

出國報告（出國類別：進修）

中樞神經系統再生之研究

服務機關：國立台灣大學醫學院附設醫院

職 稱：外科部主治醫師

姓 名：楊士弘

出國地區：美國

出國期間：九十四年九月一日至

九十五年十月三十一日

報告日期：九十六年一月二十五日

摘要

職於 93 年 9 月 1 日至 94 年 8 月 31 日期間至美國康乃迪克州新港市 (New Haven, Connecticut) 的耶魯大學醫學院 (Yale School of Medicine) 從事中樞神經再生研究，以老鼠脊髓損傷為模式，阻斷中樞神經的內生性抑制分子、與提高能夠促進神經再生的分子，來改善中樞神經的再生。後於 94 年 9 月 1 日至 94 年 10 月 31 日期間到美國亞利桑那州鳳凰城 (Phoenix, Arizona) 的聖喬瑟夫醫院 (St. Joseph Hospital) 巴洛神經醫學中心 (Barrow Neurological Institute) 進行包括脊髓損傷等神經外科臨床觀摩。在一年多的進修過程中有許多的心得與收穫，目前在國內繼續相關的研究工作，期望未來應用於臨床上來治療罹患中樞神經病變的病患。

目次

目的.....	3
過程.....	5
心得.....	8
建議.....	11
參考資料.....	12

目的

中樞神經損傷後，由於神經細胞與神經纖維無法有效再生，造成病患嚴重的神經功能障礙，與家庭及社會的龐大成本。20世紀初的知名神經科學家，也是諾貝爾醫學獎得主的 *Ramon Cajal*，曾對中樞神經下了一個註解：

Everything may die, nothing may be regenerated. It is for the science of the future to change, if possible, this harsh decree." 近年來的基礎神經科學研究發現，其實中樞神經的確有再生的潛力^{41,47}。首先，中樞神經的髓鞘(myelin)會抑制神經細胞的胞突生長(neurite outgrowth)。由髓鞘蛋白(myelin protein)分離出來的分子，如 Nogo-A，MAG(myelin associated glycoprotein)，與 OMgp(oligodendrocyte myelin glycoprotein)，會作用在神經細胞表面的接受器 NgR(Nogo Receptor)，造成胞突末端的生長椎 (growth cone) 瓦解而使胞突無法延長^{15,20,26,31,45,54}。利用基因轉殖技術產生的 Nogo-A Knockout 小鼠與 Nogo Receptor knockout 小鼠，在脊髓損傷後的神經再生似乎較佳^{22,23,27,48}；但亦有報告指出其效果有限^{51,55,56}。另外，中樞神經的膠質細胞在受傷後會產生蛋白醣，其中一種成分 CSPG (chondroitin sulfate proteoglycan,)，也被發現具有抑制神經胞突生長 (neurite outgrowth) 的作用^{12,36,37,49,57}。

由於脊髓損傷後會造成神經細胞死亡與萎縮，因此神經組織與神經細胞的移植也被認為可能有助於脊髓損傷之治療。將週邊神經接到脊髓截斷的老鼠上，中樞神經纖維可以生長進入移植的週邊神經內⁴⁴。而週邊神經與中樞神經的差別，除了抑制性髓鞘蛋白 Nogo-A 存在於後者而不存在於前者外，週邊神經的膠質細胞：許旺細胞 (schwann cell)，與中樞神經的膠質細胞相比，較有利於神經的再生。在老鼠的脊髓損傷處給予許旺細胞，一方面可以促進神經纖維再生，另一方面則能產生新的髓鞘 (myelin) 來包附軸突^{7,19,39,50}。此外，位於嗅球神經內的包覆細胞 OEC (olfactory ensheathing cell) 也具有類似的

效果^{10,30,40,42,43,53}。近年來十分熱門的幹細胞，也開始被應用於中樞神經病變的治療上。移植於脊髓損傷處的幹細胞，雖然多分化為膠質細胞而非神經元細胞，但可能透過其他的機轉，譬如減緩發炎反應與分泌生長因子，來促進中樞神經的復原^{1,2,9,21,32,33,35}。

除了阻斷中樞神經抑制性分子的作用，與移植神經細胞或組織之外，研究學者也運用神經促生因子 (neurotrophic factor) 來增進中樞神經纖維的生長。包括 NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor)、NT-3 (neurotrophin 3) 等皆能夠使受傷之中樞神經軸突再生有所改善^{14,17,18,24,46,52}。神經促生因子激活神經細胞表面的受器後，其中一個訊息傳導路徑會增加細胞內的 cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 含量，再透過 PKA (protein kinase A) pathway 啟動若干基因的表達。設法提高老鼠神經中的 cAMP 含量，也能夠促進神經再生^{34,38}。

職本身為神經外科醫師，治療過包括腦中風、頭部外傷、脊髓外傷等病人。部分患者在接受急性期的醫療照顧後，仍殘留神經功能障礙，即使施予積極之復健治療，其效果亦未臻理想。故藉由這次出國進修的機會，學習有關中樞神經再生的基礎動物實驗，希望回國後能繼續這方面的研究，或許有朝一日能有所突破，應用於臨床上來治療病人。另外，美國的神經外科醫療為全球之翹楚，所謂“他山之石，可以攻錯”，因此亦順到前往一所神經外科醫學中心進行臨床觀摩。

過程

2004年9月1日至2005年8月31日，這一年的時間裡待在美國康乃迪克州新港市 (New Haven, Connecticut) 的耶魯大學醫學院 (Yale School of Medicine) 進行研究。神經科 Strittmatter 教授是首先發現髓鞘抑制蛋白受器 Nogo receptor 的科學家，發表了許多 Nogo-A、Nogo receptor 與中樞神經再生相關的研究報告。在與 Strittmatter 教授討論後，決定研究方向為較接近臨床應用之動物實驗，並以脊髓損傷為研究主題。總共進行了兩項計畫：(1) Chondroitinase ABC 基因轉植小鼠於脊髓損傷後之神經再生；(2) NgR ecto310 蛋白與 Rolipram 對脊髓損傷大鼠神經再生之效果。

Chondroitinase ABC 為自然界細菌所製造的酵素，可以將脊髓損傷後所產生的再生抑制分子 CSPG 予以分解；哺乳類生物則無此基因與蛋白的表達。把純化的 Chondroitinase ABC 注射至脊髓損傷老鼠的腦脊液循環中，被發現能夠促進脊髓神經的再生^{6,8}。在 Strittmatter 教授的實驗室有一隻轉植 Chondroitinase ABC 基因的小鼠，該基因由 GFAP promotor 來驅動，理論上可集中在脊髓損傷處產生此酵素以促進神經再生。因此，實驗的第一步是先測試基因轉植小鼠是否會在脊髓損傷處產生 Chondroitinase ABC，且是否能有效分解 CSPG 分子？分別以抗體染色，證明了的確基因轉植小鼠會製造 Chondroitinase ABC，與分解 CSPG 分子。下一步驟則於小鼠身上施予脊髓損傷，以行為測試來觀察受傷開始到四週後的不同時間點，下肢運動功能之恢復情形。然而與對照組小鼠相比，基因轉植小鼠的神經功能恢復並沒有更好。而免疫組織染色檢查脊髓神經切片，發現基因轉植小鼠與對照組老鼠相比，其大腦皮質脊髓神經束 (corticospinal tract) 的神經纖維再生較佳，但皆無法通過脊髓切斷處。結論為 Chondroitinase ABC 具有少許促進中樞神經的再生的效果，但在這個基因轉植小鼠的模式未能使神經功能障礙恢復。上述的實驗結果在 2005 年 Keystone symposia 的一項會議 Axonal connections: Molecular

Cues for Development and Regeneration 中發表，並準備投稿至神經科學期刊。

NgR ecto-310 與 Rolipram 已經分別被證實可以促進大鼠的脊髓神經再生。NgR ecto310 為 Nogo receptor 的部分氨基酸序列組成的分子，投與老鼠可以與 Nogo A 等分子結合，防止 Nogo pathway 的活化^{28,29}，進而促進脊髓損傷後的神經再生^{13,16,25,49}。Rolipram 藥物具有抑制 phosphodiesterase (一種分解 cAMP 的酶素) 的功能，使得 cAMP 含量升高而促進神經再生^{34,38}。故第二部分的研究係採用雞尾酒療法，即合併兩項方式來治療，來看是否有加成之效果 (synergistic effect)。實驗分成四組，大鼠在脊髓損傷後 3 天分別給予食鹽水、NgR ecto-310、Rolipram、或 NgR ecto-310 + Rolipram。同樣地在受傷開始到四週後的不同時間點進行觀察，發現 NgR ecto-310 或 Rolipram 確實能促進脊髓神經之復原，但兩者併用與單獨使用任一項方法的治療效果相近，並未出現如預期之加成效果。

在 2005 年 8 月 31 日結束了長達一年的基礎研究工作後，即由美國東岸前往位於三千英里外的西南部亞利桑那州鳳凰城 (Phoenix, Arizona)。該地的 St. Joseph Hospital 內設有 Barrow Neurological Institute (BNI)，為一著名的神經醫學中心，排名為全美第七名，腦血管手術大師 Dr. Robert Spetzler 為該中心主任。其神經外科的陣容堅強，計有主治醫師十六位、住院醫師十七位、研修醫師四位。而像我一樣，由世界各國來此進行臨床觀摩的神經外科醫師共有十餘位，包括有兩位也是來自台灣的神經外科醫師，以及中國大陸、韓國、泰國、德國、埃及、義大利、馬其頓、巴西、阿根廷等國的醫師。在兩個月的時間，親炙了許多精采的神經外手術，包括在低溫心臟停止跳動狀態下來進行巨大基底動脈瘤夾除手術；顱內剝離性動脈瘤的手術治療（採取獨特的 wrapping + clipping）；下視丘缺陷瘤 (hypothalamic hamartoma) 的手術切除；選擇性背神經根切斷術治療腦性麻痺引起的下肢僵直；胸腔鏡手術治療胸椎間盤突出等等。該中心所有的神經外科手術皆能看到，全年手術總數超過四千個病例，尤其以腦血管手術與脊椎手術最為出色，有不少全美各地與其

他國家慕名而來的病患來此接受治療。在觀摩手術之餘，亦出席了各項研討會與教學活動。主治醫師對住院醫師、實習醫師、與見習醫師的教學十分熱心，相互間亦有許多精采的討論。除了每日傍晚的神經外科會議外，相關科部之間也定期舉行討論會，如小兒神經討論會、顱底手術討論會、神經內分泌討論會等等，不同科系的醫師皆不吝提出自身的心得與看法。在這樣的過程中也讓我增長了許多的知識與見聞，雖然只有短短的兩個月時間，卻是一個十分難得與寶貴的經驗。

心得

中樞神經病變的修復與治療，由於基礎神經科學研究的突破，是近年來十分熱門的研究課題。以脊髓損傷為例，過去在臨床治療上，高劑量的類脂醇 (mega-dose methylprednisolone) 是唯一有效的藥物^{3-5,11}。而目前在世界各地，已經有少數的治療方式開始人體試驗，包括移植嗅球包覆細胞、移植活化的巨噬細胞等等。職本身過去並未從事過動物實驗，藉由這一次的機會實際參與脊髓損傷的研究，吸取寶貴的經驗，目前準備在台灣進行類似的研究工作。當初剛到美國時，曾經有人建議應該由分子生物學為方向來著手進行研究，但考量到本身的背景與有限的進修時間，且希望將來在進修結束回國後能接續研究，最後選擇以動物實驗為主題。動物實驗給人的感覺，只是給動物做一些手術處理與藥物治療，似乎不甚困難；親身實做後，發現裡頭學問其實很大。剛開始做實驗，對動物施予脊髓損傷，以細針頭切斷二分之一到三分之二深度的脊髓，結果有的老鼠下肢全癱，有的老鼠則健步如飛，差異極大。與實驗室同仁請教討論後，再經過幾次練習，抓到訣竅後，不同實驗老鼠間的差異才逐漸縮小。而動物的行為測試，更需要有足夠的毅力，因為動物無法與我們人類溝通，測試時需耐心對待，否則結果很容易會有所偏差。

職所選擇進修的實驗室規模頗大，共約有二十位研究人員進行各項與神經再生相關的實驗。除了三位研究者(包含筆者)專職進行動物實驗外，其他人多以分子生物學與細胞生物學的方法進行研究。各種最新的技術在這兒都可以見到，譬如：以 yeast-hybrid assay 與 expression cloning 來篩選 Nogo receptor 的 co-receptor；對雞胚進行 gene transfection，分析某特定基因對神經發育的影響；使用幹細胞治療脊髓側索硬化症的小鼠等等。研究的範疇，一方面大規模的分析成千上萬的基因或蛋白，找出有潛力的候選物質，再針對這些分子做深入的探討。在後基因體的時代，雖然所有人類的基因序列已被解碼，但許多基因在正常生理或疾病狀態下的功能未知，而這樣子的一個研

究模式可能會有所突破，找到許多過去未知的致病機轉與治療方式。不過，這樣的研究所需要投入龐大的人力、物力、與經費，非一般研究者所能負擔。欣見在台大醫學院及台大醫院，已經成立了核心實驗室與共同研究室，內有基因體與蛋白質體等研究設備，並提供對外的服務。因此，若有好的創意，與足夠的經費，應該有機會在台大這個環境作出一些優質的研究。

在耶魯大學的一年，除了研究工作外，也出席了許多研討會。雖然從事神經科學的研究人員分散在許多不同的單位，但是藉由神經科學研究群的電子郵件系統，將每日各項會議的時間與地點提前通知大家，讓有興趣者參加，提升了討論會的質與量。會議進行中與會後，講演者與相關學門的研究者常有熱烈的討論與互動，這種情形在我們這兒是比較少見的。另外，筆者亦參加了 2004 年在南加州聖地牙哥舉行的全美國的神經科學年會，會期一共六天，共計有超過兩萬人以上與會，各類型的報告數以千計，所涵蓋的主題橫跨分子、細胞、系統、發育、修復、行為、認知等方面，讓人見識到神經科學的蓬勃發展，以及自己的渺小。而台灣大學已經在去年成立跨院系科部的神經生物與認知科學研究中心，與國內外其他大學相比，雖然起步略慢，但相信將很快迎頭趕上。

在美國的最後兩個月，則是在 Barrow Neurological Institute 的神經外科進行臨床觀摩。整個 St. Joseph Hospital 最大的科部就是神經外科，全醫院一半的開刀房都是進行神經外科的手術。手術室配備有先進的手術儀器設備：手術顯微鏡、誘發電位監測、導航系統、內試鏡、術中都卜勒超音波、術中血管攝影、超音波抽吸機與超音波磨骨機等等；該院尚可執行介入性血管內手術、加馬刀與電腦刀(Cyberknife) 等治療。運用這些醫療資源，提供病患暨有效又安全的治療方式。對於需要手術的病人，可以將手術的傷口與病灶旁的正常腦組織的傷害降到最低，並且於術中偵測病灶處理的程度。而該院唯一欠缺的手術中核磁共振掃描儀，將裝設於 2006 年啓用的新醫療大樓內。所謂 ”工欲善其事，必先利其器” ，美國的醫療能執世界之牛耳，相信這是一個很重要的因素吧。除了有精良的硬體設施外，也需要有高超的手術技巧。在此受訓

的住院醫師，有資深主治醫師的指導，與數量甚高的手術案例(該院每年神經外科手術超過四千例)可以學習外，另外還有顯微手術實驗室可供醫師進行高難度手術的練習。歐美國家的民風開放，身故後捐出遺體提供醫學教育與醫療研究的民眾不在少數，因此有充足的屍體來源，可以讓醫師與研究人員來使用。將來要提升台灣的神經外科醫療水準，這幾個方向，是值得我們努力的目標。

建議

俗諺云：“在家靠父母，出外靠朋友。” 這次到美國進修，對這句話有特別深刻的體驗。初到美國，舉凡食衣住行，樣樣都得打理。在耶魯大學讀書與進修的台灣同鄉不多，出國前正值暑假，僅聯絡上一名研究生，詢問當地情形。直到出發前夕與另一位即將回台的博士後研究員取得聯繫，在我抵達當地後，協助我到銀行開戶、購買家具、搬入公寓等事宜，使我能很快進入狀況，開始展開研究工作。回國後在準備本報告時，在公務出國報告資訊網發現過去也有醫師曾到耶魯大學醫學院進修，若能在出國前請益，或可有事半功倍之效果。故建議未來能讓準備出國的研究進修人員知道有此一資訊網，讓有興趣者能夠加以利用。另外，針對此資料庫的一些缺點，如參訪機關等欄位在某些報告書中為空白，主要分類與次要分類欄位太過籠統等等，希望將這些部分的功能予以加強，使檢索更有效率。

由於神經科學的範疇甚廣，許多傑出的研究成果係透過跨領域的合作來完成。在國外，不論是基礎神經科學抑或是臨床神經醫學，不同科部學門間的合作關係早已行之多年成為常態。而在國內，神經科學的整合已見起步，包括台灣大學等學校已經成立整合性的神經科學中心；臨床神經醫學科部間的合作也頗頻繁，不同科的醫師常會以合作或轉診方式來治療病人。建議比照基礎醫學模式，將臨床相關科部進一步整合，成立類似神經醫學中心的機構，訂定一些研究主題，應能進一步提升臨床服務與研究工作的品質。

最後，感謝教育部與臺大醫院給讓我有這個機會到美國進修，不僅使我增長見聞，對於未來的臨床與研究工作也有莫大助益。希望公務出國進修這樣子的一個制度能夠持續下去，讓國外頂尖的技术與制度能夠引進台灣，以提升整個國家與社會的競爭力與創造力。

參考資料

1. Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB: Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. **Exp Neurol** **190**:17-31, 2004
2. Bambakidis NC, Miller RH: Transplantation of oligodendrocyte precursors and sonic hedgehog results in improved function and white matter sparing in the spinal cords of adult rats after contusion. **Spine J** **4**:16-26, 2004
3. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Jr., et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. **J Neurosurg** **76**:23-31, 1992
4. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al: Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. **J Neurosurg** **63**:704-713, 1985
5. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al: Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. **J Neurosurg** **89**:699-706, 1998
6. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al: Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. **Nature** **416**:636-640, 2002
7. Bunge MB: Transplantation of purified populations of Schwann cells into lesioned adult rat spinal cord. **J Neurol** **242**:S36-39, 1994
8. Caggiano AO, Zimmer MP, Ganguly A, et al: Chondroitinase ABCI improves locomotion and bladder function following contusion injury of the rat spinal cord. **Journal of Neurotrauma** **22**:226-239, 2005
9. Cao QL, Zhang YP, Howard RM, et al: Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. **Exp Neurol** **167**:48-58, 2001
10. Collazos-Castro JE, Muneton-Gomez VC, Nieto-Sampedro M: Olfactory glia transplantation into cervical spinal cord contusion injuries. **J Neurosurg Spine** **3**:308-317, 2005
11. Constantini S, Young W: The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. **J Neurosurg** **80**:97-111, 1994
12. Davies SJA, Silver J: Adult axon regeneration in adult CNS white matter. **Trends in Neurosciences** **21**:515, 1998
13. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, et al: Rho signaling pathway targeted to

- promote spinal cord repair. **J Neurosci** **22**:6570-6577, 2002
14. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, et al: Spinal cord transection in adult rats: effects of local infusion of nerve growth factor on the corticospinal tract axons. **Neurosurgery** **33**:889-893, 1993
 15. Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM: Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. **Nature** **409**:341-346, 2001
 16. Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM: Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. **J Neurosci** **23**:1416-1423, 2003
 17. Friedman B, Kleinfeld D, Ip NY, et al: BDNF and NT-4/5 exert neurotrophic influences on injured adult spinal motor neurons. **J Neurosci** **15**:1044-1056, 1995
 18. Grill RJ, Blesch A, Tuszynski MH: Robust growth of chronically injured spinal cord axons induced by grafts of genetically modified NGF-secreting cells. **Exp Neurol** **148**:444-452, 1997
 19. Guest JD, Rao A, Olson L, et al: The ability of human Schwann cell grafts to promote regeneration in the transected nude rat spinal cord. **Exp Neurol** **148**:502-522, 1997
 20. He Z, Koprivica V: The Nogo signaling pathway for regeneration block. **Annu Rev Neurosci** **27**:341-368, 2004
 21. Hofstetter CP, Holmstrom NA, Lilja JA, et al: Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. **Nat Neurosci** **8**:346-353, 2005
 22. Kim JE, Li S, GrandPre T, et al: Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B. **Neuron** **38**:187-199, 2003
 23. Kim JE, Liu BP, Park JH, et al: Nogo-66 receptor prevents raphespinal and rubrospinal axon regeneration and limits functional recovery from spinal cord injury. **Neuron** **44**:439-451, 2004
 24. Kobayashi NR, Fan DP, Giehl KM, et al: BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat rubrospinal neurons after cervical axotomy, stimulate GAP-43 and Talpha 1-tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. **J Neurosci** **17**:9583-9595, 1997
 25. Koprivica V, Park JB, Yiu G, et al: Neuroscience: EGFR activation mediates inhibition of axon regeneration by myelin and chondroitin sulfate proteoglycans. **Science** **310**:106-110, 2005
 26. Li M, Shibata A, Li C, et al: Myelin-associated glycoprotein inhibits neurite/axon growth and causes growth cone collapse. **J Neurosci Res** **46**:404-414, 1996

27. Li S, Kim JE, Budel S, et al: Transgenic inhibition of Nogo-66 receptor function allows axonal sprouting and improved locomotion after spinal injury. **Mol Cell Neurosci** **29**:26-39, 2005
28. Li S, Liu BP, Budel S, et al: Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. **J Neurosci** **24**:10511-10520, 2004
29. Li S, Strittmatter SM: Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury. **J Neurosci** **23**:4219-4227, 2003
30. Li Y, Field PM, Raisman G: Repair of adult rat corticospinal tract by transplants of olfactory ensheathing cells. **Science** **277**:2000-2002, 1997
31. Liu BP, Fournier A, GrandPre T, et al: Myelin-associated glycoprotein as a functional ligand for the Nogo-66 receptor. **Science** **297**:1190-1193, 2002
32. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, et al: Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. **Proc Natl Acad Sci U S A** **97**:6126-6131, 2000
33. Lu P, Jones LL, Snyder EY, et al: Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. **Exp Neurol** **181**:115-129, 2003
34. Lu P, Yang H, Jones LL, et al: Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. **J Neurosci** **24**:6402-6409, 2004
35. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, et al: Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. **Nat Med** **5**:1410-1412, 1999
36. McKeon RJ, Hoke A, Silver J: Injury-induced proteoglycans inhibit the potential for laminin-mediated axon growth on astrocytic scars. **Experimental Neurology** **136**:32-43, 1995
37. Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, et al: The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar. **Mol Cell Neurosci** **22**:319-330, 2003
38. Nikulina E, Tidwell JL, Dai HN, et al: The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery. **Proc Natl Acad Sci U S A** **101**:8786-8790, 2004
39. Oudega M, Gautier SE, Chapon P, et al: Axonal regeneration into Schwann cell grafts within resorbable poly(alpha-hydroxyacid) guidance channels in the adult rat spinal cord. **Biomaterials** **22**:1125-1136, 2001
40. Raisman G: Olfactory ensheathing cells and repair of brain and spinal cord

- injuries. **Cloning Stem Cells** 6:364-368, 2004
41. Ramer LM, Ramer MS, Steeves JD: Setting the stage for functional repair of spinal cord injuries: a cast of thousands. **Spinal Cord** 43:134-161, 2005
 42. Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, et al: Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. **Neuron** 25:425-435, 2000
 43. Ramon-Cueto A, Plant GW, Avila J, et al: Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. **J Neurosci** 18:3803-3815, 1998
 44. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ: Axons from CNS neurones regenerate into PNS grafts. **Nature** 284:264-265, 1980
 45. Schnaar RL: Myelin molecules limiting nervous system plasticity. **Prog Mol Subcell Biol** 32:125-142, 2003
 46. 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
 47. Schwab ME: Repairing the injured spinal cord. **Science** 295:1029-1031, 2002
 48. Simonen M, Pedersen V, Weinmann O, et al: Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor Nogo-A improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury. **Neuron** 38:201-211, 2003
 49. Sivasankaran R, Pei J, Wang KC, et al: PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. **Nat Neurosci** 7:261-268, 2004
 50. Takami T, Oudega M, Bates ML, et al: Schwann cell but not olfactory ensheathing glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderately contused adult rat thoracic spinal cord. **J Neurosci** 22:6670-6681, 2002
 51. Teng FY, Tang BL: Why do Nogo/Nogo-66 receptor gene knockouts result in inferior regeneration compared to treatment with neutralizing agents? **J Neurochem** 94:865-874, 2005
 52. Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, et al: Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. **Exp Neurol** 137:157-173, 1996
 53. Verdu E, Garcia-Alias G, Fores J, et al: Olfactory ensheathing cells transplanted in lesioned spinal cord prevent loss of spinal cord parenchyma and promote functional recovery. **Glia** 42:275-286, 2003

54. Wang KC, Koprivica V, Kim JA, et al: Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. **Nature** **417**:941-944, 2002
55. Zheng B, Atwal J, Ho C, et al: Genetic deletion of the Nogo receptor does not reduce neurite inhibition in vitro or promote corticospinal tract regeneration in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** **102**:1205-1210, 2005
56. Zheng B, Ho C, Li S, et al: Lack of enhanced spinal regeneration in Nogo-deficient mice. **Neuron** **38**:213-224, 2003
57. Zuo J, Neubauer D, Dyess K, et al: Degradation of chondroitin sulfate proteoglycan enhances the neurite-promoting potential of spinal cord tissue. **Exp Neurol** **154**:654-662, 1998