

審査の結果の要旨

氏名 新見 淳

本研究は本邦における孤発性遅発性アルツハイマー病（孤発性 LOAD）の遺伝的要因を明らかにするため、症例対照研究におけるエクソーム解析データを用いて、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の探索とエクソーム関連解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 頻度は低いが、本邦の孤発性 LOAD において家族性 AD 原因遺伝子 (*PSEN1*) の病原性または病原性が疑われる変異が認められた (0.68%)。
2. 頻度は低いが、本邦の孤発性 LOAD において家族性 FTD 原因遺伝子 (*MAPT*) の病原性変異が認められた (0.23%)。
3. 単一の変異解析では、*APOE* 遺伝子型  $\epsilon 4$  を来す変異以外に有意な変異は認められなかった。
4. 本邦の孤発性 LOAD において、*ABCA7* のレアバリエント、特に機能障害性が予測される変異が多く累積していたが有意差は認められなかった。

以上、本論文は本邦の孤発性 LOAD において、症例対照研究におけるエクソームデータを用いた解析から、家族性アルツハイマー病原因遺伝子における病原性または病原性が疑われる変異を有する症例があることを明らかにした。本研究では、本邦の孤発性 LOAD における遺伝的背景の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。