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変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（×10^8個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時）
④ $CD34^+$細胞数（×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≧$10×10^8$かつCD34≧$2.5×10^6$の割合、NC≧ $12×10^8$かつCD34≧$3.0×10^6$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≦$2.0×10^6$）の割合が多いが、良質な赤色（CD34≧$3.0×10^6$）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≧4.0×10^6）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≧10×10^8かつCD34≧2.5×10^6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≧12×10^8かつCD34≧3.0×10^6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ヶ月間調製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、質的変化及び保存体重50kgの患者に移植適合となるNC≧10×10^8かつCD34≧2.5×10^6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≧12×10^8かつCD34≧3.0×10^6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

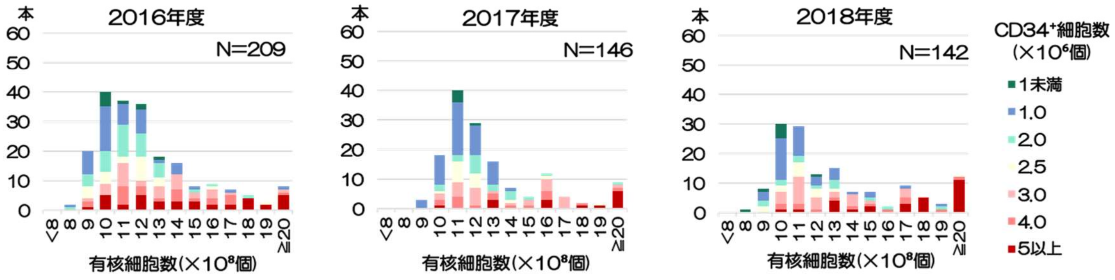
H. 知的財産権の出願・登録状況
1） 特許取得
なし
2） 実用新案登録
なし
3） その他
なし

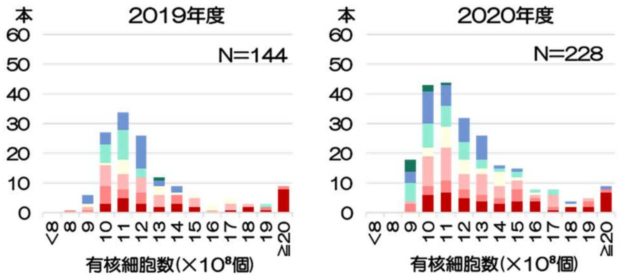
表 1. 調製保存状況

バンク	年度	① 到着数	② 受入 基準合格数	受入率	③ 調製開始 基準合格数	④ 仮保存数	仮保存率	⑤ 保存数	保存率 保存数／仮保存数	保存率 保存数／到着数	⑥ 公開数
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

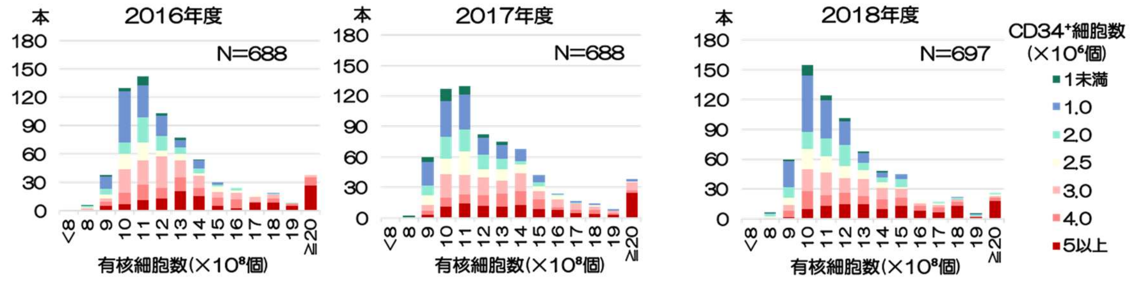


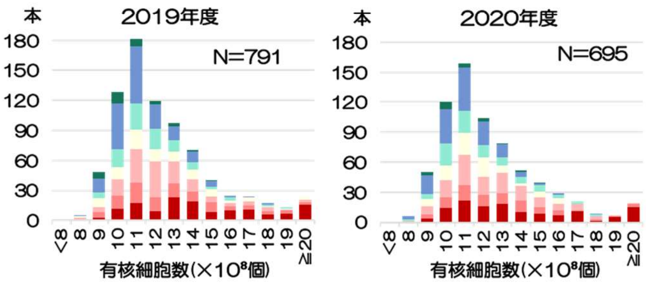


		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	51	50	56	63	61
	本	106	73	80	91	139
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	30	30	35	33	32
	本	62	43	49	47	73

CD34⁺細胞数基準　≧2.5 ：NC12～14
2021年1月から導入

b. バンク B

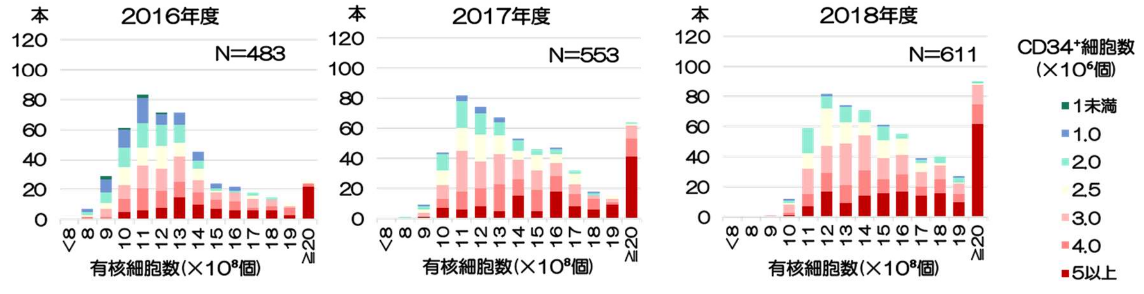


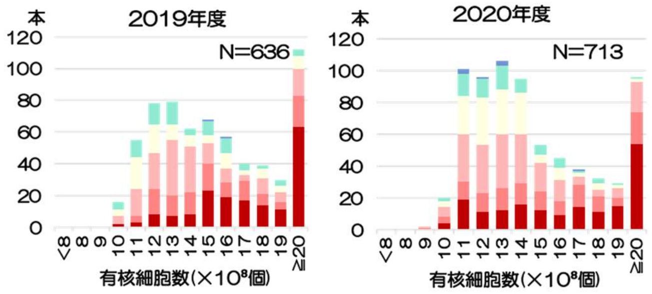


		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	62	57	55	58	59
	本	424	395	386	495	412
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	39	34	31	33	32
	本	265	232	218	264	223

CD34⁺細胞数基準　≧2.5 ：NC12～14
2021年1月から導入

c. バンクC

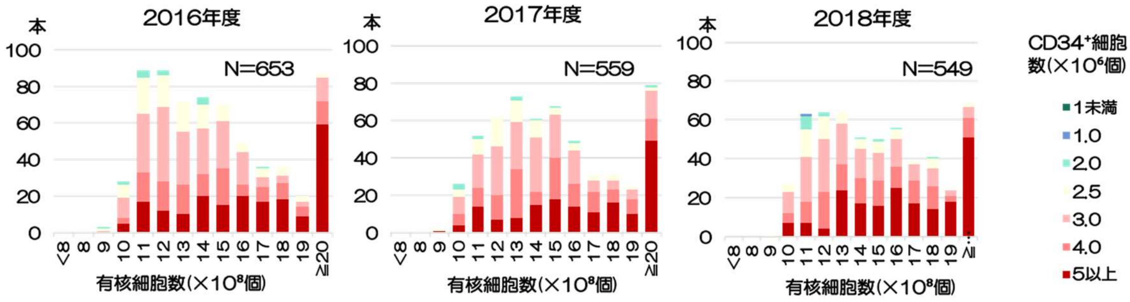


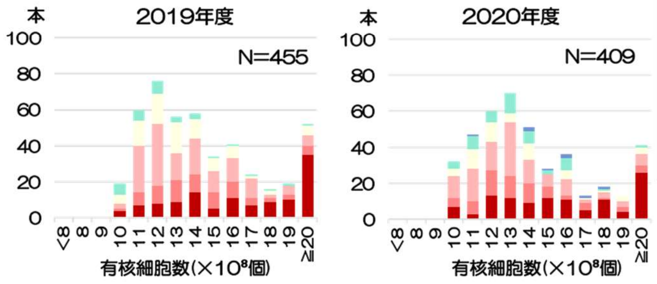


		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	66	83	88	87	89
	本	320	456	536	555	633
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	41	55	66	68	60
	本	198	302	404	429	423

CD34⁺細胞数基準　≧2.0…2016年10月から
≧2.5…2018年1月から導入

d. バンクD

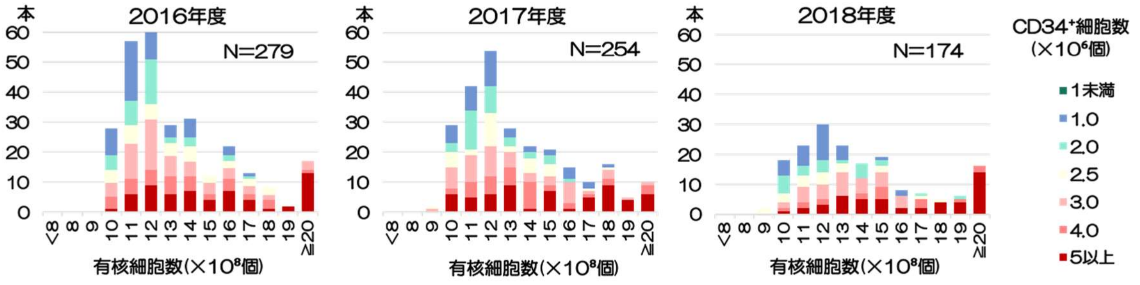


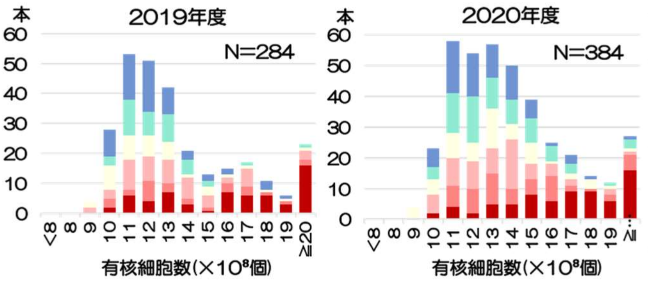


		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	97	98	97	93	87
	本	636	546	534	424	355
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	69	75	75	64	61
	本	449	418	409	290	249

CD34⁺細胞数基準　≧3.0…2016年4月から
≧2.7…2019年1月から
≧2.5：NC12～18
2020年10月から
≧2.5：NC12～16
2021年3月から

e. バンクE

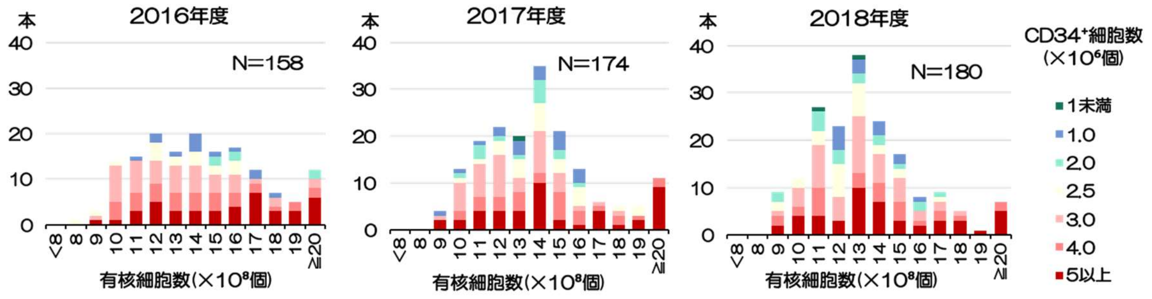


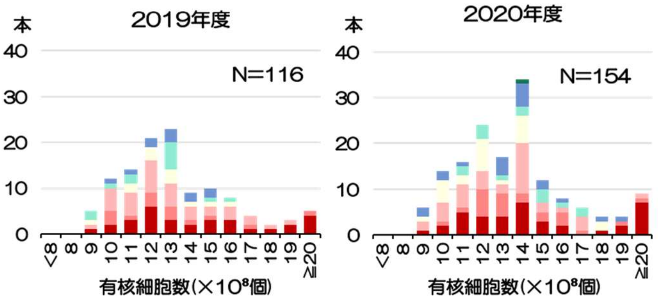


		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	68	70	67	63	62
	本	191	178	117	178	239
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	45	45	49	40	41
	本	126	113	86	114	159

CD34⁺細胞数基準 ： なし

f. バンクF





		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	85	79	78	77	75
	本	135	138	140	89	116
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	59	51	48	51	49
	本	93	89	87	59	75

CD34⁺細胞数基準

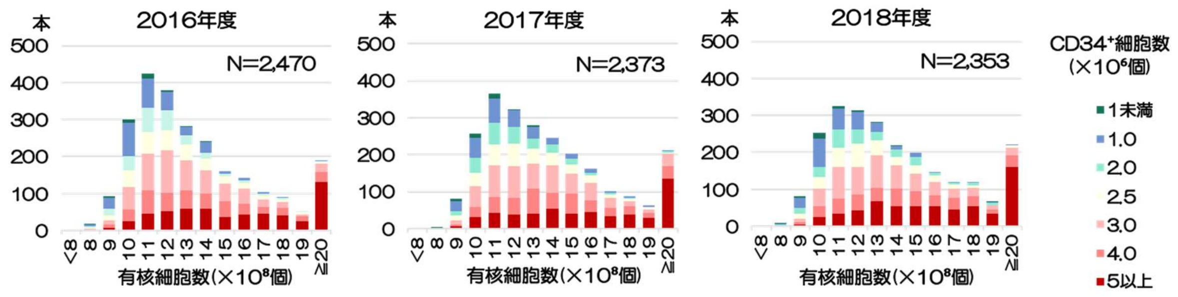
≧3.0：NC12～15…2016年 4月から

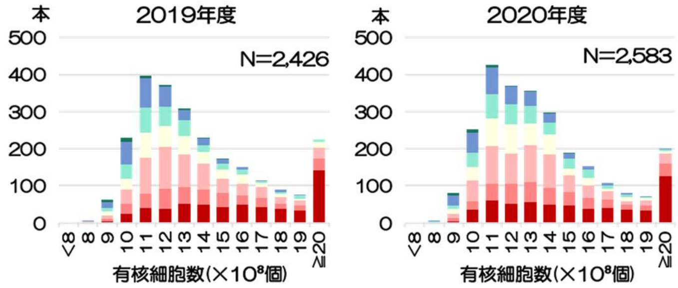
≧3.0：NC12～14…2019年 2月から

≧2.7：NC12～14…2019年 4月から

≧2.5：NC12～14…2020年10月から

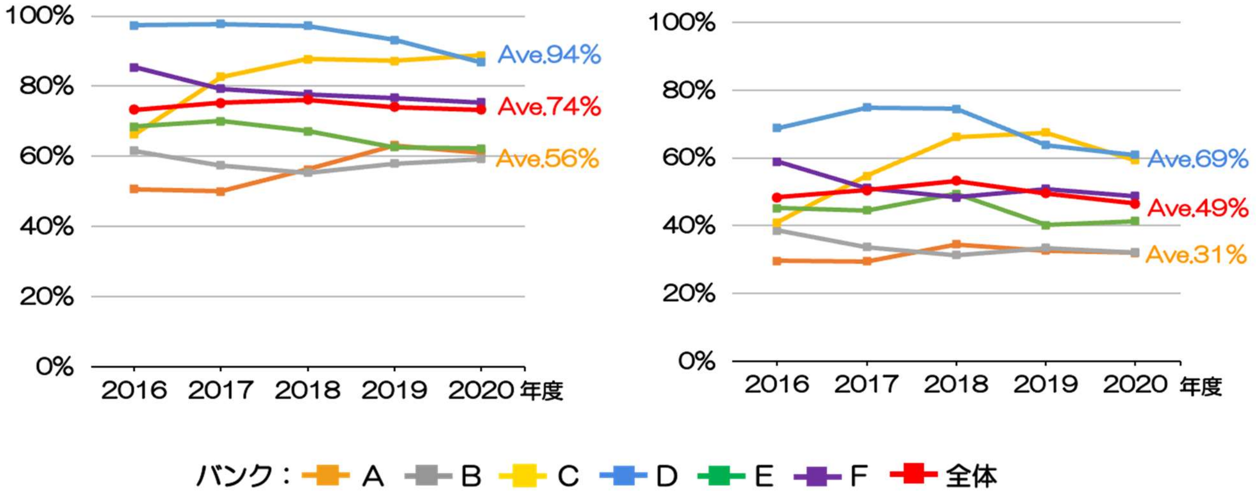
g. バンク全体





		2016	2017	2018	2019	2020
NC≧10 かつ CD34≧2.5	%	73	75	76	74	73
	本	1812	1786	1793	1796	1894
NC≧12 かつ CD34≧3.0	%	48	50	53	50	47
	本	1193	1197	1253	1203	1202

図 2. 各バンクにおける保存臍帯血の細胞数

a. NC≧10×10⁸かつ CD34≧2.5 ×10⁶の割合

b. NC≧12×10⁸かつ CD34≧3.0 ×10⁶の割合