

研究報告書表紙レイアウト

厚生労働科学研究費補助金

移植医療基盤整備研究事業

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 剛二

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究 -----	1
中部さい帯血バンク／加藤剛二	
II. 分担研究報告	
1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析に関する研究 -----	10
中部さい帯血バンク／森島泰雄	
2. 保存臍帯血の品質向上のための研究 -----	19
中部さい帯血バンク／松本加代子、森島泰雄、 日本赤十字社近畿ブロック血液センター／木村貴文	
3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成に関する研究-----	28
日本赤十字社／高梨美乃子	
4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究---	30
愛知医科大学／加藤栄史、総合犬山中央病院／宮村耕一	
5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組みに関する研究（1） -----	38
総合犬山中央病院／宮村耕一	
6. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組みに関する研究（2） -----	41
東京大学医科学研究所／高橋聡	
7. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」改訂への提言に関する研究（1）	
兵庫さい帯バンク／甲斐俊朗、日本赤十字社／高梨美乃子、 総合犬山中央病院／宮村耕一、中部さい帯血バンク／加藤剛二 -----	45
資料1 ガイドラインに関するアンケート-----	50
資料2 2022年12月移植合同班会議発表資料-----	59
8. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」改訂への提言に関する研究（2）	
兵庫さい帯バンク／甲斐俊朗、荒木延夫、蘆田和也 -----	65
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	70
IV. 倫理審査等報告書の写し -----	76

I. 総括研究報告書

良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

研究代表者 加藤 剛二 一般社団法人 中部さい帯血バンク 管理監督技術者

研究要旨

臍帯血移植件数は国内の総同種造血幹細胞移植件数の約 30%を占め、また非血縁者間造血細胞においては 2016 年以降骨髄移植+末梢血幹細胞移植件数を凌駕している。このように国内で増大しつつある造血細胞移植細胞源としての臍帯血に対する需要に対してその公開件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備し、また将来的には臍帯血を用いた新たな細胞療法を可能にすることが強く求められると考えられるために 6 つのテーマにつき研究を遂行中である。すなわち、①国内の臍帯血移植成績を解析して臍帯血の CD34 陽性細胞数の重要性を明らかにすると共に HLA 適合についても検討し、適合度のみならず HLA 抗原別適合数が生着、白血病再発や GVHD にも影響を与えていることを明らかにした。②臍帯血の品質向上のために調製保存効率を全国の 6 バンクで調査を行なった結果、バンク間に大きな差異が認められることが判明したため、調製開始時の CD34 陽性細胞数の設定が必要であることが確認され、ガイドラインの作成を進めている。③臍帯血の採取技術もその品質に影響するため採取方法のガイドライン作成のための調査を全バンクで開始する準備を進めた。④臍帯血移植直後には時に重篤な副反応が発生するためにその実態を明らかにする目的で移植病院に対して調査を行った。その結果、バイタルサインに関しては体温、脈拍、酸素分圧に大きな異常は認められなかったが血圧の上昇が約 20%に確認され、今後も詳細な調査が必要と考えられた。⑤臍帯血を利用した新しい事業への取り組みとしてその基盤整備を行うための検討を行った。その結果、現行の法律やガイドラインの下では一般臨床においては臍帯血の研究利用はできないこと、臍帯血を再生医療に利用するためにはその提供者に改めて同意が必要なこと等が判明し、今後は関係機関と調製を行い、法律や指針の見直しを提言することとした。また臍帯血を用いた細胞療法に関しては米国にて体外増幅することで移植後の白血球の生着速度が有意に早くなることが確認され FDA から承認されているため国内での実施に向けて検討が必要と考えられた。⑥現時点で臍帯血の調製保存および移植の規範となっている「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」を調製保存および移植医療の現状に適合させるための改善、修正および追加等につき検討し、より詳細な HLA 検査、HLA 確認検査の方法、臍帯血保管条件、臍帯血確保期間、調製開始時の CD34 陽性細胞数基準の導入、および再生医療への導入につき検討がなされ、ガイドライン改訂に向けて進めることとした。

A. 研究目的

国内における臍帯血移植件数はこの数年間年間 1300 件前後で推移しており、国内の同種造血幹細胞移植件数の 3 分の 1 を占めている。また非血縁者間造血細胞移植においては 2015 年以降骨髄移植+末梢血幹細胞移植より多い件数であり、このように増大する臍帯血移植に対する需要に応えるためには単にその保存および公開件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備することが強く求められると考えられるために以下の 6 つのテーマにつき研究を計画し遂行している。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：移植医が臍帯血を選択する際に患者

との HLA 適合度、有核細胞数、CD34 陽性細胞数等の複数の指標を検討するがどの指標を最も重要視するかについては確たるデータがないため日本造血細胞データセンターに蓄積されている臍帯血移植成績に関するデータ（TRUMP データ）を解析して良好な臍帯血移植成績をもたらす指標を明らかにすることが求められる。そして最終的にはこの臨床データを基に臍帯血選択方法のマニュアルを作成することを目的とした。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：臍帯血は産科施設で採取された後に臍帯血バンクで処理保存されるが質の高い臍帯血を保存するためにはその調整保存方法の検討が国内の全臍帯血バンクで必要なため、各臍帯血バンクにおける調製保存の実態を把握した後、最適な調製保存方法の統一的理解をまとめ、最終的に調製保存および臍帯血選択

のマニュアルを作成することを目的とした。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：現在国内において臍帯血は102箇所の産科医療機関で採取され6箇所の臍帯血バンクで調製保存されている。また移植患者の約90%が成人のため有核細胞数およびCD34陽性細胞数がより多い臍帯血が求められるため、各バンクの採取病院での臍帯血採取の実態を把握し、効率的な採取方法の構築を行い、最終的に臍帯血採取マニュアルを作成することを目的とした。
4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：臍帯血移植直後には頻度は少ないものの時に重篤な合併症が発生しているがそれを把握するシステムがないため臍帯血移植直後に重篤な合併症を生じた症例の実態調査を行うことが必要である。しかしその前段階としての移植直後の合併症を把握するシステムを整備することが必要と考えられたため、そのシステムを構築し、実際に運用してその効果を検証することを目的とした。
5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：臍帯血は造血細胞移植に常用されているがその臍帯血を加工してさらに移植成績を向上させる、もしくは造血細胞移植以外の再生医療への応用を検討する必要がある。そのために臍帯血を用いた新規細胞療法の調査を行い、同時に現行の法的整備の状況を確認しつつ、新規細胞療法の導入の可能性を検討することを目的とした。
6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針(ガイドライン)」の改訂への提言に向けて：現在施行されている臍帯血の調製保存や移植に関するガイドラインはその制定から数年間経過しているため現下の状況に即しているかについて検討が必要と考えられたためその問題点を抽出し、各方面の意見を取り入れて改訂案を作成し、最終的にはガイドライン改訂のための提言をまとめて厚生労働省造血細胞移植審議会・移植用臍帯血基準検討会に提出することを目的とした。

B. 研究方法

研究方法は以下の通りである。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例につき臍帯血移植データ(TRUMPデータ)を用いて生存率、生着率、再発率および移植片対宿主反応(GVHD)につき有意な因子を抽出すべく単変量解析および多変量解析を行った。令和3年度は主に臍帯血有核細胞数/kg、CD34細胞

数/kg、コロニー形成細胞数/kgの移植成績に与える影響につき解析したが、令和4年度は主にHLA適合度と移植成績との関連を解析した。

その解析方法は移植後の全生存(5年生存)と移植後の生着不全(末梢血好中球数500/ μ l到達)を第1目標とし、疾患(白血病)の再発と急性GVHD、慢性GVHDのリスクを第2目標として、Cox regression法、Competing risk regression法、Kaplan-Meier法などによる多変量解析をSTATA解析ソフトを用いてそのリスク因子を解析した。変数としてHLA適合度、臍帯血有核細胞数/kg、CD34細胞数/kg、コロニー形成細胞数/kg、HLA-A、B、C、DRB1アレル適合数、HLA抗原別適合度、移植年、患者年齢、ドナーと患者のgender適合度、疾患、移植時白血病の病態、HCTCI point、GVHD予防法、移植前治療法等を用いた。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：この研究は当研究班の研究分担者である松本加代子を中心となって遂行した。2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データを収集してバンク間の差異につき解析した。

具体的な調査項目は以下の通りである。

- ① 各年度の調製保存実績(到着数、受入合格数、調製開始合格数、仮保存数、保存数)
- ② 採取液量
- ③ 有核細胞数($\times 10^8$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時)
- ④ CD34⁺細胞数($\times 10^6$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時)
- ⑤ 調製開始細胞数基準(有核細胞数、CD34⁺細胞数)
- ⑥ バッグの種類
- ⑦ 検体量(mL：受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎)
- ⑧ その他

また実際の解析方法は以下のようである。

- ① 上記調査項目①のデータをもとに、各バンクにおける到着から保存までの各工程の実績を年度毎にまとめる。
- ② 採取液量、保存臍帯血の細胞数分布(有核細胞数、CD34⁺細胞数)、サンプリング・ロス、調製効率の等のデータをまとめる。
- ③ 上記についてバンク間での比較を行なう。
- ④ 効率の良いバンクの方法を提示する。
- ⑤ 上記をもとに各バンクは調製保存工程を見直し、効率の良い方法を取り入れることにより、保存臍帯血のさらなる品質向上を目指す。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：2021年度に本研究の方法

について議論して合意に至り、2022年度は倫理審査に進んだ。10月末に日本赤十字社における研究倫理審査を終了し、引き続き臍帯血を研究利用するための審査手続きに入り12月末に倫理審査が終了した。日赤外の臍帯血バンクにおいては各バンクでの手続きが実施され、その後にドナー向けの研究説明文書が公開されオプトアウト期間をおき、臍帯血採取医療機関への説明がなされた。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：令和4年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症・副反応の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。すなわち北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院において、2017年から2021年までの5年間に実施された臍帯血移植症例について、臍帯血移植時における輸注開始から輸注後24時間以内に発生した合併症について調査した。調査内容は、患者基本情報（年齢、性別、疾患名）、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時（前、輸注中、輸注直後、輸注後1～2時間）の全身状態（体温、血圧、脈拍、SpO₂、合併症の有無、合併症の症状・所見）である。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：本研究において令和4年度は「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：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（移植法）」、「個人情報保護法（個人情報法）」、「再生医療等の安全の確保等に関する法律（再生医療法）」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（研究指針）」を読み込み、班員打合を繰り返し、各バンクの研究利用の規定の情報交換を行い、実際の運用などを調査した。さらに海外での研究利用について、米国の臍帯血バンク Cord for Life 責任者および NIH/NHLBI director と打合を行、調査結果をまとめた。

また臍帯血を用いた細胞療法については諸外国での状況を論文で調査すると共に代表研究者への質問調査も行った。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言に向けて：本研究において令和4年度は臍帯血供給業務を行っている各臍帯血バンクに調査票送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望事項等を収集した。このアンケート調査に加

え、他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つである NetCordFact 等を参考にガイドライン改訂案を作成した。

またバンクへの受入基準細胞数に関する検討においては調製開始基準の変更前の令和2年1月から令和3年7月4日までとそれ以後の令和4年12月末までに採取搬送された臍帯血で検討を行った。従来からの変更点としては、①これまで60mL以上採取の臍帯血の搬送依頼を行っていたが50mL以上に下げたこと、②調製開始前のCD34+細胞数基準

($2.5 \times 10^6 <$) を新たに導入し、TNCの調製開始基準を $12 \times 10^8 <$ から順次 11.5, 11.0, $10.5 \times 10^8 <$ と引き下げ、かつCD34+数基準を満足したものについて調製を開始することとしたことである。以上の変更の後、データ収集および解析を行った。

C. 研究結果

研究結果は以下の通りである。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：令和4年度は主にHLA適合度と移植成績との関連を全国の臍帯血バンクおよび日本赤十字社血液事業本部と協力して遂行され、以下の結論が得られた。

1) 患者と臍帯血間のHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係：不適合数を5群に層別化した場合、0-1不適合数の症例は、より不適合数が多い症例に比べ良好な生着（HVG方向）が得られたが白血病の再発（GVH方向）は高率で急性および慢性GVHDが低率であり、生存（死亡）リスクは5群間に有意差はなかった。また不適合数が2以上の症例では不適合数が増えても生着、再発、GVHDは悪化しなかった。

2) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係：HLA-B座では生着リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 0.93 (p=0.004)、2アレル不適合ではHR 0.81 (p<0.001)と不良であり、重症GVHD（111-1V度）リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 1.53 (<0.001) 2アレル不適合ではHR 1.34 (p=0.044)と高かった。HLA-DRB1座では適合に比べ不適合は有意に生着が不良、急性および慢性GVHDが高率、白血病再発が低率であった。死亡のリスクはHLA-B座の2座不適合を除き、適合と不適合間にすべてのHLA座において有意差はなかった。

3) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係をHLAアレル単一不適合（他のHLA座は適合）で解析：急性GVHD（11-1V度）はHLA-C不適合で低率、急性GVHD（111-1V度）はHLA-B不

合でHR2.59 (p=0.005)と高率で、慢性GVHDはHLA-C不適合で低率であった。また白血病再発はHLA-AとHLA-DRB1不適合で低率であった。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データを収集してバンク間の差異につき解析した。その結果、体重50kgの患者に適合とされる有核細胞数 (NC) $\geq 10 \times 10^8$ 個以上かつCD34陽性細胞数 $\geq 2.5 \times 10^6$ 個以上の保存臍帯血の割合は全バンクでは74%を占めたが、バンク間では56~94%の開きがあった。また体重60kgの患者に移植適合とされるNC $\geq 12 \times 10^8$ かつCD34 $\geq 3.0 \times 10^6$ の保存臍帯血の割合は全バンクでは49%であったが、バンク間では31~69%と倍以上の差が認められ、割合の低いバンクでの底上げの必要性が示唆され、とりわけCD34の調製開始時のCD34陽性細胞数の基準の違いが大きく影響していると考えられた。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：臍帯血バンクにとって、採取技術の向上は重要であり、採取時の技術的な要点を明らかにして採取マニュアルの作成に結びつけることを目的としてアンケート調査を行うためのバンク間協議および倫理審査を進めた。このアンケートでは採取医療施設より送付される臍帯血の有核細胞数およびCD34陽性細胞数を測定し、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重と共にデータベース化がなされる。令和4年度は国内の6か所の臍帯血バンクと協議して採取技術アンケートの内容を取りまとめて研究計画および手順について合意し、さらに日本赤十字社血液事業本部の倫理審査が終了し、6バンク中2バンクで研究が開始された。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。

本調査で239症例の臍帯血移植患者データを収集した。臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例(13.4%)であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例(6.3%)と最も多く、次いで呼吸困難が7例(2.9%)、頭痛・胸腹痛が6例(2.5%)などの症状が続いた。また、体温、血圧などバイタルサインに関しては、体温、脈拍、酸素飽和度が輸注前と大きな変化を認める事がなかった。一方、収縮期血圧が輸注前に比べ20mmHg以上低下した症例は12例、同20mmHg上昇は87例で認められた。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：現行の移植法、個人情報保護法、再生医療法、および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の検討により以下の課題が確認された。

1) 臍帯血の研究利用は治験を含め可能であるが、保険点数取得による一般臨床での使用(企業の利益も含む)は、現在の法律のもとではできない。

2) 臍帯血のCD34増幅など再生医療への利用については、臍帯血提供者に各研究について詳しい説明と再度の提供者の同意が必要である。(再生医療法)

3) 米国の調査では企業による生物製剤の開発、販売を含め、臍帯血を利用した新しい治療法の開発が臍帯血提供時の同意で可能であることがわかった。

4) ゲノム研究については、ガイドラインより、40個以下のSNP研究、第6染色体上にあるHLA関連遺伝子の研究は可能である。

次に臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査してその実現可能性と臨床応用、および新規細胞療法の実現可能性につき検討した。その結果、ニコチンアミドで増幅した臍帯血細胞製剤であるオミドバイセルは、1つの臍帯血ユニットから得られた生体外拡張造血前駆細胞および非拡張骨髄系およびリンパ系細胞製品であり、標準的な臍帯血移植と比較して好中球の生着日数は、オミドバイセル投与患者で12日対22日と有意に早く(P<0.005)、細菌または侵襲性真菌感染症の発生率が低い(37%対57%)との結果が得られたが生存率に有意差は認められなかったという結果が得られていることを確認した。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針(ガイドライン)」の改訂への提言に向けて：令和4年度はガイドラインの改訂要望事項につき各バンクに対してアンケート調査を行った結果、多くの変更要望事項が挙げられた。具体的にはHLAタイピングをNGS-SBT法に変更すること、移植前のHLA確認検査を骨髄バンクと同等にすること、全移植施設に-140℃以下の冷凍庫もしくは液体窒素タンクを整備するよう通知してガイドラインにも記載すること、臍帯血提供の規程(臍帯血確保は3か月未満であること、複数の臍帯血申込はできないこと等)を記載すること、臍帯血の有核細胞数のみならずCD34陽性細胞数の基準を記載すること、再生医療や体外増幅

が可能にすること等であった。

次にバンクへの受入基準細胞数について検討を行った。その結果、受入臍帯血の採取量を従来の60mL以上から50mL以上とし、調製開始の有核細胞数基準を概ね $12 \times 10^8 = <$ から $10.5 \times 10^8 = <$ に下げるとともに CD34+細胞数基準 ($2.5 \times 10^6 = <$) を導入することにより、採取量の少ないものからも基準を満たした臍帯血の保存が可能であることが明らかになった。また受入数の増加による細胞数測定 (TNC や CD34+細胞数) の負担は増えるが、調製数の減少による費用節減効果も得られた。

D. 考察

本研究は3年計画の2年目であり、多くのプロジェクトで初年度に引き続き研究成果が得られている。すなわち1.の研究において今年度はHLA適合度と移植成績の関係が詳細に解析され、不適合座数、不適合座と生着、白血病再発、生存、および急性、慢性GVHDとの関連が明らかになり、昨年度のCD34陽性細胞数の重要性に加えて移植医にとって臍帯血選択の基準がより明確になったと考えられると共に、HLA不適合による白血病再発低減効果も明確になったことにより、現行の臍帯血移植の多くが血清学的に4/6一致で実施されていることの妥当性も部分的には容認されたと考えられる。2.の研究においては2014年日本さい帯血バンクネットワーク解散以降初めて国内の全臍帯血バンクの臍帯血保存状況が細胞数レベルで詳細に解析されたという点で非常に意義深いと考えられる。とりわけ各バンク間でCD34陽性細胞数の調製開始基準の違いにより体重の重い患者に適した細胞数を有する保存臍帯血件数の割合が大きく異なっていることが明らかになったことは全バンクで調製開始基準につき足並みを揃える必要性が明確に打ち出されたと考えられる。今後この基準をマニュアルに定めて全国の公開臍帯血の品質向上を図るべきと考えられる。3.の研究においては日本赤十字社での倫理審査が令和4年度に終了し、一部のバンクでの研究が開始されたので令和5年度にデータ収集および解析がなされ、その後臍帯血採取に関するマニュアル作成に進む。4.の研究について令和4年度は臍帯血移植の臨床現場における実際の移植直後の合併症について調査がなされ、その種類および程度が明らかになった。今回の調査においては重篤な合併症は確認されなかったが今後さらに症例および調査項目を増やして検討すべきとの示唆が得られた。5.の研究においては臍帯血を用いて新たな細胞療法を行うにあたって障壁となりうる現行の法律の問題点が明らかになったため法律やガ

イドラインの見直しに向けて関係機関との調整が必要との認識がなされた。また米国での調査によって彼我における研究および臨床応用進展の差異も法規制が影響していることも明確になったことは意義があると考えられる。さらに米国では臍帯血の体外増幅によって移植後の生着速度が有意に早まることも確認されFDAでも承認されているため国内へ導入もしくは開発が強く望まれる。6.の研究においては現行の臍帯血の調製保存および移植に関するガイドラインの検討によりその問題点が明らかになり、ガイドライン改訂への提言を作成中である。今後そのガイドラインによって臍帯血の調製保存および移植がより進展することが期待される。

E. 結論

令和4年度の本研究班の研究によって保存臍帯血の品質を高めるための調製開始基準のあり方や臍帯血移植成績を向上させるための臍帯血選択基準およびそれを取り巻くガイドラインや法律等の環境の整備および改変の必要性も明らかになり、また将来に向けての臍帯血を用いた医療の方向性が認識されたと考えられる。この研究成果を基に次年度も研究を継続し、難治性血液疾患の治療成績向上に貢献したいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Morishima Y**, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):357.e1-357.e6
2. Suzuki S, **Morishima Y**, Shiina T. et al. Sequence Variations Within *HLA-G* and *HLA-F* Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol* 2022 Jul 21;13:938206
3. Kanda Y, **Morishima Y**, Kodera Y. et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6.
4. Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, **Kato H**, Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Nguyen P, Simoni Y, Nardin A, Newell E, Fhlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H. NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and

- cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e003811. doi: 10.1136/jitc-2021-003811.
5. 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、**加藤栄史**：自己のI抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗I陽性の寒冷凝集素症. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 516-521.
 6. 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、**加藤栄史**、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第6版(2021年改訂). *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 509-515.
 7. Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(10):677 e1-e6.
 8. Kako S, Hayakawa F, **Miyamura K**, Tanaka J, Imai K, Kanda J, et al. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(3):161 e1- e10.
 9. Hattori T, Goto T, Osaki M, Ozawa Y, **Miyamura K**. Predictive value of surveillance cultures for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales among patients with hematological diseases. *Infection*. 2022;50(3):753-9.
 10. Ando T, Kamoshita S, Riku Y, Ito A, Ozawa Y, **Miyamura K**, et al. Neurolymphomatosis in follicular lymphoma: an autopsy case report. *Neuropathology*. 2022;42(4):295-301.
 11. Hashimoto S, **Kato K**, **Kai S**, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, **Kimura T**, Miyata S, Satake M, **Takanashi M**. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. *Vox Sangunis*. 2023 Jan.118(1) : 84-92.
 12. Patrick Trépanier, Diane Fournier, Carl Simard, Magali J Fontaine, David Stroncek, **Minoko Takanashi**, David McKenna, Joseph Schwartz, Yvette C Tanhehco, Jo-Anna Reems, Silvia Torrents, Gesine Kogler, Stefanie Liedtke, Martin Giroux, Jelena L Holovati, Isabelle Louis, Arun Prasath, Nicolas Pineault, Renée Bazin; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative.
Multicenter evaluation of the IL-3-pSTAT5 assay to assess the potency of cryopreserved stem cells from cord blood units: The BEST Collaborative study. *Transfusion* 2022; 62(8):1595-1601.
 13. Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, **Takahashi S**, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1132-1138. doi: 10.1038/s41375-021-01474-0. Epub 2021 Nov 24
 14. Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, **Takahashi S**. Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2022 May;63(5):1191-1201. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34949127.
 15. Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, **Takahashi S**, Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, On-Behalf-Of-The-Adult-Cmlmpn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy. The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jun;28(6):321.e1-321.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009.
 16. Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, **Takahashi S**, Nannya Y. Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jun;28(6):339.e1-339.e7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022. Epub 2022 Mar 29.
 17. Heissig B, Salama Y, Tateno M, **Takahashi S**, Hattori K. siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease. Heissig B, Salama Y, Tateno M, Takahashi S, Hattori K. siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease. *EJHaem*. 2022 May 6;3(3):849-861. doi:10.1002/jha2.439.
 18. Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, **Takahashi S**, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. Epub 2022 May 13.
 19. Yokoyama H, Kanaya M, Iemura T, Hirayama M,

- Yamasaki S, Kondo T, Uchida N, **Takahashi S**, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Kozai Y, Eto T, Sugio Y, Hamamura A, Kawakita T, Aotsuka N, Takada S, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Morishima S. Improved outcomes of single-unit cord blood transplantation for acute myeloid leukemia by killer immunoglobulin-like receptor 2DL1-ligand mismatch. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jul;57(7):1171-1179. doi: 10.1038/s41409-022-01700-y. Epub 2022 May 10. PMID: 35538140.
20. Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Arai Y, Uchida N, **Takahashi S**, Tanaka M, Kuriyama T, Miyakoshi S, Onizuka M, Ota S, Sugio Y, Kouzai Y, Kawakita T, Kobayashi H, Ozawa Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Improved trends in survival and engraftment after single cord blood transplantation for adult acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2022 May 25;12(5):81. doi: 10.1038/s41408-022-00678-6.
21. Nishiwaki S, Akahoshi Y, Morita-Fujita M, Shimizu H, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Ikegame K, Ota S, Katayama Y, **Takahashi S**, Kawakita T, Ara T, Onizuka M, Kimura T, Tanaka J, Atsuta Y, Arai Y. Improvements in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for adults with ALL over the past 3 decades. *Blood Adv*. 2022 Aug 9;6(15):4558-4569. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008032. PMID: 35737870.
22. Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A, Nannya Y. Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol*. 2022 Aug;44(4):e156-e159. doi: 10.1111/ijlh.13803. Epub 2022 Feb 7.
23. Takano K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Prognostic impact of switching from cyclosporine to corticosteroids early after single cord blood transplantation. *Ann Hematol*. 2022 Oct;101(10):2377-2378. doi: 10.1007/s00277-022-04916-6. Epub 2022 Jul 14.
24. Kato S, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, **Takahashi S**, Nannya Y. Higher cryopreserved CD34+ cell dose is associated with decreased hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after single-unit cord blood transplantation in adults given prophylactic ursodeoxycholic acid and intravenous heparin. *Transplant Cell Ther*. 2022 Nov;28(11):779.e1-779.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.013. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995391
25. Konuma T, Mizuno S, Harada K, Uchida N, **Takahashi S**, Eto T, Ota S, Kobayashi H, Katayama Y, Mori Y, Maruyama Y, Onizuka M, Yonezawa A, Kawakita T, Kimura T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Reducing mortality of single-unit unrelated cord blood transplantation for relapsed acute myeloid leukemia after a previous allogeneic transplantation: a real-world retrospective study over the past 19 years in Japan. *Transplant Cell Ther*. 2022 Nov;28(11):777.e1-777.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.006. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35964936
26. Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, **Takahashi S**, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. Epub 2022 May 13. PMID: 35577322.
27. Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T, Ozawa Y, Sawa M, Ota S, **Takahashi S**, Anzai N, Hiramoto N, Onizuka M, Nakamae H, Tanaka M, Murata M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Mel in Acute Myelogenous Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Nov;28(11):775.e1-775.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.026. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35921987
28. Heissig B, Salama Y, Iakoubov R, Vehreschild JJ, Rios R, Nogueira T, Vehreschild MJGT, Stecher M, Mori H, Lanznaster J, Adachi E, Jakob C, Tabe Y, Ruethrich M, Borgmann S, Naito T, Wille K, Valenti S, Hower M, Hattori N, Rieg S, Nagaoka T, Jensen BE, Yotsuyanagi H, Hertenstein B, Ogawa H, Wyen C, Kominami E, Roemmele C, **Takahashi S**, Rupp J, Takahashi K, Hanses F, Hattori K, On Behalf Of The Leoss Study Group. COVID-19 Severity and Thrombo-Inflammatory Response Linked to Ethnicity. *Biomedicines*. 2022 Oct 12;10(10):2549. doi: 10.3390/biomedicines10102549. PMID: 36289811; PMCID: PMC9599040.
29. Salama Y, **Takahashi S**, Tsuda Y, Okada Y, Hattori K, Heissig B. YO2 Induces Melanoma Cell Apoptosis through p53-Mediated LRP1 Downregulation. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 31;15(1):288. doi: 10.3390/cancers15010288. PMID: 36612285; PMCID: PMC9818169.
30. Yatsenko T, Skrypnyk M, Troyanovska O, Tobita M, Osada T, **Takahashi S**, Hattori K, Heissig B. The Role of the Plasminogen/Plasmin System in Inflammation of the Oral Cavity. *Cells*. 2023 Jan 30;12(3):445. doi: 10.3390/cells12030445. PMID: 36766787; PMCID:

- PMC9913802.
31. Konuma T, Tomonari A, Ooi J, Nagayama H, Kawakita T, Kato S, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Nannya Y, **Takahashi S**. Thyrotoxicosis after unrelated cord blood transplantation for adults. *Ann Hematol*. 2023 Mar;102(3):673-676. doi: 10.1007/s00277-022-05068-3. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527457
 32. Harada K, Onizuka M, Mori T, Shimizu H, Seo S, Aotsuka N, Takeda Y, Sekiya N, Kusuda M, Fujiwara S, Shiraiwa S, Shono K, Shingai N, Kanamori H, Momoki M, Takada S, Mukae J, Masuda S, Mitani K, Sakaida E, Tomikawa T, **Takahashi S**, Usuki K, Kanda Y. Prognostic factors for the development of lower respiratory tract infection after influenza virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A Kanto Study Group for Cell Therapy multicenter analysis. *Int J Infect Dis*. 2023 Mar 29;131:79-86. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.045. Epub ahead of print. PMID: 37001798.
 33. Kimura SI, Shimizu H, Miyazaki T, Sakurai M, Tanoue S, Kayamori K, Ohwada C, Yoshimura K, Nakasone H, Ohashi T, Shono K, Tachibana T, Hatano K, Okada K, Kimura Y, Seo S, Doki N, Tanaka M, Hatta Y, **Takahashi S**, Kanda Y; Kanto Study Group for Cell Therapy. Impact of standard-dose dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the incidence of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Apr;58(4):452-455. doi: 10.1038/s41409-022-01901-5. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36572728.
 34. Matsuda K, Konuma T, Fuse K, Masuko M, Kawamura K, Hirayama M, Uchida N, Ikegame K, Wake A, Eto T, Doki N, Miyakoshi S, Tanaka M, **Takahashi S**, Onizuka M, Kato K, Kimura T, Ichinohe T, Takayama N, Kobayashi H, Nakamae H, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study. *Br J Haematol*. 2023 Apr;201(1):106-113. doi: 10.1111/bjh.18530. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36281887.
 35. Konuma T, Matsuda K, Shimomura Y, Tanoue S, Sugita J, Inamoto Y, Hirayama M, Ara T, Nakamae H, Ota S, Maruyama Y, Eto T, Uchida N, Tanaka M, Ishiwata K, Koi S, **Takahashi S**, Ozawa Y, Onizuka M, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Effect of Graft-versus-Host Disease on Post-Transplantation Outcomes following Single Cord Blood Transplantation Compared with Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2023 Mar 6:S2666-6367(23)01135-1. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.001. Epub ahead of print. PMID: 36889507.
2. 学会発表
1. 森島聡子, **森島泰雄**, 椎名隆 他。非血縁者間骨髄移植におけるHLA発現量の意義。第84回日本血液学会学術総会。2022年10月14日 福岡市
 2. 鈴木艶枝, **森島泰雄** 他。臍帯血中の有核細胞数とCD34⁺細胞数の分布と相関。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 3. 吉村美千子, **森島泰雄** 他。臍帯血採取バック変更によるバッグ内凝固抑止効果の検討。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 4. 松本加代子, **森島泰雄** 他。国内6か所の公的骨髄バンクにおける調整保存状況と稟質向上のための取り組み。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 5. 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の相関について。日本輸血細胞治療学会誌。2023; 69(1),65.
 6. 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか。日本輸血細胞治療学会誌。2023; 69(2),326.
 7. 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について。日本組織適合性学会誌 2023; 30,34.
 8. 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析。日本組織適合性学会誌 2023;30,39
 9. 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった

LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回
日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023.2
月、p279.

H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

令和4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
「良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究」

分担研究課題：全国臍帯血バンクを介したさい帯血移植成績の解析
：より有効な臍帯血ユニットの同定と供給を目指して
—臍帯血移植特有なHLA適合度の解析—

研究分担者 森島 泰雄 中部さい帯血バンク・理事長

研究要旨

昨年度は全国臍帯血バンクを介した単一臍帯血移植の共同研究により、良好な移植成績を得られる選択臍帯血ユニットとして有核細胞数 (TNC)/kg よりもCD43/kgとCFU-GM/kg、ならびにドナーと患者のHLA適合度が重要であることを報告した。

今年度は、ドナーと患者のHLA適合につき詳細に解析した。その結果、特異的なHLA適合数とHLA抗原別適合数が生着、白血病の再発 (GVL効果)、急性GVHD、慢性GVHDに影響を与えていることが明らかになった。

A. 研究目的

我が国の臍帯血バンクを介した移植成績を解析し、

- 1) 移植成績の概要、とくに最新の臍帯血バンクの成績を解析し、造血細胞移植のドナー選択における臍帯血の選択アルゴリズムを明らかにする。
- 2) 良好な生着と生存を得るための臍帯血の調製と選択を明らかにする。
- 3) 臍帯血移植におけるHLA適合性の成績を解析し、その意義を明らかにする。

B. 研究方法

1) 症例：1996年～2019年に全国の臍帯血バンクを介して初回単一臍帯血移植が実施された13,502症例のTRUMP臍帯血移植データを用いた。

2) 解析方法：移植後の全生存 (5年生存) と移植後の生着不全 (末梢血好中球数500/ μ l到達) を第1目標とし、疾患 (白血病) の再発と急性GVHD、慢性GVHDのリスクを第2目標として、Cox regression法、Competing risk regression法、Kaplan-Meier法などの多変量解析をSTATA解析ソフトを用いてそのリスクを実施した。変数としてHLA適合度、臍帯血有核細胞数/kg, CD34細胞数/kg、コロニー形成細胞数/kg, HLA-A, B, C, DRB1アレル適合数、HLA抗原別適合度、移植年、患者年令、ドナーと患者のgender適合度、疾患、移植時白血病の病態、HCTCI point、GVHD予防法、移植前治療法等を用いた。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和3年文部科学省・厚生

労働省・経済産業省告示第1号)に基づき当バンクの倫理審査委員会の承認を得ている。

(共同研究施設)

一般社団法人中部さい帯血バンク

近畿臍帯血バンク/日本赤十字社近畿ブロックセンター

関東甲信越臍帯血バンク/日本赤十字社関東甲信越ブロックセンター

公益NPO法人兵庫さい帯血バンク

九州臍帯血バンク/日本赤十字社九州ブロックセンター

北海道臍帯血バンク/日本赤十字社北海道ブロックセンター

日本赤十字社血液事業本部

C. 研究結果

1) 患者と臍帯血間のHLA不適合数 (HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル) と生存 (死亡) および移植免疫反応との関連解析

不適合数を5群に層別化した場合、0-1不適合数の症例は、より不適合数が多い症例に比べ良好な生着 (HVG方向)、白血病の再発 (GVH方向) が高率、急性GVHDが低率、慢性GVHDが低率であり、生存 (死亡) リスク (GVH方向 and HVG方向) は5群間に有意差はなかった。(Table 1)

不適合数が2以上の症例では生着、白血病再発、急性GVHD、慢性GVHDともに不適合数が増えても悪化することはなかった。

上記結果を図式化した (Figure 1)

不適合数をグループ化せず解析した場合、適合数0と1の間で生着率と再発率では $P < 0.05$ で有意差があったが、その他の結果は不適合数を5群に層別化した場合と同じであ

った。(Table 2)

2) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数 (HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル) と生存 (死亡) および移植免疫反応との関連解析 (Table 3)

HLA座の適合度解析では有意なリスクのあるHLA座が認められた。HLA-B座では生着リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 0.92 ($p=0.004$) 2アレル不適合ではHR 0.81 ($p < 0.001$)と不良であり、重症GVHD (III-IV度) リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 1.53 (< 0.001) 2アレル不適合ではHR 1.34 ($p=0.044$)と高かった。

HLA-DRB1座では適合に比べ不適合は有意に生着が不良、急性GVHDが高率、慢性GVHDが高率、白血病再発が低率であった。

死亡のリスクは適合と不適合間にすべてのHLA座において有意差はなかった (HLA-A-B座の2座不適合HR 1.14 ($P=0.048$ を除く)。

上記結果を図式化した。(Figure 1)

3) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数 (HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル) と生存 (死亡) および移植免疫反応との関連解析: HLAアレル単一不適合 (他のHLA座は適合) (Table 4)

上記2)の解析ではアレルの不適合数が3以上の症例が多いため、HLAアレル単一不適合の効果を検証した (他のHLA座は適合)。

急性GVHD (II-IV度) ではHLA-C不適合で低率、急性GVHD (III-IV度) でHLA-B不適合がHR 2.59 ($p=0.005$)と高率であっ

た。慢性GVHDではHLA-C不適合で低率であった。白血病再発はHLA-AとHLA-D RB1不適合で低率であった。

4) 白血病病型別のHLAアレル不適合の再発低下効果の検証

上記の解析で、白血病におけるHLA適合度との関連が明らかになったので、白血病病型 (AML, ALL, MDS) 別に解析を進めた。(Table 5)

AMLではHLAアレル不適合数、HLA-A座2不適合、HLA-DRB1座1と2不適合で上記と同じ結果を示した。ALLとMDSではHLAアレル不適合数が同様な傾向を示した。

D. 考察

臍帯血移植におけるHLA適合数が0-1不適合症例では移植免疫反応が2以上の不適合とは異なっていた。HLA不適合数2以上では適合数が増えても移植免疫反応の程度は変わらなかった。このHLA耐性機序は非血縁者間骨髄移植では見られず、臍帯血移植に特徴的なものと考えられた。

さらに、HLA座毎にHLA適合度が移植免疫反応に与える影響が異なることが明らかになり、より詳細なHLAによる臍帯血ユニット選択の資料となった。

E. 結論

我が国における単一臍帯血移植において、従来のHLA抗原 (HLA-A, B, DR) に基づく解析結果が生存にはHLA適合度は関連ないと示されたことから、HLA適合度は重要視されてこなかった。しかしながら、今回の報告に示したようにHLAアレル (HLA-

Cも含めた) 解析の結果から、単一臍帯血移植においてHLAの適合度はその成績に深くかかわっていることが明らかになった。昨年度報告した臍帯血ユニットCD34+細胞数/kgとCFU-GM数/kgにHLAの適合度を加えて臍帯血ユニット選択基準を設定し、これに基づき臍帯血ユニットを選択することにより臍帯血移植成績の向上が計られると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morishima Y, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):357. e1-357. e6

2. Suzuki S, Morishima Y, Shiina T. et al. Sequence Variations Within *HLA-G* and *HLA-F* Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated With Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol* 2022 Jul 21;13:938206

3. Kanda Y, Morishima Y, Kodera Y. et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):677. e1-677. e6.

2. 学会発表

1. 森島聡子、森島泰雄、椎名隆 他。非

血縁者間骨髄移植におけるHLA発現量の意義。第84回日本血液学会学術総会。2022年10月14日 福岡市

2. 鈴木艶枝、森島泰雄 他。臍帯血中の有核細胞数とCD34⁺細胞数の分布と相関。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市

3. 吉村美千子、森島泰雄 他。臍帯血採取バック変更によるバッグ内凝固抑止効果の検討。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市

4. 松本加代子、森島泰雄 他。国内6か所の公的骨髄バンクにおける調整保存状況と稟質向上のための取り組み。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Table 1. Effect of HLA allele mismatch number on transplant-related outcomes.

	Overall survival (mortality)*				Engraftment**				Relapse (AML, ALL, MDS)***						
	N	HR	95% C.I.		p	N	HR	95% C.I.		p	N	HR	95% C.I.		p
HLA-A, B, C, DRB1 allele mismatch number															
0 - 1	1,007	0.98	0.89	1.08	0.670	1,335	1.20	1.12	1.29	<0.001	881	1.27	1.10	1.46	0.001
2	1,285	0.94	0.86	1.03	0.189	1,458	1.05	0.98	1.13	0.136	1,046	0.96	0.83	1.11	0.616
3	2,659	1.00				2,483	1.00				1,823	1.00			
4	1,967	0.93	0.86	1.01	0.091	1,780	0.99	0.92	1.05	0.706	1,330	0.95	0.83	1.08	0.420
5 - 8	1,705	0.96	0.88	1.04	0.318	1,485	0.97	0.91	1.04	0.379	1,128	0.90	0.78	1.03	0.126
		A-GVHD (II - IV)***				A-GVHD (III - IV)***				C-GVHD***					
	N	HR	95% C.I.		p	HR	95% C.I.		p	N	HR	95% C.I.		p	
0 - 1	1,261	0.73	0.64	0.83	<0.001	0.51	0.40	0.66	<0.001	980	0.77	0.65	0.92	0.004	
2	1,487	0.98	0.88	1.09	0.667	0.95	0.78	1.14	0.554	1,133	0.92	0.79	1.07	0.301	
3	2,503	1.00				1.00				1,845	1.00				
4	1,800	1.03	0.94	1.14	0.504	0.95	0.80	1.14	0.593	1,325	1.03	0.90	1.18	0.690	
5 - 8	1,464	1.09	0.98	1.21	0.102	1.08	0.90	1.29	0.392	1,062	1.15	1.00	1.33	0.050	

C.I. = confidence interval; AML = acute myeloblastic leukemia; ALL = acute lymphoblastic leukemia; MDS = myelodysplastic syndrome; HR = hazard ratio. *GVH and HVG direction. **HVG direction. ***GVH direction.

Table 2. HLA-allele mismatch number and clinical outcomes.

	N(OS)	OS_mortality*		Engraftment (neut_500)**		5y-leukemia relapse***	
		HR	p	HR	p	HR	p
HLA -A, B, C, DRB1 allele MM no.							
0	289	1		1		1	
1	718	0.97	0.750	0.88	0.036	0.77	0.036
2	1,285	0.97	0.719	0.81	0.000	0.66	<0.001
3	2,659	1.00	0.970	0.76	0.000	0.68	<0.001
4	1,967	0.94	0.488	0.75	0.000	0.64	<0.001
5	1,018	0.92	0.402	0.74	0.000	0.64	<0.001
6	529	1.05	0.638	0.75	0.000	0.56	<0.001
7	149	0.85	0.255	0.71	0.003	0.37	<0.001
		Acute GVHD (II - IV)***		Acute GVHD (III - IV)***		Chronic GVHD***	
		HR	p	HR	p	HR	p
HLA -A, B, C, DRB1 allele MM no.							
0		1		1		1	
1		1.19	0.481	1.01	0.950	1.10	0.625
2		2.07	0.001	1.34	0.006	1.40	0.049
3		2.16	<0.001	1.37	0.002	1.44	0.029
4		2.06	0.001	1.42	0.001	1.51	0.014
5		2.21	0.001	1.48	0.000	1.63	0.006
6		2.62	0.000	1.48	0.002	1.29	0.207
7		2.58	0.003	1.70	0.002	2.14	0.002

* GVH and HVG direction ** HVG direction *** GVH direction

Table 3. Effect of HLA locus mismatch in allele level on transplant-related outcomes.

HLA-allele	Mortality*			Engraftment**			Acute-GVHD (II - IV)***			(III - IV)***		Chronic-GVHD***			Relapse***			
	Mismatch no.	N	HR	p	N	HR	p	N	HR	p	HR	p	N	HR	p	N	HR	p
HLA-A																		
0	3,654	1	-	4,086	1	-	4,009	1	-	1	-	3,031	1	-	2,908	1	-	
1	4,305	0.97	0.393	3,872	0.96	0.097	3,923	1.07	0.062	1.17	0.016	2,883	1.1	0.081	2,860	0.92	0.104	
2	664	0.94	0.329	583	1.03	0.534	583	1.08	0.28	1.19	0.176	431	1.05	0.597	440	0.78	0.016	
HLA-B																		
0	2,658	1	-	2,914	1	-	2,882	1	-	1	-	2,211	1	-	2,047	1	-	
1	5,316	1.07	0.088	5,017	0.92	0.004	5,018	1.11	0.025	1.53	<0.001	3,687	0.99	0.842	3,694	0.95	0.391	
2	649	1.14	0.048	610	0.81	<0.001	615	1.1	0.243	1.34	0.044	447	1.03	0.759	467	0.92	0.407	
HLA-C																		
0	1,993	1	-	2,436	1	-	2,393	1	-	1	-	1,819	1	-	1,711	1	-	
1	4,944	0.98	0.618	4,606	0.98	0.581	4,634	0.97	0.487	0.93	0.382	3,448	0.98	0.776	3,368	0.95	0.363	
2	1,686	0.95	0.411	1,499	1.02	0.681	1,488	1.02	0.732	0.98	0.841	1,078	1.08	0.393	1,129	0.95	0.534	
HLA-DRB1																		
0	2,033	1	-	2,345	1	-	2,302	1	-	1	-	1,743	1	-	1,611	1	-	
1	5,054	0.98	0.663	4,764	0.9	<0.001	4,789	1.23	<0.001	1.19	0.03	3,545	1.15	0.038	3,505	0.83	0.001	
2	1,536	0.97	0.516	1,432	0.86	<0.001	1,424	1.35	<0.001	1.28	0.018	1,057	1.42	<0.001	1,092	0.79	0.002	
HR; hazard ratio Relapse; in acute myeloblastic leukamia, acute lymphoblastic leukemia and myelodysplastic syndrome.																		
*GVH and HVG direction. **HVG direction. ***GVH direction.																		

Table 4. Effect of a single HLA locus allele mismatch (other HLA loci are match) on transplant-related outcomes.

5y-overall survival (mortality)*						
HLA	match no.	mismatch no.	Hazard ratio	95% C.I.		P
A	762	246	1.07	0.83	1.38	0.589
B	949	59	0.75	0.49	1.16	0.200
C	931	77	0.99	0.68	1.45	0.973
DRB1	661	347	0.93	0.73	1.18	0.542
Neutrophil engraftment to 500/μL**						
A	1087	265	0.90	0.77	1.06	0.212
B	1251	101	0.80	0.62	1.03	0.085
C	1247	105	0.91	0.74	1.11	0.337
DRB1	930	422	0.90	0.79	1.04	0.145
acute-GVHD (II - IV grade)***						
A	997	263	0.85	0.63	1.16	0.309
B	1171	89	1.25	0.86	1.83	0.239
C	1158	102	0.57	0.35	0.96	0.033
DRB1	839	421	1.12	0.87	1.44	0.380
acute-GVHD (III - IV grade)***						
A	999	263	1.13	0.61	2.10	0.691
B	909	90	2.59	1.32	5.07	0.005
C	1160	102	0.30	0.07	1.28	0.104
DRB1	840	422	1.13	0.66	1.95	0.658
chronic-GVHD***						
A	786	192	1.05	0.67	1.64	0.841
B	908	71	1.61	0.94	2.77	0.081
C	901	78	0.39	0.15	0.98	0.044
DRB1	653	326	1.11	0.76	1.63	0.579
5y-leukemia relapse***						
A	697	183	0.73	0.53	1.00	0.048
B	810	70	0.71	0.46	1.10	0.123
C	815	65	0.90	0.56	1.44	0.663
DRB1	584	296	0.73	0.55	0.96	0.025

*GVH and HVG direction. **HVG direction. ***GVH direction.

Table 5. Impact of HLA locus mismatch on leukemia relapse by leukemia type.

Acute myeloblastic leukemia						Acute lymphoblastic leukemia					Myelo-dysplastic syndrome				
	N	HR	95% C.I.		p	N	HR	95% C.I.		p	N	HR	95% C.I.		p
HLA-A, B, C, DRB1 allele mismatch number (GVH direction)															
0 - 1	500	1.28	1.07	1.52	0.006	267	1.33	0.97	1.83	0.077	113	1.28	0.88	1.87	0.191
2	609	0.92	0.77	1.10	0.343	271	1.25	0.91	1.72	0.163	156	0.84	0.57	1.24	0.379
3	1,125	1.00				430	1.00				264	1.00			
4	833	0.94	0.80	1.10	0.423	278	1.01	0.74	1.37	0.969	210	0.90	0.63	1.27	0.538
5 - 7	739	0.83	0.70	0.98	0.029	215	1.13	0.82	1.57	0.458	164	1.05	0.74	1.50	0.783
HLA locus mismatch number (GVH direction)															
HLA-A															
0	2,197	1.00				1,031	1.00								
1	2,317	0.93	0.82	1.04	0.209	878	0.95	0.76	1.18	0.624					
2	399	0.66	0.51	0.85	0.002	122	0.84	0.53	1.33	0.468					
HLA-B															
0	1,536					748									
1	2,959	0.94	0.82	1.09	0.425	1,125	0.92	0.72	1.18	0.532					
2	413	0.91	0.70	1.18	0.458	152	0.74	0.46	1.20	0.220					
HLA-C															
0	1,011					468									
1	2,104	0.95	0.82	1.11	0.538	769	0.94	0.73	1.22	0.661					
2	728	0.97	0.79	1.20	0.794	246	0.99	0.69	1.43	0.976					
HLA-DRB1															
0	1,291					642									
1	2,882	0.78	0.69	0.90	<0.001	1,203	0.90	0.71	1.15	0.415					
2	953	0.73	0.61	0.88	0.001	340	0.99	0.69	1.41	0.940					

Figure 1.

Effect of HLA allele mismatch on transplant related outcome.

HLA allele mismatch no.		0-1	2	3	4	5-7
Mortality	GVH & HVG	○	○	○	○	○
Engraftment	HVG	●	●	●	●	●
Leukemia relapse	GVH	●	●	●	●	●
Acute GVHD (III-IV))	GVH	●	●	●	●	●
Chronic GVHD	GVH	●	●	●	●	●

HLA locus mismatch		A	B	C	DRB1
Mortality	GVH & HVG				
Engraftment	HVG		↓		↓
Leukemia relapse	GVH	↓			↓
Acute GVHD (III-IV))	GVH	↑	↑		↑
Chronic GVHD	GVH				↑

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

保存臍帯血の品質向上のための研究

研究分担者：松本加代子 一般社団法人中部さい帯血バンク採取推進部長
木村 貴文 日本赤十字社近畿ブロック血液センター副所長
森島 泰雄 一般社団法人中部さい帯血バンク理事長

研究要旨

本研究は、国内6カ所の公的さい帯血バンク（以下、6バンク）における臍帯血の到着から保存までの現状を明らかにし、各工程のアセスメントを通してより効率の良い臍帯血調製法を見出して保存臍帯血の品質を向上させることを目的としている。昨年度は6バンクの5年間（2016年度～2020年度）の臍帯血到着から保存までのデータ収集・解析を行い、2014年度以降初めて国内全バンクの事業実績を明らかにすることが出来た。

今年度は、保存臍帯血の細胞数等の詳細データを収集することにより、上記5年間において各バンクが調製保存した臍帯血の質的变化を明らかにすることが出来た。また品質向上に向けた解析のための作業分担を取り決めた。

A. 研究目的

造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する唯一の根治療法である。日本においては臍帯血移植件数の伸びが著しく、ここ数年の移植件数は非血縁者間骨髄移植・末梢血幹細胞移植の件数を上回っている。移植に用いられる臍帯血は国内6カ所の公的さい帯血バンク（以下、6バンクと略す）から提供されたものであり、各バンクでは品質管理はもとより、調製開始細胞数基準を上げるなどして細胞数の多い臍帯血の調製保存に努めてきた。その結果が移植成績の向上につながり、それにより移植件数が増大したと考えられる。しかしながら、国内の出産数は年々減少しており、コロナ禍での妊娠控えがさらに拍車をかけている。そのため、良

質な臍帯血を安定確保するためには採取施設の増設や採取技術の向上のみならず、バンクに届いた臍帯血が保存されるまでの各工程を見直して細胞数の目減りを減らす対策を講じることも重要である。本研究は、6バンクにおける臍帯血到着から保存に至るまでの現状を明らかにし、各工程のアセスメントを通してより効率の良い臍帯血調製法を見出し、保存臍帯血の品質を向上させることを目的としている。

B. 研究方法

1) 対象

2016年4月から2021年3月までの間に6バンクに搬送された臍帯血についての到着から保存までの細胞数を主軸とした各種データ

2) 調査項目

- ① 各年度の調製保存実績（到着数、受入合格数、調製開始合格数、仮保存数、保存数）
- ② 採取液量
- ③ 有核細胞数（ $\times 10^8$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）
- ④ CD34⁺細胞数（ $\times 10^6$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）
- ⑤ 調製開始細胞数基準（有核細胞数、CD34⁺細胞数）
- ⑥ バッグの種類
- ⑦ 検体量（mL：受入時、濃縮時、保存時の検査項目毎）
- ⑧ その他

3) 方法

- ① 上記調査項目①のデータをもとに、各バンクにおける到着から保存までの各工程の実績を年度毎にまとめる。
- ② 採取液量、保存臍帯血の細胞数分布（有核細胞数、CD34⁺細胞数）、サンプリング・ロス、調製効率の等のデータをまとめる。
- ③ 上記についてバンク間での比較を行なう。
- ④ 効率の良いバンクの方法を提示する。
- ⑤ 上記をもとに各バンクは調製保存工程を見直し、効率の良い方法を取り入れることにより、保存臍帯血のさらなる品質向上を目指す。

（倫理面への配慮）

臍帯血提供者情報とは切り離した測定データのみを用いる。なお、担当バンクの倫理審査委員会の承認も得た上で実施する。

C. 研究結果

1) 臍帯血調製保存状況

昨年度、各バンクにおける年度毎の臍帯血

到着数、受入合格数、仮保存数をまとめて報告したが、その後何点か修正があったので、最終的なデータを表1に示す。なお、データ修正による解析結果への特段の影響は認められなかった。

2) 保存臍帯血の細胞数分布

各バンク及び全バンクにおいて5年間に保存された臍帯血の細胞数分布を各年度毎にまとめた結果を図1a～1gに示す。横軸に有核細胞数（以下、NC）、その分画毎にCD34⁺細胞数（以下、CD34）250万を境に、それより多いものを赤色、少ないものを青色で表示した。各バンク保存臍帯血における $NC \geq 10 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 2.5 \times 10^6$ の割合、 $NC \geq 12 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 3.0 \times 10^6$ の割合及びCD34に関する調製開始基準も各図の右下に追記した。

① Aバンク

調製開始基準にCD34が導入されたのが2020年度の3カ月間のみのため、図1aに示すように、青色（ $CD34 \leq 2.0 \times 10^6$ ）の割合が多いが、良質な赤色（ $CD34 \geq 3.0 \times 10^6$ ）の割合及び保存数が増加傾向にあった。

② Bバンク

Aバンク同様に、調製開始基準にCD34が導入されたのが2020年度の3カ月間のため、図1bに示すように、青色の割合が多い。保存臍帯血の絶対数は多いが、良質な赤色の割合及び保存数が若干減少傾向にあった。

③ Cバンク

2016年度半ばから調製開始基準にCD34が導入されているため、図1cに示すように、青色の割合が少なく、良質な赤色の割合及び保存数が顕著に増加していた。

④ Dバンク

2016年度初めから調製開始基準に高値のCD34が導入されているため、図1dに示すように、青色の割合が少なく、良質な濃い赤色（ $CD34 \geq 4.0 \times 10^6$ ）の割合が高かったが、CD34の調製開始基準低下とともに青色が増えてきた。基準が低下すると保存数は増加するはずであるが、到着数の減少により保存数も減少傾向にあった。

⑤ Eバンク

全期間を通じて調製開始基準にCD34が導入されていないため、青色の割合が高かった。2018年度は調製休止期間があったため保存数が落ち込んだが、その後回復し、赤色の割合も増加していた。

⑥ Fバンク

2016年度初めから調製開始基準にCD34が導入されているため、図1fに示すように、青色の割合が少なく、良質な赤色の割合が高かったが、基準低下とともに青色の割合が増えてきた。良質な赤色の割合、保存数も微減傾向にあった。

⑦ 全バンク

調製開始基準のCD34値を下げたバンク、逆に上げたバンクがあるため、6バンク全体としては図1gに示すように、青色、赤色の割合は5年間を通じてほとんど変化が見られなかったが、保存数は微増していた。

2) 移植適合臍帯血の割合の変化

各年度において臍帯血移植を受ける平均体重50kgの患者に適合する $NC \geq 10 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 2.5 \times 10^6$ の臍帯血が保存臍帯血全体に占める割合を図2aに示す。Cバンク、Dバンクでは90%が適合していたが、低いバンクでは

60%、全体では75%が適合しており、その差は年度を追って縮まっていった。

骨髄移植患者も含めた平均体重60kgの患者に適合する $NC \geq 12 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 3.0 \times 10^6$ の保存臍帯血の割合を図2bに示す。高いバンクでは60%、全体では50%が適合していたが、低いバンクでの適合割合は30%~40%であった。

D. 考察

本研究の対象期間においては、出産数の減少、コロナ禍での妊娠控え等、採取数減少をもたらす要因の増加に加えてバンクEでは移転のため4ヶ月間調制作業が出来な当該期間中6バンクの臍帯血保存数は減少せず、むしろ微増していたことを昨年度報告した。今年度は、各バンクで保存された臍帯血の細胞数に関する情報を共有して解析を行うことにより、質的变化及び保存体重50kgの患者に移植適合となる $NC \geq 10 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 2.5 \times 10^6$ の保存臍帯血の割合及び体重60kgの患者に移植適合となる $NC \geq 12 \times 10^8$ かつ $CD34 \geq 3.0 \times 10^6$ の保存臍帯血の割合についての年次変化を明らかにすることが出来た。前者の割合については全バンクでは保存臍帯血中の74%を占め、バンク間で56~94%の開きがあった。後者の割合は全バンクで49%、バンク間では31~69%と、倍以上の差が認められ、低いバンクでの底上げの必要性が示唆された。また、保存臍帯血の品質の違いにはCD34の調製開始基準の違いが大きく影響していると考えられた。

E. 結論

全バンクの5年分（2016年度から2020年度ま

で)の保存臍帯血の細胞数分布データを収集し、解析することが出来た。

各バンクが調製保存した臍帯血の品質に関するデータはこれまで明らかにされておらず、初めて情報共有が可能となったという点で意義があると考えられる。

今後は今回得られた情報をもとに、保存臍帯血の細胞数増大に寄与する要因を明らかにし、それらの情報を6バンクで共有することにより、さらなる品質向上を目指すため、各バンクは以下の分担で詳細な解析を行うことを申し合わせた。

- ① 採取数：中部
- ② 採取液量：北海道
- ③ 凝固率：兵庫
- ④ 調製開始基準：近畿
- ⑤ 調製効率等：関東
- ⑥ 無菌試験陽性率等：九州

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記載)

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. 松本加代子、畑佐鎮代、関本達也、伊藤みゆき、松山宣樹、宮本彰、蘆田和也、東史啓、木村貴文、森島泰雄、加藤剛二。国内6ヶ所の公的臍帯血バンクにおける調製保存状況と品質向上のための取り組み。第45回日本造血・免疫細胞療法学会。2023年2月10日 名古屋市

2. 鈴木艶枝、松本加代子、畑佐鎮代、吉村美千子、加藤剛二、森島泰雄。臍帯血中の有核細胞数とCD34⁺細胞数の分布と相関。第45回日本造血・免疫細胞療法学会。2023年2

月10日 名古屋市

3. 吉村美千子、松本加代子、畑佐鎮代、鈴木艶枝、加藤剛二、森島泰雄。臍帯血採取バッグ変更によるバッグ内凝固抑止効果の検討。第45回日本造血・免疫細胞療法学会。

2023年2月10日 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

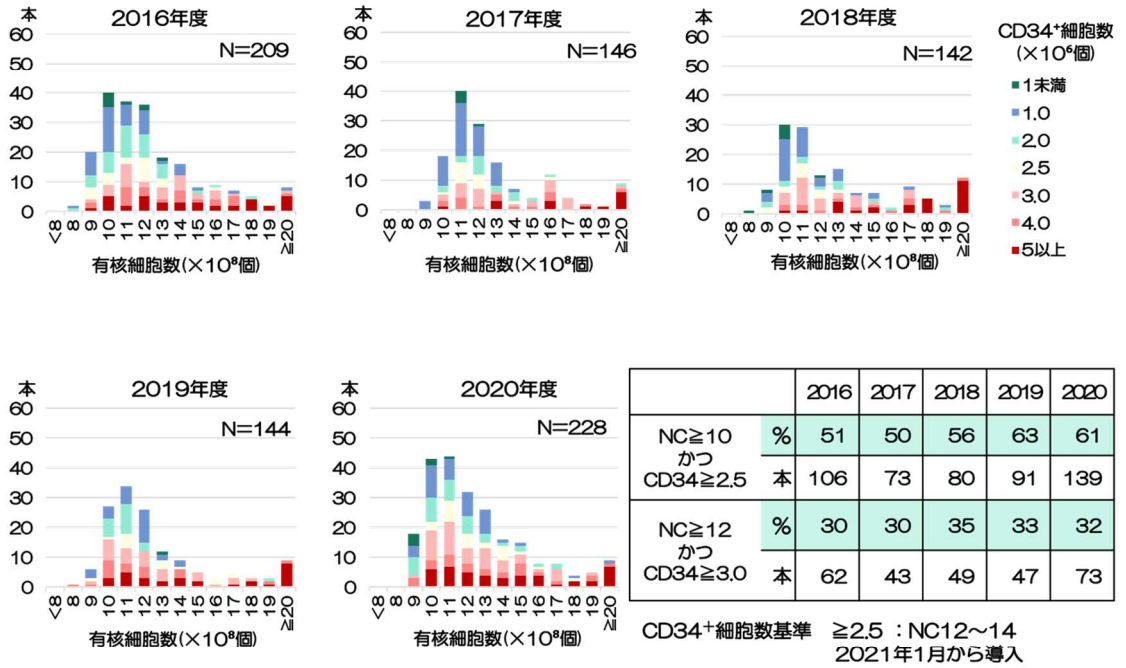
なし

表 1. 調製保存状況

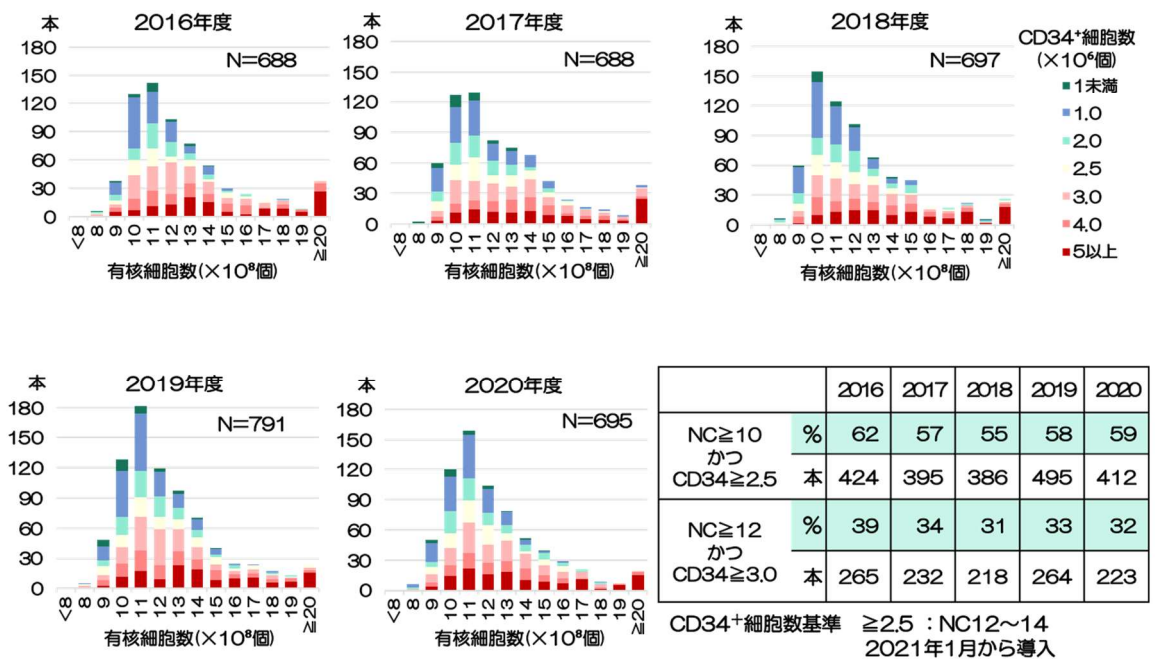
バンク	年度	①	②	受入率	③	④	仮保存率	⑤	保存率	保存率	⑥
		到着数	受入 基準合格数		調製開始 基準合格数	仮保存数		保存数	保存数／ 仮保存数	保存数／ 到着数	
A	2016	799	513	64%	248	238	96%	209	88%	26%	207
	2017	659	428	65%	171	166	97%	146	88%	22%	182
	2018	718	424	59%	158	153	97%	142	93%	20%	149
	2019	920	505	55%	177	168	95%	144	86%	16%	125
	2020	1,117	649	58%	267	256	96%	228	89%	20%	148
	5年間	4,213	2,519	60%	1,021	981	96%	869	89%	21%	811
B	2016	3,840	2,141	56%	830	754	91%	688	91%	18%	778
	2017	3,607	2,070	57%	799	746	93%	688	92%	19%	702
	2018	3,908	2,269	58%	767	734	96%	697	95%	18%	627
	2019	4,016	2,433	61%	887	841	95%	791	94%	20%	545
	2020	4,102	2,380	58%	794	745	94%	695	93%	17%	727
	5年間	19,473	11,293	58%	4,077	3,820	94%	3,559	93%	18%	3,379
C	2016	1,529	1,247	82%	540	516	96%	483	94%	32%	492
	2017	1,809	1,568	87%	589	579	98%	553	96%	31%	487
	2018	2,061	1,791	87%	645	642	100%	611	95%	30%	536
	2019	1,976	1,787	90%	668	667	100%	636	95%	32%	585
	2020	2,280	2,078	91%	747	741	99%	713	96%	31%	659
	5年間	9,655	8,471	88%	3,189	3,145	99%	2,996	95%	31%	2,759
D	2016	3,582	2,542	71%	689	688	100%	653	95%	18%	562
	2017	3,516	2,466	70%	588	580	99%	559	96%	16%	509
	2018	3,338	2,283	68%	594	589	99%	549	93%	16%	476
	2019	3,027	2,057	68%	498	490	98%	455	93%	15%	660
	2020	2,728	1,735	64%	459	453	99%	409	90%	15%	564
	5年間	16,191	11,083	68%	2,828	2,800	99%	2,625	94%	16%	2,771
E	2016	1,046	790	76%	341	293	86%	279	95%	27%	372
	2017	818	660	81%	303	266	88%	254	95%	31%	291
	2018	522	417	80%	210	190	90%	174	92%	33%	228
	2019	934	641	69%	351	302	86%	284	94%	30%	199
	2020	1,410	856	61%	462	413	89%	384	93%	27%	308
	5年間	4,730	3,364	71%	1,667	1,464	88%	1,375	94%	29%	1,398
F	2016	1,326	729	55%	172	169	98%	158	93%	12%	70
	2017	1,307	679	52%	183	182	99%	174	96%	13%	162
	2018	1,230	679	55%	193	193	100%	180	93%	15%	152
	2019	1,016	505	50%	136	131	96%	116	89%	11%	157
	2020	1,016	514	51%	162	159	98%	154	97%	15%	166
	5年間	5,895	3,106	53%	846	834	99%	782	94%	13%	707
全体	2016	12,122	7,962	66%	2,820	2,658	94%	2,470	93%	20%	2,481
	2017	11,716	7,871	67%	2,633	2,519	96%	2,374	94%	20%	2,333
	2018	11,777	7,863	67%	2,567	2,501	97%	2,353	94%	20%	2,168
	2019	11,889	7,928	67%	2,717	2,600	96%	2,426	93%	20%	2,271
	2020	12,653	8,212	65%	2,891	2,767	96%	2,583	93%	20%	2,572
	5年間	60,157	39,836	66%	13,628	13,045	96%	12,206	94%	20%	11,825

図 1. 保存臍帯血の細胞数分布

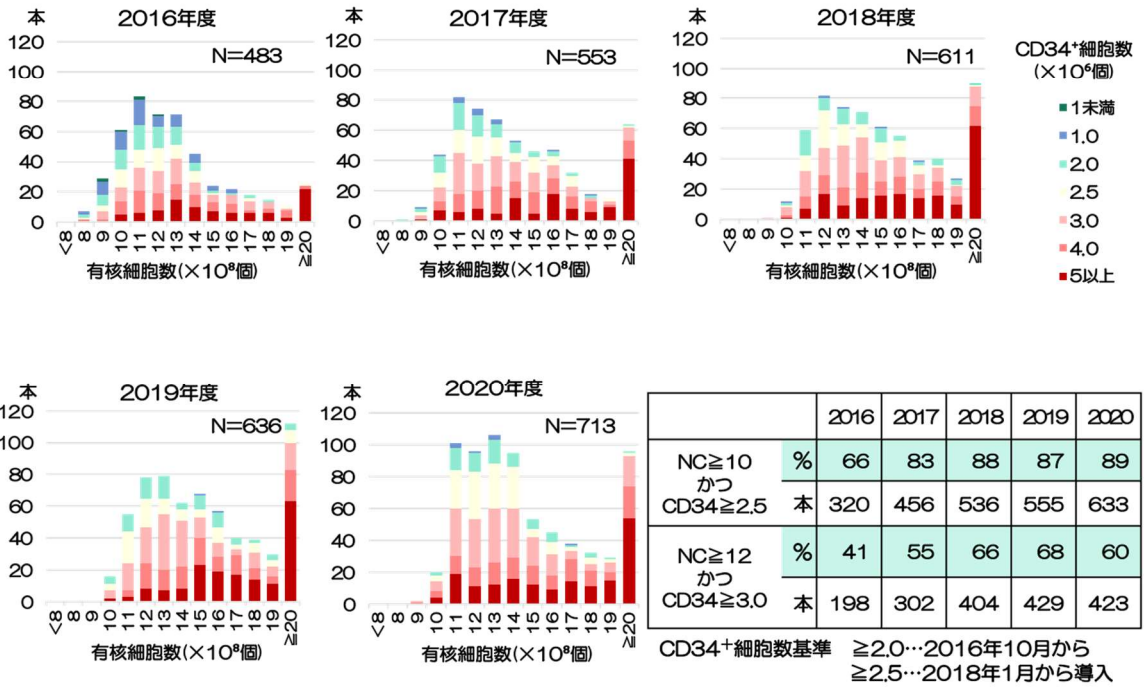
a. バンク A



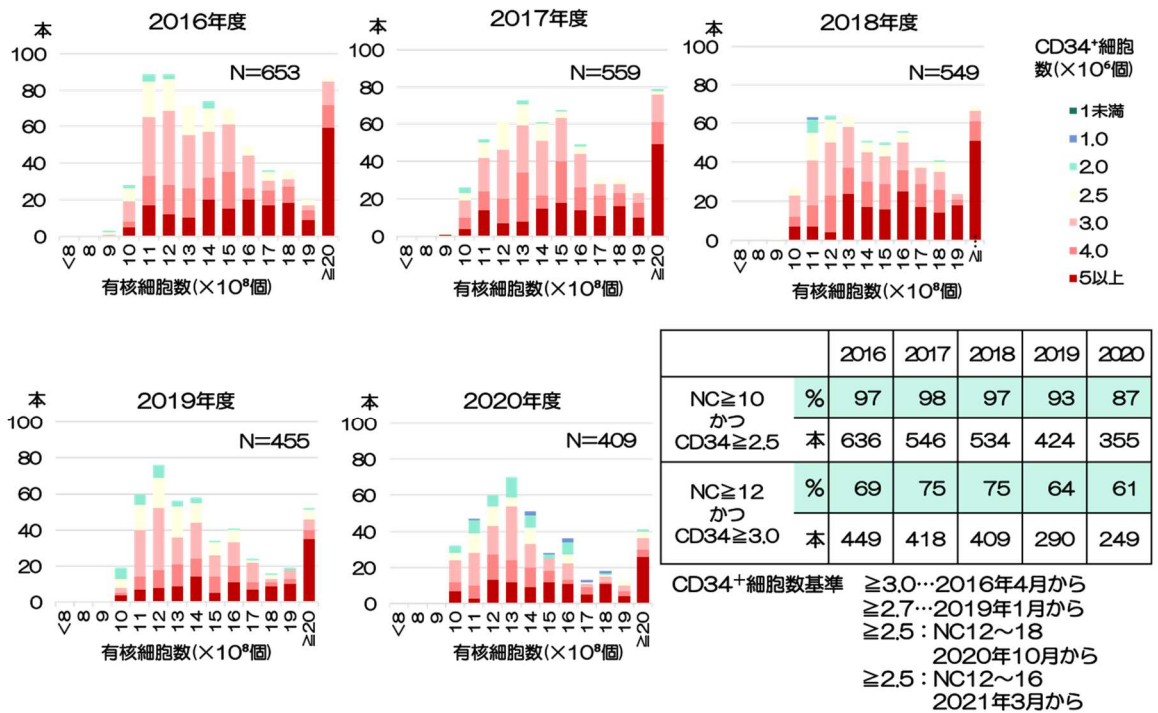
b. バンク B



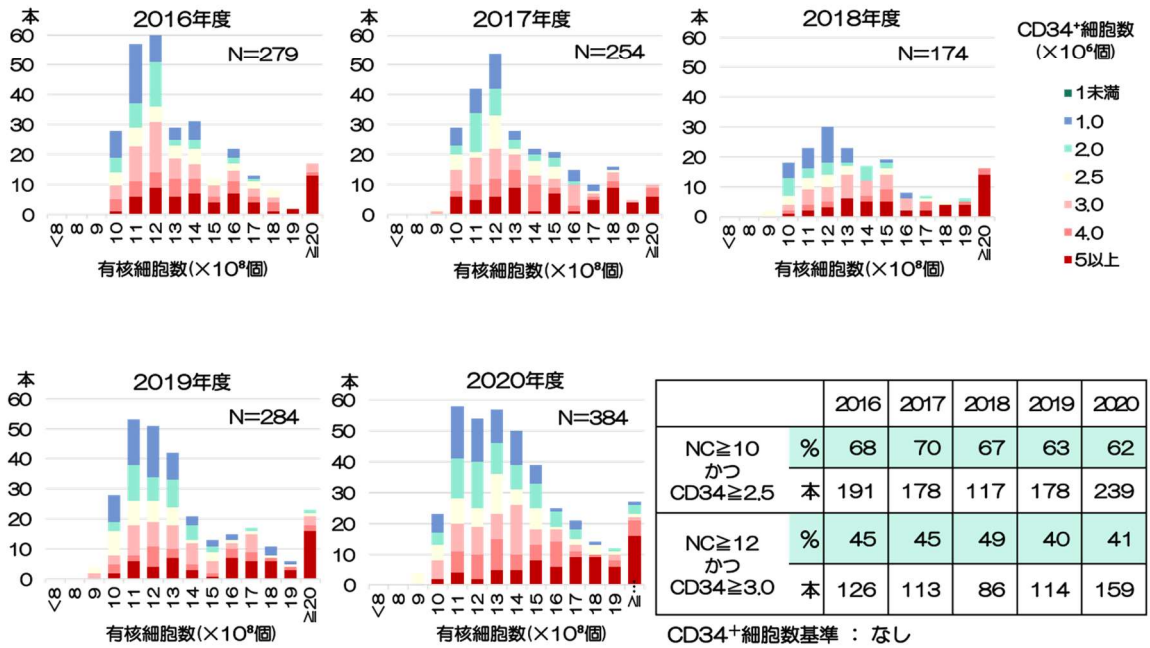
c. バンクC



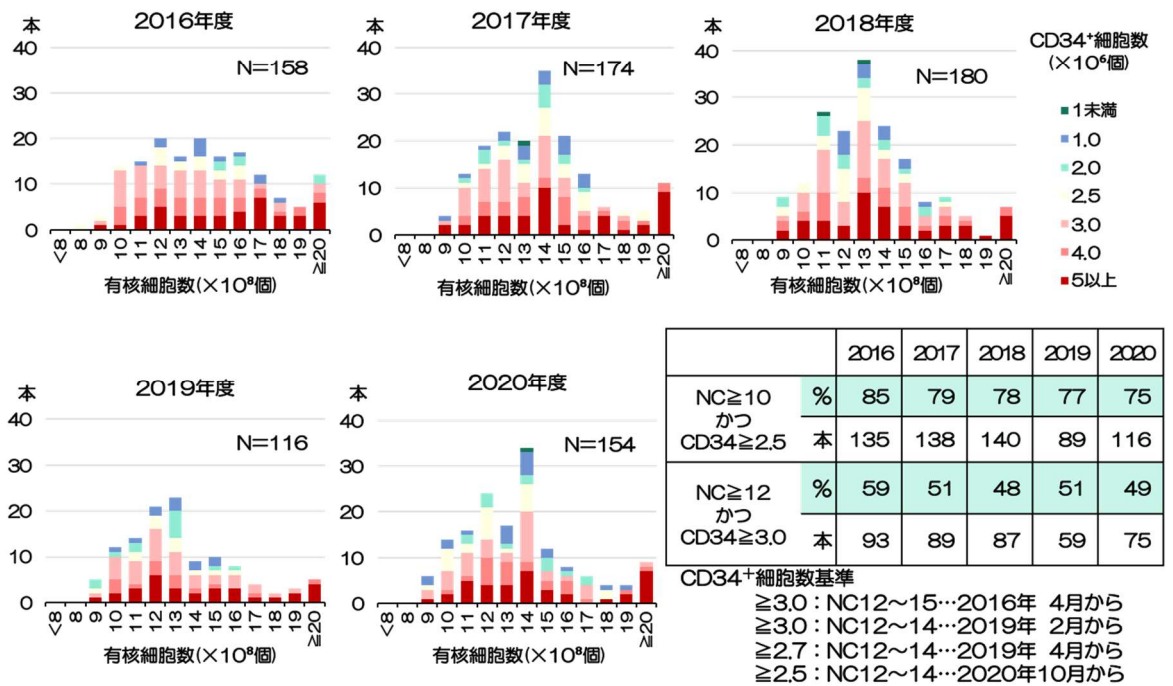
d. バンクD



e. バンクE



f. バンクF



g. バンク全体

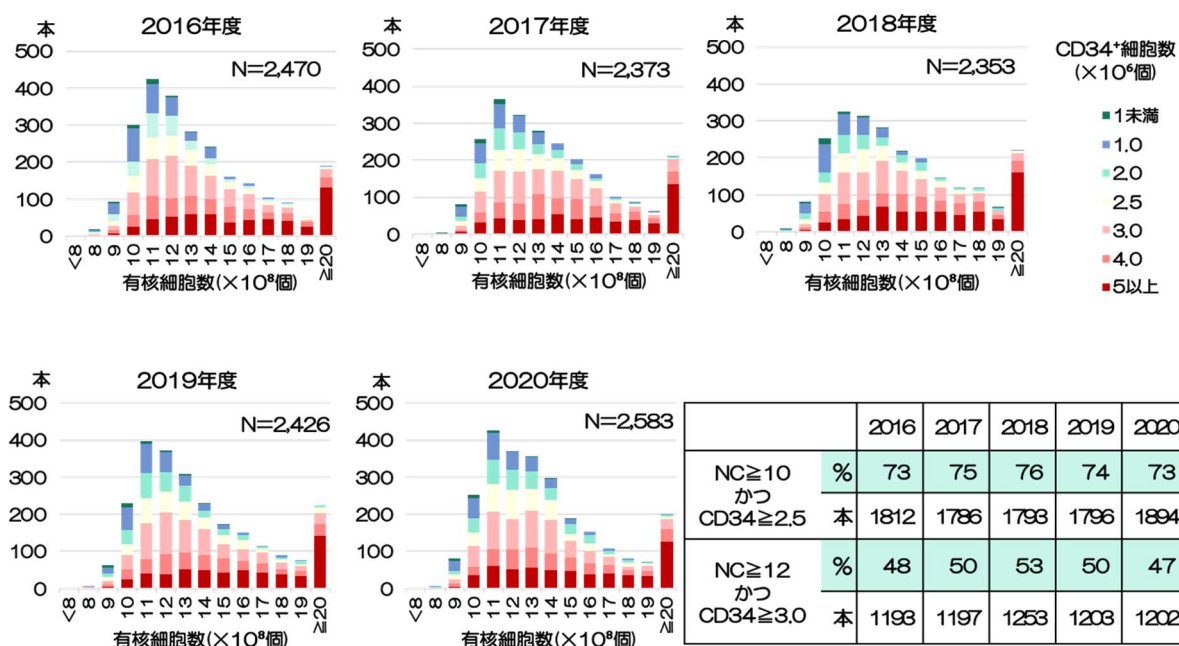
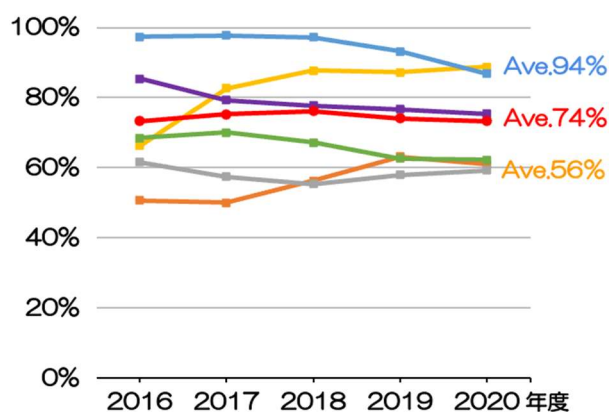
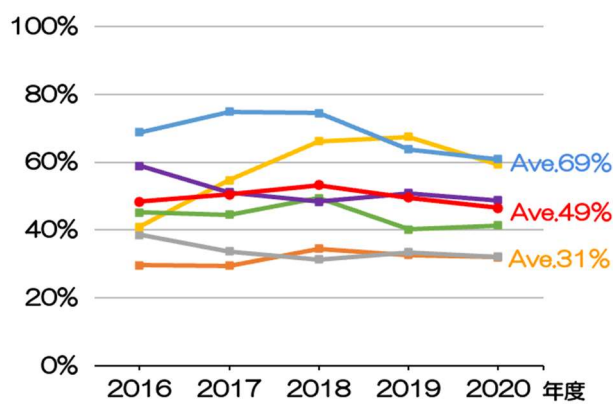


図 2. 各バンクにおける保存臍帯血の細胞数

a. NC $\geq 10 \times 10^8$ かつ
CD34 $\geq 2.5 \times 10^6$ の割合



b. NC $\geq 12 \times 10^8$ かつ
CD34 $\geq 3.0 \times 10^6$ の割合



バンク： A B C D E F 全体

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))
令和4年度 分担研究報告書

『良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存並びに移植に用いる臍帯血の選択と
安全性に関わる運用に関する研究』

分担課題名：採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成

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

移植に用いる臍帯血の品質は採取時にそのほとんどが決まっている。「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」に基づき許可を得ている6か所の臍帯血バンクにとって、採取技術の向上は重要であり、採取時の技術的な要点を明らかにすることにより採取臍帯血から調製保存する臍帯血の割合が増えることが望ましい。臍帯血バンクと契約する採取施設において、採取者の技術的な注意点と臍帯血バンクでの検査結果から、高品質な臍帯血を採取するための要点を抽出する。その結果をもって採取マニュアルを作成することを目的とする。

A. 研究目的

臍帯血バンクにて調製保存する臍帯血の品質は採取時に定まるが、採取が分娩時に行われることから、採取技術と臍帯血の品質についての関連を解析することが困難である。臍帯血バンクにて受け入れる臍帯血の容量、細胞数と採取技術の関連を解析し、適切な採取法を見出し、採取ガイドラインを作製することを目標とする。

B. 研究方法

(1) 臍帯血採取施設における採取者へのアンケート

臍帯血バンクと契約している採取医療機関のうち、本検討に参加する医療機関の採取担当者に、臍帯血採取における技術的な注意点についてのアンケート調査を行う。また、通常の入容よりもやや低い採取量の臍帯血も臍帯血バンクへ送付するよう、研究期間の送付条件を変更する。

(2) 臍帯血細胞数等の臍帯血受け入れ時データと解析
臍帯血バンクでは採取医療施設より送付される臍帯血から検体を採取し、有核細胞数、場合によって CD34 陽性細胞数も測定する。また、分娩情報から児の在胎週数、性別、体重を記録し、上記

の採取担当者名とともにデータベース化する。採取時の技術的な注意点と採取臍帯血のデータとを結合し、最適な採取法を明らかにするよう解析する。

<倫理面への配慮>

臍帯血および採取担当者の技術的検討には個人情報を用いない。

C. 研究結果

2021年度に本研究の方法について議論し合意に至り、2022年度は倫理審査へ進んだ。10月末に日本赤十字社における研究倫理審査を終了し、引き続き臍帯血を研究利用するための審査手続きに入り12月末に倫理審査が終了した。日赤外の臍帯血バンクにおいては各自の手続きを依頼したが、その後ドナー向けの研究説明文書が公開されアウト期間をおき、今年度は臍帯血採取医療機関への説明が開始された。中部バンクと兵庫バンクは2022年3月から2023年3月にかけて研究を実施した。

D. 考察

本調査は採取医療機関の協力とともに、臍帯血バンクでのデータ入力等の負荷が高い。また、採取医療機関から臍帯血バンクへ搬送される臍帯血数の増が見込まれており、経済的負荷も伴う研究計画である。しかしながら本研究の結果は大変貴重なものになると予想される。効率的な採取技術が特定されれば、将来の教育訓練資材の作成等にも反映させる事ができ、本邦の臍帯血バンク事業への貢献が期待される。

E. 結論

採取技術についての研究計画を 6 か所の臍帯血バ

ンクと合意する事ができた。

G. 研究発表

該当事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

[2] 実用新案登録

【3】その他

該当事項なし__

令和4年度厚生労働省研究費補助金 移植医療基盤整備研究事業
分担研究報告書

「臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策」に関する研究

研究分担者：加藤栄史（愛知医科大学 輸血部・細胞治療センター）

宮村耕一（総合犬山中央病院 血液内科）

研究協力者：池田和彦（福島県立医科大学 輸血・移植免疫講座）

荒 隆英（北海道大学病院 血液内科）

西田徹也（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

後藤辰徳（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科）

水野昌平（愛知医科大学病院 血液内科）

研究要旨

臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。昨年度のアンケート調査により、臍帯血輸注に関連する合併症・副反応は、移植診療に影響を与える可能性があり、医療機関で把握する項目の統一化ないし全国的な報告システムの内容など具体的な方法を検討する必要があるが判明した。本年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症・副反応の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。

臍帯血移植が実施されている4施設（北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）において、2017年から2021年までの5年間に実施された臍帯血移植症例について、患者基本情報、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時の全身状態を調査した。

本調査で239症例の臍帯血移植患者データを収集した。臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例（13.4%）であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例（6.3%）と最も多く、次いで呼吸困難が7例（2.9%）、頭痛・胸腹痛が6例（2.5%）などの症状が続いた。また、体温、血圧などバイタルサインに関しては、体温、脈拍、酸素飽和度が輸注前と大きな変化を認める事がなかった。一方、収縮期血圧は輸注前に比べ20mmHg以上の変化が認められた症例が20%弱であった。

臍帯血輸注時の観察項目として、体温、血圧などのバイタルサイン及び自覚症状が適切と考えられる。但し、症例間で相違があり、さらに、非重篤例であった事から、明確に項目を定義、選定する事は困難であった。輸注時の観察項目を統一するには、さらに多くのデータを収集して検討する必要がある。

A. 研究目的

国内の臍帯血移植は2020年現在その累積件数は19,720件と一国としては世界最多の件数であり、また2020年は1,497件と非血縁者間骨髄移植や末梢血

幹細胞移植の件数を凌駕している。この様に、臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生し

ている。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。さらに、これらの合併症を把握するシステムが移植施設内に構築されているかも不明である。今後、安全な臍帯血移植を実施する上で、臍帯血輸注中ないし直後の合併症に対する対策が必要であり、対策には合併症の実態を把握する必要がある。昨年度は、移植施設における臍帯血管理並びに臍帯血移植直後の合併症について現状を調査した。その結果、臍帯血輸注に関連する合併症・副反応は、移植診療に影響を与える可能性があり、医療機関で把握する項目の統一化ないし全国的な報告システムの内容など具体的な方法を検討する必要があるが判明した。本年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。

B. 研究方法

臍帯血移植を実施している4施設（北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院）を対象に、臍帯血移植時における輸注開始から輸注後24時間以内に発生した合併症について調査した。調査期間は2017年から2021年までの5年間とした。調査内容は、患者基本情報（年齢、性別、疾患名）、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時（前、輸注中、輸注直後、輸注後1～2時間）の全身状態（体温、血圧、脈拍、SpO₂、合併症の有無、合併症の症状・所見）である。

C. 研究結果

調査を実施した4施設から239症例の臍帯血移植患者データを収集した。収集した患者背景は表1に示す。性別は男性117例、女性122例とほぼ同数であった。平均年齢は47.8歳で3歳から70歳の広範囲であった。投与ルートは約9割（214例）が中心静脈（CV）であり、残り18例が末梢静脈（PV）、7例が骨髄内輸注（BM）であった。また、前投薬に関しては、過半数以上が抗ヒスタミン＋ステロイドであり、残りの89例がステロイド単独、4例がステロイ

ド＋アタP、1例が抗ヒスタミン単独であった。疾患は半数近く（114例）がAML、52例がALL、34例がMDS、10例がML、8例がATL、5例がCML、2例がAA、1例がMMで、13例がその他疾患であった。

1. 臍帯血輸注時・直後に発生した副反応（表2）

臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例（13.4%）であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例（6.3%）と最も多く、次いで呼吸困難が7例（2.9%）、頭痛・胸腹痛が6例（2.5%）などの症状が続いた。予想外に発熱反応、アレルギー反応は4例（1.7%）、2例（0.8%）と低頻度であった。

2. 臍帯血輸注前後のバイタル測定について（図1、図2、図3、図4）

バイタル測定頻度は、輸注前で体温、血圧、脈拍、SpO₂がほぼ全例に実施されていたが、輸注直後は脈拍SpO₂測定が約9割であった。一方、輸注中の測定は、血圧、脈拍、SpO₂が6割から7割の測定頻度に減少していた。また、輸注後1～2時間の測定も血圧はほぼ全例であったが、脈拍とSpO₂は8割強程度であった（図1）。

臍帯血輸注による体温変化は、中央値で輸注前が36.5℃、輸注直後が36.6℃であり、殆ど変化が認められなかった。但し、少数例で輸注後に発熱が認められた（図2）。一方、収縮期血圧に関しては、輸注前が中央値で120mmHg、輸注中が129mmHg、輸注直後が124mmHg、輸注後1～2時間が124mmHgと輸注前より上昇し、特に輸注中の上昇が顕著に認められた。また、輸注中の変化は症例毎に多種であり、一部の症例では輸注中に血圧低下を来した事例もあり、一方、一部では血圧上昇を認めた事例もあった（図3）。次に、脈拍数と酸素飽和度の変化については、中央値で見ると大きな変化が認められなかった（図4）。

3. 臍帯血輸注前からの収縮期血圧の変動（図5）

本調査の結果、臍帯血輸注により収縮期血圧が変化する可能性が高い事が認められた。よって、輸注前からの収縮期血圧の変動について解析した結果、輸

注前より血圧が 20mmHg 以上低下した症例が、輸注中で 3 例 (1.7%)、輸注直後で 3 例 (1.3%)、輸注後 1～2 時間で 6 例 (2.6%) であった。一方、20mmHg 以上上昇した症例は、輸注中で 26 例 (15.1%)、輸注直後で 34 例 (14.5%)、輸注後 1～2 時間で 27 例 (11.5%) であった。

D. 考察

本調査結果から臍帯血輸注に伴う副反応症状の発生頻度は、13.4%であった。これまでの報告²⁾では、造血幹細胞輸注に伴う副反応頻度が 50%であった。この頻度の相違は、造血幹細胞の由来による物か、各医療機関で副反応を正確に把握されていない事が要因かは不明である。但し、小児例を対象とした調査であるが、臍帯血移植は骨髄移植に比べ、造血細胞輸注反応の発生頻度が 7.3 倍高いとの報告がある³⁾。副反応頻度が臍帯血で高い要因として、一つは凍害防止剤 (DMSO) による物である。これまでに投与される DMSO 量と副反応との相関が認められている⁴⁾。別な要因として臍帯血中の赤血球溶血が要因として考えられている。本調査でも嘔気・嘔吐が最も多い症状であり、DMSO や赤血球溶血によって発生すると考えられる。但し、本調査は、報告された研究調査 (小児を対象) と異なり、成人が大多数であることから、臍帯血のような少量の投与量では、DMSO や溶血による副反応が発生するリスクが低いと考えられる。事実、本調査において、発生頻度は 10%程度であった。

輸注時における副反応を把握していない可能性については、臍帯血が少量で投与中の観察時間が短い事、発熱やアレルギー反応の様な明らかな症状が出現されていない事などで軽症の副反応を把握する事が困難と考える。事実、本調査でも輸血副反応とは異なり、発熱は 1.7%、アレルギー反応は 0.8%に留まっている。多くは、嘔気・嘔吐、頭痛・胸腹痛、呼吸困難など臍帯血輸注に起因する明らかな症状とは言い難いのが現状である。

臍帯血輸注時の副反応は、輸血副反応とは異なり、発生する症状・所見を元に把握する事は困難であり、血圧、脈拍、酸素飽和度などのバイタルサインの変

化をモニターする事が重要と考えられた。これまでの報告でも細胞輸注時の副反応として、嘔気・嘔吐と血圧上昇が認められている²⁾。本調査では、体温、脈拍数、酸素飽和度に関しては、輸注前から輸注後 1～2 時間において著明な変化が認められなかった。一方、収縮期血圧に関しては、輸注前より 20mmHg 以上の低下が認められた症例が、輸注中で 1.7%、輸注直後で 1.3%、輸注後 1～2 時間で 2.6%に認められた。また、輸注前より 20mmHg 以上の上昇を認められた症例は、輸注中で 15.1%、輸注直後で 14.5%、輸注後 1～2 時間で 11.5%に認められた。これらの事から、輸注中から血圧変動をモニターする事が、安全な臍帯血移植を実施することが可能と推察された。

今後は、臍帯血輸注における副反応を把握するには、輸注中から血圧、脈拍などバイタルサインを中心としたモニタリングが重要と推察される。即ち、把握する項目としては、体温、血圧、脈拍、酸素飽和度、自覚症状 (嘔気・嘔吐など) が的確と考える。

参考文献

- 1) 日本造血細胞移植データセンター/日本造血・免疫細胞療法学会. 移植種類別報告件数の年次推移. 日本における造血細胞移植. 2021 年度全国調査報告書 (2021).
- 2) Mulay SB, Greiner CW, Mohr A, et al. Infusion technique of hematopoietic progenitor cells and related adverse events. **Transfusion**. 2014; 54: 1997-2003.
- 3) Truong TH, Moorjani R, Dewey D, et al. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**. 2016; 51: 680-686.
- 4) Morris C, de Wreede L, Scholten M, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective non-interventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. **Transfusion**. 2014; 54: 2514-

2522.

E. 結論

臍帯血輸注に伴う副反応は、体温、血圧、脈拍、酸素飽和度などのバイタルサインを中心として、輸血中も含めて観察する事が副反応の重症化などを防止する事が可能と考える。従って、臍帯血輸注時の観察項目は、体温、血圧などのバイタルサイン及び自覚症状とする。但し、明確に項目を定義、選定する事は困難であり、さらにデータを収集して検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, Kato H, Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Nguyen P, Simoni Y, Nardin A, Newell E, Fhlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H. NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e003811.doi: 10.1136/jitc-2021-003811.
- 2) 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、加藤栄史：自己の I 抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗 I 陽性の寒冷凝集素症. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 516-521.
- 3) 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、加藤栄史、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第6版（2021年改訂）. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 509-515.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 患者背景

性別		疾患	
男性	117	AML	114
女性	122	ALL	52
年齢(平均:範囲)	47.8 (3-70)	MDS	34
投与ルート		ML	10
PV	18	ATL	8
CV	214	CML	5
BM	7	AA	2
前投薬		MM	1
抗ヒスタミン	1	Others	13
ステロイド	89		
抗ヒスタミン+ステロイド	145		
ステロイド+アタP	4		

表2. 臍帯血輸注時・直後に発生した副反応

副反応症状・所見の発生頻度: 32例/239例(13.4%)

発生した症状・所見別の頻度

症状・所見	症例数	頻度(%)	症状・所見	症例数	頻度(%)
発熱反応	4	1.7	頭痛・胸痛・腹痛	6	2.5
アレルギー反応	2	0.8	呼吸困難	7	2.9
嘔気・悪心・嘔吐	15	6.3	尿潜血	5	2.1

図1. 臍帯血輸注前後のバイタル測定頻度

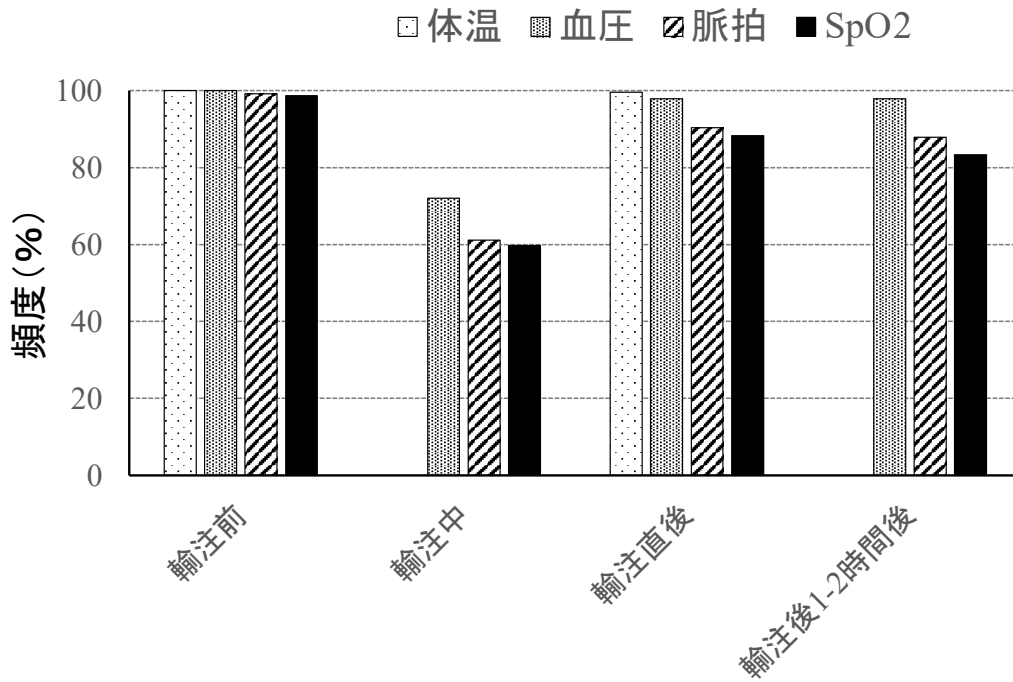


図2. 臍帯血輸注前後の体温変化

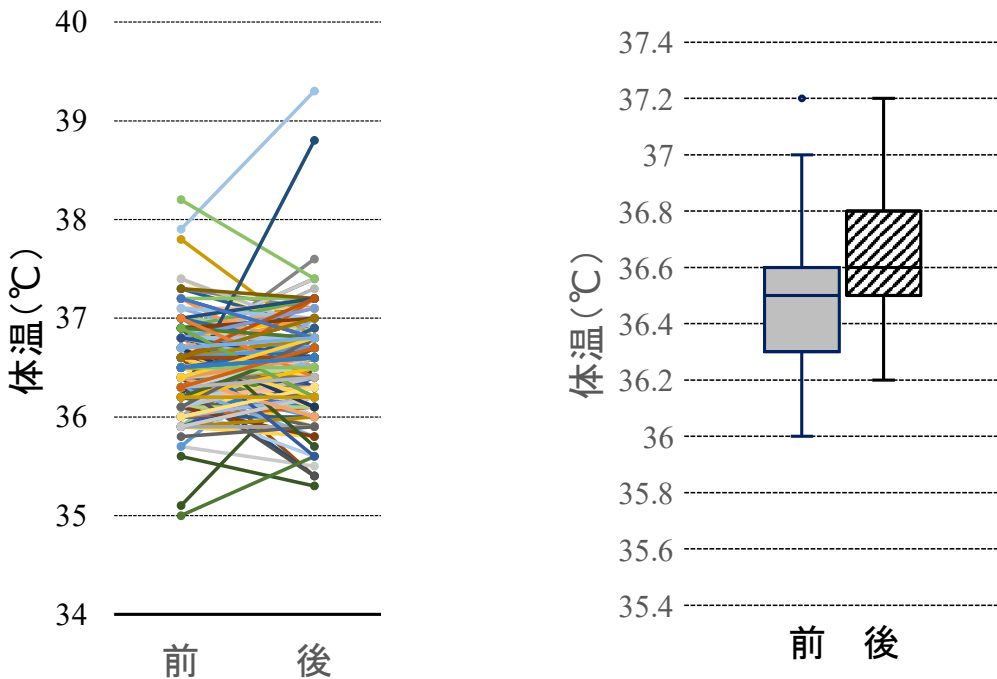


図3. 臍帯血輸注前後の収縮期血圧変化

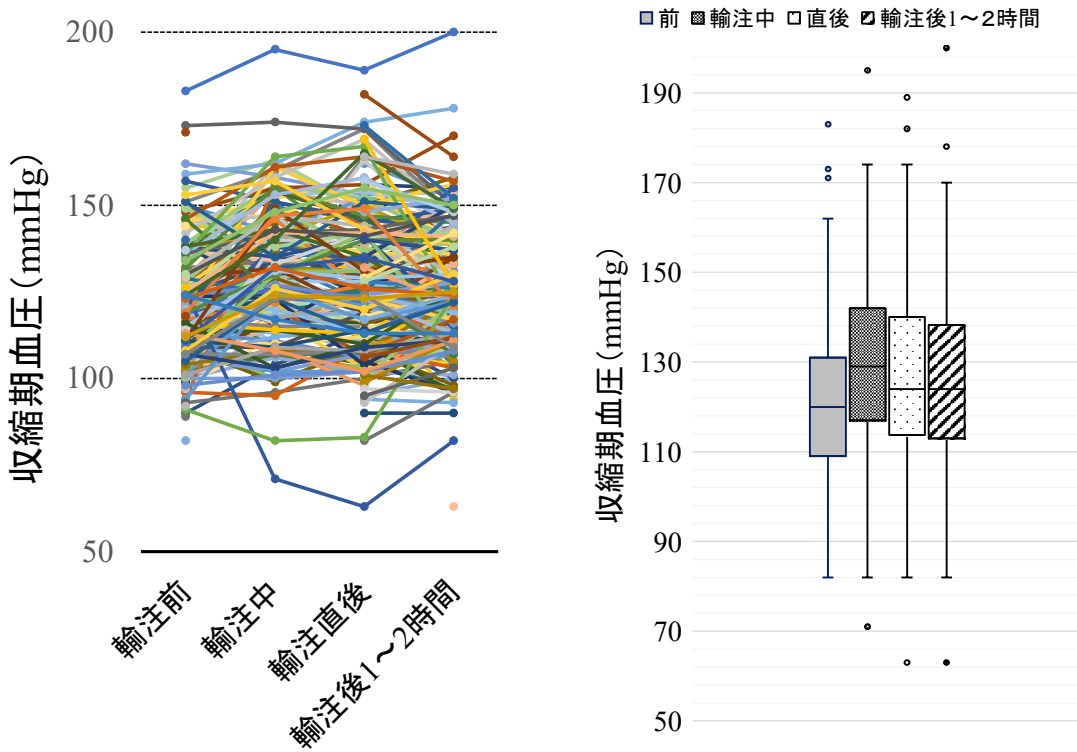


図4. 臍帯血輸注前後の脈拍数、血中酸素飽和度の変化

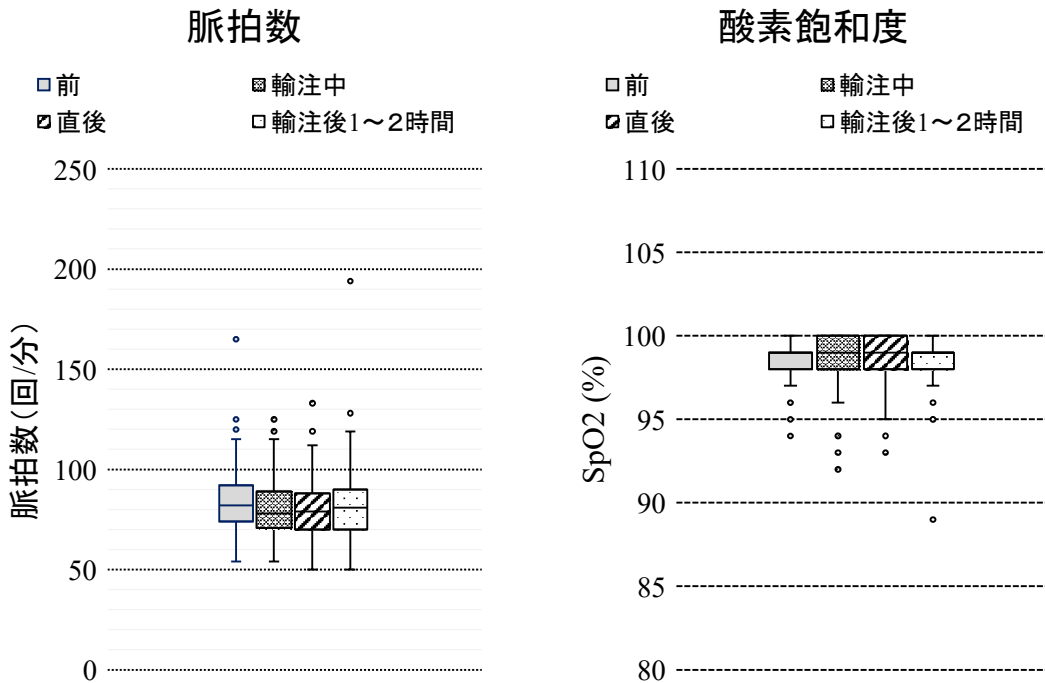
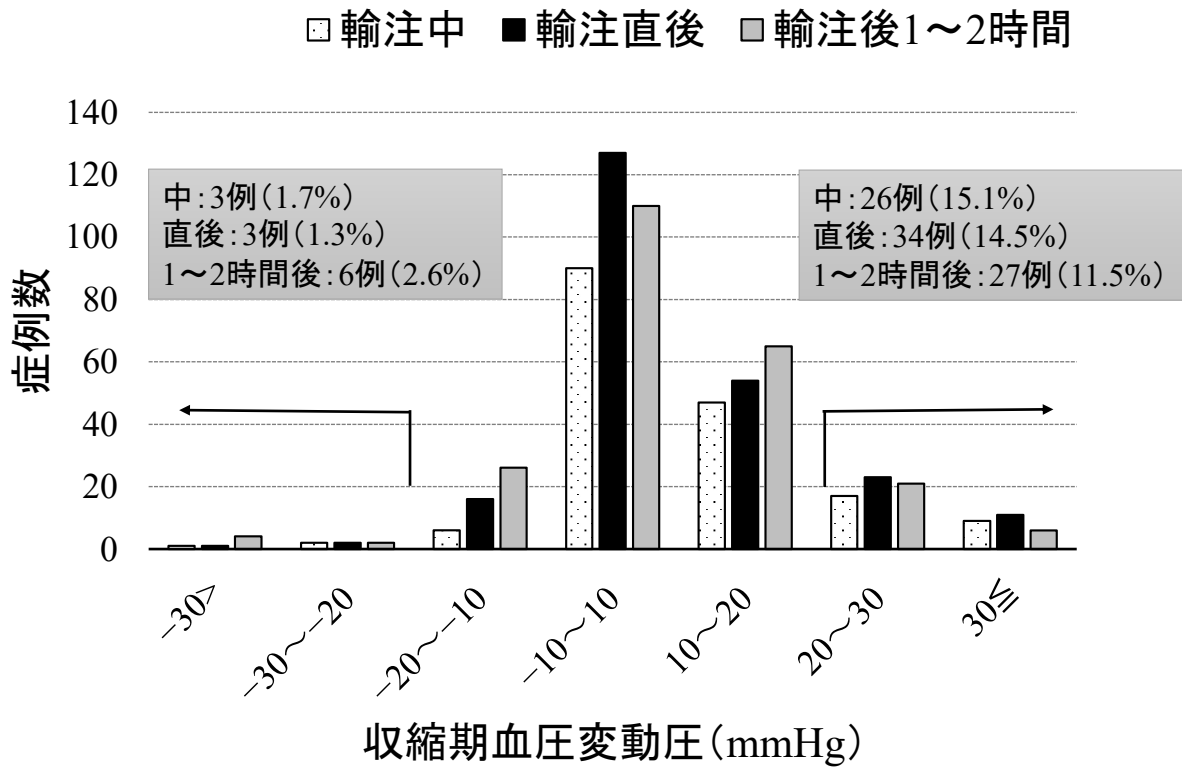


図5. 臍帯血輸注前からの収縮期血圧の変動



『良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究』

分担課題名：臍帯血を利用した新しい事業への取り組み（1）

研究分担者 宮村 耕一 志聖会総合犬山中央病院

研究要旨

研究目的は「臍帯血を利用した研究推進のための基盤整備」である。令和3年度に行われた臍帯血を利用した研究に関する、法律、指針、ガイドラインの調査結果に基づき、令和4年度には打合を重ね、以下のように整理された。

- ① 臍帯血の研究利用は治験を含め可能であるが、保険点数取得による一般臨床での使用（企業の利益も含む）は、現在の法律のもとではできない。
 - ② 臍帯血のCD34増幅など再生医療への利用については、臍帯血提供者に各研究について詳しい説明と再度の提供者の同意が必要である。（再生医療法）
 - ③ ゲノム研究については、ガイドラインより、40個以下のSNP研究、第6染色体上にあるHLA関連遺伝子の研究は可能と各バンクの間で共通の認識を得た。
- ①②については研究の出口が見えないことが、我が国の臍帯血を利用した研究が進まないことの原因であり、法律、指針の見直しが必要であると考えられた。また海外での状況の調査を行うことになり、今年度は米国での調査を行い、臍帯血の研究利用は提供時の包括的な研究同意と倫理委員会の承認があれば研究利用が可能であり、その成果を企業の生物製剤として一般臨床への利用が可能であることがわかった。
- 平成5年度は、これらの結果を元に、関係機関と調整を行い、法律・指針の見直しを提言する予定である。

A. 研究目的

令和4年度は臍帯血を利用した研究に関して、3年度に整理された課題について、研究班での議論を積み重ね、現在の法律・指針ではできないことを明確にし、それらを行うための海外の状況、採取施設の状況など基礎的データの収集を行った。

B. 研究方法

令和4年も引き続き、「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：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（移植法）」、「個人情報保護法（個人情報）」、「再生医療等の安全の確保等に関する法律（再生医療法）」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（研究指針）」を読み込み、班員打合を繰り返し、各バンクの研究利用の規定の情報交換を行い、実際の運用などを調査した。さらに海外での研究利用について、米国の臍帯血バンクCord for Life 責任者およびNIH/NHLBI directorと打合を行うなど調査した。

<倫理面への配慮>

令和3年度は、移植法、個人情報法、研究指針を遵守した形で研究を推進する。

C. 研究結果

（1）調査・打合の成果

1. 造血細胞移植法

- 臍帯血は移植と研究利用にだけ認められる。
- この制限により、臨床研究・治験がうまく行っても、実臨床（保険診療）には利用できない。
- 補助金で成り立っている治療であり、移植以外での利益は出してはいけない。
- 臍帯血由来のiPS細胞を使った生物製剤は例外となっている。
- 実臨床での使用を可能にするようには、法律を改正する必要がある。

2. 再生医療法

- 提供者へ個々の研究内容を詳しく説明しな

ればならず、採取時の母親への説明では不十分であり、再度の説明同意が必要である。

- 提供後かなりたってから母親に連絡し同意を取るのは他事例からも時間を要するため。CD34増幅、移植後のCTL/CART作成には間に合わないことが予想される。
- 臍帯血の増幅、CTL/CART作成投与は移植治療に伴うものとして再生医療法の枠からはずすことができないか。
- 移植以外の目的での使用については、ハードルが高いのではないか。

3. その他

- ゲノム研究については、ガイドラインより、40個以下のSNP研究、第6染色体上にあるHLA関連遺伝子の研究は可能と各バンクの間で共通の認識を得た。
- 臍帯血のセグメントの利用については、現在ほどのバンクも提供をしていないが、研究推進のために、検体保存事業の立ち上げなど検討していく必要がある。

4. 今後の方針

- 海外の状況を調査する。
- 再生医療は厚生労働省の担当部局とも相談する必要がある。
- 法律の改正は移植対策室だけでは難しく、学会、国会議員との相談も必要である。

(2) 米国調査の成果

1. 研究説明と同意取得

- 臍帯血提供時に研究への使用についての同意を取っている。
- 倫理委員会で承認を得た新たな再生医療、生物製剤の開発に使われること、提供時には何に使われるかわからないこと、提供後にもそれは知らされないこと。
- 報酬は支払われないこと。
- 個人情報を守られること。

2. その他の情報

- 臍帯血バンクはNMDPのAuditを受け、その評価に基づいてバンクごとの臍帯血のreimbursement額が決まる。
- 私的臍帯血バンク活動や大学企業との共同研究も同時に行っていること。

D. 考察

我が国においては、臍帯血を用いた研究の成果や企業が開発した生物製剤が保険点数がついた一般臨床に進むことが見通せないことが、欧米に比較して研究が進まない原因である。これは我が国の公的臍帯血バンクの運営費用が国の補助金を受けており、企業が生物製剤を開発し利益を得ることになじまないという背景も一因である。また再生医療法により、各研究について臍帯血提供者に詳細に説明しなければならないことが、現実的には不可能に近いことも原因の一つである。移植法、再生医療法についての読み方の整理、法律改正の中で、これらの障害を解決していくことが求められる。

E. 結論

令和4年度においては、現状の法令・指針の元で以下の結論を得た。

1. 臍帯血の研究利用は治験を含め可能であるが、保険点数取得による一般臨床での使用（企業の利益も含む）は、現在の法律のもとではできない。
2. 臍帯血のCD34増幅など再生医療への利用については、臍帯血提供者に各研究について詳しい説明と再度の提供者の同意が必要である。（再生医療法）
3. 米国の調査では企業による生物製剤の開発、販売を含め、臍帯血を利用した新しい治療法の開発が臍帯血提供時の同意で可能であることがわかった。
4. ゲノム研究については、ガイドラインより、40個以下のSNP研究、第6染色体上にあるHLA関連遺伝子の研究は可能である。

令和5年度には法律・指針の改訂への提言のために、関係各所とも協力し準備を行う。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

【1】 論文発表

1. Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(10):677 e1-e6.
2. Kako S, Hayakawa F, Miyamura K, Tanaka J, Imai K, Kanda J, et al. Decision Analysis for

Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):161 e1- e10.

3. Hattori T, Goto T, Osaki M, Ozawa Y, Miyamura K. Predictive value of surveillance cultures for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales among patients with hematological diseases. *Infection.* 2022;50(3):753-9.

4. Ando T, Kamoshita S, Riku Y, Ito A, Ozawa Y, Miyamura K, et al. Neurolymphomatosis in follicular lymphoma: an autopsy case report. *Neuropathology.* 2022;42(4):295-301.

【2】学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

【1】特許取得

なし

【2】実用新案登録

なし

【3】その他

なし

厚労省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）
令和 4 年度研究分担報告書
研究分担者 東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門
特任教授 高橋 聡

研究課題名：良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

臍帯血を利用した新しい事業への取り組み（2）

研究要旨：

臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用を検討した。令和 4 年度は新規細胞療法の実現可能性につき検討した。また、臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況について、世界的な動向について、調査をおこなった。

A. 研究目的

臍帯血移植の成績向上および細胞療法としての臍帯血移植の新たな展開を目指して、移植に関する法律第十三条「研究目的での利用及び提供に関する基準」に基づき新たな事業への試みを調査して実現可能性および臨床応用、および新規細胞療法の実現可能性につき検討を試みるのが今年度の本研究の目的である。

B. 研究方法

臍帯血を用いた新たな細胞療法の開発研究の状況について、世界的な動向について、論文調査および代表研究者への質問調査をおこなった。

C. 研究結果

ニコチンアミドで増幅した臍帯血細胞製剤であるオミドバイセルは、1つの臍帯血ユニットから得られた生体外拡張造血前駆細胞および非拡張骨髄系およびリンパ系細胞製品である。標準的な臍帯血移植と比較して、オミドバイセルの有効性を評価する第 3 相試験の結果を報告します。2017 年 1 月から 2020 年 1 月にかけて、13 歳から 65 歳の血液悪性腫瘍患者 125 名をオミドバイセル vs 標準的な CBT にランダムに割り付けた。患者は、骨髄破壊的コンディショニングと、GVHD に対するカルシニューリン阻害剤と

MMF による予防を受けた。主要評価項目は、好中球の生着までの時間であった。治療群のバランスはよく、人種も多様であった。好中球生着までの期間の中央値は、オミドバイセル群で 12 日（95%信頼区間[CI]、10～14 日）、対照群で 22 日（95%CI、19～25 日）だった（ $P < .001$ ）。好中球の生着率の累積は、オミドバイセル投与患者で 96%、対照移植患者で 89%であった。オミドバイセル投与群では、血小板の回復が早く（42 日までに 55%対 35%、 $P = 0.028$ ）、最初のグレード 2～3 の細菌または侵襲性真菌感染症の発生率が低く（37%対 57%）、移植後 100 日間の退院日数が対照群より多かった（中央値、61 対 48 日、 $P = 0.005$ ）。GVHD および生存率における 2 群間の差は、統計的に有意ではありませんでした。オミドバイセルを用いた移植は、標準的な CBT と比較して、造血回復が早く、初期の移植関連合併症が減少した。この結果は、オミドバイセルが UCBT の対象となる成人患者に対する新たな標準治療として考慮される可能性を示唆している。

D. 考察

これまでも、複数の増幅臍帯血細胞を用いた臨床研究は欧米で行われていたが、オミドバイセルを用いた臨床試験は、国際共同多

施設ランダム化第3相臨床試験の結果の結果を基に最近、FDAはオミドバイセルを認可した。日本は世界で有数の臍帯血移植の経験をもっているが、増幅臍帯血を用いた臨床研究はまだ、行われていない。わが国における臨床研究の有用性の有無、試行に向けての問題点の整理は、今後の細胞療法の開発に向けて必要であると考えられる。

E. 結論

オミドバイセルは米国では認可されたが、日本の現状に合わせた増幅臍帯血を用いた臨床研究を進めるためにも、有用性の検討と現段階での問題点の整理が必要である。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, **Takahashi S**, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1132-1138. doi: 10.1038/s41375-021-01474-0. Epub 2021 Nov 24
2. Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, **Takahashi S**. Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2022 May;63(5):1191-1201. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34949127.
3. Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, **Takahashi S**, Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, On-Behalf-Of-The-Adult-Cmlmpn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy. The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jun;28(6):321.e1-321.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009.
4. Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, **Takahashi S**, Nannya Y. Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jun;28(6):339.e1-339.e7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022. Epub 2022 Mar 29.
5. Heissig B, Salama Y, Tateno M, **Takahashi S**, Hattori K. siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease. Heissig B, Salama Y, Tateno M, Takahashi S, Hattori K. siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease. *EJHaem*. 2022 May 6;3(3):849-861. doi:10.1002/jha2.439.
6. Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, **Takahashi S**, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. Epub 2022 May 13.
7. Yokoyama H, Kanaya M, Iemura T, Hirayama M, Yamasaki S, Kondo T, Uchida N, **Takahashi S**, Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Kozai Y, Eto T, Sugio Y, Hamamura A, Kawakita T, Aotsuka N, Takada S, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Morishima S. Improved outcomes of single-unit cord blood transplantation for acute myeloid leukemia by killer immunoglobulin-like receptor 2DL1-ligand mismatch. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jul;57(7):1171-1179. doi: 10.1038/s41409-022-01700-y. Epub 2022

- May 10. PMID: 35538140.
8. Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Arai Y, Uchida N, **Takahashi S**, Tanaka M, Kuriyama T, Miyakoshi S, Onizuka M, Ota S, Sugio Y, Kouzai Y, Kawakita T, Kobayashi H, Ozawa Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Improved trends in survival and engraftment after single cord blood transplantation for adult acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2022 May 25;12(5):81. doi: 10.1038/s41408-022-00678-6.
 9. Nishiwaki S, Akahoshi Y, Morita-Fujita M, Shimizu H, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Ikegame K, Ota S, Katayama Y, **Takahashi S**, Kawakita T, Ara T, Onizuka M, Kimura T, Tanaka J, Atsuta Y, Arai Y. Improvements in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for adults with ALL over the past 3 decades. *Blood Adv.* 2022 Aug 9;6(15):4558-4569. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008032. PMID: 35737870.
 10. Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A, Nannya Y. Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2022 Aug;44(4):e156-e159. doi: 10.1111/ijlh.13803. Epub 2022 Feb 7.
 11. Takano K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Prognostic impact of switching from cyclosporine to corticosteroids early after single cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2022 Oct;101(10):2377-2378. doi: 10.1007/s00277-022-04916-6. Epub 2022 Jul 14.
 12. Kato S, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, **Takahashi S**, Nannya Y. Higher cryopreserved CD34+ cell dose is associated with decreased hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after single-unit cord blood transplantation in adults given prophylactic ursodeoxycholic acid and intravenous heparin. *Transplant Cell Ther.* 2022 Nov;28(11):779.e1-779.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.013. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995391
 13. Konuma T, Mizuno S, Harada K, Uchida N, **Takahashi S**, Eto T, Ota S, Kobayashi H, Katayama Y, Mori Y, Maruyama Y, Onizuka M, Yonezawa A, Kawakita T, Kimura T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. Reducing mortality of single-unit unrelated cord blood transplantation for relapsed acute myeloid leukemia after a previous allogeneic transplantation: a real-world retrospective study over the past 19 years in Japan. *Transplant Cell Ther.* 2022 Nov;28(11):777.e1-777.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2022.08.006. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35964936
 14. Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, **Takahashi S**, Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group. Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):398.e1-398.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.005. Epub 2022 May 13. PMID: 35577322.
 15. Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T, Ozawa Y, Sawa M, Ota S, **Takahashi S**, Anzai N, Hiramoto N, Onizuka M, Nakamae H, Tanaka M, Murata M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Mel in Acute Myelogenous Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Nov;28(11):775.e1-775.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.026. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35921987
 16. Heissig B, Salama Y, Iakoubov R, Vehreschild JJ, Rios R, Nogueira T, Vehreschild MJGT, Stecher M, Mori H, Lanznaster J, Adachi E, Jakob C, Tabe Y, Ruethrich M, Borgmann S, Naito T, Wille K, Valenti S, Hower M, Hattori N, Rieg S,

- Nagaoka T, Jensen BE, Yotsuyanagi H, Hertenstein B, Ogawa H, Wyen C, Kominami E, Roemmele C, **Takahashi S**, Rupp J, Takahashi K, Hanses F, Hattori K, On Behalf Of The Leoss Study Group. COVID-19 Severity and Thrombo-Inflammatory Response Linked to Ethnicity. *Biomedicines*. 2022 Oct 12;10(10):2549. doi: 10.3390/biomedicines10102549. PMID: 36289811; PMCID: PMC9599040.
17. Salama Y, **Takahashi S**, Tsuda Y, Okada Y, Hattori K, Heissig B. YO2 Induces Melanoma Cell Apoptosis through p53-Mediated LRP1 Downregulation. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 31;15(1):288. doi: 10.3390/cancers15010288. PMID: 36612285; PMCID: PMC9818169.
18. Yatsenko T, Skrypyk M, Troyanovska O, Tobita M, Osada T, **Takahashi S**, Hattori K, Heissig B. The Role of the Plasminogen/Plasmin System in Inflammation of the Oral Cavity. *Cells*. 2023 Jan 30;12(3):445. doi: 10.3390/cells12030445. PMID: 36766787; PMCID: PMC9913802.
19. Konuma T, Tomonari A, Ooi J, Nagayama H, Kawakita T, Kato S, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Nannya Y, **Takahashi S**. Thyrotoxicosis after unrelated cord blood transplantation for adults. *Ann Hematol*. 2023 Mar;102(3):673-676. doi: 10.1007/s00277-022-05068-3. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527457
20. Harada K, Onizuka M, Mori T, Shimizu H, Seo S, Aotsuka N, Takeda Y, Sekiya N, Kusuda M, Fujiwara S, Shiraiwa S, Shono K, Shingai N, Kanamori H, Momoki M, Takada S, Mukae J, Masuda S, Mitani K, Sakaida E, Tomikawa T, **Takahashi S**, Usuki K, Kanda Y. Prognostic factors for the development of lower respiratory tract infection after influenza virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A Kanto Study Group for Cell Therapy multicenter analysis. *Int J Infect Dis*. 2023 Mar 29;131:79-86. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.045. Epub ahead of print. PMID: 37001798.
21. Kimura SI, Shimizu H, Miyazaki T, Sakurai M, Tanoue S, Kayamori K, Ohwada C, Yoshimura K, Nakasone H, Ohashi T, Shono K, Tachibana T, Hatano K, Okada K, Kimura Y, Seo S, Doki N, Tanaka M, Hatta Y, **Takahashi S**, Kanda Y; Kanto Study Group for Cell Therapy. Impact of standard-dose dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the incidence of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Apr;58(4):452-455. doi: 10.1038/s41409-022-01901-5. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36572728.
22. Matsuda K, Konuma T, Fuse K, Masuko M, Kawamura K, Hirayama M, Uchida N, Ikegame K, Wake A, Eto T, Doki N, Miyakoshi S, Tanaka M, **Takahashi S**, Onizuka M, Kato K, Kimura T, Ichinohe T, Takayama N, Kobayashi H, Nakamae H, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study. *Br J Haematol*. 2023 Apr;201(1):106-113. doi: 10.1111/bjh.18530. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36281887.
23. Konuma T, Matsuda K, Shimomura Y, Tanoue S, Sugita J, Inamoto Y, Hirayama M, Ara T, Nakamae H, Ota S, Maruyama Y, Eto T, Uchida N, Tanaka M, Ishiwata K, Koi S, **Takahashi S**, Ozawa Y, Onizuka M, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M. Effect of Graft-versus-Host Disease on Post-Transplantation Outcomes following Single Cord Blood Transplantation Compared with Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Adult Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther*. 2023 Mar 6:S2666-6367(23)01135-1. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.001. Epub ahead of print. PMID: 36889507.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備事業）

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と

安全に関わる運用に関する研究

分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて（1）

分担研究者：甲斐 俊朗 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者
高梨美乃子 日本赤十字社血液事業本部
宮村 耕一 総合犬山中央病院
加藤 剛二 一般社団法人中部さい帯血バンク

研究要旨： 移植施設および臍帯血バンク・採取施設に対する調査を行うとともに、加藤班における他の分担研究の結果をもとに「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言をまとめていく。今年度は、各臍帯血バンクに対する調査を実施し、ガイドラインとの関連においてその課題を収集整理した。

A, 研究目的

臍帯血バンクおよび臍帯血採取施設・移植施設の実情を調査し、「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令（品質確保省令）の運用に関する指針（ガイドライン）」との関連においてその問題点を整理することにより改訂の提言を行う。

B, 研究方法

臍帯血供給業務を行っている各臍帯血バンクに調査票送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望事項等を収集した。このアンケート調査に加え、他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つである NetCordFact 等を参考にガイドライン改訂案を作成、厚生労働省造血細胞移植審議会・移植用臍帯血基準検討会へ提出する。

（倫理面への配慮）

特になし。

C, 研究結果

「品質確保省令の運用に関する指針」は、第 1

組織及び職員に関する事項、第 2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項、第 3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項、第 4 その他の事項、及び別添からなる。各事項に対する、アンケート調査票を資料 1 に、また、アンケート調査に対する各バンクの回答や意見を資料 2（スライド原稿；2022. 12. 21 加藤班 班会議発表）に示した。

組織及び職員に関する事項では、6 バンクとも管理監督技術者は医師・医学の学位を持つものであり、調製保存に係る業務や品質管理に係る責任者との兼務は行われていない。その要件として第 1、1、(5) に関して削除してもよいとの意見が 5 バンクからあったが、敢えて削除の必要もないとの意見もあった。管理監督技術者は 6 バンクとも他業種との兼務を行っており事業規模の小さい臍帯血供給事業者では専任の管理監督後術者を置くことは財政的にも厳しいと思われる。また、管理監督技術者の位置づけを含め役割・責任範囲の明確化並びに名称を第 3 者からもわかりやすいような「臍帯血バンク技術系代表者」等への変更への希望があった。

品質管理責任部門責任者に関し、ガイドライン

にはその要件の記載はないが、6バンクとも「血液事業における品質保証または製造管理又は品質管理に係る業務に3年以上従事した者」が担当（調査の時点では1バンクが医師）している。3バンクが要件記載の必要はないとの回答であったが、移植に用いる臍帯血の品質確保省令の運用の指針であるからにはその記載が望まれる。例えば、「品質管理部門の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これに類する業務に通算3年以上従事した者等とすること」との案があった。

移植に用いる臍帯血の採取に関する事項では、現在の指針に記載されていない、①採取時および採取直後の母児に関する副反応の収集

(NetCord FACT C6.9) や②採取に関する在胎週数規定（日本臍帯血バンクネットワーク「臍帯血移植の実施のための技術指針（以下、NW技術指針）」では正期産（37～42週）・正常妊娠分娩を対象、ネットワーク「採取基準書」では正期産・正常妊娠分娩を対象とし、37週未満は産科医判断と記載）についてガイドラインへの記載が必要かどうかの意見があった。また、採取に用いる用具の規定で、「臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものでなければならない。採取用具は全体が滅菌されたものを用いるのが望ましい。」との記載があるが下線部分はその必要がなく削除希望の意見があった。

移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項では、検体保管温度の変更（-30℃から-20℃へ）希望、臍帯血の細胞の保管件数の記載の変更希望（4本以上を、原則4本に）があった。「感染症が疑われる場合の採取の可否の決定」は献血時の基準に準じた問診票判断基準を用いるとなっているが、臍帯血提供者の独自の採取判断基準が必要との意見が4バンクからあった。遺伝性疾患や服薬・慢性疾患等における採取の可否に関しても、細かい部分では各バンクにその判断が委ねられているのが現状であり、統一した基準作成が望まれる。

試験検査等に関し、臍帯血保存前、引渡し前にHLAのDNAタイピングを行うことと記載がある。現在は4座（HLA-A, B, C, DRB1）のDNAタイピングを行っているが、DPB1, DQB1も含めた6座の第2区域以上のアレルタイピングを行うこととするとの意見が2バンクからあり、他の4バンクも、検査体制や適合システムが確立すれば変更も良いとの意見であった。NGS-SBT法への移行がなされれば、従来の4座以外の抗原に対する抗HLA抗体を有する場合の臍帯血選択が容易になり、また、ambiguityを認めた場合に臍帯血公開ができない現状が回避されることになる。費用の問題、検索システムの早期構築の問題等を有しているが、移植医からの要望も多く（昨年度報告）、NGS-SBT法によるタイピングが国際標準になってきている現状を鑑み、速やかに対策を講じる必要があると考え、日本赤十字社のHLA委員会に意見を求める予定である。

引き渡し時のHLA確認検査であるが、臍帯血バンクと骨髄バンクの対応が異なる。ガイドラインには、「臍帯血の引渡し前に、臍帯血の移植を受ける患者の末梢血を用いて、当該患者のHLA検査を行うこと。ただし、再移植の際に当該患者HLA検査が実施不能である場合又は骨髄・末梢血幹細胞提供あっせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が既に当該患者のHLA検査を実施している場合に限り、当該HLA検査の結果を医療機関から提供を受けることで検査実施の代替とすることができる。」とある。骨髄バンクでは再移植であるかどうかにかかわらず、患者登録時に指定の検査機関でNGS-SBT法検査済みでかつ本人確認検査（NGS-SBT法検査とは別日に採血したHLAデータでダブルチェック済）であれば患者HLA確認検査の省略が可能であるとしている。骨髄バンクの基準を臍帯血バンクにも導入可能かどうか、すなわち患者HLA検査は、原則移植医療機関の責任の下に行うとすることの検討を提案したい。再移植の場合に限って省略可ということになれば、検査実施機関を

骨髓バンク若しくは他の臍帯血供給事業者のみとせず、指定の検査機関も含めることはどうであろうか。

移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たり医療機関に行う確認に関する事項について、ガイドライン第3、6、に詳細が記載されているが、臍帯血の品質確保のための基準とは直接的に関係しない事項が多い。臍帯血バンクは医療機関が日本造血・免疫細胞療法学会が認定した「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科」か否か確認して引渡しを行い、提供時に「臍帯血取扱い注意書」を渡しているだけであり（6バンク）、移植施設における臍帯血の保管・管理法については確認できていない。当研究班の移植施設に対するアンケート調査によると-80℃での一時保管をしている施設もあった。全移植施設に調査結果を報告すると同時に臍帯血の保管は-140℃以下の超低温冷凍庫あるいは液体窒素中に保管するよう改めて通知を行った。ガイドラインには、「移植施設において移植に用いる造血幹細胞の処理・保存を適切に行える体制が整っていること」と記載されており、また、日本造血・免疫細胞療法学会の認定基準にも臍帯血保管温度に関しては記載がない。ガイドラインへの記載が望まれる。また、「さい帯血提供の規程」（臍帯血の確保期間やバックアップとしての提供の禁止など）は、造血細胞情報サービスに掲載されているが、全臍帯血バンクがガイドラインへの記載を希望していた。第3、6、(4)に、「移植に用いる臍帯血の供給が円滑・適正かつ公正に行われるよう、臍帯血供給業者と必要な連携を行うこと。具体的には、臍帯血移植を行う医療機関と臍帯血供給事業者との間で契約書（覚書）を締結すること、また、臍帯血提供の規程（臍帯血の確保期間は原則3か月以内であり、複数の臍帯血の申込、骨髓や末梢血幹細胞移植のバックアップとしての提供はできないこと等）等を遵守すること。」などの文言を入れることを要望案としたい。

臍帯血の調製開始基準については、現ガイドラ

インでは「有核細胞数が概ね 12×10^8 個以上であること」とあるだけである。調製開始前の CD34+細胞数基準を導入に関しては、不要との意見が4バンク、導入すべきという意見が2バンクであり、その基準は 2.5×10^6 個以上であった。移植対象の90%以上が成人であること、移植施設の48.4%が CD34+細胞数を基準に臍帯血を選択していること（昨年度報告）、移植後の生着・生存に有核細胞数より CD34+細胞数が有意に影響しているとの班研究の結果、また、有核細胞数基準を下げた CD34+細胞数基準を導入することにより保存臍帯血数をそれほど減少させることなく CD34+細胞数の多い臍帯血が保存できている（加藤班分担研究）ことより、CD34+細胞数基準を導入し、質の高い臍帯血の保存に努める必要がある。その場合、保存件数の減少を極力防ぐため有核細胞数基準を引き下げる必要があろう。

調製に関する事項 第3の9に事業所ごとに備え付けるべき標準作業手順書の記載がある。その中に、臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順書、感染性廃棄物処理に関する手順書、災害等緊急時における対応の手順書等を付加する（NetCord/FACTを参考）ことについては5バンクから賛意が示され、1バンクからは敢えて明文化の必要はないとの意見であった。

その他の事項について 第4、1、に臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する記載がある。搬送のほとんどは移植施設とバンクとが契約を結び移植施設の責任で搬送業者が行っている。出庫時点（バンクが搬送業者に手渡した時点）から移植施設受け取りまでの温度管理等はバンクが対応し、事故への迅速かつ適切な対応ができるような体制になっている。しかし、搬送に関する業者への教育訓練等には移植医療機関・バンクとも関与しておらず問題発生リスクを包含している。搬送容器の不適切な取扱いによる臍帯血の品質劣化事故も起こっており、また、移植施設におけるバッグ破損の一部にも搬送時の取扱いが関与してい

る可能性がないとは言えない。搬送業者に対する凍結臍帯血バッグの脆弱性、その取扱いの重要性等についての改めての周知等に支援機関が携わっていただければ有難い。

その他、造血幹細胞移植以外の再生医療等の範疇に入る疾患や体外増幅臍帯血造血幹細胞移植への提供に公的バンクの臍帯血利用の期待は大きい。臍帯血の加工・提供を可能にするための事項や条件、特に同意取得の問題等を早急に検討しておく必要があるとの意見があった。

D. 考察

非血縁者間造血幹細胞移植は2016年以来、臍帯血移植数が骨髄バンクを介した移植を凌駕しており、その成績向上も著しく、疾患によっては臍帯血移植が第一選択となる可能性が示されてきた。臍帯血移植の欠点と言われてきた不生育・生育の遷延による移植早期の死亡が移植技術の向上とともに、高品質の臍帯血ストック数が徐々に増加し、より良い選択ができるようになってきたことがその要因と考えられる。しかしながら、移植への利用率の高いCD34+細胞数の多い臍帯血のストックはいまだ十分でなく、 $3 \times 10^6 < \leq 4 \times 10^6$ 以上ものは全公開数9600本余りの約1/3、1/10に過ぎない(令和3年度末現在)。高品質の臍帯血を確保しその数を増やすには、ドナーリクルート、採取数の増加、採取技術の向上による採取量の増加が必須であるが、採取量が少ないものの中にもCD34+細胞数が多い臍帯血があり臍帯血バンク側は保存効率を上げるとともにこのようなものを少しでも拾い上げるバンク側の努力も必要である。受入臍帯血量を50mLと下げること、臍帯血調製開始基準のTNC数基準を下げ、一方でCD34+細胞数基準を設けることが必要であろう。

臍帯血の選択の第1ステップはドナー特異的抗原(DSA)を有しない臍帯血を選択することである。そのため、そのため臍帯血検体の一部の提供依頼やHLA 4座のタイピングから6座タイピングの希

望が強い。国際的な動向、費用面・検索システムの構築も含めて検討に値する問題である。さらには、患者HLAのタイピングの問題として骨髄バンクとの対応の差異がある。臍帯血供給事業者、骨髄・末梢血幹細胞幹旋事業者の違いはあるが統一できればと考える。

臍帯血の採取判断・保存基準等に関し現行のガイドラインではほぼ問題なく運用されているが、いくつかの点で疑問も出されその採否の判断は産科医や各バンクに委ねられている。統一するような仕組みの構築も必要であるかもしれない。

品質の確保は最重要の課題である。臍帯血バンクの品質管理部門責任者は、臍帯血の品質・その安全性確保に重要な役割を担っており逸脱やインシデント・アクシデント発生時における調査・原因究明の中心になる。このことを鑑みればガイドラインへの品質管理部門責任者の要件記載は必要であろう。

E. 結論

移植医療機関、臍帯血供給事業者へのアンケート調査を行いこれらをもとに、「ガイドライン改訂への提言」を作成中である。今後、班員各位とともに議論を深め、移植に用いる臍帯血の品質を担保し、臍帯血移植の現状に沿った臍帯血バンクの運用、臍帯血の有効利用が期待できるよう「ガイドラインの改訂への提言」案を作成する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto S, Kato K, Kai S, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, Kimura T, Miyata S, Satake M, Takanashi M. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Vox Sangunis. 2023 Jan. 118(1) : 84-92.

2, 学会発表

- 1) 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の相関について. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(1), 65.
- 2) 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(2), 326.
- 3) 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について. 日本組織適合性学会誌 2023; 30, 34.
- 4) 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析. 日本組織適合性学会誌 2023;30, 39
- 5) 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023.2 月、p279.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令（品質確保省令）の運用に関する指針（ガイドライン）」に関するアンケート調査票

回答バンク： _____ さい帯血バンク

回答者： _____

- 管理監督技術者 品質管理責任者 調製保存責任者
 その他（ _____ ）

ガイドライン

第1 組織及び職員に関する事項に関して

設問

1. 管理監督技術者の資格について

臍帯血基準省令第3条第1項で「医学、最近学的知識を有する者その他の技術者」について(1) 医師、医学の学位を持つ者 (2) 歯科医師であって細菌学を専攻した者 (3) 細菌学を専攻した修士課程を修めた者 (4) 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、習得した後、3年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等（治験薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者 (5) 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（平成24年法律第90号。以下「法」という。）の施行時点において、移植に用いる臍帯血の調製・保存等の実務経験を通算5年以上有する者、と規定されていますが、貴バンクの状況を教えていただければと存じます。

- (1) (2) (3) (4) (5) その他

上記(5)については、当分の間の措置とすると記載されていますが削除になってもバンク運営に問題はないでしょうか。

- 問題はない。 問題が生じる可能性あり。

その他、管理監督技術者の資格について、ご意見がありましたら自由に記載ください。

2, 管理監督技術者は、調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者のいずれかを兼任することができること、となっておりますが、貴バンクの現状をお教えいただければと存じます。

- 調製・保存業務の責任者と兼任 品質管理に係る責任者と兼任
 他の業務・業種との兼任 () 専任である。

3, 調製・保存に係る業務の責任者と品質管理に係る業務の責任者は、兼任しないことが望ましいこと。と記載されていますが貴バンク現状をお教えいただければと存じます。

- 兼任していない。 兼任している。

4, 品質管理責任者についてはその資格について規定がありません。例えば、「品質管理に係る業務の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これに類する業務に通算 3 年以上従事した者等とすること」等の規定を設けることについてご意見を伺えればと存じます。

- 資格の規定は必要ない。
 必要である。(具体的に記載ください)

5, 貴バンクの品質管理責任者の資格を記載ください。

- 薬剤師、 医師、 その他 ()

6, 品質管理者の兼任について

- バンク内他業務 () と兼任している。
 他業種と兼任している。 専任である。

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項について

設問

1, 移植に用いる臍帯血の採取の体制について

(1) 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託し行うこと。と記載されていますが、自ら採取を行うことがありますか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。

2, 移植に用いる臍帯血を提供しようとする妊婦に対する説明及び同意の取得の取組に関する事項に、「妊婦に対する説明及び同意の取得は、自ら又は採取施設に委託して行うこと。」

と記載されていますが、臍帯血供給事業者が自ら説明および同意を行うことがありますでしょうか。

- ある。 採取施設にすべて委託している。
- 同意取得の補助（母親学級などへのバンクからの出向等）

3、採取について、第2、(2) 移植に用いる臍帯血の採取の手順の詳細に関する事項
②イ、採取に用いる用具の規定で、臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものでなければならない。採取用具は全体が滅菌されたものを用いるのが望ましい。（臍帯血採取セットの準備）と記載されていますが、貴バンク採取施設では全体が滅菌された採取セットを準備されていますでしょうか。

- 全採取施設で準備されている。 一部の採取施設で準備されている。
- 全採取施設で準備されていない。

4、ガイドライン 第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご記載ください。

第3、移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項について

設問

1、第3、4、移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項 (1) 問診等の措置 ② ア、献血時の基準に準じた問診票判断基準及びマラリア流行地域判断基準に照らし、感染症が疑われる場合の臍帯血採取中止が記載されています。

臍帯血の採取に関して独自の問診票判断基準の作成についてお尋ねします。

- 必要と考える。 従来通り、献血時の基準で良い。

献血時の判断基準の運用で問題になったケースがあれば具体的に記載いただければと存じます。

2, 第3, 4, (2) 試験等の措置②イ (ア) に、HLA DNA 検査が記載されています。移植医から HLA-A, B, C, DRB1 以外の検査のための検体提供依頼があることがあります。また、臍帯血の HLA typing で ambiguity を認めた場合、当該臍帯血は公開できなくなります。

この項を、HLA タイピングは、HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 の第 2 区域までの DNA アレル タイピングを行う、とすることは如何でしょうか。

賛成。 不要。

また、上記のような事例の生じた場合、貴バンクは現在どのように対応されているでしょうか。

3-1, 第3, 6, 移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行く確認に関する事項について (1) ②移植に用いる造血幹細胞の処理・保存を適切に行える体制がととのっていることとの記載がありますが、貴バンクではどのように確認をされているでしょうか。

出庫時に取扱い注意書きを渡す。
 施設ごとに確認を行っている。

3-2 上記②に液体窒素タンクあるいは -140℃以下の超低温保冷庫を備えており、臍帯血の受入から移植までの間、適切に保存・管理が行える体制が整っていることと追加記載することは如何でしょうか (この文言は、日本臍帯血バンクネットワークの「臍帯血移植実施のための技術指針」には記載されていました)。バンクは臍帯血提供施設が非血縁者間移植認定施設かどうかを確認するだけとし、保存・管理体制は日本造血・免疫細胞療法学会での移植認定施設の認定時にチェックしてもらうことになります。

賛成。 不要。
 その他 ()

4, 貴バンクの解凍検査に基づく臍帯血の出庫基準をお教えてください。

有核細胞回収率	%	CD34+細胞回収率	%
CD34+細胞 生細胞率	%	CD45+細胞 生細胞率	%
コロニー形成細胞回収率	%		
その他	()		

9, 第3、9、臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項に(9)その他の手順に関する事項として、

① 臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順

② 感染性廃棄物処理に関する手順

③ 災害等緊急時における対応の手順等

を追加することは如何でしょうか。

賛成。 不要

その他

10, ガイドライン 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由にご記載ください。

4、その他の事項

設問

1, 第4、1, 移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する事項について、
(4) 搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送記録の要件を定めて手順書に記載することとされています。移植病院が搬送業者に依頼する場合、その業者における教育訓練について、貴バンクで実施されていますか。

実施している。 実施していない。

実施されている場合、どのように行っておられるでしょうか。

実施されていない場合、業者での教育訓練に関し、把握されているでしょうか。

把握している。 把握していない。

2, ガイドライン 第4 その他の事項についての項で、改訂の要望等ご意見がございましたら、ご自由に記載ください。

ガイドライン別添に関して

1, 「臍帯血提供にご協力いただける方々へ」に関して

臍帯血の品質、また、提供者の安全性を考慮したうえで、修正や追加のご意見があれば具体的に記載ください。

- 2, その他、別添 「臍帯血提供についての説明」、「同意書の同意項目についての説明」、「さい帯血提供の同意書」、「さい帯血提供の同意の撤回書」に関しご意見があれば記載ください。

ガイドラインへの新規追加事項の要望がありましたらご意見を記載ください。

ご協力ありがとうございました。

それぞれのご意見を集約して、またご相談させていただく予定です。

今後ともよろしくお願いたします。

各バンクには、Fileでも送らせていただきますのでメールでお送りいただいても結構です。

できましたら 5月中旬頃までにご回答いただければ幸甚に存じます。

担当者 兵庫さい帯血バンク

管理監督技術者 甲斐 俊朗

TEL; 078-221-0280 FAX: 078-221-0282

e-mail: shunkai@saitaiketū.org

(2022. 12. 21)

**令和4年度 厚生労働科学研究補助金（移植医療基盤整備事業）
「良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる
臍帯血の選択と安全にかかわる運用に関する」（加藤班）**

**分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に
関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」
の改訂への提言**

分担研究者：甲斐俊朗、高梨美乃子、宮村耕一、加藤剛二

◎「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（造血幹細胞移植法）」
第32条（品質確保に関する基準）に規定する「厚生労働省令で定める基準」を遵守
しなければならない。

○「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令（品質確保省令）」

●「品質確保省令の運用に関する指針（ガイドライン）」

第1 組織及び職員に関する事項

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

第4 その他の事項

別添

○「造血幹細胞移植法の運用に関する指針（ガイドライン）」*

第1 法第2条第2項の厚生労働省令で定める疾病に関する事項

第2 臍帯血供給事業者が**研究のために臍帯血を利用又は提供する場合は**に
関する事項

第3 外国臍帯血供給事業者から移植に用いる臍帯血の提供を受ける場合

- 日本臍帯血バンクネットワークが制定していた「臍帯血移植の実施のための技術指針」、および、「各種基準書」の内容を基本
- 血液事業等関連する他の制度の基準との整合性を考慮
- 品質基準に関する国際的な動向を考慮(主にNetCord Fact)

専門的な観点から検討を行うのは、厚生科学審議会(疾病対策部会造血幹細胞移植委員会)、移植用臍帯血基準検討会。

ガイドラインは法律の施行後3年の経過した場合において、法律の施行の状況を勘案して必要があると認められれば、検討を行い必要な措置を講ずる。(H30年に見直し)

1. 移植医療機関へのアンケート調査
2. 臍帯血供給事業者へのアンケート調査
3. 他の分担研究結果
4. 国際基準 (NetCord/FACT)

分担研究では、これらを参考に移植に用いる臍帯血の品質を担保し、臍帯血移植の現状に沿った臍帯血バンクの運用、臍帯血の有効利用が期待できるよう「ガイドラインの改訂提言」の検討案の作成作業を行っている。

品質確保省令運用指針（ガイドライン）改訂への提言（検討案）

第1 組織及び職員に関する事項について

1 管理監督技術者の要件

【現状】

省令第3条第1項は、管理監督技術者たる要件を「医学、細菌学的知識を有する者その他技術者」とし、ガイドラインで、次の(1)～(5)のいずれかに該当する者としている。ただし、(5)については**当分の間の措置とする。**

(1) 医師、医学の学位を持つ者

(2) 歯科医師であって細菌学を専攻した者

(3) 細菌学を専攻した修士課程を修めた者

(4) 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、習得した後、3年以上の生物由来製品若しくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等（治療薬として製造する場合を含む。）に関する経験を有する者

(5) 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の施行時点において、移植に用いる臍帯血の調製・保存等の業務経験を通算5年以上有する者

＜アンケート調査結果＞

各バンクの管理監督技術者の現状：各バンクとも(1) (5)は用際でも問題ないが、あえて附録の必要がないとの意見あり（1バンク）。

○ 管理監督技術者の資格についての意見

特になし。 4バンク
位置づけ、役割、責任の明確化が必要。 1バンク
管理監督技術者の位置づけ、役割、責任の範囲が明確でないと思われる。
臍帯血バンク技術系は数少ない者からわかりやすい名称に変更するとよいと思います。
1バンクからの意見は以下の通り。

管理監督技術者はその業務として、① 調製・保存及び品質管理に係る業務を統括し、その適切かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること、② 移植に用いる臍帯血の品質に重大な影響が及ぶ恐れがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示することが定められている。（省令第3条第2項）

この職責を十全に果たすためには、臍帯血の採取医療機関や移植医療機関の責任医師等と十分に折衝できる知見と能力を備えていることが必要と考えられる。この観点からみると、現行の資格要件はいささか狭く狭きに失する。附録(2)～(5)の資格を有する旨の旨では実際上その職責を全うできないと考えられる。さらに、(1)の医師、医学の学位を持つ者でも不十分で、現実的には、「血液専門医又はこれと同等以上の知見・能力を有する者」とすべきではあるまいか。

（参考）管理監督技術者はNetCordでいう、medical directorに相当すると考えられ、その資格として、「造血幹細胞移植あるいは骨髓・血液細胞バンクの経験、教育を受けた医師、医学の学位を有する者」と記載あり。また、その職責として「ドナーリクルート、ドナー適格性、臍帯血採取、調製・保存、提供、移植成績の統括」とある。

「管理監督技術者の兼任について」

ガイドライン第1、2 管理監督技術者は、調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者のいずれかを兼任することができること。

<アンケート調査結果>

- * 6バンクとも他の業務・業種との兼任（4バンクは血液事業製造管理者）
- * 調製・保存に係る業務の責任者又は品質管理に係る業務の責任者との兼任は行われていない。

「調製・保存に関わる業務の責任者と品質管理に係る責任者の兼任について」

ガイドライン第1、3 調製・保存に係る業務の責任者と品質管理に係る業務の責任者は、兼任しないことが望ましいこと。

6バンクとも兼任なし

「兼任しないこと」と改正提言したい。

「品質管理部門責任者についての資格」については現在規定はない。

品質管理部門責任者の現状

<アンケート調査結果>

血液事業における品質保証または製造管理又は品質管理に係る業務に3年以上従事した者。
5/バンク
医師 1/バンク

資格規定の設定に関して？

資格規定の必要はなし	3/バンク
ある程度の業務経験と知識が必要	1/バンク
各バンクが問題なければ提案の通りでよい	1/バンク
必要と考える	1/バンク

品質管理責任者についての資格（兵庫バンクからの検討提案）

【現状】

省令第4条第1項は、品質管理に係る業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、事業所の組織、規模及び業務の種類に応じ、適切に置かなければならない。としているが、品質管理に係る業務の責任者の資格については、ガイドライン上は、調製・保存に係る業務の責任者との業務を不適切とするのみで、何ら規定していない。

【提案】

移植に用いる臍帯血の安全性と品質の確保は、人命に関わる極めて重要な課題であり、単に、省令第4条第1項の規定では不十分であると考え、ガイドラインにおいて、その要件を明確化することが望まれる。その場合、現在のガイドライン上の管理監督技術者の要件である上記(2)～(4)を、品質管理に係る業務の責任者の資格要件とするのも一案であり、また、GOP省令に準じ、「品質管理に係る業務の責任者は、医薬品、医療部外品、化粧品及び再生医療等製品、移植に用いる臍帯血の品質管理に係る業務その他これらに類する業務に通算3年以上に従事した者等とすること」と記載することも一案である。

品質確保省令運用指針(ガイドライン)改訂への提言(検討案)

「採取・同意取得について」「採取に用いる用具について」

第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項

1. 移植に用いる臍帯血の採取の体制について

- 1) 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の採取について、自ら又は医療機関に委託し行うこと
4. 臍帯血の採取を行う場所ごとに備え付ける標準作業手順書の作成に当たり、留意すべき点や盛り込む必要がある内容等

(1) 移植に用いる臍帯血を提供しようとする妊婦に対する説明及び同意の取得の取扱いに関する事項

- ① 妊婦に対する説明及び同意の取得は、自ら又は採取施設に委託して行うこと

自ら、臍帯血採取や妊婦に対する説明及び同意の取得を行っているバンクはなく、6バンクとも採取施設に委託

削除する必要もないが、現状に合わせて削除することについては？

4. (2) 移植に用いる臍帯血の採取の手順の詳細に関する事項

- ② 移植に用いる臍帯血の採取に当たっては、以下の点に留意すること。
イ 臍帯血の採取に用いる用具は、臍帯血に直接触れる部分が滅菌されたものを用いなければならないこと。なお、臍帯血の採取に用いる用具は、全体が滅菌されたものを用いることが望ましいこと。

全採取施設で準備されている 4/バンク、全採取施設で準備されていない 1/バンク
全体が滅菌された採取器具との記載についてベアン等については滅菌の必要性を感じない。
下掲部分は削除することが望ましいと思われまます。(1/バンク)

その他、第2 移植に用いる臍帯血の採取に関する事項に関して 付加意見

6バンク なし

第2 採取に関して（質問）

- ① 採取時および採取直後の母児に関する副反応の収集(NetCard FACT C6.9)ガイドラインに記載なし。

② 採取に関する産科医の関与

ガイドラインには記載なし
ネットワークが臍帯血移植の実施のための技術指針(以下、NW技術指針)正期産、正常分娩分娩を対象、(37～42週)
ネットワークが採取標準書」正期産、正常分娩分娩を対象、37週未満は産科医判断
NetCard FACT(C.6.2.3) ドナーの安全性について産科医判断で34W前でも可
(各バンクの採取手順書には?)
— 記載する必要はないと考えるが、産科医判断でよいか。

- ③ 採取SOPの作成に当たり留意すべき点や、その内容等に関して
留意書及びその説明文書については、以下の内容を含むこと。
シ、臍帯血移植の成績向上を目的とした遺伝子検査をする可能性があること。
広範の解釈として、白血球遺伝子の解析等が含まれると考えるとよいか。(ドナー由来白血病の場合)
「(移植に用いる臍帯血の安全性および)臍帯血移植の成績向上を目的とした遺伝子検査をする可能性があること」,その変更に対してご意見は?

品質確保省令運用指針(ガイドライン)改訂への提言(案)

「検体保管温度について」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

3. 検体の保存等に関する事項 (臍帯血基準省令第12条関連)

- * 妊婦血清:血清1ml以上、
- * 最低50µgのゲノムDNAを得られる検体(臍帯血、妊婦、患者)
- * 臍帯血量
以上は-30℃以下保管となっている。

「輸血療法の実施に関する指針」の患者検体保存性 20℃以下と記載
(追加がなければ臍帯血関連の検体保管温度を-20℃以下に変更を希望。(1/バンク)

「輸血療法の実施に関する指針」(令和2年3月改正) 一部抜粋

患者検体の保存
医療機関は、輸血による感染事例の調査と調査として、輸血時の患者血液(血清又は血清として約2ml 残液できる量)を、-20℃以下で可能な限り(2年間を目安)保存する。

「臍帯血の細胞の検査性数について」

有核細胞5×10⁶以上/本、4本以上とする。液体室液中に保管する。

以前の検討時、厚労省の回答は原則1本。(2013年7月30日 第3回移植用臍帯血基準検討会 議事録)
— ガイドラインにも検体本への変更を希望。(1/バンク)
(HLA確認用、生細胞率測定用、遺伝子検査(染色体など)および再検査用)

「臍帯血採取に関して独自の問診票判断基準の作成について」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項
 (臍帯血基準番号第13条関連)
 (1) 問診票の項目
 ② 臍帯血提供者の感染症・遺伝性疾患が疑われる場合の採取中止
 ⑦ 献血時の基準に準じた問診票判断基準及びマリアア流行地域判断基準に照らし、感染症が疑われる場合

<アンケート調査結果>

従来通りが良い 2/バンク
 必要と考える 4/バンク

臍帯血の判断基準は、献血者の保護と受血者の保護を目的としているが、献血者保護のための判断基準などは、臍帯血の安全性に直接しないものがあり、臍帯血独自の判断基準が必要と考える。(2/バンク)
 臍帯血で不可となる服薬がすべて臍帯血に影響があるのか疑問である。(1/バンク)
 6/バンクの緊急連絡会で持ち寄った事例でも6/バンクで判断基準が分かっているものがある。
 各/バンクに判断が任せられているが統一できない(1/バンク)

採取施設よりの質問

例1) クラミジア感染 — 献血基準では6か月以内の同感染は採血不可。

採取施設より妊娠12週位に検査し陽性なら16週位に治療し、20週位で再検査。
 6か月以内の同感染が採取不適なら治療している場合も採取できない。約10%がクラミジア陽性とのこと。
 臍帯血問診基準ではクラミジア感染その他の性感染症はHBV、HCV、HIV等のリスクがあるため不適となっている。
 分娩時の妊婦血でGNATも行っていることより臍帯血の採取は可能との判断は？

例2) ヲグロブリン投与 3か月の縛り Rh(-)の母親からの臍帯血採取は困難

28週頃に抗Dグロブリンを投与

—— 生物由来薬剤；不活化しているが未知の病原体が含まれている可能性のため。
 3か月の縛りの理由は？
 臍帯血幹細胞保存にCP-1を用いる場合はアルブミンを使用している。
 また、臍帯血採集・輸注時洗浄を行う場合(日本では洗浄はほとんどしていないが)、アルブミンを使用している。

「臍帯血出庫基準とガイドラインへの記載について」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項
 (2) 試験検査等の措置
 イ 移植に用いる臍帯血の検査内容
 (ウ) 引渡し前に、HLA DNAタイピング再検査、血球数測定、コロニー測定・CD34陽性細胞を含む臍帯血幹細胞に関する生物学的検査及び総有核細胞・CD34陽性細胞の生細胞率検査をおこなうこと。

<アンケート調査結果>

各バンクの基準
 TMT recovery 50% CD34+ recovery 50% CD34+ viability 50% < NF >
 CD45+ viability 50% (4/バンク) 総：2/バンク) CRU recovery 50% < growth >
 外観異常を認めず HLA確認 < >内はNetCore+FACT
 ・不要 6/バンク
 ・基準外でも医師の判断で提供することがある 3/バンク
 ・2/バンク
 ・医師は提供でもバンク間同様に記載する以上は完全な統一が必要であり、それが容易にできれば賛成。しかし、作業に余力を添えるようであればある程度記載しなくてもいいと思われる。またガイドラインで規定すると変更できなくなる。 1/バンク

バンクのSOPに記載されていることから故にガイドラインへの記載は不要と考えるが？

「HLA のDNA タイピングについて」

- 第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項
 4. (2) 試験検査等の措置
 イ 移植に用いる臍帯血の検査内容
 (ア) (ウ) 保存前、引渡し前に、HLA のDNA タイピングを行うこと。

問、移植前からHLA-A,B,C,DRB1以外の検査のための検体提供依頼があることがあります。また、臍帯血のHLA typingで ambiguityを認めた場合、当該臍帯血は公開できません。この点を、HLAタイピングは、HLA-A,B,C,DRB1,DRB1,DRB1の第2領域までのDNAアレルタイピングを行う、とすることは如何でしょうか。

<アンケート調査結果>

・不要 6/バンク
 (通記)DRB1,DRB1については、現在の適合検査システムや検査体制が確立されていない状況で対応するのは時期尚早と考える。なお、HLAタイピング方法をもう少し詳しく規定するため、HLAタイピングは、最終、HLA-A,B,C,DRB1の第2領域までを抽出できる方法で行うこと。に変更しても良いと思いますが、現行のままでも問題ないと考えます。(上記の1/バンク)
 ・HLAタイピングは、HLA-A,B,C,DRB1,DRB1,DRB1の第2領域以上のDNAアレルタイピングを行うように思われます。 2/バンク

問、検体提供依頼がある場合や、また、臍帯血のHLA typingで ambiguityを認めた場合の対応は？

<アンケート調査結果>

DNAサンプルの提供依頼に対応している。 1/バンク
 検体提供には対応していない。 4/バンク
 検体提供には対応していない。SSOで判定し、レア型であった場合はSBT等の確認検査を実施する(現在、確認検査がNGS移行中のため保留中)。確認検査でも判定できない場合は公開しない。(上記4/バンク共通回答)
 記載なし。 1/バンク

「非血縁者間造血幹細胞移植における患者およびドナー登録者の今後のHLAタイピングに関する提言」
 日本赤十字社HLA委員会(2017.10)
 ○ 骨髄バンクのみならず、臍帯血バンクにおける公開臍帯血ユニットのHLA検査に關しても、今後はNGS-SBT法を導入することを推奨する。

「NGS-SBT法は、従来のSBT法より優れた特性を多く有しており、本学会としてもこの提言を広く会員各位と共有し、諸条件が整えば、我が国の造血幹細胞移植の成績に寄与するHLAタイピング法として臨床現場に早期に導入させることが望ましいという見解を表明する。」
 日本造血細胞移植学会の見解。

Yamamoto H, Uchida N, Matsuo N et al. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and non-relapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20:1634-1640.

利点

- NGS-SBT法によるアレル判定による移植の安全性の向上
- 現在タイピングされていないクラスII抗原 (HLA-DP, DQ) に対するDSAを持つ患者への対応が可能。
- (移植医からの要望が強い。今回の研究ではアンケート回収施設の83%から要望あり)。
- Ambiguityによる同定不可能なアレルを有する臍帯血のアレル判定により非公開臍帯血が公開可能になる。
- コーディネート期間の短縮と効率の向上
- NGS-SBT法によるタイピングが国際標準になってきている。

問題点

- 費用の問題 検体数の増加によりコストの削減につながる。
- 臍帯血検査システムの改良が必要 (HLAのみならず)D34+細胞数、CFU-GM数、TNC数などを含むより有効な検索ソフトの開発)

(検査体制) 検査システムの早急な再構築によりNGS-SBT法によるHLA DNAタイピングの導入を目指す

「臍帯血移植を受ける患者のHLA確認検査について」

4. 移植に用いる臍帯血の安全性その他の品質を確保するための措置に関する事項

(2) 移植検査等の措置

ウ、移植に用いる臍帯血の引渡し前に、臍帯血の移植を受ける患者の末梢血を用いて、当該患者のHLA検査を行うこと。ただし、再移植の際に当該患者HLA検査が実施不能である場合又は骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が既に当該患者のHLA検査を実施している場合に限り、当該HLA検査の結果を医療機関から提供を受けることで検査実施の代替とすることができる。

また、骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者若しくは他の臍帯血供給事業者が当該患者のHLA確認検査を希望と認定した場合も検査実施の代替とすることができる。HLA確認検査が実施不能である場合、骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者が指定した検査機関において検査が行えず、再移植等が困難な場合、骨髄・末梢血幹細胞提供あつせん事業者が実施済みの当該患者のHLA検査の結果を「HLA検査結果」として提供し、この場合も認定を申請との取扱いとする。

患者HLA検査省略の記載に関しては、初回移植が血縁であった場合の高移植も含め見直しが必要。(1)バンク)

骨髄バンクが認めている検査機関を含めることの可否。

骨髄バンクの基準に合わせることの可否。

移植医療機関のアンケート調査で20%の施設が上記の案に賛意を表明

「臍帯血移植を受ける患者のHLA検査省略について」

骨髄バンクにおける患者HLA確認検査の省略が可能なケース

○患者登録時に指定の検査機関(*1)でNGS-SBT法検査済みであれば、患者HLA確認検査が省略できる。ただし、本人確認検査(*2)は必要。NGS-SBT法検査とは別日に採血したHLAデータ(HLA-A,B)があれば本人確認検査も省略可能である。

*1) (株) SRL(公財)HLA研究所、ジェノタイプフォーマ(株)

*2) 検体の取り違い等がないことを確認するため、蛍光ビーズ法でHLA-A,Bを検査し一致を確認する方法。

「骨髄バンクにおけるHLA検査の省略可能なケース」を臍帯血バンクにも導入可能か。

「患者HLA検査は、原則移植医療機関の責任とする。」ことは？

「臍帯血引渡し医療機関の確認」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

6. 「移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項(平成31年3月14日施行)」(省令第13条3)

臍帯血基準省令第13条の3において、臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血を造血幹細胞移植を行う医療機関に引き渡す場合には、当該医療機関が同条第1号から第4号に掲げる要件に適合していることを確認しなければならないこととされている。当該各号に掲げる要件は、具体的には次のとおりであるが、当該要件を満たしているか否かの確認に当たっては、確認対象となる医療機関が日本造血・免疫細胞療法学会が定める「非血縁者間造血幹細胞移植を施行する診療科の認定基準」を満たしていると同学会が認定したものであるかどうかを参考すること。

以下、第1号から4号までの詳細が記載されているが、臍帯血の品質確保のための基準とは直接関係しない事項の記載が多い。

- 一 造血幹細胞移植を適正に行うために必要な設備が設けられていること。
二 造血幹細胞移植を適正に行うために必要な人員及び当該医療機関内の連携体制が確保されていること。
三 造血幹細胞移植を適正に実施した実績が一定程度あること。
四 その他造血幹細胞移植の適正な実施に関し必要な措置が講じられていること。

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

6. 移植に用いる臍帯血の引き渡しに当たって医療機関に行う確認に関する事項(平成31年3月14日施行)(省令第13条3)

(1)同条第1号の規定について

② 品質管理体制は、当該医療機関において移植に用いる造血幹細胞の処理・保存・臍帯血の保管・管理が適切に行える体制が整っていること。臍帯血の保管は、HLA-DQ下のHLA-DQ2/3を有するHLA-DQ2/3系中に保管し、臍帯血供給事業者からの移植に用いる臍帯血の受入から当該臍帯血の移植までの期間が適切に行われること。

<アンケート調査結果>

移植医療機関の保管法・管理に関しては「改善が取れないまま」を減しているだけである。(6)バンク)保存・管理体制は日本造血・免疫細胞療法学会での移植認定協議の認定時のみのチェックでは不十分と思われるのでその後も継続的なチェックが必要。(1)バンク)

(4)同条第4号の規定について

・移植に用いる臍帯血の供給が円滑かつ適正かつ公正に行われるよう、臍帯血供給業者と必要な連携を行うこと。具体的には、臍帯血移植を行う医療機関と臍帯血供給事業者との間で契約書(覚書)を締結すること。また、臍帯血提供の規定(臍帯血の送付期間は原則3か月以内であり、複数の臍帯血の申込、併送や末梢血幹細胞移植のバックアップとしての提供はできないこと等)等を遵守すること。

臍帯血確保期間を原則3か月とするこの記載。(6)バンク賛成)品質の確保のためのガイドラインなので、どこに記載するかは判断が必要

(資料例)1)3月14日、2)バックアップの緊急を要しない場合の対応、造血幹細胞移植管理サービスに関する記載

「ISBT128による採取から引渡しまでの管理体制の構築」

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

8 移植に用いる臍帯血の情報管理等に関する事項

(1)臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の情報管理に関し、以下の事項に取り組むこと。

- ① 臍帯血供給事業者は、取り扱う移植に用いる臍帯血の識別のために適切な表示を行わなければならないこと。ISBT128に定義された適切な符号をつけて識別できるようにすることが望ましいこと。
② 臍帯血供給事業者は、臍帯血基準省令第17条に基づき、ISBT128に定義された適切な符号等を用いて移植に用いる臍帯血に関する情報を採取から引渡しまで一貫して管理できる体制の構築に努めなければならないこと。

<アンケート調査結果>

できていない。臍帯血のバンク到着から引き渡しまでを一貫管理。臍帯血採取時はバーコード管理されていない。(全)バンク)採取病院にまでそれを求めるのは負担が増え、ミスが増加する可能性がある。

「調製開始基準について」 CD34+基準の導入は。

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

9 臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項

(1)移植に用いる臍帯血の調製等の手順の詳細に関する事項
a 臍帯血供給事業者は、移植に用いる臍帯血の品質確保のため、適切な方法で調製・保存を行うこと。調製・保存の方法については、臍帯血供給事業者が作成する標準作業手順書にその詳細を定めることとし、少なくとも以下の内容を含むこと。
ア 以下の項目を満たす臍帯血について、移植に用いる臍帯血として調製すること。
(1) 有核細胞数が、おおむね12.0x10^8以上であること

<アンケート調査結果>

不要 4)バンク
CD34陽性細胞数の基準を追加しても良いと考え、基準ですのでは何らかのエビデンスをもとに決める必要があると考え、今回、追加認めるためのものとなるものがありますでしょうか。(回みに、有核細胞のおおむね12.0x10^8以上はどのように決められた数値なのでしょう。)(1)バンク)
導入に賛成 6)バンク
CD34+基準 2.5x10^9<
CD34+細胞数の基準を設けるのであれば、現在の有核細胞数の基準を10x10^9に引き下げるなどして、保存数+品質の両方ない対策を講ずることも必要と考え、CD34+細胞数の基準については3.0x10^9が望ましいと考えますが、全バンクで合わせるのには難しいと考え、2.5x10^9とした。(1)バンク)

現在のガイドラインの調製開始基準 TNC概ね $12 \times 10^8 = <$ は保存時 $TNC10 \times 10^8 = <$ (体重50kgの患者に対応)となるよう決定されたと記憶している。

森島先生分担研究の結果

生着は $CD34+$ 数 $>CFU-GM$ 数 $>TNC$ 数の順で有意に相関
推奨: $CD34+$ 数は最低 $0.5 \times 10^5 / kg = <$ ($0.75 \times 10^5 = <$; 生着率85%, $1.0 \times 10^5 = <$; 90% $= <$)

$CD34+$ 数を最低 $0.5 \times 10^5 / kg = <$ とすると50kgの患者で保存時、 $2.5 \times 10^5 = <$ となる。調製時の目減りを考慮すると $3 \times 10^6 = <$ と設定するのが良いと思われるが、低体重の患者や保存数の維持・増加を考慮すれば、 $CD34+$ の調製開始基準数を $2.5 \times 10^6 = <$ とするのが妥当かどうか。

また、TNCが $10.5 - 12 \times 10^8 >$ と少ない中に $CD34+$ 細胞数の多いものがあるが、低体重の患者や保存数の維持・増加を考慮すれば、 $CD34+$ の調製開始基準数を $2.5 \times 10^6 = <$ とするのが妥当かどうか。
(TNC $2.0 \times 10^7 / kg >$ のCBUでの $CD34+$ 細胞数の意義については不明。) 25

【事業所ごとに備え付ける標準作業手順書】について

第3 移植に用いる臍帯血の調製等に関する事項

9 臍帯血の調製等を行う事業所ごとに備え付ける標準作業手順書に関する事項

(1) — (8)

新規追加

(9)その他、以下の標準作業手順書を作成すること。(NetCordを参考に)

- ① 臍帯血調製従事者の健康管理、血液暴露時等の対応に関する手順
- ② 感染性廃棄物処理に関する手順
- ③ 災害等緊急時における対応の手順等

<アンケート調査結果>

賛成 5

③に関しては第4 その他の事項に追加(1バンク)

③に関しては標準作業手順書に関する事項とは違う気がします。

その他 1

必要な事項と考えますが明文化して追加する必要はないと思われます。

「移植実施施設への搬送体制」

第4 その他の事項

1 移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送体制に関する事項

臍帯血供給事業者が、移植に用いる臍帯血の移植実施施設への搬送を行う場合には、臍帯血供給事業者が作成する標準作業手順書にその詳細を定めることとし、少なくとも以下の内容を含むこと。

- (1) 液体窒素による冷却輸送容器を使用し、輸送期間中継続的に温度を監視できるようにし、搬送記録を保存すること。
- (2) 搬送者名等、引渡しに際する記録を臍帯血供給事業者が管理すること。
- (3) 移植実施施設と協働した上で、搬送方法を決定すること。移植実施施設と契約を結ぶなどして、搬送についての責任の所在を明らかにした上で、事故への迅速かつ適切な対応ができるようにしておくこと。
- (4) 搬送方法、搬送担当者の資格・教育、搬送記録の要件を定めること。

雇労働の異質: 移植施設への搬送については、移植施設の責任で行うものであるとの考え方が定まらず、移植施設への搬送に際する責任をSPOに課せられるのは、基本的に臍帯血供給事業者が移植施設への搬送を行う場合を想定している。
ただし、移植施設への搬送に関する移植施設側の協議を踏まえた搬送方法については、臍帯血の引き渡しに関する事項として、SPO策において明確にしておくことが適当であると考えている。

「搬送業者に対する教育訓練」

<アンケート調査結果>

搬送業者への教育訓練 全バンク未実施

搬送業者での教育訓練 把握せず

移植施設側への搬送に関しては、搬送業者に臍帯血を引き渡した時点で移植施設側間に引き渡しが済んだとの理解(移植施設側との契約書で明記)。
搬送依頼業者(日通)が臍帯血の取扱いに詳しい理解を持って実施しているか不明。

— 移植医療機関への臍帯血搬送は移植医療機関の責任で実施。出庫時点(搬送業者に手渡した時点)から移植施設受け取りまでの温度管理はバンクが対応している。また、移植実施施設と協議した上で、搬送方法を決定し、移植実施施設と契約を結び、搬送についての責任の所在を明らかにした上で、事故への迅速かつ適切な対応ができるような体制にしている。
しかし、搬送に関する業者の教育訓練等には移植医療機関・バンクとも関与しておらず問題発生時のリスクを包含している。

現在、搬送業者は日通貨物一社。造血幹細胞支援機関から搬送業者に臍帯血搬送に関する定期的な教育訓練の依頼およびその確認をお願いできないか?

別添1 臍帯血提供についての説明

- 臍帯血の臍帯血移植以外の臨床応用についても追加するよと思います。
- 臍帯血移植以外の臨床応用への提供、臍帯血の加工(バンク内、および提供後、施設での)を可能にするための事項およびその条件について追加されるとよいと思う。(2バンク)

臍帯血を利用した新しい事業への取組 — (研究者・関係機関との検討を含め、産科病棟を中心に検討)

2. 提供したい臍帯血が検査、調製保存、登録およびさい帯血を用いた造血幹細胞移植または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(第35条)に従い、研究に使用されること(臨床研究を含む)。また、研究目的に使用される場合には、研究者から研究内容について説明を行うことについて、さい帯血バンクから同意を求められる場合があると。

また、提供いただいたさい帯血については、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第35条に従い、研究に使用される場合があります。研究内容には、さい帯血の有効な分選法や凍結保存方法、造血幹細胞の増殖についての研究などのさい帯血を用いた造血幹細胞移植に関連するものやiPS細胞の作成など再生医療その他の医療分野に関連するもの(臨床研究を含む)を含みます。研究に使用する場合、内容によっては、国の定める指針等に従い、研究者から提供者に直接説明し、同意を得る必要がある場合があります。その場合にはさい帯血バンクから別途連絡をさせていただくことがあります。さい帯血採取量や増殖数が少ない場合や検査結果に問題がある場合、移植治療に利用できないことがあります。その場合には裏棄するか、研究に役立たせていただきます。

3. 2. については、さい帯血バンクに一任し、その所有権は放棄すること。また、研究に使用された場合、研究成果に基づく知的財産権は成果を上げた研究者に帰属すること。提供していただいたさい帯血の管理や使用は、さい帯血バンクに一任していただきます。また、研究に使用された場合、さい帯血の使用で得られた研究成果に基づく知的財産権は成果を挙げた研究者に帰属します。

再生医療の臨床研究への提供に関する整理

再生医療の枠組みの臨床研究(医師主導・企業治験への医師の参加の臨床研究)において、細胞培養加工施設として移植医療機関への提供は可能。

再生医療法に基づく新たな同意が必要

iPS細胞の研究: 新たな同意を取得して実施
体外増殖臍帯血移植(第1種再生医療に分類)

個々のドナーから新たな同意取得は現実不可。

CAR-TK細胞療法
脳性麻痺・脳血管障害・自閉症等への臍帯血輸注等
(自家から非血縁への展開があるか?)

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

第十四条の二の規定により細胞の提供者から同意の取得が必要。
詳細は、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成二十六年厚生労働省令第百十号)(細胞の入手) 第七条に記載。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律(平成二十五年法律第八十五号)
(再生医療等に關する説明及び同意)

第十四条
2 医師又は歯科医師は、再生医療等を受ける者以外の者から再生医療等に関する細胞の採取を行うに当たっては、疾病のため本人の同意を得ることが困難な場合その他の厚生労働省令で定める場合を除き、当該細胞を提供する者に対し、採取した細胞の供出その他当該細胞の採取に関し必要な事項について適切な説明を行い、その同意を得なければならない。

再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(平成二十六年厚生労働省令第百十号)
(細胞の入手)

第七条 再生医療等を行う医師又は歯科医師は、再生医療等に用いる細胞が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、必要に応じ検査等を行い、当該細胞を再生医療等に用いることが適切であることを確認しなければならない。

六 細胞の提供を受ける者に、細胞提供者に対し、原則として、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書において適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

イ 提供する再生医療等の名称及び当該再生医療等の提供について厚生労働大臣に再生医療等提供計画(法第四十条第一項に規定する再生医療等提供計画をいう。以下同じ。)を提出している旨
ロ 細胞の提供を受ける医療機関等の名称及び細胞の採取を行う医師又は歯科医師の氏名
ハ 当該細胞の供出 等 イーナ

別添 3 さい帯血提供にご協力いただける方々へ

慢性疾患(甲状腺疾患、血液疾患、自己免疫疾患等)を有する妊婦からの採取はできない。
悪性腫瘍の現病・既往はガイドラインに記載なし。(NW基準書)あり)

慢性疾患(甲状腺疾患、2型糖尿病、潰瘍性大腸炎など)で投薬でコントロールできていれば、通常の分娩のように採取には問題ないとの意見を頂いている。
特に甲状腺疾患で採取できない人が多い(採取されていては産業になっている)。

献血の閉鎖基準(感染症に関しては献血基準を適用している)

慢性疾患に関して、母親の慢病、甲状腺ホルモンレベルが正常域であればホルモン補充療法の有無にかかわらず採血可。バセドウ病:治療終了後1年経過し、甲状腺レベルが正常であれば採血可。
* 重大な自己免疫疾患は不可。
* 悪性腫瘍(再発なし5年以上経過で採血可)。

産科医の判断で、採取に問題ないと判断され、分娩経過中にも通常の分娩と同様の経過を取る場合は採取可能とできないか。

産業に關して、

ガイドラインでは、「閉鎖基準以外に造血細胞に影響があると思われる薬剤を使用した場合」採血は行わない」と記載されている。

例は、感染症との関連における治療、慢性疾患を有する場合は治療が関係してくる。感染症に関しては献血の基準が知られるが、慢性疾患に関する治療についてはその判断は十分に注されている。

6/バンク選評調整会で具体例が上がっていたが、判断が異なる場合も見られていた。統一はできないか?

その他; 出庫後中止の脐帯血の費用負担の件(指針とは別に)

- 移植医療機関又は患者からの費用負担は必要と考えます。負担額は、少なくとも検査費用、事務手数料に見合った額を希望します。
- 管理費用なので、管理のために実施した事務手続きに係る費用(金額の算定は難しいと思いますが)が請求できたら良いと考えます。
- 脐帯血バンクから出庫され、使用されなかった脐帯血は廃棄となるため、管理費用は移植医療機関(又は患者)に負担してもらおう考え方には賛成です。また、別の考え方になりますが、管理費用の請求が無理な事務手数料(出庫業務に掛かった費用)ぐらいは請求してもいいのではと思います(近畿)
- 脐帯血の管理費用全額を請求できないまでも、解冻検査費用や事務手数料等は請求出来れば良いと思います。
- 患者死亡等のやむを得ない納得できる理由であれば補助金対象でバンク負担としてもよいが出庫してから治療方針が変更されて移植が中止になった場合等は移植医療機関の負担としていただきたい。ただその場合患者の負担にならないようにする必要があります。
- 移植施設での脐帯血管理の不手際、出庫後の方針変更等による中止の場合は管理費用を全額負担してほしい。それ以外は、解冻検査費用や事務手数料等は請求出来ればよい。

契約書の変更で対応可能?

厚生労働科学研究費補助金（移植医療基盤整備事業）

良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに 移植に用いる臍帯血の選択と安全に関わる運用に関する研究

分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて（2）

－ 臍帯血調製保存開始細胞基準の変更と保存状況に関する研究 －

分担研究者：甲斐 俊朗 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者

研究協力者：荒木 延夫 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 品質管理部門責任者

蘆田 和也 NPO 法人兵庫さい帯血バンク 技師長

研究要旨：受入臍帯血の採取量を従来の 60mL 以上から 50mL 以上とし、調製開始の有核細胞数基準を概ね 12×10^8 から 10.5×10^8 に下げるとともに CD34+細胞数基準 (2.5×10^6) を導入することにより、採取量の少ないものからも基準を満たした臍帯血の保存が可能であることが明らかになった。また、CD34+細胞が 2×10^6 の利用率の低い臍帯血の保存は著減するが、 3×10^6 の保存数の減少は認めなかった。受入数の増加による細胞数測定 (TNC や CD34+細胞数) の負担は増えるが、調製数の減少による費用節減効果も得られた。

A、研究目的

ガイドラインには、「臍帯血調製開始細胞数基準は概ね 12×10^8 以上の有核細胞 (TNC) を含むもの」と記されている。現在、移植を受ける患者の 90% は成人であること、造血・免疫細胞療学会から出された臍帯血移植ガイドラインには、少なくとも患者体重当たり 0.5×10^5 /kg 以上の、できれば 0.8×10^8 /kg < CD34+細胞を含むものを選択することが望ましいと記載されている。従って臍帯血バンクはより多くの CD34+細胞を含む臍帯血を保存することが求められ、また、利用率の向上はバンクの運営上に大きな影響を生じる。我々は、臍帯血採取量が 50-60mL のものや調製開始前 TNC が $10.5-12 \times 10^8$ 個とガイドラインの基準以下のものの中にも CD34+細胞数の多く含

まれるものがあることを明らかにしてきた。今回は、調製開始基準導入前と導入後のおよそ3年間の臍帯血保存状況を検討し、バンクの財政基盤にもどの程度の影響を及ぼしているかを検討した。

B. 研究方法

調製開始基準の変更前の令和2年1月から令和3年7月4日までとそれ以後の令和4年12月末までに採取搬送された臍帯血で検討を行った。変更点は、①従来 60mL 以上採取の臍帯血の搬送依頼を個々であったが 50mL 以上に下げたこと、②調製開始前の CD34+細胞数基準 (2.5×10^6) を新たに導入、TNC の調製開始基準を 12×10^8 から順次 11.5, 11.0, 10.5×10^8 と引き下げかつ CD34+数基準を満足したものについて調製を開始する

ようにした(表2)。

(倫理面への配慮)

臍帯血提供妊婦には通常の「臍帯血提供の同意」を取得しており、採取医療施設には基準の変更に際し連絡を行った。

C. 研究結果

調製開始基準に CD34+細胞数を導入した前後各々約1年半に搬送されてきた臍帯血本数と採取量を表1に示した。基準導入前は計2004本、導入後は2080本で、採取量が80mL<、90mL<の本数は導入後には775本、419本と若干増加していたが、100mL=<の本数は、217本(10.4%)と基準導入前の228本(11.4%)から減少していた。バンクに到着後、外観試験(凝固やバッグからの漏出、シールの異常のチェック)や書類(問診票・分娩記録・家族歴調査票)に問題なく採取後36時間以内に凍結が可能な臍帯血(以下、受入臍帯血という)は、各々、1344本、1650本(306本増)であった。これらの臍帯血に対しTNCやCD34+細胞数を測定し、細胞数基準を満足し調製開始を行った臍帯血数、凍結保存数、本保存数(無菌検査や母体血・臍帯血感染症結果に問題なく母児健康状況調査を待つ液体窒素液相中の保存臍帯血数)は、基準導入後には547本、529本、505本と導入前に比べそれぞれ168本、117本、95本減少した(図1)。一方、本保存した臍帯血を保存時CD34+細胞数別にみると、 2×10^6 個>の臍帯血が著減(118本から9本)し、 3×10^6 個以上の臍帯血数は294本から335本と増加した(図2)。

採取量別に見た新たな調製開始基準の充足度(図3)

現在の調製開始TNC基準を

(10.5×10^8 個=<)を充足する比率を採

取量別に検討すると50-60mL>採取量で17.3%(TNC基準充足数/TNC測定件数;42/243)、60-70mL>、70-80mL>、80-90mL>で各々34.3%(142/414)、51%(178/349)、67.1%(198/295)であり、90mL=<では85.2%(313/365)であった。また、TNC基準を充足したもののうち、CD34+基準(2.5×10^6 =<)を充足したものは、50-60mL>で40.5%(CD34+細胞数基準充足数/TNC基準充足数;17/42)、60-70mL>、70-80mL>、80-90mL>でそれぞれ57.7%(82/142) %、55.6%(99/178)、60.1%(119/198)であり、90mL=<で74.8%(234/313)であった。TNCの測定を行った件数に占めるCD34+細胞数基準を満たしたものの割合は、それぞれ、7.0%、19.8%、28.4%、40.3%で、90mL=<の採取量のものでは64.1%であった。これらの臍帯血の中で本保存に至ったものは、505本でありそのうちCD34+細胞数が 3×10^6 =<のものが335本であり、この中には採取量が50mL未満であったものから1本、50-60mL>のものから8本保存できている。

費用節減効果

新基準導入により50-60mL>の臍帯血でのTNC測定、TNC基準を満たしたもののCD34+細胞数測定費用の増加費用が約48万円、60mL=<でTNC測定基準を満たしCD34+細胞数を測定する費用増加が約330万円、受入数増加に伴う作業費用の増加が約52万円と増加分は計430万円であった。一方、基準導入前に比べ受入数は300本程度増加しているが、CD34+細胞基準を満たして細胞調製を行った本数は168本減少、凍結保存数は117本減少しており、これらによる費用節減効果(調製開始数減少で約1270万円、凍結保存

減による検査費用の節減が約 510 万円) は約 1780 万円であった。費用増加分を差し引いても、1 年半で約 1350 万、年間当たり約 900 万円の費用節減効果が見られた。

D. 考察

設定した調製開始基準を満たすには 50mL 以上の採取が必要である。量が多いほど調製開始率 (調製開始件数/受入件数) は上昇する。40%以上の調製開始率を得るには 80-90mL 以上の採取量が必要である。採取技術の向上による採取量増を図ることが、利用率の高い良質の臍帯血保存につながることは論を待たないが、一方、善意の提供であり且つ採取施設の協力で得られた臍帯血の中から 1 本でも多く利用率の高いものを保存するためには、現在のガイドラインにある調製開始細胞数基準を下げ、且つ CD34+細胞数基準を導入することが有効と考えられる。50mL=<採取され外観試験や書類上の不適項目等ない臍帯血の TNC を測定し 10.5×10^8 =<あるものに対し CD34+細胞を測定し CD34+細胞数が 2.5×10^6 =<のものを調製開始することにより、若干の本保存数の減少は見られたが、その減少分の多くは CD34+細胞数が 2×10^6 未満の利用率の低いものであり、 3×10^6 =<の本保存臍帯血は増加した。また、調製本数、利用率の低い保存本数の減少による調製保存・検査の節減効果は我々のバンクで約 900 万円見込まれた。

E. 結論

ガイドラインにある臍帯血調製開始の有核細胞数基準を下げ、CD34+細胞数基準を導入することを提案したい。

F. 研究発表

論文発表

1) Hashimoto S, Kato K, Kai S, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, Kimura T, Miyata S, Satake M, Takanashi M. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Vox Sangunis. 2023

Jan. 118(1) : 84-92

学会発表

- 1) 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗 臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の関連について. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(1), 65.
- 2) 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか. 日本輸血細胞治療学会誌. 2023; 69(2), 326.
- 3) 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について. 日本組織適合性学会誌 2023; 30, 34.
- 4) 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析. 日本組織適合性学会誌 2023; 30, 39
- 5) 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗. DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023. 2 月、p279.

G. 知的財産権の出願・登録状況

な

表 1. 搬送臍帯血件数と採取量

	従来の基準 (2020401- 20210704)	新基準導入後 (2021. 7. 5- 2022. 12. 31)
40-50mL>	114	109
50-60mL>	233	296
60-70mL>	436	481
70-80mL>	460	419
80-90mL>	348	356
90-100mL>	185	202
100-110mL>	109	102
110-120mL>	49	49
120-130mL>	29	34
130-140mL>	17	16
140-150mL>	10	8
150mL=<	14	8
	2004	2080

表 2 臍帯血調製開始基準

		調製開始前細胞数	保存時細胞数
変更前	有核細胞	概ね 12 億個以上	10 億個以上
	CD34+細胞	測定せず	125 万個以上
		11.5 億個以上 (R3. 7. 5~)	
変更後	有核細胞	11 億個以上 (R3. 9. 2~)	基準設定(-)
		10.5 億個以上 (R3. 12. 1~)	
	CD34+細胞	250 万個以上	基準設定(-)*

変更後は搬送臍帯血量が 50mL 以上あるものについては有核細胞数を測定 (変更前は 60mL 以上)。

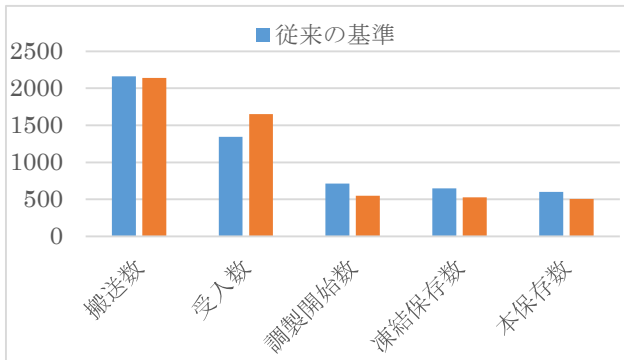


図1, 調製開始基準変更前後の臍帯血の搬送・受入・調製開始・凍結保存・本保存数の比較

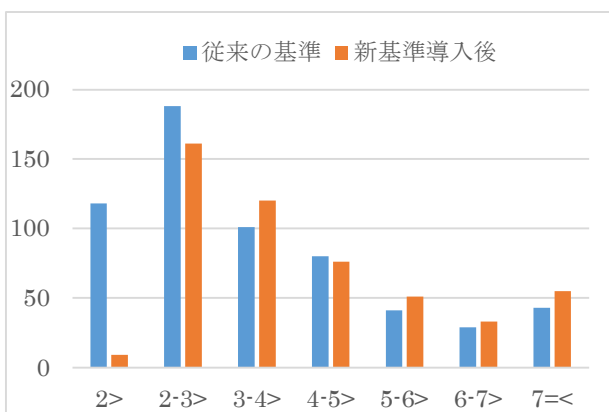


図2, 調製開始基準変更前後の CD34+細胞数別本保存数

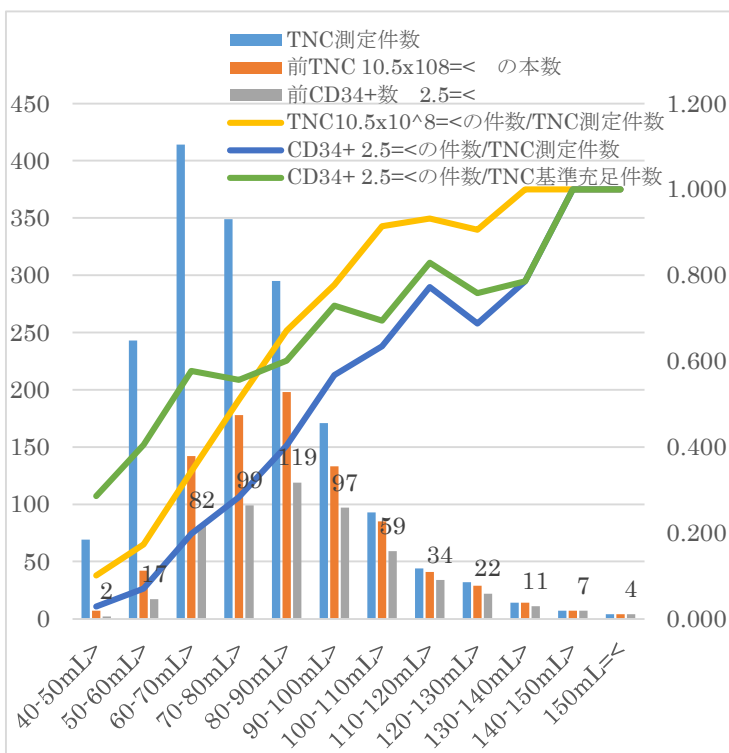


図3, 採取量と調製開始前 TNC 及び CD34+陽性細胞数基準(新基準)を充足する本数の割合.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Morishima Y , Petersdorf E W, et al	Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation.	Transplant Cell Ther	28(7)	357.e1-357.e6	2022
Suzuki S, Morishima Y , Shiina T. et al	Sequence Variations Within <i>HLA-G</i> and <i>HLA-F</i> Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation	Front Immunol	13	Jul 21;13:938206	2022
Kanda Y, Morishima Y , Kodaera Y. et al.	Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program	Transplant Cell Ther	28 (10)	677.e1-677.e6	2022
Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, Kato H , Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Komajima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Nguyen P, Simon Y, Nardin A, Newell E, Fhlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H	NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and cytokine release syndrome	J Immunother Cancer	10	e003811.doi: 10.1136/jitc-2021-003811	2022
石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、 加藤栄史	自己のI抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗I陽性の寒冷凝集素症.	日本輸血・細胞治療学会誌	67	516-521	2021

日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、 加藤栄史 、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明	洗浄血小板の使用ガイド第6版（2021年改訂）	日本輸血・細胞治療学会誌	67	509-515	2021
Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, et al	Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program	Transplant Cell Ther	28(10)	677 e1- e6	2022
Kako S, Hayakawa F, Miyamura K , Tanaka J, Imai K, Kanda J, et al	Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission	Transplant Cell Ther	28(3)	161 e1- e10	2022
Hattori T, Goto T, Osaki M, Ozawa Y, Miyamura K	Predictive value of surveillance cultures for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales among patients with hematological diseases	Infection	50(3)	753-9	2022
Ando T, Kamoshita S, Riku Y, Ito A, Ozawa Y, Miyamura K , et al	Neurolymphomatosis in follicular lymphoma: an autopsy case report	Neuropathology	42(4)	295-301	2022
Hashimoto S, Kato K , Kai S , Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, Kimura T , Miyata S, Satake M, Takanashi M	Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period.	Vox Sanguinis	118(1)	84-92	2023
Patrick Trépanier, Diane Fournier, Carl Simard, Magali Joncote, David Stroncek, Minoko Takanashi , David McKenna, Joseph Schwartz, Yvette C Tanhehco, Jo-Anna Reems, Silvia Torrents, Gesine Kogler, Stefanie Liedtke, Martin Giroux, Jelena L Holovati, Isabelle Louis, Arun Prasath, Nicolas Pineault, Renée Bazin; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative.	Multicenter evaluation of the IL-3-pSTAT5 assay to assess the potency of cryopreserved stem cells from cord blood units	Transfusion	62(8)	1595-1601.	2022

Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, Takahashi S , Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M	Comparing Cord Blood Transplantation and Matched Related Donor Transplantation in Non-remission Acute Myeloid Leukemia	Leukemia	36(4)	1132-1138	2022
Konuma T, Ooi J, Monna-Oiwa M, Isobe M, Tomonari A, Kato S, Iseki T, Nannya Y, Tojo A, Takahashi S	Total body irradiation-based versus busulfan-based myeloablative conditioning for single-unit cord blood transplantation in adults	Leuk Lymphoma	63(5)	1191-1201	2022
Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, Takahashi S , Yano S, Mori T, Kohno A, Kimura T, Fukuda T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, On-Behalf-Of-The-Adult-Cmlmpn-Working-Group-Of-The-Japanese-Society-For-Transplantation-And-Cellular-Therapy	The clinical significance of BCR-ABL1 mutations in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Transplant Cell Ther	28(6)	321.e1-321.e8	2022
Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, Kuroda S, Takahashi S , Nannya Y	Long-term incidence of varicella zoster virus disease in adults receiving single-unit cord blood transplantation	Transplant Cell Ther	28(6)	339.e1-339.e7	2022
Heissig B, Salama Y, Tateno M, Takahashi S , Hattori K	siRNA against CD40 delivered via a fungal recognition receptor ameliorates murine acute graft-versus-host disease	EJHaem	6;3(3)	849-861	2022
Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, Takahashi S , Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group.	Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation	Transplant Cell Ther	28(7)	398.e1-398.e9	2022
Yokoyama H, Kanaya M, Iemura T, Hirayama M, Yamasaki S, Kondo T, Uchida N, Takahashi S , Tanaka M, Onizuka M, Ozawa Y, Kozai Y, Eto T, Sugio Y, Hamamura A, Kawakita T, Aotsuka N, Takada S, Wake A, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Morishima S	Improved outcomes of single-unit cord blood transplantation for acute myeloid leukemia by killer immunoglobulin-like receptor 2DL1-ligand mismatch	Bone Marrow Transplant	57(7)	1171-1179	2022

Konuma T, Mizuno S, Kondo T, Arai Y, Uchida N, Takahashi S , Tanaka M, Kuriyama T, Miyakoshi S, Onizuka M, Ota S, Sugio Y, Kouzai Y, Kawakita T, Kobayashi H, Ozawa Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M, Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy	Improved trends in survival and engraftment after single cord blood transplantation for adult acute myeloid leukemia	Blood Cancer J	12(5)	81	2022
Nishiwaki S, Akahoshi Y, Morita-Fujita M, Shimizu H, Uchida N, Ozawa Y, Fukuda T, Tanaka M, Ikegame K, Ota S, Katayama Y, Takahashi S , Kawakita T, Ara T, Onizuka M, Kimura T, Tanaka J, Atsuta Y, Arai Y	Improvements in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for adults with ALL over the past 3 decades	Blood Adv	6(15)	4558-4569	2022
Mizukami M, Konuma T, Nagai E, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S , Tojima A, Nannya Y	Early prediction of neutrophil engraftment using manual leukocyte differential count after cord blood transplantation	Int J Lab Hematol	44(4)	e156-e159	2022
Takano K, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, Takahashi S , Nannya Y	Prognostic impact of switching from cyclosporine to corticosteroids early after single cord blood transplantation	Ann Hematol	101(10)	2377-2378	2022
Kato S, Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Takahashi S , Nannya Y	Higher cryopreserved CD34+ cell dose is associated with decreased hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after single-unit cord blood transplantation in adults given prophylactic ursodeoxycholic acid and intravenous heparin	Transplant Cell Ther	28(11)	779.e1-779.e9	2022
Konuma T, Mizuno S, Harada K, Uchida N, Takahashi S , Eto T, Ota S, Kobayashi H, Katayama Y, Mori Y, Maruyama Y, Onizuka M, Yonezawa A, Kawakita T, Kimura T, Kanda Y, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M; Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy	Reducing mortality of single-unit unrelated cord blood transplantation for relapsed acute myeloid leukemia after a previous allogeneic transplantation: a real-world retrospective study over the past 19 years in Japan	Transplant Cell Ther	28(11)	777.e1-777.e11	2022

Kanda J, Hirabayashi S, Yokoyama H, Kawase T, Tanaka H, Uchida N, Taniguchi S, Takahashi S , Onizuka M, Tanaka M, Sugio Y, Eto T, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy's HLA Working Group	Effect of Multiple HLA Locus Mismatches on Outcomes after Single Cord Blood Transplantation	Transplant Cell Ther	28(7)	398.e1-398.e9	2022
Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T, Ozawa Y, Sawai M, Ota S, Takahashi S , Anzai N, Hiramoto N, Onizuka M, Nakamae H, Tanaka M, Murata M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M	Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Mel in Acute Myelogenous Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation	Transplant Cell Ther	28(11)	775.e1-775.e9	2022
Heissig B, Salama Y, Iakoubov R, Vehreschild JJ, Rios R, Nogueira T, Vehreschild MJGT, Stecher M, Mori H, Lanzaster J, Adachi E, Jakob C, Tabe Y, Ruethrich M, Borgmann S, Naito T, Wille K, Valenti S, Hower M, Hattori N, Rieg S, Nagaoka T, Jensen BE, Yotsuyanagi H, Hertenstein B, Ogawa H, Wyen C, Komina mi E, Roemmele C, Takahashi S , Rupp J, Takahashi K, Hanses F, Hattori K, On Behalf of The Leoss Study Group.	COVID-19 Severity and Thrombo-Inflammatory Response Linked to Ethnicity. Biomedicine				
Salama Y, Takahashi S , Tsuda Y, Okada Y, Hattori K, Heissig B. YO2 Induces Melanoma Cell Apoptosis through p53-Mediated LRP1 Downregulation	YO2 Induces Melanoma Cell Apoptosis through p53-Mediated LRP1 Downregulation	Cancers (Basel)	15(1)	288	2022
Yatsenko T, Skrypyk M, Troyanovska O, Tobita M, Osada T, Takahashi S , Hattori K, Heissig B	The Role of the Plasminogen/Plasmin System in Inflammation of the Oral Cavity	Cells	12(3)	445	2023
Konuma T, Tomonari A, Ooi J, Nagayama H, Kawakita T, Kato S, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Nannya Y, Takahashi S	Thyrotoxicosis after unrelated cord blood transplantation for adults	Ann Hematol	102(3)	673-676 32	2023

Harada K, Onizuka M, Mori T, Shimizu H, Seo S, Aotsuka N, Takeda Y, Sekiya N, Kyusuda M, Fujiwara S, Shiraiwa S, Shono K, Shingai N, Kanamori H, Momoki M, Takada S, Mukae J, Masuda S, Mitani K, Sakaida E, Tomikawa T, Takahashi S , Usuki K, Kanda Y	Prognostic factors for the development of lower respiratory tract infection after influenza virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: A Kanto Study Group for Cell Therapy multicenter analysis	Int J Infect Dis	131	79-86	2023
Kimura SI, Shimizu H, Miyazaki T, Sakurai M, Tanoue S, Kayamori K, Ohwada C, Yoshimura K, Nakasone H, Ohashi T, Shono K, Tachibana T, Hatano K, Okada K, Kimura Y, Seo S, Doki N, Tanaka M, Hatta Y, Takahashi S , Kanda Y; Kanto Study Group for Cell Therapy	Impact of standard-dose dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the incidence of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Bone Marrow Transplant	58(4)	452-455	2023
Matsuda K, Konuma T, Fuse K, Masuko M, Kawamura K, Hirayama M, Uchida N, Ikegami K, Wake A, Eto T, Doki N, Miyakoshi S, Tanaka M, Takahashi S , Onizuka M, Kato K, Kimura T, Ichinohe T, Takayama N, Kobayashi H, Nakamae H, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M	Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study	Br J Haematol	201(1)	106-113	2023
Konuma T, Matsuda K, Shimomura Y, Tanoue S, Sugita J, Inamoto Y, Hirayama M, Arima T, Nakamae H, Ota S, Maruyama Y, Eto T, Uchida N, Tanaka M, Ishiwata K, Koi S, Takahashi S , Ozawa Y, Onizuka M, Kanda Y, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J, Yanada M	Effect of Graft-versus-Host Disease on Post-Transplantation Outcomes following Single Cord Blood Transplantation Compared with Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Adult Acute Myeloid Leukemia	Transplant Cell Ther	S2666-6367(23)01135-1		2023

厚生労働大臣 殿

機関名 一般社団法人中部さい帯血バンク

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 森島泰雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和4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
2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 管理監督技術者
(氏名・フリガナ) 加藤剛二・カトウコウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年 5月 18日

厚生労働大臣 殿

機関名 一般社団法人中部さい帯血バンク

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 森島泰雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和4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
2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 理事長
 (氏名・フリガナ) 森島泰雄・モリシマヤスオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)
------------------------	--

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年 5月 5日

厚生労働大臣 殿

機関名 一般社団法人中部さい帯血バンク

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 森島泰雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 令和4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
- 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 調整保存部・相談役
(氏名・フリガナ) 松本加代子・マツモトカヨコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	中部さい帯血バンク	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)

当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5年 4月 28日

厚生労働大臣 殿

機関名 日本赤十字社

所属研究機関長 職 名 血液事業本部長

氏 名 紀野 修一

次の職員の(令和)4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 移植医療基盤整備研究事業
- 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関する運用に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 技術部次長
(氏名・フリガナ) 高梨 美乃子 (タカナシ ミノコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
--------------------------	--

当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

- (留意事項)
- ・該当するにチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 移植医療基盤整備研究事業
2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医科学研究所 ・ 特任教授
(氏名・フリガナ) 高橋 聡 ・ タカハシ サトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 瀧原 義宏

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 移植医療基盤整備研究事業

2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 製剤部 部長

(氏名・フリガナ) 木村 貴文 ・ キムラ タカフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 中部臍帯血バンク

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 森 島 泰 雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学研究費補助金移植医療基盤整備研究事業

2. 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究管理部・部長
(氏名・フリガナ) 宮村 耕一・ミヤムラ コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年5月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 NPO法人兵庫さい帯血バンク

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 後藤 武

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 移植医療基盤整備事業
- 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調製保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全に関わる運用に関する研究
分担研究：「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言にむけて

- 研究者名 (所属部署・職名) NPO 法人兵庫さい帯血バンク 管理監督技術者
 (氏名・フリガナ) 甲斐 俊朗 (カイ シュンロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：策定中)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： 6月の理事会で設置予定)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：運営委員会に報告代行審査で)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：講習を受け、又、利益相反はないことを

	確認)
--	-----

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年4月19日

厚生労働大臣 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元 _____

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 移植医医療基盤整備研究事業 _____
- 研究課題名 良質な臍帯血の効率的な採取と調整保存ならびに移植に用いる臍帯血の選択と安全性に関わる運用に関する研究 _____
- 研究者名 (所属部署・職名) 輸血部 教授 _____
(氏名・フリガナ) 加藤 栄史 (カトウ ヒデフミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) _____

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: _____)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: _____)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。