

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