

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：認知症の根本的な原因の解明を目指したコホート研究と網羅的ゲノム配列解析研究

2. 研究開発代表者： 辻 省次（国立大学法人東京大学 医学部附属病院）

3. 研究開発の成果

アルツハイマー病罹患同胞対ノンパラメトリック連鎖解析，エクソーム解析を完了しており，アルツハイマー病発症のリスクを高める遺伝子を探索している．既知の病因遺伝子では，一家系で PSEN1 変異，一家系で CSF1R 変異が同定された．ゲノムワイド関連解析から見いだされた既知の 21 個の疾患関連遺伝子について，in-house コントロールにおけるアレル頻度が 5%以下となる rare variant を抽出したところ，同胞で共有される rare variant が 8 家系で SORL1, ABCA7 で認められ，疾患への関与が強いものと考えられた．このように家族内集積性を示す罹患同胞対において，既知の病因遺伝子・疾患関連遺伝子の rare variant が共有される例が多数みられており，このアプローチの有効性が確認された．ノンパラメトリック連鎖解析によって見出される候補領域の中で，rare variants のリストを得ており，これらの候補変異について，孤発性アルツハイマー病・健常対照者の患者・対照者 case-control association study のデータを参照する，アルツハイマー病の疾患パスウェイの情報を参照するなどして，新たな既知の病因遺伝子・疾患関連遺伝子を探索している．

700 検体（アルツハイマー病 350 例，健常対照者 350 例）のエクソーム解析を完了した．アルツハイマー病同胞罹患同胞対のノンパラメトリック連鎖解析，エクソーム解析によりリストアップされた variants について，今後，関連を検討する．

コホートは，詳細かつ正確なデータ収集を行う事を目標としたため，データ収集システムとして Viedoc を採用し，認知機能検査，臨床評価項目を収集するシステムを構築した．また，各種臨床評価項目の記録用紙の作成は終了した．脳 MRI, PIB-PET, FDG-PET の各画像検査撮像条件について検討し，決定した．コホート研究を進めるための環境整備を終え，被験者募集を開始した．

4. その他

特記事項なし．