

말초신경 손상 후 재생과 관련된 세포적, 분자적 변화

대구대학교 재활과학대학원 물리치료전공
백수정 · 김동현

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
김진상

Cellular and molecular change including nerve regeneration after peripheral nerve injury

Baek, Su-Jeong, P.T. · Kim, Dong-Hyun, 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 mammals, axotomy of peripheral nerve leads to a complex. These events include swelling of cell body, disappearance of Nissl substance. Proximal and distal axon undergoes a variable degree of traumatic degeneration and wallerian degeneration, respectively.

Nerve injury may result in cell death or regeneration. Molecular changes include proliferation of Schwann cells, upregulation of neurotrophin, neural cell adhesion molecules and cytokine. Also growth cone plays an essential role in axon guidance through interaction of cytoskeleton.

We review cellular and molecular events after nerve injury and describe nerve regeneration and associated proteins.

I. 서론

포유동물의 신경계는 복잡한 구조로 이루어져있고, 발생과 재생과정 또한 복잡하다. 신경계는 손상을 받으면 여러 가지 변화들이 일어나게 된다.

신경 절단후 신경 세포체는 붓고(*swelling*), 니슬 소체는 사라지고, 핵은 말초로 전위된다. 근위부 축삭은 다양한 정도로 외상성 변성(*traumatic degeneration*)이 진행된다. 최소한으로는 다음 Ranvier node까지 역으

로 신전하거나, 최대한으로는 세포사를 초래한다 (Seckel, 1990). Medinaceli와 Seaber(1989)은 이것을 Na^+ 와 Ca^{++} 의 유입, K^+ 와 단백질의 대량적 소실로 인한 이차적인 것으로 'chemical burn'이라 하였다. 그리고 신경전달물질의 레벨이 떨어지고, 전기생리학적 변화가 일어나고, 마지막에는 세포사가 일어난다(Munson 등, 1997). 원위부 축삭에서는 왈러변성이 일어나, 절단 48-96시간 이후에는 수초의 혼란이 시작되고, 축삭 구성물들을 인지할 수 없게된다(Dyck 등, 1984). 손상받

은 슈반세포는 축삭과의 접촉, 증식 등이 소실하여 절절 사이가 탈수초화 된다. 탈수초화된 분절을 통해 신경 활동전위의 전도는 되지않고, 임상적으로 발견할 수 있는 신경학적 장애(neurological dysfunction)을 일으킨다 (Pleasure, 1999). 그후 슈반세포가 증식하고 수초 파편(myelin debris)을 대식하기 시작한다(phagocytose). 그리고 세포내막(endoneurial tube)의 경계내에 슈반세포가 세로로 배열하여 Bungner band 라는 기둥을 형성한다(Thomas, 1963). Bungner band는 나중에 신경섬유 재생에 안내 역할을 제공한다(Stoll & Muller, 1999).

손상된 신경의 근위 축삭의 재생적 발아(sprouting)는 축삭의 신장(elongation)을 필요로 한다. 이 과정은 성장원추(growth cone)에 의해 조절되고, 이는 재생신경 섬유의 첨단(tip)에서 나오는 특수화된 motile이다 (Seckel, 1990).

축삭 성장(axonal growth)은 축삭 세포와 세포의 환경에 의해 제공되는 여러 가지 외인적인 분자들의 신호에 달려있다(Martini, 1994).

본 고찰에서는 신경 손상으로 일어나는 일련의 생물학적 변화들을 재고하고, 신경 재생과 관련된 단백질에 대해 설명할 것이다.

II. 본 론

말초신경에서 세포 주변의 분자적 신호에 대한 중요한 원천들은 비신경원 세포, 말초신경을 지지하는 세포들, 슈반세포들이다. 이들은 세포막의 내인적인 구성요소와 같은 신호를 발현하기도 하고 이들 세포에 세포외적 구성물질을 분비하기도 한다(Fawcett와 Keynes, 1990). 따라서 이들은 손상된 신경에 대해 축삭 재생을 위한 환경을 지지하게 된다. 재생적 반응에 포함되는 것으로는 축삭 재생장, 축삭-슈반세포 재접촉, 슈반세포의 재분화, 축삭의 수초화, 마지막으로 표적(target)을 재지배한다(Schwartz, 1987).

1. 슈반세포와 대식세포(Schwann Cell and Macrophage)

대부분의 슈반세포는 신경능(neural crest)에서 유래한다(Mirsky & Jessen, 1999). 기능은 말초신경계의

수초화를 담당한다(Lee, 1999). 성숙한 신경이 절단되면, 원위부 말단(distal stump)의 유수초 세포와 무수초 세포는 형태와 유전자 발현에 많은 변화가 진행된다. 초기에는 조직 괴사, 급성 염증, 백혈구 침윤(infiltration)이 일어난다. 즉, 손상 24시간내 슈반세포의 핵과 세포질(cytoplasmic)이 비대하게 되고, 핵과 세포체는 절절 사이의 환경을 잠식하기 위해 움직인다(Liu 등, 1995). 그리고 슈반세포의 탈분화(dedifferentiation) 혹은 퇴행(regression)이 일어나고, 수초는 파괴(breakdown)된다. 탈지배된 원위부 말단에는 대식세포의 침범과, 일시적인 슈반세포의 증식이 동반되고 이를 왈러변성이라 한다(Fawcett와 Keynes, 1990; Mirsky & Jessen, 1999). 이러한 변화는 복잡하지만 면역병리학적 반응으로 본 왈러변성은 정형적인(stereotypic) 양식이다(Schwartz, 1987). 슈반세포와 축삭의 접촉이 소실될 때, 신경의 원위부에서 왈러변성이 일어난다(Pleasure, 1999). 왈러변성의 특징은 대식세포(macrophages)의 침입과 슈반세포 활동으로 축삭의 변성과 수초 파편(debris)의 제거이다(Ramer 등, 1997). 즉, 대식세포는 손상된 신경에 들어가서 식작용을 하고, 축삭과 수초막을 제거하고 슈반세포의 증식을 자극한다(Gillen 등, 1998). 식작용은 혈액에서 오는 단핵구에 의해 이루어지고, 파편은 남아있는 슈반세포의 도움으로 제거된다(Perry 등, 1995). 최근에는 신경손상후 신경회복에 대식세포의 역할에 대한 관심이 높다(Castano 등, 1996). 왈러변성 중일 때 말초신경의 단핵식세포(mononuclear phagocytes)의 증가는 주로 혈액에서 오는 단핵구(monocytes)의 동원(recruitment) 때문이다(Brown 등, 1991). 혈액에서 특정 조직까지의 백혈구의 동원(recruitment)은 내피와 백혈구에 있는 적절한 접착성 분자(adhesion molecules) 발현에 의존한다(Springer, 1990).

신경 손상에서 슈반세포 반응의 중요한 결과는 축삭 재생(regrowth)을 바쳐주는 환경을 생성하는 것이다(Scherer, 1996). 즉, 축삭 성장은 슈반세포에서 유래된 분자신호, 슈반세포의 증식과 분화 즉, 축삭의 접촉에 의존한다(Martini, 1994). 슈반세포는 신경종(neuroma)에서 증식하고, 몇 가지 신경성장인자를 높은 수준으로 발현하며, 접착성 분자(adhesion molecules) 혹은 축삭 재생에 중요한 수용체를 발현하기도 한다. 그리고, cytokines을 생성하여 축삭의 재생에 적합한 환경을 만들어준다(Ramer 등, 1997;

Shibuya, 1995).

슈반세포 증식에 포함되는 기전으로는 cAMP가 중요한 역할을 한다. 포유동물 세포의 증식에서 cAMP의 역할은 잘 연구되어 있다(Dumont 등, 1989). 새로운 슈반세포가 동반된 새로운 축삭은 근위부 말단을 재생시키고, 신경종(neuroma)을 통해 신장하여 원위부 분절에 닿게된다(Liu 등, 1995). 재생한 축삭이 원위분절에 닿을 때, 축삭들은 슈반세포 기저막의 내측과 슈반세포 표면 사이의 접점을 따라 자란다. 따라서 축삭 재생장을 촉진하는 분자들은 특히 이 접점에서 발현됨을 알 수 있다(Martini, 1994). 축삭과 슈반세포의 관계는 신경성장 인자에 의해 조절되고 이 관계가 신경재생에 대한 기본으로 간주된다(Liu 등, 1995). 주산기와 성숙한 슈반세포에 중요한 역할을 하는 것으로 β neuregulins이라는 것이 있다. 가장 중요한 기능으로 축삭과 연관된 슈반세포의 유사분열촉진인자(mitogen)로 활동한다(Mirsky와 Jessen, 1999). 성숙한 좌골신경 절단후 α neuregulins과 β neuregulins이 상향조절된다(Carroll, 1997). 원래 neuregulins은 신경계에서 신경원에 의해 합성되고, 신경모세포(neuroblast), 피질 신경원(cortical neuron), 말초신경절 세포, 척수 운동신경원에서 발현된다. neuregulins의 표적세포는 glial cells과 근육이므로, 신경원과 glia 상호작용을 촉진하는데 중요하다. Neuregulins은 말초의 슈반세포 뿐 아니라 중추의 회색기세포(oligodendrocytes)와 성상세포(astrocytes)에 생존요소와 유사분열촉진인자(mitogens)로서 활동한다(Landreth, 1999). 또다른 neuregulin 군체로 GGF는 신경 절단후 신경근 접합부에서의 슈반세포를 아포토틱 세포사가 되지않게 보호할 수 있다(Trachtenberg & Thompson, 1996).

2. 세포골격과 성장원추(Cytoskeleton and Growth cone)

1) 세포골격(Cytoskeleton)

세포골격의 성분은 각각 단일의 단백질 서브유닛으로 이루어져 있으며, 균일한 두께로 중합된 필라멘트를 만든다. 여러 가지 필라멘트들은 연속적인 구조가 아니며, 끊임없이 단량체 서브유닛으로 해리되기도 하고, 다시 필라멘트로 재구성하게 된다. 세포내에서 존재하는 위치는, 엄밀하게 고정되어 있지 않고, 유사분열 세포질 분열 또는 세포모양 등의 변화에 따라 극적으로 변한다. 모든

타입의 필라멘트는 다른 단백질과 회합해서, 그 자체 또는 다른 필라멘트와 교차해서 결합하여, 회합 또는 해리에 영향을 주기도 하고, 필라멘트를 따라 세포질의 세포소기관을 움직이게 하기도 한다(채범석, 1999).

세포골격에 포함되는 요소는 미세소관(microtubules), 미세섬유(microfilaments), 중간섬유(intermediated filaments)가 있다. 이들은 모든 조직의 세포 모양을 만들고 유지하는데 중요한 역할을 한다. 그리고 진행세포에서 다양한 역할을 한다. 세포 내부에 구조적 기관을 제공하여 대사 구획(compartment)을 만드는 것을 돕기도 하고, 세포내 수송에 대한 경로를 제공하여 분화된 세포 기능을 만들고 유지하기도 한다(Kirkpatrick와 Brady, 1999). 이 세 요소들은 서로 상호작용을 하지만, 수동적인 요소라기 보다는 역동적인 구조체이다. 이들은 세포형태학의 기본이고 신경계의 가소성에 대한 기본이 된다. 각각의 요소들은 신경계에서 독특한 기능을 한다(Brady 등, 1997).

(1) 미세소관(Microtubule, Mt)

미세소관은 α -튜블린(tubulin)과 β -튜블린(tubulin)의 두가지 형태의 단백질 소단위로 구성된다. 이들은 이량체를 기본 구조로 하여 정돈 배열된 구조를 형성한다. 구멍이 15nm이고 직경이 24nm인 원통을 구성한다(그림 1). 대개 13개의 튜블린이 나선의 1회전을 구성한다(강영희 등, 1991). 튜블린은 발생과 재생동안 높은 수준으로 발현된다. 그리고 축삭 재생과 발아(sprouts)의 재생시 기본이 되는 세포골격 요소이다(Hoffman과 Cleveland, 1988). 신경원에 있는 미세소관은 비신경원 세포에 있는 미세소관과 다르다. 미세소관은 축삭의 주요한 세포골격 구성성분으로 막기관(membranous organelles)의 축삭 수송에 대한 경로를 제공한다(Brady 등, 1985). 미세소관은 계속 중합(assembly)하고 탈중합(disassembly)이 일어나는 역동적인 구조로 불안정하다. 신경원의 발생중 어떻게 미세소관이 안정이 되는지는 정확히 알려지지 않았지만, microtubules associated proteins과 관계있을 것이라 추측된다(Hirokawa, 1994). 안정된 미세소관은 세포체(soma)와 근위부 신경돌기(proximal neurite)에 풍부한 반면, 가장 원위부 영역은 역동적인 미세소관 비율이 높다(Ahmad 등, 1993). 영역에 따라 다양한 미세소관의 안정성은 축삭 성장의 방향을 결정하는데 중요하다(Baas와 Ahmad, 1992; Challacombe 등, 1996).

(2) 액틴 미세섬유(Actin microfilament)

액틴 미세섬유는 세포골격 구성 요소중 가장 오래된 물질이고(Theriot, 1994), 원생생물부터 척추동물에 이르기까지 실질적으로 모든 유핵세포에 존재하는 단백질이다(채범석, 1999). 액틴 미세섬유(actin filament)는 골격근에 있는 얇은 미세섬유(thin filaments)와 유사하다(그림1). 신경계에서 액틴 미세섬유는 시냅스전 종말, 가지돌기(dendritic spines), 성장원추(growth cones), subplasmalemmal cortex에 가장 풍부하다(Brady등, 1997). 대부분의 신경원에 있는 미세섬유는 길이가 1 μ m이하이지만, 성장원추(growth cones)는 긴 미세섬유를 많이 포함하고 있다(Sobue, 1993). 신경계에서의 기능은 원형질막 단백질의 분포를 유지하고, 세포 형태를 만들고, 축삭과 가지돌기 단백질을 각각의 구획(compartment)으로 격리한다(Beck과 Nelson, 1996). 또한 미세섬유는 신경원과 외부 세계와의 상호작용을 조절한다. 그리고 세포 부착 지점(cell adhesion sites)은 미세섬유와 직접적으로 혹은 간접적으로 상호작용한다. 미세섬유는 세포 이동, 성장원추 가동성(growth cone motility), 수초(myelination)에 필수적인 필로포디아(filopodia)와 라멜리포디아(lamellipodia)의 기본이 된다(Kirkpatrick와 Brady, 1999). 계속적인 액틴의 중합(polymerization)은 많은 액틴-결합 단백질(actin-binding proteins)의 활동이 집중되어 축삭을 더욱 성장하게 한다(Kirkpatrick, 1999).

(3) 중간섬유(Intemediated filament)

중간 필라멘트의 기능은 아마도 세포내의 기계적 지지체가 되고, 세포소기관들의 위치를 정하는데 있는 것으로 보인다(채범석, 1999). 중간섬유는 종류에 관계없이 구조적으로 유사하다. 8-10nm의 밧줄모양(rope-like)이

몇 μ m 길이로 형성된다. 하지만 신경계의 중간섬유(신경섬유, NF)는 다른 중간섬유와 약간의 구조적 차이가 있다. 신경섬유는 표면에서 투사하는 팔(sidearms)을 가지기 때문에 사이사이 공간이 넓게 된다(그림1). 반면 비신경세포의 중간섬유는 치밀하게 포장된 속(bundles)으로 사이사이 공간이 뾰뚱하게 된다(Kirkpatrick, 1999). 신경섬유는 굵은 유수초 축삭에 가장 풍부한 세포골격 구성물질이다. 축삭분절내의 신경섬유 단백질의 양은 신경섬유 합성, 수송, 인산화의 속도에 의해 결정된다(Scott등, 1999). 신경원에서, 신경섬유는 세포 크기와 축삭 크기를 조절하는데 중요하다. 그리고 대사 안정성을 나타내어 신경원의 형태를 안정화시키고 유지시키는데 적합하도록 만든다(Lasek, 1988). 말초신경 절단은 축삭 재생에 필요한 것으로 생각되는 신경원의 단백질 합성에 변화를 초래한다. 정상신경에서는 하향조절(downregulation)되고 손상후에는 상향조절(upregulation)된다(Sotelo-Silveira등, 2000). 신경섬유는 유수초 신경섬유의 축삭 직경(axonal caliber)을 결정하는데 중요하고, 유수초 신경섬유에서 신경섬유의 수는 축삭의 횡단면(cross-sectional area)과 직접적으로 관계가 있다. 축삭절제술 후 신경섬유 유전자 발현의 감소는 근위부 분절에 있는 축삭 직경(axonal caliber)의 감소와 관계가 있다. 이 축삭위축은 축삭의 신경섬유 용량비율의 감소, 근위부 분절에 축삭 수송이 진행중인 신경섬유 단백질 양과 상호관계가 있다(Hoffman, 1988).

2) 성장원추(Growth cone)

축삭(neurites) 신장(outgrowth)은 성장원추라는 세포의 특수화된 영역에 의해 안내(guide)되고, 성장원추

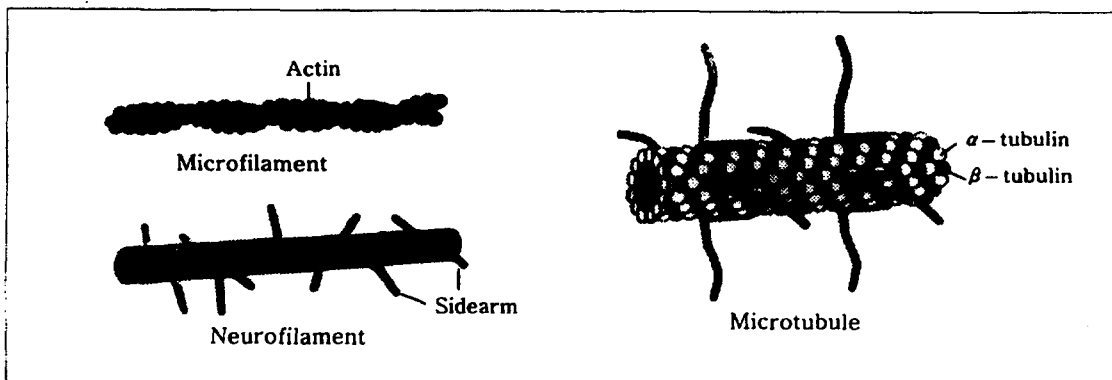


그림1.

는 축삭(neurite)의 leading tip에서 발견된다(Levitan과 Kaczmarek, 1997). 성장원추는 축삭을 진행시키는 motile tips이고, 신경 발생동안 알맞은 표적(target)에 안내를 제공하는 가지들기(dendrites)이다(Rehder과 Kater, 1996). 발생동안 많은 신경원 축삭의 첫 신장 방향은 미세소관의 중합(microtubule polymerization)과 관계있지만, 계속적인 단계에서는 환경적 신호가 축삭 신장에 더욱 우세하다(Dodd, 1988). 발생동안 성장원추는 환경에서 물리적, 화학적 신호와 상호작용한다. 이러한 상호작용은 성장원추가 특수한 경로를 따라 알맞은 표적에 닿도록 한다. 많은 여러 요소들이 성장원추와 축삭 신장(neurite elongation)의 운동성을 촉진할 수 있는 환경을 제공한다(Bandtlow 등, 1993). 즉, 성장원추는 여러 환경적 신호 혹은 세포외기질 분자와의 접촉 반응과 세포골격과 상호작용으로 protusion, retraction, branching, turning을 통해 축삭 신장(elongation)의 방향을 성립시킨다(Challacombe 등, 1996; Letourneau 등, 1994). 그림

성장원추의 형태는 두부분으로 나뉜다. 성장원추체(body)에서 뿔어나와 진행하는 손가락 모양의 필로포디아(filopodia)와 sheet모양의 구조를 가지고 있는 라멜리포디아(lamellipodia)이다(Bray, 1985)(그림2). 이러한 섬세한 구조는 pathfinding과 outgrowth branching에 중요하다. 성장원추의 가동성(motility)은 세포골격 구성요소인 액틴 미세소관에 의해 조절된다(Letourneau, 1983). 성장원추에서 필로포디아에 대한 연구는 잘되어 있다(Challacombe 등, 1996; Rehder과 Kater, 1996). 성장원추와 필로포디아(filopodia)는 구조적인 차이가 있다. 성장원추에는 내형질세망, 미토콘드리아, 칼슘 저장 같은 기관을 포함하고, 필로포디아는 이런 기관이 거의 존재하지 않는다. 가장 큰 차이는 세포골격의 분포이다. 미세섬유는 두 구조에서 다 볼 수 있지만, 필로포디아에서는 미세소관이 대부분 제외된다(Forscher과 Smith, 1988). 필로포디아를 배양시 매우 역동적임을 알 수 있다. 이렇게 매우 활동적인 성질은 접착 특성(adhesive properties)과 결합할 때 필로포디아가 성장원추의 항로(navigation)에 중요한 역할을 하도록 감각능력과 운동능력을 모두 가지도록 한다(Bray, 1985). 필로포디아의 가장 큰 역할은 환경에 대한 정보를 선택적으로 받아서 세포골격 단백질의 변화를 통해 성장원추 신장 방향을 강력하게 바꿀 수 있다(turning). 필로포디아가 결합된 성장원추는 turning 대신 side

stepping함으로써 이동방향(migration)이 바뀌게 된다(Challacombe 등, 1996). 세포골격 단백질의 변화는 주요 표적의 축삭안내에 신호경로를 제공하기 때문에 중요하다(Garrity, 1999). 성장원추를 조절하는 신호분자에 포함되는 것으로는 integrins, L1, NCAM, calmodulin, myosin-light chain kinase, CaM kinase I, GAP-43, myosin, calcineurin, ras family 등이 있다(Rehder과 Kater, 1996). 성장원추가 추진(advance)하는 기전은 액틴 중합(polymerization)과 탈중합(depolymerization)이다(그림3). 액틴 중합은 성장원추의 leading edge 바로 뒤에서 edge를 효과적으로 앞으로 민다. 반면 같은 속도로 다른 어느 부위에서는 동시에 탈중합한다(Condeelis, 1993). 다시 말해서, 액틴 단백질이 F-액틴이라는 구조적으로 긴 미세섬유로 회합(assemble)된다. 이것은 라멜리포디아의 다른 끝에 있는 미세섬유의 탈중합 혹은 성장원추의 중심부(central core)와 접점에 있는 미세섬유의 분리에 의해 균형이 맞추어진다. 이러한 합성과 분리를 연결시키기 위해 leading edge에 있는 액틴이 계속적으로 중심부의 반대방향으로 향한다(retrograde flow). 성장원추의 신장물은 F-액틴과 물질간의 단단한 물리적 결합에 의존한다. 단단한 결합과 관련된 물질을 permissive substrates라 한다. 이 결합이 약하면, 액틴의 역행성 흐름(retrograde flow)은 정상적으로 진행하고 물질과 결합하지 않는다. 이 상황에서의 물질을 nonpermissive라고 하고 성장원추는 정지한채로 있다(Levitan과 Kaczmarek, 1997). 또한 성장원추가 앞으로 신장(elongation)하기 위해서는 당기는 장력(tension)이 필요하다. 이것은 마이오신(myosin)이 leading edge에서 액틴필라멘트(actin filaments)와 상호작용하여 생성한다(Challacombe 등, 1996). 축삭의 첨단(tip)이 표적영역에 일단 닿으면, 시냅스전 종말로 전이(transform)하는 것으로 생각된다(Hall, 1993).

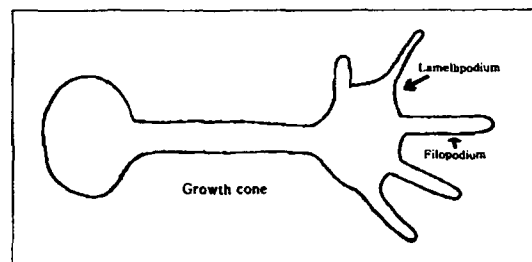


그림2.

일반적인 세포 접착 분자(cell adhesion molecules)는 축삭 성장을 촉진시키는 permissive substrates를 제공하지만, 방향적인 정보는 제공하지 않는다. 그의 나머지 분자들이 특정 영역에서 축삭의 첫신장을 억제하거나 강화함으로써 제한된 패턴의 발현으로 방향적 신호를 제공한다(Dodd, 1988). permissive substratum과 관계있는 단백질에는 세포외기질 분자 (laminin,

fibronectin) 뿐아니라 특수화된 세포 표면 분자들(Ig family, cadherin family)이 있다. Permissive substratum과 결합하는 세포 표면 분자 수용체들은 세포골격과 연결되어진다(Raper, 1997). 그의 성장원추는 마지막 세포 표적이 분비하는 화학적(chemotropic) 분자에 의해 정해진다(Dodd, 1988).

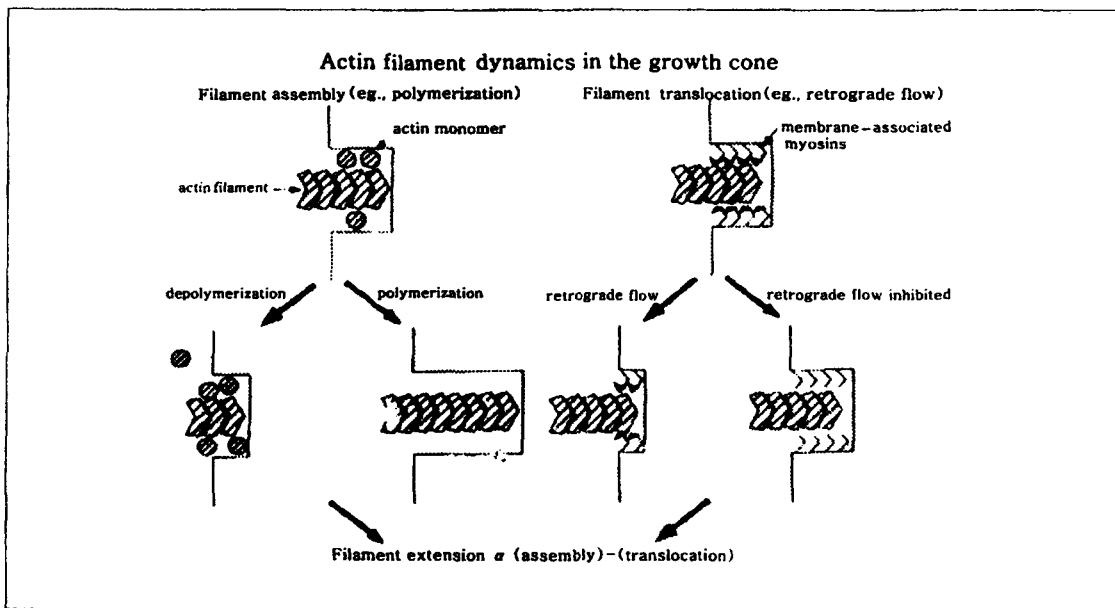


그림3.

3) 성장원추의 신호전달(Signal transduction of growth cone)

배양된 섬유모세포에서 small GTP-binding 단백질은 라멜리포디아 운동과 필로포디아 운동에 포함된다(Nobes와 Hall, 1995). rho subfamily의 세 요소인 rho, rac, cdc42 뿐아니라 ras 활성이 필로포디아, 라멜리포디아, actin stress fibers, focal adhesion 형성을 조절한다(Chant, 1995). rho, rac, cdc42를 섬유모세포에 각각 주입시 액틴 세포골격의 독특한 재구성화를 초래한다. rho를 주입시 actin stress fibers와 focal adhesions을 형성하고, rac를 주입시 액틴이 풍부한 라멜리포디아를 형성하고 그다음 actin stress fibers가 나타난다. cdc42주입시 필로포디아형성, 라멜리포디아의 퍼짐(spreading), 마지막으로 actin stress fibers를 형성한다(Vancura, 1998). Rho family는 또한 integrin

을 포함하는 접착 복합체(adhesion complexes)와 cadherin을 포함하는 adherens junctions 등의 성장원추 가동성에 영향을 주는 다른 구조들을 조절하기도 한다. 다른 연구에서는 rho family GTPases는 유전자 전사를 조절한다. 이러한 단백질들은 다양한 기전을 통해 길잡이(guidance)에 영향을 준다(Garrity, 1999). 이러한 G 단백질 신호의 균형은 정상적인 축삭 성장에 필요하다(Vancura, 1998).

성장원추의 신호에 포함되는 또다른 기능성의 물질로 Ca²⁺가 연구되었다(Gomez 등, 1999; Song 등, 1997; Zheng, 2000). 필로포디아 막에 존재하는 단백질에는 신경전달물질 수용체, integrins, 칼슘 항상성을 유지하는데 포함되는 분자들이 있다(Rehder과 Kater, 1996). 신호적 일련(signaling events)으로 인해 필로포디아 막에서 Ca²⁺채널의 열림을 유발한다. 필로포디아 첨단

에서는 고농도에 의한 확산으로 세포내 신호가 성장첨단으로 전달된다(Davenport 등, 1993). 세포내 Ca²⁺-dependent adenylyl cyclase 활성을 통해 신경원의 cAMP생산에 영향을 주는 Ca²⁺의 조절(Song 등, 1997) 혹은 다른 2차 전령의 조절은 protein kinases의 활성을 경유하여 성장첨단 형태를 조절한다(Dodd, 1988). 특히 Ca²⁺는 주로 성장첨단의 행동(turn, stop, continue to stop)중 방향 바꾸기(turning)를 조절한다(Song 등, 1997). 또한 pathfinding에 중요한 성장원추 stalling과 축삭 후인(axon retraction)을 조절한다

(Gomez 등, 1999). 이에 반해 cytosol에 Ca²⁺상승은 성장원추 가동성과 축삭 신장(neurite extension)을 억제시킨다(Kater, 1988).

*MAP= microtubule-associated protein, MW= molecular weight.

GFAP= glial fibrillary acidic protein, NFH= neurofilament high molecular weight.

NFM = neurofilament medium molecular weight.

NFL= neurofilament low molecular weight

표1. 신경계의 세포골격 단백질(Cytoskeletal proteins of the nervous system)

Microtubule	Intermediate Filament	Microfilament
α -tubulin	Type III Vimentin	Actin
β -tubulin	GFAP	Tropomyosin
γ -tubulin	Peripherin	Spectrin/fodrin
MAP 1a	Desmin	Ankyrin
1b	Type IV NFH	Fimbrin
MAP 2a	NFM	Gelsolin
2b	NFL	β -Thymosins
2c	α -Internexin	Profilin
Tau	Type V Nestin	
High MW		
Low MW		
MAP 4		

3. Growth-associated protein (GAP-43)

GAP-43은 신경세포가 재생하는 동안 증가하는 또다른 단백질 군으로, 하루에 420nm 속도까지 빠른 축삭 수송(fast axonal transport)에 의해 수송된다(Seckel, 1990). GAP-43은 성장원추막(membrane)의 주요 구성성분이고, 포유동물 말초신경이 성공적으로 재생하는 동안 합성이 20-100배 증가한다(Skene 등, 1986). GAP-43은 액틴에 근거한 성장원추의 운동성을 조절하고 동시에 축삭 성장과 길잡이(guidance)에 역할을 한다(Gagliardini 등, 2000; Vancura, 1998). GAP-43의 합성과 수송은 축삭 신장 기간동안 빠른 속도로 일어난다(Levitan 과 Kaczmarek, 1997). GAP-43은 trophic factors가 없이도 신경원이 새로운 종말을 발아(sprout)할 수 있게 하고, 신경원의 성장 상태를 내부적으로 결정하는 것으로 생각된다. 발생동안, 배아 10일경 마지막 세포분화후, 감각신경원의 dorsal root ganglia

에서 발견할 수 있다. 하루내에 축삭과 신경종말의 길이를 따라 높은 수준으로 나타난다. 발생 초기 동안 보여지는 GAP-43의 상향조절은 말초신경 손상의 재생장동안 발생반복(recapitulate)하게 된다(Benowitz, 1997). GAP-43은 또한 신경종말의 세포골격을 조절하는 세포내의 신호를 전달하는데 포함되고, 여기에는 protein kinase C에 의한 인산화가 특히 중요하다. 따라서 신경종말 발아와 연결된다(Benowitz, 1997).

4. 당단백질과 세포외기질(Glycoprotein and Extracellular Matrix)

1) 당단백질(glycoprotein)

신경세포의 당단백의 기능은 매우 다양하다. 발생동안, 당단백질은 성장원추 형성에 역할을 하고, 성숙한 신경계에서는 시냅스 소체에서 유리된 신경전달물질 과정에 포함된다. 그리고 G 단백질 결합 수용체, 아세틸콜린

수용체, 소디움채널, 어떤 수용체와 같은 많은 신경원 수용체들이 당단백질이다. 특히, 당단백질은 세포내에서 세포-세포, 세포-기질의 상호작용 조절에 관여한다. 이러한 것들 중 가장 특징적인 것은 신경세포 접착 분자(neural cell-adhesion molecule, NCAM)이다(Breen 등, 1998). 말초신경 손상후 거의 대부분 수초 파편(debris)으로 이루어진 손상된 조직은 대식세포에 의해 제거된다. 이와 동시에 일어나는 것으로 슈반세포는 수초-특정 단백질(myelin-specific proteins) 발현을 하향 조절하고 L1과 NCAM을 포함하는 성장-촉진 접착 분자(growth-promoting adhesion molecules)를 상향조절한다(Colman & Filbin, 1999).

(1) Integrin

Integrin은 두 개의 서브유닛(subunits)이 비공유 결합한 이질이량체(heterodimers)이다(Colman과 Filbin, 1999). α -서브유닛은 다양한 리간드(ligands)와 상호작용을 조절하고, β -서브유닛은 액틴 세포골격과 직접 결합한다. Integrins은 세포외부와 내부를 직접 연결한다(Levitan & Kaczmarek, 1997). 신경세포는 integrin family의 요소를 경유하여 세포외기질(laminin, fibronectin)의 구성요소와 상호작용한다. 따라서 이러한 세포외기질 단백질들은 세포-세포외기질 상호작용과 관련해서 발달적 신호를 조절하는 역할을 하는 것으로 기대된다(Breen, 1998). 실제로 세포 표면에서 integrin 발현의 증가는 신경세포 접착(neuronal cell adhesion)과 축삭 신장(neurite outgrowth) 증가와 연관된다. 이것은 발생과 재생동안 여러 조직으로 축삭이 들어가서 성장원추 가동성(neuronal growth cone motility)을 유지한다(Condic와 Letourneau, 1997).

(2) Cadherin

Cadherin은 세포 인지 기능을 하는 접착 분자(adhesion molecules)이다(Geiger, 1993). Cadherin family에 속하는 것으로 neural cadherin(N-cadherin), epithelial cadherin(E-cadherin), placental cadherin(P-cadherin), retinal cadherin(R-cadherin)이 있다. 일반적으로 cadherin은 공통적인 구조를 가지고 있다. amino-terminal extracellular domain, a single transmembrane domain, a conserved carboxyl-terminal cytoplasmic region을 포함하고 있어 신호경로와 상호작용을 담당하고 cytoplasmic과 cytoskeletal과의 상호작용을 담당한다(Colman과 Filbin, 1999). 발생기때

표적 축삭이 일단 최종적인 목적지 주변에 도달하기만 하면 시냅스후막과 시냅스전막이 궁극적으로 연결되고 이 두 막을 잠구어(lock) 시냅스 접합 복합체를 형성한다(Fennon, 1996). 특히 N-cadherin은 Ca^{++} -dependent homophilic mechanism을 경유하여 다른 조직과 신경계 조직내에서 세포-세포 상호작용을 시공간적으로 조절한다(Takeichi, 1991). N-cadherin은 수초의 안정성과 구조에 중요한 역할을 하고, 만약 cadherin을 차단시 직접적으로 연관된 신경 성장(outgrowth)의 손상을 일으킨다(Honig와 Rutishauser, 1996).

(3) Immunoglobulin Superfamily (Ig family)

Ig family는 최소한 하나의 세포의 Ig-like domain을 포함하는 요소이다. Ig군에 포함되는 것으로는 NCAM, L1/NgCAM, NILE, axonin-1/Tag-1, neurofascin, Nr-CAM/Bravo, thy-1, PO, MAG가 있다(Breen, 1998).

① NCAM and L1

cell-surface glycoprotein으로 배아의 신경(embryonic neuronal), 신경교(glia), 근육세포 표면(muscle cell surface), 다양한 성체 조직에서 우세하게 발견된다(Edelman, 1988). NCAM은 가장 처음 규명된 세포-접착 물질로 동형성(homotypic)의 세포 상호작용(예, 신경원-신경원; 근육-근육)과 이형성(heterotypic)의 세포 상호작용(예, 신경원-신경교; 신경원-근육)에 포함된다(Breen 등, 1998). NCAM의 역할은 축삭 신장(neurite outgrowth), 축삭 길잡이(axonal guidance), 신경근 시냅스 형성을 촉진하는 것이다(Breen, 1998). NCAM은 L1과 상호작용하고, 또한 세포외기질의 구성요소와 상호작용한다. 즉, NCAM은 다른 세포 표면 분자들과의 상호작용을 통해 말초신경 손상후 축삭 재생을 조절하는 것으로 보인다(Cotman, 1999). NCAM의 기능을 조절하는 데 중요한 역할을 하는 것에 PSA carbohydrate epitope가 있다. PSA는 말초신경계에서 세포 손상후 신경발아(sprouting)동안 재발현된다(Carratu 등, 1996). 또한 성체의 synaptic plasticity 뿐만아니라 신경발생 동안에도 세포와 세포 접착을 조절하고 세포와 세포의 기질 요소와 상호작용을 조절하기도 한다(Acheson 등, 1991).

L1은 NgCAM과 NILE라고 부른다. L1은 6개의 Ig-like domains와 5개의 fibronectin-type-III repeat

domains을 포함하는 transmembran glycoprotein이다(Prince 등, 1991). L1은 신경세포 발생과 synaptogenesis와 관련된 접착물질이다(Keihauer 등, 1985). 접착기능은 특이항체 결합(homophilic binding) 기전을 경유하지만, 탄수화물(carbohydrate)에 의존적이지는 않은 것으로 보인다(Zhao와 Siu, 1995). 또한 L1은 세포이동, 축삭 성장(neurite outgrowth), 축삭의 축상수축(axonal fasciculation), 수초화(myelination), transmembrane signaling를 조절하는 등 신경원 발생과 재생에 역할을 하는 것으로 나타났다(Kouichi 등, 1995, Stallcup, 2000). 특히, 손상이후 증가하여 시냅스를 만들고, 시냅스를 안정화하고 유지하는데 포함된다(Stryen 등, 1995). 신경절단후 초기에 슈반세포와 변성중인 축삭 사이의 접촉이 가능한 유지되면 L1과 NCAM을 발견할 수 있다. 축삭이 변성된후에 슈반세포는 이들을 거의 발현하지 않는다. 14일 후 재생중인 축삭은 원위부에서 L1과 NCAM을 만들어 슈반세포와 접촉한다. 그러다음 이들은 슈반세포의 표면에서 축삭 재생을 지지하는데 포함되어 재생동안 여러 방법으로 접착 분자(adhesion molecule) 발현을 조절한다(Martini & Schachner, 1988). 변성된 슈반세포에 L1과 NCAM의 재출현은 신경손상후 축삭 재생에 필수불가결한 중요한 요소이다(Martini, 1994). Tomaselli 등(1988)과 Matasunaga 등(1988)의 실험에서 cadherins, integrins, Ig family를 포함하는 CAMs, 특히 NCAM과 L1이 여러 가지 일차 뉴런에서부터 축삭성장의 매우 유력한 촉진제(promoters)임을 보였다.

② MAG(myelin-associated glycoprotein) and PO 말초신경계에서 가장 풍부한 단백질은 PO으로 하나의 세포의 Ig domain을 가지고 있는 작은 단백질이다. PO 단백질은 Ig domain과 특이항체(homophilic)의 상호작용을 경유하여 세포의 표면과 동격관계에서 혹은 intraperiod line에서 접착을 담당한다(Lemke, 1988). 말초변성중일 때 특징적으로 PO mRNA는 하향조절된다(Reichert, 1994). MAG는 수초막에서 관찰되는 특수 분자이다. 5개의 Ig domains를 포함하고 NCAM과 매우 상동이다(Matini, 1994). MAG는 나이와 시경원의 종류에 따라 축삭 성장을 촉진하기도 하고 억제하기도 한다. MAG는 신경원의 신호전달 기전을 활성화시키고 신경원의 수용체와 결합하여 축삭 성장의 변화에 영향을 준다(Filbin, 1996).

2) 세포외기질(Extracellular Matrix)

세포외기질은 주로 단백질(protein)과 다당질(polysaccharide)로 구성된 그물조직으로 구조적 역할 뿐만 아니라 발생, 분화, 이동, 생존과 성장 등 많은 세포의 생리적 현상의 조절에 직접 관여하고 있는데 세포외기질에서 일어나는 환경의 변화는 세포표면에 존재하는 접착물질과의 상호작용을 통해 세포 내부로 전달됨으로써 적절한 세포의 반응을 유도하게 되는 것이다(오역수와 한인옥, 2000).

주요한 당단백질인 laminin과 fibronectin은 슈반세포의 기저막을 구성하고 세포외기질의 나머지 부분을 구성한다. 이들은 성장원추가 축삭 길잡이에 필수적인 역할을 한다(Seckel, 1990). Laminin은 슈반세포에 의해 생성되고(Cornbrooks 등, 1982), in vitro에서 신경원의 성장을 가장 효과적으로 촉진한다(Baron-Van, 1982). 신경손상은 축삭과 슈반세포 접촉 부위에 laminin의 축적을 초래한다(Kucherer 등, 1990). 재수초화(remyelination) 정도는 축삭이 basal lamina로 재생하는 양상에 의해 결정된다(Weinberg & Spencer, 1975). Laminin은 타입 IV 콜라겐, heparan sulfate, proteoglycan, entactin을 포함하는 막 구성물질과 결합한다(Bunge, 1983). Laminin-1은 아주 넓게 연구된 것으로 전형적인 표면-결합 분자(surface-bound molecule)로 활동하여 축삭의 분화와 성장을 촉진한다(Lander, 1987). Laminin은 슈반세포와 근육세포 표면에서 발현된다(Patton, 1997). Laminin 1에 의한 축삭 성장의 촉진은 integrin surface 수용체에 의해 조절된다. Integrin의 항체를 투입시 말초운동신경의 축삭 재생이 차단되고, laminin 1에 대한 신경원의 성장이 차단되기 때문이다(Reichardt와 Tomaselli, 1991).

기저막의 또다른 구성물질인 fibronectin은 in vitro에서 신경원의 성장을 촉진하는 것으로 보여졌다(Akers, 1981).

슈반세포는 신경원과 접촉후에만 세포외기질을 합성하는 것으로 믿어지기 때문에 체계화된 기저막은 발생동안 축삭 성장(outgrowth)을 담당하는 것 같지 않다. 하지만 재생동안에 기저막은 살아서 탈지배된 말초신경을 죽이므로 축삭 재생에 중요한 경로인 것으로 보고되었다(Ide, 1983).

섬유모세포(fibroblasts)는 신경내막(endoneurium) 내 전체 세포의 10%를 구성한다. 섬유모세포는 외상반은 신경분절과 그 원위부 두 곳에 간질성의 콜라겐

(interstitial collagen) 생성을 증가시켜, 손상받은 신경에 긴장력(tensile strength)을 증가시키고, 슈반세포가 축삭을 둘러쌀 때 필요한 콜라겐성 기본틀(collagenous framework)을 제공한다(Pleasure, 1999). 다시 말해, 신경 절단 부위에 내막(endonurial)과 신경외막(perineurial)에서의 유래된 섬유모세포는 원위부 단단부(stump)와 근위부 단단부의 세포적 다리(cellular

bridge)를 형성한다(Martini, 1994).

콜라겐은 triple α -helical 형상과 고농도의 hydroxyproline, hydroxylysine와 glycine이 특징인 세포의 구조적 단백질 군체이다. 콜라겐은 전체 말초신경계 단백질의 30% 혹은 그 이상을 구성하고, endoneurium에 존재하며 basal lamina의 구성성분이다.

표 2. 세포외기질의 구성물질(Some components of the extracellular matrix)

Collagens	A family of glycoproteins rich in proline
Fibronectin	Elongated glycoproteins that bind to receptors on cell membranes and also
Laminin	to other components of extracellular matrix such as the collagens
Chondronectin	
Hyaluronic acid	Glycosaminoglycans-unbranched disaccharide polymers
Chondroitin sulfate	
Heparan Sulfate	

From: Levitan & Kaczmarek(1997)

5. 성장인자(Growth Factor)

성장인자는 독특하고 복잡한 신호전달 경로의 활성을 초래하여 세포의 생존을 조절하고 세포의 표현형질(phenotype)을 유지하는 세포내 생화학적 변화를 일으킨다. 세포가 특정한 성장인자를 담당하는 것은 원형질막에 있는 그 수용체의 발현에 의존한다(Landreth, 1999). Crutcher(1986)는 신경성장인자(NGF, nerve growth factor)를 '뉴런의 성장과 분화에 영향을 주는 어떤 내인성 화학 구성성분 물질' 이라고 정의했다. NGF는 표적장기에서 유리되어 축삭을 따라 역행성으로 전달된다(Greene와 Shooter, 1980). NGF는 손상받지 않은 신경에서는 혈장(serum)에 저농도로 존재하고 교감신경과 감각신경에 의해 지배받는 조직에서 합성되고 축삭종말에서 세포체까지 수송된다(Bandtlow, 1987; Longo 등, 1993). 신경 손상으로 변성중인 신경 분절에는 슈반세포와 내피세포의 섬유모세포가 NGF의 상향조절(upreguration)을 초래한다(Johnson 등, 1990). NGF는 화학향성(chemotropism)에 의해 축삭의 행로(neurite navigation)에 영향을 줄 수 있고, 성장원추 형태에 영향을 준다(Connolly 등, 1985). NGF는 신경 회

복 뿐 아니라 발생에도 중요하고, NGF와 NGF 수용체들은 Schwann cells에서 합성된다(Turner 등, 1980). Long 등 (1999)은 pulsed electromagnetic fields(PEMF)가 손상된 신경조직에서 성장인자의 활동과 수준에 영향 주어, 성장인자가 신경재생과 회복에 중요한 요소임을 보였다. PEMF에 영향을 받는 기전으로는 막 탈분극으로 유발되는 Ca^{++} 유입, 전사의 조절, 수용체 형태(comformation)의 변화 등이 포함된다고 하였다.

Meyer 등(1992)은 쥐의 좌골신경 절단에서 NGF mRNA보다 뇌유래성장인자(BDNF, brain-derived neurotrophic factor) mRNA의 발현이 10배 정도 높다고 하였다. 하지만 이 두 성장인자는 시간과정(time course)에는 차이가 있다. 그리고 SC의 배양을 통해서 NGF와 BDNF 외에도 CNTF(ciliary neurotrophic factor)와 같은 성장인자의 발현을 보고하였다. Funakoshi 등(1993)의 연구에서는 신경 손상 2주후에 신경의 원위분절에서 BDNF와 NT-4 mRNA가 증가함을 보여, 말초신경 손상후 성장인자의 다양한 발현이 손상 신경원의 생존을 촉진한다고 하였다. BDNF를 조절

하는 신호로는 cAMP가 포함된다. 여러 가지 이온채널을 통해 탈분극이 신경조절자 분비를 자극하여 cAMP를 상승시킨다. 그후 신경성인자가 반응을 하게 되어서 신경계의 기능적, 구조적 가소성을 조절하게 된다 (Boulanger과 Poo, 1999).

또한 acidic fibroblast growth factor(aFGF)는 배아기의 다양한 세포 종류 성장을 조절하고, 초기 발생동안 형태원(morphogen)으로써 작용한다. 또한 aFGF는 신경계의 여러 부위에 존재하기 때문에 절단된 뉴런에서 재생과정 혹은 축삭재생에 효과를 가지는 것으로 생각된다(Cordeiro등, 1987).

6. Cytokines

Cytokines은 중추신경계에 있는 신경교(glia) 뿐만 아니라 면역계 세포에 대한 염증 반응의 결과로서 생성된다(Cotman, 1999). 발러변성 동안 cytokines 단백질 수준이 강하게 상향조절(upregulate)된다(Rotshenker 등, 1992). Cytokines의 축발은 T 세포의 감염이 없게 한다. 그리고, 면역반응이 있는 T 세포가 증재하는 신경계의 자동면역 질병의 병인에 중요한 역할을 한다(Arai 등, 1990). IL-1은 T세포의 활성화 증식을 촉진한다(Gold, 1999). IL-1 β mRNA는 신경 crush후 24시간 내에 증가되고 첫주 동안 높은 수준을 유지한다. IL-6 mRNA와 IL-10 mRNA의 증가 또한 하루 이내에 발견할 수 있다(Gillen, 1998). IL-1 수용체의 길항제 적용으로 말초신경 재생을 방해하는 것으로 보아 IL-1은 신경 재생시 중요한 역할을 한다(Guenard등, 1991). IL-2는 아포토틱 세포사에서 T세포를 보호하고, 이 T세포의 생존은 bcl-2 군체의 상향조절을 경유하여 일어난다(Chao, 1998). IL-12 mRNA의 발현은 대식세포에 의해 수초의 식작용이 최대일 때(Stoll, 1989), 7-14일에 최고이다(Gillen, 1998). Streit등(2000)은 RT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)을 이용한 관찰에서 IL-6 mRNA 상향조절이 지속되는 것은 안전 운동신경의 재생과 관련있다고 하였다. 신경원에서 유래된 IL-6은 운동신경원 재생동안 microglial을 축발시키는 신호분자로서의 역할을 나타낸다.

또 다른 cytokine으로 leukemia inhibitory factor(LIF)는 axotomy후 발현이 증가한다(Curtis 등, 1994). 신경절제 부위에 LIF를 적용시 신생아의 감각신

경원과 운동신경원의 생존(survival)을 강화시켰다(Cheema등, 1994). 또한 신경 절단 12주후에 LIF 치료시 새롭게 재생된 신경전도속도를 유의하게 증가시켰다. 그리고 재생된 수초화된 축삭의 수를 증가, 재지배된 근육 수축힘을 증가, 근육 크기를 증가시켰다(Tham등, 1997).

이처럼 성장인자와 cytokines은 손상된 신경과 슈반세포의 완전한 재생력을 이루기 위한 대사적 요구를 바쳐준다(Martini와 Schachner, 1988).

7. 신경재생을 촉진하는 기타 물질

위에서 언급된 각각의 세포 요소들의 신경손상에 대한 협응(coordinating) 반응의 기전은 불명확하지만, 한가지 가능한 것은 손상부위의 세포들간의 gap junctional communication이 각각의 반응을 협응시킨다(Chandross등, 1996). Gap junctions은 다양한 종류의 세포의 분화(differentiation)와 탈분화(differentiation)를 조절하는데 중요한 역할을 하는 것으로 추측되어왔다. 이러한 특수화된 채널들은 작은 이온들과 2차전령 분자를 교환하는데 직접적인 경로를 제공한다(Bennett 등, 1991). 따라서 신경손상 이후 gap junction channels 발현의 변화는 손상부위에서 이웃해 있는 세포까지 신호 준비와 손상 원위부 세포의 반응을 정밀하게 협응시키는데 역할을 한다. 여기에 속하는 단백질 분자로 Connexin(Co432, 32)은 정상적인 신경기능을 재성립(reestablishment)하는데 매우 필수적이다(Chandross등, 1996).

그외, Seckel(1990)은 신경재생을 촉진하는 기타물질로 성호르몬 estrogen, testosterone과 thyroid hormone, adrenal hormones, insulin, gangliosides, glia-derived protease inhibitor, fibroblast growth factors, forskolin 등이 있다고 보고했다. Koenig등(1995)은 말초신경계에서 슈반세포에 의해 progesteron이 합성되고, 신경재생동안 progesteron이 수초 형성을 촉진하는 것을 보였다.

III. 결 론

이상으로 말초신경이 손상을 받으면 신경세포는 다양한 변화과정을 겪게됨을 보았다. 신경세포체에서 니슬소

체의 용해, 세포사멸, 신경전달물질 변화, 알리변성 등이 일어난다. 살아남은 세포는 재생과정을 거쳐서 말초의 표적장기와 새로운 연결을 형성하기 위하여 성장원추 (growth cone)의 생성과 축삭 신전에 필요한 유전자의 발현과 단백질 생산이 증가한다. 또한 원위분절의 축삭은 퇴행성 변화를 보이며, 슈반세포에 의한 대식세포의 침입으로 식작용을 하며, 슈반세포의 증식으로 신경재생을 촉진한다. 그리고 여러 가지 신경성장인자를 분비하고, 새로운 세포접착물질을 세포막 표면에 형성하여 축삭의 재생을 촉진한다.

물리치료실에 내원하는 많은 환자들이 신경계와 관련된 손상을 가지고 있다. 치료사는 치료적인 중재로 전기치료, 광선치료 혹은 운동치료를 선택하게 된다. 치료를 받은 조직은 그렇지 않은 조직에 비해 조직면역학적 차이가 있을 것으로 추측된다. 이에 대해 위에서 언급한 내용들을 연구하여 기전을 밝히는 것이 시급한 것으로 생각된다.

〈참고 문헌〉

- 강영희, 김한집, 양재섭, 이광용, 정가진, 정현숙, 최양도, 황백: 세포생물학, 아카데미서적, pp618-638, 1991.
- 오역수, 한인옥: Cell adhesion과 cytoskeleton 조절. 생화학·분자생물학 소실 7: 9-14, 2000.
- 채범석 역: 생화학, 서울외국서적 주식회사, pp43-47, 1996.
- Acheson A, Sunshine JL, Rutishauser U: NCAM polysialic acid can regulate both cell-cell and cell-substrate interactions. *J Cell Biol* 114: 143-153, 1991.
- Ahmad FJ, Pienkowski TP, Baas PW: Regional differences in microtubule dynamics in the axon. *J Neurosci* 13: 856-866, 1993.
- Akers RM, Mosher DF, Lilien JE: Promotion of retinal neurite outgrowth by substratum-bound fibronectin. *Dev Biol* 86: 179-188, 1981.
- Arai K, Lee F, Miyajima S, Arai N, Yokota T: Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 59: 783-836, 1990.
- Baas PW, Ahmad F: The plus ends of stable microtubules are the exclusive nucleating structures for microtubules in the axon. *J Cell Biol* 116: 1231-1241, 1992.
- Brady ST, Lasek RJ, Allen RD: Video microscopy of fast axonal transport in extruded axoplasm: A new model for study of molecular mechanisms. *Cell Motility* 5: 81-101, 1985.
- Brady ST, Colman DR, Brophy P: Subcellular organization of the nervous system: Organelles and their functions. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR(eds): *Fundamental neuroscience*. AP press, 1997, pp86-106.
- Bandtlow CE, Heumann R, Schwab ME, Thoenen H: Cellular localization of nerve growth factor synthesis by in situ hybridization. *EMBO J* 6: 891-899, 1987.
- Bandtlow CE, Schmidt MF, Hassinger TD, Schwab ME, Kater SB: Role of intracellular calcium in NI-35-evoked collapse of neuronal growth cones. *Science* 259: 80-83, 1993.
- Baron-Van Evercooren A, Kleinman HK, Seppa HE, Rentier B, Dubois-Dalcq M: Fibronectin promotes rat Schwann cell growth and motility. *J Cell Biol* 93: 211-216, 1982.
- Beck KA and Nelson J: The spectrin-based membrane skeleton as a membrane protein-sorting machine. *Am J Physiol* 270: C1263-1270, 1996.
- Benowitz LI, Routtenberg A: GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 20: 84-91, 1997.
- Boulanger L, Poo Mu-ming: Gating of BDNF-induced synaptic potentiation by cAMP. *Science* 284: 1982-1984, 1999.
- Bray D, Chapman K: Analysis of microspike movements on the neuronal growth cone. *J Neurosci* 5: 3204-3213, 1985.
- Breen KC, Coughlan CM, Hayes FD: The role of glycoproteins in neural development, function,

- and disease. *Molecular Neurobiology* 16: 163-220.
- Brown MC, Perry VH, Lunn R, Gordon S, Heumann R: Macrophage dependence of peripheral sensory nerve regeneration: Possible involvement of nerve growth factor. *Neuron* 6: 359-370, 1991.
- Bunge RP, Bunge MB: Interactions between Schwann cell function and extracellular matrix production. *Trends Neurosci* 7: 499-505, 1983.
- Carratu MR, Steardo L, Cuomo V: Role of polysialic acid in peripheral myelinated axons. *Microsc Res Tech* 34: 489-491, 1996.
- Carroll SL, Miller ML, Frohnert PW, Kim SS, Corbett JA: Expression of neuregulins and their putative receptors, EvbB2 and ErbB2, is induced during Wallerian degeneration. *J Neurosci* 17: 1642-1659, 1997.
- Castano A, Bell MD, Perry VH: Unusual aspects of inflammation in the nervous system: Wallerian Degeneration. *Neurobiology of Aging* 17: 745-751, 1996.
- Challacombe JF, Snow DM, Letourneau PC: Role of the cytoskeleton in growth cone motility and axonal elongation. *Seminars the Neurosci* 8: 67-80, 1996.
- Chandross KJ, Kessler JM, Cohen RI, et al: Altered connexin expression after peripheral nerve injury. *Mol & Cell Neurosci* 7: 501-518, 1996.
- Chant J, Stowers L: GTPase cascades choreographing cellular behavior: Movement, morphogenesis, and more. *Cell* 81: 1-4, 1995.
- Chao DT & Korsmeyer SJ: Bcl-2 family: Regulators of cell death. *Annu Rev Immunol* 16: 395-419, 1998.
- Cheema SS, Richards L, Murphy M, Bartlett PF: Leukemia inhibitory factor rescues motoneurons from axotomy-induced cell death. *NeuroReport* 5: 989-992, 1994.
- Colman DR, Filbin MT: Cell adhesion molecules. In: *Basic Neurochemistry*: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD(eds). Lippincott Williams & Wilkins Ltd. 1999, pp139-153.
- Condeelis J: Life at the leading edge. *Annu Rev Cell Biol* 9: 411-444, 1993.
- Condic ML, Letourneau PC: Ligand-induced changes in integrin expression regulate neuronal adhesion and neurite outgrowth. *Nature* 389: 852-856, 1997.
- Connolly JL, Seeley PJ, Greene LA: Regulation of growth cone morphology by nerve growth factor: a comparative study by scanning electron microscopy. *J Neurosci Res* 13: 183-198, 1985.
- Cordeiro PG, Seckel BR, Lipton SA, D'Amore PA, Wagner J, Madison R: Acidic fibroblast growth factor enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Plast & Reconstr Surgery* 83: 1013-1021, 1987.
- Cornbrooks CJ, Carey DJ, Timpl R, McDonald JA, Bunge RP: Immunohistochemical visualization of fibronectin and laminin in adult rat peripheral nerve and peripheral nerve cells in culture. *Soc Neurosci Abstr* 8: 240, 1982.
- Cotman CW: Axon sprouting and regeneration. In: *Basic Neurochemistry*: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD(eds). Lippincott Williams & Wilkins Ltd. 1999, pp589-612.
- Crutcher KA: The role of growth factors in neuronal development and plasticity. *CRC Crit Rev Clin Neurobiol* 2: 297-333, 1986.
- Curtis R, Scherer SS, Somogyi R, Adryan KM, Ip NY, Zhu Y, Lindsay RM, DiStefano PS: Retrograde axonal transport of LIF is increased by peripheral nerve injury: correlation with increased LIF expression in distal nerve. *Neuron* 12: 191-204, 1994.
- Davenport RW, Dou P, Rehder V, Kater SB: A sensory role for neuronal growth cone filopodia. *Nature* 361: 721-724, 1993.
- De Medinaceli L, Seaber AV: Experimental nerve

- reconnection: importance of initial repair. *Microsurgery* 10: 56-70, 1989.
- Dodd J, Jessell TM: Axon guidance and the patterning of neuronal projections in vertebrates. *Science* 242: 692-699, 1988.
- Dumont JE, Jauniaux J-C, Pierre PR: The cyclic AMP-mediated stimulation of cell proliferation. *Trends Biochem Sci* 14: 67-70, 1989.
- Dyck PJ, Karnes J, Lais A, Lofgren EP, Stevens JC: Pathologic alterations of the peripheral nervous system of humans, in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R(eds): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, W.B.Saunders, vol 1, 1984pp760-870.
- Edelman GM: *Morphoregulatory molecules*. *Biochem* 27: 3533-3543, 1988.
- Fawcett JW, Keynes RJ: Peripheral nerve regeneration. *Ann Review of Neurosci* 13: 43-60, 1990.
- Fennon AM, Colman DR: A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of the cadherins. *Neuron* 17: 423-434, 1996.
- Filbin MT: The muddle with MAG. *Mol Cell Neurosci* 8: 84-92, 1996.
- Forscher P, Smith SJ: Actions of cytochalasins on the organization of actin filaments and microtubules in a neuronal growth cone. *J Cell Biol* 107: 1505-1516, 1988.
- Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VMK, Persson H: Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Bio* 123: 455-465, 1993.
- Gagliardini V, Dusart I, Fankhauser C: Absence of GAP-43 can protect neurons from death. *Mol Cell Neurosci* 16: 27-33, 2000.
- Garrity PA: Signal transduction in axon guidance. *Cell Mol Life Sci* 55: 1407-1415, 1999.
- Geiger B, Ayalon O: Cadherins. *Annu Rev Cell Biol* 8: 307-322, 1993.
- Gold R, Archelos JJ, Hartung H-P: Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol* 9: 343-360, 1999.
- Gomez TM, Spitzer NC: In vivo regulation of axon extension and pathfinding by growth-cone calcium transients. *Nature* 397: 350-355, 1999.
- Guenard V, Dinarello CA, Weston PJ, Aebischer P: Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from a polymeric guidance channel. *J Neurosci Res* 29: 396-400, 1991.
- Gillen C, Jander S, Stoll G: Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system: comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration. *J Neurosci Res* 51: 489-496, 1998.
- Greene LA, Shooter EM: The nerve growth factor: Biochemistry, synthesis, and mechanism of action. *Annu Rev Neurosci* 3: 335-402, 1980.
- Hall ZW, Sanes JR: Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell* 72S: 99-102, 1993.
- Hirokawa N: Microtubule organization and dynamics dependent on microtubule-associated proteins. *Curr Opin Cell Biol* 6: 74-81, 1994.
- Hoffman PN, Cleveland DW: Neurofilament and tubulin expression recapitulates the developmental program during axonal regeneration: Induction of a specific β -tubulin isotype. *PNAS USA* 85: 4530-4533, 1988.
- Honig MG, Rutishauser US: Changes in the segmental pattern of sensory neuron projections in the chick hindlimb under conditions of altered cell adhesion molecule function. *Develop Biol* 175: 325-337, 1996.
- Ide CK, Tohyama R, Yokota T: Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain*

- Res 288: 61-75, 1983.
- Johnson EM, Taniuchi M, DiStefano PS: Expression and possible function of nerve growth factor receptors on Schwann cells. *Trends Neurosci* 11: 299-304, 1990.
- Kater SK, Mattson MP, Cohan C, Conner JA: Calcium regulation of the neuronal growth cone. *Trends Neurosci* 11: 317-323, 1988.
- Keihauer G, Faissner A, Schachner M: Differential inhibition of neurone-neurone, neurone-astrocyte and astrocyte-astrocyte adhesion by L1, L2 and N-CAM antibodies. *Nature* 316: 728-730, 1985.
- Kirkpatrick LL, Brady ST: Cytoskeleton of neurons and glia. In: *Basic Neurochemistry: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD(eds). Lippincott Williams & Wilkins Ltd. 1999, pp156-173.*
- Koenig HL, Michael S, Badia F et al: Progesterone synthesis and myelin formation by schwann cells. *Science* 268: 1500-1503, 1995.
- Kouichi I, Beth S, Melitta S, Douglas FR: Regulated expression of the neural cell adhesion molecule L1 by specific patterns of neural impulses. *Science* 270: 1369-1372, 1995.
- Kucherer EA, Graeber MB, Edgar D, Thoenen H, Kreutzberg GW: Immunoelectron microscopic localization of laminin in normal and regenerating mouse sciatic nerve. *J Neurocyto* 19: 101-109, 1990.
- Lander A: Molecules that make axons grow. *Mol Neurobio* 1: 213-245, 1987.
- Landreth GE: Growth factors. In: *Basic Neurochemistry: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD(eds). Lippincott Williams & Wilkins Ltd. 1999, pp383-398.*
- Lasek RJ: Studying the intrinsic determinants of neuronal form and function. In: Lasek RJ & Black MM(eds), *Intrinsic Determinants of neuronal form and function. New York: Alan R, Liss, 1988, pp1-60.*
- Lee MM, Badache A, DeVries GH: Phosphorylation of CREB in Axon-Induced Schwann cell proliferation. *J Neurosci Res* 55: 702-712, 1999.
- Lemke G, Lamar E, Patterson J: Isolation and analysis of the gene encoding peripheral myelin-protein zero. *Neuron* 1: 73-83, 1988.
- Letourneau PC: Differences in the organization of actin in the growth cones compared with the neurites of cultured neurons from chick embryos. *J Cell Biol* 97: 963-973, 1983.
- Letourneau PC, Condic ML, Snow DM: Interactions of developing neurons with the extracellular matrix. *J Neurosci* 14: 915-916, 1994.
- Levitan IB, Kaczmarek LK: *The Neuron: cell and molecular biology. Oxford university press, Inc. pp387-413, 1997.*
- Liu HM, Yang LH, Yang YJ: Schwann cell properties: 3. C-fos expression, bFGF production, phagocytosis and proliferation during wallerian degeneration. *J Neuropath & Exp Neurol* 54(4): 487-496, 1995.
- Longo FM, Holtzman DM, Grimes ML, Mobley WC: Nerve growth factor actions in the PNS and CNS. In: Loughlin SE, Fallon JH(eds). *Neurotrophic factors. San Diego: Academic Press. 1993, pp209-256.*
- Longo FM, Yang T, Hamilton S, Hyde JF, Walker J, Jennes L, Stach R, Siskin BF: Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. *J Neurosci Res* 55: 230-237, 1999.
- Martini R, Schachner M: Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules(L1, NCAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. *J Cell Bio* 106: 1735-1746,

- 1988.
- Martini R: Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration of peripheral nerves. *J Neurocyto* 23: 1-28, 1994.
- Matasunaga M, Hatta K, Nagafuchi A, Takeichi M: Guidance of optic nerve fibers by N-cadherin adhesion molecules. *Nature* 334: 62-64, 1988.
- Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H: Enhanced synthesis of Brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: Different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Bio* 119: 45-54, 1992.
- Mirsky R & Jessen KR: The Neurobiology of Schwann cells. *Brain Path* 9: 293-311, 1999.
- Munson JB, Shelton DL, McMahon SB: Adult mammalian sensory and motor neurons: Roles of endogenous neurotrophins and rescue by exogenous neurotrophins after axotomy. *J Neurosci* 17(10): 470-476, 1997.
- Nobes CD, Hall A: Rho, rac & cdc42 GTPases: Regulators of actin structures, cell adhesion and motility. *Biochem Soc Transact* 23: 456-459, 1995.
- Patton BL, Miner JH, Chiu AY, Sanes JR: Distribution and function of laminins in the neuromuscular system of developing, adult, and mutant mice. *J Cell Biol* 139: 1507-1521, 1997.
- Perry VH, Tsao JW, Fearn S, Brown MC: Radiation-induced reductions in macrophage recruitment have only slight effects on myelin degeneration in sectioned peripheral nerves of mice. *Eur J Neurosci* 7: 271-280, 1995.
- Pleasure DE: Neuropathy. In: *Basic Neurochemistry*: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD(eds). Lippincott Williams & Wilkins Ltd. 1999. pp745.
- Prince JT, Alberti L, Healy PA, Nauman SJ, Stallcup WB: Molecular cloning of NILE glycoprotein and evidence for its continued expression in mature rat CNS. *J Neurosci Res* 30: 567-581.
- Ramer MS, French GD, Bisby MA: Wallerian degeneration is required for both neuropathic pain and sympathetic sprouting into the DRG. *Pain* 72: 71-78, 1997.
- Raper JA, Tessier-Lavigne M: Growth cones and axon pathfinding. In: Zigmund MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Szuire LR(eds): *Fundamental neuroscience*. AP press, 1997, pp519-546.
- Rehder V, Kater SB: Filopodia on neuronal growth cones: multi-functional structures with sensory and motor capabilities. *Seminars The Neurosci* 8: 81-88, 1996.
- Reichardt LF, Tomaselli KJ: Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neural development. *Annu. Rev. Neurosci* 14: 531-570, 1991.
- Reichert F, Saada A, Rotshenker S: Peripheral nerve injury induces Schwann cells to express two macrophage phenotypes: Phagocytosis and the Galactose-specific lectin MAC-2. *J Neurosci* 14: 3231-3245, 1994.
- Rotshenker S, Aamar S, Barak V: Interleukin-1 activity in lesioned peripheral nerve. *J Neuroimmunol* 39: 75-80, 1992.
- Scherer SS and Salzer JL: Axon-Schwann cell interactions during peripheral nerve degeneration and regeneration. In: *Glial Cell Development, Basic Principles and Clinical Relevance*, Jessen KR, Richardson WD(eds), Bios Scientific Publishers Ltd: Oxford, 1996, pp165-196.
- Schwartz M: Molecular and cellular aspects of nerve regeneration *Crit Rev Biochem* 22: 89-110, 1987.

- Scott JN, Clark AW, Zochodne DW: Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes. *Brain* 122: 2109-2117, 1999.
- Seckel, BR: Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & Nerve* 13: 85-800, 1990.
- Shibuya Y, Mizoguchi A, Takeichi M, Shimada K, Ide C: Localization of N-cadherin in the normal and egenerating nerve fibers of the chicken peripheral nervous system. *Neuroscience* 67: 253-261, 1995.
- Skene JH, Jacobson RD, Snipes GJ, McGuire CB, Norden JJ, Freeman JA: A protein induced during nerve growth(GAP-43) is a major component of growth-cone membranes. *Science* 233: 783-786, 1986.
- Sobue K: Actin-based cytoskeleton in growth cone activity. *Neurosci Res* 18: 91-102, 1993.
- Song HJ, Ming GL, Poo MM: cAMP-induced switching in turning direction of nerve growth cones. *Nature* 388: 275-279, 1997.
- Sotelo-Silveira JR, Calliari A, Kun A, Benech JC, Sanguinetti C, Chalar C, Sotelo JR: Neurofilament mRNAs are present and translated in the normal and severed sciatic nerve. *J Neurosci Res* 62: 65-74, 2000.
- Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346: 425-434, 1990.
- Stallcup WB: The third fibronectin type III repeat is required for L1 to serve as an optimal substratum for neurite extention. *J Neurosci Res* 61: 33-43, 2000.
- Stoll G, Griffin JW, Li CY, Trapp BD: Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol* 18: 671-683, 1989.
- Stoll G, Muller HW: Nerve Injury, Axonal Degeneration and Neural Regeneration: Basic Insights. *Brain Path* 9: 313-325, 1999.
- Streit WJ, Hurley SD, McGraw TS, Semple-Rowland SL: Comparative evaluation of cytokine profiles and reactive gliosis supports a critical role for interleukin-6 in neuron-glia signaling during regeneration. *J Neurosci Res* 61: 10-20, 2000.
- Stryen SD, Miller PD, Lagenaur CF, DeKosky ST: Alternative strategies in lesion-induced reactive synaptogenesis: Differential expression of L1 in two populations of sprouting axons. *Exp Neurol* 131: 165-173, 1995.
- Takeichi M: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251: 1451-1455, 1991.
- Tham S, Dowsing B, Finkelstein D, Donato R, Cheema SS, Bartlett PF, Morrison WA: Leukemia inhibitory factor enhances the regeneration of transected rat sciatic nerve and the function of reinnervated muscle. *J Neurosci Res* 47: 208-215, 1997.
- Theriot JA: Regulation of the actin cytoskeleton in living cells. *Semin Cell Biol* 5: 193-199, 1994.
- Thomas PK: The connective tissue of peripheral nerve: an electron microscope study. *J Anat* 97: 35-44, 1963.
- Tomaselli KJ, Neugebauer KN, Bixby JL, Lilien J, Reichardt LF: N-cadherin and integrins: Two receptor systems that mediate neurite outgrowth on astrocyte surfaces. *Neuron* 1: 33-43, 1988.
- Trachtenberg JT, Thompson VJ: Schwann cell apoptosis at developing neuromuscular junctions is regulated by glial growth factor. *Nature* 379: 174-177, 1996.
- Turner JE, Delaney RK, Johnson JE: Retinal ganglion cell response to axotomy and nerve growth factor antiserum treatment in the regenerating visual system of the goldfish (*Carassius auratus*): and in vivo and in vitro analysis. *Brain Res* 204: 283-294, 1980.
- Vancura KL, Jay DG: G proteins and axon

- growth. *Semi Neurosci* 9: 209-219, 1998.
- Weinberg HJ, Spencer PS: Studies on the control of myelinogenesis. I. Myelination of regenerating axons after entry into a foreign unmyelinated nerve. *J Neurocytol* 4: 395-418, 1975.
- Norris AH, Shock NW and Wagmam IH : Age change in maximum conduction velocity of motor fibers of human ulnar nerve. *J Appl Physiol* 5:589, 1953.
- Pearson WR, Montoy HJ : Movement time, reaction time and age. *J Gerontol* 13 : 418, 1958.
- Shock NW : Aging some social and biological aspects. American association for the advancement of science Pub. No. 65. Whashington DC. 1960.
- Strehler BL : Time, Cell and aging. Academic Press, Inc., New york, 1962.