대한임상신경생리학회지 7(2):65~74, 2005 ISSN 1229-6414

샤르코-마리-투스 질환의 진단 및 치료

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

김상범 · 박기덕 · 최병옥

Diagnosis and treatment in Charcot-Marie-Tooth disease

Sang-Beom Kim, M.D., Kee Duk Park, M.D., Byung-Ok Choi, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease was described by Charcot and Marie in France and, independently, by Tooth in England in 1886. CMT is the most common form of inherited motor and sensory neuropathy, and is a genetically heterogeneous disorder of the peripheral nervous system. Therefore, many genes have been identified as CMT-causative genes. Traditionally, subclassification of CMT have been divided into autosomal dominant inherited demyelinating (CMT1) and axonal (CMT2) neuropathies, X-linked neuropathy (CMTX), and autosomal recessive inherited neuropathy (CMT4). Recently, intermediate type (CMT-Int) with NCVs between CMT1 and CMT2 is considered as a CMT type. There are several related peripheral neuropathies, such as Déjérine-Sottas neuropathy (DSN), congenital hypomyelination (CH), hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and giant axonal neuropathy (GAN). Great advances have been made in understanding the molecular basis of CMT, and 17 distinct genetic causes of CMT have been identified. The number of newly discovered mutations and identified genetic loci is rapidly increasing, and this expanding list has proved challenging for physicians trying to keep up with the field. Identifying the genetic cause of inherited neuropathies is often important to determine at risk family members as well as diagnose the patient. In addition, the encouraging studies have been published on rational potential therapies for the CMT1A. Now, we develop a model of how the various genes may interact in the pathogenesis of CMT disorder.

Key Words: Charcot-Marie-Tooth disease, Peripheral nervous system, Schwann cell, Axonopathy, Gene

서 론

인간 게놈 프로젝트의 연구성과로 세계는 인류의 난치병 정복이라는 꿈을 안고 노력하고 있으며, 적극적으로 게놈 정보를 응용할 수 있는 분야 중의 하나가 신경계 유전질환이라고 할 수 있다. 신경계 유전질환 중 가장 흔한 샤르코-마리-투스 질환(Charcot-Marie-Tooth disease; CMT)은 1886년에 프랑스인 Charcot과 Marie, 그리고 영국인 Tooth에 의해 처음으로 기술되었다.[1,2] 과거에는 하지 원위부의 근위축으로 인하여 샴페인 병을 거꾸로 세운 듯한 다리 모양을 하는 질환으로 비교적 단순하게 인식되어 왔으나, 현재는 유전학적, 임상적, 전기생리학적으로 이질적인 여러 질환이 함께 있는 하나의 질환군(syndrome)으로 인식되고 있으며 이로 인해 CMT 질환의 분류가 복잡한 양상을 보여 왔다.

근래에 가장 많이 사용되는 분류법을 기준으로 보면, CMT 질환은 상염색체 우성 유전의 양상을 보이면서 신경전도속도의 감소가 있는 CMT1, 역시 우성 유전의 양상을 보이면서 신경전도속도는 정상에 가까우면서 운동신경 또는 감각신경의 활동전위가 저하된 CMT2, X 염색체 관련 유전 양상을 보이는 CMTX, 그리고 상염색체 열성 유전의 양상을 보이는 CMT4로 분류할 수 있다.[3] 최근에는 CMT1과 CMT2의 중간 그룹에 속하며 다른 유전적 원인을 가진 경우를 중간형 CMT (CMT-Int)로 분류하고 있다.[4] 이와 함께 CMT와 연관된 신경병증으로 어려서 발생하고 증상이 심한 Déjérine-Sottas neuropathy (DSN),

Address for correspondence
Byung-Ok Choi, M.D.
Department of Neurology and Ewha Medical Research Center, College of Medicine, Ewha Womans University, Dongdaemun Hospital, 70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul 110-783, Korea
Tel: +82-2-760-5257 Fax: +82-2-760-5008
E-mail : bochoi@ewha.ac.kr

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여이루어진것임 .(A05-0503-A20718-05N1-00010A)

Copyright 2005 by the Korean Society for Clinical Neurophysiology

수초의 형성장애를 보이는 congenital hypomyelination (CH), 일시적인 근력약화와 감각소실을 보이는 hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP), 그리고 거대축삭형 신경병증인 giant axonal neuropathy (GAN)가 알려져 있다(Table 1).[5]

CMT의 새로운 발병기전들이 최근에 많이 밝혀져서 병태생리학적 연구 뿐만 아니라 복잡한 임상형과 유전형의 분류에 큰 도움을 주었다. 또한 CMT에서 가장 흔한 유형인 CMT1A에 대한 합리적이면서 잠재적인 치료법으로 오나프리스톤(onapristone), 아스코르빈산(ascorbic acid) 그리고 NT-3 (Neurotrophin-3) 등이 발표되어 진단 뿐만 아니라 치료적 관점에서도 관심을 모으고 있다.[6-8] 이와 같은 활발한 연구결과들에 의해 머지않은 미래에 CMT의 정확한 유전적 원인에 따른 적합한 맞춤치료의 길이 열릴 수도 있을 것으로 기대되고 있다.

Table 1. Hereditary motor and sensory neuropathies classification

Type	Gene	Locus	Inheritance	Protein	Cellular localization	Mutation
CMT type 1						
CMT1A	*PMP22*	17p11.2-p12	AD	Peripheral myelin protein 22	Compact myelin	Duplication Point mutation
CMT1B	*MPZ*	1q22	AD	Myelin protein zero	Compact myelin	Point mutation
CMT1C	*LITAF*	16p13.1-p12.3	AD	SIMPLE		Point mutation
CMT1D	*EGR2*	10q21.1-q22.1	AD	Early growth response protein 2	Nucleus	Point mutation
CMTX	*Cx32 (GJB1)*	Xq13.1	XD	Gap junction beta-1 protein (connexin 32)	Non-compact myelin	Point mutation Deletion (rare)
CMT type 2						
CMT2A	*MFN2*	1p36	AD	Mitofusin 2	Mitochondrial GTPase (function axonal transport)	Point mutation
	KIF1B	1p36	AD	Kinesin-like protein KIF1B	Microtubular transport	Point mutation
CMT2B	*RAB7*	3q21	AD	Ras-related protein Rab-7		Point mutation
CMT2C	*Unknown*	12q23-q24	AD	Unknown		
CMT2D	*GARS*	7p15	AD	Glycyl-tRNA synthetase		Point mutation
CMT2E	*NEFL*	8p21	AD	Neurofilament triplet L protein	Neurofilaments	Point mutation
CMT2F	*HSP27*	7q11-21	AD	Small heat shock protein 27		Point mutation
CMT type 4						
CMT4A	*GDAP1*	8q13-q21.1	AR	Ganglioside-induced differentiation protein-1		Point mutation
CMT4B1	*MTMR2*	11q22	AR	Myotubularin-related protein 2	Cytoplasm	Point mutation
4B2	*SBF2*	11p15	AR	SET binding factor 2	Cytoplasm	Point mutation
CMT4C	*KIAA1985*	5q32	AR	Unknown		Point mutation
CMT4D	*NDRG1*	8q24.3	AR	n-myc downstream regulated gene 1 protein		
CMT4E	*EGR2*	10q21.1-q22.1	AR	Early growth response protein 2	Nucleus	Point mutation
CMT4F	*PRX*	19q13.1-q13.2	AR	Periaxin	Ab/Ad-axonal membrane	Point mutation
Related peripheral neuropathy						
DSN	*PMP22*	17p11.2	AR	Peripheral myelin protein 22	Compact myelin	Point mutation
	MPZ	1q22	AR	Myelin protein zero	Compact myelin	Point mutation
	EGR2	10q21.1-q22.1	AR	Early growth response protein 2	Nucleus	Point mutation
	NEFL	8p21	AR	Neurofilament triplet L protein	Neurofilaments	Point mutation
	PRX	19q13.1-q13.2	AD	Periaxin	Ab/Ad-axonal membrane	Point mutation
CH	*PMP22*	17p11.2	AD	Peripheral myelin protein 22	Compact myelin	Point mutation
	MPZ	1q22	AD	Myelin protein zero	Compact myelin	Point mutation
	EGR2	10q21.1-q22.1	AD	Early growth response protein 2	Nucleus	Point mutation
HNPP	*PMP22*	17p11.2	AD	Peripheral myelin protein 22	Compact myelin Point mutation	Deletion
GAN	*Gigaxonin*	16q24.1	AR	Gigaxonin	Cytoskeleton	Point mutation

CMT; Charcot-Marie-Tooth disease, AD; autosomal dominant, AR; autosomal recessive, DSN; Déjérine-Sottas neuropathy, CH; congenital hypomyelination

HNPP; hereditary neuropathy with liability to pressure palsy, GAN; giant axonal neuropathy

본 론

1. CMT 질환의 진단

CMT는 유전되는 질환 중 가장 흔한 2500명 중 1명의 빈도로 발생한다. 표현형 및 유전형에 의해 CMT1, CMT2, CMT4, CMTX로 분류하며, 연관된 신경병증으로 DSN, CH, HNPP, GAN 등이 있다. CMT1과 CMT2의 중간그룹으로 다른 원인 유전자를 가지는 중간형 CMT는 현재 연구가 진행 중에 있으므로 다음 기회에 언급하기로 한다.

1) CMT1

CMT 질환 중 상염색체 우성 유전을 하며 신경전도검사 속도가 느린 탈수초성 신경병증을 의미하며 관련된 원인 유전자로 *PMP22, MPZ, EGR2, LITAF, NEFL*등이 알려져 있다.

(1) CMT1A

CMT 질환 중 가장 흔한 형태로 CMT1 환자의 50~70%를 차지한다.[5] CMT1A 환자는 10세 이전에 주로 발병하며 하체의 근위축과 근력약화 및 감각소실을 보이는데, 진행되면 상지 원위부 근육들의 위축과 근력약화를 보이게 된다. 심부건반사는 대개 저하되거나 소실된다. CMT의 발병원인으로 *PMP22* (peripheral myelin protein 22) 유전자를 포함하는 염색체 17p11.2-p12의 중복과 매우 드물게 나타나기는 하지만 *PMP22*유전자의 점돌연변이(point mutation)가 원인으로 알려져 있다 (Fig. 1). 점돌연변이가 있는 환자들은 유전자의 중복이 있는 CMT1A의 환자들과 유사한 임상증상을 보이지만, 때로는 신생아 초기에 신경병증이 발현되고 심한 임상증상을 보여 DSN으로 진단되기도 한다.[9,10]

CMT1A를 일으키는 발병 기전은 *PMP22*유전자의 중복으로 인해 mRNA의 양이 증가하게 되고, 이로 인해 구조적으로 불안정한 수초를 만드는 것으로 알려져 있다 (Fig. 2-A).[11] *PMP22*유전자의 중복을 인위적으로 유발시킨 돌연변이 쥐에서 보이는 증상은 사람에서 보이는 것과 유사하다.[12]

(2) CMT1B

CMT1B는 염색체 1q22에 있는 *MPZ*(myelin protein zero)유전자의 돌연변이에 의해 발병한다. MPZ은 248개의 아미노산으로 구성되어 있고, 세포내 영역과 한 개의 세포막 통과 부위를 포함하는 세포외 영역으로 구성되어 있으며, 수초형성의 조절기능을 수행한다.[13,14]

전체 수초의 약 50% 이상을 형성하는 주요 구성단백질인 *MPZ*을 만드는 유전자의 돌연변이는 CMT1B 뿐만 아니라 DSN, CMT2, CH를 일으키는 원인이 된다.[15,16] *MPZ* 돌연변이 환자는 CMT2처럼 경미한 임상증상을 보이는 환자에서부터 CH와 같이 태아기에 시작되고 매우 심각한 임상증상을 보이는 환자들에 이르기까지 매우 넓은 임상적 범위를 보여 주고 있는데, 이와 같은 임상증상의 발현 차이는 주로 *MPZ* 유전자 돌연변이의 위치와 특성에 의한다고 보고되어 있다.[17]

(3) CMT1C

*LITAF*유전자의 돌연변이는 상염색체 우성 유전의 탈수초성 질환인 CMT1C를 일으킨다.[18] CMT1C 환자들은 신경전도속도가 20~25 m/s로 비교적 균일하게 저하되어

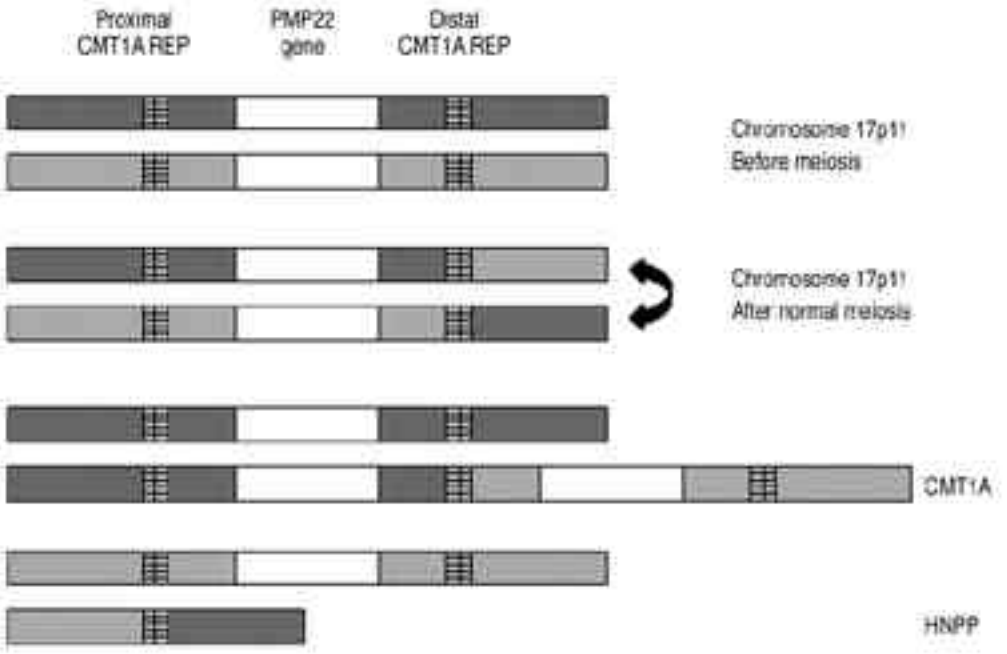

Figure 1. CMT1A duplication and HNPP deletion are the reciprocal products of a recombination event (unequal crossing over) during meiosis mediated through the flanking repeat elements (CMT1A-REPs).

있으며, 출생 후부터 10대에 이르기까지 경미한 근쇠약과 감각소실을 보여 임상증상이 CMT1A와 상당히 유사하다. SIMPLE은 *LITAF* 유전자에서 만들어지는 단백질로 정확한 기능은 아직 알려져 있지 않으나, E3 ubiquiton ligase인 Nedd4와 상호작용을 하는 것으로 추정된다.

(4) CMT1D

CMT1D는 말초신경의 수초형성에 중요한 역할을 하는 zinc finger 전사인자(transcription factor)에 포함되어 있는 유전자인 *EGR2* (early growth response 2; *Krox20*)의 돌연변이에 의해 발생된다.[19] 그런데 *EGR2*는 CMT1D 뿐만 아니라 상염색체 열성 유전의 CMT4E와 DSN, CH를 일으키는 것으로 알려져 있다. *EGR2* 유전자를 제거한 형질전환 쥐에서 Schwann cell은 발달단계 중 promyelinating stage에서 정지되어 탈수초성 신경병증을 유발하였으므로 *EGR2*의 발현은 이 시기에 Schwann cell 발달과정이 진행될 수 있도록 하는데 필수적인 것으로 보인다.[20] 또한 *EGR2*가 Schwann cell에서 *Cx32* 유전자에 결합되어 있으며 돌연변이는 이들 유전자의 발현을 변화시켜 신경병증을 유발하는 것으로 보고되어 있다.[21]

(5) CMTX

Cx32 (connexin 32; gap junction binding protein β1: *GJB1*)는 paranode 및 Schwann cell의 incisure에 위치하고 있는 간극결합(gap junction) 단백질이며, *Cx32* 유전자가 X 염색체상에 위치하고 있으므로 CMTX라고 부른다. 서양에서는 CMT 환자의 10~16%에서 *Cx32* 유전자 돌연변이가 발생한다고 알려져 있으나, 우리나라와 일본에서는 5~7%로 낮은 빈도를 보였다.[22,23] 또한 *Cx32* 유전자는 말초신경계의 수초단백질인 Schwann cell 뿐만 아니라 중추성 수초단백질인 oligodendrocyte에서도 발현이 되므로 다른 CMT 질환들과는 달리 중추신경계 병변도 보고되어 있다.[24] 아직 CMTX가 탈수초성인지 축삭형 신경병증인지에 대해서는 분명하지 않으나, 대부분의 CMTX 환자들은 신경전도검사상 활동전위의 진폭은 감소되나 전도속도는 정상에 가깝기 때문에 탈수초보다는 축삭소실이 두드러진 양상을 보이며, 이것은 비복신경의 생검에서도 축삭소실이 두드러짐을 확인할 수 있었다.[25-27] X염색체 상에 존재하기 때문에 유전 양상이 다른 상염색체 질환과는 다른 특징이 있는데 남자 환자는 아들에게는 유전되지 않고 딸에게는 100% 유전되며, 여자 환자는 아들이나 딸에게 50%의 확률로 유전된다. 그리고 남자는 X염색체가 하나이기 때문에 여자보다 증상이 더 심하게 나타나는 경향이 있다.[28]

2) CMT2

상염색체 우성으로 유전되는 축삭형 신경병증으로 CMT 1 보다 장애 정도나 발병 연령층이 다양하며 신경전도 속도는 정상이거나 약간의 저하되는 것이 특징이다. 2004년에 발견된 *MFN2* 유전자 돌연변이는 축삭형 신경병증인 CMT2A의 원인 유전자이며, 전체 CMT2A의 8~23%를 차지하는 주요 유전자(major gene)로 축삭형 신경병증의 원인규명에 큰 도움을 줄 것이다.

(1) CMT2A

CMT2A의 원인 유전자는 1p36에 위치한다. 2004년에 Züchner 등은 *KIF1B*에서 동원체(centromere) 쪽으로 1.65 Mb 떨어진 곳에 있는 미토콘드리아 GTPase mitofusin 2 (*MFN2*) 유전자에 돌연변이를 가진 7가계를 발견하였고, 이후 몇몇 보고들에 의해 8~23%의 높은 빈도를 가진다는 사실이 발표되었다.[29,30] CMT2A를 유발하는 또다른 원인 유전자 돌연변이로 Zhao 등(2001년)에 의해 염색체 1p36에 위치하는 Kinesin 1B-β (*KIF1B*) 유전자 돌연변이를 가진 한 가계가 보고되었으나 이후로 이 유전자의 돌연변이에 대한 더 이상의 보고는 없었다.[31]

Mitofusin 2는 미토콘드리아의 외막에 위치하며 미토콘드리아의 융합을 조절하는 기능을 한다.[32] 미토콘드리아

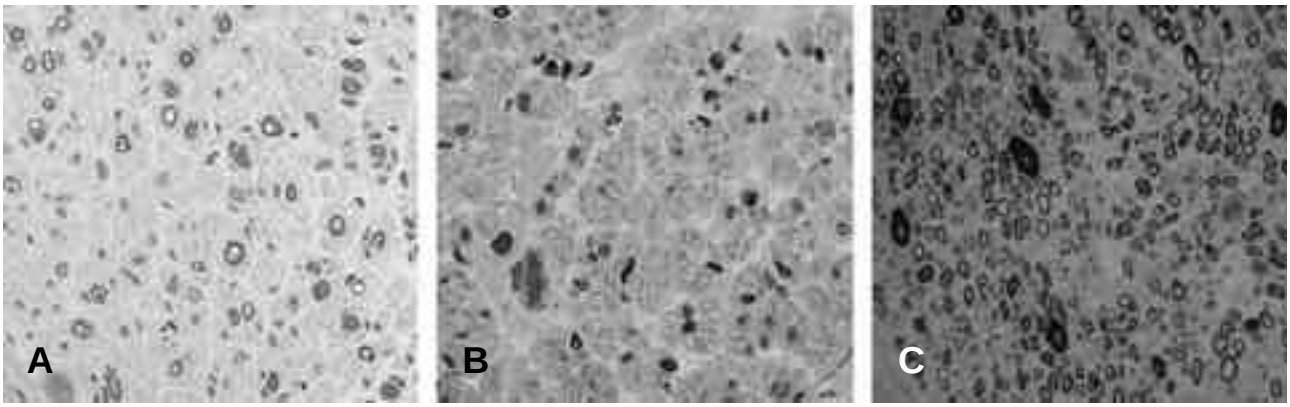

Figure 2. (**A**) Sural nerve biopsy of a patient with CMT1A shows many onion bulbs with several Schwann cells and their process around myelinated fibers (toluidine blue x 400). (**B**) The semithin section shows marked decreased myelinated nerve fibers of sural nerve in a patient with CMT2A (toluidine blue stain x 400). (**C**) Transverse section of sural nerve in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies shows thickened myelin sheaths (toluidine blue x 400).

는 역동적 기관으로 융합 및 분열을 반복하는 고도의 운동성을 가진 세포내 소기관인데 말초신경계의 기능을 유지하기 위해서는 미토콘드리아가 축삭을 따라 먼 거리를 이동할 수 있어야 한다.[33] 따라서 미토콘드리아의 융합을 통한 네트워크의 형성은 말초신경계 축삭 기능의 유지를 위해서도 반드시 필요하다.[34] 그러므로 이와 같은 말초신경계의 특징적인 구조에 의해 *MFN2* 유전자의 돌연변이는 축삭형 신경병증인 CMT2A를 유발하게 되는 것이다 (Fig. 2-B).

MFN2 유전자를 제거한 쥐의 섬유모세포에서 미토콘드리아는 감소된 운동성을 보였지만, 이 세포 속에 바이러스를 이용하여 *MFN2* 유전자를 다시 주입한 결과 미토콘드리아의 융합과 분열의 불균형이 정상화되고 감소된 운동성이 정상화됨을 관찰한 바 있다.[35]

(2) CMT2B

CMT2B는 감각신경병증의 소견이 두드러지며 염색체 3q21에 위치하는 *RAB7* 유전자의 돌연변이가 원인으로 알려져 있다.[36] *RAB7*은 endosome과 용해소체로 intracellular vesicle trafficc을 조절하는 작은 G단백인 RAB 족의 일원이다. *RAB7*과 그에 의해 작동되는 단백질인 RILP는 dynein-dynactin motor recruitment를 유도하여 용해소체 수송에서 일부 역할을 담당한다.[37] Dynactin의 돌연변이 역시 축삭형 변성을 일으키는데 이들 두 질환은 공통적인 경로로 서로 연결되는 것으로 추정된다.

(3) CMT2C

CMT2C를 유발하는 유전자좌(locus)는 염색체 12q23-q24에 위치하며 현재 원인 유전자가 밝혀져 있지 않고 연관분석이 진행되고 있다. CMT2C의 유전자좌에 해당하는 환자들의 임상특성으로는 횡격막이나 성대의 마비가 있으며 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다.[38]

(4) CMT2D

Glycyl-tRNA synthetase 유전자의 돌연변이는 CMT2D를 일으키는 것으로 보고되었다.[39] CMT2D 네 가족에서 발견된 특이한 점은 glycyl-tRNA synthetase는 인간 유전자 질병과 관련된 최초의 aminoacyl tRNA synthetase라는 것과, CMT2D로 확진된 몇몇 환자들이 처음에는 pyramidal CMT로 불리던 CMT5형으로 분류되었던 환자였다는 것이다. 하지만 glycyl-tRNA synthetase의 돌연변이가 신경병증만을 유발하고 다른 장기는 침범하지 않는 이유는 알 수 없다.

(5) CMT2E

CMT2E는 독특하게 신경세포에서만 발현되는 *NEFL* (neurofilament light chain) 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다. *NEFL* 유전자 변이는 축삭형 신경병인 CMT2E를 유발할 뿐만 아니라 최근에는 탈수초성 신경병증인 CMT1형 및 DSN도 일으키는 것으로 알려져 있다.[40] 이러한 발견은 신경세포에서 발현되는 유전자인 *NEFL*의 돌연변이가 신경전도속도가 정상인 CMT2와 감소된 속도를 보이는 CMT1 모두를 일으킬 수 있음을 시사하며, 신경전도속도에 따라 탈수초성 또는 축삭형으로 분류하는 것은 근본적인 유전학적 발병기전을 항상 반영하지는 못하는 것으로 보인다.

NEFL 유전자에 의해 만들어지는 신경미세사(neurofilament)는 신경원을 형성하는 중요한 신경미세섬유이며 서로 합쳐져서 축삭 내에 신경 섬유망을 형성하여 세포체에서 축삭으로의 물질 이동을 원활하게 하고 이와 함께 미토콘드리아가 축삭내의 적절한 위치에 분포하도록 하는 데 중요한 역할을 한다.[41] 따라서 *NEFL* 유전자의 돌연변이는 축삭 내에서의 물질 이동 및 미토콘드리아의 분포 이상을 일으킴으로써 신경세포와 축삭의 퇴행을 초래하여 말초신경병을 일으키는 것으로 알려져 있다.[42]

(6) CMT2F

sHSPs (small heat-shock proteins) 유전자의 돌연변이는 CMT2 또는 원위부 유전성 운동신경병증(distal hereditary motor neuropathy; dHMN)을 일으킨다고 보고되었다.[43] sHSP의 기능은 아직 정확하게 알려져 있지 않지만, apoptosis로부터의 보호 및 세포 골격계의 안정화 등과 관련이 있을 것으로 생각된다.[44] Nature Genetics에 실린 두 동반 논문에서 Evgrafov 등은 α-crystallin 및 *(sHSP27)=sHSP27* C-terminal tail의 돌연변이가 CMT2F 또는 다른 dHMN의 원인이라고 하였고,[43] Irobi 등은 *(sHSP22)=sHSP22* α-crystallin 영역의 돌연변이가 dHMN 2형을 일으킨다고 보고하였다.[45] *sHSP22*와 *sHSP27*은 이전 연구에서 서로 상호작용한다는 것이 밝혀졌고 따라서 이들 두 질환도 공통의 기전이 관련될 것으로 생각된다.[46,47]

3) CMT4

(1) CMT4A

염색체 8q13-q21에 위치하는 *GDAP1* (Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1) 유전자 돌연변이는 CMT4A를 유발한다. 이 돌연변이는 탈수초성 또는 축삭형 신경병증을 모두 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, mRNA 연구를 통해 *GDAP1* 유전자는 초기에는 신경세포에서 보이지만, 발현은 Schwann cell에서 일어난다는 것이 밝혀져 있다.[48-50] 그러나 *GDAP1* 유전자 돌연변이가 Schwann cell과 신경세포 중 어떤 세포의 기능을 붕괴하는지, 아니면 복합작용을 하는지에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않으며, Schwann cell과 축삭 간의 신호전달을 방해한다는 것이 하나의 가설로 제시되어 있다.

(2) CMT4B

CMT4B는 원인 유전자에 따라 CMT4B1과 CMT4B2로 나누어진다.

CMT4B1은 열성유전의 탈수초성 신경병증이며 11q23에 위치하는 *MTMR2* (myotubularin-related phosphatase 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다.[51] 말초 신경계에서 *MTMR2*의 기능은 잘 알려져 있지 않지만 비복신경의 조직 표본에서 갈래 섬유(teased fiber)가 수초의 고리와 관련된 분절성(segmental) 탈수초를 보인 것으로 보아 *MTMR2*가 수초 둘러싸기(wrapping)의 조절에 어떤 중요한 역할을 담당할 것으로 보인다.[52]

CMT4B2는 *SBF2* (SET binding factor 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다.[53] 염색체 11p15에 위치하고 있는 *SBF2*는 *MTMR13* (myotubulin-related protein 13)로도 알려져 있고, CMT4B1을 일으키는 *MTMR2*와 현저한 상동성(homology)을 가지고 있다. 이러한 이유로 CMT4B2 신경병증은 임상적 소견 및 병리학적 소견이 CMT4B1과 유사한 것으로 보고되어 있다.[53] 두 신경병증은 모두 유아기에 심각한 장애를 보이며 신경전도속도가 매우 느리고 성인기에는 종종 휠체어 생활을 하게 된다. 조직병리 소견상, CMT4B1과 CMT4B2 모두에서 수초의 misfolding이 특징이다.

(3) CMT4C

CMT 4C는 *KIAA1985*유전자 돌연변이에 의해 주로 소년기에 발병하는 탈수초성 신경병증으로 척추측만이 잘 생기는 것으로 보고되어 있다.[54] *KIAA1985*에서 만들어진 단백질은 척추동물에서 아직 잘 알려지지 않은 기능의 새로운 단백 족에 속한다. 비교 연쇄 정렬(comparative sequence alignment)을 통해 이 단백 족의 일원이 단백 복합체의 형성에 관련되는 다발성(multiple) SH3 및 TPR 영역을 포함한다는 것을 알 수 있다.[54]

(4) CMT4D

CMT4D는 상염색체 열성유전으로 염색체 8q24에 위치한 '*N-myc downstream-regulated gene*'의 돌연변이에 의해 발생하며 집시 무리에서 처음 발견되었다.[55] 임상적 특징은 말초근육의 감소와 약화, 감각소실, 양 발이나 손의 기형, 심부건반사의 저하 혹은 소실이 있고 신경전도 속도는 어린 환자에서 심한 감소 소견을 보인다.

(5) CMT4E

CMT4E는 말초신경의 수초형성에 중요한 역할을 하는 zinc finger의 전사인자에 포함되어 있는 유전자인 *EGR2*의 돌연변이에 의해 유발된다. *EGR2*유전자 돌연변이는 CMT4E 뿐만 아니라 CMT1D, DSN, CH를 일으키는 것으로 알려져 있다.[19] (CMT1D 참고)

(6) CMT4F

*Periaxin*유전자 돌연변이는 심한 상염색체 열성유전의 탈수초성 신경병증인 CMT4F를 일으킨다.[56] Periaxin은 Schwann cell의 세포골격(cytoskeleton)과 관련된 단백을 찾는 과정에서 처음 발견된 세포막 관련 단백질이다.[57] Periaxin은 성인의 Schwann cell에서는 abaxonal membrane에 위치하고 있지만, 배아기 Schwann cell는 핵에서, 주산기 Schwann cell은 adaxonal 또는 peri-axonal cytoplasm에서 관찰되는 등, 그 위치가 발달 과정 동안 변화하는 특징이 있다.[58,59]

4) Related peripheral neuropathy

(1) DSN

DSN은 1893년에 Charcot의 두 제자인 Déjérine과 Sottas에 의해 처음으로 기술되었다.[60] 예전에 DSN은 상염색체 열성 유전을 하며 유아에서 시작되는 증세가 심하고 불구가 되는 신경병증으로 CMT3로 분류되었으나, 근래에는 DSN의 원인 유전자들이 확인되면서 정의가 다소 혼란스러워졌고, CMT3보다는 CMT와 관련된 신경질환으로 분류되는 경향이 있다. *PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *NEFL*의 유전자 돌연변이를 가진 열성 유전을 하는 환자들 뿐만 아니라,[10,15,19,40] 최근에는 *PRX*유전자의 돌연변이를 가지고 우성 유전을 하는 DSN도 보고되어 있다.[61] DSN환자에서는 보통 신경전도속도가 15 m/s 이하로 매우 느려져 있으며 신경 조직검사 상 대부분에서는 심한 탈수초성 병변을 보였으나, 일부에서는 현저한 축삭의 소실을 보인 경우도 있었다.

(2) CH

CH는 원래 병리학 용어로 수초형성이 이루어지지 않는 독특한 말초신경 조직소견을 의미하였다. CH로 분류된 환자들은 신경전도속도가 10 m/s보다 낮은 것이 특징으로 보고되어 있으며, 신경조직 검사는 DSN과 유사한 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 상염색체 우성 유전을 하는 CH의 원인 유전자로는 *PMP22*, *MPZ* 및 *EGR2*가 보고되어 있다.[15,19]

(3) HNPP

염색체 17p11.2-p12 부위가 결실(deletion)되면 일시적인 근력 약화와 감각 소실을 특징으로 하는 비대칭성 탈수초 신경병증인 HNPP (hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies)가 된다.[62] HNPP는 *PMP22*유전자의 결실로 인해 mRNA의 발현량이 감소되어 발생하는 것으로 알려져 있지만, 드물게는 *PMP22* 유전자의 frameshift 돌연변이에 의해 발생한 경우도 보고되어 있다.[63] HNPP 환자의 병리소견으로 치밀하지 않은 수초 부위인 tomacula가 있으며, 이로 인해 수초의 구조적 완결성이 감소하게 되어 물리적 외상 등에 의해 쉽게 신경 손상을 받는 구조를 가지게 된다(Fig. 2-C). 근래에는 HNPP가 CMT1A의 일부분으로 분류되는 경향이 있다.

(4) GAN

거대 축삭형 신경병증(giant axonal neuropathy; GAN)은 신경세포에서 발현되는 새로운 세포골격 단백인

gigaxonin의 돌연변이로 발생하는 상염색체 열성유전 질환이다.[64] 주로 랑비에 결절(node of Ranvier) 주위에서 신경미세섬유 덩어리(masses of tightly woven neurofilaments)를 형성하여 축삭이 현저하게 팽창되고, 이로 인해 축삭 직경이 현저하게 증가되어 비정상적인 모양을 보이게 된다.[65] 이러한 변화로 심한 축삭형 신경병증을 유발하게 되는 것이다. 신경미세섬유의 이상은 환자들의 뇌에서도 발견되며, 이는 동반되는 정신지체의 원인으로 생각된다. 거대 축삭형 신경병증 환자들은 머리카락을 포함하는 중간크기의 미세섬유에도 이상이 발생하여 특징적인 꼬이기 쉬운 머리카락 섬유를 보이기도 한다.

2. CMT 질환의 치료

CMT1A는 CMT 중 가장 흔한 유형으로 *PMP22*유전자의 중복을 가진 형질전환 쥐에서도 유사한 탈수초성 신경병증이 관찰되었다.[12] 여러 형질전환 모델의 실험을 통해서 *PMP22* mRNA 양의 과발현(overexpression)이 병을 일으키기에 충분함을 보였고, mRNA 양은 약물 등에 의해서 조절이 가능하며 본질적으로 가역적이라는 사실이 밝혀져 있다.[66] CMT1A 환자에서 관찰되는 *PMP22* mRNA 양의 과발현은 50%이며, 이론적으로 mRNA 양의 일부분(약 33%)만 감소해도 병의 경과를 바꾸기에는 충분하다.[6] 최근에 CMT1A 신경병증이 분명한 호전을 보인 논문들에서는 이러한 동물 모델들과 치료 개념이 사용되었다.

1) 프로게스테론 길항제인 오나프리스톤 (onapristone)

CMT1A 쥐에 프로게스테론을 매일 투여하면 좌골신경에서 PMP22와 MPZ의 혈중 농도를 올려 탈수초성 병리소견을 유발한다. 반면에 선택적으로 프로게스테론 수용체 길항제인 오나프리스톤을 투여하면 *PMP22* mRNA 양의 과발현을 감소시키고 부작용 없이 형질 전환 쥐에서 CMT 표현형을 호전시킴을 보여주었다.[6] 이러한 결과는 Schwann cell의 프로게스테론 수용체가 CMT1A 치료를 위한 유용한 약리학적 목표가 될 수 있음을 보여주었다.

생체 내에서(in vivo) 쉽게 목표점에 도달하는 특정 길항작용을 하는 약물로써 ligand-gated transcription factor는 이상적인 목표가 된다. 프로게스테론은 슈반 세포에서 *PMP22*에서 mRNA의 발현을 자극하는 것으로 보고되고 있으며,[67] 이는 $GABA_A$ 수용체-매개 기전을 시사하므로 CMT 쥐에 대한 anti-GABAergic 치료 효과를 비교하고 프로게스테론 수용체 길항제를 함께 사용하였을 때 기대되는 부가적인 효과를 연구하는 것도 새로운 치료 방법이 될 수 있음을 시사해 주었다.

2) 아스코르빈산 (ascorbic acid)

아스코르빈산은 Schwann cell과 후근신경절세포(dorsal root ganglion cell; DRG)를 함께 배양한 실험을 통해 말초신경계에서 수초형성에 필수적인 물질임이 입증되어 있다.[68] 이러한 이론적 근거를 가지고 CMT1A 형질전환 쥐에 아스코르빈산을 투여하였을 때 수초의 재형성 및 CMT 표현형의 호전을 관찰하였고, 아울러 증상 호전에 필요한 정도로 *PMP22* mRNA양의 과발현이 저하됨을 확인하였다.[7]

아스코르빈산은 이미 잘 알려진 물질이고 약력학과 독성이 오랫동안 연구되어 왔다. 유기체에 대한 아스코르빈산의 효과는 항산화작용 뿐만 아니라 특정 유전자 발현의 직접 조절 등을 통해 이루어지는 것으로 보고되어 있다.[69] 아스코르빈산의 작용기전에 대한 이해는 새로운 약리학적 적용을 가능하게 해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

아스코르빈산의 물질대사는 사람과 쥐가 다르므로 CMT1A 쥐에서 수행된 것처럼 일주일에 한 번씩 약물을 투여하는 것은 실제 환자에서는 불충분할 것으로 생각되며 현재 Shy 등에 의해 임상연구에 들어가 있는 상태이다. 동물모델에서 얻어진 인상적인 결과들은 아스코르빈산이 저렴하고 안전한 이상적인 치료약으로 될 수 있음을 시사하고 있다.

3) NT-3 (neurotrophin-3)

Schwann cell은 신경재생을 촉진하기 위하여 N-CAM과 같은 surface adhesion molecule, laminin과 fibronectin과 같은 세포외 구성성분, 그리고 neurotrophic factor 등의 세 가지 중요한 성분을 주위 환경에 제공하는 것으로 알려져 있다.[70] 그러나 CMT 질환에 의해 돌연변이가 발생한 Schwann cell은 신경재생을 위하여 이와 같은 중요한 지원을 제공할 수 없게 된다. CMT1A 신경을 이용한 xenograft 실험에서 신경재생은 돌연변이가 발생한 Schwann cell 때문에 저해되었고, 비정상적인 Schwann cell-neuron 상호작용의 결과로 신경미세섬유(neurofilament)가 증가하였다.[71] 이러한 실험결과들은 neurotrophic agent를 투여함으로써 CMT1A가 호전될 수 있음을 시사하였다.

NT-3는 Schwann cell에서 발현되며, 신경재생을 촉진한다. NT-3가 탈신경화된(denervated) CMT 신경 말단의 Schwann cell의 성장을 촉진하고, 신경재생에 우호적인 환경을 조성하며, insulin-like growth factor (IGF) 및 platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB)와 상승작용을 한다는 가정하에 진행한 xenograft 실험에서, 돌연변이가 발생한 Schwann cell은 NT-3에 반응하였고 축삭 재생과 수초화 과정이 유의하게 호전되었다.[8] NT-3의 효과를 평가한 실험에서, 동물 모델에서는 축삭의 재생이 촉진되었고, CMT1A 환자군에서는 수초화된 신경섬유가 증가하여 감각 증상이 개선되었다.[8]

결 론

CMT 질환의 분류에 따른 특성과 최근에 제시되고 있는 치료 방법에 대해 알아보았다. CMT는 단일 유전자 돌연

변이에 의해 발병하며, 증상의 정도는 차이가 있지만 발병여부는 멘델의 유전법칙에 매우 충실하다. 또한 유전적 결함과 발병이 직접적으로 연관되어 유전자검사 결과는 단순한 경향성이나 발병의 가능성 제시가 아닌 확진의 의미를 가지게 된다. 이와 같은 병리기전을 사용하여 *PMP22*유전자의 발현을 억제하여 병의 진행을 늦추거나 손상 조직을 회복시키는 약물이 효과가 있음이 보고되었다. 그러므로 CMT 질환을 유발하는 유전자 돌연변이와 그 발병기전을 이해하는 것은 단순히 진단만을 위해서가 아니라 치료적 접근을 위해서도 필요하다고 생각된다. 현재는 분자유전학적 진단의 시대로서 머지않아 분자 치료학의 시대가 효과적으로 열리게 될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Charcot J, Marie P. Sue une forme particulaire d'atrophie musculaire progressive souvent familial debutant par les pieds et les jamber et atteingnant plus tard les mains. *Rev Med* 1886;6:97-138.
2. Tooth H. *The peroneal type of progressive muscular atro - phy*. London: Lewis, 1886.
3. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat* 1999;13:11-28.
4. Acsadi AS, Michael E, Krajewski K, Lewis RA. Electrophysiologic criteria defining Charcot-Marie-Tooth disease with intermediate conduction velocities. *Neurology* 2004;62(suppl 5):A415.
5. Warner LE, Garcia CA, Lupski JR. Hereditary peripheral neuropathies: clinical forms, genetics, and molecular mechanisms. *Annu Rev Med* 1999;50:263-275.
6. Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003;9:1533-1537.
7. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004;10:396-401.
8. 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;65:681-689.
9. Roa BB, Garcia CA, Suter U, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993;329:96-101.
10. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. D?j?rine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993;5:269-273.
11. Vallat JM, Sindou P,Preux PM, et al. Ultrastructural PMP22 expression in inherited demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 1996;39:813-817.
12. Sereda M, Griffiths I, Puhlhofer A, et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron* 1996;16:1049-1060.
13. Lemke G, Axel R. Isolation and sequence of a cDNA encoding the major structural protein of peripheral myelin. *Cell* 1985;40:501-508.
14. Xu W, Manichella D, Jiang H, et al. Absence of PO leads to the dysregulation of myelin gene expression and myelin morphogenesis. *J Neurosci Res* 2000;60:714-724.
15. Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, et al. Clinical phenotypes of different MPZ (PO) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type IB, Déjérine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 1996;17:451-460.
16. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998;50:1397-1401.
17. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003;126:134-151.
18. Street VA, Bennett CL, Goldy JD, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003;60:22-26.
19. Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998;18:382-384.
20. Topilko P, Schneider-Maunoury S, Levi G, et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature* 1994;371:796-799.
21. Nagarajan R, Svaren J, Le N, Araki T, Watson M, Milbrandt J. EGR2 mutations in inherited neuropathies dominant-negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron* 2001;30:355-368.
22. Scherer SS. Molecular specializations at nodes and paranodes in peripheral nerve. *Microsc Res Tech* 1996;34:452-461.
23. Choi BO, Lee MS, Shin SH, et al. Mutational analysis of PMP22, MPZ, GJB1, EGR2 and NEFL in Korean Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. *Hum Muta*t 2004;24:185-186.
24. Scherer SS, Deschenes SM, Xu YT, Grinspan JB, Fischbeck KH, Paul DL. Connexin32 is a myelin-related protein in the PNS and CNS. *J Neurosci* 1995;15:8281-8294.
25. Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2001;124:1958-1967.
26. Rozear MP, Pericak-Vance MA, Fischbeck K, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked a half century follow-up. *Neurology* 1987;37:1460-1465.

27. Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1990;113:1511-1525.
28. Hahn AF, Bolton CF, White CM, et al. Genotype/phenotype correlations in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann N Y Acad Sci* 1999;883:366-382.
29. Züchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004;36:449-451.
30. Reilly MM. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: The fog is slowly lifting! *Neurology* 2004;65:186-187
31. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 2001;105:587-597.
32. Honda S, Aihara T, Hontani M, Okubo K, Hirose S. Mutational analysis of action of mitochondrial fusion factor mitofusin-2. *J Cell Sci* 2005;118:3153-3161.
33. Santel A, Fuller MT. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci* 2001;114:867-874.
34. Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem* 2005;280:26185-26192.
35. Eura Y, Ishihara N, Yokota S, Mihara K. Two mitofusin proteins, mammalian homologues of FZO, with distinct functions are both required for mitochondrial fusion. *J Biochem (Tokyo)* 2003;134:333-344.
36. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;72:722-727.
37. Jordens I, Fernandez-Borja M, Marsman M, et al. The Rab7 effector protein RILP controls lysosomal transport by inducing the recruitment of dynein-dynactin motors. *Curr Biol* 2001;11:1680-1685.
38. Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, et al. The gene for HMSN2C maps to 12q23-24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003;60:1151-1156.
39. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003;72:1293-1299.
40. Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, et al. Giant axon and neurofilament accumulation in Chartcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004;62:1429-1431.
41. Carter J, Gragerov A, Konvicka K, Elder G, Weinstein H, Lazzarini RA. Neurofilament (NF) assembly; divergent characteristics of human and rodent NF-L subunits. *J Biol Chem* 1998;273:5101-5108.
42. Brownlees J, Ackerley S, Grierson AJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport. *Hum Mol Genet* 2002;11:2837-2844.
43. Irobi J, Impe KV, Seeman P, et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:597-601.
44. Benndorf R, Welsh MJ. Shocking degeneration. *Nat Genet* 2004;36:547-548.
45. Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:602-606.
46. Sun X, Fontaine JM, Rest JS, et al. Interaction of human HSP22 (HSPB8) with other small heat shock proteins. *J Biol Chem* 2004;279:2394-2402.
47. Benndorf R, Sun X, Gilmont RR, et al. HSP22, a new member of the small heat shock protein superfamily, interacts with mimic of phosphorylated HSP27 ((3D)HSP27). *J Biol Chem* 2001;276:26753-26761.
48. Baxter RV, Ben-Othmane K, Rochelle JM, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002;30:21-22.
49. Liu H, Nakagawa T, Kanematsu T, Uchida T, Tsuju S. Isolation of 10 differentially expressed cDNAs in differentiated Neuro2a cells induced through controlled expression of the GD3 synthase gene. *J Neurochem* 1999;72:1781-1790.
50. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, et al., The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 2002;30:22-25.
51. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000;25:17-19.
52. Gambardella A, Bono F, Muglia M, Valentino P, Quattrone A. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). *Ann NY Acad Sci* 1999;883:47-55.
53. Senderek J, Bergmann C, Weber S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet* 2003;12:349-356.
54. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;73:1106-1119.
55. Hunter M, Bernard R, Freitas E, et al. Mutation screening of the N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) in patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Hum Mutat* 2003;22:129-135.
56. Guilbot A, Williams A, Ravise N, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001;10:415-421.
57. Gillespie CS, Sherman DL, Blair GE, Brophy PJ. Periaxin, a novel protein of myelinating Schwann cells with a possible role in axonal ensheathment. *Neuron* 1994;12:497-508.

58. Sherman DL, Brophy PJ. A tripartite nuclear localization signal in the PDZ-domain protein L-periaxin. *J Biol Chem* 2000;275:4537-4540.
59. Scherer SS, Xu YT, Bannerman PG, Sherman DL, Brophy PJ. Periaxin expression in myelinating Schwann cells modulation by axon-glial interactions and polarized localization during development. *Development* 1995;121:4265-4273.
60. Déjérine H, Sottas J. Sur la nevritte interstitielle, hypertrophique et progressive de 1'enfance. *CR Soc Biol Paris* 1893;45:63-96.
61. Kijima K, Numakura C, Shirahata E, et al. Periaxin mutation causes early-onset but slow-progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet* 2004;49:376-379.
62. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993;72:143-151.
63. Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, et al. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat Genet* 1994;6:263-266.
64. Bomont P, Cavalier L, Blondeau F, et al., The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. *Nat Genet* 2000;26:370-374.
65. Asbury AK, Gale MK, Cox SC, Baringer JR, Berg BO. Giant axonal neuropathy a unique case with segmental neurofilamentous masses. *Acta Neuropathol* 1972;20:237-247.
66. Perea J, Robertson A, Tolmachova T, et al. Induced myelination and demyelination in a conditional mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Hum Mol Genet* 2001;10:1007-1018.
67. Desarnaud F, Do Thi AN, Brown AM, et al. Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J Neurochem* 1998;71:1765-1768.
68. Eldridge CF, Bunge MB, Bunge RP, Wood PM. Differentiation of axon-related Schwann cells in vitro. I. Ascorbic acid regulates basal lamina assembly and myelin formation. *J Cell Biol* 1987;105:1023-1034.
69. Rodriguez Melendez R. Importance of water-soluble vitamins as regulatory factors of genetic expression. *Rev Invest Clin* 2002;54:77-83.
70. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol* 1997;14:67-116.
71. Sahenk Z, Chen L, Mendell JR. Effects of PMP22 duplication and deletions on the axonal cytoskeleton. *Ann Neurol* 1999;45:16-24.