

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）

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～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 高橋 聡

令和 3（2021）年 5月

目 次

I. 総合研究報告（別添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

高橋 聡（東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科・准教授）

II. 分担研究報告（別添4）

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

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

森 毅彦（慶応義塾大学・医学部血液内科・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

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・医学部附属病院・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）

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

矢部普正（東海大学・医学部先端医療科学・教授）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別添5）

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備研究事業）
（平成 30 年度～令和 2 年度）総合研究報告書

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

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（森）。

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（高梨）。

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（矢部）。

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（山口、他）。

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

(倫理面への配慮)

森研究は、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。

高梨研究について、採取技術の評価には臍帯血のIDなどは使用しない。

矢部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。

山口研究は日本造血細胞移植学会一元管理委員会と、東京大学医科学研究所の倫理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。森研究は、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

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 $2 \times 10^7/\text{kg}$ 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 、 $1 \times 10^5/\text{kg}$ 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 、 $1 \times 10^5/\text{kg}$ 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、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た。

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は解析結果のまとめが終了しており、現在、投稿の準備をおこなっている。また、臍帯血の採取法の至適化に関してまとめた情報は既に論文化しており、この内容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が期待できる。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り得ることが明らかになった。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、現在、解析作業は最終段階に至っており、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できると考え

ている。

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た。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文発表

1. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, Takahashi S, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. 2021
2. Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Cho Y, Hori T, Hiwatari M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Kimura F, Kato M Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors *Bone Marrow Transplant*. 56(2): 357-67,2021
3. Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. in press
4. 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
5. Suzuki S, Kimura T, Hara S, Ishimaru F, Takanashi M. Factors Associated With Umbilical Cord Blood Collection Quality in Japan. *J Hematol*. 2020 Apr;9(1-2):9-12. doi: 10.14740/jh628. Epub 2020 Apr 23.
6. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Hirakawa A, Uchida N, Inamoto Y, Najima Y, Ikegame K, Eto T, Ozawa Y, Ichinohe T, Inoue M, Kimura T, Okamoto S, Miyamura K, Fukuda T. Use of unapproved or off-label drugs in Japan for the treatment of graft-versus-host disease and post-transplant viral infection. *Int J Hematol*. 112(6): 841-850,2020
7. Terakura S, Konuma T, Tanaka M, Ozawa Y, Onizuka M, Nanno S, Onishi Y, Aotsuka N, Kondo T, Kawakita T, Kato J, Kobayashi T, Nishida T, Yamaguchi T, Kuwatsuka Y, Takahashi S. A randomized control trial of conditioning regimen for cord blood transplantation for adult myeloid malignancies comparing high-dose cytarabine/cyclophosphamide/total body irradiation with versus without G-CSF priming: G-CONCORD study protocol. *BMJ Open*. 2020 Dec 4;10(12):e040467. doi: 10.1136/bmjopen-2020-04046
8. Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, Takanashi M, Ichinohe T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. *Ann Hematol*. 99(6): 1351-60.2020
9. Kanda J, Umeda K, Kato K, Murata M, Sugita J, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Sato M, Koga Y, Hori T, Cho Y, Ogawa A, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Teshima T; JSHCT GVHD Working Group. Effect of graft-versus-host disease on outcomes after pediatric single cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 55(7): 1430-7,2020
10. Yokoyama H, Takenaka K, Nishida T, Seo S, Shinohara A, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Kozai Y, Yasuhiro S, Ozawa Y, Katsuoka Y, Doki N, Sawa M, Kimura T, Kanda J,

- Fukuda T, Atsuta Y, Nakasone H; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-Related Complication Working Group. Favorable Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Outcomes in Cord Blood Transplant and Its Differences Among Disease Risk or Type. *Biol Blood Marrow Transplant*. 26(7): 1363-70,2020
11. Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, Hayashi H, Kobayashi S, Uchida N, Sugio Y, Tanaka M, Kobayashi H, Kouzai Y, Takahashi S, Eto T, Mukae J, Matsuhashi Y, Fukuda T, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Kimura F. Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017. *Am J Hematol*. 95: 343-353,2020
 12. Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, Takahashi S, Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. 26(3): 509-518.
 13. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia*. 2020. 34(1): 128-137.
 14. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Atsuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol*. 2020 Sep 19. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. Online ahead of print. PMID: 32949371
 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*. 2019. 54(11): 1789-1798.
 16. 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*. 2019; 54:1004-1012.
 17. 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; 185:166-169.
 18. 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.
 19. 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. 臍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
- 学会発表
1. Takahashi S “The role of cord blood as allogeneic stem cell source in 2019 and future direction.” The 11st Annual Meeting of Chinese Society of Bone Marrow Transplantation Congress. Hefei, China, September 20-22, 2019. Hefei, China
 2. Takahashi S “Stem cell expansion of graft” vs “Bridging support with 3rd party HSPCs” SCSS-ISCT Joint Symposium 2019. 13-15 November

2019. Auditorium, Academia Building, SGH campus, Singapore

3. H Yabe. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis. The 5th international Forum of Lysosomal Disorders. July 2019, Tokyo, Japan.
4. The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai,

Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Kodera, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

(別添4)

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～令和2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、近年は9千台である。保存臍帯血数の増加に向け、採取技術としては臍帯への穿刺回数を単回とするのが良いという結果であった。また臍帯血採取施設における広報は有用であろうと推察された。

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、効率な手技を見出した。

【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した。

<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(平成30年度)。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(令和元年度)。本邦での解析結果を論文化し発表した(令和2年度)。

【2】ドナーリクルート推進

公的臍帯血バンク啓発用動画を平成30年度に作成した。これをDVDとして配布しつつ、各採取施設の同意率調査を行なった。また臍帯血バンク説明用動画を作成し配布した(令和元年度)。動画の利用から臍帯血採取までには半年近くかかることから、令和2年度に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。97施設のうち43施設が回答し、映像を活用しているのは7施設のみであった。機材がないために活用できない施設が15施設あった。また、今年度は新型コロナウイルス

対応のために母親学級を行えない、などの理由により映像を活用する機会がないとした回答が 17 施設であった。7 施設における動画使用後の臍帯血提供同意率は 0 から 11.9% (7 施設の平均 2.5%) 上昇した。

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の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(複数回穿刺の回避)が有意であった。

【2】採取医療機関の外来等で流せる動画を配布し、その使用状況等を調査した。回答数はすくないものの臍帯血提供同意率の増加が見取れ、有用と考えられた。新型コロナウイルス感染予防として母親学級が中止される環境における啓発については工夫が必要である。

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。

配布映像の利用機会の増加についてはさらなる工夫が必要と考えられる。

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.* 2019; 54:1004-1012.

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. 臍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

4. 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; 185:166-169.

5. 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, Kodera 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.

6. 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.

7. Suzuki S, Kimura T, Hara S, Ishimaru F, Takanashi M. Factors associated with umbilical cord blood collection quality in Japan. *J Hematol.* 2020;9(1-2):9-12.

8. Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, Hayashi H, Kobayashi S, Uchida N, Sugio Y, Tanaka M, Kobayashi H, Kouzai Y, Takahashi S, Eto T, Mukae J, Matsuhashi Y, Fukuda T, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Kimura F. Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017. *Am J Hematol.* 2020 Apr;95(4):343-353.

【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

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)))
(総括・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

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。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植が必要な患者が血縁者にドナーが見いだせない場合、非血縁者のドナーが検索される。その状況で骨髄バンクとならび、造血幹細胞ソースとして選択される臍帯血がどの程度の患者に提供できているかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

非血縁者ドナーを必要とする患者集団として日本骨髄バンクに登録した患者集団を用いた。公開されている臍帯血の情報は臍帯血バンクのものを用いた。選択可能な臍帯血としてHLA-A, B, DRの血清6座中4座以上が一致し、有核細胞あるいはCD34陽性細胞が患者体重1kgあたり基準値以上のユニットとした。

(倫理面への配慮)

研究として日本骨髄バンク・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、全て承認後に研究を開始した。また研究の年次報告も適切に行った。

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で、体重など不可欠な情報登録されていた14942例を非血縁ドナーからの移植が必要な患者集団とした。その内、HLA-A, B, DRの血清6座中4座以上が一致し、有核細胞数が 2×10^7 /kg以上の保存臍帯血が

1ユニット以上得られる確率は98.0%であった。この条件にCD34陽性細胞数 $0.5, 1 \times 10^5$ /kg以上を条件に加えると有核細胞数 2×10^7 /kg以上では93.1%, 61.8%, 1.5×10^7 /kg以上では98.8%, 82.2%であった。なお、臍帯血が得られない主な理由は患者体重が大きいため十分な細胞数が得られないことであった。

D. 考察

解析開始時点の保存臍帯血約11000個により一般的に用いられている有核細胞数を満たすユニットがほぼ全例に供給できていることが明らかになった。ただし臍帯血選択において重要な別の条件であるCD34陽性細胞数を加えることで、その確率は低下した。どちらかの基準を緩めることで選択可能な臍帯血が増えるため、今後、選択する最適な条件を見いだすことで、効果的な臍帯血の供給が継続可能と考えられた。

E. 結論

現状の保存臍帯血は充足していると考えられた。しかし、その保存数は減少傾向にあり、十分な細胞数の保存臍帯血数の維持と至適な選択条件の設定が必要である。

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。

(別添4)

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 システム解析学分野長
 鍬塚八千代 名古屋大学医学部附属病院 病院助教
 熱田由子 日本造血細胞移植センター センター長

研究要旨:

本研究は、臍帯血移植例の全国登録データを解析し、移植成績の予測に有用な因子群を探索し、それらの因子群の予測への影響の仕方を検討することで、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を抽出することを目的としている。緻密なレビューに基づくデータセットの構築を行い、そのデータセットに対して生着の予測目的に疎学習モデルをはじめとする機械学習適用を行った結果、既知の重要因子群を含む因子群の抽出を行うことができた。

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

データセットとしては、前述のTRUMPデータを用いる。各症例に対して、1000を越える項目が測定されて記載されている。内容に関して、専門的に背景知識を基に適切なクリーニングを行いデータセットの作成を行った。エンドポイントとしては、好中球生着を採用した。

またデータセット中の多数の要因群の中から、生着の予測に影響が大きいものを探索するために、統計科学・機械学習の分野で近年発展してきた、疎学習(sparse learning)および集団学習(ensemble learning)の手法を適用した。疎学習のモデルとしては、L1正則化付き多変量ロジスティック回帰モデル(L1-logistic)を主に用いた。一方、集団学習のモデルとしては、Random Forestモデル(RF)を用いた。

C. 研究結果

データセットの構築、研究機関の大半を通じて、データセットのクリーニングおよび必要項目の選択、除外を、毎月の班員間の議論を行い進めた。研究当初は、図1の示すようなデータに含まれる外れ値などの影響で、既知の重要因子が、データから学習したモデルの中で抽出されてこなかった。

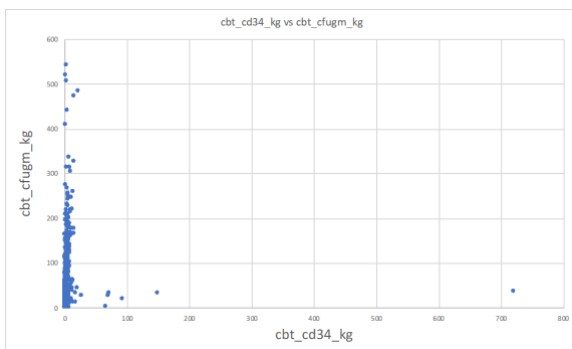


図1 既知の重要因子であるCD34関連要因の中に含まれる外れ値の例。

図1は一例であるが、他の項目も班員間の精力的な議論によりデータのクリーニングおよび項目のレビューを行った。その結果、CD34関連因子がモデルから重要因子として抽出されるようになった(図2)。

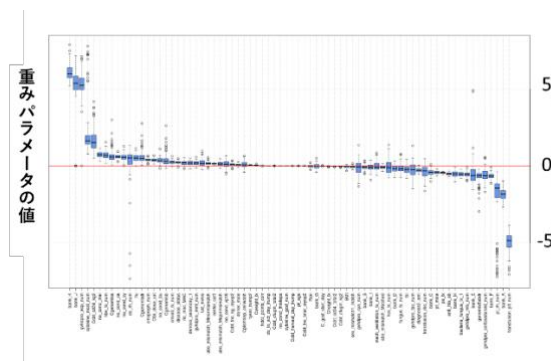


図2 L1-logistic モデルにおいて推定された因子ごとの重みパラメータの分布

またデータセットをトレーニングデータとテストデータに、ランダムに分割したものを複数回作成し、予測の能力の評価および得られ

た因子の安定性の評価も行った(図2)。

当データに対して、RFモデルおよびL1-logisticモデルによって抽出された重要因子の候補は、共通するものが多かった。一方、予測能力はL1-logisticモデルの方がやや性能が高かった。モデルの解釈性は、基本的に線形の加法モデルであるL1-logisticモデルに分があり、更なる選択基準の設定に資する情報抽出へ繋げる予定である。

D. 考察

本研究では、機械学習モデルによるデータの解析の前に、システムティックなデータクリーニングによるデータセットの構築が、決定的に重要であった。多数の変数を同時に考慮することで、従来の少数の変数に絞った解析では顕在しづらかった問題に直面した。今回、設定したデータクリーニングの条件や指針は、研究コミュニティの今後の研究においても重要な情報となると思われる。

構築されたデータセットに対して、疎学習モデルを適用した結果、既知の重要因子を含む生着の予測に有用な因子群が見つかって来ている。それらの因子の安定性や、個別の患者に対する予測の精度を検討することで、更なるモデルの改良および有用情報抽出の指針に繋がるとと思われる。

E. 結論

本研究では、多数の要因を同時に考慮した上で、機械学習モデルにより生着予測に重要な因子候補群をデータから抽出することができた。

本研究の遂行にあたっては、臍帯血移植の専門家とデータ科学の専門家からなる班員間

で議論を重ねることで、データの背景の深い理解に基づく解析を進めることができた。今後新たな研究の展開にも繋げたい。

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。

(別添 4)

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

研究分担者 矢部 普正 東海大学医学部先端医療科学教授

研究要旨：臍帯血の有効利用のために、生着に必要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

I. ROC 解析

2000年～2011年に単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。

II. 群別比較

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。

III. 自験例での検証

2018年～2020年に東海大学小児科にて非血縁臍帯血移植を施行した例における、移植時 CD34 陽性細胞数と生着、移植後合併症、生存率との関係を検討した。

(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

I. ROC 解析

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。

II. 群別比較

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。

III. 自験例での検証

2018年～2020年に東海大学小児科で施行された非血縁臍帯血移植は7例で、白血病が1例、他の6例は生着不全の頻度が高い先天代謝異常であった。ムコ多糖症II型の1例が生着早期に薬剤性造血障害によって生着不全を来したが、同じ移植前処置を用い、臍帯血を移植細胞ソースとした再移植で生着した。現在、7例全例が生着を維持し、原病の再発なく生存中である。移植されたCD34陽性細胞数はいずれも 40×10^5 以上を十分に超えていた。

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。

次に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、ペアワイズ解析を行った。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。

自験例での検証ではいずれの症例もCD34陽性細胞数が 40×10^5 以上を満たしており、良好な移植結果が得られていた。

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無い場合でも、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. Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol Cell*. 2020 Oct 28:S1097-2765(20)30719-X. doi: 10.1016/j.molcel.2020.10.012. Online ahead of print.PMID: 33147438
2. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H,

- Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol*. 2020 Sep 19. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. Online ahead of print. PMID: 32949371
3. Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. Online ahead of print. PMID: 32948829
 4. Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jul;55(7):1272-1281. doi: 10.1038/s41409-020-0948-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32444864
 5. 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*. 2020 Apr;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.
 6. 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
 7. 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)
 8. 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]
9. 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/pbc.27875. Epub 2019 Jul 16.
 10. 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
 11. 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
 12. 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; 104(10): 1962-1973.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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]
16. 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(1): 166-169.
17. Takahashi H, Kajiwarara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, Koike K, Toyama D, Yabe H, Kajiwarara 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.
18. 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.
19. 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]
- 著書
1. 指定難病ペディア 2019 ファンコニ貧血 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.
2. The Efficacy and Safety of Biosimilar Filgrastim in Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization Procedures for Related Allogeneic Transplantation. ポスター Riko Tsumanuma, Eijiro Omoto, Hiroaki Kumagai, Yuta Katayama, Koji Iwato, Go Aoki, Yuji Sato, Yutaka Tsutsumi, Kanji Miyazaki, Nobuhiro Tsukada, Masaki Iino, Atsushi Shinagawa, Yoshiko Atsuta, Yoshihisa Kodera, Shinichiro Okamoto, Hiromasa Yabe. 44th Annual Meeting of The European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2018/3/18, 国外
- 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
2. バイオシミラーを用いた健常人ドナーからの末梢血幹細胞採取. 口頭, 矢部普正. 第40回日本造血細胞移植学会総会, 2018/2/3, 国内・

(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

研究成果の刊行に関する一覧表(2018-2020)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terakura S, <u>Kuwatsuka Y</u> , Sugita J, Takahashi S, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, <u>Atsuta Y</u> , Murata M, Teshima T.	Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia.	Int J Hematol.			2021
Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, Kohno H, Yoshida N, Chori Y, Hori T, Hiwatari M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inoue M, Kato K, <u>Atsuta Y</u> , Kimura F, Kato M	Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors	Bone Marrow Transplantation.	56(2)	357-67	2021
Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, <u>Takahashi S</u> , Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ohtsuka S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, <u>Atsuta Y</u> , Nakasone H, Morishima S.	Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation	Bone Marrow Transplantation.			in press
<u>Yabe H</u> , Tabuchi K, Uchida N, <u>Takahashi S</u> , Onishi Y, Aotsuka N, Sugiyo Y, Ikegame K, Ichinohe T, <u>Takanashi M</u> , Kato K, <u>Atsuta Y</u> , Kanda Y	Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation?	Br J Haematol.			2020
Suzuki S, Kimura T, Hara S, Ishimaru F, <u>Takanashi M</u> .	Factors associated with umbilical cord blood collection quality in Japan.	J Hematol.	9	9-12	2020

<u>Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Hirakawa A, Uchida N, Inamoto Y, Najima Y, Ikegame K, Eto T, Ozawa Y, Ichinohe T, Inoue M, Kimura T, Okamoto S, Miyamura K, Fukuda T</u>	Use of unapproved or off-label drugs in Japan for the treatment of graft-versus-host disease and post-transplant viral infection.	Int J Hematol.	112(6)	841-850	2020
Terakura S, Konuma T, Tanaka M, Ozawa Y, Onizuka M, Nanno S, Onishi Y, Aotsuka N, Kondo T, Kawakita T, Kato J, Kobayashi T, Nishida T, Yamaguchi T, <u>Kuwatsuka Y, Takahashi S.</u>	A randomized control trial of conditioning regimen for cord blood transplantation for adult myeloid malignancies comparing high-dose cytarabine/cyclophosphamide/total body irradiation with versus without G-CSF priming: G-CONCORD study protocol.	BMJ Open.	10(12):e040467. doi: 10.1136/bmjopen-2020-04046		2020
Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, <u>Takanashi M, Ichinohe T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S</u>	Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century	Ann Hematol.	99(6)	1351-60.	2020
Kanda J, Umeda K, Kato K, Murata M, Sugita J, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Sato M, Koga Y, Hori T, Cho Y, Ogawa A, Inoue M, Hashii Y, <u>Atsuta Y, Teshima T</u> ; JSHCT GVHD Working Group.	Effect of graft-versus-host disease on outcomes after pediatric single cord blood transplantation.	Bone Marrow Transplant.	55(7)	1430-7	2020

Yokoyama H, Takenaka K, Nishida T, Seo S, Shinohara A, Uchida N, Tanaka M, <u>Takahashi S</u> , Onizuka M, Kozai Y, Yaiyoshi S, Ozawa Y, Katsuoka Y, Doki N, Sawa M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, <u>Atsuta Y</u> , Nakasone H; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-Related Complication Working Group.	Favorable Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Outcomes in Cord Blood Transplant and Its Differences Among Disease Risk or Type.	Biol Blood Marrow Transplant.	26(7)	1363-70	2020
Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, Hayashi H, Kobayashi S, Uchida N, Sugio Y, Tanaka M, Kobayashi H, Kozai Y, <u>Takahashi S</u> , Eto T, Mukae J, Matsuhashi Y, Fukuda T, <u>Takanashi M</u> , Kanda Y, <u>Atsuta Y</u> , Kimura F.	Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017.	Am J Hematol	95	343-353	2020
Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, <u>Takahashi S</u> , Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, <u>Atsuta Y</u> , Morishima S	HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant.	26(3)	509-518.	2020
Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, <u>Takahashi S</u> , Labopin M, Kako S, Tozatti G, Yano S, Santoro-Maio K, Uchida N, Van Liemt MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, <u>Takanashi M</u> , Rocha V, Okamoto S, Nagler A, <u>Atsuta Y</u> , Gluckman E	Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study.	Leukemia.	34(1)	128-137	2020

Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, <u>Astuta Y</u> , <u>Yabe H</u> .	Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis.	Int J Hematol.	Sep 19.	doi:10.1007/s12185-020-02991-x. Online ahead of print.PMID: 32949371	2020
Yanada M, Konuma T, <u>Kuwatsuka Y</u> , Kondo T, Kawata T, <u>Takahashi S</u> , Uchida N, Miyakoshi S, Tanaka M, Ozawa Y, Sawa M, Nakamae H, Aotsuka N, Kanda J, Takanashi M, Kanda Y, <u>Atsuta Y</u> , 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
Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, <u>Takahashi S</u> , Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, <u>Takanashi M</u> , Kato K, <u>Atsuta Y</u> , 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 Transplantation.	54	1004-1012.	2019
Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, <u>Takahashi S</u> , Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, <u>Takanashi M</u> , Kato K, <u>Atsuta Y</u> , Yabe H, Kanda Y.	Which is more important for the selection of cord blood units for hematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells?	Br J Haematol.	185	166-169	2019
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, <u>Takanashi M</u> , <u>Atsuta Y</u> , 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.	24(4)	832-839.	2018

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、 <u>高梨美乃子</u>	臍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	64(3)	496-501	2018
--	--	-------------	-------	---------	------