

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業
(移植医療基盤整備研究分野))

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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高橋 聰

令和 元(2019)年 5月

目 次

I . 総括研究報告

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 ----- 1

高橋 聰 東京大学医科学研究所・准教授

II . 分担研究報告

1 . 臍帯血採取の効率化による供給体制の強化に関する研究 ----- 6

高梨 美乃子 日本赤十字社・血液事業本部・技術部次長

2 . 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 ----- 8

森 毅彦 慶應義塾大学・医学部・准教授

3 . 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 ----- 9

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

4 . 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 ----- 12

山口 類 東京大学医科学研究所・准教授

* 愛知県がんセンター研究所 システム解析学分野長(H31.2.1より)

鍬塚八千代 名古屋大学医学部・病院助教

5 . 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 ----- 15

矢部普正 東海大学医学部・教授

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添 5) -----

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (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
(H 3 0 - 難治等 (免) - 一般 102)

研究代表者 高橋 聰 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 聰 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 慶應義塾大学・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
鍬塚八千代 名古屋大学医学部・病院助教
山口 類 東京大学医科学研究所・准教授
2/1 ~ 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

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

採取現場における臍帯血採取法と廃棄率との関連に関する調査を行った。また、産科外来を受診される妊婦に対する啓蒙ビデオの資材を作成した。必要臍帯血ユニット数の算定のために日赤から情報を得るために、日赤倫理委員会の審議を経てデータを入手し、個々の患者ごとの移植に適した臍帯血ユニット数の確認を行った。さらには生着を担保する細胞数の検討を死亡を競合リスクとした時間依存性 ROC 曲線による解析をおこなった。機会学習モデルを用いた解析に関する検討は、移植データセンターから得られて説明因子のクリーニングを進め、最初に生着に寄与する因子の抽出に向けて毎月の定例ミーティングで解析方法の調整を行っている。

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

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

ては、至適採取法を確立・徹底するために採取現場における臍帯血採取法と廃棄率との関連に関する調査を行った。また、産科外来での採取推進体制を強化するために、産科外来を受診される妊婦に対して臍帯血移植療の現場を紹介する啓蒙ビデオを作成し、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を目指した。また、AMED岡本班（本邦における同種造血幹細胞移植の最適化を目指した移植医療体制の確立と国際的視点からのHarmonizationに関する研究）との連携をとり、日本骨髄バンクに登録した患者情報を用いて、現在臍帯血バンクに保存されているものの中から得られる移植可能な臍帯血数を個々の患者毎に計算した。また、限られた臍帯血ユニットの効率的な利用に関しては、まず、生着を担保する細胞数の検討を死亡を競合リスクとした時間依存性ROC曲線を用いて解析した。また、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法の検討を行った。

D 考察

本研究課題で得られた成果によって今後、臍帯血の採取法の至適化に関する情報をまとめ、各採取施設へのフィードバックと現時点では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。また、今回作成したビデオ資料を用いて、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す。適正な臍帯血の保存数について検討結果がまとめることができれば、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が期待される。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を策定を目指し、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に寄与したい。

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. Konuma T, Kohara C, Watanabe E, Mizukami M, Nagai E, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Circulating monocyte subsets in human chronic graft-versus-host disease. BMT. Bone Marrow Transplant. 2018 May 4. doi: 10.1038/s41409-018-0187-4. [Epub ahead of print]
2. Takei T, Yokoyama K, Shimizu E, Konuma T, Takahashi S, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Tojo A. Azacitidine effectively reduces TP53-mutant leukemic cell burden in secondary acute myeloid leukemia after cord blood transplantation. Leuk Lymphoma. 2018 Apr 12:1-2. doi: 10.1080/10428194.2018.1443335. [Epub ahead of print]
3. Ono T, Fujita Y, Matano T, Takahashi S, Morio T, Kawana-Tachikawa A. Characterization of in vitro expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection. Jpn J Infect Dis. 2018, 71,122-128 , doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.500.
4. Sato T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Kasuya F, Hisahara M, Kobayashi K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Does marital status affect the outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation? Bone Marrow Transplant. 2018 Jun;53(6):774-779. doi: 10.1038/s41409-018-0217-2. Epub 2018 May 24.
5. Motohashi K, Fujisawa S, Doki N, Kobayashi T, Mori T, Usuki K, Tanaka M, Fujiwara S, Kako S, Aoyama Y, Onoda M, Yano S, Gotoh M, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Cytogenetic risk stratification may predict allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes for chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2018 Jun;59(6):1332-1337. doi: 10.1080/10428194.2017.1387913. Epub 2017 Oct 16.
6. Nishiyama-Fujita Y, Kawana-Tachikawa AI, Ono T, Tanaka Y, Kato T, Heslop HE, Morio T, Takahashi S.

- Generation of multivirus-specific T cells by a single stimulation of peripheral blood mononuclear cells with a peptide mixture using serum-free medium. *Cytotherapy*. 2018 Aug 16. pii: S1465-3249(18)30520-6. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.05.009. [Epub ahead of print]
7. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
8. Konuma T, Yanada M, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Ota S, Hoshino T, Takahashi S, Kanda Y, Ueda Y, Takanashi M, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(2):245-250. doi: 10.1111/bjh.15399. Epub 2018 May 29.
9. Kawamura K, Nakasone H, Kurosawa S, Yoshimura K, Misaki Y, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Ishihara Y, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Taniguchi S, Atsuta Y, Kanda Y. Refractory Graft-Versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival as an Accurate and Easy-to-Calculate Endpoint to Assess the Long-Term Transplant Success. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jul;24(7):1521-1526. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.004. Epub 2018 Feb 21
10. Tanoue S, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Isobe M, Jimbo K, Takahashi S, Tojo A. Platelet Transfusion Refractoriness in Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adults: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep;24(9):1873-1880. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.006. Epub 2018 May 10.
11. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y;; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Nov 6. doi: 10.1038/s41409-018-0369-0. [Epub ahead of print]
12. Yasu T, Konuma T, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Effect of Cumulative Intravenous Voriconazole Dose on Renal Function in Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9). pii: e00507-18. doi: 10.1128/AAC.00507-18. Print 2018 Sep.
13. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Tanoue S, Isobe M, Mizusawa M, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Efficacy and Safety of Low-Dose Liposomal Amphotericin B in Adult Patients Undergoing Unrelated Cord Blood Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 24;62(11). pii: e01205-18. doi: 10.1128/AAC.01205-18. Print 2018 Nov.
14. Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Yamaguchi H, Fukuda T, Uchida N, Najima Y, Kanamori H, Ota S, Nakamae H, Nakamae M, Mizuno I, Sugita J, Onishi Y, Yokota A, Takahashi S, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with 11q23 abnormality: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2173-2183. doi: 10.1007/s00277-018-3419-1. Epub 2018 Jul 6.
15. Yamagishi Y, Konuma T, Miwa Y, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Mizusawa M, Narita H, Kobayashi K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Risk factors and survival impact of readmission after single-unit cord blood transplantation for adults. *Int J Hematol*. 2019 Jan;109(1):115-124. doi: 10.1007/s12185-018-2539-7. Epub 2018 Oct 9.
16. 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.* 2019 Jan;94(1):103-110. doi: 10.1002/ajh.25336. Epub 2018 Nov 29.
17. 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.* 2019 Feb 13. pii: S1083-8791(19)30132-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.007. [Epub ahead of print]
18. 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.* 2019 Feb 18:1-4. doi: 10.1080/10428194.2019.1579325. [Epub ahead of print]
19. 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.* 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026039.
20. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi 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.* 2019 Mar 6;9(3):31. doi: 10.1038/s41408-019-0192-x.
21. Oshima Y, Takahashi S, Tani K, Tojo A. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Cytokine.* 2019 Mar 12;119:47-51. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.013. [Epub ahead of print]
22. 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.* 2019 Mar 23. pii: S1341-321X(18)30419-7. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.020. [Epub ahead of print]
1. 学会発表
Takahashi S, Cord blood HSC transplantation: clinical experience. JOINT WORK SHOP BETWEEN NORWAY AND JAPAN. 4 June, 2018 at Aurora Hall of Royal Norwegian Embassy , Tokyo. Session 4: Hematopoietic Regeneration by HSC
2. Takahashi S. Bridging engraftment after CBT: The role of non-HLA matched CD34+ cells derived from multiple CB units. Scientific Session 6 : ISCT-KSBMT Joint Symposium - Cell therapy in hematologic malignancy, ICBMT(International Congress of BMT) 2018, Busan, Korea, 29 August 2018
3. Takahashi S. New strategy with cellular therapy for cord blood transplantation. The Sixth International Forum on Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation 2018, Hefei North City Century Jin Yuan Hote, Hefei, China, 21 July, 2018
4. 高橋 聰. ウイルスに対するT細胞療法. 第80回日本血液学会学術集会 教育講演 EL3-3G. 第3会場 (大阪国際会議場 1 2F 特別会議場)
 10.14.2018
5. Takahashi S. Development of cellular therapy to enhance early hematopoietic/ immunological recovery after CBT. Plenary Session 2: Alternative donor transplantation: CBT and UD-HSCT, APBMT2018. Taipei, 2nd November 2018
6. Takahashi S. “ Stem cell expansion” vs “bridging support with 3rd party HS/P cells” in CBT. CAGT at 21 Meeting. Baylor Collage of Medicine, 2nd floor Conference Room 2002 Sam Fomon, CNRC Building, 1100 Bates Street, Houston, TX 77030 Monday, February 18, 2019
7. Takahashi S. “ Stem cell expansion of graft” vs “Bridging support with 3rd party HSPCs” CBT Meeting at Saint Luis Hospital. EUROCORD

- MEETING. Amphithéâtre Milian (porte 23)
 Quadrilater, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.
 Saturday, 23 March 2019
8. Nakamura S, Yokoyama K, Shimizu E, Yusa N, 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 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2018 132:247; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117938>. 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018/12/1, San Diego, USA
 9. 神保光児、小沼貴晶、小原千聖、渡辺恵理、水上素子、永井悦子、大岩真希、水澤舞、磯部優理、加藤せい子、高橋聰、東條有伸：T memory stem cells after allogeneic hematopoietic cell transplantation 第80回日本血液学会学術集会 2018年10月13日 大阪市
 10. 中村聰介、横山和明、遊佐希、近藤幹也、小川弥穂、武井智美、小林麻子、伊藤美香、神保光児、田上晋、磯部優理、小沼貴晶、加藤せい子、清水英悟、笠島理加、和田結花、山口類、井元清哉、長村登紀子、高橋聰、宮野悟、東條有伸：Circulating tumor DNA predicts relapse after allo-SCT in AML and MDS 第80回日本血液学会学術集会 2018年10月13日 大阪市
 11. 水澤舞、小沼貴晶、加藤せい子、大岩真希、磯部優理、高橋聰、東條有伸：成人臍帯血移植後ににおける薬剤耐性グラム陰性桿菌の保有と臨床的転帰。第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月9日 大阪市
 12. 宮下英太、小沼貴晶、片岡惇、大岩真希、水澤舞、磯部優理、加藤せい子、佐藤朋子、高橋聰、東條有伸：移植前栄養状態が成人臍帯血移植成績に与える影響。第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月9日 大阪市
 13. Yasuo Morishima, Satoko Morishima, Makoto Murata, Nobuyoshi Arima, Naoyuki Uchida, Yuji Ohno,
 - Satoshi Takahashi, Yoshiko Matsuhashi, Makoto Onizuka, Tetsuya Eto, Yoshiko Atsuta, Takahiro Fukuda, Tatsuo Ichinohe, Shunichi Kato, and Junya Kanda. Impact of Homozygous Conserved Extended HLA Haplotypes on Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation. *Blood* 2018 132:2097; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110193>. 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018/12/1, San Diego, USA
 14. Yoshinobu Maeda, Tomotaka Ugai, Eisei Kondo, Kazuhiro Ikegame, Makoto Murata, Naoyuki Uchida, Toshihiro Miyamoto, Satoshi Takahashi, Kazuteru Ohashi, Hirohisa Nakamae, Makoto Hirokawa, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Yoshinobu Kanda, and Junya Kanda. Who Is the Best Donor for the Second Transplant?: HLA Discrepancy between Graft and Host Rather Than That Graft and First Donor May Impact the Second Transplant Outcome from the JSHCT. *Blood* 2018 132:4635; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112796>. 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018/12/1, San Diego, USA. 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018/12/1, San Diego, USA
 15. 加藤せい子、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、水澤舞、高橋聰、東條有伸：Posterior reversible encephalopathy syndrome after cord blood transplantation 第80回日本血液学会学術集会 2018年10月14日 大阪市
 16. 加藤せい子、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、水澤舞、高橋聰、東條有伸：成人臍帯血移植後に発症した一過性高ALP血症。第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月9日 大阪市
 17. 磯部優理、小沼貴晶、加藤せい子、大岩真希、水澤舞、高橋聰、東條有伸：Inotsuzumab Ozogamicinと臍帯血移植による再発難治性ALLの治療経験。第41回日本造血細胞移植学会総会 2019年3月9日 大阪市
- H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(移植医療基盤整備研究分野))
平成30年度 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」

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カ所が活動している。日本人の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。臍帯血バンクでは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持っているので、一定期間のそれらの受入れ時情報と採取施設名とを抽出する。採取施設ごとのアンケート結果と連結させ、効率な手技を見出す。

【2】ドナーリクルート推進

外来等で流せる啓発ビデオへの要望は、これまで複数の施設から頂いており、今回はその作製を行う。

<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を行った。アンケートに協力した施設名を臍帯血バンクに連絡し、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。統計解析の予定している。

【2】ドナーリクルート推進

公的臍帯血バンク推進のためパラパラ漫画風の2分以内の啓発ビデオを作製した。

次年度には、採取医療施設のアンケート調査により、啓発ビデオ使用前後の臍

帯血提供同意率を調査する。

D. 考察

- (1) 脇帯血採取医療機関は多忙であり、アンケート調査には多大な協力をいただいた。脇帯血の調製保存運のデータと採取手技とを連結させ、何らかの優位な要素がある課の検討を行う予定である。
- (2) 産科医の立場での脇帯血提供の依頼は、医師と患者の関係からはむしろ控えることが多い、妊婦からの申し出を待つのが望ましいとの考えがある。外来等で流せる啓発ビデオへの要望は、これまで複数の施設から頂いており、今回はその作製を行うことができた。今後は使用前後の脇帯血提供同意率の変化を見ることで評価を行う。

E. 結論

脇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。採取手技に有意な要素が見いだせれば、採取医療機関の教育訓練資料を作成することができる。

G. 研究発表

【1】論文発表

1. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working

Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.
Risk Assessment in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr;24(4):832-839.

2. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018 Nov 6. doi: 10.1038/s41409-018-0369-0.

3. 伊藤みゆき、小川篤子、峯元睦子、大河内直子、永井正、中島一格、高梨美乃子. 脇帯血保存のための凍害保護液:DMSO 及び glucose を用いた新しい凍害保護液の検討.

日本輸血細胞治療学会誌
2018;64(3):496-501

【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

平成30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）
分担研究報告書

「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

臍帯血選択基準の設定を目的として、機械学習モデルを用いた移植成績の解析研究計画に参加し、機会学習モデルに投入する変数の整理と選択および検討を実施した。

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。わが国の同種造血幹細胞移植適応患者に必要な臍帯血ユニット数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て、また現在の公開臍帯血ユニットは全6臍帯血バンクより公開されているものの情報を用いた。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 以上ある臍帯血が公開ユニットから得られる数を個々の患者毎に計算した。

（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 $2 \times 10^7/kg$ を有する臍帯血が得られる確率は98%であった。
有核細胞数に、さらにCD34陽性細胞数 $1 \times 10^5/kg$ 以上を条件に加えるとその確率は62%であった。

D 考察

わが国の11000個の臍帯血ユニットによりほぼ全例が有核細胞数の条件を満たすものが一つは提供されることが明らかとなった。近年、有核細胞数に加えて、その意義が注目されているCD34陽性細胞数を条件に加えると得られる確率は大きく低下した。このことから、最良の条件の臍帯血ユニットが提供できるプールサイズではないと考えられた。しかし、至適なCD34陽性細胞数は確立しておらず、有核細胞数との優先度も明らかになっていない。今後、検討される至適な選択条件に基づいた必要な臍帯血ユニット数の検討が必要である。

E 結論

現状の臍帯血ユニットは充足しているが、さらに条件を絞った至適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。

平成 30 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）
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
(H30 - 難治等(免) - 一般 102)

分担研究者 热田由子 日本造血細胞移植データセンター センター長

研究要旨

臍帯血選択基準の設定を目的として、機械学習モデルを用いた移植成績の解析研究計画に参加し、機会学習モデルに投入する変数の整理と選択および検討を実施した。

A. 研究目的

国内の非血縁者間臍帯血移植実施件数は、近年年間 1,300 件数を超え非血縁者間骨髓・末梢血幹細胞移植件数を上回っている。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、わが国では良好な移植成績があげられており、その重要性は継続的に高い状況である。

一方で、現在保存・公開されている臍帯血ユニットは約 10,000 ユニットと限られており、かつ 8 割を超える成人患者に移植可能となる細胞数の多い臍帯血ユニットはその 2-3 割であることから需要と供給のバランスの点で課題をかかえている。

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を策定することが本研究の目的である。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会および日本造血細胞移植データセンターが実施する「造血細胞移植医療の全国調査」登録データを用いる。

移植前患者情報、臍帯血情報、移植後アウトカム情報を抽出し、機械学習モデルを用いて移植後アウトカムに及ぼす影響についての解析を実施する。

C. 研究結果

移植後アウトカムとして、好中球回復（生着）を選択し、抽出した変数にて探索的な単変量解析および多変量解析を実施した上で、変数調整に関する詳細な検討会議を実施した。

D. 考察

移植実施時期において、患者の疾患有いは患者の基本的情報で変わりようがない変数、臍帯血選択や治療薬など、選択により変わりえる変数を区別

しての検討が今後のステップとして有用である。

E. 結論

機会学習の手法を用いることにより、これまで検討が容易でなかった臍帯血ユニットに関する詳細な情報を含めた検討が期待できる。

F. 健康危険情報

(なし)

G. 研究発表

1 論文発表

Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka KI, Eto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(4); 708-16.

Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Iwato K, Uchida N, Ota S, Onizuka M, Ichinohe T, Kanda J, and Kanda Y, for the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of HLA allele mismatch and antigen mismatch in unrelated bone marrow transplantation in patients with leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019; 25(3); 436-42.

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. 2018; in press

Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2018; 2(15); 1901-13.

Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018; inpress

Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Sawa M, Uchida N, Ota S, Matsushita A, Kanda Y, Nakamae H, Ichinohe T, Kato K, Murata M, Atsuta Y, Teshima T; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors. Blood Adv. 2019; 3(2); 105-15.

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. 2019; 3(3); 397-405.

Aljurf M, Weisdorf D, Alfrah F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N, Shaw BE, Greinix H,

Kharfan-Dabaja MA, Foeken L, Seber A, Ahmed S, El-Jawahri A, Al-Awwami M, Atsuta Y, Pasquini M, Hanbali A, Alzahrani H, Okamoto S, Gluckman E, Mohty M, Kodera Y, Horowitz M, Niederwieser D, El Fakih R. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". Bone Marrow Transplant. 2019; inpress

Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi 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. 2019; 9(3); 31

2. 学会発表

(なし)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
(なし)

厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(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研究所 システム解析学分野長
鍬塚 八千代 名古屋大学医学部 病院助教

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査することで、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、倫理申請およびデータ利用申請等の解析の準備を進めた後、初期検討として、好中球の生着成績の予測に有効な因子の探索を、情報量規準を用いた変数選択法により進めた。初期結果を吟味することで、データおよび問題の背景を深く理解したモデリングの重要性がわかり、次年度の研究開発方針につながった。

A . 研究目的

本研究課題では、全国登録データ（移植登録一元管理プログラム（TRUMP））に蓄積されている、我が国の臍帯血移植例に関する膨大かつ詳細な実データを、統計モデル・機械学習モデルを用いて解析し、臍帯血移植の成績を予測する要因をデータから探索・抽出することにより、効率的な臍帯血確保および臍帯血ユニット選択基準の評価に資する有用な情報を抽出し、限られた臍帯血資源の有効利用法の確立をめざすことを目的としている。

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無数になり、網羅的な探索は事实上不可能となる。一方、近年の L_1 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となってきている。本研究では、こ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。

本年度前半は、まず研究倫理申請および TRUMP データへアクセスするための申請を進めると同時に、解析の予備検討として、Gerstung et al., Nat Genet, 2017 の公開データを用いて、 L_1 正則化に基づくロジスティック回帰やランダムフォレストモデルなどの

手法の有効性等の検討を進めた。

本年度後半は、実際に TRUMP データへアクセスすることできるようになり、解析方法、対象について、研究代表者の高橋、および研究分担者の熱田、鍬塚、また東大医科学研究所の井元、笠島らと、テレビ会議および直接の会議での議論を重ねた。その中で、まずは初期解析として、好中球生着の成績を予測しうるモデルおよび因子の探索を目標に、解析手法の選択を含め研究を進めた。解析の中間結果は、逐次テレビ会議等で共有し、要因(変数)のモデルへの投入の仕方や、変数の意義等について議論を進めた。

具体的には、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 TRUMP 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髓性白血病および急性リンパ性白血病 6246 例を抽出した。初期解析として好中球生着成績に関するデータを、生着または非生着の二値変数に変換し、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、生着の成否を予測する因子群の探索を進めた。複数の因子の組み合わせの選択には、赤池情報量規準 (AIC) を評価値とした変数増加法により行った。

C . 研究結果

今年度前半の公開データを用いた、解析結果について述べる。同データに含まれる移植例は、臍帯血移植とは限らないが、急性骨髓性白血病患者のうち、完全覚解後に移植を受け、その後非再発であった患者 188 名の生存または死亡の予測を行うモデルの検討を行った。疎学習の一種である、 L_1 正則化付き多変

量ロジスティック回帰モデルを適用したところ、モデルに投入した 231 因子から、疎学習により、重み係数が非ゼロの因子として 11 因子が選択された。

今年度後半の、TRUMP データに含まれる好中球生着をエンドポイントとした臍帯血移植例の解析結果について述べる (N=6,250, 因子数 = 約 350)。まず始めに、単変量ロジスティック分析により、予測に有用な因子の探索を行った。次に、AIC を評価値とした変数増加法により、多変量ロジスティック回帰モデルにおける AIC 最小のモデルを探索したところ、ric_mac(ミニ移植/フル移植の指示変数)を含む、6 変数が予測に有意な変数として選択された。

D . 考察

公開データおよび TRUMP データの解析を通じて、予測に有用な因子群の探索およびモデル構造の探索を行った。得られた選択された因子の意味の考察を行うと、例えば、ric_mac は、そもそも治療法選択の違いが意味する、患者の状況への影響が大きすぎ、因子の情報の意味がわかりにくくなっている可能性が示唆された。このことから、各因子の臨床的、生物学的意義を吟味しながら、モデルの構造や予測に投入する変数の種類を検討する必要があると思われる。また、解析を通じて、元データ含まれる、外れ値の影響も問題となってきた。それぞれの変数における外れ値の判断には、専門家による考察が不可欠であり、注意深く検討を進める必要がある。

E . 結論

本研究は、問題に適した解析手法の選択および開発が肝要である。現在までの、初期検討を通じて、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。次年度以降の、効果的な研究開発に繋げていきたい。

F . 健康危険情報

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。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業
(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

研究分担者 矢部 普正 東海大学医学部再生医療科学教授

研究要旨：臍帯血移植において、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明らかでなく、また有核細胞数、CD34陽性細胞数のいずれが優れているかも十分な検討はされていない。今回、生着を担保する細胞数の検討を、死亡を競合リスクとした時間依存性ROC曲線を用いて解析した。全コホートでの解析では、体重当たりではなく個体当たりのCD34細胞数がもっとも良好であったが、それでもAUCは0.56と低値で実用性がなかった。今後さらに解析方法を検討する必要がある。

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。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

2000年～2011年に單一ユニットの臍帯血移植を受け、TRUMPに登録された5668例中データ不足の43を除いた5668例を対象に時間依存性ROC解析を施行、さらに移植細胞数の条件が良好な2006年から2011年までに移植された初回寛解期のAML/ALLの787例で同様の解析を行った。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、説明、同意は文書をもって保護者より得た。

C . 研究結果

全コホートでのROC解析によるAUCは0.520～0.560で、もっとも良好であったのは個体当たりのCD34陽性細胞の絶対数であったが、AUCは0.560にとどまった。条件を絞った初回寛解期におけるAUCはAML、ALLでそれぞれ0.528～0.651、0.482～0.608で、両疾患とも有核細胞数/標準体重換算のパラメータであった。

D . 考察

臍帯血移植における生着不全は単に移植細胞数だけでなく、HLAの適合性、移植前処置のレジメン、GVHD予防法、対象疾患の病期と対象例の全身状態、サイトカインストームとそれに続く血球貪食症候群などの移植後早期合併症など、様々な要因で左右される。今回、生着に最小限必要な臍帯血の移植細胞数の検討を、時間依存性のROC解析を用いて検討したが、実臨床に応用できるだけの成果は得られなかった。今後はペアワイズ解析など統計手法を替えて生着に最小限必要な臍帯血の移植細胞数の検討を行う必要がある。

E . 結論

臍帯血移植における生着に必要な最小限の移植細胞数の検討は、時間依存性ROC解析では不可能であり、他の統計手法を用い

るべきである。

F . 健康危険情報
特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi 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 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]

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.

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.

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]

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.* 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2018010008. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegami K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H.

Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]

Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]

Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]

Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y,

Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol.* 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]

Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]

Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell

Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.201802096 6.

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.* 2018 May 29. doi: 10.1111/bjh.15418. [Epub ahead of print]

Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwara M, Fujimura J, Sotomatsu M, Ota S, Maeda M, Goto H, Kato Y, Mori T, Inukai T, Shimada H, Fukushima K, Ogawa C, Makimoto A, Fukushima T, Ohki K, Koh K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study

Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol.* 2018 Jul;108(1):98-108. doi: 10.1007/s12185-018-2440-4. Epub 2018 Mar 27.

Oshima K, Saiki N, Tanaka M, Imamura H, Niwa A, Tanimura A, Nagahashi A, Hirayama A, Okita K, Hotta A, Kitayama S, Osawa M, Kaneko S, Watanabe A, Asaka I, Fujibuchi W, Imai K, Yabe H, Kamachi Y, Hara J, Kojima S, Tomita M, Soga T, Noma T, Nonoyama S, Nakahata T, Saito MK. Human AK2 links intracellular bioenergetic redistribution to the fate of hematopoietic progenitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Mar 4;497(2):719-725. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.139. Epub 2018 Feb 17.

Horikoshi Y, Umeda K, Imai K, Yabe H, Sasahara Y, Watanabe K, Ozawa Y, Hashii Y, Kurosawa H, Nonoyama S, Morio T. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Jan 10. doi: 10.1097/MPH.0000000000001028. [Epub ahead of print]

Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T; Japanese Cord Blood Transplantation

Histocompatibility Research Group.
Risk of HLA Homozygous Cord
Blood Transplantation: Implications
for Induced Pluripotent Stem Cell
Banking and Transplantation. Stem
Cells Transl Med. 2018
Feb;7(2):173-179. doi:
10.1002/sctm.17-0169. Epub 2017
Dec 23.

総説

今井枝里、矢部普正 シドフォビル：
移植後ウイルス感染症 小児内科
2018; 50(10): 1715-1718.

小池隆志、矢部普正 ライソゾーム
病に対する造血幹細胞移植—ムコ多
糖症に対する移植成績の現状と有効
性の評価 医学のあゆみ 2018; 264:
779-784.

2. 学会発表

国際学会

1. H Yabe, E Imai, A Sugimoto, K Otsubo, T Morimoto, H Mochizuki, T Koike, S Kato and M Yabe. Full-dose busulfan-based conditioning regimen for pediatric non-malignant disease.

44th Annual Meeting of the European
Group for Blood and Marrow
Transplantation. March 2018, Lisbon,
Portugal.

2. R Tsumanuma, E Omoto, H Kumagai,
Y Katayama, K Iwato, G Aoki, Y Sato,
Y Tsutsumi, K Miyazaki, N Tsukada,
M Iino, A Shinagawa, Y Atsuta, Y
Kodera, S Okamoto, H Yabe. Efficacy
and Safety of Biosimilar Filgrastim
in Peripheral Hematopoietic Stem
Cell Mobilization Procedures for
Related Allogeneic Transplantation.
44th Annual Meeting of the European
Group for Blood and Marrow
Transplantation. March 2018, Lisbon,
Portugal.

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

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

1. Konuma T, Kohara C, Watanabe E, Mizukami M, Nagai E, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Circulating monocyte subsets in human chronic graft-versus-host disease. *BMT. Bone Marrow Transplant.* 2018 May 4. doi: 10.1038/s41409-018-0187-4. [Epub ahead of print]
2. Takei T, Yokoyama K, Shimizu E, Konuma T, Takahashi S, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Tojo A. Azacitidine effectively reduces TP53-mutant leukemic cell burden in secondary acute myeloid leukemia after cord blood transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2018 Apr 12;1-2. doi: 10.1080/10428194.2018.1443335. [Epub ahead of print]
3. Ono T, Fujita Y, Matano T, Takahashi S, Morio T, Kawana-Tachikawa A. Characterization of in vitro expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection. *Jpn J Infect Dis.* 2018, 71,122-128 , doi: 10.7883/yoken.JJID.2017.500.
4. Sato T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Kasuya F, Hisahara M, Kobayashi K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Does marital status affect the outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jun;53(6):774-779. doi: 10.1038/s41409-018-0217-2. Epub 2018 May 24.
5. Motohashi K, Fujisawa S, Doki N, Kobayashi T, Mori T, Usuki K, Tanaka M, Fujiwara S, Kako S, Aoyama Y, Onoda M, Yano S, Gotoh M, Kanamori H, Takahashi S, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Cytogenetic risk stratification may predict allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes for chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018 Jun;59(6):1332-1337. doi: 10.1080/10428194.2017.1387913. Epub 2017 Oct 16.
6. Nishiyama-Fujita Y, Kawana-Tachikawa AI, Ono T, Tanaka Y, Kato T, Heslop HE, Morio T, Takahashi S. Generation of multivirus-specific T cells by a single stimulation of peripheral blood mononuclear cells with a peptide mixture using serum-free medium. *Cytotherapy.* 2018 Aug 16. pii: S1465-3249(18)30520-6. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.05.009. [Epub ahead of print]
7. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018 Aug 14;2(15):1901-1913. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020966.
8. Konuma T, Yanada M, Yamasaki S, Kuwatsuka Y, Fukuda T, Kobayashi T, Ozawa Y, Uchida N, Ota S, Hoshino T, Takahashi S, Kanda Y, Ueda Y, Takanashi M, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukaemia in second remission: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukaemia Working Group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Br J Haematol.* 2018 Jul;182(2):245-250. doi: 10.1111/bjh.15399. Epub 2018 May 29.
9. Kawamura K, Nakasone H, Kurosawa S, Yoshimura K, Misaki Y, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Ishihara Y, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, Kanamori H, Mori T, Takahashi S, Taniguchi S, Atsuta Y, Kanda Y. Refractory Graft-Versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival as an Accurate and Easy-to-Calculate Endpoint to Assess the Long-Term Transplant Success. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Jul;24(7):1521-1526. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.004. Epub 2018 Feb 21
10. Tanoue S, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Isobe M, Jimbo K, Takahashi S, Tojo A. Platelet Transfusion Refractoriness in Single-Unit Cord Blood Transplantation for Adults: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Sep;24(9):1873-1880. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.006. Epub 2018 May 10.
11. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y;; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus

- reactivation in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Nov 6. doi: 10.1038/s41409-018-0369-0. [Epub ahead of print]
- 12. Yasu T, Konuma T, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Effect of Cumulative Intravenous Voriconazole Dose on Renal Function in Hematological Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9). pii: e00507-18. doi: 10.1128/AAC.00507-18. Print 2018 Sep.
 - 13. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Tanoue S, Isobe M, Mizusawa M, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Efficacy and Safety of Low-Dose Liposomal Amphotericin B in Adult Patients Undergoing Unrelated Cord Blood Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 24;62(11). pii: e01205-18. doi: 10.1128/AAC.01205-18. Print 2018 Nov.
 - 14. Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Yamaguchi H, Fukuda T, Uchida N, Najima Y, Kanamori H, Ota S, Nakamae H, Nakamae M, Mizuno I, Sugita J, Onishi Y, Yokota A, Takahashi S, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Yano S; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with 11q23 abnormality: a retrospective study of the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2173-2183. doi: 10.1007/s00277-018-3419-1. Epub 2018 Jul 6.
 - 15. Yamagishi Y, Konuma T, Miwa Y, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Isobe M, Jimbo K, Mizusawa M, Narita H, Kobayashi K, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Risk factors and survival impact of readmission after single-unit cord blood transplantation for adults. *Int J Hematol*. 2019 Jan;109(1):115-124. doi: 10.1007/s12185-018-2539-7. Epub 2018 Oct 9.
 - 16. 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*. 2019 Jan;94(1):103-110. doi: 10.1002/ajh.25336. Epub 2018 Nov 29.
 - 17. 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*. 2019 Feb 13. pii: S1083-8791(19)30132-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.007. [Epub ahead of print]
 - 18. 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*. 2019 Feb 18:1-4. doi: 10.1080/10428194.2019.1579325. [Epub ahead of print]
 - 19. 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*. 2019 Feb 12;3(3):397-405. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026039.
 - 20. Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Uchida N, Takahashi S, Ohno Y, Matsuhashi 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*. 2019 Mar 6;9(3):31. doi: 10.1038/s41408-019-0192-x.
 - 21. Oshima Y, Takahashi S, Tani K, Tojo A. Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Cytokine*. 2019 Mar 12;119:47-51. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.013. [Epub ahead of print]
 - 22. 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*. 2019 Mar 23. pii: S1341-321X(18)30419-7. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.020. [Epub ahead of print]

23. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk Assessment in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Apr;24(4):832-839.
24. Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, Hidaka M, Nakamae H, Matsuoka KI, Eto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(4); 708-16.
25. Atsuta Y, Kato S, Morishima Y, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Eto T, Iwato K, Uchida N, Ota S, Onizuka M, Ichinohe T, Kanda J, and Kanda Y, for the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of HLA allele mismatch and antigen mismatch in unrelated bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019; 25(3); 436-42.
26. 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.* 2018; inpress
27. Wakamatsu M, Terakura S, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Sawa M, Uchida N, Ota S, Matsushita A, Kanda Y, Nakamae H, Ichinohe T, Kato K, Murata M, Atsuta Y, Teshima T; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impacts of thymoglobulin in patients with acute leukemia in remission undergoing allogeneic HSCT from different donors. *Blood Adv.* 2019; 3(2); 105-15.
28. Aljurf M, Weisdorf D, Alfrah F, Szer J, Müller C, Confer D, Hashmi S, Kröger N, Shaw BE, Greinix H, Kharfan-Dabaja MA, Foeken L, Seber A, Ahmed S, El-Jawahri A, Al-Awwami M, Atsuta Y, Pasquini M, Hanbali A, Alzahrani H, Okamoto S, Gluckman E, Mohty M, Kodera Y, Horowitz M, Niederwieser D, El Fakih R. "Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries". *Bone Marrow Transplant.* 2019; inpress
29. Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi 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 Feb 21. pii: haematol.2018.207241. doi: 10.3324/haematol.2018.207241. [Epub ahead of print]
30. 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.
31. 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.
32. 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]
33. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, Tomizawa D, Taga T, Goto H, Yabe H, Nakazawa Y, Koh K, Ikegami K, Yoshida N, Uchida N, Watanabe K, Koga Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Ishida H. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb 4. doi: 10.1038/s41409-019-0461-0. [Epub ahead of print]

34. Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019 Jan 29. doi: 10.1007/s12185-019-02601-5. [Epub ahead of print]
35. Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T; Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Dec 7. doi: 10.1038/s41409-018-0418-8. [Epub ahead of print]
36. Yabe M, Koike T, Ohtsubo K, Imai E, Morimoto T, Takakura H, Koh K, Yoshida K, Ogawa S, Ito E, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Mori M, Hira A, Takata M, Yabe H. Associations of complementation group, ALDH2 genotype, and clonal abnormalities with hematological outcome in Japanese patients with Fanconi anemia. *Ann Hematol.* 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00277-018-3517-0. [Epub ahead of print]
37. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ogata M, Onishi Y, Kohno A, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41409-018-0304-4. [Epub ahead of print]