

## II. 分担研究報告

令和3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：臍帯血移植成績の解析に関する研究

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

1. 臍帯血移植の成績は近年向上し、第1選択の移植法の一つと考えられた。
2. 臍帯血の選択成分として有核細胞数 (TNC)/kg よりもCD43/kgを重視し、CFU-GM/kgも参考にすべきと考えられた。また、臍帯血バンクにとりCD 34/kgを重視した調整保存が重要であろう。
3. 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をよく反映していたが、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増加は認められなかった。このHLA不適合数の耐性機序は臍帯血移植に特徴的なものと考えられた。

### A. 研究目的

我が国の臍帯血バンクを介した移植成績と各バンクデータを用いて

- 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 (表1)

- 2) 解析方法：移植後の全生存 (5年生存)、移植後の生着不全 (末梢血好中球数500/ $\mu$ l 到達) の有無を第1目標とし、疾患の再発と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, その他ドナー情報、患者情報、移植情報を用いた。

(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た。

## C. 研究結果

### 1) 移植成績の概要

2015年～2019年の疾患別の生存率を表2に示した。1例を示すと、AMLで1CR、2CRで移植例の5年生存率は15-39才で78%、40-59才で64%、60才以上でも49%と良好な成績であった。

### 2) 移植後生存に影響を与える因子

生存、生着、白血病再発、急性GVHD (III-IV度) 及び慢性GVHDに関与する因子につき図式化した (図1)。基準とする群に比べ有意 ( $P < 0.01$ ) な因子を◎とした。

生存では有意な因子として患者年齢、前移植の有無、白血病病期、HCTC index score、GDHD予防法とともに臍帯血ユニットのCD34細胞数/kgが認められた。

3) 好中球生着に及ぼす有核細胞数 (TNC)/kg、CD34陽性数/kg、CFU-GMコロニー数/kgにつきその生着曲線と生着のリスクを各々6群に分けて解析した (図2)。どの細胞成分も細胞数が増すにつれて良好な生着が得られたが、TNC/kgに比べCD34陽性数/kgとCFU-GM数/kgはより6群の生着率の幅が広く、とくに高い生着群を検索するのに有用であった。

4) 有核細胞数 (TNC)/kg、CD34陽性数/kg、CFU-GMコロニー数/kgの関連を明らかにするためinteraction (交互作用) 解析を実施した (表3)。TNC/kgとCD34/kgとの間ならびにTNC/kgとCFU-GM/kgとの間のinteractonのp値はそれぞれ0.013と0.019と交互作用が認められた。CD34/kgとCFU-GM/kgとの間は $P = 0.314$ と独立した変数

であった。この結果から多変量解析にはCD34/kgとCFU-GM/kgを用いた。

5) 患者と臍帯血間のHLA不適合数 (アレルレベル) と生存 (死亡)、移植免疫反応との関連解析 (図3)。

不適合数が0-1の症例ではより不適合数が多い症例に比べ良好な生着、白血病の再発が多い、急性GVHDが低率、慢性GVHDが低率であり、この結果生存 (死亡) 率は不適合数が多い症例より良いとは言えなかった。

不適合数が2以上の症例では生着、白血病、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く、したがって生存もかわりなかった。

小児と成人とに分けて解析すると小児では5-8HLA不適合症例では生存が悪かった。ただしこの症例は71例と少数であった。成人では生存が有意なHLA不適合数はなかった。

## D. 考察

1. 臍帯血移植の成績は近年向上し、第1選択の移植法の一つと考えられた。

2. 臍帯血の選択としてCD34/kgを重視し、CFU-GM/kgも参考にすべきと考えられた。臍帯血バンクにとりCD34/kgを重視した調整保存が重要である。

3. 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は変わらなかった。このHLA耐性機序は臍帯血移植に特徴的なものと考えられた。

## E. 結論

我が国における臍帯血移植の増加と成績の向上は著しく、欧米諸国におけるトレンドとは異なるものである。またCD34/kgの科学的な重要性が示されるとともに、臍帯血移植におけるHLAの耐性機序という新たな知見が得られ、臍帯血移植のさらなる成績の向上に資すると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Morishima Y, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. Transplantation and

Cellular Therapy. Available online 8 April 2022

##### 2. 学会発表

鈴木 進悟 森島 泰雄 椎名 隆 他。HLAテロメア側ゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索。第29回 日本組織適合性学会大会 2021年9月 京都市

#### 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

表1

**Table 1. Patient characteristics**

	N
Transplanted year	
1996 – 2004	1,578
2005 – 2009	2,684
2010 – 2014	4,190
2015 – 2019	5,050
Patient age	
0 - 88 years old (med. 44)	13,502
Sex combination (Donor to recipient)	
Male to Male	3,163
Female to Female	2,207
Male to Female	3,529
Female to Male	2,721
missing	1,882
Disease	
Acute myeloblastic leukemia	5,852
Acute lymphoblastic leukemia	2,486
Myelo-dysplastic disorder	1,370
Other hematological malignancy	2,842
Other hematological disease	952
Leukemia status**	
Standard	4,428
Advanced	5,527
NA	3,547
HCTCI score	
0	6,519
1-2	2,606
3-11	1,931
NA	2,446
Conditioning	
Myeloablative conditioning	8,178
Reduced intensity conditioning	5,275
NA	49
GVHD prophylaxis	
Cyclosporin-based	4,197
Tacrolimus-based	9,045
NA	260

\*\*Standard: AML 1CR/2CR, ALL 1CR, CML 1CP, MDS RA/RARS

\*\*Advanced: all others

表2 Overall survival rate by disease and its stage in 2015 – 2019

<b>Survivor Function</b>					
disease	age (yo)	N	1 year	3 year	5 year
<b>AML /1CR 2CR</b>					
	0 -	82	0.949	0.676	0.676
	15-	216	0.861	0.778	0.778
	40-	460	0.753	0.656	0.635
	60-	365	0.683	0.570	0.490
<b>AML/more advanced stage</b>					
	0 -	52	0.563	0.334	0.100
	15-	153	0.644	0.417	0.372
	40-	435	0.476	0.339	0.283
	60-	536	0.401	0.262	0.240
<b>ALL /1CR</b>					
	0 -	81	0.869	0.838	0.802
	15-	130	0.909	0.875	0.875
	40-	189	0.773	0.665	0.630
	60-	91	0.761	0.623	0.592
<b>ALL /more advanced stage</b>					
	0 -	105	0.785	0.681	0.681
	15-	84	0.615	0.452	0.310
	40-	87	0.499	0.310	
	60-	52	0.441	0.249	
<b>MDS/RA RAS</b>					
	0 -	6	0.833	0.833	
	15-	16	0.933	0.840	0.840
	40-	65	0.688	0.624	0.624
	60-	98	0.590	0.445	0.408
<b>MDS/more advanced stage</b>					
	0 -	10	0.778	0.778	0.778
	15-	21	0.695	0.573	
	40-	135	0.669	0.522	0.522
	60-	216	0.552	0.429	0.320

表 3.

Neut. 500/cmm CD34+ cell/kg and CFU-GM/kg are independent risk factors, but not TNC/kg :

Interaction analysis

Interaction analysis					
	N	SHR	[95% C.I.]		P
<b>TNC/kg x 10E7</b>					
0.1 -	978	<b>1</b>			
2.0 -	3,718	<b>1.01</b>	0.93	1.09	0.861
2.5 -	3,050	<b>1.04</b>	0.95	1.13	0.413
3.0 -	2,836	<b>1.03</b>	0.93	1.14	0.534
4.0 -	1,176	<b>0.92</b>	0.79	1.06	0.262
6.0 - 20.0	1,046	<b>0.79</b>	0.64	0.97	0.028
<b>CD34/kg x 10E5</b>					
0.1 -	1,574	<b>1</b>			
0.5 -	3,073	<b>1.30</b>	1.22	1.38	0.000
0.75 -	2,731	<b>1.43</b>	1.33	1.54	0.000
1.0 -	2,862	<b>1.57</b>	1.44	1.72	0.000
1.5 -	1,105	<b>1.70</b>	1.49	1.94	0.000
2.0 - 15.0	1,365	<b>1.80</b>	1.49	2.16	0.000
<b>Interaction</b>		1.02	1.00	1.03	<b>0.013</b>

Interaction analysis					
	N	SHR	[95% C.I.]		P
<b>TNC/kg x 10E7</b>					
0.1 -	978	<b>1</b>			
2.0 -	3,718	<b>0.99</b>	0.92	1.07	0.837
2.5 -	3,050	<b>1.00</b>	0.92	1.10	0.933
3.0 -	2,836	<b>0.99</b>	0.89	1.11	0.889
4.0 -	1,176	<b>0.93</b>	0.80	1.09	0.365
6.0 - 20.0	1,046	<b>0.82</b>	0.66	1.01	0.067
<b>CFU-GM/kg x 10E3</b>					
1 -	760	<b>1</b>			
10 -	3,012	<b>1.26</b>	1.16	1.38	0.000
20 -	3,102	<b>1.45</b>	1.32	1.59	0.000
30 -	1,883	<b>1.63</b>	1.46	1.82	0.000
40 -	1,535	<b>1.61</b>	1.39	1.85	0.000
60 - 160	1,017	<b>1.80</b>	1.47	2.21	0.000
<b>Interaction</b>		1.02	1.00	1.03	<b>0.019</b>

Interaction analysis					
	N	SHR	5% C.I.]		P
<b>CD34/kg x 10E5</b>					
0.1 -	1,574	<b>1</b>			
0.5 -	3,073	<b>1.23</b>	1.15	1.31	0.000
0.75 -	2,731	<b>1.29</b>	1.19	1.40	0.000
1.0 -	2,862	<b>1.43</b>	1.28	1.60	0.000
1.5 -	1,105	<b>1.46</b>	1.23	1.73	0.000
2.0 - 15.0	1,365	<b>1.49</b>	1.18	1.89	0.001
<b>CFU-GM/kg x 10E3</b>					
1 -	760	<b>1</b>			
10 -	3,012	<b>1.24</b>	1.13	1.35	0.000
20 -	3,102	<b>1.34</b>	1.21	1.48	0.000
30 -	1,883	<b>1.44</b>	1.26	1.64	0.000
40 -	1,535	<b>1.37</b>	1.14	1.65	0.001
60 - 160	1,017	<b>1.46</b>	1.11	1.91	0.007
<b>Interaction</b>		1.01	0.99	1.03	<b>0.314</b>

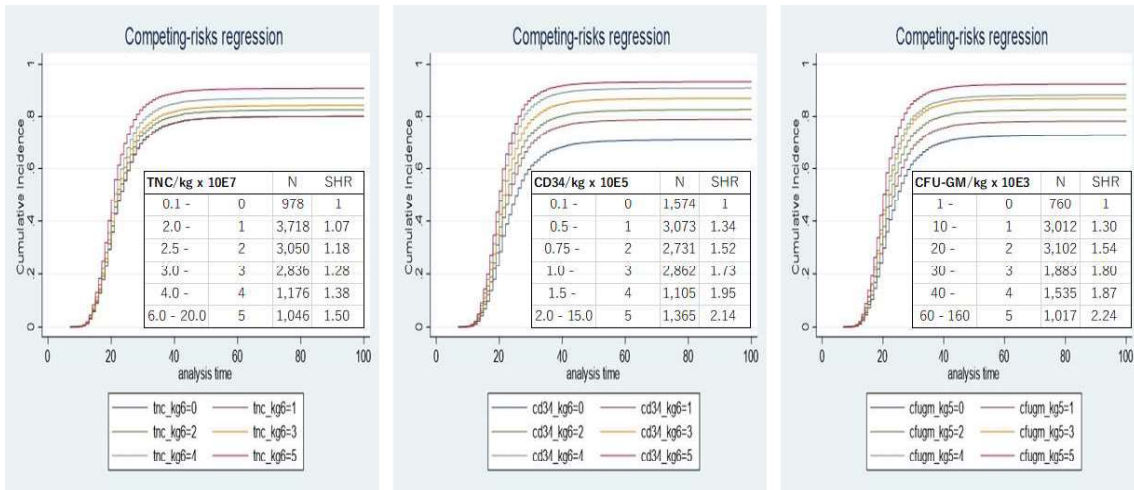
図 1

Multivariate analysis for hazard ratio of transplant outcomes by clinical factors							
Clinical factor	Bases	Grouping	Mortality	Engraftment Neutro.>500/ $\mu$ l	Leukemia relapse	Acute GVHD (III-IV degree)	Chronic GVHD
Transplanted year	2005-2009	4 group	⊙↓	—~⊙↑	—	—	—
Patient age	0-14 y.o.	5 group	⊙↑	○↑~⊙↑	—	—	⊙↑
Disease	AML	ALL	—	⊙↑	⊙↓	—	—
Leukemia status	Standard	Advanced	⊙↑	⊙↓	⊙↑	—	—
HCTC score	Low	3 group	⊙↑	⊙↓	⊙↓	—	—
GVHD prophylaxis	CSP	TAC	○↓	⊙↑	—	⊙↓	⊙↑
Conditioning	MAC	RIC	—	—	—	—	⊙↓
	TBI	non-TBI	⊙↓	—	—	○↓	—
Sex combination	Male to Male	4 group	—~⊙↓	-/○↑/⊙↓	—	○↓~⊙↓	—
ABO matching	minor	major	—	—~⊙↑	—	—	—
CD34/kg no.	0.1 -0.5 (x10E5)	6 group	⊙↓	⊙↑	—	—	—
CFU-GM/kg no.		6 group	—	⊙↑	—	—	—
HLA mismatch no.	0 mismatch	9 group	—*	⊙↑**	○↓~⊙↓***	—~⊙↑***	—~○↑***

⊙ P<0.01 ○ P<0.05 — n. s. ↑ higher hazard ratio than bases ↓ lower hazard ratio than bases  
 \* HVG &/or GVH direction \*\* HVG direction \*\*\* GVH direction  
 Detailed data were shown in the Supplemental table 1.

図2 好中球生着 (500/ $\mu$  l) 累積曲線

: 有核細胞数 (TNC)/kg、 CD34細胞数/kg、 CFU-GM数/kg別



☒3 HLA-A, B, C, DRB1 allele mismatch number and clinical outcome

	Overall survival					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															
<b>0 - 1</b>	1,007	<b>0.98</b>	0.89	1.08	0.670	1,335	<b>1.20</b>	1.12	1.29	0.000	881	<b>1.27</b>	1.10	1.46	0.001
<b>2</b>	1,285	<b>0.94</b>	0.86	1.03	0.189	1,458	<b>1.05</b>	0.98	1.13	0.136	1,046	<b>0.96</b>	0.83	1.11	0.616
<b>3</b>	2,659	<b>1.00</b>				2,483	<b>1.00</b>				1,823	<b>1.00</b>			
<b>4</b>	1,967	<b>0.93</b>	0.86	1.01	0.091	1,780	<b>0.99</b>	0.92	1.05	0.706	1,330	<b>0.95</b>	0.83	1.08	0.420
<b>5 - 8</b>	1,705	<b>0.96</b>	0.88	1.04	0.318	1,485	<b>0.97</b>	0.91	1.04	0.379	1,128	<b>0.90</b>	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
<b>0 - 1</b>	1,261	<b>0.73</b>	0.64	0.83	0.000	<b>0.51</b>	0.40	0.66	0.000		980	<b>0.77</b>	0.65	0.92	0.004
<b>2</b>	1,487	<b>0.98</b>	0.88	1.09	0.667	<b>0.95</b>	0.78	1.14	0.554		1,133	<b>0.92</b>	0.79	1.07	0.301
<b>3</b>	2,503	<b>1.00</b>				<b>1.00</b>					1,845	<b>1.00</b>			
<b>4</b>	1,800	<b>1.03</b>	0.94	1.14	0.504	<b>0.95</b>	0.80	1.14	0.593		1,325	<b>1.03</b>	0.90	1.18	0.690
<b>5 - 8</b>	1,464	<b>1.09</b>	0.98	1.21	0.102	<b>1.08</b>	0.90	1.29	0.392		1,062	<b>1.15</b>	1.00	1.33	0.050