

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  
(H22-難治一一般-115)

研究代表者 中川 正法 京都府立医科大学大学院 神経内科学 教授

**研究要旨：**平成 23 年度は昨年度までの研究成果を踏まえて、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT 患者会と協力して、CMT 患者の診断、治療、療養環境の整備、CMT 研究状況、就労状況などの情報を速やかに共有化することを主目的として、①CMT 患者診療状況のアンケート調査の継続、②諸外国の CMT 患者療養状況の調査、③CMT 診療マニュアルの普及（関連学会での発表、CMT 友の会からの配付など）、④公開講座の開催（福岡、仙台、東京）、⑤CMT 相談活動（CMT 友の会交流会への参加と助言）、⑥ホームページの充実（<http://www.cmt-japan.com/index.html>）、⑦ロボットスーツ「HAL」（CYBERDYNE 株）装着効果の評価、⑧分担研究者との共同による CMT 分子疫学研究の推進（446 件を解析）、⑨CMT 1A 患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性（Qtrac による測定）の検討、⑩CMT 患者の手・足変形に対する外科的療法の検討を行った。本研究により、わが国における CMT 研究と CMT 患者の診療環境、生活環境を少しでも世界の先進国レベルに近づける第一歩になったと考える。Qtrac 検査症例数、ロボットスーツ「HAL」の改良、わが国の CMT 分子疫学のまとめ、ハローワークなどへの働きかけ、遺伝カウンセリングを含む CMT に関する相談活動などで不十分な点があり、今後の課題である。

**研究分担者**

早坂 清  
（山形大学医学部小児科 教授）  
蜂須賀研二  
（産業医科大学医学部  
リハビリテーション医学 教授）  
山下 敏彦  
（札幌医科大学医学部整形外科 教授）  
高嶋 博  
（鹿児島大学医学部神経内科 教授）  
滋賀 健介  
（京都府立医科大学  
大学院神経内科学 助教）

**研究協力者**

服部 直樹  
（豊田厚生病院神経内科 部長）  
小野寺 理  
（新潟大学脳研究所神経内科 准教授）  
大竹 弘哲  
（CMT 友の会副代表・公立七日市病院  
神経内科リハビリ科 医師）  
山田 隆司  
（CMT 友の会副代表・  
楠メンタルホスピタル 作業療法士）

**A. 研究目的**

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。わが国における CMT の有病率は明らかではないが、欧米では人口の 2500 人に 1 人とされている。CMT は、四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

これまでに 40 種類近くの CMT 原因遺伝子が特定されている。わが国の CMT の約半数は PMP22 重複による CMT1A と考えられている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。CMT の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療があるが根治的な治療法はない。

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見られている。しかし、CMT の遺伝子診断の情報や治療法の開発状況、リハビリテーション等に関する情報が医療関係者、CMT 患者に普及していると言えず、単純に

「CMT の治療はない」と思い込んでいる医療関係者、CMT 患者が多いのではないかと思われる。2008年6月、CMT患者団体である「CMT友の会」が結成されたが、CMTの病型診断が確定していない患者が多いことに驚きを覚えた。CMTの治療、ケアに関する研究とその普及および療養環境整備および最新医療技術に関する情報を速やかに医療関係者、CMT患者に知らせるシステムづくりが必要となっている。

本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医およびCMT患者会と協力して、CMTの診断、治療、療養環境、研究状況などの情報を速やかに共有化することを主目的として、わが国のCMT実態調査、CMT療養マニュアル作成と普及、ホームページ作成、公開講座等を行うものである。本研究により、CMT研究の発展とCMT患者の診療環境の向上に大きく寄与するものと考えられる。

## B. 研究方法

### ① CMT患者の診療実態調査

全国の神経内科・小児科・リハビリテーション科の教育関連施設、足の外科学会関連施設に手紙によるアンケート調査を行う。回答率を高めるため、質問項目は以下の通りに絞って行った：診療しているCMT患者数、男女数(割合)、年齢構成、患者のADL、装具療法・手術療法・リハビリテーションなどを受けている患者数、外来診療間隔。全国疫学調査の実施に当たっては「CMT友の会」とも連携して行う。

### ② 諸外国のCMT患者療養状況の症調査

平成23年4月に英国で行われたCMTUKの大会に調査のため参加する。

### ③ 「シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 診療マニュアル」 (CMT診療マニュアル) の普及活動

研究分担者、研究協力者と分担して作成したCMT診療マニュアルの普及に努める。

### ④ ホームページの充実

昨年度の本研究班で作成したホームページの充実を図る。

### ⑤ CMT市民公開講座の開催

今年度は、福岡、東京、仙台で開催する。

### ⑥ CMT相談活動

「CMT友の会」の交流会等を通じて行う。

### ⑦ ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株)のCMT患者への装着および「HAL」改良の取り組み

CMT患者に「HAL」を装着してもらいその適応と改良点に関する検討を行う。

### ⑧ CMT 1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性(Qtracによる測定)の検討

「Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT-1A)に対するアスコルビン酸の安全性・有効性に関するランダム化多施設オープン試験(UMINID:UMIN000001535)」を踏まえて、アスコルビン酸20mg/kg/日、48週間の経口投与前後でのQtracを用いた末梢神経軸索興奮性に関する検討を行う。

### ⑨ CMTの治療法の開発・分子疫学

治療法の開発・分子疫学に関しては、「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班(山村 隆班長)、「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(高嶋博班長)」と連携して行う。

### ⑩ CMT患者の手・足変形に対する外科的療法の検討

手の外科、足の外科の専門医と連携して行う。

(倫理面への配慮)

調査研究の対象とする個人の人権(発症者および発症者の家族のプライバシーを厳重に保護するために、全てのアンケートは匿名化し、振り宛てた番号にてのみ取り扱うことなど)を擁護する。研究への協力の有無に関わらず患者に対して不利益にならないよう配慮する。得られた結果の公表に当たっては個人が特定できないよう配慮する。本研究計画は京都府立医科大学臨床倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

### ① CMT患者の診療実態調査

一昨年度われわれは、全国の関連医療機関計1,841施設を対象とし、CMTに関するアンケート調査を行い、医療機関から見たCMTの診療の実態について報告した。昨年度は、CMT

の患者会である「CMT友の会」の協力いただき、患者および患者家族を対象とした未記銘式アンケート調査を行った。今年度は、「シャルコー・マリー・トゥース病患者の日常活動度や社会的活動度」に関するアンケート調査を現在実施中である。最終報告書に結果を報告する予定である。

#### ②諸外国のCMT患者療養状況の症調査

平成23年4月15日～17日まで英国中部のCoventryで行われた第25回CMTUK international conventionに研究協力者のCMT友の会メンバーと一緒に参加し、英国でのCMT患者の療養状況を調査した。英国のCMT患者会は25年前に7名の会員で設立され、現在、1500名以上の会員を有していた。毎年、神経内科医、整形外科医、小児科医、リハビリテーション医、理学・作業療法士、装具士、心理士などの参加による大会が行われ、その内容はCMTの最新の研究やメンタルケアまで幅広く設定されていた。平成23年6月、米国のCMT患者大会に日本のCMT友の会メンバーが自主的に参加した。米国のCMT患者会は、約15000名の会員を有し、英国のCMT患者会同様に活発な活動を行っていた。



図1. 米国 Shy 教授による特別講演

#### ③「シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) 診療マニュアル」(CMT診療マニュアル)の普及活動

昨年度、本研究班で作成したCMT診療マニュアルの普及のために、日本神経学会、日本末梢神経学会で発表を行った。また、CMT友の会を通じてCMT患者・家族への普及を行った。

#### ④ホームページの充実

昨年、本研究班のホームページ (<http://www.cmt-japan.com/index.html>) を作成した。今年

度は、CMT市民公開講座などの情報の公開を行った。

#### ⑤CMT市民公開講座の開催

本年度はCMT市民公開講座を3回開催する計画である。すでに、平成23年9月11日(日)、福岡市ホテルクリオコート博多で行った公開講座には、CMT患者家族参加者と関係者を含めて30名の参加があった。平成23年11月6日(日)に仙台市TKP仙台カンファレンスセンターでの公開講座には関係者を含めて23名が参加した。平成24年1月15日に東京ステーションカンファレンスで第3回目の公開講座を計画している。参加者アンケートでは、「講演の中で特に印象深かったこと」として、

- 薬物治療、日常生活と工夫、他も印象深く参考になりました。
- 手術に関することが気になっていたこともあったので本当に来てよかったです。何よりも同じ病気の人たちに出会えて嬉しかったです。先生方も積極的にCMTに取り組まれているんだと感じて安心した気持ちになりました。
- 患者会のコンセプトの原点を見つめ直せたこと。
- ロボットスーツHALのこと、リハビリテーション、CMT友の会活動などが参考になった。
- タイプが様々なこと。一番多いタイプでは車イスレベルにはならないことなど医学的なことが分かった。
- 治療薬の話(研究しているが画期的な治療成績が出ていない)。
- 直接、専門の方とのリハビリと装具の話ができてよかった。
- 注意しなければならない薬物があることを知らなかった。
- 今後も地方都市で開催して欲しい。
- 病院では最近の情報が得られないため、定期的な開催を望む。
- 福祉制度についてまたCMT患者の会の紹介まで、一連の流れがとても良い。ぜひ各地域で開催してほしい。
- 27歳ですが将来のことが気になります。結婚、出産です。遺伝に関して詳しく聞きたいです。

などの声が寄せられた。

## ⑥CMT相談活動

「CMT友の会」の交流会（平成23年4月、10月、横浜あゆみ荘）に参加し患者・家族とのCMTの診療、遺伝子診断に関する相談活動を行った。必要に応じてメールでの相談活動も行った。

## ⑦ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株)のCMT患者への装着および「HAL」改良の取り組み



図1. CMT1B患者に「HAL」を装着し歩行練習を行った。

昨年度に引き続きCMT患者に「HAL」を装着し、3次元動作解析システム(VICOM MX<sup>®</sup>)で解析した。CMT患者は下肢遠位筋の筋力低下が主症状であるため、現在の「HAL」では対応が難しいことが明らかとなった(足関節には駆動装置がない)。今後の改良などについて、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新規医療機器、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に関する治験準備研究班」(研究代表者中島孝先生)と検討を開始した。

## ⑧CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性(Qtracによる測定)の検討

CMT1A患者にアスコルビン酸20mg/kg/日を48週間経口投与し、その前後での末梢神経軸索興奮性をQtracを用いて検討した。対象は1年間以上経過を追えたCMT1A患者7名(男性5名、女性2名)。アスコルビン酸投与前、投与後短期、長期での3回の軸索興奮性測定の全プログラムがエラーなく遂行できたのは7名中4名であった。投与前の評価では、正常コントロール群のデータと比較して、Stimulus-response curveからは目標のCMAP振幅を得るための刺激強度が著しく増大し、電

気緊張閾値法(Threshold electrotonus)では大きな閾値変化(fanning-out)とfast K<sup>+</sup>チャンネル、内向きK<sup>+</sup>チャンネルの機能の亢進、の所見を認めた。投与後短期の評価では、電気緊張閾値法にて、統計学的有意差は認めなかったが、投与前と比較してfanning-outの程度が小さくなった。長期の評価では、Stimulus-response curveにおいて、治療前と比較して必要刺激強度の増大の程度が小さくなる所見を得たが、電気緊張閾値法でのfanning-outの程度の変化は短期のほうがより目立つ結果であった。これらの結果は、CMT1A患者の神経軸索特性であるparanode部の脱髄による軸索膜のcapacitanceの増大を、アスコルビン酸治療により改善させる可能性を示唆する。以上より、アスコルビン酸治療はCMT1A患者の軸索機能を変化させる可能性が示唆された。今後、多数例での検討が必要である。

## ⑨CMTの治療法の開発・分子疫学

CMTの治療法の開発・分子疫学に関しては、「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究(山村隆班長)」、「ニューロパチーの病態解明に関する研究(高嶋博班長)」と連携して行った。

班員の高嶋らは27種類のCMTの原因遺伝子を検出しうる診断用DNAチップを完成させた。本DNAチップを用い、平成17年4月より平成23年9月末までに446症例(コントロール50例)を解析した。その内訳は、CMT1が102例、CMT2が182例、CMTXが26例、CMT4が25例、分類不能CMTが94例、その他疾患が17例であった。なお、CMT1Aは事前のFISHによるスクリーニングを行い、本検査からは除外されている。マイクロアレイDNAチップ解析では、MPZ変異11例、MFN2変異18例、PRX変異1例、SBF2変異1例、GJB1変異9例、STEX変異を認めた。マイクロアレイDNAチップ解析により既知のCMT包括的スクリーニングが可能となり、およそその遺伝子異常の分布を確認できた。

その他にも、DNMT1変異を示す難聴、運動失調、認知症を示す遺伝性感覚ニューロパチー家系、筋萎縮が目立たない軽症ニューロパチー患者にCMT診断用DNAチップを用いEGR2新規変異を見出だしたCMT1Dの1家系を発見した。

## ⑩CMT患者の手・足変形に対する外科的療法の検討

手の外科、足の外科の専門医とCMT患者に

に対する手術適応、手術方法（アキレス腱延長術、筋腱移行術など）、術後療法について検討した。CMTに対する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。また、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り、今後、CMTに対する適切な麻酔法に関する再検討・再評価が必要である。

#### D. 考察

平成23年度の研究成果として、①CMT患者診療状況のアンケート調査の継続、②英国・米国のCMT患者療養状況の調査、③CMT診療マニュアルの普及、④ロボットスーツ「HAL」(CYBERDYNE 株)装着効果の評価、⑤ホームページの充実、⑥公開講座の開催(福岡、仙台、東京)、⑦CMT相談活動(CMT友の会交流会への参加と助言)、⑧分担研究者との共同によるCMT分子疫学研究の推進、⑨CMT1A患者に対するアスコルビン酸投与前後での末梢神経軸索興奮性(Qtracによる測定)の検討、⑩CMT患者の足関節変形に対する外科的療法の検討を行った。しかし、CMT患者アンケート調査、ホームページの充実、Qtrac検査症例数、ロボットスーツ「HAL」の改良、わが国のCMT分子疫学のまとめ、ハローワークなどへの働きかけ、遺伝カウンセリングを含むCMTに関する相談活動などで不十分な点があり、今後、これらの課題を推進していく必要があると考える。

この間の本研究班の活動により、CMTに関する研究状況、療養環境整備、最新医療技術に関する情報を速やかに医療関係者、CMT患者に知らせるシステム作りが確実に進んでいると考える。本研究は、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医、CMT患者会と協力で行われており、CMT患者の診療環境の向上に大きく寄与すると考える。また、「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究(山村隆班長)」、「ニューロパチーの病態解明に関する研究(高嶋博班長)」と連携により、わが国のCMT分子疫学を明らかになってきたと考える。これまでにCMTに関するこのような研究はわが国では行われておらず、本研究により適切な医療資源の活用を通じて国民全体の医療福祉に貢献すると考える。本研究によりわが国におけるCMT研究とCMT患者

の診療・生活環境を世界の先進国レベルに近づけることが可能になると考える。

今後の課題として、

- ① CMTの医療情報の共有化とCMT患者の療養環境の整備および就労支援  
本研究の継続により、CMT患者が普通に生活し、就労できる社会を目指す。
- ② CMTの迅速診断システムの構築と分子病態の解明研究の充実

CMTの迅速診断システムを充実させ、わが国におけるCMT分子疫学を明らかにする。既知の遺伝子異常がないCMTについては次世代シーケンサー等を用いて、その原因遺伝子を解明する。遺伝子異常が明らかなCMTに関しては、培養細胞、iPS細胞、動物モデル等を用いて、その発症メカニズムを解明する。

- ③ 新規のCMT治療薬の開発研究の促進

CMTの中でも疾患頻度が高い遺伝子異常によるCMTの分子病態の解明と治療法の開発をすすめる。特に、CMT1Aのモデルマウスや培養細胞を用いてPMP22の発現を抑制する薬剤のスクリーニングを行い、新規治療薬を開発する。臨床治験に関しては、少数例でのCMT臨床試験デザインの検討、新規バイオマーカー・サロゲートマーカーを開発する。

- ④ BMI・ロボット技術の応用研究

CMT患者の多くは主に下肢遠位部の機能障害を有しており、「HAL」を含むロボット技術の応用による下肢筋力補助装置の開発は患者のADL・QOLを大きく改善すると考えられる。更には就労状況の改善にも寄与すると考えられる。医療工学分野の研究者、神経生理学者、リハビリテーション医、整形外科医等との連携が不可欠である。

#### E. 結論

本研究では、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医およびCMT患者会と協力して、「CMT診療マニュアル」の普及、ホームページの充実と研究内容の公開、国内外におけるCMT患者の療養状況の調査、ロボット技術のCMT患者への活用、CMTの分子疫学研究、CMTに関する公開講座、CMT相談活動(遺伝カウンセリングを含む)、就労支援などを行った。本研究は、CMTに関する医療関係者の理解度の向上、CMT患者の療養環境の整備・向上および就労を含む自立支援、CMTの分子疫

学の解明・新規治療法への発展に確実に寄与し、適切な医療資源の活用を通じて国民全体の医療福祉に貢献するものである。

## F. 研究発表

研究代表者 中川正法

### 論文発表

- 1 中川正法、滋賀健介。Charcot-Marie-Tooth 病の治療。神経治療学 28(2):129-133, 2011
- 2 Ohara R, Hata K, Yasuhara N, Mehmood R, Yoneda Y, Nakagawa M, Yamashita T. Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons by a mechanism dependent on importin  $\beta$ . Biochem Biophys Res Commun. 405(4):697-702, 2011.
- 3 Noto Y, Misawa S, Kanai K, Sato Y, Shibuya K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Fujimaki Y, Ohmori S, Nakagawa M, Kuwabara S. Activity-dependent changes in impulse conduction of single human motor axons: A stimulated single fiber electromyography study. Clin Neurophysiol 122:2512-2517, 2011
- 4 Muranishi M, Inokawa H, Yamada H, Ueda Y, Matsumoto N, Nakagawa M, Kimura M. Inactivation of the putamen selectively impairs reward history-based action selection. Exp Brain Res 209:235-246, 2011
- 5 Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia. Ann Neurol 70(3):486-492, 2011
- 6 Nakagawa M. Optinurin inclusions in proximal hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P): familial amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuronopathy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 82:1299, 2011
- 7 Nakagawa M. A commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Hum Genet 56:341-342, 2011
- 8 Ohara R, Fujita Y, Hata K, Nakagawa M, Yamashita T. Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3. Cell Death Dis (in press)

### 学会発表

- 1 中川正法。「Charcot-Marie-Tooth 病の治療戦略」。第 52 回日本神経学会総会シンポ

ジウム 17「難治性末梢神経疾患の治療戦略」平成 23 年 5 月 19 日 (木) 名古屋

- 2 中川正法。「Charcot-Marie-Tooth 病の診断と治療・ケア」。第 22 回日本末梢神経学会学術集会 特別講演 2 2011 年 9 月 3 日 (土) 沖縄
- 3 Nakagawa M. "Hereditary neuropathy: CMT and HMSN-P" Sao Paulo August 5<sup>th</sup>, 2011 Sao Paulo, Brazil. Morning Lecture in Division of Neurology of the Hospital das Clinicas of the University of Sao Paulo School of Medicine.

### 分担研究者

早坂 清

### 論文発表

- 1 Abe A, Numakura C, Kijima K, Hayashi M, Hashimoto T, Hayasaka K. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. J Hum Genet. 56:364-368, 2011
- 2 Saito H, Igarashi N, Kato M, Okada I, Kosho T, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. Am J Med Genet A. 155:2879-2884, 2011.

### 蜂須賀研二

### 論文発表

- 1 松嶋康之, 蜂須賀研二. シャルコー・マリー・トゥース病のリハビリテーション. Peripheral Nerve 2011;22:31-38

### 学会発表

- 1 松嶋康之, 蜂須賀明子, 蜂須賀研二. ロボットスーツ HAL による訓練が有効であったシャルコー・マリー・トゥース病の 1 症例. 第 22 回日本末梢神経学会学術集会, 2011 年 9 月, 沖縄

### 山下 敏彦

### 論文発表

- 1 山下敏彦. 専門編集、運動器のペインマネジメント. 整形外科臨床パサージュ 8. 中村耕三総編集. 中山書店、東京、2011.
- 2 山下敏彦. 運動器からの痛みの受容と伝達. 運動器のペインマネジメント. 整形外科臨床パサージュ 8. 中村耕三、山下敏彦編. 中山書店、東京、2-8、2011.
- 3 Terashima Y, Kawamata M, Takebayashi T,

- Tanaka S, Tanimoto K, Yamashita T. Changes in synaptic transmission of substantia gelatinosa neurons in a rat of lumbar radicular pain revealed by in vivo patch clamp recordings Pain 152:1024-32, 2011.
- 4 Takahata S, Takebayashi T, Terasima Y, Tanimoto K, Wada T, Sohma H, Kokai Y, Yamashita T. Activation of glial cells in the spinal cord of a model of lumbar radiculopathy. J Orthop Sci.16: 313-20, 2011.
- 5 Tanimoto K, Takebayashi T, Kobayashi T, Tohse N, Yamashita T. Does norepinephrine influence pain behavior mediated by dorsal root ganglia? A pilot study. Clin Orthop Relat Res. 469: 2568-2576, 2011.
- 6 Takebaysahi T, Yoshimoto M, Ida K, Tsuda H, Terashima Y, Yamashita T. Selective laminoplasty with foraminotomy for cervical spondylotic amyotrophy. J Spine Research 2: 384-386, 2011.

高嶋 博  
論文発表

- 1 Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 Expression on Human T-lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Taxspecific Cytotoxic T Lymphocytes in HTLV-I Infection. The Journal of Infectious Diseases, 203:948-59, 2011
- 2 Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Inamori Y, Sangatsuda Y, Michizono K, Watanabe O, Hatakeyama H, Goto Y, Arimura K, Takashima H. A new phenotype of mitochondrial disease characterized by familial late-onset predominant axial myopathy and encephalopathy. Acta Neuropathol 121: 775-783,2011
- 3 Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, Tanabe N, Takashima H, Nomoto M. Three spinocerebellar ataxia type 2 siblings with ataxia, parkinsonism, and motor neuronopathy. Internal Medicine, 50 (13): 1429-1432, 2011
- 4 Maehata Y, Hirahashi M, Aishima S, Kishimoto J, Hirohashi S, Yao T, Takashima H, Tsuneyoshi M, Oda Y. Significance of dysadherin and E-cadherin expression in differentiated-type gastric carcinoma with submucosal invasion. Human Pathology, 42 (4): 558-567, 2011

- 5 Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia. Annals of Neurology, 70 (3): 486-492, 2011

学会発表

- 1 高嶋博。臨床神経遺伝学の進歩 第29回 日本神経治療学会総会教育講演 平成23年11月 福井市

滋賀健介

論文発表

- 1 Sakamoto K, Imamura T, Niwa F, Komori S, Ishihara Y, Shiga K, Ito M, Hosoi H. Dermatomyositis developed in a recipient of allogeneic BMT; the differentiation of chronic GVHD and autoimmune disease. Bone Marrow Transplant (In press)
- 2 滋賀健介. シャルコー・マリー・トゥース病の内科的治療・注意すべき薬剤・麻酔について.末梢神経 22:12-21,2011

研究協力者 大竹弘哲

論文発表

- 1 大竹弘哲. 日常生活と工夫、社会資源の利用. 末梢神経 22: 39-44; 2011.

口頭発表

- 1 大竹弘哲、和田直樹、宗宮真、長嶋和明、藤田清香、田中聡一、高嶋博、白倉賢二. シャルコー・マリー・トゥース病患者における装具使用効果の歩行分析による検討. 第52回日本神経学会学術大会. 平成23年5月 名古屋
- 2 大竹弘哲、滋賀健介、山田隆、中川正法. シャルコー・マリー・トゥース病患者会における世界的なネットワーク構築に向けて. 第22回日本末梢神経学会学術集会. 平成23年9月 沖縄
- 3 大竹弘哲、和田直樹、宗宮真、長嶋和明、田中聡一、白倉賢二. シャルコー・マリー・トゥース病患者における装具使用効果の歩行分析による検討. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会. 平成23年11月 千葉

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	中川 正法	京都府立医科大学・大学院・神経内科学	教 授
研究分担者	早坂 清	山形大学医学部・小児科	教 授
〃	蜂須賀研二	産業医科大学医学部・リハビリテーション医学	教 授
〃	山下 敏彦	札幌医科大学・医学部・整形外科	教 授
〃	高嶋 博	鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科・神経病学講座	教 授
〃	滋賀 健介	京都府立医科大学・大学院・神経内科学	助 教
研究協力者	服部 直樹	豊田厚生病院・神経内科	神経内科 部長
〃	小野寺 理	新潟大学脳研究所・生命科学リソース研究センター・脳疾患リソース解析部門・分子神経疾患資源解析学分野	准教授
〃	大竹 弘哲	CTM 友の会副代表・公立七日市病院神経内科・リハビリ科	医 師
〃	山田 隆司	CTM 友の会副代表・楠メンタルホスピタル・作業療法室	作業療法 士
事務局	山崎 広美	京都府立医科大学・神経内科学 〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 TEL 075-251-5793 FAX 075-211-8645 e-mail neurokpu@koto.kpu-m.ac.jp	
経理事務担当者	塔下(との した) あ けみ	京都府立医科大学 経理課 TEL 075-251-5221 FAX 075-251-5205 e-mail: a-tonoshita66@pref.kyoto.lg.jp	

研究奨励分野 研究対象 疾患概要

【疾患名】	シャルコー・マリー・トゥース病
【患者数】	約 2000 名(欧米では人口 2500 人に 1 人と報告されている)
【概要】	<p>シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型と軸索型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38 m/s 以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。しかし、いずれとも分けられない intermediate CMT も存在する。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。</p>
【原因の解明】	<p>これまでに 40 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている (<a href="http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations">http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations</a>)。CMT の約半数は PMP22 重複による CMT1A と考えられている。脱髄型 CMT の原因遺伝子として、PMP22、GJB1、MPZ など、軸索型 CMT の原因遺伝子として、MFN2、GAN1、TDP1、APTX、SETX などが報告されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。今後、CMT の効率のよい診断システムの開発、CMT データベースの構築、オーファンドラッグとしての治療法の開発が期待される。</p>
【主な症状】	<p>CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなっている。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。</p>
【主な合併症】	<p>CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害 (排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。</p>
【主な治療法】	<p>CMT の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。治療薬の開発に関しては、1) 神経栄養因子、2) プロゲステロン阻害薬および刺激薬、3) アスコルビン酸、4) クルクミンなどの研究が進められている。今後、遺伝子治療の開発、ロボット工学の応用も期待されている。</p>
【研究班】	<p>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 (H22-難治一般-115)</p>

## Disease Summary

【Name of the disease/symptom】	Charcot-Marie-Tooth disease
【Number of Patients】	approximately 2,000 patients(or one per 2,500 individuals in western literature)
【Background】	<p>Patients with Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) are divided into demyelinating and axonal subtypes according to the electrophysiological and neuropathological findings. In the demyelinating subtypes, the nerve conduction velocity is less than 38 m/s and the sural nerve pathology includes the segmental demyelination and the onion bulb formation. In the axonal subtype, the nerve conduction velocity is normal or slightly decreased with reduced compound muscle action potentials, while the nerve pathology shows marked decrease of the number of myelinated axons. Another subtype, in which both patients with demyelinating subtypes and those with axonal subtypes are included in a single CMT family, is coined 'intermediate CMT'. Increasing number of causative genes has been identified for each subtype, while their pathomechanisms have remained to be elucidated.</p>
【Cause】	<p>More than 40 causative genes for CMT have been identified so far (<a href="http://molgen.ua.ac.be/CMT_Mutations">http://molgen.ua.ac.be/CMT Mutations</a>). Approximately half of the patients with CMT are due to the duplication of <i>PMP22</i>. Mutations of <i>PMP22</i>, <i>GJB1</i>, and <i>MPZ</i> result in demyelinating subtype, whereas mutations in <i>MFN2</i>, <i>GAN1</i>, <i>TDP1</i>, <i>APTX</i>, and <i>SETX</i> lead to axonal subtype. In addition, a particular CMT gene can sometimes result in both axonal and demyelinating subtypes. It is required to generate an efficient procedure for genetic diagnosis for CMT, to create a CMT database, and to develop therapies for CMT including potential orphan drugs.</p>
【Major symptoms】	<p>Most patients with CMT complain the weakness and the sensory deficits in distal extremities, especially in distal legs, while some patients may have diversified symptoms including those of the central nervous system. Some patients show proximally dominant atrophy and weakness, whereas others manifest the dysfunction of autonomic nervous system.</p>

**【Major complications】**

Common complications in patients with CMT include lumbago, constipation, contracture of foot joints. Less common complications involve visual defect, pyramidal tract signs, diabetes mellitus, dyslipidemia, vocal cord paralysis, and autonomic nerve dysfunctions including dysuria, dry cough, and pupillary abnormalities. Patients with severe CMT symptoms can develop a respiratory failure which requires artificial ventilation support.

**【Major treatments】**

Therapies for CMT at present are basically symptomatic treatments including physiotherapy, orthopedic surgery, and medication. Potential therapeutic experiments and trials are in progress, including neurotrophic factors, progesteron antagonists, ascorbic acid, and curcumin. In addition, the development of gene therapy and the clinical application of robotics are also anticipated.

**【Contact information】**

The Research Committee of Charcot-Marie-Tooth Disease, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.  
mnakagaw@koto.kpu-m.ac.jp