骨髄異形成症候群の分子病態と治療

中島 秀明

Key words 骨髄異形成症候群 (MDS), 分子病態, ゲノム, エピゲノム, 治療

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は、造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) にさまざまな遺伝子変異が生じることにより発症する難治性造血器腫瘍である。高齢者に多い疾患であり、人口の高齢化に伴って疾患人口は増加している。慢性進行性の血球減少を特徴とし、症状は非特異的で、軽症例では無症状であることも多い。このため、健康診断や一般医家で偶発的に発見されることも多い。本稿では、一般診療にあたる先生方が知っておくべきMDSの基本的な知識、ゲノムシーケンスにより明らかになってきたMDSの発症機構ならびに最新の治療について述べていきたい。

1. 骨髄異形成症候群 (MDS) の臨床像

MDSは、遺伝子異常を蓄積したHSCが骨髄中でクローン性に増殖する疾患であり、無効造血

による血球減少及び形態異常を特徴とする。遺伝子変異の原因としては、加齢、放射線ならびに化学療法等が考えられているが、ほとんどの症例で正確な原因は不明である。一部の症例は高率に白血病に移行するため、MDSは前白血病状態とも言われる。

MDSは、異常クローンが骨髄中でゆっくりと増幅し、正常の造血細胞を凌駕ないしは駆逐することで発症に至る。このようなMDSクローンは、遺伝子変異によって分化能・増殖能に異常を来たしている。このため、産生される血球はいわゆる“不良品”で、成熟過程で多くの細胞がアポトーシスにより骨髄中で死滅する（無効造血）。結果として、末梢血では血球減少を呈し、さらに、これらの成熟血球は、形態のみならず、機能的にもさまざまな異常を持つのが特徴である。

厚生労働省研究班の調査によれば、MDSの罹患率は人口10万人あたり約3人で、日本の推定患者数は約7,000人である。男女比は2:1で男

横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 18. Molecular pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes.

Hideaki Nakajima: Department of Stem Cell and Immune Regulation, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、令和2年8月9日（日）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

性に多い傾向がある。診断年齢の中央値は65歳で、60歳を超えると罹患率が急激に上昇する。このため、高齢化に伴い、疾患人口は増加傾向にある。

血球減少のパターン・程度は、症例によりさまざまである。約半数は汎血球減少を呈し、残りは貧血のみ、貧血＋血小板減少、貧血＋白血球減少が約3分の1ずつを占める。臨床症状は基本的に血球減少によるもので、MDSに特徴的な症状はない。貧血症状（全身倦怠感、動悸ならびに息切れ等）、血小板減少による出血傾向（点状出血、紫斑、鼻出血ならびに歯肉出血等）ならびに白血球減少による易感染性（発熱及びかぜ症状等）等がみられるが、無症状であることも多い。このため、健康診断や一般診療で偶発的に発見され、専門医に紹介されることが多い。

2. 検査所見

前述のように、MDSではさまざまな血球減少がみられる。貧血は最も多くみられ、正球性から軽度の大球性を呈するのが特徴である。末梢血では、好中球の脱顆粒及びPelger核異常等の好中球核奇形、巨大血小板等の形態異常（異形成）、赤血球の大小不同ならびに奇形赤血球がみられる。血球の異形成は、末梢血・骨髓を問わず、MDSを特徴付ける所見であり、診断的意義が高い。また、白血球分画で芽球の出現を認めることがあり、これもMDSを示唆する所見である。生化学検査では、骨髓内溶血に伴うLD (lactate dehydrogenase) 上昇を認めることが多い。

骨髓は正形成ないし過形成であるが、十数%の症例では低形成を示す。赤芽球系では巨赤芽球様変化、多核赤芽球ならびに環状鉄芽球等、骨髓系では脱顆粒及び低分葉核等の核奇形、巨核球系では微小巨核球及び核の分離異常等がみられる。症例により芽球の増加を認め、特に骨髓中の芽球が5%以上に増加している症例では、白血病への移行に注意が必要である。骨髓

中の芽球が20%以上の場合は、白血病と診断される。

3. 染色体異常

MDSでは、約半数の症例で染色体異常がみられ（図1A）、染色体所見は患者の予後と密接に関連する（図1B）。欠失・トリソミー等の数的な異常がほとんどで、白血病と異なり転座型の異常は稀である。頻度の高い異常として、5番染色体欠失（-5あるいは5q-）、7番染色体欠失（-7あるいは7q-）がそれぞれ約10%、続いて、20番染色体長腕の欠失（20q-）が約4%にみられる。このうち、-7は予後不良染色体異常として有名である。これに対して、5番染色体長腕（5q）の欠失は予後良好である。特に、5番染色体長腕欠失のみを認めるMDSは、5q-症候群（MDS with isolated del（5q））と呼ばれ、大球性貧血を呈する一方で、血小板減少を認めないのが特徴である。5q-症候群は、レナリドミドが著効し、平均生存期間は10年以上と予後良好である。

4. 分類

MDSはヘテロな疾患群で、その病型は多彩である。現在、臨床現場で頻用されている分類は、2016年に改訂されたWHO（World Health Organization）分類である（表1）。この分類では、MDSは大きく7種類に分けられる。骨髓中の芽球が5%未満、末梢血の芽球が2%未満で、1系統のみの異形成を有するものはMDS with single lineage dysplasia（MDS-SLD）、複数系統の異形成を持つものはMDS with multilineage dysplasia（MDS-MLD）と呼ばれる。また、これらのうち骨髓中の環状鉄芽球を15%以上有するものは、環状鉄芽球を伴うMDS（MDS with ring sideroblasts：MDS-RS）に分類される。芽球増加を伴うMDS（骨髓中の芽球が5～19%あるいは末梢

図1 MDSの染色体異常

A：MDSにおける染色体異常の頻度

B：MDSにおける染色体異常と予後の相関

表1 MDSの病型分類 (2016年WHO分類; Arber DA, et al: Blood 127: 2391-2405, 2016)

分類	BM and PB blasts	環状鉄芽球
単一血球系列の異形成を伴うMDS (MDS-SLD)	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	<15%*
多血球系列の異形成を伴うMDS (MDS-MLD)	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	<15%*
環状鉄芽球を伴うMDS (MDS-RS)		
単一血球系列の異形成を伴うMDS-RS (MDS-RS-SLD)	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	≥15%**
多血球系列の異形成を伴うMDS-RS (MDS-RS-MLD)	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	≥15%**
5番染色体長腕の単独欠失を伴うMDS	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	none or any
芽球増加を伴うMDS (MDS-EB)		
MDS-EB-1	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	none or any
MDS-EB-2	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	none or any
分類不能型MDS (MDS-U)		
末梢血に芽球1%を伴うもの	BM<5%, PB=1%, ‡ no Auer rods	none or any
単一血球系列の異形成と汎血球減少を伴うもの	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	none or any
特徴的な細胞遺伝学的異常を持つもの	BM<5%, PB<1%, no Auer rods	<15%
小児の難治性血球減少症	BM<5%, PB<2%	none

* <5%, if SF3B1 mutation is present. ** ≥5%, if SF3B1 mutation is present.

BM: bone marrow, PB: peripheral blood

血の芽球が2～19%)は、MDS with excess blasts (MDS-EB)と呼ばれ、さらに、芽球の割合によってMDS-EB-1とMDS-EB-2に分けられる。これらに分類できないものを分類不能型MDS (MDS-unclassified: MDS-U)、小児例については、小児の難治性血球減少症と呼んでいる。

5. 予後予測システム

MDSは多様性に富んだ疾患であるが、臨床的には、造血不全による血球減少を主体とする低リスクMDSと高率に白血病に移行する高リスクMDSの2群に分けられ、管理・治療方針が異なる。

図2 IPSS-R予後予測システム (Greenberg PL, et al : Blood 120 : 2454-2465, 2012)

A : 予後変数と点数の対応表

B : リスクスコアに基づくリスクカテゴリー

C : リスクカテゴリー別の全生存率

リスク分類には、予後予測システムが用いられる。IPSS (International Prognostic Scoring System) 及びWPSS (WHO classification-based prognostic scoring system) 等、さまざまな予後予測システムが発表されているが、現在、臨床現場では2012年に発表されたIPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) が頻用されている (図2)。IPSS-Rでは、染色体異常に加え、骨髄中の芽球の割合、末梢血の血球減少の程度をそれぞれスコア化し (図2A)、very low からvery highの5群に分類している (図2B)。これにより、全生存率 (図2C)、白血病への移行率が層別化される。IPSS-Rに基づき、低リスクMDSはvery low/low/intermediateの一部、高リスクMDSにはintermediateの一部/high/very highが分類され、これをもとに治療戦略が立てられる。

6. 治療

日本血液学会が作成した「造血器腫瘍診療ガ

イドライン2018年版」のアルゴリズムを図3に示す。前述のとおり、低リスク群と高リスク群で異なる治療戦略をとる。

1) 低リスクMDS

低リスクMDSでは、白血病化のリスクは低く、骨髄不全による血球減少への対応が治療の主体である。大きく分けて、輸血、鉄キレート薬ならびに抗生剤等の支持療法、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド、エリスロポエチン (erythropoietin : Epo)・顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 等のサイトカイン療法、DNA (deoxyribonucleic acid) 低メチル化薬がある。

Hb (hemoglobin) 7~8 g/dl以下の症状を有する貧血、血小板1~2万/ μ l以下の血小板減少や出血傾向に対しては輸血を行う。頻回の赤血球輸血による鉄過剰症 (輸血後鉄過剰症) は、さまざまな臓器障害を引き起こし予後を悪化させるため、血清フェリチン値が2カ月以上に亘って1,000 ng/mlを超える場合には、鉄キレート療

図3 MDS治療のアルゴリズム (造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版 (日本血液学会))

法(デフェロキサミンメシル酸塩(デスフェラル®), デフェラシロクス (ジャドニユ®))を開始する。

貧血に対しては, 持続作用型Epo (ダルベポエチンアルファ (ネスプ®)) の高用量投与が保険適用となっている。50~70%の症例で輸血量減少効果がみられ, 特に血清Epoが低値 (200 or 500 IU/ml未満) の症例で有効性が高い。好中球減少症に対しては, G-CSF (グラン®, ノイトロジン®) が保険適用となっており, 感染症を反復する場合に使用を考慮する。

また, 芽球増加のない低リスク症例の一部において, シクロスポリン及びATG (anti-thymocyte globulin)等の免疫抑制療法の有効性が報告されている。これらの症例では, HLA (human leukocyte antigen)-DR15陽性, 若年例, 赤血球輸血歴が短いこと, 高感度フローサイトメトリで末梢血中にCD55, CD59陰性の赤血球・顆粒球 (PNH (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 血球) が検出されることが治療反応性

と相関するとされる。

DNAの低メチル化薬であるアザシチジン (ビダーザ®) は, 高リスクMDSの標準治療薬であり, 一部の低リスクMDS症例においても造血回復効果が報告されている。しかしながら, 生存期間延長効果は確認されていない。

免疫調節薬であるレナリドミド (レブラミド®) は, 5q-症候群 (MDS with isolated del (5q)) に対して著効を示し, 約70%の患者で貧血改善及び輸血依存からの脱却が認められる。

以上の他, 一部の低リスクMDSでは, 蛋白同化ステロイド (酢酸メテノロン) (保険未承認) が有効とされ, 実臨床でもしばしば有効例を経験する。しかしながら, エビデンスに乏しいため, ガイドラインには含まれていない。

2) 高リスクMDS

高リスクMDSでは白血病移行のリスクが高く, 移植適応例では同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation :

表2 MDSでみられる遺伝子変異と頻度

カテゴリー	遺伝子
RNAスプライシング因子	<i>SF3B1</i> (33%), <i>SRSF2</i> (18%), <i>U2AF1</i> (8%), <i>ZRSR2</i> (8%)
エピゲノム制御因子	
DNAメチル化制御因子	<i>TET2</i> (33%), <i>DNMT3A</i> (13%), <i>IDH2</i> (4%), <i>IDH1</i>
ヒストン修飾因子	<i>ASXL1</i> (23%), <i>EZH2</i> (6%)
コヒーシン複合体	<i>STAG2</i> (8%), <i>STAG1</i> , <i>STAG3</i> , <i>PDS5B</i>
転写因子	<i>RUNX1</i> (11%), <i>EVI1</i> , <i>IRF1</i> , <i>CEBPA</i> , <i>WT1</i> , <i>ETV6</i>
シグナル分子	<i>CBL</i> (5%), <i>JAK2</i> (5%), <i>NRAS</i> (4%), <i>NF1</i> (3%), <i>FLT3</i> , <i>FMS</i> , <i>KIT</i> , <i>PTPN11</i>
がん抑制因子/細胞周期制御因子	<i>TP53</i> (6%), <i>CDKN2A</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>RB</i>
その他	<i>BCOR</i> (4%), <i>SETBP1</i>

allo-HSCT)を積極的に行う。55歳未満で、HLA一座不適合以内の血縁ドナーが存在すること、全身状態良好であることが最も良い移植適応である。血縁ドナーがいない場合は、HLA一致非血縁ドナーからの移植も積極的に考慮する。また、55～65歳でも、適切なドナーが得られる場合には、全身状態及び予後を勘案し、骨髄非破壊のHSCT (reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation: RIST) が考慮される。

アザシチジン (ビダーザ®) は、高リスクMDSに対する第Ⅲ相臨床試験で生存期間延長効果・白血化までの期間延長効果が示されており、allo-HSCTが行えない高リスクMDSでは第一選択である。高リスクMDSを対象にした国内の臨床試験では、血液学的改善が40～50%の患者にみられている。アザシチジンは、効果出現までに4コース以上の投与が必要とされており、有効性の判定は最低でも4～6コース施行した後に行う。有害事象として、血球減少 (貧血、好中球減少ならびに血小板減少) が高頻度にみられ (70～90%)、投与量・投与スケジュールの調節を余儀なくされることが多い。一方、HSCT適応例における移植前治療としてのアザシチジンの位置付けは確立していないが、HSCTまでのつなぎの治療として考慮されることがある。

芽球の増加を認める症例では、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) に準じた

多剤併用化学療法が施行されることがある。しかし、生存期間や白血化までの期間を延長させる効果はなく、第一選択としては推奨されない。このため、化学療法の適応は、アザシチジン不応例・不耐用例に限定される。

7. 骨髄異形成症候群 (MDS) のゲノム異常

最新の網羅的ゲノム解析により、MDSにおける遺伝子異常の詳細が明らかになった¹⁾(表2)。変異を来たしている遺伝子は、大きく分けて、RNA (ribonucleic acid) スプライシング因子、エピゲノム制御因子 (DNAメチル化制御因子、ヒストン修飾因子)、コヒーシン複合体、転写因子、シグナル分子、がん抑制因子/細胞周期制御因子等に分類される。これらのなかでも、特にRNAスプライシング因子及びエピゲノム制御因子の変異頻度が高いのが特徴である²⁾(表2)。

RNAスプライシングは、DNAから転写されたRNAからイントロンを取り除き成熟したメッセンジャーRNAを作るプロセスで、50種類以上の蛋白からなる複合体が関与している。変異頻度の高いスプライシング因子としては、*SF3B1* (約30%)、*SRSF2* (約20%)、*U2AF1* (10%弱) ならびに*ZRSF2* (10%弱) が知られている。*SF3B1* 変異は、環状鉄芽球を伴うMDSに特異的且つ高頻度 (約70%) で診断的意義が高い。このた

め、*SF3B1* 変異は、2016年WHO分類で「環状鉄芽球を伴うMDS」の診断基準に取り入れられた³⁾。最新の研究では、スプライシング因子の変異によって、さまざまなRNAプロセシングの異常が起こり、HSC機能や細胞の分化・増殖に関わる遺伝子の発現に異常を来すことが報告されている⁴⁾。

エピゲノム制御因子とは、DNAメチル化やヒストン修飾（メチル化及びアセチル化等）等のエピゲノム修飾を制御する因子のことで、遺伝子の転写を調節する働きがある⁵⁾。MDSでは、DNAメチル化制御因子の変異が高頻度にみられ、*TET2* 変異が10～30%、*DNMT3A* 変異が十数%の症例で認められる。これらの変異はMDSだけでなく、AML、骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasm：MPN）ならびに悪性リンパ腫等、他の造血器腫瘍でも広く認められるため、DNAメチル化異常は、造血器腫瘍発症において普遍的な分子基盤になっていることが示唆されている⁶⁾。*TET2* はDNAの脱メチル化に、*DNMT3A* はDNAメチル化にそれぞれ重要な因子であり、これらの変異は、いずれもHSC機能を亢進させることが知られている。

また、ヒストン修飾因子では、*ASXL1* (23%)、*EZH2* (6%) の変異頻度が高い。これらは、いずれもポリコム群複合体2（polycomb repressive complex 2：PRC2）と呼ばれる蛋白複合体の構成因子であり、ヒストンのメチル化を介して遺伝子発現を負に制御している。

8. 遺伝子変異とクローン進展

ゲノム解析やマウスを用いた研究によって、MDS発症には複数の遺伝子変異が必要であることが明らかにされている。これらの変異をHSCが順次獲得することで、異常クローンが進展・増幅し、MDS、さらにはAML発症に至るものと考えられている。

さらに、遺伝子変異獲得には一定の順序があ

ることも明らかになってきた。低リスクMDSから高リスクMDSに進展する際には、*TP53*、*GATA2*、*KRAS*、*RUNX1*、*STAG2*、*ASXL1*、*ZRSR2*、*TET2* 変異（タイプ2変異）等が多くみられ、MDSから二次性AMLに進展する際には、*FLT3*、*PTPN11*、*WT1*、*IDH1*、*NPM1*、*IDH2*、*NRAS* 変異（タイプ1変異）が多くみられることが報告されている（図4A）⁷⁾。このように、個々の遺伝子変異には特徴的な役割があり、変異の種類や獲得の順番がMDSの進展に深く関与していることが明らかになってきた。現在、その詳細な分子メカニズムの解明が進んでいる。

9. クローン性造血と骨髄異形成症候群（MDS）

単一ないしはごく少数のクローンが造血を維持している状態を、クローン性造血（clonal hematopoiesis with indeterminate potential：CHIP）と呼んでいる（図4B）。CHIPでは、限られた数の（多くは1種類の）遺伝子変異を有するHSCが造血を行っており、見かけ上、末梢血に異常はないのが特徴である。加齢に伴い、CHIPを有する人の割合は増加することが知られ、70歳を超えると約10%以上の人がCHIP陽性である。CHIPの原因としては、*DNMT3A*、*TET2* ならびに *ASXL1* 等、エピゲノム制御遺伝子の変異が多く、なかでも *DNMT3A* の変異頻度が高い。CHIP陽性の人では、CHIP陰性の人に比べてAMLに進展する確率が高いことが知られ、CHIPはMDSやAML発症の基盤となる前白血病状態とも考えられている⁸⁾。

10. 骨髄異形成症候群（MDS）の新規治療薬

MDSに対する新規治療薬として、rigosertib、pevonedistat ならびに luspatercept 等が開発中である。

図4 MDSにおけるクローン進展と遺伝子変異

A: MDSの病態進展と遺伝子変異. タイプ2ゲノム異常は低リスクMDSから高リスクMDSの進展に, タイプ1ゲノム異常は高リスクMDSからAMLへの進展に関与する. (文献7)

B: MDSのクローン進展. クローン性造血の初期では限られた数の変異 (mutation 1) を持ったクローンが正常造血を凌駕して拡大し, さらに付加的な変異 (mutation 2~4) を集積したクローンが優性になっていく. その過程で, 血球減少と細胞の異形成がみられるようになり, MDSを発症する. さらに変異を蓄積することで, 芽球増加から白血病発症に至る.

rigosertibは, Ras-Raf-MAP (mitogen-activated protein) キナーゼ経路の阻害薬で, 一部Rasを介したPI (phosphoinositide) 3キナーゼ経路の活性化も阻害する. 高リスクMDSを対象とした海外の臨床試験では, 有意な生存期間延長効果は認められなかったが, サブグループ解析により, 低メチル化薬不応例や高リスク群のなかでも特にリスクの高い一群で有効性が期待されている⁹⁾.

pevonedistatは, NEDD8活性化酵素 (NEDD8-activating enzyme: NAE) の阻害薬で, Cul-RING E3ユビキチンリガーゼ活性化に必要な neddylationを阻害する. MDSでは, アザシチジンとの併用で有効性が期待されている.

luspaterceptは, 新しい作用機序の貧血治療薬である. アクチビン受容体IIB型 (activin receptor IIB: ActRIIB) のリガンド結合領域とヒトIgG

(immunoglobulin G)-Fc領域の融合蛋白で, ActRIIBのリガンドであるGDF (growth differentiation factor) 11等, TGF (transforming growth factor)- β スーパーファミリーをトラップし, 下流のシグナルを阻害する¹⁰⁾. GDF11は赤芽球造血の後期を抑制しており, luspaterceptはこれを阻害することで貧血改善効果を示す. Epoとは異なる作用機序のため, Epo不応性の貧血に対しても有効性が期待されている.

おわりに

MDSは, 古くは難治性貧血や不応性貧血とも呼ばれ, 有効な治療薬がない難しい疾患として認識されてきた. 現在でも治療は対症的で, 根治療法は造血幹細胞移植のみである. しかしながら, この10年あまりでMDSの分子病態解明が

飛躍的に進み、その全体像が明らかとなってきた。これらの分子情報をもとに、MDSの予後を改善させる新たな治療法が開発されることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中島秀明；研究費・助成金（第一三共，中外製薬），寄附金（アステラス製薬，エーザイ，小野薬品工業，武田薬品工業，中外製薬，ファイザー）

文献

- 1) Haferlach T, et al : Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28 : 241–247, 2014.
- 2) Abdel-Wahab O, Levine RL : Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia. *Blood* 121 : 3563–3572, 2013.
- 3) Malcovati L, et al : SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 126 : 233–241, 2015.
- 4) Kim E, et al : SRSF2 mutations contribute to myelodysplasia by mutant-specific effects on exon recognition. *Cancer Cell* 27 : 617–630, 2015.
- 5) Itzykson R, Fenaux P : Epigenetics of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28 : 497–506, 2014.
- 6) Shih AH, et al : The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 12 : 599–612, 2012.
- 7) Makishima H, et al : Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 49 : 204–212, 2017.
- 8) Jaiswal S, et al : Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371 : 2488–2498, 2014.
- 9) Garcia-Manero G, et al : Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME) : a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17 : 496–508, 2016.
- 10) Almeida A, et al : Recent advances in the treatment of lower-risk non-del (5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 52 : 50–57, 2017.