

別添 3

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業） 総括研究報告書

効率的な臍帯血確保とエビデンスに基づいた臍帯血ユニット選択基準の 再評価による臍帯血資源の有効利用法の確立 (H30-難治等(免)一般-102)

研究代表者 高橋 聡（東京大学医科学研究所 准教授）

研究要旨

効率的な臍帯血確保とエビデンスに基づいた臍帯血ユニット選択基準の再評価による臍帯血資源の有効利用法の確立を目指すために、臍帯血バンクに保存されている臍帯血ユニット数の増加を目指して供給体制の強化につながる具体策を考案し、実行した。また、限られた臍帯血ユニットを効率的に利用するために、移植成績に基づいた選択基準について検討を行った。

研究組織

研究代表者
高橋 聡 東京大学医科学研究所・准教授

研究分担者
高梨美乃子 日本赤十字社・血液事業本部・
技術部次長

森 毅彦 慶応義塾大学・医学部・准教授

熱田由子 一般社団法人日本造血細胞移植
データセンター・センター長

鋤塚八千代 名古屋大学医学部・病院助教

山口 類 愛知県がんセンター・システム
解析学分野・分野長

矢部普正 東海大学医学部・教授

A 研究目的

臍帯血バンクに保存されている臍帯血ユニット数を増すために、供給体制の強化につながる具体策を考案し、実行する。また、限られた臍帯血ユニットを効率的に利用するために、移植成績に基づいた選択基準について検討を行う。これらによって効率的な臍帯血確保とエビデンスに基づいた臍帯血ユニット選択基準の再評価による臍帯血資源の有効利用法の確立を目指す。

B. 研究方法

臍帯血バンクにおける供給体制の強化に関しては、まず、確保すべき臍帯血ユニットの目標保存数算定の参考とすべく、日本骨髄バンクに登録した患者情報を用いて、その時点で臍帯血バンクに保存されている臍帯血でどのくらいの患者がカバーできるか、患者体重当たりの細胞数を変数に加えて計算を行った。また、各臍帯血採取施設の臍帯血採取手技についてのアンケート調査を行い、効率的な手技を見出すため、臍帯血バンクにおける受入れ臍帯血の容量、細胞数、調製保存の有無などの情報と採取施設ごとのアンケート結果と連結させた。また、臍帯血提供への啓発ビデオを配布し採取医療機関における活用状態及び効果を調査した。

臍帯血ユニットの効率的な利用法については、登録されたデータを元に、体重当たりの有核細胞数 (TNC/kg) と、体重当たりの CD34 陽性細胞数 (CD34/kg) で段階的に 12 の群に分け、好中球、血小板の累積生着率と、急性 GVHD や感染症の合併頻度について解析した。生着に関する予測に有用な因子群を抽出するために機械学習モデルによる解析を進めており、研究者間による定例ミーティングで解析方法の調整を行った。

C 研究結果

臍帯血バンクにおける供給体制の強化に関しては、まず、わが国における必要臍帯血ユニット数の算定を行った結果、2011年から2015年に骨髄バンクに登録された患者14942例の内、最低1つ以上の有核細胞 2×10^7 /kg を有する臍帯血が得られる確率は98%であった。しかし、CD34陽性細胞数 0.5 、 1×10^5 /kg 以上を条件に加えると93%、62%となった。CD34陽性細胞数のみを条件とすると 0.5 、 0.75 、 1×10^5 /kg 以上では100%、99%、90%であった。また、至適採取法を確立・徹底するためのアンケート調査を集計し、凝集塊形成の回避を指標として統計解析を行った結果、多変量解析で有意な因子は「複数回穿刺の回避」であった。採取医療施設のアンケート調査により、啓発ビデオ使用後の臍帯血提供同意率を調査したが、映像を活用できる環境のない施設が多いことが判明した。ビデオ使用後の妊婦さんの出産時期は2020年春以降と考えられ再調査が必要と考えられた。

また、限られた臍帯血ユニットの効率的な利用法を求める目的で施行した体重当たりの有核細胞数と体重当たりのCD34陽性細胞数により分類した解析結果からは、 0.75×10^5 CD34陽性細胞数/kg 以上では生着率はプラトーに達し、これより多くのCD34陽性細胞数の輸注による追加効果は明らかでないことが判明した。一方で、患者体重にかかわらずCD34陽性細胞数として 40×10^5 未満の臍帯血ユニットを受けた移植群の生着率は対照群に較べて有意に低下していた。生着に関する予測に有用な因子群を抽出するための機械学習モデルを用いた解析法の検討では、性質の異なる複数の機械学習モデルにおいて共通して既知の変数が選択されるようになっており、現在、学習されたモデルの精度の検証と共に選択された変数群の解釈を進め、介入可能な変数を基に、臍帯血選択基準の検討を進めている。

D 考察

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植

委員会等での政策議論用の資料等として活用されることを目指して、わが国における適正な臍帯血の保存数について、現在、解析結果をまとめている。また、臍帯血の採取法の至適化に関してまとめた情報を各採取施設へのフィードバックすることによって、現時点では7割以上にのぼる採取した臍帯血の廃棄率の減少を目指す一方で、産科外来・母親学級における臍帯血リクルート体制の強化により、保存臍帯血ユニット数の増加を目指したい。また、CD34陽性細胞数として 40×10^5 以上の臍帯血ユニットは患者体重に関わらず、生着を期待できる可能性があることが示されたことから、これまで患者体重当たりの移植細胞数を中心に考えられてきた適正な移植細胞数について、新たな視点で考える契機となる可能性がある。さらには、機会学習モデルを用いた解析法によって新しい観点から臍帯血ユニットの選択基準の策定を目指し、限られた数の臍帯血を有効に多数の患者に供給できるような体制の構築寄与を目指したい。

E 結論

本研究課題の遂行によって、臍帯血バンクに保存されている臍帯血ユニット数の増加を目指して供給体制の強化につながる具体策を考案し、さらには限られた臍帯血ユニットを効率的に利用するために移植成績に基づいた選択基準の検討を行うことによって、効率的な臍帯血確保とエビデンスに基づいた臍帯血ユニット選択基準の再評価による臍帯血資源の有効利用法の確立を目指している。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文発表

1. Shimizu H, Doki N, Kanamori H, Sakura T, Mori T, Machida S, **Takahashi S**, Ohwada C, Fujisawa S, Yano S, Hagihara M, Kanda Y, Onoda M, Gotoh

- M, Kako S, Taguchi J, Usuki K, Kawai N, Aotsuka N, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome-negative ALL who underwent an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.* 54(12): 2020-2026. 2019.
2. Konuma T, Kohara C, Watanabe E, Mizukami M, Nagai E, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Circulating unconventional T-cell subsets during treatment with BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Eur J Haematol.* 103(6): 623-625. 2019.
 3. Isobe M, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Kaito Y, Takahashi S, Tojo A. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder among long-term survivors of adults after single cord blood transplantation without antithymocyte globulin. *Ann Hematol.* 98(11): 2613-2615. 2019.
 4. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Uchida N, Tanaka M, Fukuda T, Ozawa Y, Takahashi S, Onizuka M, Shiratori S, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* 110(10): 3255-3266. 2019.
 5. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Efficacy and safety of micafungin in unrelated cord blood transplant recipients. *Ann Hematol.* 98(11): 2593-2600. 2019.
 6. Konuma T, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Early fluid overload predicts higher non-relapse and overall mortality in adults after single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 54(12): 2096-2101. 2019.
 7. Jimbo K, Konuma T, Watanabe E, Kohara C, Mizukami M, Nagai E, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S, Tojo A. T memory stem cells after allogeneic haematopoietic cell transplantation: unique long-term kinetics and influence of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 86(6): 866-878. 2019.
 8. Konuma T, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Nagamura-Inoue T, Takahashi S, Tojo A. Red blood cell transfusion burden by day 30 predicts mortality in adults after single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 54(11): 1836-1846. 2019.
 9. Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Fukuda T, Uchida N, Tachibana T, Onizuka M, Ozawa Y, Onishi Y, Takahashi S, Eto T, Nakamae H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Kako S; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Different impact of BCR-ABL transcripts on allogeneic hematopoietic cell transplantation from different graft sources for Ph + ALL with minimal residual disease. *Am J Hematol.* 94(11): E301-E305. 2019.
 10. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Kondo T, Kohno A, Miyamura K, Umemoto Y, Teshima T, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 25(9): 1851-1858. 2019.
 11. Isobe M, Konuma T, Kato S, Tanoue S, Mizusawa M, Oiwa-Monna M, Takahashi S, Tojo A. Development of Pre-Engraftment Syndrome, but Not Acute Graft-versus-Host Disease, Reduces Relapse Rate of Acute Myelogenous Leukemia after Single Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 25(6): 1187-1196. 2019.
 12. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, Takahashi S, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Matsumoto K, Aotsuka N, Goto M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S;

- Kanto Study; Group for Cell Therapy (KSGCT). Prognostic index for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who underwent hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. *Leukemia*. 33(11): 2610-2618. 2019.
13. Shimizu R, Takeuchi M, Sakaida E, Ohwada C, Toyosaki M, Machida S, Onizuka M, Shono K, Onoda M, Saito T, Yano S, Tanaka M, Fujisawa S, Mori T, Usuki K, **Takahashi S**, Kanamori H, Nakaseko C, Okamoto S. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment for transfusional iron overload in pure red cell aplasia patients after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 98(7): 1781-1783. 2019.
 14. Miyashita E, Konuma T✕, Kataoka J, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Sato T, **Takahashi S**, Tojo A. The Prognostic Impact of Pretransplantation Inflammatory and Nutritional Status in Adult Patients after Myeloablative Single Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 25(5): 981-988. 2019.
 15. Yanada M, Konuma T, Kuwatsuka Y, Kondo T, Kawata T, **Takahashi S**, Uchida N, Miyakoshi S, Tanaka M, Ozawa Y, Sawa M, Nakamae H, Aotsuka N, Kanda J, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Yano S. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplant*. 54(11): 1789-1798. 2019.
 16. Maeda Y, Ugai T, Kondo E, Ikegame K, Murata M, Uchida N, Miyamoto T, **Takahashi S**, Ohashi K, Nakamae H, Fukuda T, Onizuka M, Eto T, Ota S, Hirokawa M, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y, Kanda J. HLA discrepancy between graft and host rather than that graft and first donor impact the second transplant outcome. *Haematologica*. 104(5): 1055-1061. 2019.
 17. Konuma T, Kato S, Isobe M, Mizusawa M, Oiwa-Monna M, **Takahashi S**, Tojo A. Reduced-Toxicity Myeloablative Conditioning Consisting of Fludarabine/Busulfan/Low-Dose Total Body Irradiation/Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Cytarabine in Single Cord Blood Transplantation for Elderly Patients with Nonremission Myeloid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 25(4): 764-770. 2019.
 18. Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, Mori T, **Takahashi S**, Kondo T, Fujisawa S, Onishi Y, Yano S, Onizuka M, Kanda Y, Mizuno I, Taniguchi S, Yamashita T, Inamoto Y, Okamoto S, Atsuta Y. Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey. *Bone Marrow Transplant*. 54(4): 611-615. 2019.
 19. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, **Takahashi S**, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 185(1): 166-169. 2019.
 20. Nakamura S, Yokoyama K, Shimizu E, Yusa N, Kondoh K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Isobe M, Konuma T, Kato S, Kasajima R, Wada Y, Nagamura-Inoue T, Yamaguchi R, **Takahashi S**, Imoto S, Miyano S, Tojo A. Prognostic impact of circulating tumor DNA status post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 133(25): 2682-2695. 2019.
 21. Konuma T, Takahashi S, Kiyuna T, Misawa Y, Suzuki M, Isobe M, Jimbo K, Mizusawa M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Fungemia due to *Fusarium solani* under low-dose liposomal amphotericin B in a patient after cord blood transplantation. *J Infect Chemother*. 25(8): 635-638. 2019.
 22. Oshima Y, **Takahashi S**, Tani K, Tojo A. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese

- Adverse Drug Event Report database. Cytokine. 12;119:47-51. 2019.
23. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, **Takahashi S**, Ohno Y, Matsushashi Y, Sakura T, Onizuka M, Miyakoshi S, **Takanashi M**, Fukuda T, **Atsuta Y**, Nakao S, Miyazaki Y. Graft-versus-MDS effect after unrelated cord blood transplantation: a retrospective analysis of 752 patients registered at the Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. Blood Cancer J. 9(3): 31. 2019.
 24. Miyamura K, Yamashita T, **Atsuta Y**, Ichinohe T, Kato K, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Inoue M, **Takahashi S**, Mori T, Kanamori H, **Yabe H**, Hama A, Okamoto S, Inamoto Y. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 3(3): 397-405. 2019.
 25. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Yokoyama K, **Takahashi S**, Tojo A. Myeloablative single-unit cord blood transplantation overcomes the negative prognostic impact of FLT3-ITD in adult acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 60(9): 2320-2323. 2019.
 26. Konuma T, Harada K, Yamasaki S, Mizuno S, Uchida N, **Takahashi S**, Onizuka M, Nakamae H, Hidaka M, Fukuda T, Ohashi K, Kohno A, Matsushita A, Kanamori H, Ashida T, Kanda J, **Atsuta Y**, Yano S; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Upfront allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) versus remission induction chemotherapy followed by allogeneic HCT for acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia: A propensity score matched analysis. Am J Hematol. 94(1): 103-110. 2019.
- 学会発表
1. Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, **Takahashi S**, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Tetsuya Eto, Kimura T, Ichinohe T, **Atsuta Y**, Morishima S. Effect of single or double mismatches at each HLA locus on the outcomes after single cord blood transplantation: the JSHCT HLA WG study. EBMT2020, 22 March 2020, Madrid, Spain (延期)
 2. 服部浩一、**高橋 聡**、ハイジイッヒベアテ. 悪性ニッチを構成するアンジオクライン因子 tPA による LRP] 誘導型腫瘍増殖機構の解明. OS1-17A-2 第 81 回日本血液学会 2019. 10. 11 東京
 3. 柳田 正光, 小沼 貴晶, **鍛塚 八千代**, 近藤 忠一, 河田 岳人, **高橋 聡**, 内田 直之, 宮腰 重三郎, 田中 正嗣, 小澤 幸泰, 澤 正史, 中前 博久, 青墳 信之, 諫田 淳也, **高梨 美乃子**, 神田 善伸, **熱田 由子**, 矢野 真吾. 成人急性骨髄性白血病に対する同種造血細胞移植に用いる臍帯血ユニット選択に関する検討 [OS3-8A-2] 第 81 回日本血液学会 2019. 10. 13 東京
 4. 小沼 貴晶, 大岩 真希, 水澤 舞, 磯部 優理, 加藤 せい子, 長村 登紀子, **高橋 聡**, 東條 有伸. 成人臍帯血移植における移植後早期の赤血球輸血量は予後を推定する. [OS3-8A-5] 第 81 回日本血液学会 2019. 10. 13 東京
 5. 神保 光児, 小沼 貴晶, 水上 素子, 永井 悦子, 大岩 真希, 磯部 優理, 加藤 せい子, **高橋 聡**, 東條 有伸. 臍帯血移植後の CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞のテロメア長. [OS3-8A-6] 第 81 回日本血液学会 2019. 10. 13 東京
 6. 小沼 貴晶, 小原 千聖, 渡辺 恵理, 高橋 俊輔, 小澤 元希, 鈴木 溪, 水上 素子, 永井 悦子, 神保 光児, 海渡 裕太, 磯部 優理, 加藤 せい子, **高橋 聡**, 東條 有伸. 臍帯血移植後の粘膜関連 T 細胞の免疫再構築は腸内細菌のリボフラビン合成経路に依存している. [OS3-14C-2] 第 81 回日本血液学会 2019. 10. 13 東京
 7. **高橋 聡** 「臍帯血移植の臨床開発 - 骨髄移植から細胞療法への道 - : The road from bone marrow transplant to cellular therapy - Clinical use of stem cell derived from cord blood-」 日本造血細胞移植学会学会賞受賞記念講演 第 42 回日本造血細胞移植学会 2020. 3. 7 東京 (中止)
 8. 加藤せい子、小沼貴晶、大岩真希、海渡裕太、磯部優理、**高橋 聡**、東條有伸. 成人臍帯血移植後の非感染性肺合併症. 032-2 第 42 回日本造血細胞移植学会 2020. 3. 7 東京 (中止)
 9. 小沼貴晶、諫田淳也、稲本賢弘、林裕美、小林

- 真一、内田直之、杉尾康浩、田中正嗣、小林光、香西康司、高橋 聡、衛藤徹也、迎純一、松橋佳子、福田隆浩、高梨美乃子、神田善伸、熱田由子、木村文彦。本邦の成人臍帯血移植における早期死亡の変遷。01-5 第42回日本造血細胞移植学会 2020.3.6 東京(中止)
10. 磯部 優理, 加藤 せい子, 神保 光児, 小沼 貴晶, 大岩 真希, 高橋 聡, 東條 有伸. 臍帯血移植前に直接作用型抗ウイルス剤を用いてC型肝炎を治療し、移植後肝障害及び再活性化を免れた一例. [PS3-21-4] 第81回日本血液学会 2019.10.13 東京
11. 磯部優理、小沼貴晶、加藤せい子、大岩真希、海渡裕太、高橋 聡、東條有伸. 成人臍帯血移植後の長期生存例におけるEBウイルス関連リンパ増殖性疾患. P-148 第42回日本造血細胞移植学会 2020.3.6 東京(中止)
12. Ogawa M, Yokoyama K, Ishii H, Tachibana T, Suzuki T, Okazuka K, Tamura Y, Miyazaki T,

Ohwada C, Mizusawa M, Usuki K, Kanamori H, Nakaseko C, Tomikawa T, Akahoshi Y, Nagao Y, Tsukamoto S, Takeuchi M, Sakaida E, Onizuka M, Tanoue s, Yano S, Shinohara A, Tanaka J, Seo S, Aotsuka N, Tsukada N, Fujisawa S, Yusa N, Kondoh K, Takei T, Nakamura S, Ito M, Kasajima R, Yamamoto M, Shimizu E, Isobe M, Konuma T, Kato S, Yamaguchi R, Imoto S, Takahashi S, Miyano S, Tojo A, Okamoto S. IMPACT OF RESIDUAL CIRCULATING TUMOR DNA STATUS POST ALLOGENEIC SCT IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: INTERIM RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY. EBMT2020, 22 March 2020, Madrid, Spain (延期)

H 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)なし

分担課題名：臍帯血採取の効率化による供給体制の強化

研究分担者 高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部 技術部次長

研究要旨

「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」により、本邦の公的臍帯血バンクは臍帯血供給事業者と規定され、厚生労働大臣の許可を受け 3 事業者 6 ヶ所が活動している。日本の HLA 型の偏りより、移植に用いる臍帯血が約 1 万あれば、殆どの患者に必要な臍帯血が見つかるであろうとされているが、公開され移植に使える臍帯血数は年々減少傾向にあり、最近では 9 千台である。保存臍帯血数の増加に向け、臍帯血採取施設における広報と採取技術の向上のための検討を行う。

A. 研究目的

保存臍帯血数の増加を目的とし、臍帯血採取施設における広報の検討と採取技術の検討を行う。

B. 研究方法

【1】臍帯血採取技術の評価

各臍帯血採取施設の臍帯血採取手技についてのアンケート調査を行った。臍帯血バンクにおける受入れ臍帯血の容量、細胞数、調製保存の有無などの情報と採取施設ごとのアンケート結果と連結させ、効率的な手技を見出す。

【2】ドナーリクルート推進

臍帯血採取施設の外来等で流せる啓発ビデオを作製した。DVD を配布し採取医療機関における活用状態及び効果を調査する。

<倫理面への配慮>

採取技術の評価には臍帯血の ID などは使用しない。

C. 研究結果

【1】臍帯血採取技術の評価

各臍帯血採取施設の臍帯血採取手技についてのアンケート調査に基づき、当該採取施設からの 4 か月間の受入れ臍帯血の容量、細胞数、調製保存の有無などの情報を抽出して収集した。臍帯血バンクでは容量不足であった場合の情報がなく、採取容量についての解析が困難であった。凝集塊形成の回避を指標として統計解析を行い、多変量解析で有意な因子

は「複数回穿刺の回避」であった。

【2】ドナーリクルート推進

公的臍帯血バンク推進のため 2 分以内の啓発ビデオを作製し 6 月に配布した。採取医療施設のアンケート調査により、啓発ビデオ使用後の臍帯血提供同意率を調査したが、映像を活用できる環境のない施設が多かった。ビデオ使用後の妊婦さんの出産時期は 2020 年春以降と考えられ再調査が必要と考えられた。

D. 考察

【1】臍帯血バンクデータは採取医療機関から受入れされた場合に蓄積されていくので、多くの場合 60mL 以下のデータは不明である。よって量的な評価を行うことが困難であった。凝集塊形成の回避を目的変数とした解析では、単回穿刺が有意となり、今後のメッセージになりうる。

【2】外来等で流せる啓発ビデオを作製し配布した。次年度に再度、使用後の臍帯血提供同意率の変化を見ることで評価を行う。

E. 結論

臍帯血の提供推進については、多方面での取り組みが必要である。採取手技では、単回穿刺が有意な要素であった。手技の検証と再評価が必要と考えられる。

G. 研究発表

【1】論文発表

1. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsubashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? Br J Haematol. 2019; 185:166-169.

2. Nishiwaki S, Miyamura K, Kanda Y, Takanashi M, Uchida N, Fukuda T, Ikegame K, Ohashi K, Eto T, Ozawa Y, Shiratori S, Iwato K, Matsuoka KI, Hidaka M, Ichinohe T, Atsuta Y, Koderu Y, Okamoto S. A consideration for efficient unrelated hematopoietic stem cell source acquisition-from an experience of Japan. Bone Marrow Transplant. 2020 Mar;55(3):657-660.

3. Yokoyama H, Morishima Y, Fuji S, Uchida N, Takahashi S, Onizuka M, Tanaka M, Yuju O, Eto T, Ozawa Y, Takada S, Takanashi M, Kato K, Kanda Y,

Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of HLA allele mismatch at HLA-A, -B, -C and -DRB1 in single cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Mar;26(3):519-528.

【2】学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

該当事項なし

【2】実用新案登録

該当事項なし

【3】その他

該当事項なし

わが国における必要臍帯血ユニット数の算定」に関する研究

研究分担者 森 毅彦 慶應義塾大学医学部 血液内科

研究要旨

わが国の同種造血幹細胞移植適応となる患者に必要な臍帯血ユニット数を実際の適応となる患者と保存臍帯血の情報、臍帯血選択時に用いられる条件を用いて算定する

A. 研究目的

血縁者にドナーが見いだせない場合には骨髄あるいは臍帯血バンクのドナーが検索される。その患者群を用いてわが国の現状の臍帯血ユニットから条件を満たすユニットが得られる確立を算出することを目的とする。

B. 研究方法

血縁者以外の非血縁者ドナーを検索する患者集団として日本骨髄バンクに登録した患者情報を用いた。解析開始前の時点での公開臍帯血ユニットは全ての臍帯血バンクから公開されている情報を用いた。

選択される臍帯血としてはHLA-A, B, DRの血清6座中4座一致し、有核細胞数が患者体重1kgあたり 2×10^7 以上、CD34陽性細胞は0.5あるいは 1.0×10^5 /kgのユニットとした。

(倫理面への配慮)

日本骨髄バンク・各臍帯血バンクの審査、研究分担者所属施設の倫理委員会の審査を受け、実施した。

C. 研究結果

2011年から2015年に骨髄バンクに登録された患者14942例の内、最低1つ以上の有核細胞 2×10^7 /kgを有する臍帯血が得られる確率は98%であった。しかし、CD34陽性細胞数0.5、 1×10^5 /kg以上を条件に加えると93%、62%となった。CD34陽性細胞数のみを条件とすると0.5、0.75、 1×10^5 /kg以上では100%、99%、90%であった。なおこれらのデータは日本骨髄バンクからの移植が実施された群、実施されなかった

群で差はみられなかった。

D. 考察

約11000個の臍帯血ユニットにより、ほぼ全例で有核細胞数、CD34陽性細胞数いずれかの条件を満たすものが提供可能であった。従来、有核細胞数が条件として使われてきたが、CD34陽性細胞数の有用性も明らかとなり、これらの重み付けを考慮した最良の組み合わせ条件によるさらなる解析が必要である。

E. 結論

現状の臍帯血ユニットは充足しているが、その数は減少傾向にあり、その数の維持と至適な条件による充足率のユニット数の算出が必要である。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当項目なし

2. 実用新案登録

該当項目なし

3. その他

特記事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究分野）
（分担）研究報告書

効率的な臍帯血確保とエビデンスに基づいた臍帯血ユニット選択基準の
再評価による臍帯血資源の有効利用法の確立に関する研究

山口 類 愛知県がんセンター システム解析学分野 分野長
鍛塚八千代 名古屋大学医学部附属病院 病院助教
熱田由子 日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨：

本研究では、統計モデル・機械学習モデルを用いて、臍帯血移植例の全国登録データを解析することで、移植成績を予測するために有用な因子群および、それらの因子群の影響の仕方を探索し、効率的かつ効果的な臍帯血移植の選択基準の設定に資する情報抽出を目指している。本年度は、まず上述のデータに対して疎学習モデルを適用した。その結果、既知の重要因子がモデルの中で重要因子として選択されないという結果を得た。その後、その結果を元データに立ち返り注意深く考察し、得られた知見を基に元データに対するクリーニングを専門家の詳細なレビューを通じて行った。その結果、疎学習モデルにおいて既知の重要因子が予測モデルの中に残るようになり、加えて新規重要因子の候補も得られ、次年度以降の研究開発につながった。

A. 研究目的

臍帯血移植数は年々増加し年間移植数は1,300件を超えるが、現在保存・公開されている臍帯血ユニットは減少傾向にあり、需要と供給のバランスの点では大きな不安を抱えている。一方、臍帯血移植は慢性GVHDの重症化のリスクが低いこと、原疾患の移植後再発が少ない可能性があること、などの特長に加え、わが国では高い治療成績をあげていること、新規医療技術の開発による高齢患者への適応拡大が見込まれることなどから、今後さらなる移植数の増加が予想される。故に限られた臍帯血ユニットを効率的に利用するために、移植成績に基づいた選択基準についても改めて検討が必要である。

本研究課題の目的は、移植を安全に進めるために最低限必要な細胞数に関して全国登録（移植登録一元管理プログラム：TRUMP）のデータベースを利用し、データに含まれる多くの変数を同時に考慮する機械学習モデルによる解析法の検討を行い適用することで、予測に有用な因子群を抽出し、その結果に基づき新たな指標による臍帯血の選択基準を設定し

限られた臍帯血資源の有効利用を目指すことである。

B. 研究方法

前述の臍帯血移植の成績を予測する要因の候補としては、患者ごとの背景情報および治療法、ドナーの臍帯血に含まれる造血幹細胞数、また患者、ドナー双方のHLA型情報等の他、多数のものが考えられる。しかし、それらのうち、どの要因群がどのように移植の成績に影響を与えているかは自明ではない。故に、影響の大きな要因群の探索とそれらの影響の与え方に関する情報を与えてくれるデータ解析手法が重要となる。例えば、予測に有用な要因群の組み合わせの探索のために、多数の要因候補群の中から少数のものを選び出して予測器を構成し、逐次、性能を比較することを考えると、要因群の可能な組み合わせは膨大になり、網羅的な探索は事実上不可能となる。一方、近年のL1正則化法に基づく疎学習に代表されるデータ解析研究の発展により、上記の困難を克服し、多数の要因群の中から予測に有用な要因を探索することが可能になってきている。本研究では、それらの手法を

活用して要因の探索を行う方針をとっている。

これまでに、日本造血細胞移植データセンターが全国調査において得たデータから、2000-2016年に初回非血縁者間臍帯血移植を実施された急性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病 6246 例を抽出している。

本年度は、昨年度に引き続き、好中球生着をエンドポイントとして、上記のデータに適した機械学習モデル構造の選択および予測に有用な因子群の注出を検討するとともに、元データに含まれる外れ値や類似変数群の除去などを専門家の知見を基に検討を行った。以下に、その方法と経過を示す。

本年度前半は、まず多変量ロジスティック回帰モデルのパラメータ推定に際し疎制約 (L1 正則化) を設けた推定法 (LASSO 回帰) を適用し、上記のデータの多数の変数の組み合わせの中から、予測に有用な変数を自動的に選択および推定する方法を適用した。この場合、予測に有用であった変数群のみが非ゼロの重みパラメータを持ち、残りの変数の重みパラメータの値はゼロとなることで変数の選択を行う。これは、昨年度に適用した、情報量規準の値の比較に基づく変数増加法に比べて、網羅的に変数の組み合わせを考慮できる利点がある。

しかし、上記の解析の結果、モデル中に選択された生着の成否を予測する因子群の評価を行ったところ、それらの因子群の中に、これまで多くの研究で生着に対して重要であることが知られている CD34 関連因子が、残ってこないという問題に直面した。

そこで、本年度後半は、その原因を究明するために、研究代表者の高橋、および研究分担者の熱田、鋏塚、山口、また東大医科学研究所の井元、笠島らで、毎月のテレビ会議および直接の会議で議論を重ね、データ中の外れ値の検証、患者集団の背景および既知変数と他変数間の相関の精査、各変数の意味の吟味

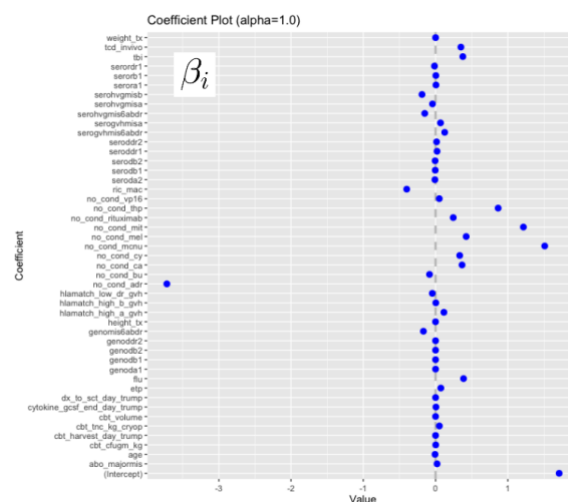


図 1 LASSO モデルによる初期検討の結果。予測因子の重みパラメータ値。

を行い、類似変数の除外等のデータクリーニングをシステムティックかつ集中的に行った。そしてクリーニング済みデータに対して、L1 正則化付き多変量ロジスティック回帰モデル (以降 LASSO モデルと呼ぶ) およびランダムフォレストモデル (以降 RF モデルと呼ぶ) を適用し、結果の検討を行った。また、新規予測変数群として、臍帯血を保存していた臍帯血バンクの区別、また移植実施の例数に応じて、移植実施施設をカテゴリ分けした変数群を構成しモデルへ取り込むことも検討した。

C. 研究結果

本年度前半の解析結果について述べる、上述の急性白血病患者群の全体データセットの中から、欠測が全体のサンプル中で 20%以下あった 63 変数を対象解析対象としてえらび、それらの変数に関して欠測を持たないサンプルを抽出し、LASSO モデルを適用した。結果 43 変数が非ゼロの値を持つ重みパラメータとして選択された (図 1)。ここで正則化の強さを調整するハイパーパラメータは交差検証法により選択した。

選択された変数の内容を検討すると、その中には、生着の成否に影響を与えることが知られている CD34 関連変数群が残ってこない

ことが分かった。この結果を受け、毎月の会議において、データ中の外れ値の問題や、患者集団の背景などを精査し、既知変数との相関、類似変数の除外、外れ値の除外基準やカテゴリ変数におけるコーディングの方法等を検討しデータのクリーニングおよび正規化を実施した（図2）。

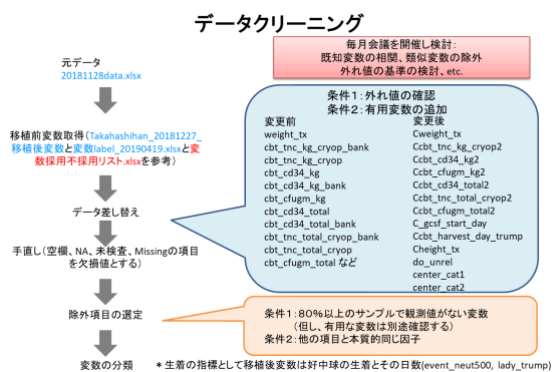


図2 データクリーニングの実施方針および手順。

例えば図3に示すような、cbt_cd34_kg(x軸)における、極端に大きな値を示す症例のデータを専門家のレビューに基づき外れ値の除外基準の設定を行った。

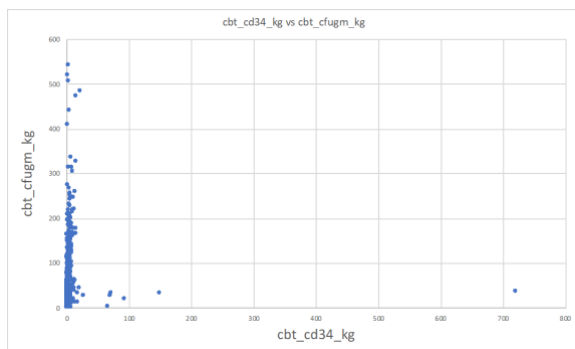


図3 既知の重要因子であるCD34関連要因の中に含まれる外れ値の例。

上述のクリーニング済みデータに対して、LASSOモデルおよびRFモデルを適用した。その結果、双方のモデルにおいて、CD34関連項目が重要因子として挙がってきた。その他にも新規の共通項目が見つかっている。

D. 考察

本年度は、昨年度に引き続き、好中球生着

をエンドポイントとして、上記のデータに適した機械学習モデル構造の選択および予測に有用な因子群の注出を検討した。LASSOモデルを用いた、初期検討の結果、既知変数が重要因子として選択されないことが判明した。生データの詳細について精査し、複数の変数に存在する外れ値等が、推定の結果に影響を与えている可能性が疑われた。それに対して、専門家のレビューに基づく外れ値の除外基準の設定等によるデータクリーニングを行い、性質の異なる二つの機械学習モデル（LASSOモデル、RFモデル）において、共通の重要因子として既知の因子が選択されるようになった。

上記の経験は、データ解析全般に言えることであるが、生データのクリーニングの重要性と、データの背景を知らずに、単に機械学習モデルを適用することの危険性を示唆している。本研究においては、臍帯血移植の専門家と、データ科学の専門家からなる共同研究体制を取っており注意深い考察により上記の危険性を回避できていると思われる。また毎月の会議における議論はデータクリーニングのためのみならず、問題の背景の深い理解と新たな解析のアイデアにつながっていることを付記したい。

E. 結論

本年度は、年度前半におけるデータ解析により得た、既知の知見と異なる結果に対して、その結果を考察することで、原因と想定される元データに含まれる外れ値や類似変数の存在を探索した。そして専門家間の議論とレビューに基づき、それらの除外基準を設定しデータクリーニングを進めることで、これまでのところ、既知重要因子がモデル中に残ってくるようになった。この結果から臍帯血移植の問題の背景を深く理解した研究者とデータ科学研究者との密接なコラボレーションが不

可欠であることがわかった。

次年度は、予測モデルの中に残ってきている既知および新規の重要因子群を深く考察し、更にモデルの予測能力の比較や、解釈可能性を評価することで、効率的かつ効果的な臍帯血選択基準の設定に有効な情報抽出につなげていく予定である。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

無し。

2. 学会発表

無し。

H. 知的財産権の出願・登録状況

報告すべき事項は無し。

研究要旨：臍帯血の有効利用のために、生着に必要な最小限の細胞数を検討した。移植細胞数を有核細胞数とCD34陽性細胞数で比較した場合、CD34陽性細胞数の方がより生着率を反映し、CD34陽性細胞数として $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 以上で生着率はプラトーに達するすることが示された。そこでCD34陽性細胞数として $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 未満の移植群を、体重当たりでなくCD34陽性細胞の絶対数別にグループ分けし、 $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 以上の群を対照として比較したところ、 40×10^5 以上のCD34陽性細胞があれば一定の生着率が期待できることが明らかとなった。

A. 研究目的

臍帯血は採取調整時に保存細胞数が決まるため、患者体重が増えれば体重当たりの輸注細胞数は減少し、生着頻度が低下する可能性がある。わが国では一般的に生着を得る目安として $2 \times 10^7/\text{kg}$ という有核細胞数が利用されているが、これに満たない場合に最低限どの程度の細胞数が必要であるかは知られていない。また細胞数の目安として、有核細胞、CD34 陽性細胞、CFU-GM のいずれがよいのかも十分な検討はされていない。臍帯血を有効に利用し、かつ患者の安全を図るうえで、生着に必要な最小限度の細胞数を明らかにする必要がある。

B. 研究方法

1. 単一ユニットの臍帯血移植を受け、TRUMP に登録されたデータを元に、体重当たりの有核細胞数 (TNC/kg) と、体重当たりの CD34 陽性細胞数 (CD34/kg) で段階的に12の群に分け、好中球、血小板の累積生着率と、急性 GVHD や感染症の合併頻度について解析した。

2. 1の結果を基に、CD34 陽性細胞数が $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ の群を対照に、 $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 未満の群を患者体重によって 20kg 未満、20kg 以上 39kg 未満、40kg 以上 60kg 未満、60kg 以上の体重群に分け、さらに移植された CD34 陽性細胞の絶対数として $5 \times 10^5/\text{kg}$ 毎の17のサブグループに分け、それぞれの好中球、血小板の累積生着率と、急性 GVHD や感染症の合併頻度について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は日本造血細胞移植学会一元管理委員会と、自治医科大学さいたま医療センターあるいは東海大学臨床研究審査委員会の承認

を受け、「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C. 研究結果

1. 移植後30日の好中球生着率は71%で、有核細胞数が多くCD34陽性細胞数が少ない群では有意に生着が遅く、血小板生着も同様で、細菌感染症も多い傾向があった。またCD34陽性細胞数として $0.75 \times 10^5/\text{kg}$ 以上で生着率はプラトーに達し、より多くのCD34陽性細胞数の輸注による追加効果は明らかでなかった。

2. CD34陽性細胞数として 25×10^5 未満の臍帯血ユニットを受けた群の生着率は、体重換算でのCD34陽性細胞数が良好でも許容できる範囲ではなかった。同様に、CD34陽性細胞数として 40×10^5 未満の臍帯血ユニットを受けた移植群の生着率は対照群に較べて有意に低下していた。逆にCD34陽性細胞数として 40×10^5 以上の臍帯血ユニットを受けた移植群では生着率のみならず、grade II-IVの急性GVHDやCMV再活性化の頻度も対照群と同等であった。

D. 考察

移植用臍帯血の選択基準として、わが国では従来より有核細胞数で $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上という基準が採用されてきた。米国でも2017年に有核細胞数として $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34陽性細胞数として $1.5 \times 10^5/\text{kg}$ という基準が提唱されている。しかし、わが国の臍帯血移植の成績を見ると、有核細胞数で $2 \times 10^7/\text{kg}$ 未満の移植例でも生着率、生存率は極端に低下しているとは言えない。

体重60kgの患者と体重30kgの患者では

、細胞の絶対数が同じ臍帯血で体重換算での移植細胞数は半分となるが、決して成績は半分にはならず、一定数以上の造血幹細胞が含まれていれば体重換算の幹細胞数に関わらず生着が期待できる可能性があり、今回の検討を行った。その結果、CD34陽性細胞数として 40×10^5 以上の臍帯血ユニットは患者体重に関わらず、生着を期待できる可能性があることが示された。現在、臍帯血バンクで公開中のさい帯血ユニットは約9300であるが、このうちCD34陽性細胞数として 40×10^5 以上を満たすものは約900に止まっている（私信）。今後は患者の体格に合わせてより少ないCD34陽性細胞数でも生着が可能かの検討を進める必要がある。

E. 結論

移植臍帯血の選択は有核細胞数よりもCD34陽性細胞数によって選択するが、体重換算で十分な細胞数がない場合でも、CD34陽性細胞数として 40×10^5 以上の臍帯血ユニットは一定の生着率を確保できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol*. 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
2. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two

Japanese siblings. *Brain and development* 2019 (in press)

3. Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, Kumar C S, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat*. 2019 Sep 12. doi: 10.1002/humu.23914. [Epub ahead of print]
4. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, Umeda K, Takahashi Y, Nagasawa M, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Goto H, Fujisaki H, Matsumoto K, Kakuda H, Yano M, Tawa A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Kato K. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27875. doi: 10.1002/xbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
5. Iguchi A, Cho Y, Yabe H, Kato S, Kato K, Hara J, Koh K, Takita J, Ishihara T, Inoue M, Imai K, Nakayama H, Hashii Y, Morimoto A, Atsuta Y, Morio T; Hereditary disorder Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Long-term outcome and chimerism in patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation: a retrospective nationwide survey. *Int J Hematol*. 2019 Jun 11. doi: 10.1007/s12185-019-02686-y. [Epub ahead of print] PMID: 31187438
6. Matsuda M, Ono R, Iyoda T, Endo T, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Saito Y, Kaneko A, Shimizu K, Yamada D, Ogonuki N, Watanabe T, Nakayama M, Koseki Y, Kezuka-Shiotani F, Hasegawa T, Yabe H, Kato S, Ogura A, Shultz LD, Ohara O,

- Taniguchi M, Koseki H, Fujii SI, Ishikawa F. Human NK cell development in hIL-7 and hIL-15 knockin NOD/SCID/IL2rgKO mice. *Life Sci Alliance*. 2019 Apr 1;2(2). pii: e201800195. doi: 10.26508/lsa.201800195. Print 2019 Apr. PMID: 30936185
7. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraiishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2019; 104(10): 1962-1973.
 8. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb 14. pii: S1083-8791(19)30137-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. [Epub ahead of print] Review.
 9. Ono R, Watanabe T, Kawakami E, Iwasaki M, Tomizawa-Murasawa M, Matsuda M, Najima Y, Takagi S, Fujiki S, Sato R, Mochizuki Y, Yoshida H, Sato K, Yabe H, Kato S, Saito Y, Taniguchi S, Shultz LD, Ohara O, Amagai M, Koseki H, Ishikawa F. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:584-596. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.001. Epub 2019 Feb 13.
 10. Yamazaki N, Kosuga M, Kida K, Takei G, Fukuhara Y, Matsumoto H, Senda M, Honda A, Ishiguro A, Koike T, Yabe H, Okuyama T. Early enzyme replacement therapy enables a successful hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IH: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings. *Brain Dev*. 2019 Feb 9. pii: S0387-7604(18)30541-2. doi: 10.1016/j.braindev.2019.01.008. [Epub ahead of print]
 11. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2019; 185(1): 166-169.
- 著書
1. 指定難病ペディア 2019 ファンconi貧血 日本医師会 2019 190-191 (共著)
 2. 学会発表
- 国際学会
1. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5th international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.
- 国内学会
1. 矢部普正、小池隆志、大坪慶輔、今井枝理、森本 克、望月博之、加藤俊一、矢部みはる 先天代謝異常に対する造血細胞移植後の現状 第 61 回日本先天代謝異常学会総会 2019 年 10 月 秋田
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 無し
 2. 実用新案登録 無し
 3. その他 無し