貧血の 5 項目による、新たなスコアリングシステム (大球性貧血のみ 2 点、他は各 1 点、合計点 0~6 点) を開発した。対象患者 89 例にこのスコアリングシステムを適応すると AUC=0.908 となり、良好な予測能が得られた (図 2)。

#### 4. 考察

通常の PCR と PNA-PCR を組み合わせた *UBA1* バリエントスクリーニングにより、*UBA1* 体細胞バリエントを有する症例を非常に高精度に検出することができた。本研究で提案した遺伝子解析手法および新規スコアリングシステムは、VEXAS 症候群の診療に深い洞察を与え、本邦における VEXAS 症候群の診断および診療体制の整備を進める基盤になるものと考えられた。

## 引用文献

Beck DB, Bourbon MA, Sikora KA, et al. (2020), Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease, *N Engl J Med*, 383, 2628-38.

Tsuchida N, Kunishita Y, Uchiyama Y, et al. (2021), Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis, *Ann Rheum Dis*, 80(8), 1057-1061.

## 論文目録

### I. 主論文

Efficient detection of somatic *UBA1* variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome

Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Horita N, Kobayashi S, Kishimoto M, Kobayashi D, Matsumoto H, Asano T, Migita K, Kato A, Mori I, Morita H, Matsubara A, Marumo Y, Ito Y, Machiyama T, Shirai T, Ishii T, Kishibe M, Yoshida Y, Hirata S, Akao S, Higuchi A, Rokutanda R, Nagahata K, Takahashi H, Katsuo K, Ohtani T, Fujiwara H, Nagano H, Hosokawa T, Ito T, Haji Y, Yamaguchi H, Hagino N, Shimizu T, Koga T, Kawakami A, Kageyama G, Kobayashi H, Aoki A, Mizokami A, Takeuchi Y, Motohashi R, Hagiwara H, Itagane M, Teruya H, Kato T, Miyoshi Y, Kise T, Yokogawa N, Ishida T, Umeda N, Isogai S, Naniwa T, Yamabe T, Uchino K, Kanasugi J, Takami A, Kondo Y, Furuhashi K, Saito K, Ohno S, Kishimoto D, Yamamoto M, Fujita Y, Fujieda Y, Araki S, Tsushima H, Misawa K, Katagiri A, Kobayashi T, Hashimoto K, Sone T, Hidaka Y, Ida H, Nishikomori R, Doi H, Fujimaki K, Akasaka K, Amano M, Matsushima H, Kashino K, Ohnishi H, Miwa Y, Takahashi N, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Nakajima H, Matsumoto N.

雑誌名 : *Rheumatology (Oxford)*. kead425. 2023.

### II. 副論文

なし

### III. 参考論文

1. Long-term remission of VEXAS syndrome achieved by a single course of CHOP therapy: A case report.

Miyoshi Y, Kise T, Morita K, Okada H, Imadome KI, Tsuchida N, Maeda A, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Yokogawa N.

*Mod Rheumatol Case Rep.* rxad041. 2023.

2. Clinical and genetic features of Japanese cases of MDS associated with VEXAS syndrome.

Kunimoto H, Miura A, Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Kunishita Y, Nakajima Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Miyazaki T, Hagihara M, Yamazaki E, Kirino Y, Matsumoto N, Nakajima H.

*Int J Hematol.* Vol. 118, Issue 4, Page 494-502. 2023.

3. Acute heart failure due to left common iliac arteriovenous fistula: A case of VEXAS syndrome.

Yamaguchi H, Kobayashi D, Nakamura G, Aida R, Horii Y, Okamoto T, Murakami S, Kondo D, Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Kirino Y, Matsumoto N, Kurosawa Y, Hasegawa E, Wakamatsu A, Narita I.

*Mod Rheumatol Case Rep.* Vol. 7, Issue 1, Page 327-333. 2023.

4. VEXAS syndrome.

Uchino K, Kanasugi J, Enomoto M, Kitamura F, Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Kirino Y, Matsumoto N, Takami A.

*Int J Hematol.* Vol. 116, Issue 4, Page 463-464. 2022.

5. Case Report: Tocilizumab Treatment for VEXAS Syndrome With Relapsing Polychondritis: A Single-Center, 1-Year Longitudinal Observational Study In Japan.

Kunishita Y, Kirino Y, Tsuchida N, Maeda A, Sato Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Nakajima H.

*Front Immunol.* Vol. 13, Page 901063. 2022.

6. Case Report: Coexistence of Multiple Myeloma and Auricular Chondritis in VEXAS Syndrome.

Matsumoto H, Fujita Y, Fukatsu M, Ikezoe T, Yokose K, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Hashimoto H, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Murakami M, Sato H, Sakuma C, Kawashima K, Shakespear N, Uchiyama Y, Watanabe H, Kirino Y, Matsumoto N, Migita K.

*Front Immunol.* Vol. 13, Page 897722. 2022.

7. Clinical images: VEXAS syndrome presenting as treatment-refractory polyarteritis nodosa.

Itagane M, Teruya H, Kato T, Tsuchida N, Maeda A, Kirino Y, Uchiyama Y, Matsumoto N, Kinjo M.

*Arthritis Rheumatol.* Vol. 74, Issue 11, Page 1863-1864. 2022.

8. Behçet's disease with a somatic UBA1 variant: Expanding spectrum of autoinflammatory phenotypes of VEXAS syndrome.

Matsumoto H, Asano T, Tsuchida N, Maeda A, Yoshida S, Yokose K, Fujita Y, Temmoku J, Matsuoka N, Yashiro-Furuya M, Sato S, Irie K, Norikawa N, Yamamoto T, Endo M, Fukuchi K, Ohkawara H, Ikezoe T, Uchiyama Y, Kirino Y, Matsumoto N, Watanabe H, Migita K.

*Clin Immunol.* Vol. 238, Page 108996. 2022.

9. A case of VEXAS syndrome with Sweet's disease and pulmonary involvement.

Matsubara A, Tsuchida N, Sakurai M, Maeda A, Uchiyama Y, Sasaki K, Haji Y, Kirino Y, Matsumoto N, Morita A.

*J Dermatol.* Vol. 49, Issue 5, Page e177-e178. 2022.

10. Case Report: Tocilizumab treatment for VEXAS syndrome with relapsing polychondritis: a single-center, 1-year longitudinal observational study in Japan.

Kunishita Y, Kirino Y, Tsuchida N, Maeda A, Sato Y, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Nakajima H.

*Front Immunol.* Vol. 13, Page 901063. 2022.

11. Comment on: Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome: reply.

Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Horita N, Kirino Y, Matsumoto N.

*Rheumatology (Oxford).* kead626. 2023.