

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

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

研究代表者 高橋 聡（東京大学医科学研究所 准教授）

研究要旨

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

研究組織

研究代表者
高橋 聡 東京大学医科学研究所・准教授

研究分担者
高梨美乃子 日本赤十字社・血液事業本部・
技術部次長

森 毅彦 慶応義塾大学・医学部・准教授

熱田由子 一般社団法人日本造血細胞移植
データセンター・センター長

鋤塚八千代 名古屋大学医学部・病院助教

山口 類 愛知県がんセンター・システ
ム解析学分野・分野長

矢部普正 東海大学医学部・教授

臍帯血バンクにおける供給体制の強化に関し
ては、まず、確保すべき臍帯血ユニットの目標保
存数算定の参考とすべく、日本骨髄バンクに登録
した患者情報を用いて、その時点で臍帯血バンク
に保存されている臍帯血でどのくらいの患者が
カバーできるか、患者体重当たりの細胞数を変数
に加えて計算を行った（森）。

また、各臍帯血採取施設の臍帯血採取手技につ
いてのアンケート調査を行い、効率的な手技を見
出すため、臍帯血バンクにおける受入れ臍帯血の
容量、細胞数、調製保存の有無などの情報と採取
施設ごとのアンケート結果と連結させた。また、
臍帯血提供への啓発ビデオを配布し採取医療機
関における活用状態及び効果を調査した（高梨）。

臍帯血ユニットの効率的な利用法については、
登録されたデータを元に、体重当たりの有核細胞
数（TNC/kg）と、体重当たりの CD34 陽性細胞
数（CD34/kg）で段階的に 12 の群に分け、好中
球、血小板の累積生着率と、急性 GVHD や感染
症の合併頻度について解析した（矢部）。

生着に関する予測に有用な因子群を抽出する
ために機械学習モデルによる解析を進めており、
研究者間による定例ミーティングで解析方法の
調整を行った（山口、他）。

A 研究目的

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

B 研究方法

(倫理面への配慮)

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

高梨研究について、採取技術の評価には臍帯血のIDなどは使用しない。

矢部研究は日本造血細胞移植学会一元管理委員会と、自治医科大学さいたま医療センターあるいは東海大学臨床研究審査委員会の承認を受け、「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

山口研究は日本造血細胞移植学会一元管理委員会と、東京大学医科学研究所の倫理審査委員会の承認を受け、「ヘルシンキ宣言」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。森研究は、日本骨髄バンク・各臍帯血バンクの審査、研究分担者所属施設の倫理委員会の審査を受け、実施した。

C 研究結果

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

また、限られた臍帯血ユニットの効率的な利用法を求める目的で施行した体重当たりの有核細

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

D 考察

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会等での政策議論用の資料等として活用されることを目指して、わが国における適正な臍帯血の保存数については解析結果のまとめが終了しており、現在、投稿の準備をおこなっている。また、臍帯血の採取法の至適化に関してまとめた情報は既に論文化しており、この内容を各採取施設へのフィードバックすることによって、現時点では7割以上にのぼる採取した臍帯血の廃棄率の減少を目指す一方で、産科外来・母親学級における臍帯血リクルート体制の強化により、保存臍帯血ユニット数の増加が期待できる。また、CD34陽性細胞数として 40×10^5 以上の臍帯血ユニットは患者体重に関わらず、生着を期待できる可能性があることが示されたことから、これまで患者体重当たりの移植細胞数を中心に考えられてきた適正な移植細胞数について、新たな視点で考える契機となり得ることが明らかになった。さらには、機会学習モデルを用いた解析法によって新しい観点から臍帯血ユニットの選択基準の策定を目指し、現在、解析作業は最終段階に至っており、限られた数の臍帯血を有効に多数の患者に供給できるような体制の構築に寄与できると考え

ている。

E 結論

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

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

論文発表

1. Terakura S, Kuwatsuka Y, Sugita J, Takahashi S, Ozawa Y, Ozeki K, Yoshioka S, Nakamae H, Kawakita T, Sawa M, Morishige S, Najima Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kouzai Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Murata M, Teshima T. Effect of methotrexate dose in graft-versus-host disease prophylaxis after single-unit cord blood transplantation in adult acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. 2021
2. Kawahara Y, Morimoto A, Inagaki J, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Cho Y, Hori T, Hiwatari M, Kato K, Ogawa A, Hashii Y, Inoue M, Kato K, Atsuta Y, Kimura F, Kato M Unrelated cord blood transplantation with myeloablative conditioning for pediatric acute lymphoblastic leukemia in remission: prognostic factors *Bone Marrow Transplant.* 56(2): 357-67,2021
3. Yokoyama H, Kanda J, Kawahara Y, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Noguchi Y, Ozawa Y, Katsuoka Y, Ota S, Ohta T, Kimura T, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Nakasone H, Morishima S. Reduced leukemia relapse through cytomegalovirus reactivation in killer cell immunoglobulin-like receptor-ligand-mismatched cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* in press
4. Yabe H, Tabuchi K, Uchida N, Takahashi S, Onishi Y, Aotsuka N, Sugio Y, Ikegame K, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y. Could the minimum number of hematopoietic stem cells to obtain engraftment exist in unrelated, single cord blood transplantation? *Br J Haematol.* 2020 Feb 28. doi: 10.1111/bjh.16465. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 32108331
5. Suzuki S, Kimura T, Hara S, Ishimaru F, Takanashi M. Factors Associated With Umbilical Cord Blood Collection Quality in Japan. *J Hematol.* 2020 Apr;9(1-2):9-12. doi: 10.14740/jh628. Epub 2020 Apr 23.
6. Kuwatsuka Y, Atsuta Y, Hirakawa A, Uchida N, Inamoto Y, Najima Y, Ikegame K, Eto T, Ozawa Y, Ichinohe T, Inoue M, Kimura T, Okamoto S, Miyamura K, Fukuda T. Use of unapproved or off-label drugs in Japan for the treatment of graft-versus-host disease and post-transplant viral infection. *Int J Hematol.* 112(6): 841-850,2020
7. Terakura S, Konuma T, Tanaka M, Ozawa Y, Onizuka M, Nanno S, Onishi Y, Aotsuka N, Kondo T, Kawakita T, Kato J, Kobayashi T, Nishida T, Yamaguchi T, Kuwatsuka Y, Takahashi S. A randomized control trial of conditioning regimen for cord blood transplantation for adult myeloid malignancies comparing high-dose cytarabine/cyclophosphamide/total body irradiation with versus without G-CSF priming: G-CONCORD study protocol. *BMJ Open.* 2020 Dec 4;10(12):e040467. doi: 10.1136/bmjopen-2020-04046
8. Yanada M, Takami A, Yamasaki S, Arai Y, Konuma T, Uchida N, Najima Y, Fukuda T, Tanaka M, Ozawa Y, Ikegame K, Takanashi M, Ichinohe T, Okamoto S, Atsuta Y, Yano S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia conducted in Japan during the past quarter century. *Ann Hematol.* 99(6): 1351-60.2020
9. Kanda J, Umeda K, Kato K, Murata M, Sugita J, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Goto H, Yoshida N, Sato M, Koga Y, Hori T, Cho Y, Ogawa A, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Teshima T; JSHCT GVHD Working Group. Effect of graft-versus-host disease on outcomes after pediatric single cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 55(7): 1430-7,2020
10. Yokoyama H, Takenaka K, Nishida T, Seo S, Shinohara A, Uchida N, Tanaka M, Takahashi S, Onizuka M, Kozai Y, Yasuhiro S, Ozawa Y, Katsuoka Y, Doki N, Sawa M, Kimura T, Kanda J,

- Fukuda T, Atsuta Y, Nakasone H; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-Related Complication Working Group. Favorable Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Outcomes in Cord Blood Transplant and Its Differences Among Disease Risk or Type. *Biol Blood Marrow Transplant*. 26(7): 1363-70,2020
11. Konuma T, Kanda J, Inamoto Y, Hayashi H, Kobayashi S, Uchida N, Sugio Y, Tanaka M, Kobayashi H, Kouzai Y, Takahashi S, Eto T, Mukae J, Matsuhashi Y, Fukuda T, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Kimura F. Improvement of early mortality in single-unit cord blood transplantation for Japanese adults from 1998 to 2017. *Am J Hematol*. 95: 343-353,2020
 12. Kanda J, Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Morishima Y, Uchida N, Nagafuji K, Matsuhashi Y, Ohta T, Onizuka M, Sakura T, Takahashi S, Miyakoshi S, Kobayashi H, Eto T, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima S; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of Haplotype Matching on Outcomes after Adult Single-Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. 26(3): 509-518.
 13. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, Takahashi S, Labopin M, Kako S, Tozatto-Maio K, Yano S, Sanz G, Uchida N, Van Lint MT, Kato S, Mohty M, Forcade E, Kanamori H, Sierra J, Ohno Y, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. Prognostic factors for adult single cord blood transplantation among European and Japanese populations: the Eurocord/ALWP-EBMT and JSHCT/JDCHCT collaborative study. *Leukemia*. 2020. 34(1): 128-137.
 14. Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Atsuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. *Int J Hematol*. 2020 Sep 19. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. Online ahead of print. PMID: 32949371
 15. Yanada M, Konuma T, Kuwatsuka Y, Kondo T, Kawata T, Takahashi S, Uchida N, Miyakoshi S, Tanaka M, Ozawa Y, Sawa M, Nakamae H, Aotsuka N, Kanda J, Takanashi M, Kanda Y, Atsuta Y, Yano S. Unit selection for umbilical cord blood transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: a Japanese experience. *Bone Marrow Transplant*. 2019. 54(11): 1789-1798.
 16. Yokoyama H, Kanda J, Kato S, Kondo E, Maeda Y, Saji H, Takahashi S, Onizuka M, Onishi Y, Ozawa Y, Kanamori H, Ishikawa J, Ohno Y, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Effects of HLA mismatch on cytomegalovirus reactivation in cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54:1004-1012.
 17. Nakasone H, Tabuchi K, Uchida N, Ohno Y, Matsuhashi Y, Takahashi S, Onishi Y, Onizuka M, Kobayashi H, Fukuda T, Ichinohe T, Takanashi M, Kato K, Atsuta Y, Yabe H, Kanda Y. Which is more important for the selection of cord blood units for haematopoietic cell transplantation: the number of CD34-positive cells or total nucleated cells? *Br J Haematol*. 2019; 185:166-169.
 18. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Takatsuka Y, Fukuda T, Eto T, Hidaka M, Uchida N, Miyamoto T, Nakashima Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Miyazaki Y, Ichinohe T, Takanashi M, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk Assessment in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Apr;24(4):832-839.
 19. 伊藤みゆき、小川篤子、峯元睦子、大河内直子、永井正、中島一格、高梨美乃子. 臍帯血保存のための凍害保護液：DMSO 及び glucose を用いた新しい凍害保護液の検討. *日本輸血細胞治療学会誌* 2018;64(3):496-501
- 学会発表
1. Takahashi S “The role of cord blood as allogeneic stem cell source in 2019 and future direction.” The 11st Annual Meeting of Chinese Society of Bone Marrow Transplantation Congress. Hefei, China, September 20-22, 2019. Hefei, China
 2. Takahashi S “Stem cell expansion of graft” vs “Bridging support with 3rd party HSPCs” SCSS-ISCT Joint Symposium 2019. 13-15 November

2019. Auditorium, Academia Building, SGH campus, Singapore

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

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

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし