

중추신경계의 재생에 관한 문헌고찰

대구대학교 재활과학대학원 물리치료전공
김 동 현 · 백 수 정

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
김 진 상

The Literature Review of Central nervous system regeneration

Kim, Dong-Hyun, P.T. · Baek, Su-Jeong, P.T.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Rehabilitation Science, Taegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University

<Abstract>

In general, it is known that central nervous system associated with nerve injury and regeneration in mature can't regenerate, unlikely peripheral nervous system, due to various reasons.

Although a lot of patients are suffered with central nervous system injury in the world, but there are a few resolution and researches and investigations.

The effect of central nervous system regeneration was partly revealed by many researchers.

In this article, we describe about recovery(inclusive of axonal regeneration, remyelination, repair of spinal cord) and associated factors(inclusive of macrophage and autoimmune T-cell, neural stem cells, Nogo) after central nervous system injury.

I. 서 론

일반적으로 성체 포유동물 중추신경계의 axons은 손상 후 재생이 되지 않는다고 알려져 있다. 포유동물의 중추신경계는 말초신경계를 포함하는 다른 조직과는 그 성질이 다르다.(Lazarov 등, 1998)

중추신경계는 손상 후 regeneration의 불능으로 인해 기능의 상실을 초래한다. 그리고 같은 실험에서 별세포(astrocytes)가 사라지는 것이 관찰되었다.(Blaugrund 등, 1992)

중추신경계 손상 회복에 있어 glia의 작용은 완전히 밝혀지지 않았다(Daniel와 Jack, 1999).

Blaugrund 등(1992)과 Johansson 등(1999)은 성숙한 oligodendrocytes는 axonal growth를 억제하는 것을 보이고, 별세포(astrocytes)나 그들의 생성물은 반흔조직(Scar tissue) 형성을 유도하는 것으로 보이며 이것은 재생에 대해 역효과를 준다고 하였다. 그러나, 별세포(astrocytes)가 성장인자를 발현하고 신경원의 축삭의 재구성 또는 발아(sprouting)의 증가를 제공한다는 보고도 있기 때문에 길항작용과 촉진작용을 둘 다 한다

고 보는 것이 바람직 할 것이다(Powell 등, 1997).

이와 유사한 중추신경계 손상과 관련된 염증반응을 중개하는 microglia는 cell death를 악화시키는 toxic factors를 처음에 만들고, 나중에는 network 내에서 살아있는 세포에게 영양을 제공해주는 성장인자의 발현을 돕는 것으로 추측되고 있다(Daniel와 Jack, 1999). 그리고 신경원 손상 시 파편(debris)을 효과적으로 제거하기도 한다(Thanos 등, 1992; Thanos 등, 1994).

1980년대에 Aguayo와 그의 동료들은, 중추신경계 axons은 재생이 가능하다고 주장하였으며, 이 경우는 중추신경계 자체만으로는 불가능하고 말초신경계에 접촉되었을 때를 의미하며, 그 이유로 중추신경계의 미세 환경에는 axons의 재생성을 강하게 억제하는 구조와 분자들이 존재하기 때문이라고 하였다(Marc와 Corey, 2000).

말초신경계의 신경재생과 중추신경계의 신경재생은 차이가 있다. 말초신경계의 신경재생은 우선 Schwann cell이 myelin 생산을 하게 되며 이것이 myelin sheaths를 형성하고 절단된 두 신경사이의 myelin sheath 속에 tunnel이 형성된다. 이 tunnel로 형성된 신경연결부를 Bruger's bridge라고 한다. 이로 인해 신경 전달이 가능해 지는 것이다. 그러나, 중추신경계의 경우는 절단된 신경에 oligodendrocytes가 형성되는데 이것은 오히려 신경재생에 있어 억제성을 나타낸다. 이 oligodendrocytes가 증가하면 신경 재생 억제성은 증가하고 신경 재생을 감소시키는데, 이때 나온 물질들이 inhibitory axons을 가지고 있다. 그래서 oligodendrocytes의 기능을 떨어뜨리는 것이 신경 재생에 도움을 줄 것이며, 여기서 주의할 점은 myelin이 증가한다고 반드시 inhibitory가 억제되어 신경 재생이 되는 것은 아니다.

모든 glial inhibition이 복구되었다 하더라도 또 다른 문제가 있다. 신경원은 삶과 성장의 생활에서 모두 자극을 받는다. 중추신경계의 많은 부위에서 axons이 절단되었을 때 이들 자극기전들은 강한 방해물 하고 신경세포사와 재생 능력 소실을 야기한다(Goldberg와 Barres, 2000). 그러나, 이런 의견에도 불구하고 myelin만의 중요성을 연구한 보고도 있다. Huang와 그의 동료들(1999)은 오히려 중추신경계에서 axons의 제한된 재생에 myelin의 중요성을 강조하였는데, 그들의 실험에서

myelin과 함께 면역치리 시킨 쥐들은 그렇지 않은 쥐들보다 신경재생에 있어 적어도 10배 이상 높은 것으로 보고 하였으며 이들 쥐들의 반 수가 먼 거리에 있는 척수에서 상당한 기능적 회복에 상응하는 axons의 재생이 있었다고 발표하였다.

전세계 수없이 많은 중추신경계 손상 환자가 있지만 그에 대한 대책은 아직 미비한 실정이며 연구와 조사보고도 또한 적은 편이다. 그러나, 많은 연구자들에 의해서 부분적으로나마 중추신경계 재생은 그 효과가 밝혀지고 있다.

이에 본 논문에서는 중추신경계의 재생과 관련하여, 중추신경계 손상 후 회복과 그에 관련된 몇가지의 요소들을 서술하고자 한다.

II. 본 론

1. 중추신경계 손상 후 회복

1) Axonal regeneration

일반적으로, 손상을 입은 axons이 다시 성장하고 정착하여 그들의 초기와 같은 형태로 연결되었을 때 이 과정을 재생(regeneration)이라 한다(Siegel 등, 1999).

중추신경계의 손상과 그에 대한 재생의 형태는 두가지로 분류할 수 있다. 첫 번째, 신경원의 변성이다. 이 경우 재생은, 소실된 신경원이 target으로 하였던 곳에 건강한 신경원의 axons이 발아(sprout)하고 새로운 연결을 형성한다. 이 과정을 axons sprouting이라 한다. 이 과정은 손상과 같은 비정상적 자극의 반응에서 axons의 가지를 뿜고 성장하며, 새로운 연결을 형성하게 된다. 두 번째로 axons의 손상이다. 이 경우는 재생의 경우와 axons 발아를 들 수 있다. 이상적인 반응은 axons의 재생이지만 중재(interventions)의 부재에서는 성공적으로 나타날 수 없다. 그러나 손상받은 세포는 발아(sprout) 형태로, 이용 가능한 target 세포에 증가된 측부(collateralization)와 같은 생성 반응을 동원할 수 있다. 그래서 이 경우, 특별하게 이체동형(homologous) 세포를 이용하였을 때 우회로 재건할 수 있게 된다. 그러나 잘못된 입력을 형성할 경우에는, 오직 재생만이 기능을 회복할 수 있다(Siegel 등, 1999)(Fig. 1).

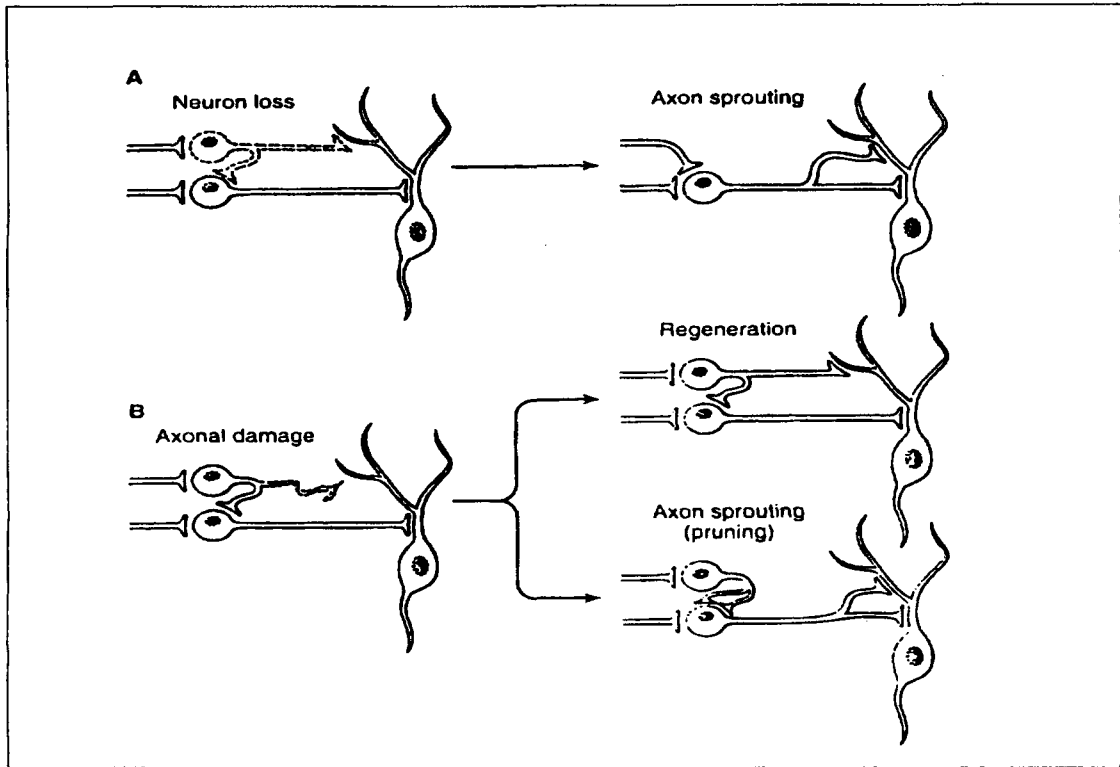


Fig 1. Regeneration shape for CNS damage

말초신경에 있어, 성공적인 axons의 재생은 신경영양성 인자(neurotrophic factors)의 존재와 말단 절단부위의 증식된 슈반세포(Schwann cells)로 인한 광범위한 생산, 그리고 어떤 거대 분자로 구성된 기저막(basement-membrane) matrix의 생산이 요구되며, 이런 일련의 과정을 통하여 회복되어 진다. 그러나, 말초신경계와 대조적으로 손상받은 중추신경계의 axons은 기능적으로 의미있는 재생을 보이지 않는다(Hems와 Glasby, 1996).

중추신경계의 axons은 재생능력을 가지고 있다고 알려져 있지만, 비 신경원적 세포(non-neuronal cells)로 인하여 제공되는 미세환경(microenvironment)에 의해 그 기능이 억제되어 진다(Fehlings와 Tator, 1988). 손상받은 axons은 손상부위를 극복하거나 우회하면서 sprout하고 elongate하며 적절한 표적부위로 guide되어지며, 마지막에는 기능적으로 교정된 시냅스의 재건이 이루어지지만, 이러한 과정이 성공적으로 수행되려면 손상신경원의 반응과 조직을 둘러싸고 있는 미세환경적 요소가 필요하며, 내재적인 성질이 필요하다(Brosamle와 Schwab, 1996).

최근 대부분의 연구에서, 신경영양성 인자를 병변 부위에 주입하여 중추신경계에 직접 적용하거나 intra-ventricular infusion 또는 injection으로 CSF를 경유하여 적용시킨다. 그 예로, Robaey 등(1994)은 axotomy를 일으킨 쥐의 retinal ganglion cells(RGC)은 약 1주일 동안의 단독 BDNF를 눈에 주입함으로써 세포사를 방지할 수 있었다. 그 후 RGC는 서서히 죽기 시작하지만 그 효과는 6주 이상을 지속함을 보았다. 또한 multiple BDNF의 주입은 retina의 optic disc 주변에 axons 발아를 풍부하게 한다(Brosamle와 Schwab, 1996). 그리고 성체 흰쥐 중추신경로부터 떼어낸 DRG의 분당 주입하는 미세이식 기술을 이용하여 glial scar로 인한 물리적 또는 분자적 장벽을 없애면, 성체 흰쥐 중추신경계 백질(white matter)은 axons의 장기간의 재생을 지지할 수 있다(Stephen 등, 1997; Siegel 등, 1999).

내재적인 성질에서는, 병변 부위에 절단된 axons의 발아와 신경영양성 인자 수용체의 상호조절은 별도로 이루어지고, 많은 여러 가지 자발적인 재생적 반응에 의해 axotomized neurons에서 발아가 일어나는 것을 발견하

었다. 여기에는 특히 axons 손상과 관련된 단백질인 GAP-43의 여러 가지 발현 유형과 특정 세포골격 단백질이 발견되었다(Bisby와 Tetzlaff, 1992). 이 중 GAP-43은 43KD의 성장 관련 단백질이고 막과 세포골격과도 연관이 있다. GAP-43은 발생동안 axons와 axons의 growth cones을 성장시키는데 발현되고 성체의 중추신경계에서는 하향 조절된다. axotomy 후 GAP-43은 facial motoneuron에서 재발현된다(Tetzlaff 등, 1991). 비슷한 결과로 RGC axotomize에서 GAP-43 단백질은 시신경 절단 후 재발현되지만 눈에서 거리가 3mm 이하로 시신경이 절단되었을 때만 가능한 것으로 실험보고 되었다(Doster 등, 1991). GAP-43의 생리학적 역할은 현재 계속 연구중이다. GAP-43 Knockout mice는 성체 중추신경계에서 넓은 의미로 볼 때는 정상으로 보이지만, retinal axons이 비정상적으로 발생하고 optic chiasm이 비정상적으로 발생한다. in vivo에서 GAP-43이 결여된 일차 감각신경원의 growth cones은 substrate와 잘 결합되지 않고 매우 활동적인 반면 불안정한 lamellipodia를 나타낸다(Aigner와 Caroni, 1995). 그리고 NGF로 유발된 알아와 insulin-like growth factor-1-induced branching이 또한 손상되는 반면, growth factor-induced phosphotyrosine 면역 반응성과 신경재생의 가속화는 손상받지 않는다. 이러한 소견은 GAP-43의 일반적인 구조적 기능이라기 보다는 특수한 조절을 의미한다(Brosamle과 Schwab, 1996).

특정 세포골격 단백질인 $\alpha 1$ tubulin과 actin은 facial motoneurons을 axotomize시에 상향 조절된다. 중추신경계에서 axons을 가진 신경원은 말초신경계의 신경원보다 더 약하고, rubrospinal neurons에서는 더 짧은 반응을 보이며, corticospinal neurons와 RGC에서는 세포골격 단백질의 하향 조절을 보인다(McKerracher 등, 1993; McKerracher 등, 1993). 이것은 세포 골격 단백질과 다른 단백질이 재생적인 axons 성장에 필요한 증거(Herdegen 등, 1993)이지만 이러한 단백질의 하향 조절적 발현이 원인이 되었는지, 아니면 중추의 axons이 재생하는데 실패한 것인지는 확실하지 않다.

중추신경계에서 axons의 손상 후 기능의 상실은 세가지 이유를 들 수 있다. 첫째, 신경조직 발생(neurogenesis)의 결핍이고, 둘째, 빈약한 신경재생이며, 셋째, 손상받지 않은 근접부위에 변성된 axons으로부터 독성 확산으로 인한 광범위한 손상이다(Schwartz

등, 1999). 100년 전 Ramoy Cajal의 중추신경계 발견 이후 아직까지 그 재생에 있어서는 성공하지 못하고 있다. 그러나, 현재 중추신경계 조직은 성장유지에 대한 상태를 제공하고 손상부위의 확산을 막고 손상 후 독성의 전달자(mediators)를 중화시키는 방법이나 그들의 활성을 억제하는 방법 또는 독성을 억제하는 조직의 증가가 가능하다면 신경원의 구출을 성취할 수 있을 것이며, 이런 요소들의 제공으로써 실제 재생이 가능할 수도 있음을 시사하고 있다.

그리고 만약, myelin과 관련된 억제성 분자들을 차단할 수 있다면 척수 손상 후 axons은 재생될 수 있을 것이고 기능적 회복을 조정할 수도 있을 것이다(Siegel 등, 1999)

현재 완신경총(brachial plexus)의 견인손상(traction injury)에 의해 상해를 입은 경추전근(cervical ventral roots)의 외과적 회복의 가능성은 매우 높고, 또한 중추신경계의 섬유가 말초신경 이식에 의해 재생되는 것도 실험을 통하여 관찰되었다(David S와 Aguayo, 1981). 이들 양쪽의 상황에 의해 유도된 중추신경계의 axons은 말초신경계의 미세환경과 성장인자에 접촉되어 질 수 있다.

2) Remyelination

재수초화라는 이 과정은 새로운 myelin sheaths로 탈수초화(demyelination) 된 axons을 다시 둘러싼다. 이것은 실제적인 재생으로 어떤 점에서는 손상 이전의 조직과 닮은 cytoarchitecture가 회복되는 것을 의미한다(Franklin, 1999). 더욱이 새로운 수초의 회복은 도약전도(saltatory conduction)를 회복시키고(Smith 등, 1979), 최근에는 탈수초화로 인해 유발된 운동성 결함(locomotor deficit)의 기능적 회복을 의미한다(Jeffery와 Blakemore, 1997).

재수초화는 약 30년전 Richard와 Mary와 Bunge가 마취제의 일부를 지주막하에 주사한 후, 수액을 흡인하고 다시 주사한 후 마지막으로 그 전부를 주입하는 척수 마취법인 CSF barbotage model을 이용하여 설명하였다(Franklin, 1999). 재수초화 실험은 1961년, Bunge 등(1961)이 고양이의 CSF를 제거하고 그 후 고양이의 Cisterna magna에 재주입하였을 때 처음에 백질(white matter)에 있는 수초(myelin)의 소실을 보았고 그 다음 새로운 수초의 발현을 보았다.

이 실험 이후 많은 조직고정 방법의 개선과 전자 현미

경의 사용 증가로 재수초화의 미세구조를 자세히 관찰할 수 있게 되었고, 그에 따른 많은 연구보고들이 7,80년대를 거쳐, 90년대에 꾸준히 소개되었다(Blakemore, 1974; Blakemore, 1978; Franklin 등, 1991; Groves 등, 1993).

정상적인 수초화에서, myelin sheath 굵기와 internode 거리 사이에 안정적 관계를 가지고 있고, 이들 둘 다 axons 직경과 관계가 있다. 재수초화 후에, myelin sheath 굵기와 internode 거리 사이에 관계가 유지된다 할 지라도, axons 직경에 관한 관계에는 변화를 가져온다. 이 변화로 인하여 새로운 myelin sheaths가 손상 전 보다 더 얇고 짧다(Blakemore, 1974). 그리고, 재수초화의 특징적인 얇고 짧은 새로운 수초는 수개월 동안 재형성을 계속 진행하지만 원래의 수초 형태를 얻을 수는 없다.

재수초화의 형태를 넓은 의미로 해석하면, 첫째, 분열에 의한 progenitor oligodendrocytes가 생성된다. 둘째, progenitor oligodendrocytes가 탈수초화 부위나 그 내부로 이동한다. 셋째, 탈수초화된 axons이 engagement를 하고 수초화된 phenotype이 분화하게 된다(Godfraind 등, 1989; Carroll 등, 1998).

oligodendrocyte progenitors의 증식이 재수초화에 필요한 것은 분명한 사실이지만, 재수초화되는 세포로부터 모세포(parent cell)의 본질을 얻는 것이 논쟁의 대상이 되어 왔다. 가능성으로는 이러한 oligodendrocyte progenitors 세포들은 탈수초화 부위를 둘러싸는 온전한 형태의 조직 내에 수초화되는 oligodendrocytes로부터 성장한다. 그러나 수초화되는 oligodendrocytes가 분열할 수 있다는 증거는 매우 적다. Ludwin과 Bakker(1988)는 수초화되는 세포가 삼중수소화 된(tritiated) thymidine으로 통합될 수는 있지만 분명한 세포분열을 하지는 못함을 보여 주었다. 그리고 최근의 실험에서는 FGF-2에 접촉된(노출된) O1+oligodendrocytes가 세포분열의 진행과정 없이 bromodeoxyuridine으로 통합되는 것이 가능함을 보여 주었다(Wood와 Bunge, 1991).

중추신경계에서 격리된 성숙한 oligodendrocytes의 이식은 탈수초화된 축삭을 재수초화 할 수 없다(Crang 등, 1998). 하지만 oligodendrocyte progenitors를 이식한 것은 재수초화가 광범위하게 일어난다(Groves 등, 1993; Steve와 Itzhak, 2000). 이 두 실험에서 알 수 있듯이 이미 수초를 만든 성숙한 oligodendrocytes는

손상 후 수초의 재형성에는 그 능력이 없음을 의미한다. 그리고 수초화와 재수초화는 그 형성이 서로 다르다. 예를 들어, 정상적 수초화에 중요한 thyroid 호르몬은 재수초화 동안에는 별로 중요한 역할을 하지 않음을 알 수 있다.

치료적인 접근에서 보면, 재수초화 강화에 있어 개념적으로 끌리는 접근법은 재수초화와 관련된 성장인자의 주입이라 할 수 있다. 지금까지 systemic delivery 후 재수초화를 강화시키는 것과 관련된 성장인자는 IGF-1뿐이다. 이 IGF-1의 치료는 임상적으로 병변의 크기를 축소시키고 기본적인 단백질 mRNA내에 myelin 발현을 증가시킨다. 이러한 실험으로 전달된 IGF-1이 병변 내의 oligodendrocyte lineage cells에 직접적인 효과를 가진다고 추측할 수는 있지만, 이런 현상은 질병 촉발(induction)의 효과기 이전에 대한 IGF-1의 억제 효과에 의해서도 일어날 수 있는 일이다(Liu 등, 1995). 탈수초화 병변에 재수초화를 강화시키는 성장인자의 직접적 효과를 검증하는 것에 있어서는 부분적으로 재수초화 과정 동안 성장인자 발현의 역동성(dynamics)을 완전히 이해하지 못함과 성장인자의 직접적 delivery의 기술적 도전에 의해 어려움을 겪게 되었다. 그리고, 또한 인간의 질환을 치료하는데 있어 이러한 접근에 문제점으로 인간과 실험 동물, 특히 설치류의 oligodendrocyte lineage cells이 성장인자를 담당하는 것이 다르다는 것이다. 따라서 실험 동물에 효과가 있는 성장인자 주입법이 인간에게 반드시 효과가 있을 것이라고는 말할 수 없다.(Franklin, 1999)

재수초화의 다양한 성질은 여러 임상과 실험적 모델에서 설명되어 왔다. 어떻게 재수초화가 일어나는지 이해가 불완전 하기 때문에, 왜 재수초화가 실패하는지에 대한 설명 또한 불완전한 것은 당연한 일 일지도 모르겠다. 명백한 것은 재수초화 같이 복잡한 것에 대해서는 손상 받을 수 있는 과정이 여러 가지라는 것이다. 그리고 기본적인 나이, 성별, 종에서도 그 차이가 있음을 알 수 있다. 어떤 요소가 자생적인 재수초화를 조절하는데 포함되는지와 또한 어떤 요소가 치료전략의 기본을 형성시키는데 가장 효과적인지에 대한 지식은 아직 매우 부족한 현실이다. 그러나 포유동물 중추신경계의 특이한 재생과정에 대한 흥미의 증가는 내재적인 생물학적 흥미와 유력한 치료적 가치를 위해 앞으로 계속 연구되어 질 것이다(Franklin, 1999).

3) 척수손상 회복

만약 뇌나 척수에 외상성 손상을 받게 되면 뇌에서는 세포체와 신경원들의 axons이 절단되어지고 척수에서는 그들의 target 신경원들로부터 연결되지 않기 때문에 마비가 오게된다(Marc와 Corey, 2000). 최근 몇 년 전부터, 척수손상의 어떤 실질적인 회복에 있어서 그 중요성이 부각되기 시작하였고 척수손상의 경우는 손상 후 회복이 매우 낙관적으로 받아 들여 지고 있다(Kathryn, 2000).

여러 연구가들이 중추신경계의 하나인 척수 손상에 대한 회복에 있어 연구보고를 하였는데, 러시아의 Yumachev 등(1987)은 마미총(cauda equina)과 말단 척수의 손상 회복에 말초신경 이식을 이용할 수 있는 가능성을 보였고, Schnell 등(1994)은 성장인자인 neurotrophin-3과 억제성 단백질에 저항하는 항체의 조합물을 사용하여 성체 원위의 척수에 피질척수의 axons의 재생이 향상되는 것을 보였으며, Iwashita 등(1994)은 신생 원위의 척수 회복에 태아 척수를 이식한 후 약간의 기능적 회복을 보고하였다. 그리고 McTigue 등(1998)은 neurotrophin-3과 Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)가 타박상을 입은 성체 원위의 척수에서 재생된 axons의 수초화와 oligodendrocytes의 proliferation을 보고하였다.

이 실험에서 Neurotrophins은 in vitro에서 oligodendroglialgenesis를 유발하는 것을 보인다. 그러나 in vivo상에서 neurotrophins으로 인한 수초화와 oligodendrocytes proliferation의 자극은 아직 실험되어지지 않고 있다.

2. 중추신경계 손상 후 회복에 관련된 요소들

1) Macrophage와 Autoimmune T-cell의 역할

중추신경계의 손상부위에서 대식세포(Macrophage)의 식작용은 중추신경계의 신경재생 및 회복을 촉진한다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다(Rachelle, 1998). 비록 이 사실의 결과가 임상적으로 적용이 되는데는 조심성이 따르지만 그러나 이것은 중추신경계 손상에 대한 치료의 한 부분에서, 방법에 있어 발전을 가능하게 하였다. 대부분의 조직에서 손상을 입으면, 대식세포는 손상부위에 처음 몇시간 또는 몇일간 빠르게 침입한다(Lazarov 등, 1999). 그리고, 손상으로 생긴 부산물인 파편(debris)을 손상부위에서 제거한다

(Rachelle, 1996).

손상 후 재생에 있어서 대식세포는 조직의 치유 과정에 중요한 역할을 담당한다(Danon 등, 1997; Schwartz 등, 1999; Lazarov 등, 1996). 또한 대식세포는 치유를 촉진하는 cytokines과 growth factors를 방출한다. cytokines과 그 유사물질들은 중추신경계 손상 후 신경교세포(glial cell) 반응을 조절한다(Schwartz 등, 1994).

중추신경계 손상이 일어나면 중추신경계의 어떤 axons은 재생기능을 가지고 있지만, 둘러싸인 신경교세포의 억제적 성질 때문에 그 재생 기능을 상실하게 된다(Blaugrund 등, 1992). 다시 말해서, 당단백(proteoglycans)을 포함한 분자들의 발현이 나타나는 손상부위에서 신경교세포로 인한 반흔조직(scar tissue)이 axon의 재생을 억제한다(Fawcett, 1997).

대식세포와는 달리 면역세포들은 중추신경계나 중추신경계를 억압하는 것으로부터 중추신경계를 배제시키며, 그 자체를 유지하려 한다. 아마도 면역세포들은 신경연접의 어설픈 재구성을 피하게 하고, 이로 인해 중추신경계 손상으로부터 증가된 파편(debris)들을 제거하지 못하게 할 것이다(Rachelle, 1996). 면역세포에 있어, Hauben 등(2000)은 자가면역 T-세포들은 척수 손상을 인위로 일으킨 쥐에서 손상의 전이를 줄이고 회복을 촉진하는데 관여하는 펩타이드(Peptide)와 관련된 중추신경계 myelin을 저해하는 역할을 가지고 있다고 하였다. 그리고 이들 연구팀은 실험 결과, 단일 후 손상(single post-injury)시 자가면역 T-세포들의 주입으로 중추신경계 myelin protein 인 MBP(myelin basic protein)를 직접적으로 억제하였고, 척수의 심한 좌상을 유발한 쥐에서는 오랜 시간 후에야 회복이 되는 것을 볼 수 있었다.

이처럼 자가면역 T-세포는 정상시에는 정상기능을 유지하고, 손상시에도 그 손상의 확산을 막지만, 손상을 치유하기 위한 물질의 유입 또한 막아 버리는 상보적인 기능을 가지고 있다. 적절히 활성화 된 면역세포(재생장에 대한 대식세포와 지속, 유지에 대한 자가면역 T-세포)의 적당한 수를 외부에서 제공할 수 있는, 그래서 병의 위험 인자를 최소화 하고, 이득을 최대로 할 수 있게 된다면 중추신경계 손상 후 조절이 가능해 질 것이며 이를 위해서 우리는 면역세포 치료의 발달을 더욱 가속화 할 필요가 있다(Schwartz 등, 1999).

Lazarov 등(1996)은 마이엘린 파편들(myelin

debris)에 의해 axonal growth가 억제되는 동안에 손상 부위에 적절히 활성화된 대식세포는 이 파편들을 제거하므로써 중추신경계 재생에 도움을 줄 것이라는 이론을 논증하였다. 이 논증을 뒷받침하기 위해 이들은 재생이 가능한 좌골신경 분절(sciatic nerve segments)이나 재생이 불가능한 시각신경 분절(optic nerve segments)의 손상을 유발시킨 배양 전 쥐의 혈액 단핵세포(blood monocytes)를 이용하여 검사하였다. 이들의 실험에서 손상된 optic nerve에 sciatic nerve를 이식시킴으로 인해 axonal growth가 생물학적으로 유의하게 나타나는 것을 관찰할 수 있었으며 monocytes는 활성화 되는 것을 볼 수 있었다. 이들은 또한 과도한 대식세포의 투여는 오히려 국소적 신경 염증성 반응과 변성 반응의 원인이 될 수 있다고 덧붙였다.

2) neural stem cells의 중요성

중추신경계의 neural stem cells은 최근에 신경 발달의 기초적 조사연구에서의 중요성 뿐만 아니라 신경학적 질환에 대한 치료적 potential의 중요성에 대하여 매우 비중있게 논의되어 지고 있다(Seung 등, 2000).

Stem cells의 생성과 분화과정을 살펴보면, 우선 다능성 배아(Pluripotential embryonic) stem cells이 중추신경계의 모든 성숙한 세포를 자가 재건(self-renew)과 생성의 기능을 가지고 있는 multipotential neural stem cells(MNSC)(progenitor cells)로 분화된다. 이 MNSC은 neuronal-restricted precursor cells(NRPC)(또는 neuronal precursors, neuroblast)와 glial-restricted precursor cells(GRPC)(또는 glial precursor cells, glioblast)(Lamya 등, 1999)로 분화된다. 이들은 자신들의 전위(potential)와 자가 재건(self-renew)에 있어 보다 제한적이다. ex vivo 상의 유전자 치료에 있어, 개개의, 또는 복합적인 이들 세포의 전위(potential)는 axons 재생의 증가와 손상된 세포의 구출, 척수 손상 후 기능적 회복 향상에 대하여 평가되어 지고 있다. NRPC은 다시 여러 가지 신경원적 형태로 분화된다. 그리고 GRPC은 oligodendrocytes와 astrocyte로 분화된다(Lamya 등, 1999; Steve와 Itzhak, 2000; Malcolm, 1999).

뇌에 있어서, Stem cells의 이동과정은 뇌실 지역(ventricular zone)에서 MNSC(progenitor cells)를 생산하고 이 progenitor cells을 분할하여 뇌실 하층에서 NRPC와 GRPC로 증식하고, 그 후 뇌를 통하여 이주하

고, 뇌에서 stem cells은 신경원과 oligodendrocytes, astrocyte로 분화한다(Malcolm, 1999; Lamya 등, 1999).

Stem cells의 특이한 계통의 세포분화에 있어서, 성장 인자와 호르몬이 중요한 역할을 한다(Ann, 1997; Lamya, 1999; McTigue 등, 1998). Stem cells의 자가 재건(self-renew)에는 fibroblast growth factor-2(FGF-2)와 epidermal growth factor(EGF)가 각각 또는 복합적으로 관여하고, progenitor cells의 자가 재건(self-renew)에도 FGF-2와 EGF가 관여된다. Progenitor cells이 neuroblast로 분화하기 위해서는 platelet-derived growth factor(PDGF)와 FGF-2와 insulinlike growth factor-1(IGF-1)과 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)가 관련되어 진다. GRPC는 astrocytes로 분화하기 위해서 ciliary neurotrophic factor(CNTF)와 bone morphogenic factor(BMPs)가 관계하고, oligodendrocytes로 분화하는 데는 thyroid hormone(T3)이 관여 한다(Lamya, 1999).

Stem cells은 multipotential cells로서 분화되지 않은 상태에서 증식이 가능하고, 포유동물의 뇌에서 적절하게 자가 재건(self-renew)할 수 있는 성질이 있으며, 특정조직에서 모든 세포를 생기게 하는 능력이 있다(Morrison 등, 1997). 적합하지 않는 유전자를 안정적으로 발현할 수 있고, 잠정적으로 손상과 질환 후 neurogenesis를 촉진할 수 있으며(Steve와 Itzhak, 2000), 신경학적 질환의 여러 동물모델에서 생존하고, 이동하며, 분화한다(Seung 등, 2000). 이로 인해 기능적 결손 또한 개선되어 진다(Gage, 1998; Whittemore와 Snyder, 1997; Fisher, 1997; Ray 등, 1997; Snyder 등, 1997)

Steve와 Itzhak(2000)은 precursor cells에 성장인자를 주입하여 유전적으로 배양된 세포를 손상된 척수에 이식하였을 때 그 결과로 axons의 재생과 기능의 회복을 보았다.

neural stem cells은 신경재생과 신경질환의 치료에 명백한 잠재성을 가진다. stem cells은 뇌의 여러 부위에서 작동하는 발생적 신호를 읽는 것 같다. 유전적으로 조작된 neural stem cells은 mucopolysaccharidoses(Sly's syndrome)와 lysosomal storage(Tay-Sachs disease) 질환 같은 유전적 결함을 수정할 수 있다(Pincus 등, 1998). stem cells은 또한 중추신경 질환 부위에 직접적으로 단백질을

전달한다. Leukemia 혹은 비가역적인 marrow failure의 경우, 특히 정상과 leukemic hematopoietic stem cells과 공존할 때 이를 분리하기 어렵고, allogenic marrow를 공급하기 위해 donor와 맞추기 어렵고, stem cells의 neural source는 lifesaving을 제공한다 (Malcolm, 1999).

Neural stem cells의 특수한 여러 연구에서 신경원적 생존을 향상시키고, axons 재생을 통한 기능적 회복을 촉진하고, 탈수초화를 보상하며, 손실된 세포들을 대체하는 것을 보았다. 그러나 stem cells을 인간을 대상으로 사용하는 데는 많은 문제점들이 우선 해결되어야 할 것으로 보여진다.

3) Nogo란 무엇인가?

신경원들은 axons을 통하여 또 다른 신경원이나 근육에 연결되며 전기적 자극(electrical impulses)을 전달한다(Marc와 Corey, 2000). 신경 재생에 있어 axons의 성장을 저지하는 한 단백질이 긴 노력과 연구 끝에 밝혀지고 복제(clone)되었다. 이 발견은 뇌졸중이나 척수 손상 후 진행되는 신경 재생에서 중요한 사항이다 (Goldberg와 Barres, 2000).

Schwab 등(1994)은 oligodendrocytes와 astrocyte로 알려진 중추신경계의 비신경원적 신경교 세포로 인한 특이한 성체 중추신경계 환경은 axons의 재생을 막는 것을 실험을 통하여 증명하였고 이 실험에서 배양 속 DRG 신경원은, 그들의 axons이 말초신경계(슈반 세포)로부터 신경교 세포를 가로질러 뻗어나가는 것을 발견하였다. 그러나, 전기적 절연을 제공하는 중추신경계 axons 주위를 둘러싸고 있는 oligodendrocytes와 지방성 myelin sheath에 관한 점은 배제된 실험이었다. 이들은 또한 말초신경계가 아닌 중추신경계에서만 myelin으로 인해 제공되는 별개의 source를 보였고, 분별법으로 밝힌 myelin 억제자와 분자적으로 동일한 신경성장 억제자 MAG(myelin associated glycoprotein)의 knockout mice에서도 여전히 재생 억제는 일어나고 있음을 알았다. 여기서, 이들은 myelin 추출물의 분별법으로 35KD와 250KD의 분자량을 가진 두 억제자 NI35와 NI250의 존재를 밝혔다. 그리고, IN-1 이름을 가진 monoclonal antibody를 개발하였는데 IN-1은 이들 두 단백질을 인식하고 배양된 oligodendrocytes와 myelin에 의한 axons의 억제를 중화시키는 역할을 한다. 동물을 대상으로 한 실험에서는 성체 흰쥐를 인위적으로 척

수 손상을 일으켜 IN-1을 주입한 결과, 절단된 axons의 약 5%는 손상된 조직을 가로질러 재생되었고 현저한 기능적 향상을 보였다고 보고 하였다. 후에 이 NI250을 Nogo로 명명하였다.

억제성 myelin 단백질로 encode된 250KD의 분자량을 가진 Nogo는 두 개의 카르복실기 말단 이동막 사이의 66-amino acid linker는 막에서 세포 밖 부분 또는 ER lumen 부분에 있지만, 맨 끝에 있는 N(amino)과 C(carboxyl) 말단은 세포질 속에 있다. Block된 anti-serum 472로 인해 인지되는 부분을 포함하는 전체의 N-terminal domain이 완전하게 세포질 속에 있는지, 아닌지는 아직 결정되어지지 않았다(Fig.2).

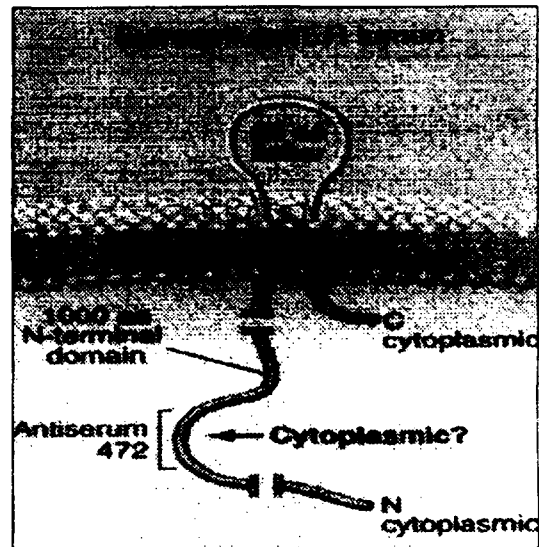


Fig 2. Nogo zone의 국소해부도.
Regeneration in the Nogo zone : Science 287
에서 인용

Nogo의 특징은 중추신경계에서 축삭 돌기 성장과 axons 재생 진행과 가소성의 보수(compensatory plasticity)를 억제하는 성질(Chen 등, 2000)을 가지고 있고, 중추신경계 백질(white matter)의 구성성분이며, Reticulon family의 한 구성원이다(Marc와 Corey, 2000). 그리고 oligodendrocytes에 의해 발현되지만, schwann cells에 의해서는 발현되지 않는다(Grand Pre 등, 2000). Nogo gene은 세 개의 거대한 단백질 생산물인 Nogo-A, Nogo-B, Nogo-C를 encode한다. 이 세가지는 연구자에 따라 기능이 다른 것으로 서술되는데 우선 Grand Pre 등(2000)은 세가지 모두 억제자 역할

을 한다고 하였으며, 66-amino acid domain만이 세포 밖에 위치하고 이것이 axons의 재생을 억제하는 것이라 주장하였으나, Chen 등(2000)과 Prinjha 등(2000)은 Nogo-A의 긴 N-terminal 부분만 억제자이고, Nogo-B와 Nogo-C는 억제자가 아니라고 하였다. 그리고 또한 Chen 등(2000)은 N-terminal 부분에 펩티드 서열을 배경으로 한 antiserum인 antiserum472는 myelin 추출물의 억제적 활동을 block한다고 하였다. Goldberg와 Barres(2000)의 실험에서는, Nogo-A는 CNS myelin에 위치하고, oligodendrocytes에 의해 높게 발현하며, Nogo-B와 Nogo-C는 신경원 중심이나 신경조직이 아닌 부분에서 발견되었고 그 기능은 알 수 없으며 이들 중 하나가 NI35일 것이라 추측하였다.

지금까지 배양이 아닌 인체에서 Nogo-A가 axons 재생을 억제한다거나 IN-1 antibody가 Nogo-A의 기능을 중화시켜 신경재생을 향상시킨다는 불변의 증거를 찾지는 못 하였다. 또한 IN-1 antibody가 배양에서 Nogo-A의 기능을 중화시킨다 해도 이 IN-1 antibody는 많은 다른 밝혀지지 않은 척수 단백질과도 연관되어 있음을 알아야 한다(Caroni와 Schwab, 1988)

그러나 myelin 억제 단백질인 Nogo의 발견은 척수 손상과 뇌졸중을 포함하는 많은 신경학적 상태로부터 환자의 고통에 대한 새로운 치료 방향을 제시하는데 있어 획기적인 진전임에는 틀림없다.

Ⅲ. 결 론

중추신경계 손상환자에 대해서 1900년대 초반부터 세계의 연구자들은 관심을 보이고 실험을 시작하였으며, 그에 대한 연구보고도 꾸준히 발표하고 있다. 여러 가지 오류를 범하였지만, 그 오류가 밀거름이 되어 현재는 많은 성공적인 결과를 도출해 내고 있다. 그러나, 아직까지도 중추신경계의 재생에 의문과 회의적 답변을 하는 의료인이 많이 존재하는 것으로 알고 있다. 말초신경계와 달리 중추신경계는 미세환경적인 문제가 있지만 많은 연구자들이 동물실험으로 중추신경계의 부분적으로나마 재생을 입증하고 있으며 앞으로의 전망도 밝은 것으로 예상되어 지고 있다. 이제는 되도록 빠른 시간 안에 중추신경계 손상에 대하여 연구자와 의료인들이 더욱더 연구하고 그에 대한 성과를 획득하여 중추신경계 재생에 길을 열어야 할 것으로 보인다.

〈참 고 문 헌〉

- Aigner L, Caroni P : Absence of persistent spreading, branching, and adhesion in GAP-43 depleted growth cones, *J Cell Biology* 128 : 647-660, 1995
- Ann L : Spinal cord repair takes a step forward, *The Lancet* 349(9062) : p1372, 1997
- Bisby MA, Tetzlaff W : Changes in cytoskeletal protein synthesis following axon injury and during axon regeneration, *Mol Neurobiol.* 6 : 107-123, 1992
- Blakemore WF : Pattern of remyelination in the CNS, *Nature* 249 : 577-578, 1974
- Blakemore WF : Observations on remyelination in the rabbit spinal cord following demyelination induced by lysolecithin, *Neuropathol App Neurobiol* 19 : 173-181, 1978
- Blaugrund E, Duvdevani R, Lavie V, et al : Disappearance of astrocytes and invasion of macrophages following crush injury of adult rodent optic nerves: implications for regeneration, *Exp Neurol* 118(1): 105-115, 1992
- Brosamle C, Schwab ME : Axonal regeneration in the mammalian CNS, *Seminars in The Neurosciences* 8 : 107-113, 1996
- Bunge MB, Bunge RP, Ris H : Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in the adult cat spinal cord, *J Biophys Biochem Cytol* 10 : 67-94, 1961
- Caroni P, Schwab ME : Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter, *Neuron* 1 : 85-96, 1988
- Carroll WM, Jennings AR, Ironside LJ : Identification of the adult resting progenitor cell by autoradiographic tracking of oligodendrocyte precursors in experimental CNS demyelination, *Brain* 121 : 293-302, 1998
- Chen MS, Huber AB, Van der Haar ME, et al :

- Nogo A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 403(6768) : 434-439, 2000
- Crang AJ, Gilson JM, Blakemore WF : The demonstration by transplantation of the very restricted remyelinating potential of post mitotic oligodendrocytes. *J Neurocytology* 27 : 541-553, 1998
- Daniel HL, Jack MP : Brain, Heal thyself, *Science* 283(5405) : 1126-1127, 1999
- Danon D, Madjar J, Edinov E, et al : Treatment of human ulcers by application of macrophages prepared from a blood unit, *Exp Gerontol* 32(6) : 633-641, 1997
- David S, Aguayo AJ : Axonal elongation into peripheral nervous system 'bridges' after central nervous system injury in adult rats, *Science* 214 : 931-933, 1981
- Doster SK, Lozano AM, Aguayo AJ, et al : Expression of the growth associated protein GAP-43 in adult rat retinal ganglion cells following axon injury, *Neuron* 6 : 635-647, 1991
- Fawcett JW: Astrocytic and neuronal factors affecting axon regeneration in the damaged central nervous system, *Cell & Tissue Research* 290 : 371-377, 1997
- Fehlings MG, Tator CH : A review of Spinal cord regeneration, *Adv Trauma* 3 : 223-239, 1988
- Fisher LJ : Neural precursor cells: applications for the study and repair of the central nervous system, *Neurobiol Dis.* 4 : 1-22, 1997
- Franklin RJM : Remyelination-A regenerative process in the CNS, *The Neuroscientist* 5 : 184-191, 1999
- Franklin RJM, Crang AJ, Blakemore WF : Transplanted type-1 astrocytes facilitate repair of demyelinating lesions by host oligodendrocytes in adult rat spinal cord, *J Neurocytol* 20 : 420-430, 1991
- Gage FH : Cell therapy, *Nature* 392 : 18-24, 1998
- Godfraind C, Friedrich VL, Holmes KV, et al : In vivo analysis of glial cell phenotypes during a viral demyelinating disease in mice, *J Cell Biol* 109 : 2405-2416, 1989
- Goldberg JL, Barres BA : Nogo in nerve regeneration, *Nature* 403(6768) : 369-370, 2000
- Grand Pre T, Nakamura F, Vartanian T, et al : Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a reticulon protein, *Nature* 403 : 439-444, 2000
- Groves AK, Barnett SC, Franklin RJ, et al : Repair of demyelination lesions by transplantation of purified O-2A progenitor cells, *Nature* 362 : 453-455, 1993
- Hauben E, Nevo U, Yoles E, et al : Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury, *The Lancet* 355(9200) : 286-287, 2000.
- Hems TEJ, Glasby MA : Prospects for the treatment of spinal cord and peripheral nerve injury, *The Journal of Bone and Joint Surgery* 78-B(2) : 176-177, 1996
- Herdegen T, Vastmeyer M, Bahr M, et al : Expression of JUN, KROX, and CREB transcription factors in goldfish and rat retinal ganglion cells following optic nerve lesion in related to axonal sprouting, *J Neurobiology* 24 : 528-543, 1993
- Hirschberg DL, Schwartz M : Macrophage recruitment to acutely injured central nervous system is inhibited by a resident factor: a basis for an immune-brain barrier, *J Neuroimmunol* 61(1) : 89-96, 1995
- Huang DW, McKerracher L, Braun PE, et al : A therapeutic vaccine approach to stimulate axon regeneration in the adult mammalian spinal cord, *Neuron* 24 : 639-647, 2000
- Iwashita Y, Kawaguchi S, Murata M : Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat, *Nature* 367 : 167-170,

- 1994
- Jeffery ND, Blakemore WF : Locomotor deficits induced by experimental spinal cord demyelination are abolished by spontaneous remyelination, *Brain* 120 : 27-37, 1997
- Johansson CB, Momma S, Clarke DL, et al : Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system, *Cell* 96(1) : 25-34, 1999
- Kathryn S : Spinal-cord repair: are we getting closer?, *The Lancet* 355(9212) : pp1340, 2000
- Lamya SS, Jasodhara R, Fred HG : Stem cell technology for basic science and clinical applications. *Archives of Neurology* 56(1) : 29-32, 1999
- Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Schwartz M : peripheral nerve-stimulated macrophages simulated a peripheral nerve-like regenerative response in rat transected optic nerve, *Glia* 24(3): 329-337, 1998
- Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Zeev-Brann AB, et al : Transplantation of activated macrophages overcomes central nervous system regrowth failure, *FASEB J* 10(11) : 1296-1302, 1996
- Lazarov-Spiegler O, Rapalino O, Agranov G, et al : Restricted inflammatory reaction in the CNS : a key impediment to axonal regeneration?, *Mol Med Today* 4(8): 337-342, 1998
- Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Schwartz M : Link between optic nerve regrowth failure and macrophage stimulation in mammals, *Vision Res* 39(1): 169-175, 1999
- Liu X, Linnington C, Webster HD, et al : Insulin-like growth factor-1 treatment reduces immune cell responses in acute non-demyelinative experimental autoimmune encephalomyelitis, *J Neuroscience Research* 47 : 531-538, 1997
- Ludwin SK, Bakker DA : Can oligodendrocytes attached to nuclei proliferate?, *J Neuroscience* 8 : 1239-1244, 1988
- Malcolm ASM : "Turning Brain into Blood"- Clinical applications of stem-cell research in neurobiology and hematology, *The New England Journal of Medicine* 341(8) : 605-607, 1999
- Marc TL, Corey SG : Regeneration in the Nogo zone, *Science* 287(5454) : 813-814, 2000
- McKerracher L, Essagian C, Aguayo AJ : Temporal changes in beta-tubulin and neurofilament mRNA levels after transection of adult rat retinal ganglion cell axons in the optic nerve, *J Neuroscience* 13 : 2617-2626, 1993
- McKerracher L, Essagian C, Aguayo AJ : Marked increase in beta-tubulin mRNA expression during regeneration of axotomized retinal ganglion cells in adult mammals, *J Neuroscience* 13 : 5294-5300, 1993
- McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, et al : Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord, *The Journal of Neuroscience* 18(14) : 5354-5365, 1998
- Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ : regulatory mechanisms in stem cell biology, *Cell* 88 : 287-298, 1997
- Pincus DW, Goodman RR, Fraser RAR, et al : Neural stem and progenitor cells: a strategy for gene therapy and brain repair, *Neurosurgery* 42 : 858-868, 1998
- Powell EM, Meiners S, Diprospero NA, et al : Mechanisms of astrocyte-directed neurite guidance, *Cell & Tissue Research* 290(2) : 385-393, 1997
- Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al : Inhibitor of neurite outgrowth in humans, *Nature* 403 : 383-384, 2000
- Rachelle HBF: Macrophages help nerves regenerate, *The Lancet* 348(9033) : pp1020, 1996
- Rachelle HBF : Extraneuronal milieu determines

- spinal cord injury repair in rats, *The Lancet* 352(9122) : p119, 1998
- Ray J, Palmer TD, Suhonen J, et al : Neurogenesis in the adult brain: lessons learned from the studies of progenitor cells from the embryonic and adult central nervous system, Springer-verlag Inc : p129-149, 1997
- Robaey SM, Clarke DB, Wang YC, et al : Effects of ocular injury and administration of brain derived neurotrophic factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 1632-1636, 1994
- Schwab ME, Caroni P : Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro, *Neurosci.* 8 : 2381- , 1988
- Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, et al : Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion, *Nature* 367 : 170-173, 1994
- Schwartz M, Cohen I, Lazarov-Spiegler O, et al : The remedy may lie in ourselves: prospects for immune cell therapy in central nervous system protection and repair, *J Mol Med* 77(10) : 713-717, 1999
- Schwartz M, Lazarov-Spiegler O, Rapalino O, et al : potential repair of rat spinal cord injuries using stimulated homologous macrophages, *Neurosurgery* 44(5) : 1041-1045, 1999
- Schwartz M, Sivron T, Eitan S, et al : Cytokines and cytokine-related substances regulating glial cell response to injury of the central nervous system, *Prog Brain Res* 1: 1-41, 1994
- Seung UK, Eiji N, Atsushi N, et al : Generation of human neural stem cell lines and brain transplantation in animal models of parkinson disease and multiple sclerosis, *Archives of Neurology* 57(8) : p1238, 2000
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al : Basic neurochemistry molecular, cellular and medical aspects 6th edition, Lippincott williams & wilkins : 589-612, 1999
- Smith KJ, Blakemore WF, McDonald WI : Central remyelination restores secure conduction, *Nature* 280 : 395-396, 1979
- Snyder EY, Flax JD, Yandava BD, et al : Transplantation and differentiation of neural "stem-like" cells: possible insights into development and therapeutic potential, Springer-Vedag Inc : p173-196, 1997
- Stephen JAD, Michael TF, Stacey PM, et al : Regeneration of adult axons in white matter tracts of the central nervous system, *Nature* 390(6661) : 680-683, 1997
- Steve SWH, Itzhak F : Neural stem cells and gene therapy: Prospects for repairing the injured sping cord, *JAMA* 283(17) : 2300-2301, 2000
- Tetzlaff W, Alexandem SW, Miller FD, et al : Response of facial and rubrospinal neurons to axotomy: changes in mRNA expression for cytoskeletal proteins and GAP-43, *J Neuroscience* 11 : 2528-2544, 1991
- Thanos S, Kacza J, Seeger J, et al : Old dyes for new scopes: the phagocytosis dependent long-term fluroescence labelling of microglial cells in vivo, *Trends Neuroscience* 17 : 177-182, 1994
- Thanos S, Pavlidis C, Mey J, et al : Specific transcellular staining of microglia in the adult rat after traumatic degeneration of carbocyanine-filled retinal ganglion cells, *Exp Eye Res.* 55 : 101-117, 1992
- Whittemore SR, Snyder EY : The biological relevance and functional potential of central nervous system-derived cell lines, *Mol Neurobiol.* 12 : 13-38, 1997
- Wood PM, Bunge RP : the origin of remyelinating cells in the adult central nervous system: the role of the mature oligodendrocyte, *Glia* 4 : 225-232, 1991