

랫드 궁둥신경에서 말이집틈새의 형성과 Neurofascin 발현 연관성에 대한 면역세포화학적인 연구

최혜영¹ · 조익현² · 이종환¹ · 남상섭¹ · 장병준^{1,*}

¹건국대학교 수의과대학, ²제주대학교 의학전문대학원
(게재승인: 2009년 10월 26일)

Relationship between the formation of Schmidt-Lantermann incisure and the localization of neurofascin in rat sciatic nerve

Hye-Young Choi¹, Ik-Hyun Cho², Jong-Hwan Lee¹, Sang-Soep Nahm¹, and Byung-Joon Chang^{1,*}

¹College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

²School of Medicine, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea

(Accepted: October 26, 2009)

Abstract : Neurofascin, one of the members of L1CAM, has been known to have some important roles during the development of nerve fibers. In order to investigate the role of neurofascin associated with the formation of Schmidt-Lantermann incisure in the sciatic nerve, the localization of neurofascin was studied with electron microscopy, immuno-fluorescence and immuno-electron microscopy. In the electron microscopy, the first formation of Schmidt-Lantermann incisure was checked at postnatal day 6 and the complete form of incisures traversing the whole myelin sheath began to be observed at postnatal day 8. In the immunofluorescence, neurofascin immunoreactive Schmidt-Lantermann incisures were first checked at postnatal day 6 and dramatically increased with aging by postnatal day 56. In the immunoelectron microscopy, neurofascin immunoreactive gold particles at the incisure forming sites were first observed at postnatal day 6 and the number of gold particles was increased as the animal was getting old by postnatal day 56. According to the present study, neurofascin is likely to have some relationships with Schmidt-Lantermann incisure formation.

Keywords : immunocytochemistry, neurofascin, Schmidt-Lantermann incisure, sciatic nerve,

서 론

말초신경에서 말이집틈새는 말이집의 치밀한 층판 사이에 형성된 틈새구조로 신경집세포의 축삭과 바깥층을 연결하는 통로를 형성하고 있다. 말이집틈새는 말이집과 신경섬유마디사이(internode)의 축삭주위 부위에서 영양분과 대사산물의 이동을 통한 말이집의 대사적 기능 유지, 말이집분절의 길이성장, 축삭내에서 물질의 이동, 자극의 전달 등 여러 가지 기능을 하는 것으로 보고되었다 [3, 13].

랫드에서 말이집틈새의 형성은 생후 5일 무렵에 시작되어 처음엔 좁은 범위의 불완전한 모양을 보이다가 대부분 3주령 정도에 좌우 대칭형의 완전한 모양으로 완성되는 것으로 알려져 있다 [20].

지금까지 알려진 바에 의하면 말이집틈새에 주로 존재하는 단백질은 myelin-associated glycoprotein, connexin-32와 E-cadherin, neurofascin 등 몇 가지가 보고되어 있다 [1, 19, 20].

Neurofascin은 면역글로불린 superfamily의 한 소집단인 L1 cell adhesion molecule(L1CAM)의 하나로서 신경

*Corresponding author: Byung-Joon Chang

College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

[Tel: +82-2-450-3711, Fax: +82-2-450-3037, E-mail: bjchang@konkuk.ac.kr]

계통의 발생과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 특히 신경세포사이 연결, 세포이동, 축삭의 성장, 다발형성 등에 대한 작용이 있는 것으로 보고되어 있다 [5, 14, 15, 17, 22].

최근의 연구에서 neurofascin은 신경섬유마디와 축삭 시작부, 민말이집섬유의 축삭막 [7], 결마디고리(paranodal loop)와 말이집섬유 [1] 등에 분포하는 것으로 알려져 있다. 또한, neurofascin의 세포표면영역은 다른 L1 소집단의 CAMs(cell adhesion molecules)와 마찬가지로 세포내에 ankyrin 결합부위를 공통적으로 함유하고 있다 [6, 8, 9].

저자들은 앞선 연구에서 말이집섬유에 뚜렷하게 분포하는 것으로 알려진 neurofascin이 말초신경에서 말이집섬유의 발달과정에 따라 그 분포양상이 어떻게 변하는지 immunogold 기법에 의한 면역세포화학적으로 정확하게 밝혀서 말이집섬유의 발달과 관련된 neurofascin의 역할에 대해 알아보려고 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

실험동물

말이집섬유의 형성과정에 따른 중등신경의 형태적 변화를 관찰하기 위해 Sprague-Dawley 랫드 30마리를 실험환경에 적응시켜 사용하였으며, 생후 5일령, 6일령, 7일령, 8일령, 14일령, 56일령에서 각각 5마리씩 희생시켜 실험에 사용하였다. 실험동물의 일령은 말이집섬유의 형성이 시작되는 것으로 예측되는 시기부터 그 수가 최대한 증가되어 있을 것으로 사료되는 시기의 것을 선택하여 사용하였다. 실험기간 동안 사료와 음수는 충분히 공급하였다.

전자현미경관찰

실험동물은 0.1M PBS에 희석된 4% paraformaldehyde-2.5% glutaraldehyde 혼합액에 관류고정한 후 동일한 고정액에 4°C에서 6시간 담아서 고정하였다. 0.1M phosphate buffer에 수세후 0.1M phosphate buffer에 희석된 1% osmium tetroxide에 1시간 후고정하였다. 고정된 조직은 ethanol 탈수과정을 거쳐 epon 812 혼합액에 포매한 후 70 nm 절편을 작성한후 uranyl acetate와 lead citrate에 염색한후 60 Kv 전압하에 투과전자현미경(JEOL 1200 EX; JEOL, Japan)으로 관찰하였다.

면역형광염색

실험동물은 ether 흡입마취하에 4% paraformaldehyde를 사용하여 심장을 통해 관류고정하였다.

대퇴상부에서 중등신경을 노출시킨 후, 신경을 절취하여 동일한 고정액에 2시간 실온에서 침적시켜 흔들어

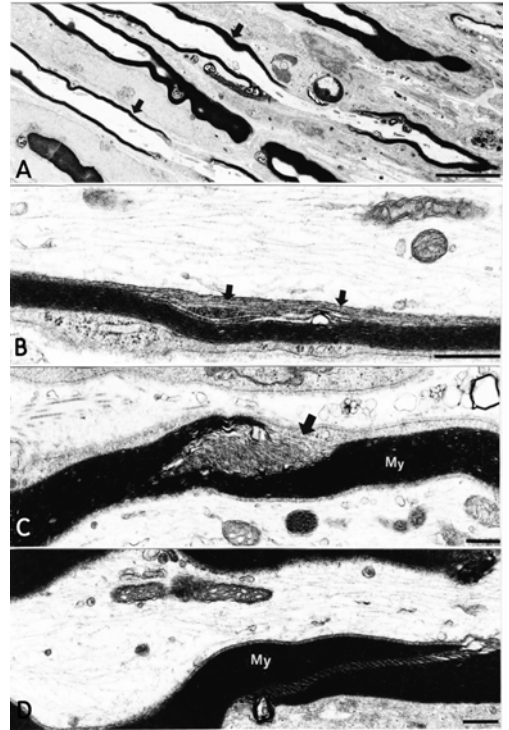


Fig. 1. Electron micrograph of rat sciatic nerve. Schmidt-Lanterman incisure development was first checked at postnatal day 6 (P6), and with animals getting old incisures showed complete structure and increased their number. (A) Postnatal day 5 (P5), there were no prominent features of incisure forming structure. Arrows; myelin sheath. Bar = 5 μ m. (B) Postnatal day 6 (P6), uncompact portion of myelin sheath (arrows) seemed to develop incisure. Bar = 500 nm. (C) Postnatal day 7 (P7), incompletely developed Schmidt-Lanterman incisure (arrow) was shown in the myelin sheath (My). Bar = 500 nm. (D) Postnatal day 8 (P8), complete Schmidt-Lanterman incisure was shown in the compact myelin sheath (My). Bar = 500 nm.

주며 고정시켰다. 고정이 끝난 조직은 PBS에 10분간 4회 수세한 다음 신경바깥막을 제거한 후 0.1% Triton X-100에 3시간 방치한 후 침구바늘을 사용하여 신경섬유를 입체현미경하에서 젤라틴 코팅된 슬라이드에 올려놓고 분리하였다. 분리된 신경섬유를 실온에서 3시간 건조하여 말린후 면역염색에 사용하였다.

신경을 PBS에 짧게 수세한 후 2% BSA, 0.3% Triton X-100 in PBS(buffer A)에 1시간 block하였고 buffer A에 1:4,000으로 희석된 goat anti-rabbit neurofascin (Dr. Brophy, Univ. of Edinburgh)에 overnight incubation한 후 PBS에 20분씩 3회 수세하였다. Buffer A에 1:200으로 희석된 goat anti-rabbit FITC(Cappel)에 실온에서 2시간

incubation한 다음 PBS에 5분씩 4회 수세하였다. PBS를 제거하고 적절하게 말린 슬라이드에 Vectashield를 점적하여 coverslip을 씌우고 형광현미경으로 관찰하였다.

면역전자 염색

실험동물물을 ether 마취하에 4% paraformaldehyde-0.2% glutaraldehyde 혼합액으로 심장을 통해 관류고정하였다. 대퇴상부에서 각각의 궁둥신경을 절취하여 동일한 고정액에 3시간 침적 고정한 후 0.1 M phosphate buffer에 10분씩 3회 수세한 다음 30%, 50%, 70%, 90%, 100% ethanol에 각각 2분씩 짧게 탈수하였다. 50% LR gold monomer와 50% ethanol 혼합액에서 30분, 70% LR gold monomer와 30% ethanol 혼합액에서 1시간, 100% LR gold monomer에서 1시간 침투과정을 거친 후, -25°C에서 자외선등(360 nm의 파장) 아래서 LR gold resin (London Resin Gold; Agar Scientific, UK)으로 24시간 포

매하였다. Ultramicrotome(LKB-Ultracut E; LKB, Germany)으로 1 μm 절편을 작성한 후 1% toluidine blue에 염색하여 광학현미경으로 관찰한 다음, 전자현미경으로 관찰할 부위를 선정한 후, 나머지 부분은 마름질한 다음, 60~70 nm의 두께로 초박절편을 얻었다. Formvar 코팅된 nickel grid에 초박절편을 올려놓은 다음 건조시킨 후 면역염색을 시행하였다. 초박절편을 PBS-Milk-Tween(0.1% PBS, 0.2% milk, 0.1% Tween 20)에 30분간 배경염색을 차단한 후, 1 : 200 goat anti-rabbit neurofascin에 4°C에서 12시간 반응시켰다.

PBS-BSA-Tween(0.1 M PBS, 0.2% BSA, 0.1% Tween

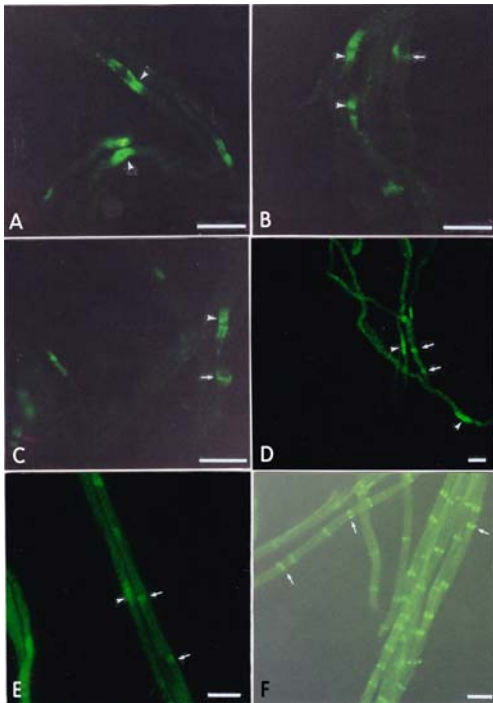


Fig. 2. Immunofluorescence of neurofascin expression in rat sciatic nerve. Bar = 25 μm. Neurofascin expression in the Schmidt-Lantermann incisures (arrows) was first checked at postnatal day 6 and the neurofascin immunoreactive incisures were increased with age by postnatal day 56. Arrow heads; paranodes. (A) Postnatal day 5 (P5), (B) postnatal day 6 (P6), (C) postnatal day 7 (P7), (D) postnatal day 8 (P8), (E) postnatal day 14 (P14), (F) postnatal day 56 (P56).

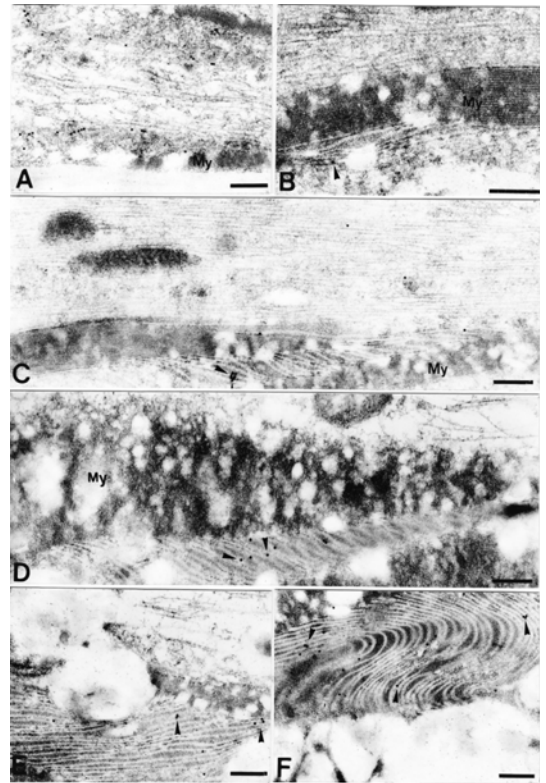


Fig. 3. Post-embedding immunoelectron micrography of neurofascin expression in rat sciatic nerve. Neurofascin immunoreactive gold particles labelled in the Schmidt-Lanterman incisure (arrow heads) were first checked at postnatal day 6 (P6) and dramatically increased with age. Bar = 200 nm. (A) Postnatal day 5 (P5), no neurofascin expression associated with myelin sheath and neurofascin expression was checked only at the axonal membrane. (B) Postnatal day 6 (P6), (C) postnatal day 7 (P7), (D) postnatal day 8 (P8), (E) postnatal day 14 (P14), (F) postnatal day 56 (P56). My; myelin sheath.

20)에 5회 수세한 후, 절편을 15 nm gold particles이 부착된 goat anti-rabbit IgG(British Biocell International, UK)를 1:50으로 희석해서 실온에서 2시간 반응시켰다. 절편을 PB-Tween(0.1 M phosphate buffer, 0.1% Tween 20)에 5회 수세한 후, 3차 증류수로 3회 수세한 다음, 2.5% glutaraldehyde에 15분간 고정 한 후, uranyl acetate와 lead citrate에 염색한 후 60 kV 가속전압 아래 JEOL 1200 EX TEM으로 관찰하였다.

결 과

전자현미경관찰

출생후 5일령의 랫드 궁둥신경의 투과전자현미경 관찰에서 축삭의 둘레에 전자밀도가 높은 말이집이 형성되고 있는 모습과 간헐적으로 말이집의 비연속성부위인 신경섬유마디의 존재는 뚜렷이 확인되었으나, 아직 말이집틈새의 출현은 관찰되지 않았다. 6일령의 궁둥신경에서도 뚜렷한 모양의 말이집틈새는 관찰되지 않았으나 말이집의 안쪽부분에서 신경집세포의 좁은 세포질이 보이고 신경집세포의 막이 완전히 포개지지 않은 채 틈새가 형성되어 있는 부분이 관찰되어 말이집틈새의 형성이 진행되고 있는 것으로 보였다.

7일령의 랫드 궁둥신경에서 말이집의 특정 부분이 갈라진 상태로 융합이 이루어지지 않아 말이집틈새의 형성이 진행되는 모습이 뚜렷하게 관찰되었다. 그러나 대부분의 경우에서 말이집틈새가 완전하게 말이집의 전체를 통과하는 형태로 보이지는 않았고, 말이집의 바깥쪽 부분은 틈새로 갈라지지 않고 대부분 그대로 연결되어 있는 모양이 관찰되었다.

8일령의 랫드에서는 말이집에서 신경집세포의 세포막이 융합되지 않고 말이집틈새가 완전하게 형성된 것이 뚜렷하게 관찰되었고, 14일령의 랫드에서는 뚜렷한 구조의 말이집틈새의 출현빈도가 증가하였고, 56일령의 랫드에서는 그 수가 매우 증가하였다.

면역형광염색

갈라서 펼친 신경섬유(teased fibers)에서는 neurofascin에 면역반응을 나타내는 구조가 뚜렷하게 확인되었는데 5일령의 랫드에서는 간헐적으로 관찰되는 결마디(paranode)에서 뚜렷한 neurofascin 면역반응을 관찰할 수 있었지만 면역반응을 나타내는 말이집틈새의 구조는 보이지 않았다.

6일령의 랫드에서는 뚜렷하게 관찰되는 결마디 외에도 발달단계에 있는 것으로 보이는 불완전한 모양의 말이집틈새의 구조에서 neurofascin 면역반응이 관찰되었다.

7일령의 랫드에서는 말이집틈새에서 neurofascin 면역

반응이 더욱 뚜렷하게 확인되었고 8일령의 랫드에서는 면역반응을 나타내는 말이집틈새의 형태가 선명하였으며 그 수도 다소 증가되어 있음이 관찰되었다.

14일령의 랫드에서는 8일령보다 말이집틈새의 면역반응이 매우 증가하였고, 56일령의 랫드에서는 말이집틈새의 면역반응이 현저하게 증가되어 있었으나 신경섬유마디의 수는 줄어든 것으로 보였다.

면역전자 염색

말이집을 형성하는 축삭에서 neurofascin 면역반응의 분포는 주로 결마디와 말이집틈새에서 관찰되었다.

5일령의 랫드에서는 축삭막을 따라 면역반응이 뚜렷하게 관찰되었으나 말이집을 형성하는 구조는 아직 관찰되지 않았고 말이집 자체에서도 면역반응은 전혀 확인할 수 없었다. 6일령의 랫드에서는 말이집 형성이 진행되는 양상이 확인되었으며 느슨하게 벌어져 있는 신경집세포의 막을 따라 소수의 neurofascin 면역반응을 나타내는 금입자가 관찰되었다.

7일령의 랫드에서는 말이집 형성이 뚜렷하게 진행된 양상을 보여주었으며 neurofascin 면역반응도 발달이 진행되어가는 말이집틈새에서 뚜렷하게 확인되었다. 8일령의 랫드에서는 7일령보다 전체적으로 neurofascin 면역반응을 나타내는 금입자의 수가 다소 증가된 것이 관찰되었고 14일령을 지나 56일령에 이르면서 이러한 경향은 더욱 뚜렷하게 관찰되었다.

고 찰

말이집틈새는 말이집의 형성 과정에서 신경집세포의 세포막이 완전하게 융합되지 않아서 나타나는 구조로서 출생 이후 매우 빠른 시기에 형성이 진행되는 것으로 알려져 있다.

발달 중에 있는 미성숙한 말초신경에서 커다란 다발로 뭉쳐있는 축삭은 하나의 신경집세포에 의해 둘러싸이게 되는데, 축삭이 신경집세포에 접촉하게 되면서 신경집세포의 급속한 증식이 일어난다 [18, 24]. 축삭은 신경집세포의 증식과 함께 분리되어 하나의 축삭에 하나의 신경집세포가 대응하는 구도가 형성되고 대응된 축삭을 신경집세포가 감싸면서 말이집의 형성이 시작된다 [4].

출생 무렵의 랫드에서 각각의 축삭에 신경집세포가 대응하고 있던 상태에 신경집세포가 축삭을 감싸들기 시작하면서 생후 2일경에는 평균 7층 정도의 감싸기가 진행되는 것으로 알려져 있다 [16]. 이 때 형성되고 있는 말이집의 형태는 성숙된 신경섬유에서보다 치밀하지 않은 양상을 나타낸다.

신경집세포가 축삭을 감싸면서 신경집세포의 세포질

이 빠져나오는 것과 동시에 축삭간막(mesaxon)이 치밀하게 되고 세포막층의 융합이 일어나서 큰치밀선(major dense line)과 작은치밀선(intraperiod line)을 형성하고 완전한 말이집의 구조를 갖추게 된다 [12, 23].

풋말이집(promyelin)과 말이집섬유의 수는 출생후 4~5일이 지나면서 급격하게 증가하고, 태아시기에 가지고 있던 신경섬유의 형태는 감소한다 [2, 16]. 생후 1주까지 말이집의 형성은 급속하게 진행되어 신경섬유의 둘레에 신경집세포의 막이 25겹 정도 감아들게 되고 치밀화의 과정에 들어가는데, 이 때 마디사이부위(internodes)에서 치밀하게 되지 않는 부위가 좁은 틈새구조를 형성하며 말이집틈새로 남게 되는 것으로 알려져 있다 [11].

말이집틈새에서 neurofascin이 발현되는 것은 장 등에 의해 보고된 바 있는데 [1], 말이집틈새의 발달과 관련된 neurofascin의 분포에 대하여 알려진 바는 없다. 따라서, 본 연구에서는 랫드 궁둥신경에서 155 kD 및 186 kD isoform을 함께 가진 neurofascin의 분포를 궁둥신경의 말이집틈새의 발달과 어떤 관련이 있는지 추구하고여 몇 가지 특이한 분포양상을 발견하였다.

본 연구에서 면역형광염색과 면역전자현미경에 의해 관찰한 결과 출생후 이른 시기부터 주로 결마디에 분포하던 neurofascin이 말이집틈새의 형성이 일어나면서 말이집틈새에도 분포하기 시작함을 알 수 있었다. 또한, 출생후 일령이 증가하면서 말이집틈새의 형성이 뚜렷해짐에 따라 말이집틈새에서 neurofascin의 분포가 증가함을 알 수 있었다.

본 연구에서 생후 5일까지는 전자현미경으로 궁둥신경에서 말이집틈새를 확인할 수 없었고 생후 6일부터 말이집내에서 부분적으로 벌어진 틈새구조를 형성하는 것을 관찰할 수 있었다. 그 후 말이집틈새의 형성이 빠르게 진행되어 8일에는 뚜렷한 형태의 말이집틈새를 확인할 수 있었으며, 14일령에서 말이집틈새의 수가 상당히 증가하는 경향을 보여주었고 생후 56일에 neurofascin에 염색되는 매우 많은 말이집틈새를 관찰할 수 있었다. 따라서, 본 연구는 말이집틈새의 형성이 생후 5일 무렵에 부분적으로 시작되어 그 후 빠른 속도로 진행된다고 보고한 Small 등 [20]의 연구 결과와 유사한 경향을 보여주었다.

랫드와 생쥐의 궁둥신경에서 말이집의 축적이 활발하게 일어나는 시기는 대체로 생후 3주까지이고, 그 중에서도 생후 2주말에 최고치에 이르며 점차 그 속도가 감소한다고 밝힌 Friede와 Samorajski [10] 및 Low [16]의 연구결과에 비추어볼 때 Small 등 [20]의 연구에서 제시되었고 본 연구에서도 그 맥을 같이 하고 있는 것처럼 말이집의 형성보다는 말이집틈새의 형성이 조금 늦게 진행된다는 것을 알 수 있다. 따라서, 어느 정도 말이집

의 형성이 진행되고 난 후 틈새의 형성이 일어나고 있음을 추정할 수 있다.

본 연구에서 생후 6~7일령의 랫드에서 말이집의 형성 과정에서 부분적으로 치밀화된 말이집과 말이집틈새의 구조가 공존하는 양상을 볼 수 있는데, 이것은 말이집의 치밀화과정 중에 불완전한 구조로 형성된 틈새인지 그렇지 않으면 일단 치밀하게 형성된 말이집내에서 말이집틈새의 형성을 위해 신경집세포의 세포막이 다시 벌어지는 과정을 보여주는 것인지에 대해서는 명확하지 않고 더 많은 연구가 필요할 것이다.

말이집틈새의 형성 및 발달과 관련하여 neurofascin의 분포 양상을 분석한 보고는 아직 없었는데 본 연구의 결과로 미루어보아 말이집틈새의 형성 및 발달에 neurofascin이 어떤 관련이 있을 것으로 보인다. 그러나, 말이집틈새의 형성과 발달에 neurofascin이 중요한 역할을 수행하는지 그렇지 않으면 말이집틈새의 형성이 진행되면서 그에 따른 결과로 neurofascin이 그 부위에 모여드는지에 대해서도 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결론

Neurofascin은 L1CAM의 하나로 신경섬유의 발달과정에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 궁둥신경에서 말이집틈새의 형성과 관련된 neurofascin의 역할을 규명할 목적으로 면역형광염색과 전자현미경기법, 면역전자현미경기법을 이용하여 랫드 궁둥신경에서 neurofascin의 분포를 추구하고여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전자현미경관찰에서 생후 6일령의 궁둥신경에서 말이집틈새의 형성이 처음으로 관찰되기 시작하였고, 말이집의 전체를 가로지르는 완전한 형태의 말이집틈새의 형성은 생후 8일령에서 관찰되기 시작했다.
2. 면역형광염색에서 neurofascin 면역반응을 나타내는 말이집틈새의 출현은 생후 6일부터 관찰되기 시작했고, 생후 56일까지 일령이 증가함에 따라 뚜렷하게 증가하였다.
3. 면역전자현미경관찰에서 말이집틈새 형성부위에 neurofascin 면역반응을 나타내는 금입자는 생후 6일령에서 최초로 관찰되었고, 그 수는 일령이 증가함에 따라 생후 56일까지 뚜렷하게 증가하였다.

이상의 결과로 neurofascin은 랫드 궁둥신경에서 말이집틈새의 형성에 어떤 관계가 있을 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 2008년도 건국대학교 학술진흥연구비 지원

에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 장병화, 유관희, 이종환, 조익현, 배춘식, 박창현, 한정미, 최농훈, 장병준. 랫드 수초좌골신경섬유에서 Neurofascin 분포에 대한 면역세포화학적연구. 한국전자현미경학회지 2006, **36**, 131-140.
2. **Ayers MM, Anderson R.** Development of onion bulb neuropathy in the Trembler mouse. Comparison with normal nerve maturation. *Acta Neuropathol* 1975, **32**, 43-59.
3. **Balice-Gordon RJ, Bone LJ, Scherer SS.** Functional gap junctions in the Schwann cell myelin sheath. *J Cell Biol* 1998, **142**, 1095-1104.
4. **Bunge RP, Bunge MB, Bates M.** Movements of the Schwann cell nucleus implicate progression of the inner (axon-related) Schwann cell process during myelination. *J Cell Biol* 1989, **109**, 273-284.
5. **Cunningham BA.** Cell adhesion molecules as morphoregulators. *Curr Opin Cell Biol* 1995, **7**, 628-633.
6. **Davis JQ, Bennett V.** Ankyrin binding activity shared by the neurofascin/L1/NrCAM family of nervous system cell adhesion molecules. *J Biol Chem* 1994, **269**, 27163-27166.
7. **Davis JQ, Lambert S, Bennett V.** Molecular composition of the node of Ranvier: identification of ankyrin-binding cell adhesion molecules neurofascin (mucin+/third FNIII domain-) and NrCAM at nodal axon segments. *J Cell Biol* 1996, **135**, 1355-1367.
8. **Davis JQ, McLaughlin T, Bennett V.** Ankyrin-binding proteins related to nervous system cell adhesion molecules: candidates to provide transmembrane and intercellular connections in adult brain. *J Cell Biol* 1993, **121**, 121-133.
9. **Dubreuil RR, MacVicar G, Dissanayake S, Liu C, Homer D, Hortsch M.** Neuroglial-mediated cell adhesion induces assembly of the membrane skeleton at cell contact sites. *J Cell Biol* 1996, **133**, 647-655.
10. **Friede RL, Samorajski T.** Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. A quantitative electron microscopic, histochemical and radioautographic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968, **27**, 546-570.
11. **Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C.** Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 2000, **61**, 267-304.
12. **Geren BB.** The formation from the Schwann cell surface of myelin in the peripheral nerves of chick embryos. *Exp Cell Res* 1954, **7**, 558-562.
13. **Ghabriel MN, Allt G.** Incisures of Schmidt-Lanterman. *Prog Neurobiol* 1981, **17**, 25-58.
14. **Grumet M, Mauro V, Burgoon MP, Edelman GM, Cunningham BA.** Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol* 1991, **113**, 1399-1412.
15. **Hortsch M.** The L1 family of neural cell adhesion molecules: Old proteins performing new tricks. *Neuron* 1996, **17**, 587-593.
16. **Low PA.** Hereditary hypertrophic neuropathy in the Trembler mouse. Part 2. histopathological studies: Electron microscopy. *J Neurol Sci* 1976, **30**, 343-368.
17. **Rathjen FG, Schachner M.** Immunocytological and biochemical characterization of a new neuronal cell surface component (L1 antigen) which is involved in cell adhesion. *EMBO J* 1984, **3**, 1-10.
18. **Salzer JL, Bunge RP.** Studies of Schwann cell proliferation. I. An analysis in tissue culture of proliferation during development, Wallerian degeneration, and direct injury. *J Cell Biol* 1980, **84**, 739-752.
19. **Scherer SS, Xu YT, Nelles E, Fischbeck K, Willecke K, Bone LJ.** Connexin32-null mice develop demyelinating peripheral neuropathy. *Glia* 1998, **24**, 8-20.
20. **Small JR, Ghabriel MN, Allt G.** The development of Schmidt-Lanterman incisures: an electron microscope study. *J Anat* 1987, **150**, 277-286.
21. **Trapp BD, Andrews SB, Wong A, O'Connell M, Griffin JW.** Co-localization of the myelin-associated glycoprotein and the microfilament components, F-actin and spectrin, in Schwann cells of myelinated nerve fibres. *J Neurocytol* 1997, **18**, 47-60.
22. **Volkmer H, Hassel B, Wolff JM, Frank R, Rathjen FG.** Structure of the axonal surface recognition molecule neurofascin and its relationship to a neural subgroup of the immunoglobulin superfamily. *J Cell Biol* 1992, **118**, 149-161.
23. **Webster HD.** The geometry of peripheral myelin sheaths during their formation and growth in rat sciatic nerves. *J Cell Biol* 1971, **48**, 348-367.
24. **Wood PM, Bunge RP.** Evidence that sensory axons are mitogenic for Schwann cells. *Nature* 1975, **256**, 662-664.