

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6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：臍帯血移植体制の強化・効率化と移植成績向上および新規細胞療法開発のための研究

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6年度は引き続き、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。さらに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、調査を進めた。

B. 研究方法

米国シアトルで開発中の Notch リガンドを含んだ培地によって臍帯血由来の CD34 陽性細胞が増幅された細胞製剤である Dilanubicel は、HLA 不適合の凍結保存された造血前駆細胞製品であり、以前は Nohla Therapeutics 社が開発を進め安全性が確認され、早期の骨髄単球系回復に寄与することが示された。この細胞製剤には抗原提示細胞を含むことも知られている。したがって、Milano 博士および Delaney 博士らのグループは、Dilanubicel を補助療法として、第3者ドナーの一時的な移植として追加することで、第2のCBユニットの必要性を回避し、移植対白血球病効果を強化する可能性を検討し、ASH2024 で報告しており、この結果について、当該研究者と議論し、調査した。

C. 研究結果

研究者らは 2022 年 3 月から 2024 年 6 月まで、血液悪性腫瘍患者 15 例を対象に、従来の単回 CBT を補強するための Dilanubicel の安全性を評価する単施設第 II 相試験を実施した。患者は、FLU 75mg/m<sup>2</sup>、TBI 13.2 Gy、CY 120 mg/kg (n=8) または FLU 150mg/m<sup>2</sup>、TBI 4Gy、CY 50 mg/kg および Thiotepa 10 mg/kg (n=7) の条件下で前処置を受けた。既定の基準に従い、CB ユニットの患者と HLA が 4/6 一致している必要があり、Dilanubicel は HLA 一致を要せずに市販品として使用された。移植に選択された CB ユニットの TNC/kg が  $2.5 \times 10^7$  以上、CD34/kg が  $1.7 \times 10^5$  以上である必要がありました。単一の未操作 CB ユニットの最初に輸注し、4 時間後に Dilanubicel が輸注された。Dilanubicel には、6~8 つの CB ユニットからプールされた CD34+細胞の増殖から得られた  $800 \times 10^6$  CD34+細胞が含まれていました。ドナー/ホストのキメラ率検査は、移植後 7 日から 28 日まで毎週、その後 80 日、180 日、および移植後 1 年時に末梢血を骨髄系とリンパ系分画に分離して実施されました。移植片対宿主病 (GVHD) の予防には、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルが使用された。

中央値 12 ヶ月（範囲、6-26）の追跡期間において、1 例を除く全患者が Dilanubicel が

投与された。中央値年齢は 33 歳（範囲、10-63）、体重は 73kg（範囲、46-115）で、全患者が急性白血病（AML=8、ALL=6、MPAL=1）であり、4 例（26%）は移植前に微小残存病変を有していた。大多数（n=11）は 4/6 HLA 一致の臍帯血ユニットが投与され、投与された TNCx107 および CD34x105 の体重当たりの中央値はそれぞれ 3.38（範囲、2.5-5.8）と 2.43（範囲、1.7-4.3）であった。全患者において、好中球（ANC）が中央値 18 日（範囲、14-27 日）で、血小板（ $> 20 \times 10^9/L$ ）が 31 日（範囲、26-42 日）で生着した。早期（7 日目）の骨髄単球（CD33 と CD14）の回復は、すべて Dilanubicel 由来であり、その後、それらは 14 日目には消失していました。注目すべき点として、すべての患者で、ANC 回復に先立ち、8 日目または 9 日目から一過性のリンパ球の早期増殖が観察された（中央値 880、範囲 100~1316/ $\mu L$ ）。同時に行われたキメラリズム解析では、リンパ球の増加は非増幅 CB ユニット（Dilanubicel 以外の臍帯血ユニット）由来であることが明らかになった。昨年 12 月段階で、すべての患者は寛解状態を維持しながら生存しており、再発や移植関連死亡例は観察されなかった。HLA 不一致の Dilanubicel の投与は、GVHD の増加と関連せず、グレード III-IV GVHD や慢性 GVHD は観察されなかった、とのことであった。

#### D. 考察

本研究では、単回 CBT に Dilanubicel を追加することは安全であり、優れた臨床結果が期待できることを明らかにされた。ドナーとレシピエント間での HLA 一致を必要としない臍帯血細胞を用いた即用可能な細胞療法として、Dilanubicel は需要に応じて容易にアクセス可能であり、標準的な CBT への組み込みが期待された。研究者らは、長期的な追跡調査において再発が観察されなかったことは、MHC 提示とドナー T 細胞応答の活性化のために 3rd パーティードナーの APC を投与したことが関連している可能性を指摘していた。

- 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. Takano K, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y, Konuma T. Low urinary sodium-to-potassium ratio in the early phase following single-unit cord blood transplantation is a predictive factor for poor non-relapse mortality in adults. *Sci Rep*. 2024 Jan 16;14(1):1413. doi: 10.1038/s41598-024-51748-7. PMID: 38228718
    2. Yatsenko T, Rios R, Nogueira T, **Takahashi S**, Tabe Y, Naito T, Takahashi K, Hattori K, Heissig B. Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 complex as a serum biomarker for COVID-19. *Front Immunol*. 2024 Jan 11;14:1299792. doi: 10.3389/fimmu.2023.1299792. eCollection 2023. PMID: 38313435
    3. Konuma T, Itonaga H, Shimomura Y, Fujioka M, Aoki K, Uchida N, Onizuka M, Jinguji A, Tanaka M, Ueda Y, Katayama Y, Sawa M, Tanaka H, Nakamae H, Kawakita T, Maruyama Y, **Takahashi S**, Ishimaru F, Kanda J, Ichinohe T, Atsuta Y. Single-unit unrelated cord blood transplantation versus HLA-matched sibling transplantation in adults with advanced myelodysplastic syndrome: A registry-based study from the adult MDS working group of the Japanese society for transplantation and cellular

- therapy. *Hematol Oncol*. 2024 Jan;42(1):e3217. doi: 10.1002/hon.3217. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37592904
4. Watanabe M, Kanda J, Volt F, Ruggeri A, Suzuki R, Raffi H, Kimura F, Cappelli B, Kondo E, Scigliuolo GM, **Takahashi S** Kenzey C, Rivera-Franco MM, Okamoto S, Rocha V, Chevallier P, Sanz J, Fürst S, Cornelissen J, Milpied N, Uchida N, Sugio Y, Kimura T, Ichinohe T, Fukuda T, Mohty M, Peffault de Latour R, Atsuta Y, Gluckman E. Cord blood transplantation for adult mature lymphoid neoplasms in Europe and Japan. *Blood Adv*. 2024 Feb 13;8(3):640-652. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010598. PMID: 38100431
  5. Hwang WY, **Takahashi S**, Choi B, Huang H, Kawamata S, Ng SC, Gupta P, Hamidieh AA, Koaykul C, Irawan C, Srivastava A. Challenges in Global Access to CAR-T cells: an Asian Perspective. *Blood Cell Ther*. 2023 Dec 28;7(1):10-13. doi: 10.31547/bct-2023-023. eCollection 2024 Feb 25. PMID: 38486827
  6. Okada Y, Usui Y, Hayashi H, Nishikubo M, Toubai T, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, **Takahashi S**, Doki N, Uehara Y, Maruyama Y, Ishiwata K, Kawakita T, Sawa M, Eto T, Ishimaru F, Kato K, Fukuda T, Atsuta Y, Kanda J, Yakushijin K, Nakasone H. Development of an umbilical cord blood transplantation-specific nonrelapse mortality risk assessment score. *Blood Adv*. 2024 Mar 26;8(6):1359-1368. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011837. PMID: 38163321
  7. Kambara Y, Sadato D, Toya T, Honda A, Kato S, Hiramata C, Haraguchi K, Shimizu H, Najima Y, Kobayashi T, Okuyama Y, Harada H, **Takahashi S**, Kurokawa M, Harada Y, Doki N. Recurrent DDX41 mutation in very late relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2024 Mar;38(3):667-670. doi: 10.1038/s41375-024-02152-7. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38238444
  8. Watanabe M, Konuma T, Imahashi N, Terakura S, Seo S, Morishima S, Uchida N, Doki N, Tanaka M, Nishida T, Kawakita T, Eto T, **Takahashi S** Sawa M, Uehara Y, Kim SW, Ishimaru F, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Kanda J. Scoring system for optimal cord blood unit selection for single cord blood transplantation. *Cytotherapy*. 2024 Mar;26(3):286-298. doi: 10.1016/j.jcyt.2023.12.001. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149949
  9. Yatsenko T, Rios R, Nogueira T, Salama Y, **Takahashi S**, Tabe Y, Naito T, Takahashi K, Hattori K, Heissig B. Corrigendum: Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 complex as a serum biomarker for COVID-19. *Front Immunol*. 2024 Mar 13;15:1390698. doi: 10.3389/fimmu.2024.1390698. eCollection 2024. PMID: 38545120
  10. Imahashi N, Kurita N, Konuma T, **Takahashi S**, Nishida T, Tanaka M,

- Nakamae H, Kawakita T, Ota S, Doki N, Onishi Y, Sawa M, Ozeki K, Hiramoto N, Onizuka M, Ishimaru F, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda J. Effect of Conditioning Regimens and Graft-versus-Host Disease Prophylaxis on the Outcomes of Umbilical Cord Blood Transplantation Performed with Cyclophosphamide/Total Body Irradiation-Based Regimens Transplant Cell Ther. 2024 Mar;30(3):318.e1-318.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2023.12.004. Epub 2023 Dec 9. PMID: 38081416
11. Okada Y, Usui Y, Hayashi H, Nishikubo M, Toubai T, Uchida N, Tanaka M, Onizuka M, **Takahashi S**, Doki N, Uehara Y, Maruyama Y, Ishiwata K, Kawakita T, Sawa M, Eto T, Ishimaru F, Kato K, Fukuda T, Atsuta Y, Kanda J, Yakushijin K, Nakasone H. Development of an umbilical cord blood transplantation-specific non-relapse mortality risk assessment score. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1359-1368. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011837. PMID: 38163321; PMCID: PMC10945135..
  12. Miyashita E, Sugihara N, Tanaka M, Iwasaki H, Monna-Oiwa M, Isobe M, Kato S, **Takahashi S**, Nannya Y, Tsuru Y, Konuma T. Prevalence and factors of polypharmacy among disease-free survivors of adults after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2024 Apr;65(4):516-520. doi: 10.1080/10428194.2023.2298698. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38149869.
  13. Kuwatsuka Y, Kasajima R, Yamaguchi R, Uchida N, Konuma T, Tanaka M, Shingai N, Miyakoshi S, Kozai Y, Uehara Y, Eto T, Toyosaki M, Nishida T, Ishimaru F, Kato K, Fukuda T, Imoto S, Atsuta Y, **Takahashi S**. Machine Learning Prediction Model for Neutrophil Recovery after Unrelated Cord Blood Transplantation. Transplant Cell Ther. 2024 Apr;30(4):444.e1-444.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2024.02.001. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38336299
  14. Konuma T, Hamatani-Asakura M, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Yokoyama K, Nannya Y, **Takahashi S**. Donor NKG2D rs1049174 polymorphism predicts hematopoietic recovery and event-free survival after single-unit cord blood transplantation in adults. Bone Marrow Transplant. 2024 Apr;59(4):566-568. doi: 10.1038/s41409-024-02217-2. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38267584
  15. Skrypnyk M, Yatsenko T, Riabets O, Salama Y, Skikevych M, Osada T, Tobita M, **Takahashi S**, Hattori K, Heissig B. Interleukin-10 induces TNF-driven apoptosis and ROS production in salivary gland cancer cells. Heliyon. 2024 May 29;10(11):e31777. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31777. eCollection 2024 Jun 15. PMID: 38882335
  16. Sakatoku K, Murata M, Shimazu Y, Uchida N, Yoshihara S, Uehara Y, **Takahashi S**, Kobayashi H, Tanaka H, Nakano N, Ishimaru F, Ichinohe T, Atsuta

- Y, Nagamura-Inoue T, Nakamae H. Comparison of haploidentical transplantation and single cord blood transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2024 May;59(5):705-707. doi: 10.1038/s41409-024-02244-z. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38378917
17. Fukushi K, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Kuroda S, Nannya Y, **Takahashi S**, Konuma T. Influence of interruption of oral mycophenolate mofetil for graft-versus-host disease prophylaxis on outcomes after single cord blood transplantation. *Blood Cell Ther.* 2024 Apr 19;7(2):41-48. doi: 10.31547/bct-2023-038. eCollection 2024 May 25. PMID: 38854401
  18. Kurosawa S, Shimomura Y, Ishiyama K, Fuse K, Shimazu Y, Doki N, Uchida N, Tanaka M, **Takahashi S**, Sakurai M, Kobayashi H, Katayama Y, Takada S, Ozeki K, Nakamae H, Ishimaru F, Kanda Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Itonaga H. Updated comparable efficacy of cord blood transplantation for chronic myelomonocytic leukaemia: a nationwide study. *Bone Marrow Transplant.* 2024 Jun;59(6):742-750. doi: 10.1038/s41409-024-02223-4. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38331981
  19. Konuma T, Hamatani-Asakura M, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Yokoyama K, **Takahashi S**, Nannya Y. Effect of IL-2 polymorphism rs2069762 on single-unit cord blood transplant outcomes. *Cytokine.* 2024 Jul;179:156636. doi: 10.1016/j.cyto.2024.156636. Epub 2024 May 7. PMID: 38718489
  20. Yatsenko T, Rios R, Nogueira T, Salama Y, **Takahashi S**, Adachi E, Tabe Y, Hattori N, Osada T, Naito T, Takahashi K, Hattori K, Heissig B. The influence of 4G/5G polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 promoter on COVID-19 severity and endothelial dysfunction. *Front Immunol.* 2024 Aug 30;15:1445294. doi: 10.3389/fimmu.2024.1445294. eCollection 2024. PMID: 39281671
  21. Konuma T, Hamatani-Asakura M, Nagai E, Adachi E, Kato S, Isobe M, Monna-Oiwa M, **Takahashi S**, Yotsuyanagi H, Nannya Y. Cellular and humoral immunogenicity against SARS-CoV-2 vaccination or infection is associated with the memory phenotype of T- and B-lymphocytes in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Int J Hematol.* 2024 Aug;120(2):229-240. doi: 10.1007/s12185-024-03802-3. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38842630
  22. Tsuru Y, Sugihara N, Iwasaki H, Monna-Oiwa M, Kato S, Nannya Y, **Takahashi S**, Konuma T. Sun protection behaviors among adult survivors receiving hematopoietic cell transplantation: a cross-sectional survey of a single institution in Japan. *Leuk Lymphoma.* 2024 Aug 18:1-4. doi: 10.1080/10428194.2024.2392840. Online ahead of print. PMID: 39155610
  23. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Nannya Y, **Takahashi S**. Feasibility

- and safety of the discontinuation of systemic immunosuppressive treatment after single-unit cord blood transplantation in adults *Bone Marrow Transplant*. 2024 Aug;59(8):1127-1136. doi: 10.1038/s41409-024-02302-6. Epub 2024 May 13. PMID: 38740951
24. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, **Takahashi S**, Nannya Y. Prognostic Value of the Pretransplant Fibrosis-4 Index on Non-Relapse and Overall Mortality following Unrelated Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults. *Acta Haematol*. 2024 Aug 28:1-11. doi: 10.1159/000541157. Online ahead of print. PMID: 39197423
  25. Kuwatsuka Y, Ito H, Tabuchi K, Konuma T, Uchida N, Inamoto Y, Inai K, Nishida T, Ikegame K, Eto T, Katayama Y, Kataoka K, Tanaka M, **Takahashi S**, Fukuda T, Ichinohe T, Kimura F, Kanda J, Atsuta Y, Matsuo K. Trends in allogeneic hematopoietic cell transplantation survival using population-based descriptive epidemiology method: analysis of national transplant registry data. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Sep;59(9):1295-1301. doi: 10.1038/s41409-024-02326-y. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38898226
  26. Shimizu H, Kato J, Tanoue S, Kimura SI, Tachibana T, Hatano K, Usuki K, Taguchi J, Hagihara M, Tsukada N, Harada K, **Takahashi S**, Takada S, Sakaida E, Fujisawa S, Onoda M, Aotsuka N, Handa H, Hatta Y, Nakaseko R, Yano S, Ohashi K, Kanda Y; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Allogeneic stem cell transplant with TBI-based myeloablative conditioning in adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative ALL treated with pediatric protocols. *Leuk Res*. 2024 Sep;144:107562. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107562. Epub 2024 Aug 20. PMID: 39178610
  27. Konuma T, Hamatani-Asakura M, Monna-Oiwa M, Kato S, Andoh S, Yokoyama K, Nannya Y, **Takahashi S**. Recipient IL-17A polymorphism rs2275913 is associated with acute graft-versus-host disease after single-unit cord blood transplantation. *Transpl Immunol*. 2024 Oct;86:102096. doi: 10.1016/j.trim.2024.102096. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39067490
  28. Isobe M, Kato S, Suzuki M, Nannya Y, **Takahashi S**, Konuma T. Disseminated *Fusarium keratoplasticum* Infection with Myocardial Involvement in an Adult Cord Blood Transplant Recipient. *Mycopathologia*. 2024 Oct 29;189(6):95. doi: 10.1007/s11046-024-00900-y. PMID: 39470913
  29. Salama Y, Munakata S, Osada T, **Takahashi S**, Hattori K, Heissig B. Heparin-binding EGF-like growth factor via miR-126 controls tumor formation/growth and the proteolytic niche in murine models of colorectal and colitis-associated cancers. *Cell Death Dis*. 2024 Oct 17;15(10):753. doi: 10.1038/s41419-024-07126-

- 2.PMID: 39419989
30. Jo T, Inoue K, Ueda T, Iwasaki M, Akahoshi Y, Nishiwaki S, Hatsusawa H, Nishida T, Uchida N, Ito A, Tanaka M, Takada S, Kawakita T, Ota S, Katayama Y, **Takahashi S** Onizuka M, Hasegawa Y, Kataoka K, Kanda Y, Fukuda T, Tabuchi K, Atsuta Y, Arai Y. Machine learning evaluation of intensified conditioning on haematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Commun Med (Lond)*. 2024 Nov 25;4(1):247. doi: 10.1038/s43856-024-00680-y. PMID: 39587218
31. Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Andoh S, Isobe M, Nannya Y, **Takahashi S**. Levels of C-Reactive Protein and Body Temperature Elevation During Neutropenia Predict Engraftment and Non-Relapse Mortality for Unrelated Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults. *Transplant Cell Ther*. 2024 Nov;30(11):1104.e1-1104.e14. doi: 10.1016/j.jtct.2024.09.008. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39270934
32. Matsubara Y, Ota Y, Denda T, Tanaka Y, Isobe M, Kato S, Konuma T, **Takahashi S**, Hirata Y, Ikematsu H, Baba K, Boku N. Both Th1 and Th2 CD4+ T-Cell Lineage Infiltrations Decrease in Post-hematopoietic Stem Cell Transplantation Colon Adenoma. *J Gastrointest Cancer*. 2024 Dec;55(4):1551-1558. doi: 10.1007/s12029-024-01097-5. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39158838
33. Konuma T, Hamatani-Asakura M, Monna-Oiwa M, Kato S, Isobe M, Yokoyama K, Nannya Y, **Takahashi S**. Higher relapse and worse overall survival in recipients with CTLA-4 AA genotype of rs231775 following single-unit cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma*. 2024 Dec 2:1-11. doi: 10.1080/10428194.2024.2434925. Online ahead of print. PMID: 39618318
- 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