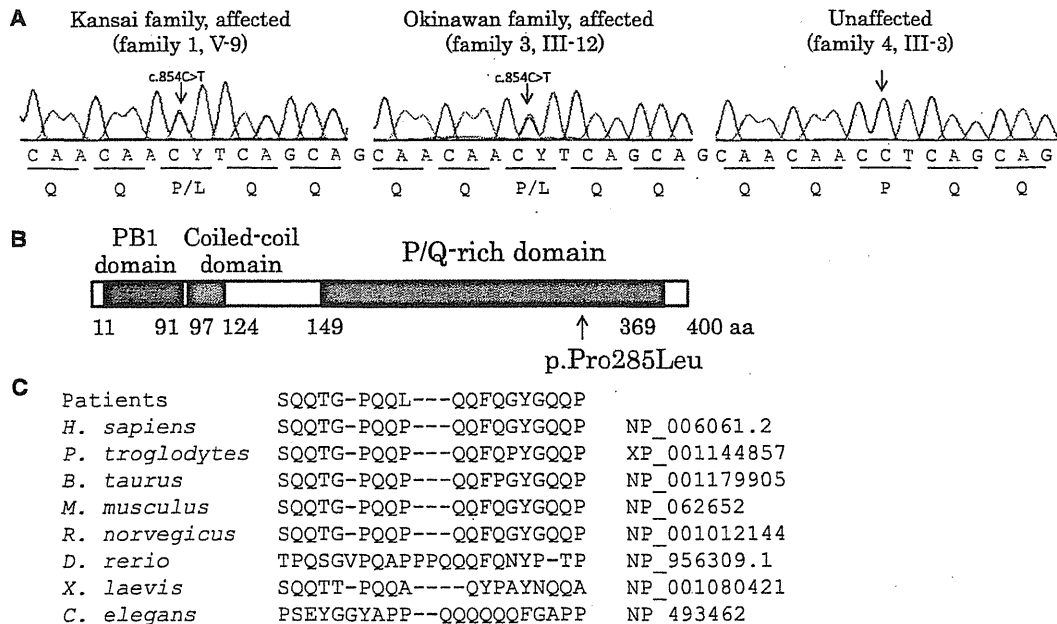


**Figure 2. Haplotype Analysis and Minimum Candidate Region of HMSN-P**

(A) Haplotypes were reconstructed for all the families with the use of SNP array data and microsatellite markers. Previously reported candidate regions are shown as “Kansai 2007” and “Okinawa 2007.”<sup>1,6</sup> Because families 1 and 2 are distantly related, an extended shared common haplotype was observed on chromosome 3, as indicated by a previous study.<sup>6</sup> A reassessment of linkage analysis with high-density SNP markers revealed a recombination between rs4894942 and rs1104964 in family 2, thus refining the telomeric boundary of the candidate region in Kansai families (designated as “Common haplotype shared between families 1 and 2”). Furthermore, a shared common haplotype (3.3 Mb with boundaries at rs16840796 and rs1284730) between families 3 and 4 was found, defining the minimum candidate region.



### Figure 3. Identification of Causative Mutation

(A) Exome sequencing revealed that only one novel nonsynonymous variant is located within the minimum candidate region. Direct nucleotide-sequence analysis confirmed the mutation, c.854C>T (p.Pro285Leu), in *TFG* in both Kansai and Okinawan families. The mutation cosegregated with the disease (Figure 1A).

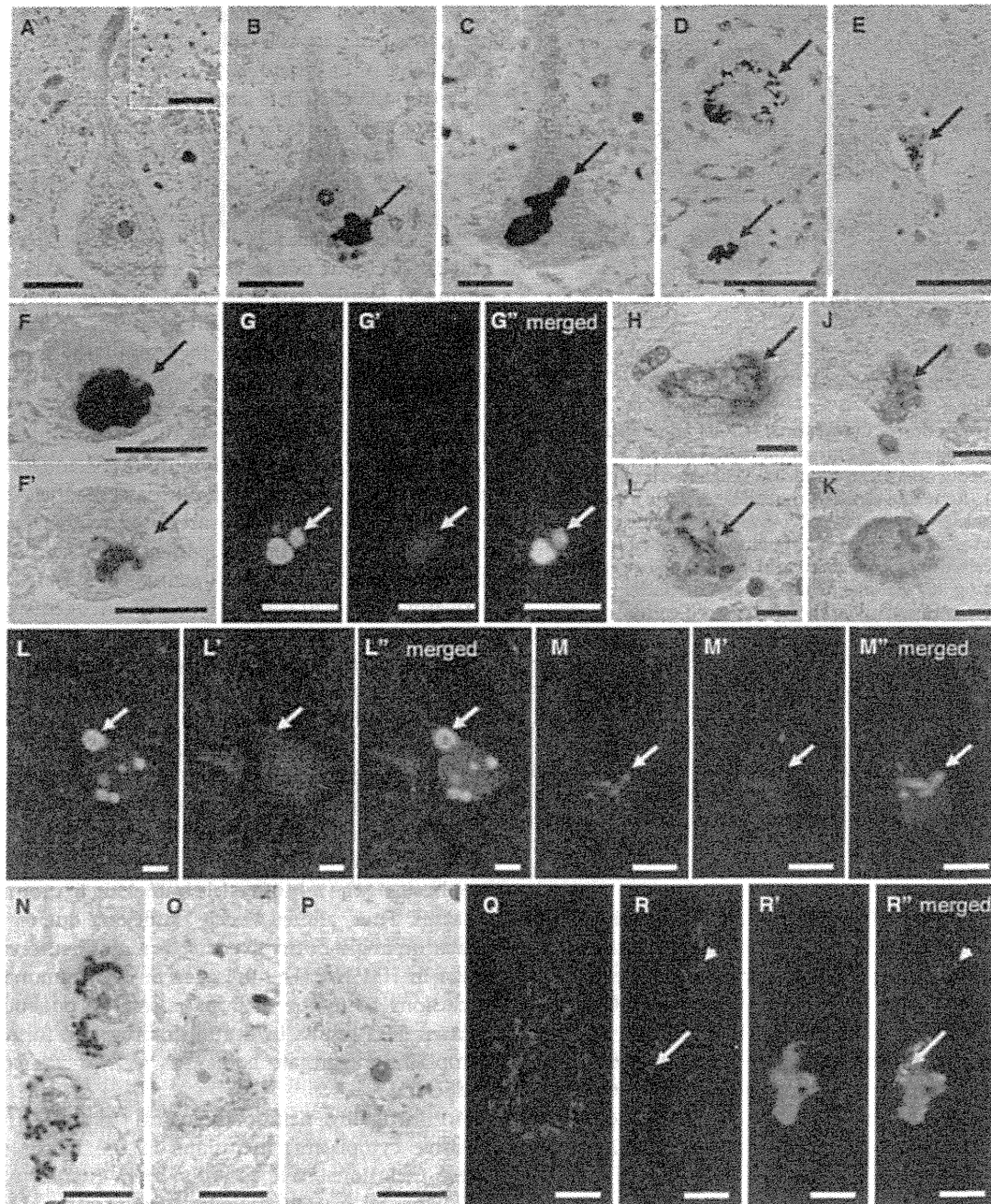
(B) Schematic representation of *TFG* isoform 1. The alteration (p.Pro285Leu) detected in this study is shown below.

(C) Cross-species homology search of the partial *TFG* amino acid sequence containing the p.Pro285Leu alteration revealed that Pro285 is evolutionally conserved among species.

pneumonia at 67 years of age.<sup>5</sup> Immunohistochemical observations employing a *TFG* antibody (Table S8) revealed fine granular immunostaining of *TFG* in the cytoplasm of motor neurons in the spinal cord of neurologically normal controls ( $n = 3$ ; age at death =  $58.7 \pm 19.6$  years old) (Figure 4A). In the HMSN-P patient, in contrast, *TFG*-immunopositive inclusion bodies were detected in the motor neurons of the facial, hypoglossal, and abducens nuclei and the spinal cord, as well as in the sensory neurons of the dorsal root ganglia, but were not detected in glial cells (Figures 4B–4D). A small number of cortical neurons in the precentral gyrus also showed *TFG*-immunopositive inclusion bodies (Figure 4E). Serial sections stained with antibodies against ubiquitin or *TFG* (Figure 4F) and double immunofluorescence staining (Figure 4G) demonstrated that *TFG*-immunopositive inclusions colocalized with ubiquitin deposition. Inclusion bodies were immunopositive for optineurin in motor neurons of the brainstem nuclei and the anterior horn of the spinal cord,<sup>5</sup> as well as in sensory neurons of the dorsal root ganglia (data not shown). These data strongly indicate that HMSN-P is a proteinopathy involving *TFG*.

Because HMSN-P and ALS share some clinical characteristics, we then examined whether neuropathological findings of HMSN-P shared cardinal features with those of sporadic ALS.<sup>13–16</sup> Immunohistochemistry with a TDP-43 antibody revealed skein-like inclusions in the remaining motor neurons of the abducens nucleus and the anterior horn of the lumbar cord (Figures 4H–4I). Phosphorylated TDP-43-positive inclusions were also identified in neurons of the anterior horn of the cervical cord and Clarke's nucleus (Figures 4J–4K). In contrast, *TFG* immunostaining of spinal-cord specimens from four patients with sporadic ALS (their age at death was  $72.3 \pm 7.4$  years old) revealed no pathological staining in the motor neurons (data not shown). Double immunofluorescence staining revealed that many of the *TFG*-immunopositive round inclusions in the HMSN-P patient were negative for TDP-43 (Figure 4L), whereas a small number of inclusions were positive for both *TFG* and TDP-43 (Figure 4M). In addition, to investigate morphological Golgi-apparatus changes, which have recently been found in motor neurons of autopsied tissues of ALS patients,<sup>17</sup> we conducted immunohistochemical analysis by using

(B) Disease haplotypes in the Kansai and Okinawan kindreds are indicated below. Local recombination rates, RefSeq genes, and the linkage disequilibrium map from HapMap JPT (Japanese in Tokyo, Japan) and CHB (Han Chinese in Beijing, China) samples are shown above the disease haplotypes. When disease haplotypes of the Kansai and Okinawan kindreds are compared, the markers nearest to *TFG* are discordant at markers 48.5 kb centromeric and 677 bp telomeric to the mutation within a haplblock, strongly supporting the interpretation that the mutations have independent origins.



**Figure 4. TFG-Related Neuropathological Findings**

(A) TFG immunostaining (with hematoxylin counterstaining) of a motor neuron in the spinal cord of a neurologically normal control. A high-power magnified photomicrograph (inset) shows fine granular staining of TFG in the cytoplasm. The scale bars represent 20  $\mu$ m (main panel) and 10  $\mu$ m (inset).

(B–E) TFG-immunopositive inclusions of the neurons (with hematoxylin counterstaining) in the hypoglossal nucleus (B), anterior horn of the spinal cord (C), dorsal root ganglion (D, arrows), and motor cortex (E, arrow) of the patient with the *TFG* mutation. The scale bars represent 20  $\mu$ m (B–D) and 50  $\mu$ m (E).

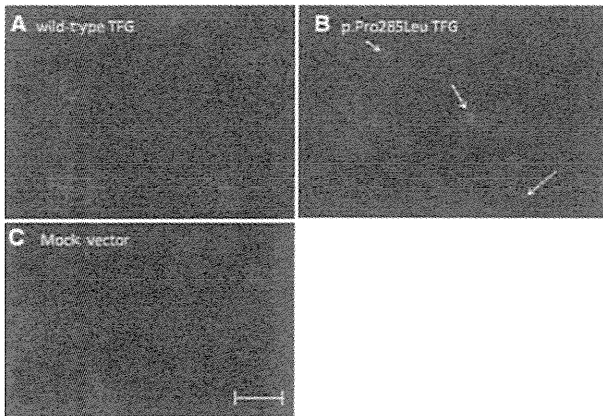
(F and F') Serial section analysis of the facial nucleus motor neuron showing an inclusion body colabeled for TFG (F) and ubiquitin (F'). The scale bars represent 20  $\mu$ m.

(G–G'') Double immunofluorescence microscopy confirming colocalization of TFG (green) and ubiquitin (red) in an inclusion body of a motor neuron in the hypoglossal nucleus. The scale bars represent 20  $\mu$ m.

(H and I) TDP-43-positive skein-like inclusions in the motor neurons of the abducens nucleus (H) and anterior horn of the lumbar cord (I). The scale bars represent 20  $\mu$ m.

(J and K) Phosphorylated TDP-43-positive inclusion bodies in the cervical anterior horn (J) and Clarke's nucleus (K). The scale bars represent 20  $\mu$ m.

(L–L'') Round inclusions (arrows) positive for TFG (green) but negative for TDP-43 (red). The scale bars represent 20  $\mu$ m.



**Figure 5. Formation of Cytoplasmic TDP-43 Aggregation Bodies in Cells Stably Expressing Mutant p.Pro285Leu TFG**

The coding sequence of *TFG* cDNA was subcloned into pBluescript (Stratagene). After site-directed mutagenesis with a primer pair shown in Table S9, the mutant cDNAs were cloned into the BamHI and XhoI sites of pcDNA3 (Life Technologies). Stable cell lines were established by Lipofectamine (Life Technologies) transfection according to the manufacturer's instructions. Established cell lines were cultured under the ordinary cell-culture conditions (37°C and 5% CO<sub>2</sub>) for 5–6 days and were subjected to immunocytochemical analyses. Neuro-2a cells stably expressing wild-type TFG (A), mutant TFG (p.Pro285Leu) (B), and a mock vector (C) are shown. TDP-43-immunopositive cytoplasmic inclusions are absent in the cells stably expressing wild-type TFG or the mock vector (A and C); however, TDP-43-immunopositive cytoplasmic inclusions were exclusively demonstrated in cells stably expressing mutant TFG (p.Pro285Leu), as indicated by arrows (B). Similar results were obtained with HEK 293 cells (not shown). Scale bars represent 10 μm.

a TGN46 antibody. It revealed that the Golgi apparatus was fragmented in approximately 70% of the remaining motor neurons in the lumbar anterior horn. The fragmentation of the Golgi apparatus was prominent near TFG-positive inclusion bodies (Figures 4N–4R). In summary, we found abnormal TDP-43-immunopositive inclusions in the cytoplasm of motor neurons, as well as fragmentation of the Golgi apparatus in HMSN-P, confirming the overlapping neuropathological features between HMSN-P and sporadic ALS.

To further investigate the effect of mutant TFG in cultured cells, stable cell lines expressing wild-type and mutant TFG (p.Pro285Leu) were established from neuro-2a and human embryonic kidney (HEK) 293 cells as previ-

ously described.<sup>18</sup> Established cell lines were cultured under the ordinary cell-culture conditions (37°C and 5% CO<sub>2</sub>) for 5–6 days and were subjected to immunocytochemical analyses. The neuro-2a cells stably expressing wild-type or mutant TFG demonstrated no distinct difference in the distribution of endogenous TFG, FUS, or OPTN (data not shown). In contrast, cytoplasmic inclusions containing endogenous TDP-43 were exclusively observed in the neuro-2a cells stably expressing untagged mutant TFG, but not in those expressing wild-type TFG (Figure 5). Similar data were obtained from HEK 293 cells (data not shown). Thus, the expression of mutant TFG leads to mislocalization and inclusion-body formation of TDP-43 in cultured cells.

TFG was originally identified as a part of fusion oncoproteins (NTRK1-T3 in papillary thyroid carcinoma,<sup>19</sup> TFG-ALK in anaplastic large cell lymphoma,<sup>20</sup> and TFG/NOR1 in extraskeletal myxoid chondrosarcoma<sup>21</sup>), where the N-terminal portions of TFG are fused to the C terminus of tyrosine kinases or a superfamily of steroid-thyroid hormone-retinoid receptors acting as a transcriptional activator leading to the formation of oncogenic products. Very recently, TFG-1, a homolog of TFG in *Caenorhabditis elegans*, and TFG have been discovered to localize in endoplasmic-reticulum exit sites. TFG-1 acts in a hexameric form that binds the scaffolding protein Sec16 complex assembly and plays an important role in protein secretion with COPII-coated vesicles.<sup>22</sup> It is noteworthy that mutations in genes involved in vesicle trafficking<sup>23,24</sup> (such genes include *VAPB*, *CHMP2B*, *alsin*, *FIG4*, *VPS33B*, *PIP5K1C*, and *ERBB3*) cause motor neuron diseases, emphasizing the role of vesicle trafficking in motor neuron diseases. Thus, altered vesicle trafficking due to the *TFG* mutation might be involved in the motor neuron degeneration in HMSN-P. The presence of TFG-immunopositive inclusions in motor neurons raises the possibility that mutant TFG results in the misfolding and formation of cytoplasmic aggregate bodies, as well as altered vesicle trafficking.

An intriguing neuropathological finding is TDP-43-positive cytoplasmic inclusions in the motor neurons; these inclusions have recently been established as the fundamental neuropathological findings in ALS.<sup>13,14</sup> Of note, expression of mutant, but not wild-type, TFG in cultured cells led to the formation of TDP-43-containing cytoplasmic aggregation. These observations are similar

(M–M'') An inclusion immunopositive for both TFG (green) and TDP-43 (red) is observed in a small number of neurons. The scale bars represent 20 μm.

(N) Normal Golgi apparatus in the neurons of the intact thoracic intermediolateral nucleus. The scale bar represents 20 μm.

(O and P) Fragmentation of the Golgi apparatus with small, round, and disconnected profiles in the affected motor neurons of the lumbar anterior horn. The scale bars represent 20 μm.

(Q–R'') Immunohistochemical observations of the Golgi apparatus and TFG-immunopositive inclusions employing antibodies against TGN46 (red) and TFG (green), respectively. The scale bars represent 10 μm.

(Q) Normal size and distribution (red) in a motor neuron without inclusions.

(R–R'') The Golgi apparatus was fragmented into various sizes and reduced in number in the lumbar anterior horn motor neuron with TFG-positive inclusions (green). The fragmentation predominates near the inclusion (arrow), whereas the Golgi apparatuses distant from the inclusion showed nearly normal patterns (arrow head).

to what has been described for ALS, where TDP-43 is mislocalized from the normally localized nucleus to the cytoplasm with concomitant cytoplasmic inclusions. Cytoplasmic TDP-43 accumulation and inclusion formation have also been observed in motor neurons in familial ALS with mutations in *VAPB* (MIM 608627) or *CHMP2B* (MIM 600795).<sup>25,26</sup> Furthermore, TDP-43 pathology has been demonstrated in transgenic mice expressing mutant *VAPB*.<sup>27</sup> Although the mechanisms of mislocalization of TDP-43 remain to be elucidated, these observations suggest connections between alteration of vesicle trafficking and mislocalization of TDP-43. Thus, common pathophysiologic mechanisms might underlie motor neuron degenerations involving vesicle trafficking including TFG, as well as *VAPB* and *CHMP2B*. Because TDP-43 is an RNA-binding protein, RNA dysregulation has been suggested to play important roles in the TDP43-mediated neurodegeneration.<sup>28</sup> Furthermore, recent discovery of hexanucleotide repeat expansions in *C9ORF72* in familial and sporadic ALS/FTD (MIM 105550)<sup>29,30</sup> emphasizes the RNA-mediated toxicities as the causal mechanisms of neurodegeneration. Observations of TDP-43-positive cytoplasmic inclusions in the motor neurons of the patient with HMSN-P raise the possibility that RNA-mediated mechanisms might also be involved in motor neuron degeneration in HMSN-P.

In summary, we have found that *TFG* mutations cause HMSN-P. The presence of *TFG*/ubiquitin- and/or TDP-43-immunopositive cytoplasmic inclusions in motor neurons and cytosolic aggregation composed of TDP-43 in cultured cells expressing mutant *TFG* indicate a novel pathway of motor neuron death.

#### Supplemental Data

Supplemental Data include three figures and nine tables and can be found with this article online at <http://www.cell.com/AJHG/>.

#### Acknowledgments

The authors thank the families for participating in the study. We also thank the doctors who obtained clinical information of the patients. This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (22129002); the Global Centers of Excellence Program; the Integrated Database Project; Scientific Research (A) (B21406026) and Challenging Exploratory Research (23659458) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; a Grant-in-Aid for Research on Intractable Diseases and Comprehensive Research on Disability Health and Welfare from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan; Grants-in-Aid from the Research Committee of CNS Degenerative Diseases; the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan; the Charcot-Marie-Tooth Association; and the National Medical Research Council of Australia. H.I. was supported by a Research Fellowship from the Japan Society for the Promotion of Science for Young Scientists. We also thank S. Ogawa (Cancer Genomics Project, The University of Tokyo) for his kind help in the analyses employing GAIx and SOLiD4.

Received: April 16, 2012

Revised: May 27, 2012

Accepted: July 2, 2012

Published online: August 9, 2012

#### Web Resources

The URLs for data presented herein are as follows.

1000 Genomes Project Database, <http://www.1000genomes.org/>  
 dbSNP, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>  
 HapMap, <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>  
 NHLBI GO Exome Sequencing Project, <https://esp.gs.washington.edu/drupal/>  
 Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.omim.org>  
 PolyPhen, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>  
 RefSeq, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/>  
 UCSC Human Genome Browser, <http://genome.ucsc.edu/>

#### References

1. Takashima, H., Nakagawa, M., Nakahara, K., Suehara, M., Matsuzaki, T., Higuchi, I., Higa, H., Arimura, K., Iwamasa, T., Izumo, S., and Osame, M. (1997). A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann. Neurol.* *41*, 771–780.
2. Nakagawa, M. (2009). [Wide spectrum of hereditary motor sensory neuropathy (HMSN)]. *Rinsho Shinkeigaku* *49*, 950–952.
3. Maeda, K., Sugiura, M., Kato, H., Sanada, M., Kawai, H., and Yasuda, H. (2007). Hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form, HMSN-P) among Brazilians of Japanese ancestry. *Clin. Neurol. Neurosurg.* *109*, 830–832.
4. Patroclo, C.B., Lino, A.M., Marchiori, P.E., Brotto, M.W., and Hirata, M.T. (2009). Autosomal dominant HMSN with proximal involvement: new Brazilian cases. *Arq. Neuropsiquiatr.* *67* (3B), 892–896.
5. Fujita, K., Yoshida, M., Sako, W., Maeda, K., Hashizume, Y., Goto, S., Sobue, G., Izumi, Y., and Kaji, R. (2011). Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *82*, 1402–1403.
6. Takahashi, H., Makifuchi, T., Nakano, R., Sato, S., Inuzuka, T., Sakimura, K., Mishina, M., Honma, Y., Tsuji, S., and Ikuta, F. (1994). Familial amyotrophic lateral sclerosis with a mutation in the Cu/Zn superoxide dismutase gene. *Acta Neuropathol.* *88*, 185–188.
7. Maeda, K., Kaji, R., Yasuno, K., Jambaldorj, J., Nodera, H., Takashima, H., Nakagawa, M., Makino, S., and Tamiya, G. (2007). Refinement of a locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J. Hum. Genet.* *52*, 907–914.
8. Fukuda, Y., Nakahara, Y., Date, H., Takahashi, Y., Goto, J., Miyashita, A., Kuwano, R., Adachi, H., Nakamura, E., and Tsuji, S. (2009). SNP HiTLink: A high-throughput linkage analysis system employing dense SNP data. *BMC Bioinformatics* *10*, 121.
9. Gudbjartsson, D.F., Thorvaldsson, T., Kong, A., Gunnarsson, G., and Ingólfssdóttir, A. (2005). Allegro version 2. *Nat. Genet.* *37*, 1015–1016.

10. Li, H., and Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25, 1754–1760.
11. Li, H., Handsaker, B., Wysoker, A., Fennell, T., Ruan, J., Homer, N., Marth, G., Abecasis, G., and Durbin, R.; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. (2009). The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* 25, 2078–2079.
12. Robinson, J.T., Thorvaldsdóttir, H., Winckler, W., Guttman, M., Lander, E.S., Getz, G., and Mesirov, J.P. (2011). Integrative genomics viewer. *Nat. Biotechnol.* 29, 24–26.
13. Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., et al. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130–133.
14. Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., and Oda, T. (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351, 602–611.
15. Hasegawa, M., Arai, T., Nonaka, T., Kametani, F., Yoshida, M., Hashizume, Y., Beach, T.G., Buratti, E., Baralle, F., Morita, M., et al. (2008). Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 64, 60–70.
16. Inukai, Y., Nonaka, T., Arai, T., Yoshida, M., Hashizume, Y., Beach, T.G., Buratti, E., Baralle, F.E., Akiyama, H., Hisanaga, S., and Hasegawa, M. (2008). Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLU and ALS. *FEBS Lett.* 582, 2899–2904.
17. Stieber, A., Chen, Y., Wei, S., Mourelatos, Z., Gonatas, J., Okamoto, K., and Gonatas, N.K. (1998). The fragmented neuronal Golgi apparatus in amyotrophic lateral sclerosis includes the trans-Golgi-network: Functional implications. *Acta Neuropathol.* 95, 245–253.
18. Kuroda, Y., Sako, W., Goto, S., Sawada, T., Uchida, D., Izumi, Y., Takahashi, T., Kagawa, N., Matsumoto, M., Matsumoto, M., et al. (2012). Parkin interacts with Klokin1 for mitochondrial import and maintenance of membrane potential. *Hum. Mol. Genet.* 21, 991–1003.
19. Greco, A., Mariani, C., Miranda, C., Lupas, A., Pagliardini, S., Pomati, M., and Pierotti, M.A. (1995). The DNA rearrangement that generates the TRK-T3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has a potential coiled-coil domain. *Mol. Cell. Biol.* 15, 6118–6127.
20. Hernández, L., Pinyol, M., Hernández, S., Beà, S., Pulford, K., Rosenwald, A., Lamant, L., Falini, B., Ott, G., Mason, D.Y., et al. (1999). TRK-fused gene (TFG) is a new partner of ALK in anaplastic large cell lymphoma producing two structurally different TFG-ALK translocations. *Blood* 94, 3265–3268.
21. Hisaoka, M., Ishida, T., Imamura, T., and Hashimoto, H. (2004). TFG is a novel fusion partner of NOR1 in extraskelatal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 40, 325–328.
22. Witte, K., Schuh, A.L., Hegermann, J., Sarkeshik, A., Mayers, J.R., Schwarze, K., Yates, J.R., 3rd, Eimer, S., and Audhya, A. (2011). TFG-1 function in protein secretion and oncogenesis. *Nat. Cell Biol.* 13, 550–558.
23. Dion, P.A., Daoud, H., and Rouleau, G.A. (2009). Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms. *Nat. Rev. Genet.* 10, 769–782.
24. Andersen, P.M., and Al-Chalabi, A. (2011). Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: What do we really know? *Nat Rev Neurol* 7, 603–615.
25. Ince, P.G., Highley, J.R., Kirby, J., Wharton, S.B., Takahashi, H., Strong, M.J., and Shaw, P.J. (2011). Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. *Acta Neuropathol.* 122, 657–671.
26. Cox, L.E., Ferraiuolo, L., Goodall, E.F., Heath, P.R., Higginbottom, A., Mortiboys, H., Hollinger, H.C., Hartley, J.A., Brockington, A., Burness, C.E., et al. (2010). Mutations in CHMP2B in lower motor neuron predominant amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *PLoS ONE* 5, e9872.
27. Tudor, E.L., Galtrey, C.M., Perkinson, M.S., Lau, K.-F., De Vos, K.J., Mitchell, J.C., Ackerley, S., Hortobágyi, T., Vámos, E., Leigh, P.N., et al. (2010). Amyotrophic lateral sclerosis mutant vesicle-associated membrane protein-associated protein-B transgenic mice develop TAR-DNA-binding protein-43 pathology. *Neuroscience* 167, 774–785.
28. Lee, E.B., Lee, V.M., and Trojanowski, J.Q. (2012). Gains or losses: Molecular mechanisms of TDP43-mediated neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 38–50.
29. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., Boxer, A.L., Baker, M., Rutherford, N.J., Nicholson, A.M., Finch, N.A., Flynn, H., Adamson, J., et al. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72, 245–256.
30. Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J.R., Schymick, J.C., Laaksovirta, H., van Swieten, J.C., Myllykangas, L., et al; ITALSGEN Consortium. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72, 257–268.



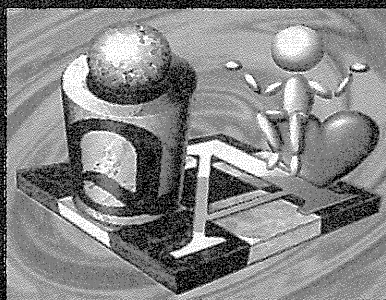
# QUESTION あなたの質問にお答えします & ANSWER

## Q シャルコー・マリー・トウス病とは、どんな病気ですか

小学校中学年の頃から、足関節外果骨折や捻挫を起こしていた男児が、高学年になって、整形外科で「シャルコー・マリー・トウス病」と診断されました。

初めて聞く病名ですが、どんな病気なのでしょう。今後、どのように経過していくのでしょうか。くわしく教えてください。

●北海道 H小学校 C・Y



京都府立医科大学附属  
北部医療センター  
病院長

中川 正法

### シャルコー・マリー・トウス病とは

# A

遺伝子異常による末梢神経疾患。  
多くは20歳頃までに発症します

#### シャルコー・マリー・トウス病とは

ご質問にあるシャルコー・マリー・トウス病(Charcot-Marie-Tooth disease、以下CMTと略)は、遺伝子異常による末梢神経疾患の総称です。一般的に、まれな病気と言われていますが、欧米の疫学調査では2,500人に1人、わが国でも1万人に1人との報告があります。

遺伝子異常の種類にもよりますが、基本的に男女差はありません。CMTは、一般的には0歳～20歳頃までに発症しますが、60歳以降に発症される方もおられます。

**末梢神経障害により、手足の筋力や感覚の低下がゆっくりと進んでいきます**

#### 主な症状

CMT患者さんの症状は、足や下腿・手・前腕などの四肢遠位部の筋肉が、少しずつゆっくりと進行しながら(緩徐進行性)萎縮し、同部位の感覚が少し鈍くなることがあげられます(次頁写

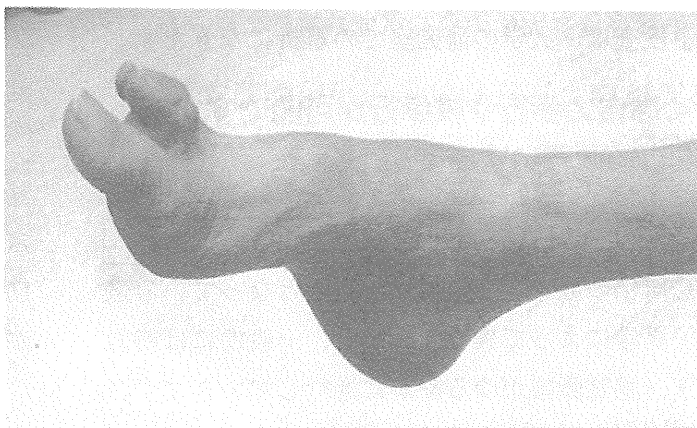
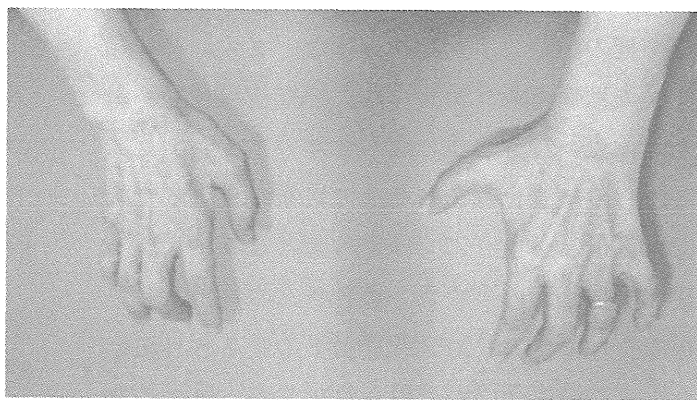
真)。

患者さんの多くは、青年期から中年期にかけて、足・足趾の変形(凹足)や足の筋力低下(スリッパが脱げやすい、段差につまずくなど)があり、特徴的な歩き方(鶏のように、両大腿をやや大きさに拳上し、両趾先を垂れて歩くので、「鶏歩」と言います)で気づかれます。

中には、下肢の筋力低下や変形のために、足首の捻挫や骨折をされることもあります。話をよくうかがうと、「子どもの頃からかけっこで遅いほうだった」「子どもの頃から足が小さかった」など、軽い症状は子どもの頃から出現している方が多いようです。また、症状の重い患者さんでは、幼少期、場合によっては、生まれたときにすでに症状が出ている場合もあります。

CMTの中核症状は、末梢神経障害による筋力低下や感覚低下などですが、中には、目が見えにくい・音が聞こえにくいなどの症状(網膜や聴神経の障害)が合併したり、病気の進行とともに、脊柱の変形を生じたりするなど、多様な症状を呈する患者さんもいます。

回答者連絡先 〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字男山481  
京都府立医科大学附属北部医療センター



## 親から子に必ず遺伝するわけではなく、原因となる遺伝子も多数あります

### CMTと遺伝子

前述したように、CMTは遺伝子の異常によって生じる疾患です。

遺伝様式には、常染色体優性遺伝（両親のどちらかに症状があって、だいたい50%の確率で子どもに遺伝するもの）や、常染色体劣性遺伝（両親には症状がなくても、子どもに発症することがあるもの）、X染色体劣性遺伝（X染色体上の遺伝子の異常で、男子のみに発症するもの）などがあり、遺伝子に関係していても、親から子どもに必ず遺伝するわけではないことに注意する必要があります。

遺伝性疾患としてのCMTのもう一つの特徴は、「遺伝的多様性」と言われています。「遺伝的多様性」とは、異なる遺伝子の異常によって、同じ症状が出現するということです。つまり、遺伝子Aの異常でも、遺伝子Bの異常でも、区別が付き

にくい、同じような手足の筋力低下というCMTに共通した症状が出現するということであり、CMT患者さん同士であっても、原因となる遺伝子が異なっている場合があるということです。

現在までに分かっているだけでも、50個の異なるCMTの原因遺伝子が知られています。その中で、もっとも多いのがPMP22というタンパク質をコードしている遺伝子の異常です。CMTの40%の患者さんは、この遺伝子の異常であることが知られています（CMT1A型といいます）。

### シャルコー・マリー・トゥース病の治療と経過

**まず、問診と神経学的診察を行ない、必要に応じて各種検査を実施します**

### 診断

CMTの診断は、問診、神経学的診察、電気生理学的検査、遺伝子検査で行なわれます。

問診と神経学的診察でCMTが疑われた場合には、末梢神経の働きを調べる神経伝導検査を行ないます。必要に応じて、針筋電図検査、神経超音



波検査、神経生検（足のくるぶしのところにある腓腹神経の生検です）なども行ないます。神経超音波検査は痛くありませんが、神経伝導検査、針筋電図検査、神経生検は痛みを伴います。

これらの検査を行なった上で異常が見られた場合には、遺伝子検査にて確定診断となります。

遺伝子検査といっても、患者さんの負担としては採血だけです。PMP22遺伝子のFISH法という検査は健康保険が適用されますが、ほかの遺伝子検査は、大学の研究室での解析になります。

### **多くは自力歩行や杖歩行が可能ですが、約20%は車いすを使用**

#### **経過**

CMTの経過については、原因となっている遺伝子異常によって異なりますが、一般的には筋力低下、感覚障害がゆるやかに進行していきます。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業CMT研究班（CMT研究班）の調査では、多くの方は自力歩行または杖歩行が可能ですが、車いすを使用される方は約20%、寝たきりになる方は1%とされています。

### **CMTに特異的に効果がある治療法は、まだありません**

#### **治療**

残念ながら、現時点では、CMTに特異的に効果があると科学的に証明された治療はありません。

CMTのモデル動物では、オナプリストンという抗ホルモン剤や、ビタミンB<sub>12</sub>、クルクミンなどの治療効果が報告されていますが、現時点では、これらの薬剤のヒトでの安全性や臨床効果については、十分検討されていません。

最近、CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験が、わが国と欧米で行なわれました。CMT1Aのモデル動物では有効性が見られたので期待されましたが、いずれの試験でもCMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性は証明されませんで

した。

わが国のアスコルビン酸投与試験では、握力の若干の改善がみられましたが、主要評価項目では投与群と非投与群で有意差がありませんでした。しかし、あきらめることなく、今後も新しい治療法を検討していきたいと思います。

### **適切なフットケアや理学療法、運動で機能的な改善や筋力を維持できます**

とはいえ、何も対応方法がないわけではありません。

患者さんに合った靴や下肢装具など、適切なフットケアを行なうことで、機能的な改善が期待できます。また、理学療法や適度の運動は、筋力と筋の耐性を維持する上で推奨されます。手術療法が機能改善や機能維持に役立つ場合もあります。

CMTは致命的な疾患ではありませんし、寿命に影響を与える疾患でもありません。CMTの患者さんの多くは、仕事を続けることが可能であり、杖が必要になることは多いですが、車いすのみの生活になることはまれです。太りすぎには注意してください。

### **CMTの研究は進んでいます。現在の状態を維持し、希望ある毎日を送ってください**

#### **患者さんご家族のみなさんへ**

原因遺伝子が次々に明らかになり、CMT発症のメカニズムについての研究成果の報告も相次いでいます。5年前に、「CMT友の会」も発足しました。CMTについて正しく理解し、今後の研究成果を期待しながら、現在のADL（activities of daily living／日常生活動作）を少しでも維持し、希望のある毎日を送っていただければと考えています。

CMTの詳細については、CMT研究班から『シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル』（金芳堂）が出版されていますので、参考にしてください。

# Charcot-Marie-Tooth 病

中川 正法 京都府立医科大学大学院教授/神経内科学  
なか がわ まさ のり (現 京都府立医科大学附属北部医療センター病院長)

## はじめに

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり世界の患者数は約 260 万人と推定され、わが国でも人口 10 万人対 10.8 人と報告がある<sup>1)</sup>。CMT は運動神経伝導速度に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。一般的に生命的予後はよいが、車椅子使用患者は約 20%、寝たきり患者は 1% とされている。CMT の原因遺伝子は 50 種類以上が特定され、CMT の遺伝子診断は大きく進展している。本稿では、CMT の治療に関する最近の知見を概説する<sup>2)</sup>。

## CMT に対する薬物治療

遺伝子診断が不十分な時代の CMT 治療研究として、Cronassial 筋注(ガングリオンド製剤)、linoleic/ $\gamma$ -linoleic essential fatty acids, vitamin E, coenzyme Q10, modafinil などの使用報告がある。いずれの研究も十分な規模の無作為化比較対照試験 randomized controlled trial (RCT) ではない。

### 1. CMT1A の薬物療法

最も頻度が高い CMT1A は *PMP22* の重複によって引き起こされる脱髄型 CMT である。

#### A. アスコルビン酸臨床試験

アスコルビン酸は、後根神経節-Schwann 細胞の培養系における myelination に必須であり、アスコルビン酸欠乏が大腿神経障害を引き起こすことが報告されている。アスコルビン酸が CMT1A モデルマウスに有効であるとの報告があり、国内外で臨床試験が行われた。厚生労働省研究委託費「難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発」研究班のもとで行われた CMT1A に対するオープン試験 (UMIN 試験 ID: UMIN000001535) では、プライマリーエンドポイントである CMT neuropathy score (CMTNS) に有意な改善はなくアスコルビン酸の有効性は確認できなかった<sup>3)</sup>。海外でのアスコルビン酸投与試験でもわが国の研究班の結果と同様にアスコルビン酸の有効性は証明されなかった<sup>4)</sup>。しかし、Burns らは 12 か月間の追加オープン試験 (アスコルビン酸 25~37 mg/kg/日) を 7~16 歳の CMT1A 5 例に行い、四肢遠位部筋力の有意な改善を認め、軽症の若年 CMT1A にはアスコルビン酸の大量長期投与が有効である可能性が示された<sup>5)</sup>。わが国の臨床試験でも右握力は有意に改善しており、ある程度の効果はあるのではないかと考えられる。現在、非利き手正中神経の運動神経軸索興奮性を測定し、アスコルビン酸 20 mg/kg/日/12 か月間投与前後での変化を検討中である。

#### B. Neurotrophin-3 (NT-3)

Sahenk らは、8 例の CMT1A 患者に NT-3 を 150  $\mu$ g/kg/週 3 回 24 週、またはプラセボ投与を行なった。その結果、NT-3 投与群では末梢神経障害スコア (NIS) が改善し、再生軸索が増加したことを

報告した<sup>6)</sup>。その後、この結果を再現する報告はなく、また、運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

### C. プロゲステロン拮抗薬

プロゲステロンは Schwann 細胞や神経細胞で産生され、*PMP22*、*MPZ* などの発現を促進し、CMT1A 動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリステロンが CMT1A 動物モデルに有効であることが報告されている<sup>7)</sup>。しかし、オナプリステロンは肝毒性のためヒトに使用することは出来ない。一方、プロゲステロン刺激薬は *PMP22*、*MPZ* の mRNA 発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示す hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) や nonsense-mediated mRNA decay 関連 *MPZ* 変異 CMT に有効である可能性がある。

最近、培養細胞に *PMP22* を発現させ、その発現を抑制する化合物をオートマチックにスクリーニングするハイスループットな方法が開発されている。

### D. Network pharmacology

Network pharmacology という bioinformatics に基づく新しい治療薬開発法が注目されている。このネットワーク薬理学からデザインされた CMT1A の治療法開発が進められている。パリにある Pharnext 社が CMT1A 60 例を対象に PXT3003 (パクロフェン、ナルトレキソン、ソルビトールの合剤) の治験を行なっている<sup>8)</sup>。

### 2. 点変異による CMT の薬物療法

クルクミン: クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれている自然の黄色色素である。クルクミンは用量依存的に *pmp22* 点変異マウスの運動機能を改善した。Burns らは、*PMP22* 点変異 (Ser72Leu) を有する 15 歳の女性患者にクルクミンを 50 mg/kg/日 (1500 mg, 250 mg $\times$ 6 カプセル/分 2) 4 か月、その後、75 mg/kg/日 (2500 mg, 250 mg $\times$ 10 カプセル/分 3) 8 か月の計 12 か月間、経口投与した。安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかった。しかし、幸福感、満足感に関する自覚的な改善があったと報告している<sup>9)</sup>。

## モデル動物等を用いた CMT 治療法の開発

CMT のモデル動物による研究も進展しており、脱髄型 CMT では約 25 種類の動物モデルが報告されている ([http://www.molgen.ua.ac.be/CMT\\_Mutations](http://www.molgen.ua.ac.be/CMT_Mutations))。TrkB と TrkC に対する作動性抗体が TremblerJ マウスの運動機能を改善、間葉系幹細胞が CMT1B を含む脱髄性 CMT の治療として有望、ドキシサイクリンが hNF-L<sup>p22S</sup>; tTa マウスの症状を改善、Colony-stimulating factor-1 とその受容体が CMT の治療標的分子、histone deacetylase 6 (HDAC6) 阻害薬が遺伝性軸索障害の治療に有効、c-Jun N-terminal kinase (JNK) が CMT 治療の標的、*MFN1* 発現増加が変異 *MFN2* による軸索障害を

改善などの報告がある<sup>2)</sup>。最近、CMT患者からiPS細胞を確立し研究が進められている。

### 注意すべき薬物

CMT患者が他の内科疾患等に罹患した場合、必要に応じて使用される薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。とくに抗腫瘍薬であるビンクリスチン・シスプラチン・タキソール、HIV治療薬などがCMTの症状を悪化させる可能性がある([http://www.charcot-marie-tooth.org/med\\_alert.php](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。最近、癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し、CMTの遺伝子変異が明らかとなった例が報告されている<sup>10)</sup>。CMTの臨床症状を示さない潜在的なCMT患者がいる可能性があり、抗腫瘍薬投与前の神経伝導検査の実施は末梢神経障害の重症化を防ぐ点で推奨される。

### 炎症性ニューロパチーとCMT

CMT1Aを代表とする遺伝性ニューロパチーとchronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)との合併例の検討から、CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている。CMT患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には、CIDPの治療に準じた対応も考慮すべきである<sup>11)</sup>。

### 外科治療

関節変形が進行し、装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合、関節の安定性を図るために筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。LeeuwesteijnらはCMTの凹足に対する骨切り術後成績の検討を行い、CMT33例の術後平均57ヵ月の評価で疼痛、歩行障害が有意に改善し、90%の患者が足変形の矯正に満足していたと報告している<sup>12)</sup>。内反尖足の外科治療はCMT患者により安定した歩行をもたらすと考えられるが、その手術適応や外科的治療施行時期についてのより明確な基準が必要とされている。

### 麻酔

CMT患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要である。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や硬膜外麻酔は避けるべきであるといわれているが、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔で良好な結果が得られた帝王切開の例、吸入麻酔のみで骨折の観血的修復固定術を行なった例、全静脈麻酔と閉鎖神経ブロックを併用した膀胱腫瘍手術例なども報告されている<sup>13)</sup>。

### リハビリテーション

「運動のし過ぎはよくないでしょうか?」とCMT患者または家族から尋ねられることが多い。「過労による筋力低下 overwork weakness」についてはこれまでも論議が多い。CMT患者に日常生活において手の使用をひかえるようにアドバイスする十分なデータはない。CMTの関節可動域制限の予防のために、発症早期から下腿三頭筋の持続伸張訓練を行う必要がある<sup>14)</sup>。日々の生活に運動療法を組み込むことで、疾患の自然経過による進行以上の悪化を抑える効

果が期待される。

#### 1. 装具療法

装具の使用においては、①機能障害にあった装具を、②使用目的と使用時間帯を明確にして、装着することが大切である。短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善したとの報告がある<sup>15)</sup>。

#### 2. ロボット技術

下肢自立支援ロボットでは、レジーナ®(日本ロジックマシン)、ロボットスーツ HAL®(筑波大学: Hybrid Assistive Limb)がある。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験(研究代表者 中島孝先生)が開始された。

#### 3. 日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法は未だ開発されていないが、少しでもよい健康状態を維持することは重要である。日常的な運動習慣と食事療法が大切である。CMT患者は消費カロリー/日が健常者より有意に少なく、メタボリック症候群になりやすい傾向がみられる。少なくとも「現在の体重を維持する」ことが重要である。四肢遠位の冷感、浮腫、外傷、肝臓、潰瘍の形成などに注意が必要である<sup>16)</sup>。

### 文献

- 1) Kurihara S, Adachi Y, Wada K, et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology*. 2002; 21: 246-50.
- 2) 中川正法. Charcot-Marie-Tooth病に対する治療の進歩. *Annual review 神経* 2013. 中外医学社; 2013. p. 211-22.
- 3) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹, 他. Charcot-Marie-Tooth病1Aに対するアスコルビン酸投与の有効性の検討. *Peripheral Nerve*. 2007; 18: 210-2.
- 4) Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 320-8.
- 5) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, et al. Extended treatment of childhood Charcot-Marie-Tooth disease with high-dose ascorbic acid. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; 16: 272-4.
- 6) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology*. 2005; 65: 681-9.
- 7) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U, et al. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med*. 2003; 9: 1533-7.
- 8) Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med*. 2011; 17: 1166-8.
- 9) Burns J, Joseph PD, Rose KJ, et al. Effect of oral curcumin on Déjérine-Sottas disease. *Pediatr Neurol*. 2009; 41: 305-8.
- 10) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S, et al. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot-Marie-Tooth disease with a novel EGR2 mutation. *Neurogenetics*. 2012; 13: 77-82.
- 11) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M, et al. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy disclosed by massive nerve root enhancement in CMT1A. *Muscle Nerve*. 2012; 45: 451.
- 12) Leeuwesteijn AE, de Visser E, Louwerens JW. Flexible cavovarus feet in Charcot-Marie-Tooth disease treated with first ray proximal dorsiflexion osteotomy combined with soft tissue surgery: a short-term to mid-term outcome study. *Foot Ankle Surg*. 2010; 16: 142-7.
- 13) Brock M, Guinn C, Jones M. Anesthetic management of an obstetric patient with Charcot-Marie-Tooth disease: a case study. *AANA J*. 2009; 77: 335-7.
- 14) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L. Self-reported follow-up post-intervention adherence to resistance exercise training in Charcot-Marie-Tooth disease patients. *Muscle Nerve*. 2010; 42: 456.
- 15) Guillebaste B, Calmels P, Rougier PR. Assessment of appropriate ankle-foot orthoses models for patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011; 90: 619-27.
- 16) CMT診療マニュアル編集委員会, 編. シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 金芳堂; 2010.

# Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略

8

中川正法

NAKAGAWA Masanori/京都府立医科大学附属北部医療センター

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth : CMT)病は、最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、世界の患者数は約 260 万人と推定されている。CMT は、脱髄型、軸索型、中間型に大別される。車椅子使用患者は約 20%、寝たきり患者は 1%である。シークエンス技術の進歩により、CMT の原因遺伝子は 50 種類以上が特定されている。クルクミン、アスコルビン酸、PXT3003 などの有効性が検討されている。わが国を中心に下肢装着型ロボットスーツの医師主導臨床試験が進行している。モデル動物を用いた CMT 治療法の研究が進んでおり、iPS 細胞も確立されつつある。

## はじめに

シャルコー・マリー・トゥース(Charcot-Marie-Tooth : CMT)病は、1886年に J. M. Charcot, P. Marie, H. H. Tooth によって報告された最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーであり、すべての民族に認められる。CMT の有病率は、欧米ではこれまで 2,500 人に 1 人と言われてきたが、最近の疫学調査でも人口 10 万人対 9.7~82.4 人とその頻度は高い<sup>1)</sup>。わが国では人口 10 万人対 10.8 人との報告があるが<sup>2)</sup>、実際の有病率はより高いと推定される。CMT は一般的に 0~20 歳頃までに発症する緩徐進行性の疾患である。厚生省難治性疾患克服研究事業報告によれば、車椅子使用患者は約 20%、寝たきり患者は 1%とされている<sup>3)</sup>。CMT は正中神経の運動神経伝導速度(MNCV) 38 m/秒を基準に、脱髄型(CMT1/CMT4)、軸索型(CMT2)、

中間型(intermediate CMT)に大別される。エキソーム解析などのシークエンス技術の進歩により、CMT 関連の原因遺伝子は 50 種類以上が特定され(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMT Mutations>)、わが国においても CMT の遺伝子診断に関しては大きな進展がみられている<sup>4)</sup>。エキソーム解析は CMT 患者の遺伝子異常をより迅速、低コスト、かつ、より正確に見出すことが可能であり、今後は次世代シークエンスを用いたエキソーム解析が主流になると考えられる<sup>5)</sup>。CMT の治療法の開発は不十分であるが、治療法に関する新たな試みが始まっている。

## 1 CMT に対する薬物治療(表 1)

### 1. アスコルビン酸

アスコルビン酸は、後根神経節 - Schwann 細胞の培養系における my-

### Key words

- Charcot-Marie-Tooth 病(CMT)
- アスコルビン酸
- クルクミン
- PXT3003
- 下肢装着型ロボットスーツ

表1 CMT患者の治療に関する最近の報告

対象	治療薬	内容	参考文献
CMT1A	アスコルビン酸	CMT1A に対するアスコルビン酸の RCT が複数の国で行われたが有効性は認められなかった。	8, 9
CMT1A	アスコルビン酸	アスコルビン酸の RCT 後に 12ヵ月の追加オープン試験を 5 例の CMT1A に行い筋力は有意に改善した。	10
CMT1A	Neurotrophin-3	8 例の CMT1A 患者に 150 μg/kg/週 3 回, 24 週またはプラセボ投与を行い, NT-3 投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し, 再生軸索が増加した。少数例の検討であること, その後この結果を再現する報告がなく, 運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。	11
CMT1A	PXT3003	Pharnext 社が CMT1A 80 例を対象に PXT3003 (バクロフェン, ナルトレキソン, ソルビトールの合剤)の RCT を 2010~2012 年末にかけて行った。PXT3003 は, CMT1A ラットの PMP22 の発現を抑制し, 第 II 相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能が改善)が示された。	16, 17
CMT1B	クルクミン	PMP22 点変異 (Ser72Leu) を有する 15 歳女性患者にクルクミンを 50 mg/kg/日を 4 ヶ月, その後, 75 mg/kg/日を 8 ヶ月, 経口投与した。安全性に問題はなかったが, 評価指標の改善はなかった。	15

elination に必須であり, アスコルビン酸欠乏が大腿神経障害を引き起こすことが報告されている<sup>8)</sup>。CMT1A は *PMP22* 遺伝子の重複によって引き起こされる病態であり, *PMP22* はミエリン形成における Schwann 細胞の分化制御に重要であり, その軸索-髄鞘相互作用に参与している。動物モデルでは, *PMP22* の過剰発現はユビキチン化 *PMP22* 凝集体を形成し, その蛋白分解系を障害することが示唆されている。したがって, Schwann 細胞における *PMP22* 発現レベルの是正が CMT1A の末梢神経障害の改善につながる合理的な治療戦略と考えられる。cAMP は CREB による *PMP22* プロモーターへの結合を促進し, *PMP22* の発現を増加させるが, アスコルビン酸はこの結合を競合的に阻害することによって, *PMP22*mRNA 発現量を低下させる可能性がある。アスコルビン酸が CMT1A モデルマウスに有効で

あるとの報告があり<sup>9)</sup>, 国内外でランダム化比較対照試験(randomized controlled trial: RCT)またはオープン臨床試験が行われた<sup>8)</sup>。いずれの研究でもアスコルビン酸の安全性は認められたが, 有効性は確認できなかった<sup>9)</sup>。しかし, Burns らは, 12ヵ月のアスコルビン酸 RCT 後に, 12ヵ月の追加オープン試験を 20 歳未満の CMT1A 患者 5 例に行い, 複合筋活動電位(CMAP)は減少したが四肢遠位部の筋力は有意に改善したと報告している<sup>10)</sup>。わが国の研究班で行った臨床試験でも, 右握力は優位に改善しており, ある程度の効果はあるのではないかと考えられる。現在, われわれは軸索興奮性を測定する Qtrac プログラム(ミユキ技研)を用いて非利き手正中神経において運動神経の軸索興奮性を測定し, アスコルビン酸 20 mg/kg/日を 12ヵ月間投与し, 投与前後での変化を検討中である。

## 2. Neurotrophin-3(NT-3)

CMT1A 患者末梢神経をヌードマウスに直接異種移植し, 神経栄養因子である NT-3 を皮下注射し, Schwann 細胞増加と軸索再生が観察されることに基づいて, NT-3 を 8 例の CMT1A 患者に 150 μg/kg/週 3 回, 24 週またはプラセボ投与が行われた。その結果, NT-3 投与群では末梢神経障害スコア(NIS)が改善し, 再生軸索が増加したとされている<sup>11)</sup>。この研究は, RCT で効果が示されている現時点で唯一の臨床研究であるが, 少数例の検討であること, その後, この結果を再現する報告がなく, 運動機能の改善はなかったことなどの問題点がある。

## 3. クルクミン

クルクミンは秋ウコンやカレー粉に多く含まれている自然の黄色色素である。変異 *pmp22* を持つ Trembler-J



マウスの研究から、変異 *PMP22* 蛋白が小胞体(ER)に停留し細胞膜に局在できず、ER ストレス誘発性アポトーシスを来すと考えられている。クルクミンが変異 *PMP22* 蛋白を細胞膜へ解放し、変異 *PMP22* 発現によるアポトーシスを減少させることが報告されている<sup>12)</sup>。動物レベルにおいてもクルクミンは用量依存的に運動機能を改善し、坐骨神経の軸索径を増加させ、Schwann 細胞におけるアポトーシスを減少させている。以上の検討からクルクミンが *pmp22* 点変異マウスに有効であることが示された<sup>13)</sup>。同様の病態が *MPZ* 点変異による CMT1B の場合にも指摘されており、セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンが *MPZ* R98C 変異マウスに有効であると報告された<sup>14)</sup>。*PMP22* 点変異(Ser72Leu)を有する15歳の白人女性にクルクミンを50 mg/kg/日を4ヵ月、その後、75 mg/kg/日を8ヵ月の計12ヵ月間経口投与し、安全性に問題はなかったが、評価指標の改善はなかったとの報告がある<sup>15)</sup>。

#### 4. PXT3003

Network pharmacology (ネットワーク薬理学)というバイオインフォマティクスに基づく新しい治療薬開発法が注目されている。パリにある Pharnext 社が CMT1A 80 例を対象に PXT3003 (バクロフェン、ナルトレキソン、ソルビトールの合剤)の RCT を2010~2012年末にかけて行った。この3剤の特徴は、すでに臨床現場で使用されていること、および、通常用

量の10~100分の1量を使用していることである。2013年6月にフランス Saint-Malo で開催された末梢神経学会で PXT3003 の基礎研究と臨床試験の結果が発表された。PXT3003 は、CMT1A ラットの *PMP22* の発現を抑制し<sup>16)</sup>、第II相臨床試験でも安全性と有効性(用量依存的に上肢機能の改善)が示された<sup>17)</sup>。PXT3003 研究の今後の進展が期待される。

### モデル動物を用いた治療法の開発の最近の進歩(表2)

CMT のモデル動物による研究も進展しており、多くのモデル動物が報告されている(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>)<sup>18)</sup>。プロゲステロンは Schwann 細胞や神経細胞で産生され、*PMP22*、*MPZ* などの発現を促進し、CMT1A 動物モデルの症状を悪化させること、プロゲステロン拮抗薬であるオナプリストンが CMT1A 動物モデルに有効であることが報告されている<sup>19)</sup>。一方、プロゲステロン刺激薬は *PMP22*、*MPZ* の mRNA 発現を増加させる作用があり、ハプロ不全を示す hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) や nonsense-mediated mRNA decay 関連 *MPZ* 変異 CMT に有効である可能性がある。TrkB と TrkC に対する作動性抗体と Trembler-J マウスの運動機能、電気生理所見、病理所見の改善、間葉系幹細胞による脱髄性 CMT の治療、hNF-Lp22S 変異遺伝子マウス(hNF-

Lp22S; tTa マウス)とドキシサイクリン、CMTX1 マウス と Colony-stimulating factor-1<sup>20)</sup>、CMT1A と Wlds 遺伝子、CMT2F/遠位型 HMN2B と histone deacetylase 6 (HDAC6) 阻害薬<sup>21)</sup>、CMT2B 関連 Rab7 変異とバルプロ酸、MFN2 変異と MFN1 発現増加による効果<sup>22)</sup>など、モデル動物による治療法の開発研究は大きく進歩しており、その臨床応用が待たれる。

### 期待される CMT 治療戦略

遺伝子治療を含む新規治療法として、各病型の分子病態の解明に基づいて、①蛋白発現のコントロール：*PMP22* 発現抑制物質のスクリーニングなど、②変異アレルの発現抑制：siRNA、デオキシリボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、RNA トランススプライシング・アプローチなど、③欠損遺伝子・蛋白の補充：欠失している遺伝子の導入、既存薬の応用、④凝集体形成抑制：凝集体形成や蛋白折りたたみ異常の阻害物質の探索などが期待される<sup>23)</sup>。ASO は、短い一本鎖 RNA または DNA 配列であり、ターゲット配列を抑制する。そのひとつである morpholino phosphorodiamidate ASOs (モルフォリノ)は、筋強直性ジストロフィー、Duchenne 型筋ジストロフィーにて有用性が示唆されている。RNA トランススプライシング・アプローチは、pre-mRNA の段階で変異配列を取り除き導入した正常な配列に

表2 CMTの動物モデルでの治療法やバイオマーカーに関する研究

対象	治療薬など	内容	参考文献
CMT1A	プロゲステロン拮抗薬	プロゲステロンは Schwann 細胞や神経細胞で産生され、PMP22、MPZ などの発現を促進し、CMT1A 動物モデルの症状を悪化させた。プロゲステロン拮抗薬であるオナプリストンが CMT1A 動物モデルに有効であった。	19
CMT1A	mRNA	CMT1A ラットモデルおよび CMT1A 患者の皮膚生検の mRNA 発現解析と CMT1A の軸索障害の重症度に関する研究	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	作動性抗体	TrkB と TrkC に対する作動性抗体が Trembler-J マウスの運動機能、電気生理所見、病理所見を改善した。	18
Trembler-J マウス (pmp22 point mutation)	クルクミン	クルクミンが変異 PMP22 蛋白を細胞膜へ解放し、変異 PMP22 発現によるアポトーシスを減少させた。動物レベルにおいてもクルクミンは用量依存的に運動機能を改善し、坐骨神経の軸索径を増加させ、Schwann 細胞におけるアポトーシスを減少させた。	12, 13
CMT1B	クルクミン	セサミオイルまたはホスファチジルコリン化クルクミンが MPZR98C 変異マウスの運動機能、電気生理学的所見、病理学的所見を改善させた。	14
CMT1B	タクロリムス	タクロリムスは P0 変異マウスモデルの病態を悪化させた。	24
CMT1	間葉系幹細胞	間葉系幹細胞は、ミエリン再生、神経保護的作用/抗アポトーシス作用、炎症抑制作用などがあり、脱髄性 CMT の治療に有効。	19
CMT2E	ドキシサイクリン	hNF-Lp22S 変異遺伝子とテトラサイクリン感受性遺伝子発現トランスジェニックマウス (hNF-Lp22S ; tTa マウス) に変異遺伝子の発現を抑制するドキシサイクリンを3ヵ月投与し CMT 症状が改善した。	19
CMTX1	CSF-1	CMTX1 マウスと colony-stimulating factor-1 欠損マウスを交配して作成したマウスは脱髄と軸索障害の劇的な改善を認めた。	20
CMT1A	ニコチン酸アミド	CMT1A と Wallerian degeneration slow (Wlds) のダブルトランスジェニックラットでは軸索障害が改善する。	18
CMT2F/distal HMN2B	HDAC6 阻害薬	HDAC6 阻害薬が HSPB1TG トランスジェニックマウスの症状を改善させた。	21
CMT2B	バルプロ酸	CMT2B 関連 Rab7 変異発現培養細胞の異常がバルプロ酸添加により改善した。	18
CMT2A	MFN1	MFN1 発現増加が変異 MFN2 による軸索障害を改善した。	22

置き換えることが可能であり、CMT においても試みられるべき方法であろう。PMP22 変異や MPZ 変異の中で凝集体を形成する CMT では、アルツハイマー病と同様に凝集体形成や蛋白折りたたみ異常機序の解明とその阻害が治療法になる可能性もある。最近の RCT では、皮膚生検による末梢神経の形態および mRNA 発現の評価が行われているが、今後、新しいサロゲ-

トマーカーの開発も必要である。患者数が少ない CMT の場合、共通の臨床試験デザインによる国際共同研究が必要である。

#### 投与に注意した方がよい薬物

CMT 患者がほかの内科疾患などに罹患した場合、必要に応じて使用され

る薬剤が末梢神経障害を悪化させる場合がある。特に抗腫瘍薬であるビンクリスチンやシスプラチン・タキソール・サリドマイド・ベルケード、HIV 治療薬のジダノシン・ザルシタビン・サニルブジンなどが CMT の症状を悪化させる可能性のある薬剤として有名である ([http://www.charcot-marie-tooth.org/med\\_alert.php](http://www.charcot-marie-tooth.org/med_alert.php))。このデータベースに記載されていない薬剤でも

表3 CMT に対する外科的治療, リハビリテーション, 装具療法に関する研究

対象	内容	参考文献
CMT 33 例	足変形矯正術後の平均 56.9 ヶ月後評価では, 疼痛, 歩行障害が有意に改善し, 90%の患者が足変形の矯正に満足していた。	28
CMT1A 49 例	CMT の症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが, 重症例では利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下している。	31
CMT1A 10 例	ボツリヌストキシン A を 6 ヶ月ごとに後脛骨筋と長腓骨筋に注射し, 24 ヶ月間観察したが凹足の進行予防効果はなかった。	37
CMT 9 例	運動療法を 20~34 ヶ月間継続した CMT 群では運動機能が維持されていた。	32
CMT 8 例	トレッドミル, ストレッチ, 呼吸, 固有受容器刺激訓練を週 2 回, 8 週間行い, 足関節角度および 6m 歩行時間の改善を認めた。	33
CMT 8 例	24 週間の運動療法は CMT の副交感神経機能を改善させた。	34
CMT 26 例	普通靴, プラスチック短下肢装具, エラスティックバンド短下肢装具の効果を比較し, 短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善した。	35
CMT 30 例	4 週間の足関節の夜間連続固定と足関節のストレッチングを行い, 足関節の夜間固定は背屈角度を改善させた。	36

CMT の症状を悪化させる可能性はあり, CMT 患者に投薬を行う際には「何らかの異常を自覚した場合は直ちに連絡するように」注意を喚起する必要がある。タクロリムスは P0 変異マウスモデルの病態を悪化させたとの報告がある<sup>24)</sup>。最近, 癌化学治療薬の投与により末梢神経障害が顕在化し, CMT の遺伝子変異が明らかとなった例が報告されている<sup>25)</sup>。CMT の臨床症状を示さない潜在的な CMT 患者がいる可能性があり, 抗腫瘍薬(ビンクリスチンなど)投与前の神経伝導検査の実施は, 末梢神経障害の重症化を防ぐ点で可能な限り推奨される。神経伝導検査と遺伝子検査を組み合わせることで, より安全・安心な癌化学療法が可能となり得る。

## 5 炎症性ニューロパチーと CMT

CMT1A を代表とする遺伝性ニューロパチーと慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)との合併例の検討から, CMT患者250人に1人がCIDP様の炎症性ニューロパチーを発症すると推定されている<sup>26)</sup>。CMT 患者で臨床症状の急性悪化を認めた場合には, CIDP 様の炎症性ニューロパチーの治療法に準じた対応を考慮してもよいと考える<sup>27)</sup>。

## 6 外科治療(表 3)

関節変形が進行し, 装具を用いても足を適切な位置に保てず歩行に支障が出てきた場合, 関節の安定性を図るた

めに筋延長術や骨切り術などの整形外科手術が適応となる場合がある。外科治療が一般的に長期的な効果を有するかどうかについては現時点では十分なエビデンスはない。CMT の凹足に対する骨切り術と軟部組織術の短期~中期の手術成績の CMT 33 例の後方視的検討では, 疼痛, 歩行障害が有意に改善し, 90%の患者が足変形の矯正に満足していたとの報告がある<sup>28)</sup>。内反尖足の外科治療は CMT 患者により安定した歩行をもたらすと考えられるが, その手術適応や外科的治療施行時期についてのより明確な基準作成が必要とされている。

## 7 CMT と麻酔

CMT 患者が手術や出産などのために麻酔を受ける際にも注意が必要であ

る。一般的に、末梢神経障害を増悪させないために脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や硬膜外麻酔は避けるべきではあると言われている。全身麻酔時の入眠剤、静脈麻酔薬、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が高い場合があるので、尺骨神経刺激による母指内転筋の反応をモニターしながら用いた方がよいとする報告もある。CMTの重症例では、脳神経障害による嚥下反射の減弱・声帯麻痺・胸鎖乳突筋の筋力低下、自律神経障害による不整脈・低血圧、側弯症による拘束性換気障害、悪性高熱症、術後呼吸不全などの併存に注意すべきである。一方、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔で良好な結果が得られた帝王切開の例、吸入麻酔のみで骨折の観血的整復固定術を行った例、全静脈麻酔と閉鎖神経ブロックを併用した膀胱腫瘍手術例なども報告されている<sup>29)</sup>。CMTに対する麻酔に関しては不明な点も多く、今後、CMTに対する適切な麻酔法に関するEBMに基づいた臨床現場への推奨が必要である。

## 8 リハビリテーション(表3)

これまでCMTに関して報告されたリハビリテーションに関する試験の中でCochrane Collaboration analysisでは1つだけレビュー基準に合致した垂れ足のリハビリに関する試験があるのみである<sup>30)</sup>。

「運動のしすぎはよくないでしょうか?」とCMT患者または家族から尋ねられることが多い。「過労による筋

力低下(overwork weakness)」についてはこれまでも論議が多い。CMTの症状が軽症である例では利き手の握力とピンチ力が非利き手より強い傾向があるが、重症例では利き手のピンチ力が非利き手よりも有意に低下していると報告されている<sup>31)</sup>。しかし、CMT患者に日常生活において手の使用を控えるようにアドバイスする十分なデータはない。CMTの関節可動域制限の予防のために、発症早期から下腿三頭筋の持続伸張訓練を行う必要がある<sup>32)</sup>。CMT 8例にトレッドミル、ストレッチ、呼吸、固有受容器刺激訓練を週2回、8週間行い、足関節角度および6m歩行時間が改善したとの報告がある<sup>33)</sup>。CMT 8例に24週間の運動療法を行い、運動療法前後での24時間Holter心電図を検討し、運動療法がCMTの副交感神経機能を改善させたとの報告がある<sup>34)</sup>。日々の生活に運動療法を組み込むことで、疾患の自然経過による進行以上の悪化を抑える効果が期待できる。

## 9 装具療法(表3)

装具使用においては、機能障害に合った装具を使用目的と使用時間帯を明確にして装着することが大切である。CMT 26例を対象に、普通靴、プラスチック短下肢装具、エラストックバンド短下肢装具の効果を比較し、短下肢装具の使用は歩行と姿勢の異常を部分的に改善したとの報告がある<sup>35)</sup>。CMT 30例に4週間の足関節の夜間連

続固定と足関節のストレッチを行い、足関節の夜間固定は背屈角度を改善させたとの報告がある<sup>36)</sup>。小児CMT1A 10例にボツリヌストキシンAを6ヵ月ごとに後脛骨筋と長腓骨筋に注射し、24ヵ月間観察したが、凹足の進行予防効果はなかったとの報告がある<sup>37)</sup>。

## 10 CMTに対するロボット技術の応用

下肢訓練支援ロボットでは、TEM(安川電機)、リハボット(山梨大学)、Gait Trainer(Free University)、Locomat(Hocoma)、歩行支援ロボット(安川電機、産業医科大学)などが開発されている。厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究」班(研究代表者・中島孝先生)が組織され、CMTを含む本格的な臨床治験が開始された。

## 11 CMT患者の日常生活の工夫

CMTに対する有効な薬物療法はいまだ開発されていないが、少しでも良い健康状態を維持することは重要である。日常的な運動習慣と食事療法が大切である。CMT患者は消費カロリー/日が健常者より有意に少なく、メタ

ポリックシンドロームが多い傾向がみられる。「現在の体重を維持する」ことが重要である。手足のケアでは、四肢遠位の冷感・浮腫、外傷、胼胝や潰瘍の形成に注意する。深部静脈血栓症とそれに関連する肺塞栓症にも注意が必要である<sup>38)</sup>。

## さいごに

欧米に比べると、わが国ではCMTに対する医療従事者および一般社会の認知が不十分であり、単に「CMTの治療法はない」と考えている医療関係者、CMT患者が多いのではないかと思われる。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班(研究代表者・中川正法)が編成され、「シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル」の発刊<sup>39)</sup>、ホームページの開設(<http://www.cmt-japan.com/index.html>), CMTに関する市民公開講座の開催などが行われている。

CMTの治療・ケア方法の開発・改善のために、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、基礎医学研究者、そしてCMT友の会(<http://www.j-cmt.org>)と協力して新たな治療法の実用化研究事業「次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究」(研究代表者:

高嶋 博先生), 厚生労働省研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班および「希少難治性神経疾患の疫学、病態解明、診断・治療法の開発に関する研究」班(研究代表者: 中川正法)の班員・研究協力者の皆様ならびに京都府立医科大学神経内科電気生理グループの皆様には誠にありがとうございます。

## ●文献

- 1) Foley C, Schofield I, Eglon G et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 : 572-573, 2012
- 2) Kurihara S, Adachi Y, Wada K et al : Neuroepidemiology 21 : 246-250, 2002
- 3) 滋賀健介 : 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業「シャルコー・マリー・トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」班平成21年度研究報告書。pp10-13, 2010
- 4) 高嶋 博 : 臨床神経 52 : 399-404, 2012
- 5) Choi BO, Koo SK, Park MH et al : Hum Mutat 33 : 1610-1615, 2012
- 6) Hood J : N Engl J Med 281 : 1292-1293, 1969
- 7) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P et al : Nat Med 10 : 396-401, 2004
- 8) 中川正法, 野寺裕之, 服部直樹ほか : 末梢神経 18 : 210-212, 2007
- 9) Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN et al : JAMA Neurol 70 : 981-987, 2013
- 10) Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Ryan MM : J Peripher Nerv Syst 16 : 272-274, 2011
- 11) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS et al : Neurology 65 : 681-689, 2005
- 12) Sereda MW, Meyer zu Hörste G, Suter U et al : Nat Med 9 : 1533-1537, 2003
- 13) Khajavi M, Inoue K, Wiszniewski W et al : Am J Hum Genet 77 : 841-850, 2005
- 14) Okamoto Y, Pehlivan D, Wiszniewski W et al : Hum Mol Genet 22 : 4698-4705, 2013
- 15) Patzkó A, Bai Y, Saporta MA et al : Brain 135 : 3551-3566, 2012
- 16) Burns J, Joseph PD, Rose KJ et al : Pediatr Neurol 41 : 305-308, 2009
- 17) Chumakov I, Nabirovichkin S, Milet A et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S23, 2013
- 18) Attarian S, Dubourg O, Funalot B et al : J Peripher Nerv Syst 18 (Suppl) : S7-S8, 2013
- 19) Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW : Br Med Bull 102 : 89-113, 2012
- 20) Groh J, Weis J, Zieger H et al : Brain 135 : 88-104, 2012
- 21) d'Ydewalle C, Krishnan J, Chiheb DM et al : Nat Med 17 : 968-974, 2011
- 22) Misko AL, Sasaki Y, Tuck E et al : J Neurosci 32 : 4145-4155, 2012
- 23) Patzkó A, Shy ME : Curr Neurol Neurosci Rep 11 : 78-88, 2011
- 24) Ip CW, Kroner A, Kohl B et al : Neurobiol Dis 33 : 207-212, 2009
- 25) Nakamura T, Hashiguchi A, Suzuki S et al : Neurogenetics 13 : 77-82, 2012
- 26) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR et al : Brain 127 : 193-202, 2004
- 27) Mazzeo A, Stancanelli C, Russo M et al : Muscle Nerve 45 : 451-452, 2012
- 28) Leeuwesteijn AE, de Visser E, Louwerens JW : Foot Ankle Surg 16 : 142-147, 2010
- 29) Brock M, Guinn C, Jones M : AANA J 77 : 335-337, 2009
- 30) Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT : Cochrane Database Syst Rev 2 : CD003908, 2007
- 31) Videler AJ, Beelen A, Nollet F : J

## 謝辞

厚生労働省難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究」(研究代表者:



- Rehabil Med 42 : 380, 2010
- 32) Chetlin RD, Mancinelli CA, Gutmann L : Muscle Nerve 42 : 456, 2010
- 33) Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L et al : Am J Phys Med Rehabil 90 : 628-637, 2011
- 34) El Mhandi L, Pichot V, Calmels P et al : Muscle Nerve 44 : 732-736, 2011
- 35) Guillebastre B, Calmels P, Rougier PR : Am J Phys Med Rehabil 90 : 619-627, 2011
- 36) Rose KJ, Raymond J, Refshauge K et al : J Physiother 56 : 113-119, 2010
- 37) Burns J, Scheinberg A, Ryan MM et al : Muscle Nerve 42 : 262-267, 2010
- 38) 滋賀健介, 中川正法 : 難病と在宅ケア 14 : 33-36, 2008
- 39) CMT 診療マニュアル編集委員会 (編) : シャルコー・マリー・トゥース病診療マニュアル. 2010, 金芳堂, 京都, 2010

特 集 近位筋優位運動感覚ニューロパチー

# 近位筋優位運動感覚 ニューロパチーの疾患概念の確立\*

● 中川正法\*\* / 高嶋 博\*\*\*

Key Words : HMSN-P, TFG, neuronopathy, Okinawa, Kansai

## はじめに

沖縄地方に多発する感覚障害を伴う遺伝性神経原性筋萎縮症は、沖縄型神経原性筋萎縮症 (hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement : HMSN-P) と命名される成人発症、常染色体優性遺伝の筋萎縮症である<sup>1)</sup>。本症の主病変は、脊髄前角、後索、後根神経節であり、運動・感覚性ニューロパチー (neuronopathy) が本態である。本症は、ニューロパチー、脊髄性筋萎縮症、運動ニューロン病の病態を併せ持つ疾患と考えられる。HMSN-Pは、1985年に中原らにより「沖縄本島に見られる感覚障害を伴う特異な神経原性筋萎縮症9例」を厚生省(現、厚生労働省)研究班会議に報告されたのが最初の詳細な報告である<sup>2)</sup>。2012年にエクソーム解析によりTRK-fused gene (TFG) が原因遺伝子であることが明らかとなり<sup>3)</sup>、韓国<sup>4)</sup>、米国<sup>5)</sup>からHMSN-Pの報告がされた。また、ドイツからはTFGホモ接合体変異が家族性痙性対麻痺(FSP)をきたすことが報告され<sup>6)</sup>、TFG異常症としての新たな展開が始まったといえる。

## HMSN-P発見の経緯

1974年から鹿児島県、その後、沖縄県で鹿児島大学医学部第三内科(現、神経内科・老年病学)による難病検診が開始され、同地域の神経難病の実態が明らかとなった<sup>2)7)</sup>。特に、1980年から国立療養所沖縄病院に鹿児島大学第三内科から神経内科スタッフが派遣されるようになり、継続的かつ詳細な臨床的検討がなされるようになった。

1983年の厚生省「筋ジストロフィー症の疫学、臨床および治療に関する研究」班(祖父江逸郎班長)において、川平らにより沖縄県の筋萎縮症の疫学が報告された<sup>8)</sup>。そのなかで、35~50歳代に発症し、creatine kinase (CK) 上昇を伴い約10年で歩行不能になる筋萎縮症が報告され、その症例が後にHMSN-Pと呼ばれる疾患となった。本症は常染色体優性遺伝の成人型脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) にsensory neuropathy が合併した臨床像を持つ疾患であり、当時の常識では明らかに未報告の新疾患と考えられた。Kondoらによる琉球型筋萎縮症は、現代の疾患概念に置き換えると、Hereditary Motor Neuropathyに分類されると思われ、発症年齢、臨床所見、遺伝形式、地域性などからHMSN-Pとはまったく

\* The establishment of disease entity of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P).

\*\* Masanori NAKAGAWA, M.D.: 京都府立医科大学附属北部医療センター〔〒629-2261 京都府与謝郡与謝野町字男山481〕; North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 629-2261, Japan.

\*\*\* Hiroshi TAKASHIMA, M.D., Ph.D.: 鹿児島大学医学部神経内科・老年病学; Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.