

19980042

家族性痙性対麻痺の病態機序の解明

平成10年度厚生科学研究費補助金

研究報告書

平成11年3月

主任研究者 小林 央

(新潟大学脳研究所神経内科)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

総括研究報告書

家族性痙性対麻痺の病態機序の解明

主任研究者 小林 央 新潟大学脳研究所神経内科助手

研究要旨

家族性痙性対麻痺 familial spastic paraplegia (FSP)は、緩徐進行性の痙性対麻痺を主徴とし、病理学的には脊髄の錐体路、後索の系統変性を主病変とする疾患である。遺伝学的には均一でなく、現在までに4つの常染色体優性遺伝子座（染色体14番、2番、15番、8番）、2つの常染色体劣性遺伝子座（染色体8番、16番）が報告されている。我々はFSPの原因を遺伝学的に明らかにするため、常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系の集積と新たな劣性遺伝子座の探索、及び染色体2番の優性遺伝子座より原因遺伝子の単離を試みた。常染色体優性遺伝性痙性対麻痺2家系を連鎖解析し染色体2番遺伝子座に連鎖することを明らかにし、この家系の genomic DNA を用い、DIRECT(direct identification of repeat expansion and cloning technique)法により現在 CAG repeat 単離を試みている。また常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺12家系を集積し、臨床的に解析した。12家系中8家系は知能低下と脳梁の菲薄化を伴う複合型FSPであった。連鎖解析により既知の遺伝子座（染色体8番、16番）との連鎖を否定した後、近年我々が北アメリカにおいて見出した新たな候補遺伝子座（染色体15番）について連鎖解析を行った。脳梁の菲薄化を伴う8家系中5家系では染色体15番への連鎖が示唆され、残る3家系では連鎖は否定的であった。今後さらなる家系を集積し遺伝的異質性につき検討する必要があると考えられる。

するものである。

研究協力者

柴崎陽子、田中一、川崎砂里、近藤浩、辻省次（新潟大学脳研究所神経内科）：青柳靖之（新潟大学理学部）：中村昭範（国立長寿研）：中川正法（鹿児島大3内）：増田真之、内海裕也（東京医科大）：植川和利（国療熊本南病院）：上田雅之、神谷達司、片山泰朗（日本医大）：岩淵潔（神奈川県リハビリテーションセンター）

家族性痙性対麻痺 (FSP) は、緩徐進行性の痙性対麻痺を主徴とし、病理学的には脊髄の錐体路、後索の系統変性を主病変とする疾患である。遺伝学的には均一でなく、現在までに4つの常染色体優性遺伝子座（染色体14番、2番、15番、8番）、2つの常染色体劣性遺伝子座（染色体8番、16番）が報告されている^{1,2,3)}。我々はFSPの原因を遺伝学的に明らかにするため、1. 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系の集積と連鎖解析による新たな劣性遺伝子座の探索、2. 染色体2番の優性遺伝子座よりDIRECT法による原因遺伝子の単離、を試みた。

A. 研究目的

本研究は、遺伝性の神経変性疾患である家族性痙性対麻痺 familial spastic paraplegia (FSP) の原因遺伝子を明かにし、その病態解明及び治療研究に役立てようと

B. 研究方法

1. 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系の集積と連鎖解析による新たな劣性遺伝子座の探索。

日本国内の多施設との研究協力により、常染色体劣性遺伝性を示す家族性痙性対麻痺 12 家系（患者 20 名を含む）を集積し、臨床的に解析するとともに、同意を得たうえで採血を行い、genomic DNA を抽出した。既知の 2 つの常染色体劣性遺伝子座（染色体 8 番、16 番）及び新たな候補遺伝子座（染色体 15 番）領域をカバーする 9 種類の CA リピートマイクロサテライト多型マーカー（D8S285, D8S260, D8S279, D15S971, D15S118, D15S1012, D16S3026, D16S3407, D16S3121）について蛍光ラベルしたプライマーを用い PCR の後 Capillary 型 ABI 蛍光自動シーケンサー（ABI PRISM 310）を用いて各 DNA マーカーのサイズを決定した。決定された各 DNA マーカーのサイズをもとに、連鎖解析および haplotype 解析を行った。連鎖解析は LINKAGE プログラムにより算出した。

常染色体劣性遺伝病では、近親婚患者において疾患遺伝子とその周辺のマーカーは同祖ホモである可能性が高く、近親婚患者において常にホモとなるようなマーカーは原因遺伝子に近いと考えられる（ホモ接合性マッピング）。我々の劣性遺伝性痙性対麻痺 12 家系中 8 家系においても、近親婚を認めるため、ホモ接合体についても検討した。

2. 染色体 2 番の常染色体優性遺伝子座より遺伝子を単離する。

染色体 2 番遺伝子座に連鎖する常染色体優性遺伝性痙性対麻痺 2 家系を見出し、genomic DNA を抽出した。染色体 2 番遺伝子座においては、原因遺伝子として CAG リピートの異常が指摘されているため^{4,5)}、患者ゲノム DNA より、原因遺伝子である CAG リピートクローンを直接単離するため、DIRECT (direct identification of repeat expansion and cloning technique) にて検討した⁶⁾。DIRECT 法は、(CAG)55 リピートを含むプローブを用いて、患者ゲノム DNA 中に存在する異常に伸長した CAG リピートのみを、Southern blotting 法により選択的に検出する方法である。

C. 結果

1. 常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系の集積と新たな劣性遺伝子座の探索。

日本国内より常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 12 家系（発症者 20 名を含む全 33 名）を集積した（図 1）。12 家系中 8 家系において知能低下、画像検査において脳梁の菲薄化を認め、岩淵らの提唱する菲薄した脳梁を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺と考えられた。他の 4 家系では脳梁の菲薄化は認めず、2 家系で小脳失調と眼振を、1 家系で知能低下を認めた（表 1）。近親婚は 12 家系中 8 家系に認めた。連鎖解析により 12 家系中 10 家系（家系 5, 11, 12, 26, 27, 136, 277, 292, 391, 398）において染色体 8 番遺伝子座との連鎖を否定した。1 家系においては統計学的に有意な結果は得られず、1 家系（家系 8）において LOD 値 3 を超えないが染色体 8 番遺伝子座との連鎖が示唆された。染色体 16 番遺伝子座

(Paraplegin) については、12 家系中 11 家系で連鎖は否定され (LOD<-2)、1 家系では有意な結果は得られなかった。新たな候補遺伝子座である染色体 15 番遺伝子座については、8q との連鎖は否定的な (LOD<-2) 10 家系中 5 家系 (家系 11, 12, 26, 136, 398) で、LOD 値 3 を超えないものの positive lod score を得、15q 遺伝子座との連鎖が示唆された。最大 lod score は DNA マーカー D15S971 において、それぞれ、0.6, 0.62, 0.3, 0.51, 0.84 (recombination fraction = 0.0) であり、最大合計 lod score は 2.87 (recombination fraction = 0.0) であった。また 5 家系のうち 2 家系でホモ接合を認めた (図 2)。臨床的には 5 家系とも菲薄した脳梁を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺であり、病因遺伝子座である可能性があると考えられた。しかしながら、残る脳梁の菲薄化を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺 3 家系では 15q との連鎖は否定され (LOD<-2)、遺伝的異質性の存在する可能性も示唆された。12 家系中 4 家系 (家系 5, 27, 277, 391) ではいずれの遺伝子座 (染色体 8 番、16 番、15 番) との連鎖も否定された (LOD<-2)。

2. 染色体 2 番の優性遺伝子座より原因遺伝子を単離する。

染色体 2 番遺伝子座に連鎖する常染色体優性遺伝性痙性対麻痺 2 家系において、制限酵素 PstI, BamHI, TspEI, EcoRI を用いた DIRECT 法による検討では、疾患と連鎖した CAG リピートの異常伸長は検出されなかった。

D. 考察

集積した常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 12 家系中 8 家系において、知能低下及び画像検査において脳梁の菲薄化を認め、岩淵らの提唱する菲薄した脳梁を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺と考えられた。本邦においては、この型の劣性遺伝性痙性対麻痺が比較的多いと考えられ、岩淵らの提唱するとおり一疾患単位を形成する可能性がある。

我が国の劣性遺伝性痙性対麻痺については、以前に遺伝学的解析は行われおらず、我々の解析がはじめてである。常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺においては、チュニジア家系において染色体 8 番の遺伝子がまず報告され⁷⁾、次にイタリアより新たな遺伝子座 (染色体 16 番) が報告され、遺伝子 (Paraplegin) が単離された。この蛋白は酵母の AFG3 蛋白と homology があり、シャペロン機能を持つミトコンドリア蛋白であると予想されている³⁾。しかしながら我々の研究により、本邦の劣性遺伝性痙性対麻痺家系では Paraplegin 遺伝子座 (染色体 16 番) への連鎖は否定的であり、本邦では Paraplegin 異常に伴う劣性遺伝性痙性対麻痺は極めてまれと考えられる。また染色体 8 番遺伝子座についても 1 家系のみ連鎖が示唆されたが、他の大部分の家系では否定的であり、本邦では比較的少ないと考えられた。もう一つの候補遺伝子座である染色体 15 番において、連鎖解析の結果、12 家系中 5 家系で、positive lod score を得た。最大合計 lod score は 2.87 (recombination fraction = 0.0) であり、統計学的に有意とされる 3 に近く、病因遺

伝子座である可能性があるが、今後さらに家系を集積し連鎖解析を進め、遺伝学的異質性について検討する必要がある。最後にいずれの遺伝子座にも連鎖しない劣性遺伝性痙性対麻痺家系が4家系あり、さらに新たな遺伝子座が存在する可能性があることが示唆された。

常染色体優性遺伝性痙性対麻痺においては、現在までに4つの遺伝子座(染色体14番、2番、15番、8番)が報告されているが^{1,2)}、優性遺伝を示す約80%の家系が染色体2番に連鎖している。近年、染色体2番遺伝子座において、原因遺伝子としてCAGリピートの異常(約60リピートの伸長)が指摘されたが、遺伝子は未だ単離されていない^{4,5)}。今回DIRECT法により検討した範囲では、CAGリピートの異常伸長は認められなかった。しかし、今回使用した制限酵素以外の酵素による検討や、現在共同研究者の辻らが開発中の二次元DIRECT法による検討なども行う予定である。

E. 結論

日本国内より常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺12家系(発症者20名を含む全33名)を集積した。12家系中8家系において知能低下、画像検査において脳梁の菲薄化を認め、岩淵らの提唱する菲薄した脳梁を伴う複合型遺伝性痙性対麻痺と考えられた。本邦においては、染色体16番及び8番に連鎖する常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺家系は少ないと考えられた。脳梁菲薄化を伴う本邦複合型ARFSPは8qと15qに連鎖する可能性が示唆されたが、一方これら以外の新たな遺伝子座の存在する可能性も

考えられ、さらに家系を増やして検証する必要がある。

F. 研究発表

1998年第39回日本神経学会総会発表：
複合型常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺
(ARFSP)の連鎖解析による検討

新潟大：小林央，田中一，辻省次，国立長
寿研：中村昭範，鹿児島大3内：中
川正法，東京医科大：増田真之，内
海裕也，国療熊本南病院：植川和利，
聖マ医大：大島 崇

1998, 49th Annual Meeting of the
American Society of Human Genetics
Genetic localization of a new locus for
recessive spastic paraplegia to
15q13-15.

Francisco Martinez-Murillo, Hisashi
Kobayashi, E. Pegoraro, G. Galluzzi, G.
Creel, C. Mariani, E. Farina, H. Marks,
E. Ricci, G. Alfonso, R. Pauli, Eric P.
Hoffman.

1999年第39回日本神経学会総会発表：
脳梁の菲薄化を伴う常染色体劣性遺伝性痙
性対麻痺(ARFSP)の連鎖解析による検討

新潟大神内：○柴崎陽子、小林央、田中一、
川崎砂里、近藤浩、辻省次、国立長
寿研：中村昭範、鹿児島大3内：中
川正法、東京医科大：増田真之、内
海裕也、国療熊本南病院：植川和利、
日本医大：上田雅之、神谷達司、片
山泰朗、神奈川リハビリテーション
センター：岩淵潔

1999 Annual Meeting of the American Academy of Neurology:

Further genetic heterogeneity in Autosomal Recessive Spastic Paraplegia. Yoko Shibasaki, Hajime Tanaka, Francisco Martinez-Murillo, Sari Kawasaki, Hiroshi Kondo, Kazutoshi Uekawa, Masayuki Ueda, Tatsushi Kamiya, Yasuo Katayama, Akinori Nakamura, Masanori Nakagawa, Masayuki Masuda, Hiroya Utsumi, Kiyoshi Iwabuchi, Eric P. Hoffman, Shoji Tsuji, and Hisashi Kobayashi.

G. 参考文献

1. Kobayashi H, Garcia CA, Alfonso G, Marks HG, Hoffman EP. Molecular genetics of familial spastic paraplegia: a multitude of responsible genes. *J. Neurol. Sci.* 1996; 137:131-138.
2. Hedera P, Rainier S, Alvarado D, Zhao X, Williamson J, Otterud B, Leppert M, Fink JK. Novel Locus for Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia, on Chromosome 8q. *Am. J. Hum. Genet.* 64:563-569, 1999
3. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, De Michele G, Filla A, Cocozza S, Marconi R, Durr A, Fontaine B, Ballabio A. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93:973-983.
4. Nielsen JE, Koefoed P, Abell K, Hasholt L, Eiberg H, Fenger K, Niebuhr E, Sorensen SA. CAG repeat expansion in autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome 2p21-p24. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 1811-1816.
5. Benson KF, Horwitz M, Wolff J, Friend K, Thompson E, White S, Richards RI, Raskind WH, Bird TD. CAG repeat expansion in autosomal dominant familial spastic paraparesis: novel expansion in a subset of patients. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7:1779-1786.
6. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H, Wakisaka A, Tashiro K, Ishida Y, Ikeuchi T, Koide R, Saito M, Sato A, Tanaka T, Hanyu S, Takiyama Y, Nishizawa M, Shimizu N, Nomura Y, Segawa M, Iwabuchi K, Eguchi I, Tanaka H, Takahashi H, Tsuji S. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nature Genet.* 1996;14:277-284.
7. Hentati A, Pericak-Vance MA, Hung WY, Belal S, Laing N, Boustany RM, Hentati F, Ben Hamida M, Siddique T. Linkage of 'pure' autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3:1263-1267.

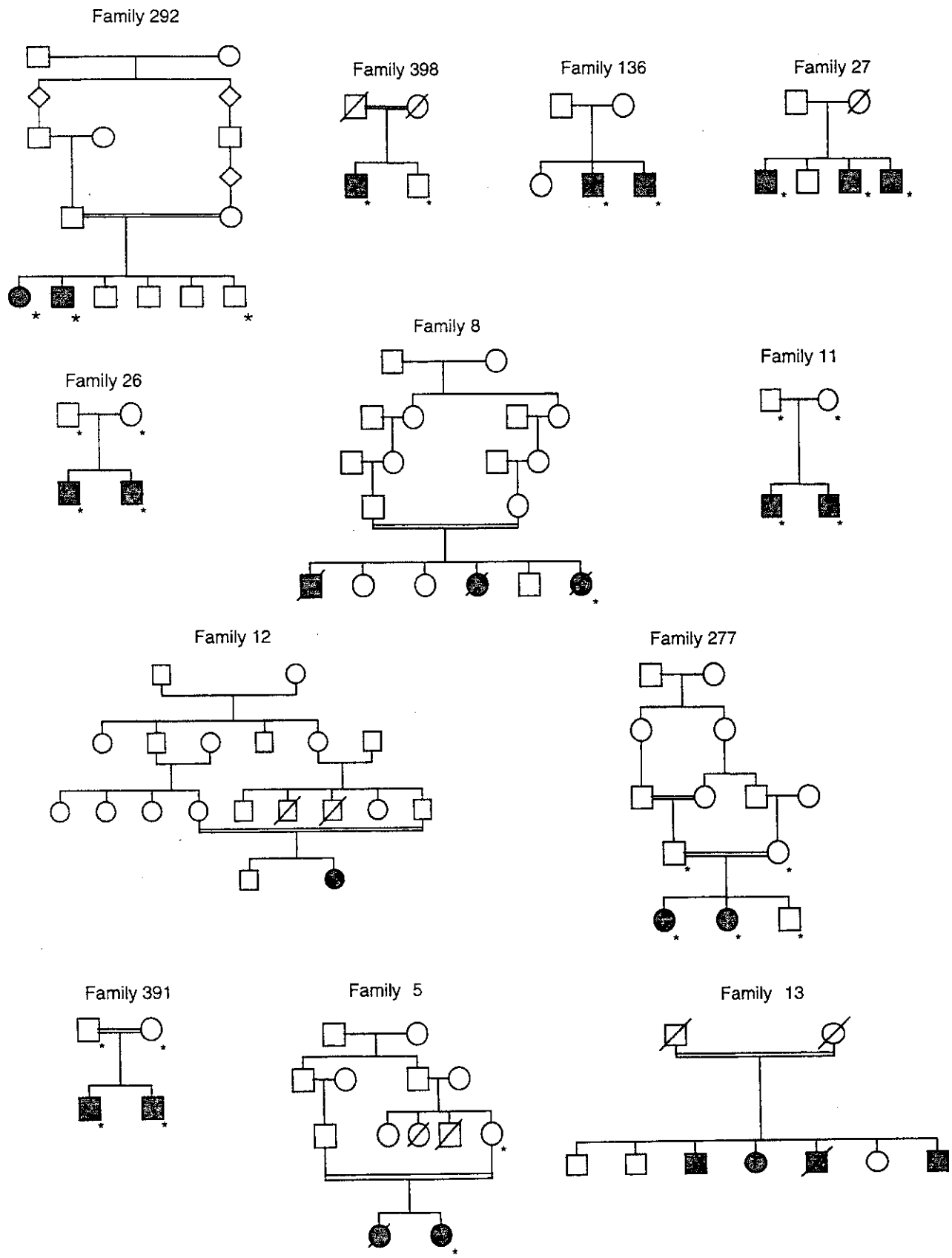
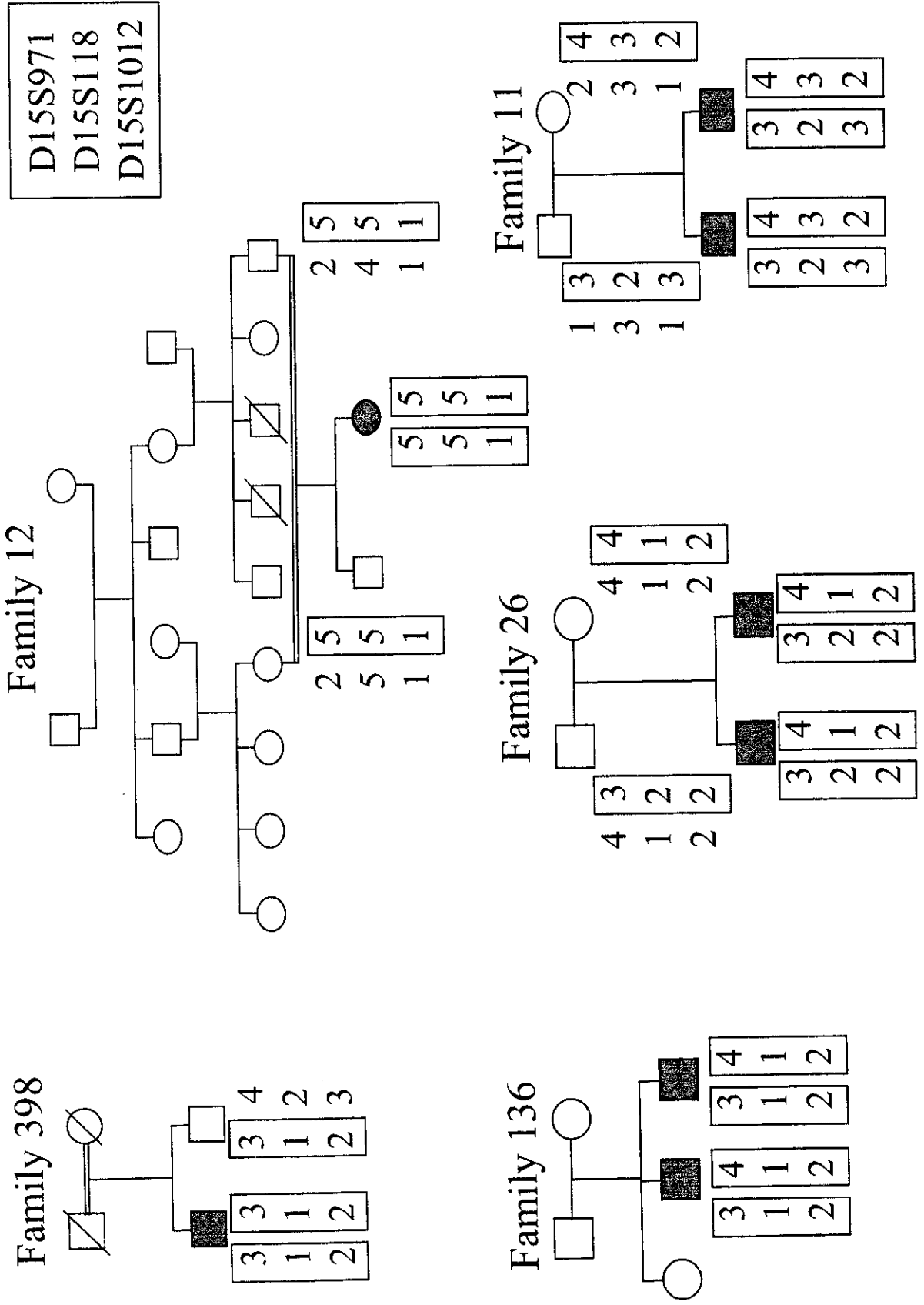


图 1. 常染色体劣性遗传性痲性对麻痺家系

图2. Haplotype analysis for chromosome 15q markers



研 究 成 果

II-P41-4 複合型常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺 (ARFSP) の連鎖解析による検討

新潟大：小林央，田中一，辻省次，国立長寿研：中村昭範，鹿児島大 3 内：中川正法，東京医科大：増田真之，内海裕也，国療熊本南病院：植川和利，聖マ医大：大島 崇

目的：純粋型 ARFSP では染色体 8 番遺伝子座が報告されている。本邦複合型 ARFSP が，純粋型 ARFSP と遺伝的に均一か異質かを検討した。

対象・方法：複合型 ARFSP 9 家系を対象とし，染色体 8 番遺伝子座近傍 DNA マーカーを用い連鎖解析を行った。

結果・結論：いずれも緩徐進行性痙性対麻痺を呈し，9 家系中 6 家系では知能低下を伴い，MRI 上脳梁の菲薄化を認めた。9 家系中 6 家系では染色体 8 番遺伝子座との連鎖は否定され，複合型 ARFSP は純粋型 ARFSP とは異なる遺伝子座に連鎖していると考えられたが，脳梁の菲薄化を認めた 6 家系中 3 家系においては，染色体 8 番遺伝子座との連鎖の可能性が示唆された。

1998, 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics.

1732

Genetic localization of a second locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13-15

Francisco Martínez Murillo^{1*}, Hisashi Kobayashi^{2*}, Elena Pegoraro¹, Giuly Galluzzi³, George Creel⁴, Claudio Mariani⁵, Elisabetta Farina⁵, Enzo Ricci³, Gishlaine Alfonso⁶, Richard M. Pauli⁷, and Eric P. Hoffman¹

*Francisco Martínez Murillo and Hisashi Kobayashi have contributed equally in the elaboration of the work presented in this paper

¹ Department of Molecular Genetics and Biochemistry, Human Genetics, Pediatrics and Neurology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

² Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

³ Department of Molecular Biology, Institute of Cell Biology, C.N.R., Rome, Italy

⁴ Department of Neurology, Wright-Patterson Air Force Base, USA

⁵ Neurorehabilitation Unit, Don C. Gnocchi Foundation Clinical Research Center, University of Milan, Italy

⁶ Clinica Las Americas, Hato Rey, Puerto Rico

⁷ Clinical Genetics Center, University of Wisconsin-Madison, USA

Abstract

Objective: To characterize a new gene locus for familial spastic paraparesis (FSP).

Background: FSP is a genetically heterogeneous group of upper motor neuron syndromes. It can be inherited as an autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked disorder. Three loci for autosomal dominant FSP have been genetically mapped, and two genes have been shown responsible for the X-linked type. In addition, two loci for autosomal recessive type have been reported and mapped to chromosomes 8q and 16q. The gene for the 16q locus has been characterized as a mitochondrial protein.

Methods: Eight recessive FSP families from America and Europe were used for genetic linkage analysis. The known recessive loci (8q, and 16q) and the X-linked loci (PLP and L1CAM genes) were screened through PCR amplification, linkage analysis, and/or SSCP. *Results:* All the families, except one, revealed lack of linkage to the known loci for recessive and X-linked types of FSP. One of the 8 families showed data consistent with linkage to the previously characterized 8q locus. Analysis of all the families for possible linkage to other candidate loci revealed significant positive LOD scores for markers in chromosome 15q. The maximum multi-point combined LOD score for the non-8q families was $Z = 3.14$ for markers D15S1007, D15S971, D15S118, and D15S1012, at a distance of 6.41 cM from the marker D15S1007, in between D15S971 and D15S118. *Conclusions:* Our data suggest that there is a new locus for recessive FSP linked to chromosome 15q, and that this may be the most common one.

脳梁の菲薄化を伴う常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺(ARFSP)の連鎖解析による検討

新潟大神内：○柴崎陽子、小林央、田中一、川崎砂里、近藤浩、辻省次、国立長
寿研：中村昭範、鹿児島大3内：中川正法、東京医科大：増田真之、内
海裕也、国療熊本南病院：植川和利、日本医大：上田雅之、神谷達司、
片山泰朗、神奈川リハビリテーションセンター：岩淵潔

目的：ARFSPでは、染色体8,16,15番の3遺伝子座(8q,16q,15q)が報告されている。脳梁菲薄化を伴う本邦複合型ARFSP家系とこれらの遺伝子座との関係を検討した。

対象：緩徐進行性痙性対麻痺を呈し、知能低下を伴い、MRI上脳梁の菲薄化を認める本邦複合型ARFSP7家系。

方法：8q,16q,15q近傍のDNAマーカー8種類を用い連鎖解析を行った。結果：16q遺伝子座(Paraplegin)については、7家系中5家系で連鎖は否定され($LOD < -2$)、2家系では有意な結果は得られなかった。7家系中2家系では15qとの連鎖は否定され($LOD < -2$)、 LOD 値3を超えないが8q遺伝子座との連鎖が示唆された。残る5家系中4家系では8qとの連鎖は否定的で($LOD < -2$)、 LOD 値3を超えないものの15q遺伝子座との連鎖が示唆された。残る1家系ではいずれの遺伝子座との連鎖も否定された($LOD < -2$)。結論：脳梁菲薄化を伴う本邦複合型ARFSPは8qと15qに連鎖する可能性がある。一方これら以外の新規の遺伝子座に連鎖する可能性も考えられ、さらに家系を増やして検証する必要がある。

1999 Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Further Genetic Heterogeneity in Autosomal Recessive Spastic Paraplegia

Yoko Shibasaki, Hajime Tanaka, Francisco Martinez-Murillo, Sari Kawasaki, Hiroshi Kondo, Kazutoshi Uekawa, Masayuki Ueda, Tatsushi Kamiya, Yasuo Katayama, Akinori Nakamura, Masanori Nakagawa, Masayuki Masuda, Hiroya Utsumi, Kiyoshi Iwabuchi, Eric P. Hoffman, Shoji Tsuji, and Hisashi Kobayashi

Francisco Martinez-Murillo, Eric P. Hoffman
Department of Molecular Genetics, Pittsburgh University, USA

Kazutoshi Uekawa
National Kumamoto S. Hospital

Masayuki Ueda, Tatsushi Kamiya, Yasuo Katayama
The Second Department of Internal Medicine
Nippon Medical School

Akinori Nakamura, Masanori Nakagawa
The third department of internal medicine
Kagoshima University

Masayuki Masuda, Hiroya Utsumi
The third department of internal medicine
Tokyo Medical University

Abstract

Familial spastic paraplegia (FSP) is a clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative disorders of the motor system characterized by slowly progressive weakness and spasticity of the lower extremities. To date, three loci for autosomal recessive type FSP (ARFSP) have been characterized and mapped to chromosome 8q, 16qter (Paraplegin locus), and 15q (a new locus recently we have identified in families from North America and Europe, *Am. J. Hum. Genet.* 63; A300, 1998). We studied 12 Japanese ARFSP families (20 affected cases) clinically and performed genetic linkage analyses with DNA polymorphic markers on chromosome 8q, 15q and 16qter; D8S260, D8S279, D8S285, D15S118, D15S971, D15S1012, D16S3026, D16S3407 and D16S3121. All the 12 families were classified as the "complicated" forms, which manifested with nystagmus, ataxia, mental retardation or cerebral abnormalities. Especially, a thinning of corpus callosum was detected with MRI or autopsy findings in 8 families (family No. 8, 11, 12, 26, 27, 136, 292, and 398). Consanguineous marriage was present in 8 of the 12 families. In 10 families (family No. 5, 11, 12, 26, 27, 136, 277, 292, 391, and 398), definite exclusion of linkage (lod score < -2) was found for chromosome 8q. One of the 12 families (family No. 8) showed data consistent with linkage to the 8q locus. The possibility of linkage was (lod score < -2) excluded with markers of 16qter locus in 11 families (family No. 5, 8, 11, 27, 136, 277, 391, and 398). One family (family No. 26) was uninformative for chromosome 16qter locus. While not statistically conclusive, the possible linkage to chromosome 15q was confirmed in five families (family No. 11, 12, 26, 136, and 398). Positive pair-wise lod scores were obtained with the marker D15S971 for five families ($Z_{\max} = 0.6, 0.62, 0.3, 0.51, \text{ and } 0.84$ at a recombination fraction of 0, respectively). The maximum combined LOD scores = 2.87 at a recombination fraction of 0. And all of these 5 families showed mental retardation and a thin corpus callosum. However, three of the 8 families with a thin corpus callosum (family No. 8, 27, and 292) and other four families (family No. 5, 27, 277, and 391) were not linked to any of the three mapped recessive spastic paraplegia loci (8q, 16q, and 15q). Our results suggest further evidence for clinical and genetic heterogeneity in ARFSP.

19980040

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

Molecular genetics of familial spastic paraplegia: a multitude of responsible genes.

Kobayashi H, Garcia CA, Alfonso G, Marks HG, Hoffman EP.
J Neurol Sci. 1996 May;137(2):131-8.

Extensive genetic heterogeneity in the "pure" form of autosomal dominant familial spastic paraplegia (Strumpell's disease).

Kobayashi H, Garcia CA, Tay PN, Hoffman EP.
Muscle Nerve. 1996 Nov;19(11):1435-8.