

I. 総括研究報告書

良質な臍帯血の効率的な採取と調整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

研究代表者 加藤 剛二 一般社団法人 中部さい帯血バンク 管理監督技術者

研究要旨

臍帯血移植件数は国内の総同種造血幹細胞移植件数の約 30%を占め、また非血縁者間造血細胞においては 2016 年以降骨髄移植+末梢血幹細胞移植件数を凌駕している。このように国内で増大しつつある造血細胞移植細胞源としての臍帯血に対する需要に対してその公開件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備し、また将来的には臍帯血を用いた新たな細胞療法を可能にすることが強く求められると考えられるために 6 つのテーマにつき研究を遂行中である。すなわち、①国内の臍帯血移植成績を解析して臍帯血の CD34 陽性細胞数の重要性を明らかにすると共に HLA 適合についても検討し、適合度のみならず HLA 抗原別適合数が生着、白血病再発や GVHD にも影響を与えていることを明らかになった。②臍帯血の品質向上のために調製保存効率を全国の 6 バンクで調査を行なった結果、バンク間に大きな差異が認められることが判明したため、調製開始時の CD34 陽性細胞数の設定が必要であることが確認され、ガイドラインの作成を進めている。③臍帯血の採取技術もその品質に影響するため採取方法のガイドライン作成のための調査を全バンクで開始する準備を進めた。④臍帯血移植直後には時に重篤な副反応が発生するためにその実態を明らかにする目的で移植病院に対して調査を行った。その結果、バイタルサインに関しては体温、脈拍、酸素分圧に大きな異常は認められなかったが血圧の上昇が約 20%に確認され、今後も詳細な調査が必要と考えられた。⑤臍帯血を利用した新しい事業への取り組みとしてその基盤整備を行うための検討を行った。その結果、現行の法律やガイドラインの下では一般臨床においては臍帯血の研究利用はできないこと、臍帯血を再生医療に利用するためにはその提供者に改めて同意が必要なこと等が判明し、今後は関係機関と調製を行い、法律や指針の見直しを提言することとした。また臍帯血を用いた細胞療法に関しては米国にて体外増幅することで移植後の白血球の生着速度が有意に早くなることが確認され FDA から承認されているため国内での実施に向けて検討が必要と考えられた。⑥現時点で臍帯血の調製保存および移植の規範となっている「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」を調製保存および移植医療の現状に適合させるための改善、修正および追加等につき検討し、より詳細な HLA 検査、HLA 確認検査の方法、臍帯血保管条件、臍帯血確保期間、調製開始時の CD34 陽性細胞数基準の導入、および再生医療への導入につき検討がなされ、ガイドライン改訂に向けて進めることとした。

A. 研究目的

国内における臍帯血移植件数はこの数年間年間 1300 件前後で推移しており、国内の同種造血幹細胞移植件数の 3 分の 1 を占めている。また非血縁者間造血細胞移植においては 2015 年以降骨髄移植+末梢血幹細胞移植より多い件数であり、このように増大する臍帯血移植に対する需要に応えるためには単にその保存および公開件数を増加させるのみならず、より良質な臍帯血を効率的に調製保存し、かつ移植医が適切な臍帯血を選択できる体制を整備することが強く求められると考えられるために以下の 6 つのテーマにつき研究を計画し遂行している。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：移植医が臍帯血を選択する際に患者

との HLA 適合度、有核細胞数、CD34 陽性細胞数等の複数の指標を検討するがどの指標を最も重要視するかについては確たるデータがないため日本造血細胞データセンターに蓄積されている臍帯血移植成績に関するデータ（TRUMP データ）を解析して良好な臍帯血移植成績をもたらす指標を明らかにすることが求められる。そして最終的にはこの臨床データを基に臍帯血選択方法のマニュアルを作成することを目的とした。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：臍帯血は産科施設で採取された後に臍帯血バンクで処理保存されるが質の高い臍帯血を保存するためにはその調整保存方法の検討が国内の全臍帯血バンクで必要なため、各臍帯血バンクにおける調製保存の実態を把握した後、最適な調製保存方法の統一的理解をまとめ、最終的に調製保存および臍帯血選択

のマニュアルを作成することを目的とした。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：現在国内において臍帯血は102箇所の産科医療機関で採取され6箇所の臍帯血バンクで調製保存されている。また移植患者の約90%が成人のため有核細胞数およびCD34陽性細胞数がより多い臍帯血が求められるため、各バンクの採取病院での臍帯血採取の実態を把握し、効率的な採取方法の構築を行い、最終的に臍帯血採取マニュアルを作成することを目的とした。
4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：臍帯血移植直後には頻度は少ないものの時に重篤な合併症が発生しているがそれを把握するシステムがないため臍帯血移植直後に重篤な合併症を生じた症例の実態調査を行うことが必要である。しかしその前段階としての移植直後の合併症を把握するシステムを整備することが必要と考えられたため、そのシステムを構築し、実際に運用してその効果を検証することを目的とした。
5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：臍帯血は造血細胞移植に常用されているがその臍帯血を加工してさらに移植成績を向上させる、もしくは造血細胞移植以外の再生医療への応用を検討する必要がある。そのために臍帯血を用いた新規細胞療法の調査を行い、同時に現行の法的整備の状況を確認しつつ、新規細胞療法の導入の可能性を検討することを目的とした。
6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針(ガイドライン)」の改訂への提言に向けて：現在施行されている臍帯血の調製保存や移植に関するガイドラインはその制定から数年間経過しているため現下の状況に即しているかについて検討が必要と考えられたためその問題点を抽出し、各方面の意見を取り入れて改訂案を作成し、最終的にはガイドライン改訂のための提言をまとめて厚生労働省造血細胞移植審議会・移植用臍帯血基準検討会に提出することを目的とした。

B. 研究方法

研究方法は以下の通りである。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：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症例につき臍帯血移植データ(TRUMPデータ)を用いて生存率、生着率、再発率および移植片対宿主反応(GVHD)につき有意な因子を抽出すべく単変量解析および多変量解析を行った。令和3年度は主に臍帯血有核細胞数/kg、CD34細胞

数/kg、コロニー形成細胞数/kgの移植成績に与える影響につき解析したが、令和4年度は主にHLA適合度と移植成績との関連を解析した。

その解析方法は移植後の全生存(5年生存)と移植後の生着不全(末梢血好中球数500/ μ l到達)を第1目標とし、疾患(白血病)の再発と急性GVHD、慢性GVHDのリスクを第2目標として、Cox regression法、Competing risk regression法、Kaplan-Meier法などによる多変量解析をSTATA解析ソフトを用いてそのリスク因子を解析した。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、HLA-A、B、C、DRB1アレル適合数、HLA抗原別適合度、移植年、患者年齢、ドナーと患者のgender適合度、疾患、移植時白血病の病態、HCTCI point、GVHD予防法、移植前治療法等を用いた。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：この研究は当研究班の研究分担者である松本加代子を中心となって遂行した。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を収集してバンク間の差異につき解析した。

具体的な調査項目は以下の通りである。

- 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($\times 10^8$ 個：受入時、調製開始時、濃縮時、保存時)
- ④ CD34⁺細胞数($\times 10^6$ 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

また実際の解析方法は以下のようである。

- 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。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：2021年度に本研究の方法

について議論して合意に至り、2022年度は倫理審査に進んだ。10月末に日本赤十字社における研究倫理審査を終了し、引き続き臍帯血を研究利用するための審査手続きに入り12月末に倫理審査が終了した。日赤外の臍帯血バンクにおいては各バンクでの手続きが実施され、その後にドナー向けの研究説明文書が公開されオプトアウト期間をおき、臍帯血採取医療機関への説明がなされた。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：令和4年度は、臍帯血輸注時及び輸注後に発生する合併症・副反応の症状・所見を把握する目的で臍帯血移植が実施されている4施設での実態調査を行った。すなわち北海道大学病院、福島県立医科大学病院、愛知医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院において、2017年から2021年までの5年間に実施された臍帯血移植症例について、臍帯血移植時における輸注開始から輸注後24時間以内に発生した合併症について調査した。調査内容は、患者基本情報（年齢、性別、疾患名）、臍帯血の移植細胞数、臍帯血輸注ルート、臍帯血輸注前投薬、臍帯血輸注時（前、輸注中、輸注直後、輸注後1～2時間）の全身状態（体温、血圧、脈拍、SpO₂、合併症の有無、合併症の症状・所見）である。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：本研究において令和4年度は「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律：移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（移植法）」、「個人情報保護法（個情法）」、「再生医療等の安全の確保等に関する法律（再生医療法）」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（研究指針）」を読み込み、班員打合を繰り返し、各バンクの研究利用の規定の情報交換を行い、実際の運用などを調査した。さらに海外での研究利用について、米国の臍帯血バンク Cord for Life 責任者および NIH/NHLBI director と打合を行、調査結果をまとめた。

また臍帯血を用いた細胞療法については諸外国での状況を論文で調査すると共に代表研究者への質問調査も行った。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための基準に関する省令の運用に関する指針（ガイドライン）」の改訂への提言に向けて：本研究において令和4年度は臍帯血供給業務を行っている各臍帯血バンクに調査票送付することにより臍帯血供給業務の実情を把握し、ガイドライン改訂の要望事項等を収集した。このアンケート調査に加

え、他の分担研究の成果や臍帯血バンクの国際基準の一つである NetCordFact 等を参考にガイドライン改訂案を作成した。

またバンクへの受入基準細胞数に関する検討においては調製開始基準の変更前の令和2年1月から令和3年7月4日までとそれ以後の令和4年12月末までに採取搬送された臍帯血で検討を行った。従来からの変更点としては、①これまで60mL以上採取の臍帯血の搬送依頼を行っていたが50mL以上に下げたこと、②調製開始前のCD34+細胞数基準

($2.5 \times 10^6 <$) を新たに導入し、TNCの調製開始基準を $12 \times 10^8 <$ から順次 11.5, 11.0, $10.5 \times 10^8 <$ と引き下げ、かつCD34+数基準を満足したものについて調製を開始することとしたことである。以上の変更の後、データ収集および解析を行った。

C. 研究結果

研究結果は以下の通りである。

1. 全国臍帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析：令和4年度は主にHLA適合度と移植成績との関連を全国の臍帯血バンクおよび日本赤十字社血液事業本部と協力して遂行され、以下の結論が得られた。

1) 患者と臍帯血間のHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係：不適合数を5群に層別化した場合、0-1不適合数の症例は、より不適合数が多い症例に比べ良好な生着（HVG方向）が得られたが白血病の再発（GVH方向）は高率で急性および慢性GVHDが低率であり、生存（死亡）リスクは5群間に有意差はなかった。また不適合数が2以上の症例では不適合数が増えても生着、再発、GVHDは悪化しなかった。

2) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係：HLA-B座では生着リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 0.93 (p=0.004)、2アレル不適合ではHR 0.81 (p<0.001)と不良であり、重症GVHD（111-1V度）リスクは適合に比べ1アレル不適合ではHR 1.53 (<0.001) 2アレル不適合ではHR 1.34 (p=0.044)と高かった。HLA-DRB1座では適合に比べ不適合は有意に生着が不良、急性および慢性GVHDが高率、白血病再発が低率であった。死亡のリスクはHLA-B座の2座不適合を除き、適合と不適合間にすべてのHLA座において有意差はなかった。

3) 患者と臍帯血間のHLA座ごとのHLA不適合数（HLA-A, B, C, DRB1アレルレベル）と移植成績の関係をHLAアレル単一不適合（他のHLA座は適合）で解析：急性GVHD（11-1V度）はHLA-C不適合で低率、急性GVHD（111-1V度）はHLA-B不

合でHR2.59 (p=0.005)と高率で、慢性GVHDはHLA-C不適合で低率であった。また白血病再発はHLA-AとHLA-DRB1不適合で低率であった。

2. 保存臍帯血の品質向上のための研究：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を収集してバンク間の差異につき解析した。その結果、体重50kgの患者に適合とされる有核細胞数 (NC) $\geq 10 \times 10^8$ 個以上かつCD34陽性細胞数 $\geq 2.5 \times 10^6$ 個以上の保存臍帯血の割合は全バンクでは74%を占めたが、バンク間では56~94%の開きがあった。また体重60kgの患者に移植適合とされるNC $\geq 12 \times 10^8$ かつCD34 $\geq 3.0 \times 10^6$ の保存臍帯血の割合は全バンクでは49%であったが、バンク間では31~69%と倍以上の差が認められ、割合の低いバンクでの底上げの必要性が示唆され、とりわけCD34の調製開始時のCD34陽性細胞数の基準の違いが大きく影響していると考えられた。

3. 採取施設での臍帯血採取向上に向けたマニュアルの作成：臍帯血バンクにとって、採取技術の向上は重要であり、採取時の技術的な要点を明らかにして採取マニュアルの作成に結びつけることを目的としてアンケート調査を行うためのバンク間協議および倫理審査を進めた。このアンケートでは採取医療施設より送付される臍帯血の有核細胞数およびCD34陽性細胞数を測定し、分娩時情報から児の在胎週数、性別、体重と共にデータベース化がなされる。令和4年度は国内の6か所の臍帯血バンクと協議して採取技術アンケートの内容を取りまとめて研究計画および手順について合意し、さらに日本赤十字社血液事業本部の倫理審査が終了し、6バンク中2バンクで研究が開始された。

4. 臍帯血移植直後の合併症の把握システムの構築とその対策に関する研究：臍帯血移植は末梢血幹細胞移植や骨髄移植と同様に、造血幹細胞移植の一選択肢と認識されている。一方、散発的に移植直後に重篤な合併症・副反応を発生している。しかしながら、これらの合併症の頻度、種類、重症度など不明である。

本調査で239症例の臍帯血移植患者データを収集した。臍帯血輸注時・輸注直後に発生した副反応症例は239例中32例(13.4%)であった。発生した症状等の詳細は、嘔気・悪心・嘔吐が15例(6.3%)と最も多く、次いで呼吸困難が7例(2.9%)、頭痛・胸腹痛が6例(2.5%)などの症状が続いた。また、体温、血圧などバイタルサインに関しては、体温、脈拍、酸素飽和度が輸注前と大きな変化を認める事がなかった。一方、収縮期血圧が輸注前に比べ20mmHg以上低下した症例は12例、同20mmHg上昇は87例で認められた。

5. 臍帯血を利用した新しい事業への取り組み：現行の移植法、個人情報保護法、再生医療法、および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の検討により以下の課題が確認された。

1) 臍帯血の研究利用は治験を含め可能であるが、保険点数取得による一般臨床での使用(企業の利益も含む)は、現在の法律のもとではできない。

2) 臍帯血のCD34増幅など再生医療への利用については、臍帯血提供者に各研究について詳しい説明と再度の提供者の同意が必要である。(再生医療法)

3) 米国の調査では企業による生物製剤の開発、販売を含め、臍帯血を利用した新しい治療法が開発が臍帯血提供時の同意で可能であることがわかった。

4) ゲノム研究については、ガイドラインより、40個以下のSNP研究、第6染色体上にあるHLA関連遺伝子の研究は可能である。

次に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その実現可能性と臨床応用、および新規細胞療法の実現可能性につき検討した。その結果、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り、標準的な臍帯血移植と比較して好中球の生着日数は、オミドバイセル投与患者で12日対22日と有意に早く(P<0.005)、細菌または侵襲性真菌感染症の発生率が低い(37%対57%)との結果が得られたが生存率に有意差は認められなかったという結果が得られていることを確認した。

6. 「移植に用いる臍帯血の品質確保のための規準に関する省令の運用に関する指針(ガイドライン)」の改訂への提言に向けて：令和4年度はガイドラインの改訂要望事項につき各バンクに対してアンケート調査を行った結果、多くの変更要望事項が挙げられた。具体的にはHLAタイピングをNGS-SBT法に変更すること、移植前のHLA確認検査を骨髄バンクと同等にすること、全移植施設に-140℃以下の冷凍庫もしくは液体窒素タンクを整備するよう通知してガイドラインにも記載すること、臍帯血提供の規程(臍帯血確保は3か月未満であること、複数の臍帯血申込はできないこと等)を記載すること、臍帯血の有核細胞数のみならずCD34陽性細胞数の基準を記載すること、再生医療や体外増幅

が可能にすること等であった。

次にバンクへの受入基準細胞数について検討を行った。その結果、受入臍帯血の採取量を従来の60mL以上から50mL以上とし、調製開始の有核細胞数基準を概ね 12×10^8 から 10.5×10^8 に下げるとともにCD34+細胞数基準(2.5×10^6)を導入することにより、採取量の少ないものからも基準を満たした臍帯血の保存が可能であることが明らかになった。また受入数の増加による細胞数測定(TNCやCD34+細胞数)の負担は増えるが、調製数の減少による費用節減効果も得られた。

D. 考察

本研究は3年計画の2年目であり、多くのプロジェクトで初年度に引き続き研究成果が得られている。すなわち1.の研究において今年度はHLA適合度と移植成績の関係が詳細に解析され、不適合座数、不適合座と生着、白血病再発、生存、および急性、慢性GVHDとの関連が明らかになり、昨年度のCD34陽性細胞数の重要性に加えて移植医にとって臍帯血選択の基準がより明確になったと考えられると共に、HLA不適合による白血病再発低減効果も明確になったことにより、現行の臍帯血移植の多くが血清学的に4/6一致で実施されていることの妥当性も部分的には容認されたと考えられる。2.の研究においては2014年日本さい帯血バンクネットワーク解散以降初めて国内の全臍帯血バンクの臍帯血保存状況が細胞数レベルで詳細に解析されたという点で非常に意義深いと考えられる。とりわけ各バンク間でCD34陽性細胞数の調製開始基準の違いにより体重の重い患者に適した細胞数を有する保存臍帯血件数の割合が大きく異なっていることが明らかになったことは全バンクで調製開始基準につき足並みを揃える必要性が明確に打ち出されたと考えられる。今後この基準をマニュアルに定めて全国の公開臍帯血の品質向上を図るべきと考えられる。3.の研究においては日本赤十字社での倫理審査が令和4年度に終了し、一部のバンクでの研究が開始されたので令和5年度にデータ収集および解析がなされ、その後臍帯血採取に関するマニュアル作成に進む。4.の研究について令和4年度は臍帯血移植の臨床現場における実際の移植直後の合併症について調査がなされ、その種類および程度が明らかになった。今回の調査においては重篤な合併症は確認されなかったが今後さらに症例および調査項目を増やして検討すべきとの示唆が得られた。5.の研究においては臍帯血を用いて新たな細胞療法を行うにあたって障壁となりうる現行の法律の問題点が明らかになったため法律やガ

イドラインの見直しに向けて関係機関との調整が必要との認識がなされた。また米国での調査によって彼我における研究および臨床応用進展の差異も法規制が影響していることも明確になったことは意義があると考えられる。さらに米国では臍帯血の体外増幅によって移植後の生着速度が有意に早まることも確認されFDAでも承認されているため国内へ導入もしくは開発が強く望まれる。6.の研究においては現行の臍帯血の調製保存および移植に関するガイドラインの検討によりその問題点が明らかになり、ガイドライン改訂への提言を作成中である。今後そのガイドラインによって臍帯血の調製保存および移植がより進展することが期待される。

E. 結論

令和4年度の本研究班の研究によって保存臍帯血の品質を高めるための調製開始基準のあり方や臍帯血移植成績を向上させるための臍帯血選択基準およびそれを取り巻くガイドラインや法律等の環境の整備および改変の必要性も明らかになり、また将来に向けての臍帯血を用いた医療の方向性が認識されたと考えられる。この研究成果を基に次年度も研究を継続し、難治性血液疾患の治療成績向上に貢献したいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Morishima Y**, Petersdorf EW, et al. Race and Survival in Unrelated Hematopoietic-cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Jul;28(7):357.e1-357.e6
2. Suzuki S, **Morishima Y**, Shiina T. et al. Sequence Variations Within *HLA-G* and *HLA-F* Genomic Segments at the Human Leukocyte Antigen Telomeric End Associated with Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol* 2022 Jul 21;13:938206
3. Kanda Y, **Morishima Y**, Kadera Y. et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6.
4. Ishihara M, Kitano S, Kageyama S, Miyahara Y, Yamamoto N, **Kato H**, Mishima H, Hattori H, Funakoshi T, Kojima T, Sasada T, Sato E, Okamoto S, Tomura D, Nukaya I, Chono H, Mineno J, Kairi MF, Nguyen P, Simoni Y, Nardin A, Newell E, Fhlings M, Ikeda H, Watanabe T, Shiku H. NY-ESO-1-specific redirected T cells with endogenous TCR knockdown mediate tumor response and

- cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e003811. doi: 10.1136/jitc-2021-003811.
5. 石山和樹、中山享之、丹羽玲子、小園愛弓、藤田江美、松尾友仁、安藤高宣、高四強、林恵美、片井明子、加藤静帆、田中光信、高橋順子、**加藤栄史**：自己のI抗原が一過性に検出されず診断に苦慮した自己抗I陽性の寒冷凝集素症. *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 516-521.
 6. 日本輸血・細胞治療学会製剤委員会血小板小委員会、秋野光明、柳沢龍、**加藤栄史**、井関徹、石田明、富山佳昭、長井一浩、藤原孝記、松崎浩史、米村雄士、李悦子、羽藤高明：洗浄血小板の使用ガイド第6版(2021年改訂). *日本輸血・細胞治療学会誌*. 2021; 67: 509-515.
 7. Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, et al. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(10):677 e1-e6.
 8. Kako S, Hayakawa F, **Miyamura K**, Tanaka J, Imai K, Kanda J, et al. Decision Analysis for Unrelated Bone Marrow Transplantation or Immediate Cord Blood Transplantation for Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(3):161 e1- e10.
 9. Hattori T, Goto T, Osaki M, Ozawa Y, **Miyamura K**. Predictive value of surveillance cultures for bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacterales among patients with hematological diseases. *Infection.* 2022;50(3):753-9.
 10. Ando T, Kamoshita S, Riku Y, Ito A, Ozawa Y, **Miyamura K**, et al. Neurolymphomatosis in follicular lymphoma: an autopsy case report. *Neuropathology.* 2022;42(4):295-301.
 11. Hashimoto S, **Kato K**, **Kai S**, Sekimoto T, Minemoto M, Ishii H, Mori T, Azuma F, Ishimaru F, **Kimura T**, Miyata S, Satake M, **Takanashi M**. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. Adverse events caused by cord blood infusion in Japan during a 5-year period. *Vox Sangunis.* 2023 Jan.118(1) : 84-92.
 12. Patrick Trépanier, Diane Fournier, Carl Simard, Magali J Fontaine, David Stroncek, **Minoko Takanashi**, David McKenna, Joseph Schwartz, Yvette C Tanhehco, Jo-Anna Reems, Silvia Torrents, Gesine Kogler, Stefanie Liedtke, Martin Giroux, Jelena L Holovati, Isabelle Louis, Arun Prasath, Nicolas Pineault, Renée Bazin; Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative.
Multicenter evaluation of the IL-3-pSTAT5 assay to assess the potency of cryopreserved stem cells from cord blood units: The BEST Collaborative study. *Transfusion* 2022; 62(8):1595-1601.
 13. 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
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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
25. 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
26. 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.
27. 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
28. 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.
29. 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.
30. Yatsenko T, Skrypnyk 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.
31. 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
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
2. 学会発表
1. 森島聡子, **森島泰雄**, 椎名隆 他。非血縁者間骨髄移植におけるHLA発現量の意義。第84回日本血液学会学術総会。2022年10月14日 福岡市
 2. 鈴木艶枝, **森島泰雄** 他。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・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 3. 吉村美千子, **森島泰雄** 他。臍帯血採取バック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・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 4. 松本加代子, **森島泰雄** 他。国内6か所の公的骨髄バンクにおける調整保存状況と稟質向上のための取り組み。第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会。2023年2月10日 名古屋市
 5. 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 吉富壮平, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。臍帯血移植におけるドナー臍帯血の有核細胞数、CD34 陽性細胞数と生着日の相関について。日本輸血細胞治療学会誌。2023; 69(1),65.
 6. 吉富壮平, 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。HLA-B 座不一致臍帯血移植に HLA-B leader の影響はあるか。日本輸血細胞治療学会誌。2023; 69(2),326.
 7. 吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について。日本組織適合性学会誌 2023; 30,34.
 8. 佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析。日本組織適合性学会誌 2023;30,39
 9. 佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, **甲斐俊朗**。DSA が原因で臍帯血移植ドナーキャンセルとなった

LABScreen Single Antigen 閾値の分析. 第 45 回
日本造血・免疫細胞療法学会総会抄録集. 2023.2
月、p279.

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