

令和 5 年 9 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03640

研究課題名（和文）マルチオミクス解析にて大脳型発症予測法を開発し副腎白質ジストロフィーを克服する

研究課題名（英文）Development of a predictive method for cerebral onset of adrenoleukodystrophy by multiomics analysis

研究代表者

下澤 伸行（Shimozawa, Nobuyuki）

岐阜大学・高等研究院・特任教授

研究者番号：00240797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：副腎白質ジストロフィーの大脳型発症関連因子を探索するために患者検体を用いたマルチオミクス解析を行った。小児大脳型と非大脳型男性患者（AMN）のトランスクリプトーム比較解析では炎症反応に抑制の機能を有する遺伝子Aを特定した。脂質メタボローム解析では男性患者血漿で酸化リン脂質分子種を特定した。今回の検討により直接、大脳型発症予測に繋がる因子の同定には至らなかったが、発症に関連する複数の因子を同定し、発症早期診断に繋がる可能性が考えられた。今後、新生児スクリーニングで診断された発症前患者の経時的な検討から発症早期診断法の開発に繋げていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、副腎白質ジストロフィーでは新生児スクリーニングによる早期診断から長期フォローアップによりできるだけ発症早期に移植をして予後を改善させる取り組みが国内外で広がっている。大脳型において臨床症状が出現する前の発症診断として現状では脳MRIが唯一の方法であるが、本研究成果により採血による早期発症診断が可能になればその社会的意義は極めて大きく、更なる新生児スクリーニングの普及から疾患克服につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：A multiomics analysis was performed to search for factors associated with the development of the cerebral form of adrenoleukodystrophy (ALD). Comparative analysis of the transcriptomes of CCALD and AMN patients identified a gene A that functions as a suppressor of inflammatory responses. Lipid metabolome analysis identified oxidized phospholipid molecular species in plasma from male ALD patients. Although the present study did not directly identify factors that lead to the prediction of cerebral type onset, it did identify multiple factors related to the onset of the disease, which may lead to early diagnosis of the disease. In the future, we will develop a method for early diagnosis of disease onset based on a longitudinal study of pre-onset patients diagnosed by newborn screening.

研究分野：先天代謝異常症

キーワード：副腎白質ジストロフィー 発症因子 マルチオミクス解析 炎症性脱髄 酸化リン脂質 発症早期診断

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

副腎白質ジストロフィー(adrenoleukodystrophy, ALD)は、男性約2万人に1人が発症する比較的頻度の高い指定難病である。小児から成人期に広範な進行性脱髄をきたす予後不良の大脳型から思春期以降に緩徐に進行する副腎脊髄ニューロパチーまで多彩な臨床型を有している。大脳型に対しては発症早期の造血幹細胞移植が進行停止の唯一の治療法だが、遺伝子型と病型に相関がなく発症前に診断してもどの病型になるのか予測が出来ない。そのため大脳型発症前の移植は推奨されず、症状の出現を確実に阻止することが難しい現状にある。近年、欧米や我が国ではこの難病に対して新生児スクリーニングの導入が広がっているが、現時点ではいつ発症するか不安な状況で定期的にMRI画像や血液検査を行い、発症を確認してから治療介入している現状である。

### 2. 研究の目的

ABCD1 遺伝子変異の違いでは説明できない多彩な臨床病型がどうして存在するのかの問いに答えるために、炎症性脱髄の発症関連因子を探索し、病型予測法の開発、発症前診断・新生児スクリーニングから本症の克服に繋げる。従来の単なる病型間の患者ゲノム比較解析だけではこれまで国内外で多くの研究者が検討しているが、未だ同定には至っていない。一方で、大脳型患者の病理所見よりT細胞やマクロファージなど炎症細胞の集積を認め、造血幹細胞移植の効果としてドナーのマクロファージによる炎症の抑制も示唆されている。そこで従来、行われていない手法として、脂質メタボロームとイメージング質量分析にトランスクリプトーム解析を統合した独自のマルチオミックス解析により、研究代表者が集積した病型間に加え、移植前後、さらに大脳型剖検脳を用いて大脳型発症関連因子を同定する。

### 3. 研究の方法

ALDの炎症性脱髄の発症機序を解明して臨床病型予測法を開発するために、倫理委員会の承認のもとに収集した患者試料を用いて3研究室が協働して以下のマルチオミックス解析をすすめ、それらの結果を共有して統合することにより、大脳型発症に関連する遺伝子または脂質分子種を特定する。さらに大規模遺伝子解析による多検体のバリエーション比較解析により、病型に相関する遺伝子多型を特定する。またELISA法による血中遺伝子産物の測定、LCMSによる脂質分子種の定量により病型に相関する分子種を多検体測定することにより、大脳型発症予測を可能にする。さらに炎症性脱髄の発症機序解明のため、ABCD1と大脳型発症関連遺伝子をノックアウトしたマウスを創出し、病態解明から治療法の開発に繋げる。

#### (1) ゲノム・トランスクリプトーム解析

小児大脳型患者8名および非大脳型(AMN型)患者8名由来の血中mRNAを用いてマイクロアレイによる遺伝子発現変動解析を行い、特定された遺伝子産物については患者血清を用いたELISA法による定量にて病型予測法の開発に繋げる(岐阜大)。また当該遺伝子を多数例の大脳型、非大脳型患者のゲノム検体を用いてバリエーション比較解析を行い、病型と関連するバリエーションを探索し、病型予測に繋げる(浜松医大)。さらに大脳症状を認めないABCD1ノックアウトを用いてマイクロアレイ解析で特定された大脳型発症関連遺伝子とのダブルノックアウトマウスを作成し、大脳型発症モデルマウスを創出する。現在までにALD大脳型発症モデルの報告はない。このマウスを臨床・病理学的に解析し、大脳型発症機序の解明、至適移植法や新規治療法の開発に繋げる。

#### (2) 脂質メタボローム解析・イメージング質量分析解析

患者検体を用いて以下の解析法で比較解析を進めた。

- ① 大脳型 vs 非大脳型患者血漿を用いた病型間脂質メタボローム解析: 液体クロマトグラフ質量分析装置(LCMS)によるリン脂質および糖脂質分子種の高感度定量比較解析及び、精密質量測定による元素組成解析にて構造を決定(帝京大)及び、LCMSによる飽和および1価・多価不飽和脂肪酸の網羅的定量比較解析(岐阜大)
- ② 大脳型移植前 vs 移植後患者血漿を用いた脂質メタボローム解析: LCMSによるリン脂質および糖脂質分子種の定量比較解析・構造決定(帝京大)及び、LCMSによる飽和および1価・多価不飽和脂肪酸の網羅的定量比較解析(岐阜大)
- ③ ALD大脳型剖検凍結脳組織の病変部 vs 非病変部を用いたLCMSによるリン脂質および糖脂質分子種の定量比較解析・構造決定(帝京大)及びイメージング質量分析(IMS)解析にて凍結脳より隣接する複数の切片からIMS用と髄鞘染色用の標本を作成し、抽出された候補脂質分子種の分布を顕微鏡レベルで比較観察(浜松医大国際IMSセンター、帝京大)
- ④ ALD大脳型 vs 対照のホルマリン固定大脳組織を用いたLCMSによる飽和、1価・多価不飽和脂肪酸の網羅的比較解析(岐阜大)

### 4. 研究成果

#### (1) ゲノム・トランスクリプトーム解析

遺伝子発現変動解析の結果、27個の遺伝子について小児大脳型患者—非大脳型患者間において有意に発現変動がみられた(内訳は非大脳型で発現量が多いものが20遺伝子、少ないものが7

遺伝子であった)。発現変動が検出された遺伝子のうち大脳型患者で発現量が少なかった遺伝子の1つで炎症反応に対して抑制性の機能を持つ遺伝子 A に着目し、重点的に検討を行った。大脳型患者では炎症性の脱髄が生じることから、A 遺伝子の減少が大脳型の発症に関連する可能性が考えられた。

まず、A タンパク質量について小児大脳型患者—非大脳型患者間での比較検討を行った。ELISA 法を用いて大脳型、非大脳型患者から提供された血清（それぞれ 16 検体ずつ）の A タンパク質量を定量比較した。マイクロアレイの結果から、大脳型患者で A タンパク質の量が少ないことを予想したが、実際には2つの病型間で A タンパク質の量に明らかな違いは検出されなかった。A タンパクには複数のバリエーションが存在が知られており、ELISA 法ではそのうちの限られたバリエーションしか検出できていない可能性を考え、ウエスタンブロット法でもタンパク質量の比較を行った。異なるバリエーションを認識する2種類の抗 A 抗体を用いてそれぞれ 16 検体ずつの比較解析を行ったが、この方法でも血清 A タンパク質量に違いは見られなかった。

これと並行して、A 遺伝子 mRNA 発現量についても比較解析を行った。まずマイクロアレイに用いた小児大脳型及び非大脳型患者（AMN 型）における A 遺伝子 mRNA の発現量について、定量リアルタイム PCR 法によって解析を行い、マイクロアレイと同様の結果であることを確認した。次にマイクロアレイに用いなかった検体（各 6 検体）を用いて A 遺伝子 mRNA 量を比較したところ同様の結果を得た。この結果から大脳型を発症する患者では A 遺伝子の発現量が低いのではないかと推測した。そこで ALD の他の病型についても A 遺伝子 mRNA 量の比較を行った。思春期大脳型、成人大脳型、未発症男児、各 6 症例ずつの検体について比較を行ったところ、図 1 の結果を得た。

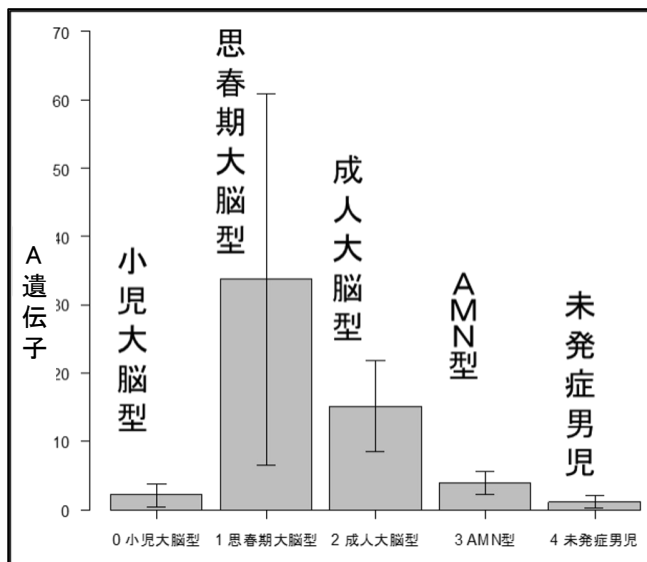


図1 ALD 各病型間の A 遺伝子 mRNA 量の比較

思春期大脳型、成人大脳型において、上記の予想に反して A 遺伝子 mRNA の量が顕著に多いことが判明した、一方で同様に測定した未発症男児では小児大脳型と変わらない低値を得た。さらに小児大脳型において、造血幹細胞移植を行った3例について、移植前と移植後の A 遺伝子 mRNA の比較を行った。その結果、いずれの症例においても造血幹細胞移植後に A 遺伝子 mRNA の量が低下していた。

上記一連の結果から、以下のように結論した。A 遺伝子の mRNA の発現量については、思春期以降で大脳型の発症に伴い上昇する可能性が考えられた。小児においては免疫系がまだ完全ではないため大脳型を発症しても A 遺伝子の発現量が上昇しないのかもしれない。また、大脳型の進行度合は小児大脳型が高く、成人大脳型、思春期大脳型の順番で比較的緩徐となるが、A 遺伝子 mRNA の発現量と大脳型の進行度合は負に相関していると考察された。造血幹細胞移植前後の比較結果から、移植により大脳型の症状が改善すると A 遺伝子 mRNA の量が低下することが考えられ、大脳型の病態と A 遺伝子 mRNA の発現量が関係していることが推察された。

一方で血清中の A タンパク質量については小児大脳型と非大脳型患者間において差は見られなかった。血清 A タンパク質については、ほとんどが肝臓由来であると考えられているが、マイクロアレイやリアルタイム PCR 法で検討を行った mRNA は血球（主に白血球）由来である。そのため測定した血清 A タンパク質量は血球 A タンパク質量を反映しておらず、そのために mRNA 量との相関が得られなかったのではないかと考えられた。

次いで遺伝子 A のバリエーションが小児大脳型発症に関与する可能性を検討するために次世代シーケンサーを用いた遺伝子 A の配列解析を行った。まず小児大脳型患者由来のゲノム DNA (48 症例分) の A 遺伝子領域 (約 100kb) の DNA 配列を解読し、小児大脳型特異的なバリエーションが存在するかどうかを調べた。その結果データベースとの比較において明らかな相関があるバリエーションは検出されなかった。次に AMN 患者由来のゲノム DNA (40 症例) を用いて同様の解析を行い、先に得られていた小児大脳型における A 遺伝子配列との比較を行った。合計で 367 か所の塩基配列バリエーションについて比較した結果、小児大脳型と AMN 型で有意差のあるバリエーションが 1 つ得られた。これは 62 番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンに変化するミスセンス変異を生じるバリエーションであった。この変異が A の発現や機能低下を引き起こすかについては知見が得られなかったが、バリンとイソロイシンは構造や機能が類似したアミノ酸であるため、この変異では A タンパク質の機能には影響を与えないことが推察された。

遺伝子 A の mRNA 量の低さが小児大脳型の発症因子となるかどうかについては今回の結果からは断定的な結論は出せないが、少なくとも A 遺伝子 mRNA の発現量を検討することで、大脳型の発症を予測できる可能性があり、造血幹細胞移植のタイミングを検討する上での判断材料になるかもしれない。A 遺伝子の発現量が小児大脳型の発症因子となるかどうかについては今後、発症前と発症後の患者における mRNA 量の検討や、脳内 A タンパク量を反映する髄液内 A タンパク量を測定することが必要であると考えられる。引き続き、患者資料を収集して解析を継続する予定である。

また A について小児大脳型患者—非大脳型患者間でのタンパク質量の比較検討でウェスタンブロットを行った際に SDS-PAGE 後の染色ゲルで AMN 患者に比べて大脳型患者で顕著に増加が認められるタンパク質のバンドが得られた (図 2)。このバンドを含むゲルからタンパク質を精製し、トリプシン処理を行って MALDI-TOF 型の質量分析装置で測定しタンパク質の同定を行ったところ、B であることが判明した。本タンパク質も小児大脳型発症と関連があると考えられ、さらなる検討を進めている。

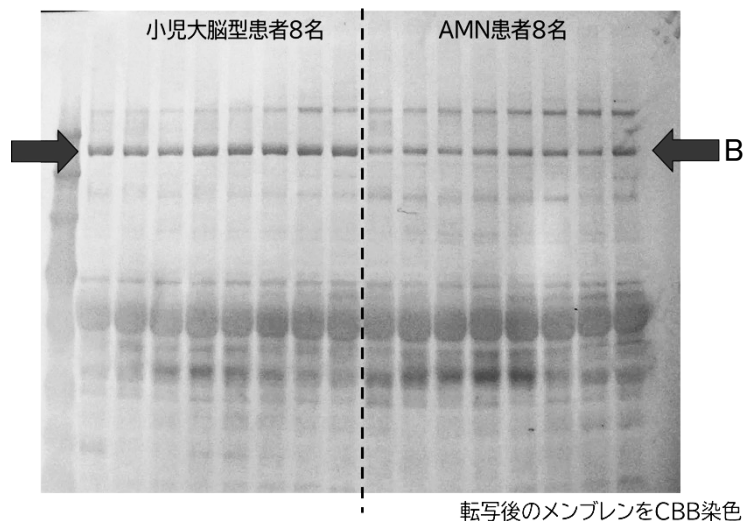


図2 SDS-PAGE 後の染色ゲル

## (2) 脂質メタボローム解析・イメージング質量分析解析

### ① 大脳型 vs 非大脳型患者血漿を用いた脂質メタボローム解析

ALD 患者と対照の血漿について網羅的な脂質解析を行い、ALD 患者血漿中で有意に蓄積するリン脂質分子種「X」を見出した。この分子種「X」は女性保因者および ABCD1 ノックアウトマウス由来の血漿では蓄積していなかった。本年度はリン脂質分子種「X」について、LC-MS を用いて構造解析を行った。その結果通常のリン分子種より質量数が 16 大きく、不飽和脂肪酸部分に酸素が結合した酸化した分子種であることが明らかとなった。

糖脂質に関しては、血漿では非常に微量のため、前年度に ALD 患者由来線維芽細胞におけるスフィンゴ糖脂質各分子種を網羅的に定量解析し、6 つのスフィンゴ糖脂質クラス Hex-Cer, 2Hex-Cer, NeuAc-2Hex-Cer, NeuAc-HexNAc-2Hex-Cer, 3Hex-Cer, HexNAc-3Hex-Cer、およびスフィンゴミエリンの極長鎖脂肪酸を含有する分子種が健常者に比べ有意に増加していることを見出した。本年度は、血漿ではスフィンゴ糖脂質が超微量であるため、代わりとして紙血を用いた解析法を検討し、水メタノールを用いた抽出法が最適であることがわかった。

本研究では ALD の発症患者に特有と思われる酸化リン分子種を見出した。これは遺伝的背景により発症と関係なく増加する極長鎖脂肪酸含有分子種とは異なるため、発症の診断マーカーの候補となり得ると考えられる。

### ② 大脳型移植前 vs 移植後患者血漿を用いた脂質メタボローム解析

移植前後の比較についての解析は引き続き、解析中である。

③④ 大脳組織(剖検脳凍結標本:ALD 大脳型 1 例、ホルマリン固定脳:ALD 大脳型 1 例、対照 1 例)ホルマリン処理ヒト対照脳に比べて ALD 患者由来の剖検脳でのみ蓄積が認められる脂質分子種群「Y」を見出した。イメージングマスマスペクトロメトリーを用いて脳内の分布について解析したところ、X-ALD 患者剖検脳中の白質領域に分布がみられた。本年度は脂質分子種群「Y」について、LC-MS を用いて構造解析を行った。その結果当初リン脂質と想定していた脂質分子種群「Y」は、複数のコレステロールの脂肪酸エステル分子種であることが明らかとなった。

さらに ALD 患者剖検脳の凍結標本を用いたスフィンゴ糖脂質の網羅的定量解析により、野生型マウス脳に存在しない構造未知のスフィンゴ糖脂質と推定されるスポット群「Z」を見出した。本年度は質量分析計への nano flow による注入が可能である超微量持続注入装置 (TriVersa NanoMate) を用いて構造解析を行った。スポット群「Z」のうち  $m/z$  1270~1360 の 3 個のシグナルはスフィンゴイド塩基が d18:1 でヘキソース 3 個と N-アセチルヘキソサミン 1 個を有し、それぞれ脂肪酸が異なるスフィンゴ糖脂質であることがわかった。一方  $m/z$  1260 台のシグナルはスフィンゴイド塩基が d18:1 で C24:1 の脂肪酸とシアル酸を 1 個有することが明らかとなったが、糖鎖の構成成分については解析が完了していない。

本研究では ALD の発症患者剖検脳において、従来の極長鎖脂肪酸含有リン脂質に加え、複数のコレステロールエステル分子種が白質部分に蓄積していることを見出した。発症機序の一因となっている可能性も考えられ、新たな検討課題を見出すことができた。

## 論文

1. Ayako Watanabe, Kotaro Hama, Kohei Watanabe, Yuko Fujiwara, Kazuaki Yokoyama, Shegeo Murata, Ryo Takita, *Angew. Controlled Tetradeuteration of Straight-Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid*. *Chem. Int. Ed. Engl.* (2022) 61, e202202779.1-11. PMID: 35411582
2. Shigeo Takashima, Haruka Fujita, Kayoko Toyoshi, Akiko Ohba, Yoko Hirata, Nobuyuki Shimozawa, Kentaro Oh-Hashi. Hypomorphic mutation of PEX3 with peroxisomal mosaicism reveals the oscillating nature of peroxisome biogenesis coupled with differential metabolic activities. *Mol Genet Metab* (2022) 137(1-2) 68-80. PMID: 35932552
3. Yuko Fujiwara, Kotaro Hama, Nobuyuki Shimozawa, Kazuaki Yokoyama. Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients. *Int. J. Mol. Sci.* (2021) 22, 8645.1-19. PMID: 34445349
4. Hyeon-Cheol Lee-Okada, Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama, Takehiko Yokomizo. Development of a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous analysis of free fatty acids. *J. Biochem.* (2021) 170, 389-397. PMID: 34009367
5. Kotaro Hama, Yuko Fujiwara, Tamuro Hayama, Tsuyoshi Ozawa, Keiji Nozawa, Keiji Matsuda, Yojiro Hashiguchi, Kazuaki Yokoyama. Very long-chain fatty acids are accumulated in triacylglycerol and nonesterified forms in colorectal cancer tissues. *Sci. Rep.* (2021) 11, 6163.1-10. PMID: 33731797
6. Morita M, Kaizawa T, Yoda T, Oyama T, Asakura R, Matsumoto S, Nagai Y, Watanabe Y, Watanabe S, Kobayashi H, Kawaguchi K, Yamamoto S, Shimozawa N, So T, Imanaka T. Bone marrow transplantation into Abcd1-deficient mice: Distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice. *J Inherit Metab Dis.* (2021) 44(3): 718-727. PMID: 33332637
7. Kubota K, Kawai H, Takashima S, Shimohata T, Otsuki M, Ohnishi H, Shimozawa N. Clinical evaluation of childhood cerebral adrenoleukodystrophy with balint's symptoms. *Brain Dev.* (2021) 43(3): 396-401. PMID: 33309491
8. Takashima S, Takemoto S, Toyoshi K, Ohba A, Shimozawa N. Zebrafish model of human Zellweger syndrome reveals organ-specific accumulation of distinct fatty acid species and widespread gene expression changes. *Mol Genet Metab.* (2021) 133(3):307-323. PMID: 34016526.
9. Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K, Eto Y. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* (2021) 133(3):277-288. PMID: 34090759.
10. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *Int J Neonatal Screen.* (2021) 7(3):58. PMID: 34449525.
11. Koji Kato, Hiromasa Yabe, Nobuyuki Shimozawa, Souichi Adachi, Mineo Kurokawa, Yoshiko Hashii, Atsushi Sato, Nao Yoshida, Makiko Kaga, Osamu Onodera, Shunichi Kato, Yoshiko Atsuta, and Tomohiro Morio. Stem Cell Transplantation for Pediatric Patients with Adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan. *Pediatric Transplantation.* (2021) 18; e14125. PMID: 34661325.
12. Ikeda T, Kawahara Y, Miyauchi A, Niijima H, Furukawa R, Shimozawa N, Morimoto A, Osaka H, Yamagata T. Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy. *JIMD Rep.* (2021) 63(1):19-24. PMID: 35028267.
13. Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. *J Lipid Res.* 2020 Apr;61(4):523-536. PMID: 32075856.
14. Obara K, Abe E, Shimozawa N, Toyoshima I. A case of female adrenoleukodystrophy carrier with insidious neurogenic bladder. *J Gen Fam Med.* 2020; 21: 146-147. PMID: 32742905.
15. Takashima S, Toyoshi K, Yamamoto T, Shimozawa N. Positional determination of the carbon-carbon double bonds in unsaturated fatty acids mediated by solvent plasmatisation using LC-MS. *Sci Rep.* 2020 Jul 31;10(1):12988. PMID: 32737371.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takashima S, Takemoto S, Toyoshi K, Ohba A, Shimozawa N.	4. 巻 133
2. 論文標題 Zebrafish model of human Zellweger syndrome reveals organ-specific accumulation of distinct fatty acid species and widespread gene expression changes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab	6. 最初と最後の頁 307-323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ymgme.2021.05.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Y, Hama K, Shimozawa N, Yokoyama K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 8645
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22168645.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Neonatal Screen	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijns7030058.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koji Kato, Hiromasa Yabe, Nobuyuki Shimozawa, Souichi Adachi, Mineo Kurokawa, Yoshiko Hashii, Atsushi Sato, Nao Yoshida, Makiko Kaga, Osamu Onodera, Shunichi Kato, Yoshiko Atsuta, and Tomohiro Morio.	4. 巻 26
2. 論文標題 Stem Cell Transplantation for Pediatric Patients with Adrenoleukodystrophy: A nationwide retrospective analysis in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e14125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/petr.14125.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda T, Kawahara Y, Miyuchi A, Niijima H, Furukawa R, Shimozawa N, Morimoto A, Osaka H, Yamagata T.	4. 巻 63
2. 論文標題 Low donor chimerism may be sufficient to prevent demyelination in adrenoleukodystrophy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JIMD Rep.	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmd2.12259.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka H, Amano N, Tanaka K, Katsuki T, Adachi T, Shimozawa N, Kawai T	4. 巻 67
2. 論文標題 A 29-year-old patient with adrenoleukodystrophy presenting with Addison 's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine J	6. 最初と最後の頁 655-658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0576.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Lipid Res	6. 最初と最後の頁 523-536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.P119000325.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima S, Toyoshi K, Yamamoto T, Shimozawa N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Positional determination of the carbon-carbon double bonds in unsaturated fatty acids mediated by solvent plasmaticization using LC-MS.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69833-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィー（ALD）克服への課題
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会シンポジウム「ペルオキシソーム病研究の最前線」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィーをどうやってより早期に診断するか
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会実践教育セミナー8
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 X連鎖性遺伝形式をとる副腎白質ジストロフィーの新生児マススクリーニング導入に向けての問題点
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会シンポジウム 4
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下澤伸行
2. 発表標題 副腎白質ジストロフィーの国内新生児マススクリーニング導入への課題を解決して早期導入を目指す
3. 学会等名 第47回日本マススクリーニング学会市民講座
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	才津 浩智  (Saitsu Hiroto)  (40402838)	浜松医科大学・医学部・教授   (13802)	
研究 分担者	横山 和明  (Yokoyama Kazuaki)  (50246021)	帝京大学・薬学部・教授   (32643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------