

## 臭化エチジウム脊髄内注入による実験的脱髄と髄鞘再生の形態学的研究

伏見 滋子, 森定 ゆみ, 調 輝 男

マウス脊髄後索内に臭化エチジウム (EBr) を注入して脱髄疾患モデルを作成し, その脱髄と髄鞘再生過程を光顕的, 免疫組織化学的ならびに電顕的に検索した。

EBr 注入による障害は, 障害中心部, 障害辺縁部, 障害周囲部の3領域に分かれた。障害中心部では, 高度の脱髄が生じたが, 脱髄はオリゴデンドログリアおよびアストロサイトの变性, 壊死を主とするもので, 軸索は比較的よく保持されていた。同部位では, 主に Schwann 細胞による末梢性髄鞘再生が認められ, この Schwann 細胞は, 血管壁の自律神経由来であることが示唆された。障害辺縁部では, 脱髄後オリゴデンドログリアによる中枢性髄鞘再生とアストロサイトによる修復が認められた。このオリゴデンドログリアによる髄鞘再生にはアストロサイトの関与が示唆された。障害周囲部では, 脱髄は観察されず, アストロサイトの反応性増殖のみが認められた。

(平成4年8月31日採用)

### Experimental Demyelination and Remyelination Induced by Ethidium Bromide

Shigeko Fushimi, Yumi Morisada, Teruo Shirabe

Experimental demyelination and remyelination induced in the posterior column of the mouse spinal cord by an injection of ethidium bromide were examined light microscopically, immunohistochemically and electron microscopically.

The demyelinating lesions induced by ethidium bromide were divided into three zones based on their severity. In the central zone, degeneration and destruction of oligodendroglia and astrocytes were prominent, while axons were relatively well preserved. Later, peripheral type remyelination by Schwann cells was observed in this area. These Schwann cells were thought to be derived from the autonomic nerves in the blood vessels. Demyelination was also prominent in the peripheral zone and central type remyelination by oligodendroglia was seen with astrocytic proliferation after demyelination. In the marginal zone, although there was no demyelination, reactive astrocytes were observed. (Accepted on August 31, 1992) *Kawasaki Igakkaishi* 18(3): 227-236, 1992

**Key Words** ① Demyelination ② Remyelination ③ Ethidium bromide

## はじめに

神経疾患のひとつに、軸索が保存されたまま髄鞘だけが一次性に侵され髄鞘崩壊をきたす脱髄疾患がある。従来、中枢神経では髄鞘再生は起こり難いとされてきたが、最近代表的な脱髄疾患である多発性硬化症 (MS) において脊髄、脳幹で Schwann 細胞による末梢性髄鞘再生が報告されている。<sup>1)~4)</sup> また、オリゴデンドログリアによる中枢性髄鞘再生も示唆されている。<sup>3), 5), 6)</sup> しかしながら、その脱髄発生および髄鞘再生機序ならびにそれらの過程での各細胞の役割は解明されていない。

今回われわれは、マウス脊髄後索内に臭化エチジウム (EBr) を注入して、実験的に脱髄を起こし、その脱髄と髄鞘再生過程を光顕的、免疫組織化学的ならびに電顕的に検索した。

## 材料と方法

動物は、12~17週齢の BALB/c 雄マウスを実験群では45匹、コントロール群では3匹用いた。実験群ではネプタール麻酔下に脊髄の胸髄~腰髄レベルで一部椎弓切除を行い、微小電極作製器を用いて作ったマイクロピペット (先端径25  $\mu\text{m}$ ) をマニピュレーターを用いて後索に硬膜から300  $\mu\text{m}$  の深さで挿入し、マイクロインジェクターで0.1% EBr を0.5  $\mu\text{l}$  注入した。

光顕的観察のためには、EBr 注入6, 8, 10日, 2, 4, 8, 12週後緩衝ホルマリンにて経心的に灌流固定を行い、注入部のパラフィン連続切片を作製し、HE 染色のほか、Schwann 細胞と血管の基底膜の検出のために抗ラミニン抗体 (1:100, GIBCO) を、S-100蛋白を有する Schwann 細胞とアストロサイトを検出するために抗 S100抗体 (1:100, DAKO) を、アストロサイトに特異的なグリア酸性蛋白を検出するために抗 GFAP 抗体 (1:500, DAKO) を用いた免疫組織化学染色を PAP 法で行った。電顕的観察のためには、

EBr 注入3, 6, 8, 10日, 2, 4, 8, 12週後4% グルタルアルデヒド (0.1M Sorensen's phosphate buffer, pH 7.4) にて灌流固定を行い脊髄を摘出した。採取脊髄は、2%グルタルアルデヒドで1時間、2%四酸化オスミウムで1時間30分の二重固定後、通常の方法で脱水、エボン包埋し、超薄切片作製後電子顕微鏡観察を行った。コントロール群では、同様の方法で脊髄後索に生理食塩水を0.5  $\mu\text{l}$  注入した。注入8日後緩衝ホルマリンにて灌流固定を行い、パラフィン連続切片を作製し、HE 染色を行い光顕的に観察した。

## 結 果

コントロール群では、光顕的に変化は認められなかった。

実験群では、0.5  $\mu\text{l}$  の EBr 注入によりほぼ後索内に限局した脱髄が生じた。障害は注入部位を中心として同心円状に広がり、細胞の反応により障害中心部、障害辺縁部、障害周囲部の3領域に分かれた (Fig. 1)。

注入3日後。

光顕的に変化は明らかでないが、電顕的に障害中心部に髄鞘層板間の解離、血管周囲の空胞形成、アストロサイト、オリゴデンドログリアの変性が認められた (Fig. 2A)。オリゴデンドログリアには核膜の解離、ミトコンドリアのクリスタ構造の消失、クロマチンの凝集、微小管の蓄積が見られた (Fig. 2B)。アストロサイトには胞体内にミトコンドリアの膨化、崩壊と多数の微小管の蓄積が見られた (Fig. 2C)。

注入6日後。

障害中心部は細胞成分に乏しく障害辺縁部に肥満した胞体を有する多数のマクロファージの浸潤が見られた。ラミニン免疫染色では、血管周囲および柔膜下の細胞周囲に陽性反応が認められた (Fig. 3A)。GFAP 免疫染色では障害中心部と辺縁部は陰性で、障害周囲部に分裂中の GFAP 陽性アストロサイトが認められた (Fig.

3 B).

電顕的には、障害中心部と障害辺縁部で髄鞘層板間の解離が見られ、myelin figure を有する貪食胞をもったマクロファージが認められた(Fig.

4). 軸索は、周囲の髄鞘の崩壊にもかかわらず比較的良く保持されていた。

注入8日後。

障害中心部と障害辺縁部に泡末状の胞体を有する多数のマクロファージの浸潤が顕著で、毛細血管の増殖が見られた。ラミニン免疫染色では、放射状に血管周囲および血管と接した細胞の突起周囲に陽性反応が認められた(Fig. 3 C)。連続切片で後根の Schwann

細胞との関連を検討すると、後根のラミニン陽性部と障害部内のラミニン陽性部との連続性はみられなかった。障害周囲部の GFAP 陽性アストロサイトは、6日後より増加して見られた

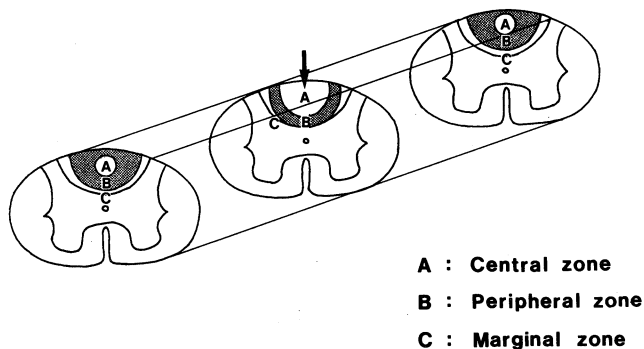


Fig. 1. Schematic illustration of the distribution of the lesion induced by ethidium bromide (EBr). A : central zone B : peripheral zone C : marginal zone

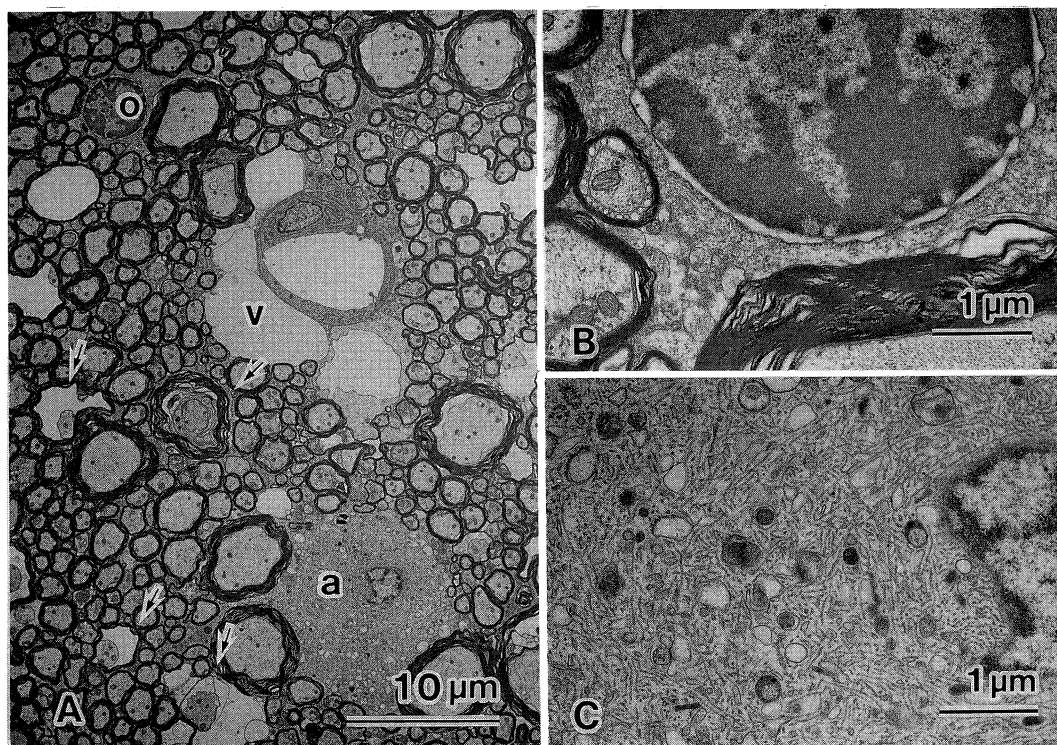
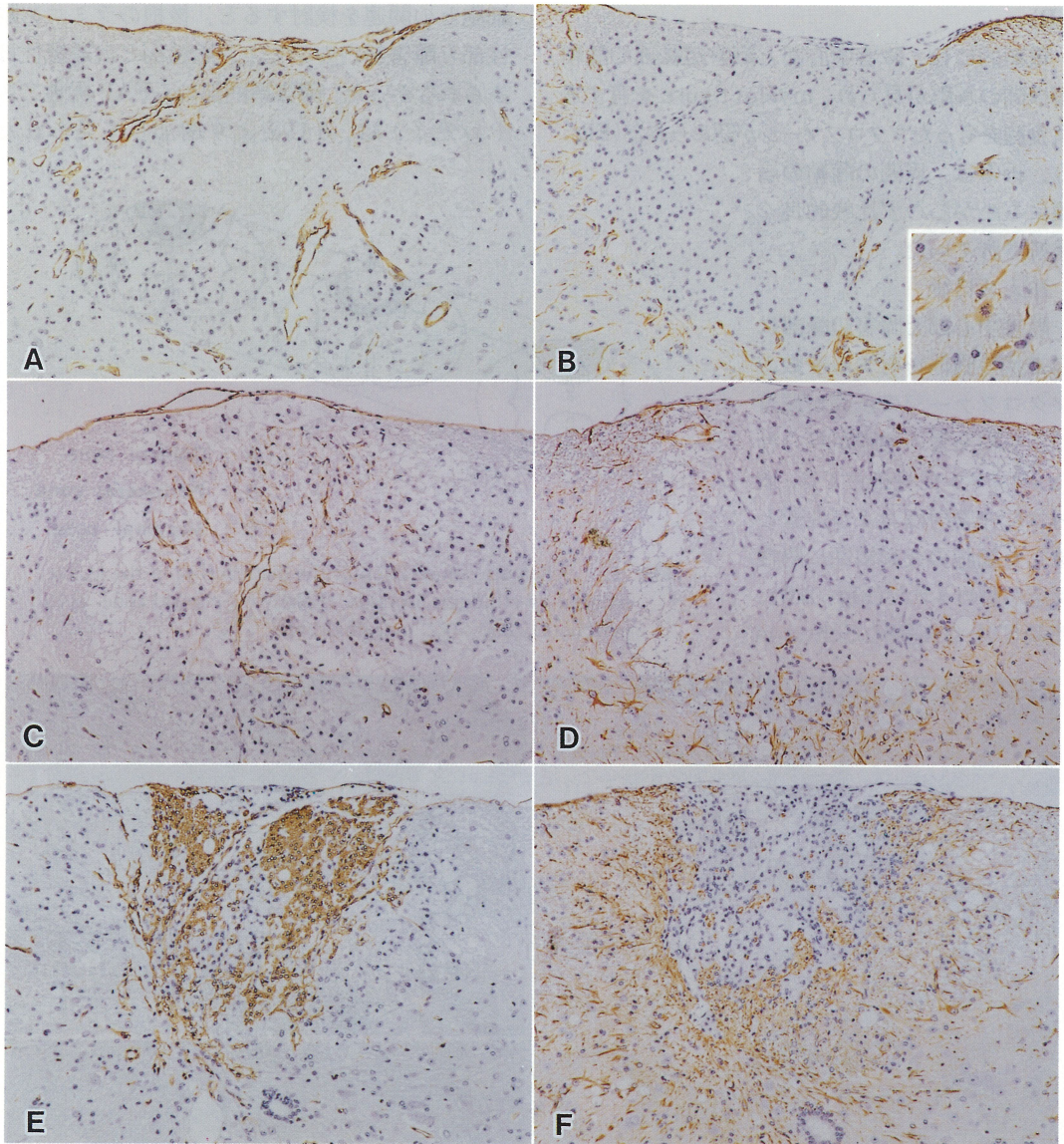


Fig. 2. Electron micrographs three days after EBr injection. A : An astrocyte(a) and oligodendroglia(o) show mild degenerative changes. Splitting of myelin lamellae(arrows) and vacuoles around the blood vessels (v) are observed. B : Splitting of the nuclear membrane is seen in the oligodendroglia. C : Swelling and destruction of the mitochondria and accumulation of microtubules are seen in the cytoplasm of the astrocytes.



**Fig. 3.** Light micrographs of immunohistochemical staining with anti-laminin and anti-GFAP antibodies six days (A, B), eight days (C, D) and four weeks (E, F) after EBr injection. A: Laminin is seen around blood vessels and in the subpial region ( $\times 80$ ). B: GFAP is negative in the central zone of the lesion ( $\times 80$ ). The inset shows a mitotic GFAP positive astrocyte in the marginal zone. C: Laminin is observed around the cells beneath the blood vessel in the central zone ( $\times 80$ ). D: Reactive GFAP positive astrocytes are observed in the marginal zone ( $\times 80$ ). E: Laminin positive cells are observed extending from the subpial region to the central zone ( $\times 80$ ). F: GFAP positive cells are seen only in the peripheral and marginal zones ( $\times 80$ ).

(Fig. 3 D).

電顕的には、脱髄後マクロファージによる崩壊髄鞘の貪食が生じた部位で、髄鞘を失った軸索の集合と胞体にリボゾーム、ミトコンドリア、粗面小胞体を豊富に有する未熟な細胞が認められた (Fig. 5).

注入10日後.

8日後と同様に障害中心部と障害辺縁部に肥満した胞体を有するマクロファージが多数見られ、毛細血管と細胞の増殖が認められた。ラミン免疫染色では、8日後に見られた血管と接した細胞周囲の陽性反応が障害中心部の細胞増殖部位に広まり、また、同部位で再生した髄鞘と考えられる輪状の陽性反応が小数認められた。連続切片では、8日後と同様に障害部と後根 Schwann 細胞間に関連は認められなかった。GFAP 免疫染色では、障害中心部は陰性であったが、障害辺縁部から障害周囲部にかけて長い

突起を伸ばした強陽性のアストロサイトが認められた。

電顕的には、障害中心部で複数の Schwann 細胞と軸索が同一基底膜で囲まれた像や Schwann 細胞と軸索が1対1で接している所見が認められた。Schwann 細胞の胞体は、自由リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリアを豊富に含み電子密度が高く、胞体周囲には基底膜が認められた (Fig. 6 A)。障害辺縁部ではオリゴデンドログリアの突起と軸索との接触やオリゴデンドログリアによる軸索の取り囲みが認められた。オリゴデンドログリアはクロマチン量の少ない大きな核を有し、その胞体には粗面小胞体、自由リボゾームが豊富に見られた (Fig. 6 B)。

注入2週後.

障害中心部で10日後に比べてより多数の細胞増殖が見られ、その細胞増殖部位で再生した髄

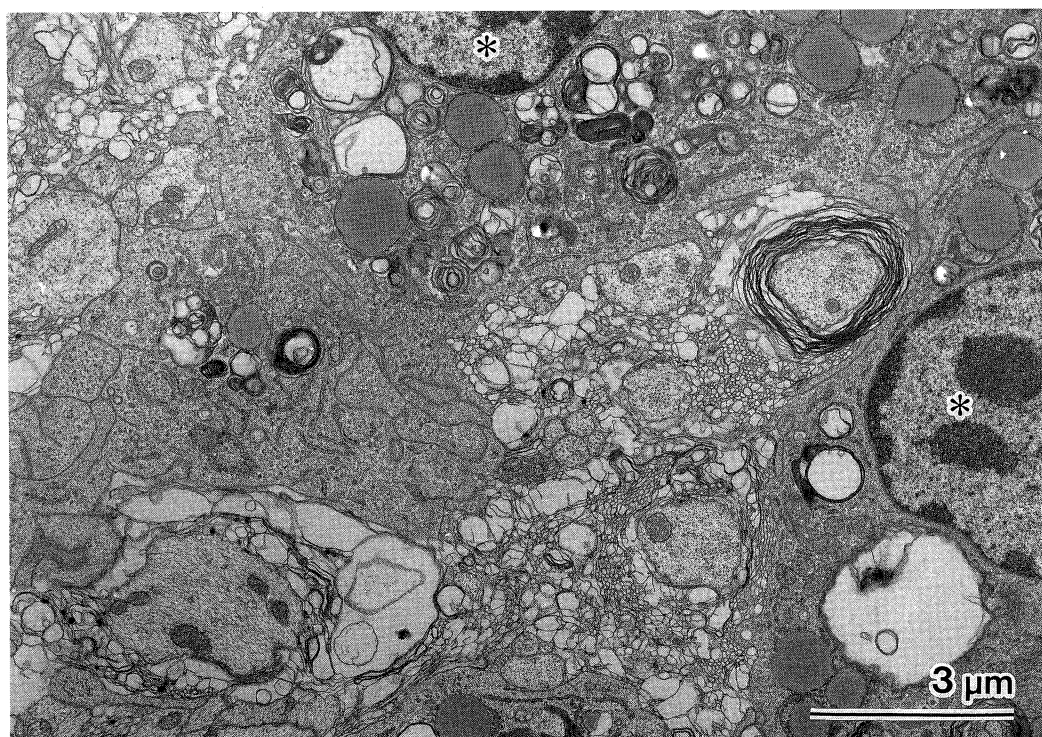


Fig. 4. An electron micrograph six days after EBr injection. Destruction of the myelin sheath is observed. Macrophages (\*) contain abundant myelin debris in their cytoplasm. Axons are relatively well preserved.

鞘と考えられる輪状のラミニン陽性部位が認められた。また、連続切片でラミニンと GFAP 免疫染色を行うと、GFAP 陽性域と陰性域の境界に相当する部位で線状にラミニン陽性反応が認められた。GFAP では、10日後と同様に障害辺縁部から周囲部にかけて強陽性アストロサイトが認められた。

電顕的には、10日後と同様に髄鞘再生初期を示唆する所見が見られたが同時に障害中心部で Schwann 細胞による数層から十数層の末梢性髄鞘形成を、また、障害辺縁部でオリゴデンドログリアによる数層の中枢性髄鞘形成を認めた。

注入4週後。

障害中心部ではマクロファージは減少し、これにかわって円形の核を有する多数の細胞増殖が認められた。ラミニン免疫染色では、これらの細胞体との近傍に輪状の強陽性部位をもっており、8日後から障害部で見られた血管と関連した細胞周囲での弱陽性反応は消失していた

(Fig. 3 E)。GFAP 免疫染色では障害周囲部から障害辺縁部にかけて陽性反応が認められたが中心部は陰性であった (Fig. 3 F)。

電顕的には、障害中心部で Schwann 細胞による数十層の末梢性髄鞘形成が多数見られたが、数本の軸索周囲を1個の Schwann 細胞が取り巻いている無髄線維も認められた。Schwann 細胞による末梢性髄鞘再生部位ではアストロサイトの突起は乏しく、細胞間周囲に膠原線維が見られた (Fig. 7 A)。障害辺縁部ではオリゴデンドログリアによる十数層の中枢性髄鞘形成と多量のグリアフィラメントを含むアストロサイトの突起が認められた (Fig. 7 B)。末梢性髄鞘と中枢性髄鞘が隣接する部位で、アストロサイトの一部に基底膜様の構造が認められた。また、障害辺縁部と障害周囲部との境界部で軽度障害された髄鞘の残存、マクロファージが見られた。

注入8, 12週後。

障害中心部の末梢性髄鞘と障害辺縁部の中枢

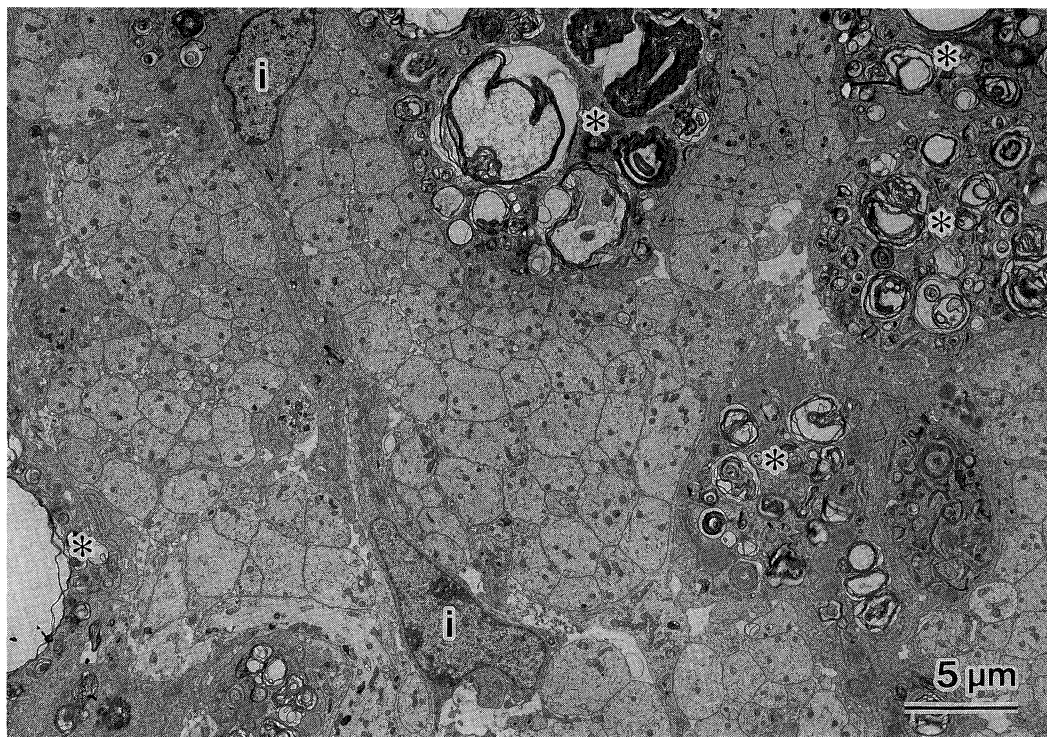


Fig. 5. An electron micrograph eight days after EBr injection. Many naked axons without myelin sheath are observed. There are scattered macrophages (\*) and undetermined immature cells (i).

性髄鞘は、髄鞘層板数を増加した。Schwann 細胞は細胞内小器官の少ない成熟した形態を呈した。障害中心部の特に柔膜下の小径軸索で末梢性無髄神経が認められ、その無髄神経には通常の形態を有する神経線維と Schwann 細胞の突起がルーズに数層を取り囲む神経線維が存在した。

以上、実験結果をまとめると EBr 注入による障害中心部は、高度の脱髄を生じ、アストロサイトの増殖を伴わずに Schwann 細胞による末梢性髄鞘再生が認められた。一方、障害辺縁部は、その周囲で脱髄を生じた後、アストロサイトの増殖を伴って主にオリゴデンドログリアによる中枢性髄鞘再生が認められた。障害周囲部は、後索から灰白質にかける部位で、脱髄は生じずアストロサイトの反応性増殖のみが認められた。

## 考 察

実験的脱髄病変は、免疫的、物理的、感染的、中毒的に誘導される。EBr 注入法は、中毒的脱髄誘導方法のひとつであり、RNA、DNA 合成阻害、タンパク合成阻害<sup>7),8)</sup>により脱髄を生じる。この EBr を使用して Yajima らはラットの脳槽内注入<sup>9),10)</sup>で、また Blakemore ら<sup>11)</sup>はネコで脊髄内注入を行った結果、中枢神経の白質グリア細胞を選択的に破壊するのに有用であることを報告している。今回われわれは、Blakemore ら<sup>11)</sup>の方法に準じてマウス脊髄後索内に EBr を注入し中枢神経系での脱髄と髄鞘再生モデル作成を試みた。その結果、Yajima ら<sup>9),10)</sup> Blakemore<sup>11)</sup>が報告している脱髄、髄鞘再生過程の経過日とは多少異なったが、その脱髄は軸索を良く保存した状態でオリゴデンドログリア

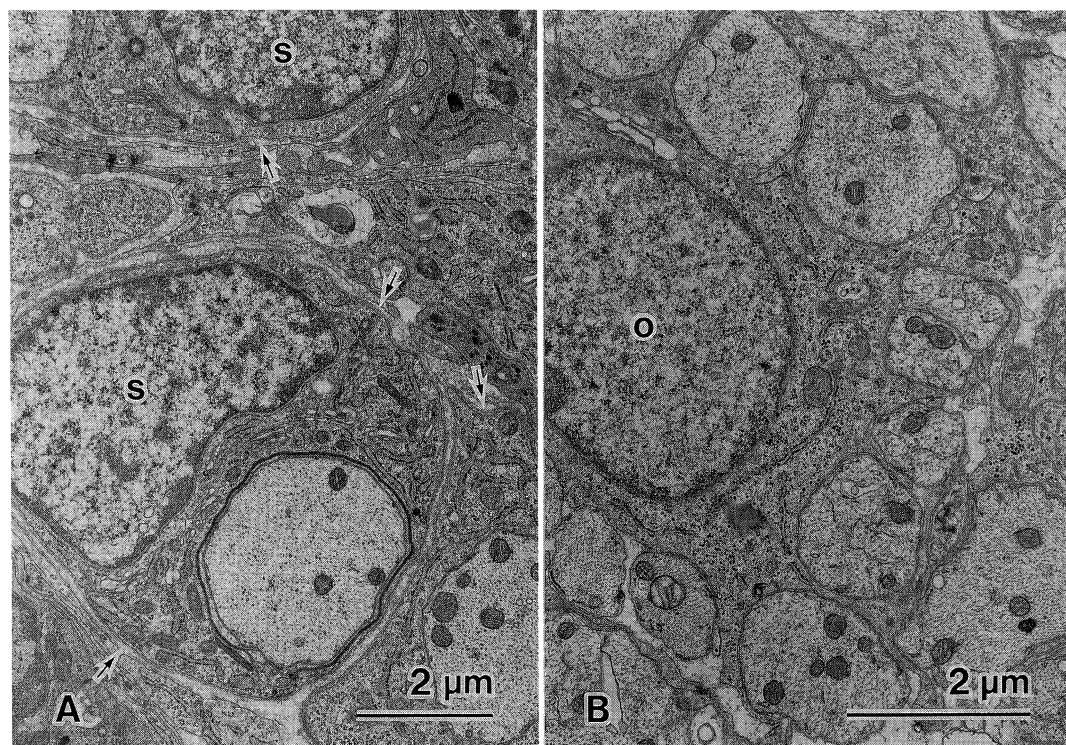


Fig. 6. Electron micrographs 10 days after EBr injection. A: Thin layers of myelin sheath produced by the Schwann cells (s) are observed in the central zone. The arrows indicate the basal lamina of the Schwann cells. B: Several naked axons are encircled by the cytoplasm of a single oligodendroglia (o) in the peripheral zone.

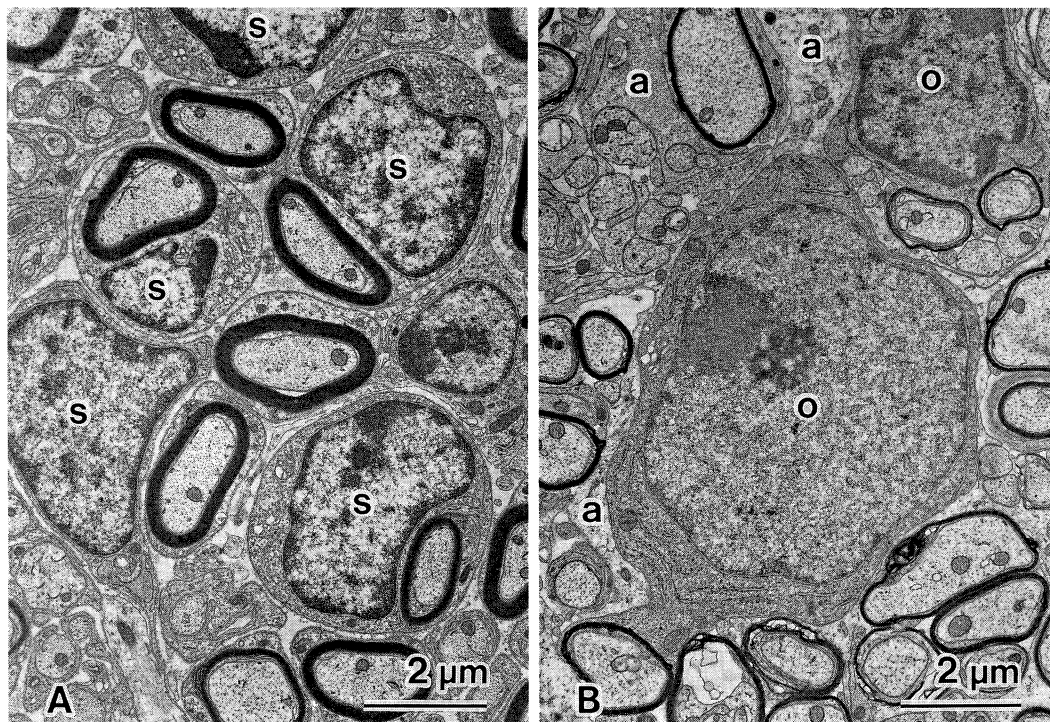
とアストロサイトの変性、壊死を主病変とするもので、脱髄疾患モデルとして有用であると考えられた。

さて、今回のわれわれの実験で興味深かったのは、障害中心部でアストロサイトの反応を欠く Schwann 細胞による髄鞘再生が、障害辺縁部ではアストロサイトの増生とオリゴデンドログリアによる再生が主体であったことであり、また、Schwann 細胞による末梢性髄鞘再生の方が広範囲を占めたことである。

Schwann 細胞による中枢神経内の髄鞘再生は多くの報告があり、Harrison ら<sup>12)</sup> はラットでリゾレシチンの脊髄内注入による脱髄でチミジンラベル手法を用いて観察した結果、われわれと同様に Schwann 細胞が中枢神経内で増殖し得ることとアストロサイトの突起が欠如している部位で Schwann 細胞による髄鞘再生がおこることを報告している。Schwann 細胞性の髄鞘再生

はアストロサイトの関与がなく、かなり広範囲に見られるものと考えられた。Blakemore は、リゾレシチン脱髄の実験<sup>13)</sup> でアストロサイトの基底膜が Schwann 細胞の移動を妨げることを、また、EBr 脱髄巣にグリア細胞を移植した実験<sup>14)</sup> で type-1 アストロサイトが Schwann 細胞の髄鞘再生を制御することを報告している。今回の観察では Schwann 細胞と接する部位でアストロサイトの一部に基底膜が認められ、Schwann 細胞侵入を妨げている可能性が示唆された。

脊髄損傷時の侵入 Schwann 細胞の起源については、後根の Schwann 細胞由来と考える説<sup>15)~19)</sup> と血管壁および柔膜の自律神経由来とする説<sup>20),21)</sup> がある。脊髄後索に障害を限局した今回の実験では、連続切片上のラミニン免疫染色で侵入 Schwann 細胞と後根 Schwann 細胞とのつながりは認められなかった。また、注入 8, 10 日後の再生初期段階で血管周囲から放射状に連



**Fig. 7.** Electron micrographs four weeks after EBr injection. A: There is peripheral remyelination by Schwann cells (s) in the central zone and some unmyelinated fibers are also observed. Collagen fibers are seen in the extracellular spaces. B: Central type remyelination by the oligodendroglia (o) and astrocytic processes (a) are observed in the peripheral zone.



続して Schwann 細胞と思われる細胞の周囲にラミニン陽性反応を得た。以上のことから、後者の自律神経由来の説を支持すると考えられた。

障害辺縁部のオリゴデンドログリアによる髄鞘再生部位にはアストロサイトの増生が認められた。アストロサイトの反応は早く、注入6日後マクロファージ浸潤初期の脱髄期にすでに分裂中の GFAP 陽性細胞が障害周囲部で観察された。10日、2週後、GFAP 強陽性アストロサイトは増加し障害周囲部から障害辺縁部に長い突起を伸ばして広がり、この修復アストロサイトは障害周囲部の既存のアストロサイトが分裂、移動してきたものであると考えられた。Franklinら<sup>22)</sup>は、EBr 注入脱髄巣に type-1アストロサイトを移植した実験結果から、オリゴデンドログリアによる髄鞘再生を促進すると報告し、アストロサイトがオリゴデンドログリアの分裂能、移動能に適した環境を供与している可能性を述べている。また、Nobleら<sup>23)</sup>は、type-1アストロサイトが、type-2アストロサイトとオリゴデンドログリアに分化できるグリア細胞の前駆細胞である O-2A プロジェクター細胞の分裂因子の PDGF を産生することを報告している。このように、アストロサイトのオリゴデンドログリアへの作用は、分裂能、移動能に適した環境を供与していること、また、オリゴデンドログリアの増殖、分化に関しての因子を生産している

ことが報告されており、今回のアストロサイトの反応からもオリゴデンドログリアによる髄鞘再生に深く関与していると考えられた。

障害時における再生オリゴデンドログリアの起源については、未熟なオリゴデンドログリアが脱髄期に発生、分化してきて再生するとする説<sup>24),25)</sup>と障害周囲部の成熟オリゴデンドログリアが分裂、移動してくるとする考え方<sup>26)~28)</sup>があり、その再生は障害の種類、特に脱髄期のアストロサイトの障害程度に作用されるとも考えられている。未熟なグリア細胞由来であるか分化したオリゴデンドログリア由来であるか、この2つのいずれかは今回の超微形態観察で判断することは困難で、分化に関連した表面抗原などの検討が有用と考えられた。

近年、マクロファージが各種のグリア細胞に促進的役割を果たしていることが言われている。今回の実験系でも障害中心部と辺縁部では多数のマクロファージの反応がみられた。これらのマクロファージとグリア細胞間の相互作用について今後検討していく予定である。

稿を終えるにあたり、EBr の脊髄後索内注入に際しご協力、ご指導下さった生理学II教室の岡田教授をはじめ教室の方々に感謝いたします。

なお、本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(3-603)の援助において行われたものである。

## 文 献

- 1) Feigin, I. and Ogata, J. : Schwann cells and peripheral myelin within human central nervous tissues : the mesenchymal character of Schwann cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 30 : 603-612, 1971
- 2) Ogata, J. and Feigin, I. : Schwann cells and regenerated peripheral myelin in multiple sclerosis : an ultrastructural study. *Neurology* 25 : 713-716, 1975
- 3) Prineas, J. W. and Connell, F. : Remyelination in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 5 : 22-31, 1979
- 4) Itoyama, Y., Webster, H. deF., Richardson, E. P., Jr. and Trapp, B. D. : Schwann cell remyelination of demyelinated axons in spinal cord multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 14 : 339-346, 1983
- 5) Itoyama, Y., Sternberger, N. H., Webster, H. deF., Quarles, R. H., Cohen, S. R. and Richardson, E. P., Jr. : Immunocytochemical observations on the distribution of myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 7 : 167-177, 1980
- 6) Raine, C. S., Scheinberg, L. and Waltz, J. M. : Multiple sclerosis : oligodendrocyte survival and proliferation in an active established lesion. *Lab. Invest.* 45 : 534-546, 1981
- 7) Cozzarelli, N. R. : The mechanism of action of inhibitors of DNA synthesis. *Ann. Rev. Biochem.*

- 46 : 641—668, 1977
- 8) Waring, M. J. : DNA modification and cancer. *Ann. Rev. Biochem.* 50 : 159—192, 1981
  - 9) Yajima, K. and Suzuki, K. : Ultrastructural changes of oligodendroglia and myelin sheaths induced by ethidium bromide. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 5 : 49—62, 1979
  - 10) Yajima, K. and Suzuki, K. : Demyelination and remyelination in the rat central nervous system following ethidium bromide injection. *Lab. Invest.* 41 : 385—392, 1979
  - 11) Blakemore, W. F. : Ethidium bromide induced demyelination in the spinal cord of the cat. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 8 : 365—375, 1982
  - 12) Harrison, B. M. : Schwann cells divide in a demyelinating lesion of the central nervous system. *Brain Res.* 409 : 163—168, 1987
  - 13) Blakemore, W. F. : Invasion of Schwann cells into the spinal cord of the rat following local injections of lyssolecithin. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2 : 21—39, 1976
  - 14) Blakemore, W. F. and Crang, A. J. : The relationship between type-1 astrocytes, Schwann cells and oligodendrocytes following transplantation of glial cell cultures into demyelinating lesions in the adult rat spinal cord. *J. Neurocytol.* 18 : 519—528, 1989
  - 15) Gilmore, S. A. and Ducan, D. : On the presence of peripheral-like nervous and connective tissue within irradiated spinal cord. *Anat. Res.* 160 : 675—690, 1968
  - 16) Gilmore, S. A. : Autoradiographic studies of intramedullary Schwann cells in irradiated spinal cords of immature rats. *Anat. Res.* 171 : 517—528, 1971
  - 17) Beal, J. A. and Hall, J. L. : A light microscopic study of the effects of x-irradiation on the spinal cord of neonatal rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 33 : 128—143, 1974
  - 18) Raine, C., Traugott, U. and Stone, S. H. : Glial bridges and Schwann cell migration during chronic demyelination in the C. N. S. *J. Neurocytol.* 7 : 541—553, 1978
  - 19) Harrison, B. : Schwann cell and oligodendrocyte remyelination in lyssolecithin-induced lesions in irradiated rat spinal cord. *J. Neurol. Sci.* 67 : 143—159, 1985
  - 20) Hirano, A., Zimmerman, H. M. and Levine, S. : Electron microscopic observations of peripheral myelin in a central nervous system lesion. *Acta Neuropath. (Berl.)* 12 : 348—365, 1969
  - 21) Ghatak, N. R., Hirano, A., Doron, Y. and Zimmerman, H. M. : Remyelination in multiple sclerosis with peripheral type myelin. *Arch. Neurol.* 29 : 262—267, 1973
  - 22) Franklin, R. J. M., Crang, A. J. and Blakemore, W. F. : Transplanted type-1 astrocytes facilitate repair of demyelinating lesions by host oligodendrocytes in adult rat spinal cord. *J. Neurocytol.* 20 : 420—430, 1991
  - 23) Noble, M., Murray, K., Stroobant, P., Waterfield, M. D. and Riddle, P. : Platelet-derived growth factor promotes division and motility and inhibits premature differentiation of the oligodendrocyte/type-2 astrocyte progenitor cell. *Nature* 333 : 560—562, 1988
  - 24) Ludwin, S. K. : Central nervous system demyelination and remyelination in the mouse : an ultrastructural study of cuprisone toxicity. *Lab. Invest.* 39 : 597—612, 1978
  - 25) Ludwin, S. K. : An autoradiographic study of cellular proliferation in remyelination of the central nervous system. *Am. J. Pathol.* 95 : 683—696, 1979
  - 26) Arenella, L. S. and Herndon, R. M. : Mature oligodendrocytes : division following experimental demyelination in adult animals. *Arch. Neurol.* 41 : 1162—1165, 1984
  - 27) Ludwin, S. K. : Proliferation of mature oligodendrocytes after trauma to the central nervous system. *Nature* 308 : 274—275, 1984
  - 28) Ludwin, S. K. : Reaction of oligodendrocytes and astrocytes to trauma and implantation : a combined autoradiographic and immunohistochemical study. *Lab. Invest.* 52 : 20—30, 1985