

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 3 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

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、2つの細胞分画からなる。CD133+を選択した後、T細胞を含む陰性画分を凍結保存する。CD133+画分は、ニコチンアミドと他のサイトカインの存在下で21日間 ex vivo で増幅され、凍結保存される。両分画は移植施設に移送され、輸注の直前に解凍される。第2相試験で、この方法の実行可能性、CIBMTR 対照群との比較でより速い生着、および耐久性のある生着

が証明された。高リスクの血液悪性腫瘍患者 125 人（オミドバイセル 62 人、対照群 63 人）において、オミドバイセルと標準的な臍帯血移植を比較した国際多施設無作為第3相臨床試験の結果では、オミドバイセルを投与された患者には、中央値で 9×10^6 個の CD34+細胞が投与された。intention-to-treat および per protocol-treat 集団において、オミドバイセル投与患者は好中球（中央値 10 vs 21 日、 $P < 0.001$ ）および血小板（中央値 37 vs 50 日、 $P = 0.023$ ）生着までの時間が短く、移植後 100 日間の入院日数が少なく、重度の細菌、真菌およびウイルス感染症が少なかったことが示された。急性および慢性 GVHD の発生率や再発のリスクには有意な差は認められなかった。オミドバイセルを投与された患者は、移植関連死亡率が低い傾向を示しました（ $P = 0.09$ ）が、無病生存率および全生存率の差は、統計学的に有意ではありませんでした。

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相臨床試験として施行され、その結果が報告されている。造血回

復は有意に早く、移植関連死亡率の低下が認められたが、生存率の向上にはつながらなかった。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

オミドピセルを用いた臨床第3相試験が行われているが、その有用性についての結論はいまだ出ていない。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. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kaito Y, Isobe M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Early-Phase Peripheral Blood Eosinophilia Predicts Lower Overall and Non-Relapse Mortality After Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021 Apr;27(4):336.e1-336.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.027. Epub 2021 Feb 4.
2. 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.* 2021 Jun;56(6):1352-1363. doi: 10.1038/s41409-020-01203-8. Epub 2021 Jan 8.
3. Nakasone H, Kako S, Mori T, **Takahashi S**, Onizuka M, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Yokota A, Aotsuka N, Hagihara M, Tsukada N, Hatta Y, Usuki K, Watanabe R, Gotoh M, Fujisawa S, Yano S, Kanamori H, Okamoto S, Kanda Y. Stopping tyrosine kinase inhibitors started after allogeneic HCT in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jun;56(6):1402-1412. doi: 10.1038/s41409-020-01206-5. Epub 2021 Jan 8.
4. Okabe M, Konuma T, Oiwa-Monna M, Kato S, Isobe M, **Takahashi S**, Tojo A. Impact of a prior history of cancer on prognosis after myeloablative single-unit cord blood transplantation. *Jpn J Clin Oncol.* 2021 Apr 1;51(4):657-660. doi: 10.1093/jjco/hyaa250.
5. Heissig B, Salama Y, **Takahashi S**, Okumura K, Hattori K. The Multifaceted Roles of EGFL7 in Cancer and Drug Resistance. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 1;13(5):1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
6. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Usuki K, Tsukada N, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Clinical Benefits of Preconditioning Intervention in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Kanto Study of Group for Cell Therapy Multicenter Analysis.

- Transplant Cell Ther. 2021 Jan;27(1):70.e1-70.e8. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.025. Epub 2020 Sep 30.
7. Nakasone H, Kako S, Tachibana T, Tanaka M, Onizuka M, **Takahashi S**, Yokota A, Fujiwara SI, Sakura T, Sakaida E, Fujisawa S, Yamazaki R, Gotoh M, Hagihara M, Aotsuka N, Tsukada N, Hatta Y, Shimizu H, Usuki K, Watanabe R, Mori T, Yano S, Kanamori H, Kanda Y. Novel indicators of transplant outcomes for PhALL: "current molecular-relapse-free survival". *Transplant Cell Ther.* 2021 Sep;27(9):800.e1-800.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.020. Epub 2021 Jun 24.
 8. Shimomura Y, Hara M, Konuma T, Itonaga H, Doki N, Ozawa Y, Eto T, Uchida N, Aoki J, Kato J, Onishi Y, **Takahashi S**, Fukushima K, Nakamae H, Kawakita T, Tanaka J, Fukuda T, Atsuta Y, Ishikawa T, Ishiyama K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Oct;56(10):2510-2517. doi: 10.1038/s41409-021-01324-8. Epub 2021 May 15
 9. Konuma T, Monna-Oiwa M, Isobe M, Okabe M, **Takahashi S**, Tojo A. Radiation-free myeloablative conditioning consisting of fludarabine added to full-dose busulfan and cyclophosphamide in single-unit cord blood transplantation for adults. *Eur J Haematol.* 2021 Sep;107(3):374-376. doi: 10.1111/ejh.13669. Epub 2021 May 30.
 10. Kaito Y, Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Okabe M, Imai Y, **Takahashi S**, Tojo A. Prognostic impacts of peripheral blood erythroblasts after single-unit cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2021 Dec;43(6):1437-1442. doi: 10.1111/ijlh.13622. Epub 2021 Jun 12
 11. Takahashi H, Okayama N, Yamaguchi N, Nomura M, Miyahara Y, Mahbub MH, Hase R, Morishima Y, Suehiro Y, Yamasaki T, Tamada K, **Takahashi S**, Tojo A, Tanabe T. Analysis of Relationships between Immune Checkpoint and Methyase Gene Polymorphisms and Outcomes after Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 1;13(11):2752. doi: 10.3390/cancers13112752. PMID: 3420608
 12. Isobe M, Konuma T, Monna-Oiwa M, Okabe M, Kato S, **Takahashi S**, Tojo A. Momentum of neutrophil recovery using an exponential growth model predicts the prognosis of single cord blood transplantation. *Int J Lab Hematol.* 2021 Dec;43(6):1465-1471. doi: 10.1111/ijlh.13636. Epub 2021 Jun 29.
 13. 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.* 2021 Jun;113(6):840-850. doi: 10.1007/s12185-021-03097-8. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611725
 14. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, **Takahashi S**, Nannya Y, Tojo A. Hematological effects on peri-transplant use of linezolid in adults undergoing single-unit cord blood transplantation. *Ann Hematol.* 2021 Nov;100(11):2867-2869.

- doi: 10.1007/s00277-021-04597-7. Epub 2021 Jul 17.
15. Kondo G, Ishimaru F, Konuma T, **Takahashi S**, Atsuta Y, Ogawa A, Minemoto M, Kashiwase K, Azuma F, Ito M, Isoyama K, Kobayashi T, Ohashi K, Nakajima F, Hiruma K, Makino S, Mugishima H, Namba N, Tsuno H, Nagai T, Muroi K, Nakajima K; Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Cord Blood Bank. Cord blood index predicts engraftment and early non-relapse mortality in adult patients with single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Nov;56(11):2771-2778. doi: 10.1038/s41409-021-01406-7. Epub 2021 Jul 15.
 16. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, Fujiwara SI, Kimura SI, Onizuka M, **Takahashi S**, Saito T, Mori T, Fujisawa S, Sakaida E, Miyazaki T, Aotsuka N, Gotoh M, Watanabe R, Shono K, Kanamori H, Kanda Y, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Pre-conditioning intervention in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2021 Nov;100(11):2763-2771. doi: 10.1007/s00277-021-04607-8. Epub 2021 Aug 6.
 17. Konuma T, Ooi J, Nagayama H, Tomonari A, Tsukada N, Seiko Kato S, Kawakita T, Isobe M, Monna-Oiwa M, Tojo A, Iseki T, **Takahashi S**. Long-term outcomes following the addition of granulocyte colony-stimulating factor-combined high dose cytarabine to total body irradiation and cyclophosphamide conditioning in single-unit cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Ann Hematol.* 2021 Sep 30. doi: 10.1007/s00277-021-04676-9. Online ahead of print
 18. Kanda J, Hayashi H, Ruggeri A, Kimura F, Volt F, **Takahashi S**, Kako S, Tozatto-Maio K, Yanada M, Sanz G, Uchida N, Angelucci E, Kato S, Mohty M, Forcade E, Tanaka M, Sierra J, Ohta T, Saccardi R, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura T, Rocha V, Okamoto S, Nagler A, Atsuta Y, Gluckman E. The impact of GVHD on outcomes after adult single cord blood transplantation in European and Japanese populations. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan;57(1):57-64. 2021 Oct 11. doi: 10.1038/s41409-021-01479-4.
 19. Kobayashi S, Kanda Y, Konuma T, Inamoto Y, Matsumoto K, Uchida N, Ikegame K, Miyamoto T, Doki N, Nakamae H, Katayama Y, **Takahashi S**, Shiratori S, Saito S, Kawakita T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Kimura F. Outcomes of third allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute leukemia after a second transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan;57(1):43-50. doi: 10.1038/s41409-021-01485-6. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625663
 20. 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.

21. Konuma T, Isobe M, Kato S, Takahashi T, Nannya Y. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS-CoV-2 outbreak. *eJHaem*. First published: 04 December 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.351>
 22. 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*. 2021 Dec 23;1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.2018583. Online ahead of print..
 23. Wada F, Watanabe M, Konuma T, Okabe M, Kobayashi S, Uchida N, Ikegame K, Tanaka M, Sugio Y, Mukae J, Onizuka M, Kawakita T, Kuriyama T, **Takahashi S**, Fukuda T, Nakano N, Sawa M, Kimura T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. HLA 1-3 antigen-mismatched related peripheral blood stem cells transplantation using low-dose antithymocyte globulin versus unrelated cord blood transplantation. *Am J Hematol*. 2022 Jan 3. 97(3):311-321. doi: 10.1002/ajh.26446.
 24. 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 Feb 7. doi: 10.1111/ijlh.13803. Online ahead of print.
 25. 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 Mar 29;S2666-6367(22)01187-3. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.022. Online ahead of print.
 26. 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 Mar 13;S2666-6367(22)00156-7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.03.009. Online ahead of print.
 27. Konuma T, Monna-Oiwa M, Takano K, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Optimal time and threshold of absolute lymphocyte count recovery as a prognostic factor after single-unit cord blood transplantation in adults. *eJHaem*. First published: 29 December 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.372>
 28. Konuma T, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y. Respiratory syncytial virus pneumonia in an adult cord blood transplant recipient during the SARS - CoV - 2 outbreak. *eJHaem*. First published: 04 December 2021 <https://doi.org/10.1002/jha2.351>
2. 学会発表
 1. Fumiya Wada, Mizuki Watanabe , Takaaki Konuma, Motohito Okab, Shinichi Kobayashi, Naoyuki Uchida, Kazuhiro Ikegame, Masatsugu Tanaka, Tokunari Ohta, Noriko Doki, Makoto Onizuka, Toshiro Kawakita, Tetsuya

- Eto, **Satoshi Takahashi**, Takafumi Kimura, Tatsuo Ichinohe, Yoshiko Atsuta, Junya Kanda. Comparison of cord blood and HLA mismatched related transplantation using antithymocyte globulin. 第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)
2. Takaaki Konuma, Jun Ooi, Hitomi Nagayama, Nobuhiro Tsukada, Seiko Kato, Toshiro Kawakita, Masamichi Isobe, Maki Oiwa, Arinobu Tojo, Tohru Iseki, **Satoshi Takahashi**. Long-term outcomes of G-CSF-combined conditioning in single cord blood transplantation. 第83回日本血液学会、2021年9月24日。仙台 (Web開催)
 3. 南谷泰仁、磯部優理、加藤せい子、小沼貴晶、兼村信宏、笠原千嗣、平本展大、千葉滋、**高橋聡**、小川 誠司. NGSを用いた移植後キメラリズムの評価。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 4. 高野昂佑、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、**高橋聡**、南谷泰仁。臍帯血移植における予後因子としてのリンパ球数回復の最適な評価時期と閾値。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 5. 福司佳穂里、小沼貴晶、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、黒田誠一郎、**高橋聡**、南谷泰仁。臍帯血移植後の水痘・带状疱疹ウイルスの再活性化に関する後方視的解析。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 6. 安田真章、竹谷英之、大野久美子、野口恵、浅野佳代子、大岩真希、加藤せい子、**高橋聡**。当院における臍帯血移植患者に対するリハビリテーションのこれまでと現状、そして今後の展望について。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 7. 磯部優理、小沼貴晶、加藤せい子、**高橋聡**、南谷泰仁。臍帯血移植後のステロイド抵抗性急性移植片対宿主病治療中に生じた播種性フサリウム症。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
 8. 宮下 英太、小沼貴晶、杉原望、田中美穂、岩崎宏美、大岩真希、磯部優理、加藤せい子、**高橋聡**、南谷泰仁、都留由香里。同種造血細胞移植後無病生存者におけるポリファーマシーの実態調査。第44回日本造血・免疫細胞療法学会。2022年5月13日。横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
3. 特許取得
なし
 4. 実用新案登録
なし
 5. その他
なし