

## 중추신경계 신경성장 억제 신호

계명대학교 자연과학대학원 생물학과

김 식 현

대구대학교 재활과학대학 재활학과

권 혁 철

## Neurite Growth Inhibitory Signals in CNS

Kim, Sik-Hyun, M.S., P.T

Department of Biology Graduate School, Keimyung University

Kwon, Hyuk-Cheol, Ph.D., R.P.T., O.T.R.

Dept. of rehabilitation Science, college of rehabilitation Science, Taegu University

### < Abstract >

Why does the CNS not regenerate after injury? The failure of axonal regeneration in the CNS after injury is not due to an inherent inability of these neurons to regrowth axon. Recently, an inhibitory substrate effect of CNS has been discovered which could be directly involved in the lack of regeneration. The failure of axon regrowth in the CNS is crucially influenced by the presence of neurite growth inhibitor NI35/250 and possibly also by molecules such as myelin associated glycoprotein(MAG) and chondroitin sulphate proteoglycans(CS-PGs). The application of the monoclonal antibody IN-1, which efficiently neutralizes the NI35/250 inhibitory molecules. This new finding has a strong impact on the development of a new neuroscientific research directed to stimulate axonal regeneration. In this review summarize the current knowledge on the factors and molecules involved in the regeneration failure.

### I. 서 론

1913년 Ramon y Cajal이 손상된 중추신경계는 성장촉진 인자인 신경영양성 인자(neurotrophic factor)의 결여로 재생이 되지 않는다는 학설을 제시한 이후 지금까지 손상된 중추신경계는 재생이 되지 않는다는 학설이 지배적이었다. 그렇다면 말초신경계는 손상 후 점차적으로 재생이 되는 반면 중추신경계는 왜 재생이 되지 않는 것일까? 이러한 물음에 대한 해답은 최근의 급속한 분자생

물학 및 신경과학의 발전으로 완전하지는 않으나 점차적으로 그 비밀이 밝혀지고 있으며 특히 신경성장 억제 인자로 작용하는 중추신경계 백질 내의 물질들을 확인함으로써 신경재생과 관련된 다양한 여러 첨단연구가 진행 중이다. 따라서 본 논문은 중추신경계 신경재생과 관련된 지금까지의 연구결과 중 초점적으로 신경성장 억제 인자들에 대한 문헌고찰을 통해 다양한 중추신경계 손상 환자들을 치료하는 전문 물리치료사들에게 새로운 신경과학적 사고를 지닐 수 있는 정보를 제공하고자 한다.

## II. 중추신경계 손상반응

손상시 말초신경계와 중추신경계의 세포반응 특성은 매우 다른 양상으로 나타난다. 말초신경의 경우 손상 이후 축삭이나 수초성 손상조직(cell debris)을 제거하는 반응이 매우 빠르게 나타나는 반면 중추신경계에서는 이들 손상조직 제거 능력이 결여되거나 혹은 매우 천천히 일어난다(George와 Griffin, 1994). 중추신경계 내에서 이러한 손상조직 제거의 지연은 최소한 두 가지 원인에 의해 일어난다고 생각할 수 있다. 그 첫 번째 요인으로 중추신경계의 회돌기교세포(oligodendrocyte)는 식세포의 기능이 결여되어 있으며(Bignami와 Ralston, 1969), 두 번째 요인으로 대식세포(macrophage)의 경우 말초신경 손상 시 빠르게 손상부위로 이동하여 그 기능을 담당하는데 반하여 손상된 중추신경계에서는 적절한 대식세포의 기능을 확인할 수 없다는 것이다(Perry 등, 1987). 중추신경계의 경우 소교세포(microglial cell)가 대식세포의 기능적 특성을 담당하며(Ling과 Wong, 1993) 손상 이후 MHC II(major histocompatibility complex II) 및 CR 3(complement receptor-3) 단백질 발현의 증가에 따라 약 3일간의 초기 활성을 나타내나 그 이후에는 점차적인 활성 감소로 손상된 세포조직의 제거현상이 지연되는 것으로 확인되었다(George와 Griffin, 1994). 이후 손상된 중추신경계는 급격한 신경교세포의 반응으로 신경교증(reactive gliosis)이 형성되고 신경교 반흔의 최종 구조는 정상교세포성의 신경성장을 억제하는 구조적 장벽을 형성하고 이외에도 일련의 급속한 세포, 분자적 변화가 유발되나 본 논문에서는 생략한다.

## III. 신경성장 억제세포

손상 이후 중추신경계 신경재생의 결여는 이들 신경의 타고난 특성 때문에 기인되는 현상이 아니라는 것이 실험적으로 점차 증명되고 있다. 실제로 중추신경계 손상 후 손상부위의 환경을 적절히 조절해 줌으로써 중추신경계 신경이 재생될 수 있음이 보고되었다(David와 Aguayo, 1981; Bixby와 Harris, 1991; Doherty와 Walsh, 1989). 많은 연구자들은 생체 내에서 중추신경계 재생의 결여는 신경재생 경로에 작용하는 어떤 물질들이 "신경성장 억제인자"로 작용한다고 믿게 되었다

(Johnson, 1993; Schwab 등, 1993; Keynes와 Cook, 1995). 특히 이러한 신경성장 억제물질들은 대뇌 백질의 수초 안에서 풍부하게 존재하는 것으로 확인되었다(Berry, 1982; Carbonetto 등, 1987; Crutcher, 1989).

그렇다면 이들 억제성 물질들은 중추신경계의 어떤 세포에서 만들어지는 것일까? 중추신경계 축삭 재생 결여의 주원인은 신경교 세포의 억제성 특성에서 기인한다고 할 수 있다. 특히 중추신경계 손상시 신경교 반흔(glia scar)의 생성으로 축삭 성장체(axonal growth cone)의 성장이 좌절되고 신경교 반흔 자체가 구조적 장벽을 형성하여 성장억제 요인으로 작용한다. 정상교세포는 다른 환경적 조건과 자극에 반응하여 성장 촉진 요인 또는 성장 억제 요인으로 작용하며 중추신경계 손상시 주위의 세포의 물질들과 치밀하게 결합하여 신경교증(gliosis)을 생성하고(Berry 등, 1983; Eng 등, 1987; Reier와 Houle, 1988) 결과적으로 신경재생을 억제함이 확인되었다(Ander와 Hurlock, 1996; Bahr 등, 1995; Mckeon과 Schreiber, 1991; Reier와 Stensaas, 1983). 또한 치밀한 결합구조를 지닌 신경교 반흔의 조직 배양 실험을 통한 연구에서도 이들 구조에 의한 중추신경계 축삭 재생 억제 현상이 확인되었다(Fawcett 등, 1989; Mckeon과 Hoke, 1995). 중추신경계 손상시 회돌기교세포(oligodendrocyte)의 역할에 관한 많은 연구가 진행되어 왔으며(Faissner, 1997; Filbin, 1996; Schwab, 1990) 특히 in vitro에서 성숙한 회돌기교세포는 축삭성장을 억제하고(Fawcett 등, 1989; Schwab과 Caroni, 1986) 이들 성장억제 요인은 회돌기교세포 수초 내에서 생산된 NI-35, NI-250(neurite inhibitor-35, 250) 및 MAG(myelin associated glycoprotein), Tenascin-R과 같은 분자물질이 억제인자로 작용한다(Faissner, 1997; Meiners 등, 1995; Powell 등, 1997). MAG의 경우 신생 신경조직에서 신경세포의 연령과 형태에 따라 신경성장을 촉진하나(Mukhopadhyay 등, 1994; Johnson 등, 1989) 성체 후근 신경절과 소뇌 신경에서는 신경성장을 억제한다(Mukhopadhyay 등, 1994). 이와 같은 신경 성장 억제 결과는 성숙한 회돌기교세포 연구에서는 그 억제 효과가 증명되었으나 발달단계의 미성숙한 회돌기교세포에서는 이러한 성장 억제 효과가 보이지 않았다.

회돌기교 전구세포(oligodendrocyte precursor cell)는 중추신경계 손상시 그 발현량이 급속히 증가하고 주요한 신경성장 억제 인자의 하나로 판명되었다. 이들 전구세포 안에서 확인된 NG2 proteoglycan은 대뇌 및 소뇌신경

의 축삭 성장을 억제하고(Dou와 Levine, 1994; Fidler 등, 1999) 또한 이들 세포 내에서 생산된 DSD-1/Phosphacan, Neurocan, Versican 또한 신경성장 억제 기능이 존재하는 것으로 보고되었다(Asher 등, 1999; Schnaedelbach 등, 1998).

중추신경계 손상 이후 소교세포(microglial cell)는 활성화되어 분화하며 곧 손상부위로 이동한다. 이때 혈관 등의 손상이 동반될 경우 많은 혈액 유래의 대식세포를 함유한다(Kreutzberg, 1996). 이때 활성화된 소교세포는 대식세포의 특성을 지니고 있으며 이들의 활성화에 따라 반응성 산화물(reactive oxygen species)과 아라키돈산 유도체(arachidonic acid derivate) 및 다른 독성물질을 생산할 수 있으나(Auger와 Ross, 1992) 중추신경계 손상시 소교세포의 활성화는 필수적인 것으로서, 중추신경계 손상에 따라 소교세포를 손상 부위에 직접 투여했을 때 신경 재생을 자극하고(Rabchevsky와 Streit, 1997) 수초성 억제물질을 분해할 수 있는 것으로 확인되었다(David 등, 1990). 실제로 말초신경 손상 이후 손상 부위의 대식세포 침윤은 신경 수복과정의 중요한 한 요인이며, 따라서 대식세포가 풍부한 환경 내에서 축삭 재생이 가능하다(Perry와 Brown, 1992). 결과적으로 손상초기의 대식세포에 의한 식작용은 신경 재생의 필수적 요인으로 작용하나 중추신경계에서는 이러한 작용이 매우 느리게 나타나거나 결여되는 것으로 확인되었다(Perry 등, 1987).

#### IV. 신경성장 억제물질

신경성장 기전에 관한 대다수의 연구는 신경성장 촉진에 관한 연구가 대부분이었다. 특히 *in vitro*에서 신경영양인자(neurotrophic factor)를 투여했음에도 불구하고 신경성장이 정지하는 것을 확인하고(Caroni와 Schwab, 1988; Savio와 Schwab, 1990; Schwab과 Thoenen, 1985) 신경성장과 관련된 다른 요인이 존재하는 것을 추정할 수 있었다. 이러한 신경성장 억제 요인을 확인하기 위한 연구를 통해 성숙한 회돌기교세포 표면에서 억제인자가 존재하는 것을 추정하였고(Schwab과 Caroni, 1988) 신경세포와 회돌기교세포를 공동으로 배양한 실험에서도 축삭 성장cone(growth cone)의 신장현상이 회돌기교세포와 접촉할 때 완전히 증지하는 것으로 확인되었다(Bandrow 등, 1990). 이러한 축삭성장의 억제요인을 확인하기 위한 연구로써 배양한 회돌기교세포와 분리된 중

추신경계 수초막의 배양실험을 통해 이들 세포의 표면과 막에서 강력한 막 결합성 물질로 구성된 신경성장 억제인자를 확인하고 이들 물질을 그 분자량에 따라 NI-35, NI-250(neurite inhibitor-35, 250)으로 명명하였다. 이들 억제성 물질의 신경성장 억제 효과는 신호전달 체계인 G-단백(G-protein) 활성화(Goshima 등, 1995; Igarash 등, 1993)과 세포내 칼슘 농도 증가 기전에 의존적으로 발생하는 것으로 확인되었다(Bandrow 등, 1993).

또다른 회돌기교세포 유래의 신경성장 억제성 물질로 MAG이 분리 동정되었다(Mukhopadhyay 등, 1994; Mckerracher 등, 1994). 이들 물질은 면역글로불린 유전자 상과군(immunoglobulin gene superfamily)으로 구분되고 (Arquint 등, 1987) 초기 수초화(myelination)단계에서는 기능적인 역할을 담당하나(Owens과 Bunge, 1991; Topliko 등, 1994; Umemori 등, 1994) 성숙한 이후에는 중추신경계 손상시 강력한 신경성장 억제인자로 작용하며 cAMP의존성 기전에 의해 조절된다(Cai 등, 1999; Mckerracher 등, 1994; Song 등, 1998).

Tenascin-R은 백질 내에서 확인된 물질로 회돌기교세포에 의해 생성되고 중추신경계 손상 이후 그 함성이 증가하는 물질이다. 이 물질은 특이적 세포 표면 분자인 F3/11 및 다양한 프로테오글라이칸과 상호 결합하여 신경 성장을 억제할 수 있음이 확인되었다(Miliev 등, 1994; Wintergerst 등, 1997; Xiao 등, 1998). 또다른 억제성 신경분자 물질로써 손상된 중추신경계 내에서 억제성 기능을 담당하는 다양한 종류의 CS-PGs(chondroitin sulphate proteoglycans)가 존재한다. 이들 물질은 손상된 중추신경계에서 성상교세포에서만 발현된다고 알려져 왔으나 회돌기교 전구세포 및 소교세포에 의해서도 생성됨이 확인되었다. 이들의 종류로는 Phosphacan, Aggrecan, Versican, Neurocan, Brevican 등이 중추신경계에서 확인이 되었고 CS-PGs의 발현은 신경교종(gliosis)이 일어나는 부위에서 급격히 증가하고 중추신경계 축삭의 성장은 CS-PGs 발현 부위에서 정지한다(Davies 등, 1997). 이중 Neurocan은 정상적인 중추신경계 백질에서도 존재하나 손상 이후 그 발현양이 증가하며(Meyerputtlitz 등, 1996; Plant 등, 1998) N-CAM(neural cell adhesion molecule), Ng-CAM/L1(neuro-glial cell adhesion molecule L1) 및 Tenascin과 상호 결합하고 이중 특이적으로 Ng-CAM/L1과 결합함으로써 축삭 성장을 억제한다(Friedlander 등, 1994; Milev 등, 1996; Retzler 등, 1996). Brevican은 소뇌 과립세포 축삭의 성

장을 억제하는 것으로 보고되었으나(Yamada 등, 1997) 신경교 반흔조직 안에서의 발현 여부는 확인되지 않았다.

Versican 또한 정상적인 중추신경계 백질내에 존재하며 손상시 그 발현 양이 증가하나(Perides 등, 1995) 축삭 성장을 억제하는 효과는 증명되지 않았다(Braunewell 등, 1995). 면역반응 세포인 NG2는 회돌기교 전구세포로 간주되는 세포로 손상 약 4일 후 많은 양이 발현되고 척수 손상시 성장교세포에서 그 발현이 밝혀졌고(Grill 등, 1998) 또한 소뇌 신경의 축삭재생을 억제하는 것으로 보고되었다(Dou와 Levine, 1994).

결론적으로 위에서 이미 고찰한 것과 같이 회돌기교세포 유래의 NI-35, NI-250, MAG과 회돌기교 전구세포 유래의 다양한 CS-PGs는 신경 성장을 억제하고, 성장교세포 또한 in vitro에서 Neurocan 및 NG2를 생산할 수 있음이 증명되었다(Canoll 등, 1996; Yamada 등, 1997).

## V. 신경성장 억제인자 항체

in vivo에서 신경성장 억제인자의 역할을 증화하는 물질이 분리 동정되었다. mAb IN-1(monoclonal antibody IN-1)으로 명명된 이 물질은 NI-35, NI-250의 강력한 신경성장성 억제 기능을 효과적으로 중화(neutralization)할 수 있는 것으로 확인되었다(Caroni와 Schwab, 1988). 특히 중추신경세포와 회돌기교세포를 공동 배양한 실험을 통해서도 mAb IN-1의 투여로 축삭 성장체가 계속적으로 신장-성장하였고(Bandtlow 등, 1990) 단클론성 항체를 생산하는 Hybridoma를 병변 부위에 이식하여 이들 항체를 지속적으로 공급할 경우 피질척수와 증격해마(septo-hippocampal)신경의 유의한 신장이 확인되었다(Schnell과 Schwab, 1990; Cadelli와 Schwab, 1991; Weibel 등, 1994). 또한 신경 성장인자인 NT-3와 함께 투여할 경우 손상된 신경섬유의 유의한 성장이 관찰되었으며(Schnell 등, 1994) 운동기능의 회복 또한 관찰되었다(Bregman 등, 1995). 최근 이들 물질은 유전자 재조합 기술의 발달로 대량적으로 생산 가능하다.

## VI. 결 론

중추신경계 축삭의 재생은 축삭의 재생능력과 신경재 주변 환경의 조화로운 균형이 이루어져야 가능한 것이

다. 만약 신경세포 내에서 단지 한가지 요인만이 신경재생 억제인자로 작용한다면 그 해결방안은 간단할 것이다. 그러나 중추신경계의 다양한 신경교세포에서 억제성 물질을 생산하고 있는 상황에서 어느 한 요인만의 제거로 성공적인 신경재생을 바랄 수는 없다. 또한 현재의 과학적 수준으로 손상된 중추신경계에서 억제성 물질의 발현기전에 대한 명확한 근거는 확인되지 않았다. 특히 중추신경계 신경재생을 촉진하기 위한 다양한 연구 중 그 실제적 예로 중추신경계 세포의 파괴로 나타나는 신경교증과 신경교 반흔형성을 감소시키기 위해 신경교 반흔형성과 밀접한 관련이 있는 교원섬유를 분해하는 약물을 투여한 연구 및 신경 성장인자 투여 등의 연구가 시행되었으나 신경성장의 어떤 유의한 효과도 완전히 밝혀지지 않았다. 최근에는 조직이식술인 발생기 태아 세포의 이식과 말초신경 조직의 중추신경계 이식을 통한 실험적 자료는 신경재생의 유의한 효과를 보고하였으나 실제적으로 임상적 유효성은 미흡한 현실이다.

뇌의 세대(Decade of The Brain)로 천명된 1990년대에 뇌의 기능과 손상 후 회복기전에 대한 수많은 실험적 자료는 도전할 하나의 지표를 설정하는데 많은 기여를 했다. "중추신경계는 왜 재생이 되지 않을까?"라는 근본적 의문으로부터 시작된 첨단 뇌과학연구는 기초과학의 발전과 더불어 매우 빠르게 진행되고 있다. 그렇다면 중추신경계 손상 이후 많은 환자들의 기능적 재활을 위해 적용되고 있는 다양한 운동치료는 과연 손상된 중추신경계에 어떤 영향을 미칠까?

## <참 고 문 헌>

- Anders JJ & Hurlock JA : Transplanted glial scar impedes olfactory bulb reinnervation. *Exp. Neurol.* 142 : 144-150. 1996.
- Arquint M, Roder J, Chia LS, Down J, Wilkinson D, Bayley H, Braun P & Dunn R : Molecular cloning and primary structure of myelin-associated glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 : 600-604. 1987.
- Asher RA, Fidler PS, Morgenstern DA, Adcock KH, Oohira A, Rogers JH & Fawcett JW : Neurocan is upregulated in injured brain and in cytokine-treated astrocytes. Submitted. 1999.
- Auger MJ & Ross JA : The biology of the macrophage. In : Lewis CE, McGee JO, eds. *The macrophage.*

- Oxford. Oxford University Press : 1-57. 1992.
- Bahr M, Przyrembel C & Bastmeyer M : Astrocytes from adult-rat optic nerves are nonpermissive for regenerating retinal ganglion-cell axons. *Exp. Neurol.* 131 : 211-220. 1995.
- Bandtlow C, Zachleder T & Schwab ME : Oligodendrocytes arrest neurite growth by contact inhibition. *J. Neurosci.* 10 : 3837-3848. 1990.
- 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.
- Berry M : Post-injury myelin-breakdown products inhibit axonal growth : An hypothesis to explain the failure of axonal regeneration in the mammalian central nervous system. *Bibl. Anat.* 23 : 1-11. 1982.
- Berry M, Maxwell WL, Logan A, Mathewson A, McConnell P, Ashurst DE & Thomas GH : Deposition of scar tissue in the central nervous system. *Acta Neurochir.* 32(suppl.) : 31-53. 1983.
- Biglami A & Ralston HJ : The cellular reaction to wallerian degeneration in the central nervous system of the cat. *Brain Res.* 13 : 444-461. 1969.
- Bixby JL & Harris WA : Molecular mechanisms of axonal growth and guidance. *Annu. Rev. Cell Biol.* 7 : 117-159. 1991.
- Braunewell KH, Pesheva P, McCarthy JB, Furcht LT, Schmitz B & Schachner M : Functional involvement of sciatic nerve-derived versican- and decorin-like molecules and other chondroitin sulphate proteoglycans in ECM-mediated cell adhesion and neurite outgrowth. *Eur. J. Neurosci.* 7 : 805-814. 1995.
- Bregman BS, Kunkel-Badgen E, Schnell L, Dai HN, Gao D & Schwab ME : Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 378 : 498-501. 1995.
- Cadelli D & Schwab ME : Regeneration of lesioned septohippocampal acetylcholinesterase-positive axons is improved by antibodies against the myelin-associated neurite growth inhibitor NI 35/250. *Eur. J. Neurosci.* 3 : 825-832. 1991.
- Cai D, Shen Y, De-Bellard M, Tang S & Filbin MT : Prior exposure to neurotrophins blocks inhibition of axonal regeneration by MAG and myelin via a cAMP-dependent mechanism. *Neuron* 22 : 89-101. 1999.
- Canoll PD, Petanceska J, Schlessinger J & Musacchio JM : Three forms of RPTP-b are differentially expressed during goiogenesis in the developing rat brain and during glial cell differentiation in culture. *J. Neurosci. Res.* 44 : 199-215. 1996.
- Carbonetto S, Evan D & Cochart P : Nerve fiber growth in culture in tissue substrates from central and peripheral nervous system. *J. Neurosci.* 7 : 610-620. 1987.
- Caroni P & Schwab ME : Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrates of CNS white matter. *Neuron* 1 : 85-96. 1988.
- Caroni P & Schwab ME : Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties growth and fibroblast spreading. *J. Cell Biol.* 106 : 1281-1288. 1988.
- Crutcher KA : Tissue sections from mature rat brain and spinal cord as substrates for neurite outgrowths in vitro : Extensive growth on gray matter but little on white matter. *Exp. Neurol.* 104 : 39-54. 1989.
- David S & Aguayo AJ : Axonal elongation into periperal nervous system 'bridges' after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214 : 931-933. 1981.
- David S, Bouchard C, Tsatas O & Giftochriostors N : Macrophages can modify the nonpermissive nature of the adult mammalian central nervous system. *Neuron* 5 : 463-469. 1990.
- Davies SJA, Fitch MT, Memberg SP, Hall AK, Raisman G & Silver J : Regeneration of adult axons in white matter tracts of the central nervous system. *Nature* 390 : 680-684. 1997.
- Doherty P & Walsh FS : Neurite guidance molecules. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1 : 1102-1106. 1989.
- Dou CL & Levine JM : Inhibition of neurite growth by the NG2 chondroitin sulfate proteoglycan. *J. Neurosci.* 14 : 7616-7628. 1994.
- Dou CL & Levine JM : Inhibition of neurite growth by the NG2 chondroitin sulfate proteoglycan. *J. Neurosci.* 14 : 7616-7628. 1994.
- Eng LF, Reier PJ & Houle JD : Astrocyte activation and fibrous gliosis : Glial fibrillary acidic protein CNS tissue. *Prog. Brain. Res.* 71 : 439-455. 1987.
- Faissner A : The tenascin gene family in axon growth

- and guidance. *Cell Tissue Res.* 290 : 331-341. 1997.
- Fawcett JW, Housden E, Smith-Thomas L & Meyer RL : The growth of axons in three dimensional astrocyte cultures. *Dev. Biol.* 135 : 449-458. 1989.
- Fawcett JW, Rokos J & Bakst I : Oligodendrocytes repel axons and cause axonal growth cone collapse. *J. Cell Sci.* 92 : 93-100. 1989.
- Fidler PS, Schuette K, Asher RA, Dobbertin A, Thomson SR, Calle-Patino Y, Muir E, Levine JM, Geller HM, Rogers JH, Faissner A & Fawcett JW : Comparing astrocytic cell lines that are inhibitory or permissive for axon growth : The major axon-inhibitory proteoglycan is NG2. Submitted. 1999.
- Filbin M : The muddle with MAG. *Mol. Cell Neurosci.* 8 : 84-92. 1996.
- Friedlander DR, Milev P, Karthikeyan L, Margolis RK, Margolis RU & Grumet M : The neuronal chondroitin sulfate proteoglycan neurocan binds to the neural cell adhesion molecules Ng-CAM/L1/NILE and N-CAM, and inhibits neuronal adhesion and neurite outgrowth. *J. Cell Biol.* 125 : 669-680. 1994.
- George R & Griffin JW : Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central nervous system : The dorsal radiculotomy model. *Experimental Neurology* 129 : 225-236. 1994.
- Goshima Y, Nakamura F, Strittmatter P & Strittmatter S : Collapsin-induced growth cone collapse mediated by an intracellular protein related to UNC-33. *Nature* 376 : 509-514. 1995.
- Grill RJ, Stallcup WB & Tuszynski MH : Temporal upregulation and spatial distribution of putative inhibitory and growth permissive substrate molecules in the injured adult rat spinal cord. *Soc. Neurosci. Abstr.* 24 : 1054. 1998.
- Igarashi M, Strittmatter SM, Vartanian T & Fishman MC : Mediation by G proteins of signals that cause collapse of growth cones. *Science* 259 : 77-79. 1993.
- Johnson AR : Contact inhibition in the failure of mammalian CNS axonal regeneration. *BioEssays* 15 : 807-813. 1993.
- Johnson PW, Abramow-Newerly W, Seilheimer B, Sadoul R, Tropak MB, Arquint M, Dunn RJ, Schachner M & Roder JC : Recombinant myelin associated glycoprotein confers neural adhesion and neurite outgrowth function. *Neuron* 3 : 377-385. 1989.
- Keynes RJ & Cook GMW : Repulsive and inhibitory signals. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5 : 75-82. 1995.
- Kreutzberg GW : Microglia : A sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 19 : 312-318. 1996.
- Ling EA & Wong WC : The origin and nature of ramified and amoeboid microglia : a historical review and current concepts. *Glia* 7 : 9-18. 1993.
- McKeon RJ, Hake A & Silver J : Injury-induced proteoglycans inhibit the potential for laminin-mediated axon growth on astrocyte scars. *Exp. Neurol.* 136 : 32-43. 1995.
- McKeon RJ, Schreiber RC, Rudge JS & Silver J : Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes. *J. Neurosci.* 11 : 3398-3411. 1991.
- McKerracher L, David S, Jackson D, Kottis V, Dunn RJ & Braun PE : Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 13 : 805-811. 1994.
- Meiners S, Ho SY & Geller HM : Neurite outgrowth in response to large and small splice variants of tenascin. *Mol. Biol. Cell* 6 : 1628-1628. 1995.
- Meyerputtitz B, Junker E, Margolis RU & Margolis RK : Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central-nervous system. 2. Immunocytochemical localization of neurocan and phosphacan. *J. Comp. Neurol.* 366 : 44-54. 1996.
- Milev P, Friedlander DR, Sakurai T, Karthikeyan L, Flad M, Margolis RK, Grumet M & Margolis RU : Interactions of the chondroitin sulfate proteoglycan phosphacan, the extracellular domain of a receptor-type protein-tyrosine-phosphatase, with neurones, glia, and neural cell-adhesion molecules. *J. Biol.* 127 : 1703-1715. 1994.
- Milev P, Maurel P, Haring M, Margolis RK & Margolis RU : TAG-1/axonin-1 is a high-affinity ligand of neurocan, phosphacan/protein-tyrosine phosphatase-zeta/beta, and N-CAM. *J. Biol. Chem.* 271 : 15716-15723. 1996.
- Mukhopadhyay G, Doherty P, Walsh FS, Crocker PR & Filbin MT : A novel role for myelin-associated glycoprotein as an inhibitor of axonal regeneration.

- Neuron 13 : 757-767. 1994.
- Owens GC & Bunge RP : Schwann cells infected with a recombinant retrovirus expressing myelin-associated glycoprotein antisense RNA do not form myelin. Neuron 7 : 565-575. 1991.
- Perides G, Asher RA, Lark MW, Lane WS, Robinson RA & Bignami A : Glial hyaluronate-binding protein : A product of metalloproteinase digestion of versican. Biochem. J. 312 : 377-384. 1995.
- Perry VH & Brown MC : Role of macrophages in peripheral nerve degeneration and repair. Bioessays 14 : 401-406. 1992.
- Perry VH, Brown MC & Gordon S : The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. J. Experimental Medicine 165 : 1218-1223. 1987.
- Plant GW, Dimitropoulou A, Bates ML & Bunge MB : The expression of inhibitory proteoglycans following transplantation of Schwann cell grafts into completely transected rat spinal cord. Soc. Neurosci. Abstr. 24 : 69. 1998.
- Powell EM, Meiners S, DiProspero NA & Geller HM : Mechanisms of astrocyte-directed neurite guidance. Cell Tissue Res. 290 : 385-393. 1997.
- Rabchevsky AG & Streit WJ : Grafting of cultured microglial cells into the lesioned spinal cord of adult rats enhances neurite outgrowth. J. Neurosci. Res. 47 : 34-48. 1997.
- Reier PJ & Houle JD : The glial scar : Its bearing on axonal elongation and transplantation approaches to CNS repair. Adv. Neurol. 47 : 87-138. 1988.
- Reier PJ, Stensaas LJ & Guth L : The astrocytic scar as an impediment to regeneration in the central nervous system. In : Kao CC, Bunge RP & Reier PJ, eds. Spinal cord reconstruction. New York : Raven Press : 163-195. 1983.
- Retzler C, Gähring W & Rauch U : Analysis of neurocan structures interacting with the neural cell adhesion molecule N-CAM. J. Biol. Chem. 271 : 27304-27310. 1996.
- Savio T & Schwab ME : Lesioned corticospinal tract axons regenerate in myelin-free rat spinal cord. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 4130-4133. 1990.
- Schell L & Schwab ME : Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. Nature 343 : 269-272. 1990.
- Schnaedelbach O, Mandl C & Faissner A : Expression of DSD-1-PG in primary neural and glial-derived cell line culture, upregulation by TGF-beta, and implications for cell-substrate interactions of the glial cell line Oli-neu. Glia 23 : 99-119. 1998.
- Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA and Schwab ME : Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. Nature 367 : 170-173. 1994.
- Schwab ME & Caroni P : Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro. J. Neurosci. 8 : 2381-2393. 1988.
- Schwab ME & Caroni P : Rat CNS myelin and a subtype of oligodendrocytes in culture represent a non-permissive substrate for neurite growth and fibroblast spreading. Soc. Neurosci. Abstr. 12 : 12. 1986.
- Schwab ME & Toenen H : Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. J. Neurosci. 5 : 2415-2423. 1985.
- Schwab ME : Myelin-associated inhibitors of neurite growth and regeneration in the CNS. TINS 13 : 452-456. 1990.
- Schwab ME, Kapfhammer JP & Bandtlow CE : Inhibitors of neurite growth. Annu. Rev. Neurosci. 16 : 565-596. 1993.
- Song H, Ming G, He z, Lehmann M, Tessier LM & Poo M : Conversion of neuronal growth cone responses from repulsion to attraction by cyclic nucleotides (see comments). Science 281 : 1515-1518. 1998.
- Topliko P, Schnelder-Maunoury S, Levi G, Evercooren ABV, Chennoufi ABY, Seltanidou T, Babinet C & Charnay P : Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. Nature 371 : 796-799. 1994.
- Umemori H, Sato S, Yagi T, Aizawa S & Yamamoto T : Initial events of myelination involve Fyn tyrosine kinase signalling. Nature 367 : 572-576. 1994.
- Weibel D, Cadelli D and Schwab ME : Regeneration of lesioned rat optic nerve fibers is improved after neutralization of myelin-associated neurite growth inhibitors. Brain Res. 642 : 259-266. 1994.
- Wintergerst ES, Bartsch U, Batini C & Schachner M :

- Changes in the expression of the extracellular matrix molecules tenascin-C and tenascin-R after 3-acetylpyridine-induced lesion of the olivocerebellar system of the adult rat. *Eur. J. Neurosci.* 9 : 424-434. 1997.
- Xiao ZC, Revest JM, Laeng P, Rougon G, Schachner M & Montag D : Defasciculation of neurites is mediated by tenascin-R and its neuronal receptor F3/11. *J. Neurosci. Res.* 52 : 390-404. 1998.
- Yamada H, Fredette B, Shitara K, Hagihara K, Miura R, Ranscht B, Stallcup WB & Yamaguchi Y : The brain chondroitin sulfate proteoglycan brevican associates with astrocytes ensheathing cerebellar glomeruli and inhibits neurite outgrowth from granule neurons. *J. Neurosci.* 17 : 7784-7795. 1997.