เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2552;7(1):39-54.

บทความฟื้นวิชา

เซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทกับความก้าวหน้าทางการวิจัยในสัตว์

สมพร เตชะงามสุวรรณ[1] , **กฤษฎากรณ์ พริ้งเพราะ**[2]

[1] ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ เขตปทุมวัน กรุงเทพ ประเทศไทย 10330

[2] สาขาวิชาพาราคลินิก คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ถนนเลียบคลองชลประทาน ต.แม่เหียะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ ประเทศไทย 50100

บทคัดย่อ ระบบประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นับเป็นระบบที่มีความสลับซับซ้อนและมีความสำคัญอย่างยิ่งในการดำรงชีวิต ความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระบบประสาทอาจหมายถึงความพิการหรือชีวิตของสิ่งมีชีวิตนั้น จากการค้นคว้าวิจัยด้านระบบประสาทในปัจจุบัน ทำให้ทราบว่าเซลล์ประสาทในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถสร้างขึ้นทดแทนใหม่ได้ภายหลังการเกิดจนกระทั่งโตเต็มวัย กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในระบบประสาทส่วนกลางเกิดจากเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นที่พบได้ในบริเวณที่จำเพาะของสมอง และที่สำคัญคือ เซลล์เหล่านี้สามารถแยกและนำมาเลี้ยงขยายเพื่อเพิ่มจำนวนได้ทางห้องปฏิบัติการ เนื้อหาในบทความนี้ ได้กล่าวถึงชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นที่พบในระบบประสาท ความก้าวหน้าทางการวิจัยในสัตว์ ตลอดจนความเป็นไปได้ในการนำเซลล์เหล่านี้มาใช้รักษาคนหรือสัตว์ที่มีความผิดปกติของระบบประสาท อันเป็นอีกหนึ่งทางเลือกของการรักษาผู้ป่วยหรือสัตว์ที่มีปัญหาทางระบบประสาทในอนาคต **เชียงใหม่สัตวแพทยสาร** 2552;7(1):39-54.

คำสำคัญ : เซลล์ตั้งต้น เซลล์ต้นกำเนิด ระบบประสาท

คำนำ

ความก้าวหน้าของการวิจัยในปัจจุบันได้ปฏิวัติแนวความเชื่อเดิมของนักวิทยาศาตร์ในหลาย ๆ สาขา ในจำนวนนี้คือ แนวความเชื่อที่ว่า เซลล์ประสาทจะสร้างและพัฒนาเฉพาะในตัวอ่อนที่อยู่ในครรภ์โดยจะหยุดสร้างเซลล์ประสาทภายหลังจากการคลอดได้ไม่นาน โดยเซลล์เหล่านี้เป็นเซลล์ที่เมื่อตายแล้วไม่สามารถสร้างทดแทนใหม่ได้ ซึ่งปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์พบว่า กระบวนการสร้างเซลล์ประสาท (neurogenesis) สามารถเกิดขึ้นได้ภายหลังจากการคลอดจนกระทั่งถึงระยะโตเต็มวัยในสิ่งมีชีวิตหลายชนิดรวมทั้งคน [1-4] ซึ่งถึงแม้ว่า กระบวนการสร้างเซลล์ประสาทใหม่นี้ จะจำเพาะอยู่ที่บริเวณและชนิดของเซลล์ประสาทที่พบในสมอง แต่ผลการวิจัยพบว่าเซลล์ที่เป็นแหล่งของเซลล์ประสาทเหล่านี้ สามารถแยกออกจากร่างกายของสิ่งมีชีวิตและนำมาเลี้ยงเพื่อเพิ่มจำนวนได้ในห้องปฏิบัติการ [5-7] เพราะฉะนั้นการเลี้ยงและเพิ่มจำนวนเซลล์ที่เป็นแหล่งของเซลล์ต่าง ๆ ในสมองรวมทั้งเซลล์ประสาทเหล่านี้ เพื่อนำไปประยุกต์ใช้รักษาผู้ป่วยหรือสัตว์ที่มีปัญหาทางระบบประสาท จึงเป็นอีกแนวทางหนึ่งของการพัฒนาการด้านระบบประสาทที่เป็นที่น่าสนใจในปัจจุบัน

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่ : กฤษฎากรณ์ พริ้งเพราะ, สาขาวิชาพาราคลินิกทางสัตวแพทย์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ. เชียงใหม่ 50100; E-mail: kidsadagon@hotmail.com

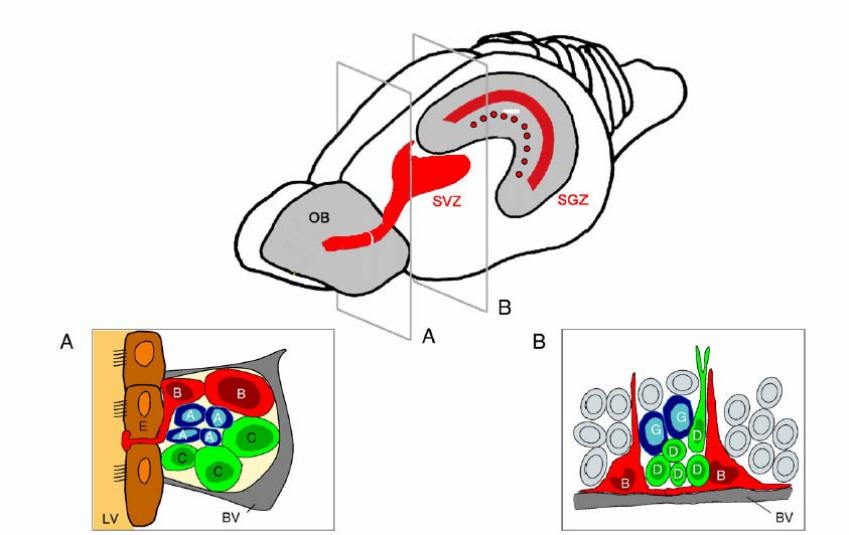
ได้รับบทความวันที่ 18 กันยายน 2551

ระบบประสาทในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไป ประกอบไปด้วย 2 ระบบ คือ ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) และระบบประสาทนอกส่วนกลาง (peripheral nervous system: PNS) ระบบประสาทส่วนกลางประกอบไปด้วยอวัยวะที่สำคัญ 2 ส่วน คือ สมองและไขสันหลัง เป็นระบบที่มีความสลับซับซ้อนมากที่สุดระบบหนึ่งของสิ่งมีชีวิต มีหน้าที่หลักในการควบคุม สั่งการอวัยวะหรือระบบการทำงานในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายผ่านทางเส้นใยประสาท เช่น ระบบหายใจ ระบบเคลื่อนไหว หรืออวัยวะรับความรู้สึกต่าง ๆ เป็นต้น ในขณะที่ระบบประสาทนอกส่วนกลาง เช่น ประสาทรับความรู้สึกจากส่วนต่าง ๆ ของร่างกายจะมีหน้าที่ในการรับคำสั่ง หรือส่งผ่านกระแสประสาททั้งจากระบบประสาทส่วนกลางไปยังอวัยวะเป้าหมาย หรือจากอวัยวะเป้าหมายกลับไปยังระบบประสาทส่วนกลาง ด้วยเหตุที่ระบบประสาทส่วนกลางมีความสำคัญอย่างมากในการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต ความผิดปกติหรือพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง จึงเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตหรือความผิดปกติต่าง ๆ ทั้งในคนและสัตว์

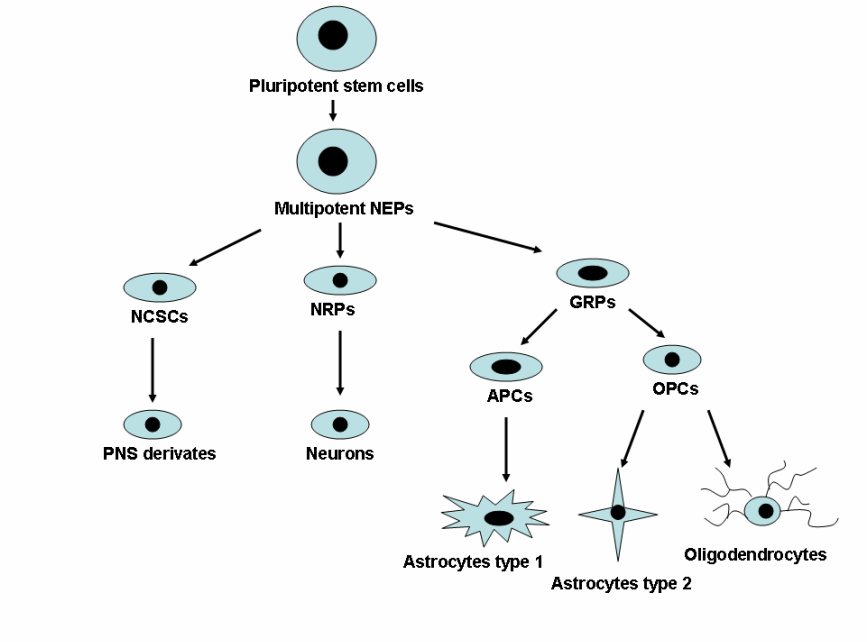
การศึกษาลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของระบบประสาททั้งในคนและสัตว์พบว่า เซลล์ที่พบในระบบประสาทส่วนกลาง นอกเหนือไปจากเซลล์ประสาท (neuron) และเซลล์เกลีย (glial cell) ชนิดต่าง ๆ เช่น แอสโทรไซต์ (astrocyte) โอลิโกเดนโดรไซต์ (oligodendrocyte) ไมโครเกลีย (microglia) ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์สนับสนุนหรือประกอบเป็นโครงสร้างของระบบประสาทแล้ว ยังประกอบไปด้วยเซลล์ที่สำคัญอีก 2 ชนิด นั่นคือเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) และเซลล์ตั้งต้น (progenitor cell) ในระบบประสาท

เซลล์ตั้งต้นในระบบประสาท ถือกำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดที่พบในระบบประสาท [1, 8] ในคนสามารถตรวจพบเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทได้ในระยะ 4-5 สัปดาห์แรกหลังจากการปฏิสนธิของไข่และอสุจิ [9, 10] การศึกษากระบวนการสร้างเซลล์ประสาทของสิ่งมีชีวิตในระยะการเจริญเติบโตและภายหลังจากการคลอดพบว่า จะเกิดขึ้นใน 2 บริเวณคือ บริเวณ dentate gyrus ของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และบริเวณ subventricular zone (SVZ) ของสมองส่วนกลาง (รูปที่ 1) [1,2,11] คุณสมบัติที่สำคัญของเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาท คือ เซลล์ชนิดนี้มีความสามารถที่จะเพิ่มจำนวน (proliferation) และเปลี่ยนแปลงตัวเอง (differentiation) ไปเป็นเซลล์ชนิดอื่น ๆ ที่พบในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เซลล์ประสาท เซลล์แอสโทรไซต์ทั้งชนิดที่ 1 และ 2 หรือเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ เป็นต้น [1, 2, 7-9] (รูปที่ 2)

ในปัจจุบัน นักประสาทวิทยาศาสตร์ได้ให้ความสำคัญและศึกษาเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทนี้อย่างจริงจัง ในแง่ของการพัฒนาหรือประยุกต์ใช้คุณสมบัติของเซลล์เหล่านี้ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทต่าง ๆ เช่น Parkinson's disease, Huntington's disease, Multiple sclerosis (MS), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease, ภาวะสมองขาดเลือด หรือแม้กระทั่งความผิดปกติของไขสันหลัง เป็นต้น [7, 12-14]



รูปที่ 1 แสดงสมองส่วน subventricular zone (SVZ ใน A) และส่วน subgranular zone (SGZ ใน B) ของหนู (OB= olfactory bulb; LV= lateral ventricle; BV= blood vessel; A= neuroblasts; B= astrocytes; C,D= precursor cells; E= epidermal cells; G= neurons) (ดัดแปลงจาก Pluchino and Martino, 2008)



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงวิวัฒนาการของเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ในระบบประสาท ที่มีการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงตัวเองมาเป็นเซลล์ตั้งต้น (progenitor cells) ก่อนจะมีการเปลี่ยนแปลงตัวเอง มาเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในระบบประสาท (NEPs= neural epithelial cells; NCSCs= neural crest stem cells; NRPs= neuronal-restricted precursor cells; GRPs= glial-restricted precursor cells; APCs= astrocyte precursor cells; OPCs= oligodendrocyte precursor cells; PNS= peripheral nervous system) (ดัดแปลงจาก Rao, 1999)

ชนิดของเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาท

เซลล์ตั้งต้นในระบบประสาท ประกอบไปด้วยเซลล์ 2 กลุ่มที่สำคัญ คือ เซลล์ตั้งต้นของเซลล์ประสาท หรือเซลล์ neuronal-restricted precursors (NRPs) และเซลล์ตั้งต้นของเซลล์เกลีย หรือ เซลล์ glial-restricted precursors (GRPs) เซลล์เหล่านี้มีพัฒนาการมาจากเซลล์ต้นกำเนิดที่พบในระบบประสาท (neural stem cells) ซึ่งภายหลังจากการคลอดสามารถพบได้ในสมองส่วน SVZ ซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่ใต้เนื้อเยื่อชั้นอีเพนไดมา (epidermal cells) และสมองส่วน subgranular zone (SGZ) ของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (รูปที่ 1) [1, 2, 11] นอกจากนี้แล้วยังสามารถพบได้ในบริเวณต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ชั้นคอร์เท็กของสมองส่วนซีรีบรัมในตัวอ่อน [15] หรือแม้กระทั่งไขสันหลัง [16] เป็นต้น เซลล์เหล่านี้สามารถจำแนกออกเป็นชนิดย่อย ๆ ได้อีกตามพัฒนาการของเซลล์และคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงตัวเอง ดังนี้

1. Neuronal-restricted precursor cells (NRP)

เซลล์ NRP เป็นเซลล์ตั้งต้นที่สำคัญของเซลล์ประสาทชนิดต่าง ๆ ทั่วไปในระบบประสาทส่วนกลาง [16] เซลล์ชนิดนี้พัฒนามาจาก neural epithelial cells หรือเซลล์ต้นกำเนิดในระบบประสาทนั่นเอง (รูปที่ 2) พบกระจายทั่วไปในสมองส่วน SGZ ของฮิปโปแคมปัส ชั้นคอร์เท็กของสมองส่วนซีรีบรัมและไขสันหลัง [15-17] จากการศึกษาของ Mayer-Proschel และคณะ (1997) พบว่าเซลล์ชนิดนี้ ไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เป็นเซลล์เกลียชนิดต่าง ๆ ได้ และมีคุณสมบัติตลอดจนลักษณะของแอนติเจนที่ผิวเซลล์แตกต่างไปจากเซลล์ตั้งต้นชนิดอื่น ๆ [18, 19] ด้วยเหตุนี้ เซลล์ NRP จึงเป็นเซลล์ตั้งต้นหลักที่สำคัญของเซลล์ประสาทชนิดต่าง ๆ ในสมอง ที่พบว่ามีการสร้างขึ้นใหม่ภายหลังการคลอด และเป็นเซลล์หลักอีกชนิดหนึ่งที่นักวิทยาศาสตร์ใช้ศึกษาวิจัยการปลูกถ่ายเซลล์เพื่อรักษาความผิดปกติของโรคระบบประสาท เช่น Parkinson's disease เป็นต้น

2. Glial-restricted precursor cells (GRP)

เซลล์ GRP เป็นเซลล์ตั้งต้นชนิดแรก ๆ อีกชนิดหนึ่งที่ได้มีการศึกษา เซลล์ชนิดนี้มีพัฒนาการมาจากเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทเช่นเดียวกันกับเซลล์ NRP ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น [20] และสามารถพบได้ทั้งในสมองและไขสันหลัง [16, 18] จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า เซลล์ชนิดนี้สามารถแยกได้จากตัวอ่อนของหนูในช่วงอายุ 12 ถึง 14 วัน ภายหลังจากการปฏิสนธิ และสามารถแยกความแตกต่างจากเซลล์ NRP ได้โดยอาศัยความแตกต่างของการแสดงออกของแอนติเจนที่ผิวเซลล์ โดยเซลล์ชนิดนี้จะสามารถพบแอนติเจน ชนิด A2B5 ได้ จากผลการศึกษาพบว่า เซลล์ GRP สามารถพัฒนาต่อไปเป็นเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทได้อีก 2 ชนิด คือ oligodendrocyte precursor cells และ astrocyte precursor cells (รูปที่ 2) ซึ่งจะพัฒนาต่อไปเป็นเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ หรือเซลล์แอสโทรไซต์ในที่สุด เพราะฉะนั้น เซลล์ชนิดนี้ จึงเป็นเซลล์ตั้งต้นที่สำคัญของเซลล์เกลียชนิดต่าง ๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง

3. Oligodendrocyte precursor cell (OPC)

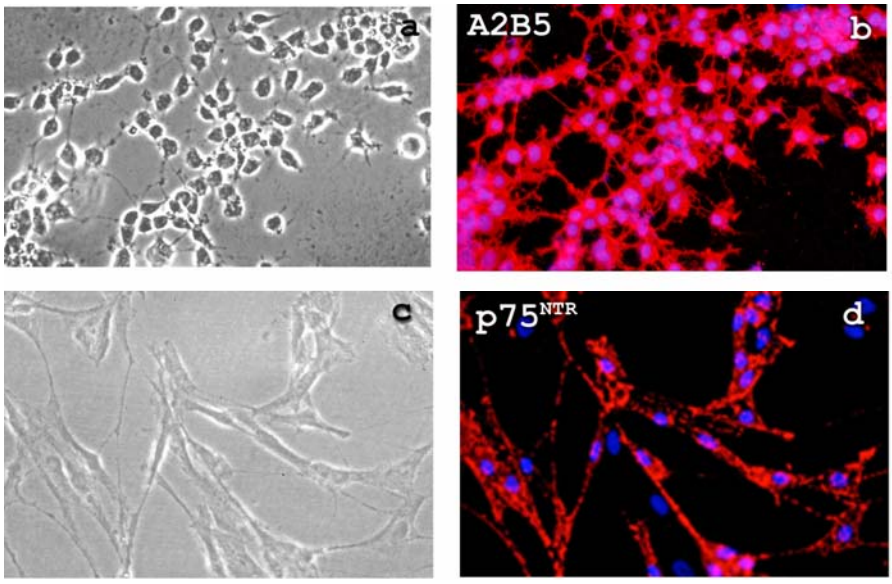
เซลล์ OPC เป็นเซลล์ตั้งต้นจากระบบประสาทที่มีข้อมูลและการศึกษามากที่สุดในปัจจุบัน เซลล์ชนิดนี้ พบได้ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั่วไป มีคุณสมบัติคือสามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์หรือเซลล์แอสโทรไซต์ชนิดที่ 2 ได้ทางห้องปฏิบัติการ โดยขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมและสารประกอบที่ใช้เลี้ยงเซลล์ ด้วยเหตุนี้ จึงมีชื่อเดิมเป็นเซลล์ oligodendrocyte type – 2 astrocyte (O-2A cells) แต่เนื่องจากปัจจุบัน เป็นที่ทราบดี

ว่าเซลล์ชนิดนี้ เป็นเซลล์ตั้งต้นหลักของเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ จึงได้เปลี่ยนมาใช้คำว่า เซลล์ OPC [12, 21-23] ในระยะเป็นตัวอ่อน เซลล์ OPC ซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากบริเวณ ventricular zone (VZ) และ SVZ ของสมอง เช่นเดียวกับเซลล์ตั้งต้นชนิดอื่น ๆ [22] จะเดินทางไปยังสมองส่วนต่าง ๆ และพัฒนาตัวเองไปสู่เซลล์เต็มวัยของเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ ในที่สุด

ด้วยเหตุที่เซลล์ OPC เป็นเซลล์ตั้งต้นที่สำคัญของเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ ซึ่งทำหน้าที่หลักในการสร้างเส้นใยประสาทหรือเนื้อเยื่อไมอีลิน (myelin) ในระบบประสาทส่วนกลาง ความสำเร็จของการศึกษาศักยภาพในการสร้างเส้นใยประสาทใหม่ของเซลล์ OPC [24-26] เพื่อพัฒนาวิธีการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเส้นใยประสาทเสื่อม จึงทำให้การศึกษาวิจัยเชิงลึกของเซลล์ชนิดนี้ได้รับความสนใจมากขึ้น [27] อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยใช้หนูทดลองเป็นตัวแทนศึกษา [14, 26, 28-32]

4. Astrocyte precursor cell (APC)

เซลล์ APC เป็นเซลล์ตั้งต้นที่สำคัญของเซลล์แอสโทรไซต์ ในระบบประสาทส่วนกลาง [9,10] มีลักษณะเฉพาะคือ สามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์แอสโทรไซต์ ชนิดที่ 1 ได้เพียงชนิดเดียว (รูปที่ 2) โดยที่เซลล์ชนิดนี้จะไม่สามารถตรวจพบแอนติเจนชนิด GFAP ได้ในระยะแรก ต่อเมื่อเซลล์เจริญเต็มวัย จึงจะสามารถตรวจพบแอนติเจนชนิดนี้ได้ การศึกษาความแตกต่างของเซลล์ APC และเซลล์ OPC ในห้องปฏิบัติการพบว่า เซลล์ APC จะไม่สามารถตรวจพบแอนติเจนชนิด A2B5, NG2 และ PDGF2α ได้เหมือนกับเซลล์ OPC (รูปที่ 3a และ b) [9, 10, 31]



รูปที่ 3 แสดง oligodendrocyte precursor cells (OPCs; a,b) และ olfactory ensheathing cells (OECs; c,d) ภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงสว่าง (a,c) และแสดงการติดสีจากการย้อมด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจน A2B5 และ $p75^{NTR}$ (b,d) ตามลำดับ (ดัดแปลงจาก Pringproa et al., 2008 และ Techangamsuwan et al., 2008)

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเซลล์อัลดิโนเกลียที่พบในสมองส่วนต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Gudiño-Cabrera and Nieto-Sampedro, 1999 และ Gudiño-Cabrera and Nieto-Sampedro, 2000)

ตำแหน่งที่พบ	*เซลล์อัลดิโนเกลีย*
Olfactory bulb	Olfactory ensheathing cells (OEC)
Hypothalamus	Tanycytes
Hypophysis	Pituicytes
Pineal gland	Intersticial cells
Cerebellum	Bergmann´s glia
Retina	Müller cells

5. Aldynoglia

Aldynoglia เป็นคำจากภาษากรีก หมายถึง ทำให้เติบโต (to make growth) ใช้เรียกเซลล์เกลียชนิดอื่น ๆ ที่พบได้ในสมอง นอกเหนือไปจากเซลล์แอสโทรไซต์ โอลิโกเดนโดรไซต์ หรือไมโครเกลีย ถึงแม้เซลล์ aldynoglia จะมีหลากหลายชนิดและเรียกชื่อต่างไปตามแต่บริเวณที่พบ เช่น Müller glia, Bergman's glia หรือ Olfactory ensheathing cells (OECs) เป็นต้น [10, 33, 34] (ตารางที่ 1) แต่พบว่ามีคุณสมบัติเด่นใกล้เคียงกัน คือ มีลักษณะคล้ายเซลล์ชวานน์ (Schwann cell-like) และพบในสมองส่วนที่มีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ทดแทนตลอดอายุขัย

Olfactory ensheathing cells (OECs)

เซลล์ OEC ถือเป็นเซลล์ต้นแบบของเซลล์ aldynoglia เป็นเซลล์เกลียชนิดพิเศษที่สามารถพบได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและนอกส่วนกลาง ในระบบประสาทส่วนกลางจะพบได้บริเวณสมองส่วนหน้าบริเวณรับกลิ่น (olfactory bulb) ส่วนในระบบประสาทนอกส่วนกลางจะพบได้บริเวณเยื่อบุโพรงจมูก (olfactory mucosa) เซลล์ OEC ทำหน้าที่ห่อหุ้มเส้นประสาทสมองคู่ที่ 1 (olfactory nerve) และเป็นเซลล์ที่ช่วยนำทางให้เซลล์ประสาทรับกลิ่น (olfactory neuron) ส่งปลายประสาทไปยังสมองส่วนหน้า ด้วยลักษณะทางกายวิภาคดังกล่าว เซลล์ OEC จึงมีคุณสมบัติเด่นในการสร้างเยื่อไมอีลินใหม่ ในกรณีของการปลูกถ่ายเซลล์เข้าไปที่สมองหรือไขสันหลังที่เหนือกว่าเซลล์ชวานน์ (Schwann cell) โดยเซลล์ OEC จะสามารถเข้ากับเซลล์แอสโทรไซต์ที่เป็นเซลล์ในระบบประสาทส่วนกลาง ได้ดีกว่าเซลล์ชวานน์ ซึ่งเป็นเซลล์เกลียที่มาจากระบบประสาทนอกส่วนกลาง เช่น เส้นประสาทเซียติก (sciatic nerve) เป็นต้น โดยแอนติเจนที่พบบนผิวเซลล์ OEC จะมีทั้งที่พบได้บนเซลล์แอสโทรไซต์และเซลล์ชวานน์ [35] แอนติเจนที่สำคัญได้แก่ neurotrophin receptor p75 ($p75^{NTR}$) (รูปที่ 3c และ d), S100, neural cell adhesion molecule (NCAM) เป็นต้น [36-39]

การศึกษาระยะของการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในระบบประสาทโดยการตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะ

การตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะ (antigenic marker) ของเซลล์ในระบบประสาท เป็นวิธีการหนึ่งในการศึกษาพัฒนาการหรือการเจริญของเซลล์ในระยะต่าง ๆ โดยการใช้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้น ๆ มาตรวจจับ โดยสามารถตรวจได้โดยตรงทั้งจากเนื้อเยื่อ (*in vivo*) และเซลล์จากห้องปฏิบัติการ (*in vitro*) ในปัจจุบันได้มีการค้นพบแอนติบอดีที่จำเพาะหลายชนิดที่สามารถใช้ในการตรวจและแยกแยะเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นของระบบประสาทส่วนกลาง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงเครื่องหมายแอนติเจน (antigenic marker) ที่ใช้ในการตรวจสอบระยะของการเปลี่ยนแปลงตัวเองของเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาท

เครื่องหมายแอนติเจน	*เซลล์เป้าหมาย*	*ความสำคัญ*	*เอกสารอ้างอิง*
CD133	Neural stem cell	เป็นโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์ เซลล์นี้สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ประสาทหรือเซลล์เกลีย	(40)
Nestin	Neural progenitor cell	เป็นโปรตีนของโครงสร้าง (structural protein) ของเนื้อเยื่อประสาทแรกเริ่ม (primitive neural tissue)	(41)
Polysialic acid neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM)	Neural progenitor cell	เป็นโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์ของเซลล์ตั้งต้นทั้งเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย	(42)
Nerve/glial antigen 2 (NG2)	Neural/oligodendrocyte progenitor cell, Polydendrocytes	เป็นโปรตีนชนิด proteoglycan ที่พบบนผิวของเซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทและเซลล์ Polydendrocyte	(43)
A2B5	Oligodendrocyte progenitor cell	เป็นโปรตีนชนิด ganglioside ที่พบบนผิวเซลล์ตั้งต้นของเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์	(44)
Platelet-derived growth factor 2 alpha (PDGF2α)	Oligodendrocyte progenitor cell	เป็นโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์ของเซลล์ตั้งต้นโอลิโกเดนโดรไซต์	(44)
Noggin	Neuron	เป็นยีนที่พบจำเพาะในช่วงการพัฒนาของเซลล์ประสาท	(45)
Tuj1 (Neuron-specific class III beta-tubulin)	Neuron	เป็นโปรตีนโครงสร้างที่สำคัญของเซลล์ประสาทที่มีการเปลี่ยนแปลงตัวเองแล้ว (differentiated neuron)	(46)
Neurofilament (NF)	Neuron	เป็นโปรตีนโครงสร้างที่สำคัญของเซลล์ประสาทที่มีการเปลี่ยนแปลงตัวเองแล้ว	(47)
Microtubule-associated protein-2 (MAP-2)	Neuron	เป็นโปรตีนที่พบจำเพาะในบริเวณเดนไดรต์ของเซลล์ประสาท	(48)
Tau	Neuron	เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งของ MAP ที่พบได้บริเวณแอกซอนของเซลล์ประสาท	(49)
Synaptophysin	Neuron	เป็นโปรตีนของเซลล์ประสาทที่พบบริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (synapse)	(50)
O4	Immature oligodendrocyte	เป็นโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ที่ยังโตไม่เต็มวัย	(31)
Galactocerebroside (GalC)	Oligodendrocyte	เป็นโปรตีนที่พบบนผิวเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ที่โตเต็มวัย	(51)
Myelin basic protein (MBP)	Oligodendrocyte	เป็นโปรตีนที่ผลิตโดยเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ที่โตเต็มวัย พบที่เยื่อหุ้มไมอีลินที่พันรอบส่วนแอกซอนของเซลล์ประสาท (compact myelin)	(52)
Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)	Oligodendrocyte	เป็นโปรตีนที่ผลิตโดยเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ที่โตเต็มวัย พบที่เยื่อหุ้มไมอีลินที่พันรอบส่วนแอกซอนของเซลล์ประสาท	(51)
2',3'-cyclic nucleotide phosphodiesterase (CNPase)	Oligodendrocyte (CNS), Schwann cell (PNS)	เป็นโปรตีนที่พบในเยื่อหุ้มไมอีลินส่วน non-compact myelin	(53)
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	Astrocytes	เป็นโปรตีนโครงสร้างชนิดฟิลาเมนต์ที่พบในเซลล์แอสโทรไซต์	(54)

เซลล์ตั้งต้นในระบบประสาทกับความก้าวหน้าทางการวิจัยในสัตว์

จากผลของความเจริญรุดหน้าทางด้านการวิจัยในปัจจุบัน ส่งผลให้นักประสาทวิทยาศาสตร์หันมาให้ความสนใจในการใช้เซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นรักษาผู้ป่วยหรือสัตว์ที่มีความผิดปกติหรือรอยโรคทางระบบประสาทกันมากขึ้น โดยอาศัยการปลูกถ่ายเซลล์ (cell-based transplantation) ซึ่งแหล่งเซลล์อาจมาจากตัวคนหรือสัตว์นั้น ๆ หรือ มาจากคนละแหล่ง ซึ่งนอกจากการอาศัยคุณสมบัติในการพัฒนาหรือเปลี่ยนแปลงตัวเองของเซลล์เหล่านี้ เพื่อไปเป็นเซลล์ชนิดต่าง ๆ ที่จำเป็นในระยะของการซ่อมแซมแล้ว (exogenous repair) ยังสามารถกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดที่มีอยู่แล้วในร่างกายคนหรือสัตว์นั้น สามารถพัฒนาเซลล์ชนิดต่าง ๆ ที่จำเป็นขึ้นมาอีกทางหนึ่ง (endogenous repair)[3] ในปัจจุบันเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นที่มีการศึกษาวิจัยตลอดจนข้อดีและข้อด้อยของการใช้เซลล์แต่ละชนิด ได้นำมารวบรวมไว้ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของเซลล์ที่ใช้ในการทดลองการปลูกถ่ายเซลล์ในสัตว์ทดลอง ข้อดีและข้อด้อยของการใช้เซลล์ชนิดนั้น ๆ (ดัดแปลงจาก Stangle and Hartung, 2002)

ชนิดของเซลล์	***ข้อดี***	***ข้อด้อย***
Embryonic stem cell (ESC)	เพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการได้ไม่จำกัดและมีคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงตัวเองเป็นเซลล์ชนิดอื่นสูง	ปัญหาทางด้านจริยธรรม ภายหลังการปลูกถ่ายมีปัญหาของการเกิดเนื้องอกสูง
Neural stem/progenitor cell	สามารถเพิ่มจำนวนได้ทางห้องปฏิบัติการและมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตัวเองเป็นเซลล์ประสาทได้	ปัญหาทางด้านจริยธรรม ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ประสาทบางชนิดได้
Oligodendrocyte precursor cell (OPC)	เพิ่มจำนวนได้ทางห้องปฏิบัติการ สามารถเปลี่ยนแปลงตัวเองเป็นเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ที่สร้างเส้นใยประสาทในระบบประสาทส่วนกลางได้	ปัญหาทางด้านจริยธรรม ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตัวเองขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของบริเวณที่ปลูกถ่ายเซลล์
Schwann cell	สามารถแยกได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดนั้น (autologous cell) จึงไม่มีปัญหาการปฏิเสธเนื้อเยื่อของร่างกาย	เป็นเซลล์ที่สร้างเส้นใยประสาทในระบบประสาทนอกส่วนกลาง
Olfactory ensheathing cell (OEC)	สามารถแยกได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดนั้น (autologous cells) จึงไม่มีปัญหาการปฏิเสธเนื้อเยื่อของร่างกาย	มีข้อจำกัดด้านปริมาณเซลล์

แนวความคิดในการปลูกถ่ายเซลล์ในระบบประสาทจากอวัยวะหรือสิ่งมีชีวิตอื่นที่ต่างออกไป เพื่อรักษาภาวะการเสื่อมตายของเนื้อเยื่อไมอีลินในสัตว์ทดลอง พบรายงานครั้งแรกในช่วงปลายศตวรรษที่ 70 โดยในระยะแรกเป็นการปลูกถ่ายเซลล์ชวานน์ ซึ่งเป็นเซลล์เกลียที่พบนอกระบบประสาทส่วนกลางชนิดหนึ่ง เข้าไปในไขสันหลังของสัตว์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพการเสื่อมตายของเนื้อเยื่อไมอีลิน [55, 56] โดยผลการทดลองในครั้งนั้น นักวิทยาศาสตร์พบว่า การนำเซลล์เกลียที่พบนอกระบบประสาทส่วนกลางเพื่อมาปลูกถ่ายในระบบประสาทส่วนกลางนั้น มีข้อจำกัดในแง่ของความสามารถในการสร้างเนื่อเยื่อไมอีลินขึ้นใหม่ [57] ระยะต่อมาจึงได้มีความพยายามในการนำเซลล์เกลียที่พบในระบบประสาทส่วนกลางเองมาปลูกถ่าย และจากผลการศึกษาครั้งนี้ พบว่า เซลล์ OPC สามารถพัฒนาและเปลี่ยนแปลงตนเองไปสู่ระยะเต็มวัยของเซลล์โอลิโกเดนโดรไซต์ และสามารถสร้างเนื้อเยื่อไมอีลินใหม่ (remyelination) ขึ้นมาทดแทนไมอีลินที่เสื่อมตายได้ [58, 59] ทำให้เกิดประกายความหวังอีกทางหนึ่ง ในการนำเซลล์ต้นกำเนิด หรือเซลล์ OPC มาใช้บำบัดผู้ป่วยที่เป็นโรค Multiple sclerosis ที่พบการเสื่อมตายของเนื้อเยื่อไมอีลิน อันเนื่องมาจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันตนเอง [12, 60, 61] โดย ณ ปัจจุบันมีความสำเร็จจากการศึกษา การนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้ มาปลูกถ่ายในสัตว์ทดลอง ที่มีภาวะการเสื่อมตายของเนื้อเยื่อไมอีลิน ทั้งในหนูทดลอง [58, 62, 63] และลิง [64] เป็นต้น

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาการปลูกถ่ายเซลล์ชนิดอื่นนอกเหนือจากเซลล์ OPC ที่มีคุณสมบัติในการสร้างเนื้อเยื่อไมอีลินใหม่เช่นกัน คือ เซลล์ OEC จากการศึกษาในสัตว์ชนิดอื่น เช่น สุนัข สุกร ลิง [65, 66] พบว่าเซลล์ OECจากสัตว์เหล่านี้แสดงคุณลักษณะ หรือคุณสมบัติของเซลล์ แตกต่างไปจากเซลล์ OEC ที่ได้จากหนูทดลอง เช่น เซลล์ OEC จากสุนัขและลิง เมื่อแยกจากเนื้อเยื่อสมองส่วนหน้า จะสามารถนำมาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการได้นานมากกว่า 2.5 เดือน โดยไม่จำเป็นต้องใช้ซีรั่มในการเร่งการแบ่งตัว [67] นอกจากนี้ เซลล์ไม่มีคุณสมบัติในการพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็ง เมื่อถูกกระตุ้นการแบ่งตัวในห้องปฏิบัติการด้วยสารเร่ง (mitogens) เช่น fibroblast growth factor-2, Heregulin-1ß เป็นระยะเวลานาน [39,68] ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของเซลล์ที่จะนำมาใช้ในการปลูกถ่ายเซลล์ ลักษณะดังกล่าวต่างกับเซลล์ OEC จากหนูทดลอง ซึ่งถึงแม้ว่า เซลล์จะหยุดการแบ่งตัวและเข้าสู่ภาวะพัก (mitotic quiescence) ภายหลังการแยกออกจากเนื้อเยื่อและนำมาเลี้ยงในห้องปฏิบัติการได้ไม่นาน [69-71] แต่เมื่อใส่สารเร่งการแบ่งตัว เซลล์จะมีแนวโน้มในการแบ่งตัวได้อย่างไม่จำกัด (spontaneous immortalization) [72-75] ซึ่งเป็นคุณลักษณะเฉพาะอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ เมื่อทำการศึกษาการแสดงออกของแอนติเจนที่จำเพาะต่อเซลล์ OEC คือ $p75^{NTR}$ จะพบว่าเซลล์จากสุนัขและลิงแสดงแอนติเจนชนิด $p75^{NTR}$ บนผิวเซลล์ตลอดระยะเวลาในการเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ [39,67] ในขณะที่เซลล์จากหนูจะแสดง $p75^{NTR}$ ลดลงไปเรื่อย ๆ เมื่อเลี้ยงในห้องปฏิบัติการนานขึ้น [67] คุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นของสุนัขและลิงจะพบว่าใกล้เคียงกับเซลล์ OEC ที่แยกได้จากคน และเมื่อรวมกับคุณสมบัติด้านอื่น ๆ เช่น ลักษณะทางพันธุกรรม ขนาดของสมองและไขสันหลังที่ใกล้เคียงกับคน การเกิดโรคหรือความผิดปกติทางระบบประสาทที่คล้ายกับคน เช่น มะเร็ง [76-78] เป็นต้น หรือแม้กระทั่ง การอยู่ร่วมและพฤติกรรมทางสังคมในสภาวะสิ่งแวดล้อมที่ใกล้เคียงกัน จึงทำให้ การใช้สุนัขหรือลิงเป็นต้นแบบในการศึกษาคุณสมบัติของ

เซลล์ดังกล่าว เพื่อนำไปสู่การวิจัยเชิงคลินิก หรือนำไปประยุกต์ใช้ในคนที่มีปัญหาทางระบบประสาท มีความเป็นไปได้มากขึ้น

นอกเหนือจากความสำเร็จในการนำเซลล์เกลียมาปลูกถ่ายเพื่อรักษาความผิดปกติในระบบประสาทแล้ว การปลูกถ่ายเซลล์ตั้งต้นหรือเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งต่อมามีพัฒนาการมาเป็นเซลล์ประสาท เพื่อประยุกต์ใช้รักษาสัตว์หรือคนที่มีความผิดปกติของระบบประสาท ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจในขณะนี้ โดยปัจจุบัน พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ตั้งต้นหรือเซลล์ต้นกำเนิดในระบบประสาท สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการรักษาภาวะของสมองขาดเลือด [79, 80] Parkinson's disease [81, 82] Huntington's disease [83] หรือแม้กระทั่งการบาดเจ็บที่พบในไขสันหลัง [84] เป็นต้น โดยข้อมูลของการใช้เซลล์ตั้งต้นเพื่อรักษาโรคทางระบบประสาทในคนที่มีการศึกษาและข้อมูลมากที่สุดในปัจจุบันคือ Parkinson's disease ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่า พยาธิสภาพของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้คือ พบการตายของเซลล์ประสาทที่ผลิตสารสื่อประสาทโดปามีน (dopaminergic neuron) ในสมองส่วน substantial nigra และเนื่องจากว่าสารสื่อประสาทโดปามีนเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญของเซลล์ประสาทที่ควบคุมระบบการเคลื่อนไหวของร่างกาย (motor neuron) การขาดสารสื่อประสาทชนิดนี้จึงมีผลโดยตรงต่อการเคลื่อนไหวของร่างกาย จากการศึกษาของ Ben-Hur และคณะ (2004) พบว่าเซลล์ต้นกำเนิดจากมนุษย์สามารถนำมาเพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการและปลูกถ่ายเข้าไปในหนูทดลอง ที่ใช้เป็นต้นแบบของการศึกษา Parkinson's disease โดยที่เซลล์เหล่านี้ สามารถเจริญและพัฒนาต่อไปเป็นเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทชนิดโดปามีนได้ [82]

นอกจากนี้แล้ว จากการศึกษาของ Walton และ Wolfe (2008) ที่ได้ทำการทดลองแยกเซลล์ neural precursor cell (NPC) จากสมองส่วนหน้าบริเวณรับกลิ่นของสุนัข แล้วนำมาเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ พบว่าเซลล์ NPC สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ถึง 500 เท่าภายในระยะเวลา 80 วัน และยังคงแสดงลักษณะแอนติเจนที่จำเพาะของเซลล์อยู่ เช่น nestin [85] โดยการแยกเซลล์ NPC ซึ่งมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์ประสาท เพื่อนำมาเลี้ยงเพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการของเซลล์จากสมองส่วนนี้ สามารถทำได้ง่ายและมีความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้ทางคลินิกกว่าการแยกเซลล์จากสมองส่วน SVZ หรือ ฮิปโปแคมปัส โดยที่สัตว์ยังสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ถึงแม้จะมีสมองส่วนหน้าบริเวณรับกลิ่นเพียงข้างเดียว [67] ซึ่งคุณลักษณะตลอดจนข้อดีของการใช้เซลล์จากสมองส่วนหน้าบริเวณรับกลิ่นนี้ เหมาะสมสำหรับการปลูกถ่ายเซลล์แบบ autologous transplantation

อย่างไรก็ตาม การทดลองปลูกถ่ายเซลล์ตั้งต้นหรือเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อรักษาอาการผิดปกติของระบบประสาทนี้ ส่วนใหญ่ยังเป็นการทดลองในห้องปฏิบัติการที่ใช้สัตว์ทดลอง เช่น หนู ลิง หรือ สุนัข เป็นต้นแบบ [14, 26, 86-88] แต่ความก้าวหน้าของผลการศึกษาวิจัยในปัจจุบัน ทำให้นักวิทยาศาสตร์ตั้งความหวังว่า ในอนาคตจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริงในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคทางระบบประสาท

สรุป

ความก้าวหน้าของการศึกษาวิจัยทางด้านประสาทวิทยาในปัจจุบัน ทำให้ทราบว่าเซลล์ต้นกำเนิดและเซลล์ตั้งต้นที่พบในระบบประสาท เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบ

ประสาทได้ การศึกษาวิจัยผลของการปลูกถ่ายเซลล์เหล่านี้ ถึงแม้ว่าการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่ ยังคงจำกัดอยู่แต่เฉพาะในสัตว์ทดลอง แต่ผลการศึกษาเหล่านี้นักวิจัยต่างมุ่งหวังว่าจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริงในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบประสาทต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Taupin P. Neural progenitor and stem cells in the adult central nervous system. Ann Acad Med Singapore 2006; 35(11):814-20.
2. Hsu YC, Lee DC, Chiu IM. Neural stem cells, neural progenitors, and neurotrophic factors. Cell Transplant 2007; 16(2):133-50.
3. Cao Q, Benton RL, Whittemore SR. Stem cell repair of central nervous system injury. J Neurosci Res 2002; 68(5):501-10.
4. Rietze R, Poulin P, Weiss S. Mitotically active cells that generate neurons and astrocytes are present in multiple regions of the adult mouse hippocampus. J Comp Neurol 2000; 424(3):397-408.
5. Svendsen CN, Caldwell MA, Ostenfeld T. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation. Brain Pathol 1999; 9(3):499-513.
6. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science. 1992; 255(5052):1707-10.
7. Ostenfeld T, Svendsen CN. Recent advances in stem cell neurobiology. Adv Tech Stand Neurosurg 2003; 28:3-89.
8. Johansson CB. Mechanism of stem cells in the central nervous system. J Cell Physiol 2003; 196(3):409-18.
9. Rao MS. Multipotent and restricted precursors in the central nervous system. Anat Rec 1999; 257(4):137-48.
10. Liu Y, Rao MS. Glial progenitors in the CNS and possible lineage relationships among them. Biol Cell 2004; 96(4):279-90.
11. Pluchino S, Martino G. The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2008; 265(1-2):105-10.
12. Stangel M, Hartung HP. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. Prog Neurobiol 2002; 68(5):361-76.
13. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. Nature 2006; 441(7097):1094-6.
14. Nistor GI, Totoiu MO, Haque N, Carpenter MK, Keirstead HS. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. Glia 2005; 49(3):385-96.
15. Luskin MB, Parnavelas JG, Barfieldctural JA. Neurons, astrocytes, and oligodendrocytes of the rat cerebral cortex originate from separate progenitor cells: an ultrastructural analysis of clonally related cells. J Neurosci 1993; 13(4):1730-50.
16. Mayer-Proschel M, Kalyani AJ, Mujtaba T, Rao MA. Isolation of lineage-restricted neuronal precursors from multipotent neuroepithelial stem cells. Neuron 1997; 19(4):773-85.
17. Ray J, Peterson DA, Schinstine M, Gage FH. Proliferation, differentiation, and long-term culture of primary hippocampal neurons. P Natl Acad Sci USA 1993; 90(8):3602-6.
18. Rao MS, Nobel M, Mayer-Proschel M. A tripotential glial precursor cell is present in the developing spinal cord. P Natl Acad Sci USA 1998; 95(7):3996-4001.
19. Kalyani A, Hobson K, Rao MS. Neuroepithelial stem cells from the embryonic spinal cord: isolation, characterization, and clonal analysis. Dev Biol 1997; 186(2):202-23.
20. Rao MS, Mayer-Proschel M. Glial-restricted precursors are derived from multipotent neuroepithelial stem cells. Dev Biol 1997; 188(1):48-63.

21. Raff M, Apperly J, Kondo T, Tokumoto Y, Tang D. Timing cell-cycle exit and differentiation in oligodendrocyte development. Novartis Found Symp 2001; 237:100-7.
22. de Castro F, Bribian A. The molecular orchestra of the migration of oligodendrocyte precursors during development. Brain Res Brain Res Rev 2005; 49(2):227-41.
23. Raff MC, Miller RH, Noble M. A glial progenitor cell that develops in vitro into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. Nature 1983; 303(5916):390-6.
24. Duncan ID, Grever WE, Zhang SC. Repair of myelin disease: strategies and progress in animal models. Mol Med Today 1997; 3(12):554-61.
25. Franklin RJ, Blakemore WF. Glial-cell transplantation and plasticity in the O-2A lineage-implications for CNS repair. Trends Neurosci 1995; 18(3):151-6.
26. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K, Steward O. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. J Neurosci 2005; 25(19):4694-705.
27. Chandran S, Compston A. Neural stem cells as a potential source of oligodendrocytes for myelin repair. J Neurol Sci 2005; 233(1-2):179-81.
28. Lagarde WH, Benjamin R, Heerens AT, Ye P, Cohen RI, Moats-Staats BM, D'Ercole AJ. A non-transformed oligodendrocyte precursor cell line, OL-1, facilitates studies of insulin-like growth factor-I signaling during oligodendrocyte development. Int J Dev Neurosci 2007; 25(2):95-105.
29. Matsushita T, Amagai Y, Soga T, Terai K, Obinata M, Hashimoto S. A novel oligodendrocyte cell line OLP6 shows the successive stages of oligodendrocyte development: late progenitor, immature and mature stages. Neuroscience 2005; 136(1):115-21.
30. Louis JC, Magal E, Muir D, Manthorpe M, Varon S. CG-4, a new bipotential glial cell line from rat brain, is capable of differentiating in vitro into either mature oligodendrocytes or type-2 astrocytes. J Neurosci Res 1992; 31(1):193-204.
31. Pringproa K, Kumnok J, Ulrich R, Baumgärtner W, Wewetzer K. In vitro characterization of a murine oligodendrocyte precursor cell line (BO-1) following spontaneous immortalization. Int J Dev Neurosci 2008; 26(3-4):283-91.
32. Lin T, Xiang Z, Cui L, Stallcup W, Reeves SA. New mouse oligodendrocyte precursor (mOP) cells for studies on oligodendrocyte maturation and function. J Neurosci Methods 2006; 157(2):187-94.
33. Gudiño-Cabrera G, Nieto-Sampedro M. Estrogen receptor immunoreactivity in Schwann-like brain macroglia. J Neurobiol 1999; 40(4):458-70.
34. Gudiño-Cabrera G, Nieto-Sampedro M. Schwann-like macroglia in adult rat brain. Glia 2000; 30(1):49-63.
35. Wewetzer K, Verdu E, Angelov DN, Navarro X. Olfactory ensheathing glia and Schwann cells: two of a kind? Cell Tissue Res 2002; 309(3):337-45.
36. Bock P, Beineke A, Techangamsuwan S, Baumgärtner W, Wewetzer K. Differential expression of HNK-1 and p75(NTR) in adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in situ but not in vitro. J Comp Neurol 2007; 505(5):572-85.
37. Cassiman D, Sinelli N, Bockx I, Vander Borght S, Petersen B, De Vos R, van Pelt J, Nevens F, Libbrecht L, Roskams T. Human hepatic progenitor cells express vasoactive intestinal peptide receptor type 2 and receive nerve endings. Liver Int 2007; 27(3):323-8.
38. Techangamsuwan S, Kreutzer R, Kreutzer M, Imbschweiler I, Rohn K, Wewetzer K, Baumgärtner W. Transfection of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells at early and late passage with human TERT differentially affects growth factor

responsiveness and in vitro growth. J Neurosci Methods 2009; 176:112-20.
39. Techangamsuwan S, Imbschweiler I, Kreutzer R, Kreutzer M, Baumgärtner W, Wewetzer K. Similar behaviour and primate-like properties of adult canine Schwann cells and olfactory ensheathing cells in long-term culture. Brain Res 2008; 1240:31-8.
40. Coskun V, Wu H, Blanchi B, Tsao S, Kim K, Zhao J, Biancotti JC, Hutnick L, Krueger RC, Jr., Fan G, de Vellis J, Sun YE. CD133+ neural stem cells in the ependyma of mammalian postnatal forebrain. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(3):1026-31.
41. Sunabori T, Tokunaga A, Nagai T, Sawamoto K, Okabe M, Miyawaki A, Matsuzaki Y, Miyata T, Okano H. Cell-cycle-specific nestin expression coordinates with morphological changes in embryonic cortical neural progenitors. J Cell Sci 2008; 121(Pt 8):1204-12.
42. Nguyen L, Rigo JM, Malgrange B, Moonen G, Belachew S. Untangling the functional potential of PSA-NCAM-expressing cells in CNS development and brain repair strategies. Curr Med Chem 2003; 10(20):2185-96.
43. Belachew S, Chittajallu R, Aguirre AA, Yuan X, Kirby M, Anderson S, Gallo V. Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons. J Cell Biol 2003; 161(1):169-86.
44. Baracskay KL, Kidd GJ, Miller RH, Trapp BD. NG2-positive cells generate A2B5-positive oligodendrocyte precursor cells. Glia 2007; 55(10):1001-10.
45. McMahon JA, Takada S, Zimmerman LB, Fan CM, Harland RM, McMahon AP. Noggin-mediated antagonism of BMP signaling is required for growth and patterning of the neural tube and somite. Genes Dev 1998; 12(10):1438-52.
46. Tzeng SF. Neural progenitors isolated from newborn rat spinal cords differentiate into neurons and astroglia. J Biomed Sci 2002; 9(1):10-6.
47. Helfand BT, Chou YH, Shumaker DK, Goldman RD. Intermediate filament proteins participate in signal transduction. Trends Cell Biol 2005; 15(11):568-70.
48. Bradke F, Dotti CG. Differentiated neurons retain the capacity to generate axons from dendrites. Curr Biol 2000; 10(22):1467-70.
49. Aronov S, Aranda G, Behar L, Ginzburg I. Visualization of translated tau protein in the axons of neuronal P19 cells and characterization of tau RNP granules. J Cell Sci 2002; 115(19):3817-27.
50. Sarnat HB, Born DE. Synaptophysin immunocytochemistry with thermal intensification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. Brain Dev 1999; 21(1):41-50.
51. Dyer CA. Novel oligodendrocyte transmembrane signaling systems. Investigations utilizing antibodies as ligands. Mol Neurobiol 1993; 7(1):1-22.
52. Simons M, Trotter J. Wrapping it up: the cell biology of myelination. Curr Opin Neurobiol 2007; 17(5):533-40.
53. Kursula P. The current status of structural studies on proteins of the myelin sheath (Review). Int J Mol Med 2001; 8(5):475-9.
54. Zhu H, Dahlstrom A. Glial fibrillary acidic protein-expressing cells in the neurogenic regions in normal and injured adult brains. J Neurosci Res 2007; 85(12):2783-92.
55. Blakemore WF. Remyelination by Schwann cells of axons demyelinated by intraspinal injection of 6-aminonicotinamide in the rat. J Neurocytol 1975; 4(6):745-57.
56. Blakemore WF. Remyelination of CNS axons by Schwann cells transplanted from the sciatic nerve. Nature 1977; 266(5597):68-9.
57. Blakemore WF. Limited remyelination of CNS axons by Schwann cells transplanted into the sub-arachnoid space. J Neurol Sci 1984; 64(3):265-76.

58. Groves AK, Barnett SC, Franklin RJ, Crang AJ, Mayer M, Blakemore WF, Noble M. Repair of demyelinated lesions by transplantation of purified O-2A progenitor cells. Nature 1993; 362(6419):453-5.
59. Crang AJ, Franklin RJ, Blakemore WF, Noble M, Barnett SC, Groves A, Trotter J, Schachner M. The differentiation of glial cell progenitor populations following transplantation into non-repairing central nervous system glial lesions in adult animals. J Neuroimmunol 1992; 40(2-3):243-53.
60. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. Immunol Rev 2005; 204:208-31.
61. Peru RL, Mandrycky N, Nait-Oumesmar B, Lu QR. Paving the Axonal Highway: From Stem Cells to Myelin Repair. Stem Cell Rev 2008; 4(4):304-18.
62. Givogri MI, Galbiati F, Fasano S, Amadio S, Perani L, Superchi D, Morana P, Del Carro U, Marchesini S, Brambilla R, Wrabetz L, Bongarzone E. Oligodendroglial progenitor cell therapy limits central neurological deficits in mice with metachromatic leukodystrophy. J Neurosci 2006; 26(12):3109-19.
63. Franklin RJ, Bayley SA, Blakemore WF. Transplanted CG4 cells (an oligodendrocyte progenitor cell line) survive, migrate, and contribute to repair of areas of demyelination in X-irradiated and damaged spinal cord but not in normal spinal cord. Exp Neurol 1996; 137(2):263-76.
64. Bachelin C, Lachapelle F, Girard C, Moissonnier P, Serguera-Lagache C, Mallet J, Fontaine D, Chojnowski A, Le Guern E, Nait-Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A. Efficient myelin repair in the macaque spinal cord by autologous grafts of Schwann cells. Brain 2005; 128(3):540-9.
65. Radtke C, Akiyama Y, Brokaw J, Lankford KL, Wewetzer K, Fodor WL, Kocsis JD. Remyelination of the nonhuman primate spinal cord by transplantation of H-transferase transgenic adult pig olfactory ensheathing cells. Faseb J 2004; 18(2):335-7.
66. Smith PM, Lakatos A, Barnett SC, Jeffery ND, Franklin RJ. Cryopreserved cells isolated from the adult canine olfactory bulb are capable of extensive remyelination following transplantation into the adult rat CNS. Exp Neurol 2002; 176(2):402-6.
67. Rubio MP, Muñoz-Quiles C, Ramon-Cueto A. Adult olfactory bulbs from primates provide reliable ensheathing glia for cell therapy. Glia 2008; 56(5):539-51.
68. Krudewig C, Deschl U, Wewetzer K. Purification and in vitro characterization of adult canine olfactory ensheathing cells. Cell Tissue Res 2006; 326:687-96.
69. Davis JB, Stroobant P. Platelet-derived growth factors and fibroblast growth factors are mitogens for rat Schwann cells. J Cell Biol 1990; 110(4):1353-60.
70. Wewetzer K, Grothe C, Claus P. In vitro expression and regulation of ciliary neurotrophic factor and its alpha receptor subunit in neonatal rat olfactory ensheathing cells. Neurosci Lett 2001; 306(3):165-8.
71. Yan H, Bunge MB, Wood PM, Plant GW. Mitogenic response of adult rat olfactory ensheathing glia to four growth factors. Glia 2001; 33(4):334-42.
72. Eccleston PA, Mirsky R, Jessen KR. Spontaneous immortalisation of Schwann cells in culture: short-term cultured Schwann cells secrete growth inhibitory activity. Development 1991; 112(1):33-42.
73. Bolin LM, Verity AN, Silver JE, Shooter EM, Abrams JS. Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury. J Neurochem 1995; 64(2):850-8.
74. Sonigra RJ, Kandiah SS, Wigley CB. Spontaneous immortalisation of ensheathing cells from adult rat olfactory nerve. Glia 1996; 16(3):247-56.

75. Funk D, Fricke C, Schlosshauer B. Aging Schwann cells in vitro. Eur J Cell Biol 2007; 86(4):207-19.
76. Kapil S, Allison RW, Johnston L, 3rd, Murray BL, Holland S, Meinkoth J, Johnson B. Canine distemper virus strains circulating among North American dogs. Clin Vaccine Immunol 2008; 15(4):707-12.
77. Jeffery ND, Lakatos A, Franklin RJ. Autologous olfactory glial cell transplantation is reliable and safe in naturally occurring canine spinal cord injury. J Neurotrauma 2005; 22(11):1282-93.
78. Jeffery ND, Smith PM, Lakatos A, Ibanez C, Ito D, Franklin RJ. Clinical canine spinal cord injury provides an opportunity to examine the issues in translating laboratory techniques into practical therapy. Spinal Cord 2006; 44(10):584-93.
79. Mochizuki N, Takagi N, Kurokawa K, Onozato C, Moriyama Y, Tanonaka K, Takeo S. Injection of neural progenitor cells improved learning and memory dysfunction after cerebral ischemia. Exp Neurol 2008; 211(1):194-202.
80. Shear DA, Tate MC, Archer DR, Hoffman SW, Hulce VD, Laplaca MC, Stein DG. Neural progenitor cell transplants promote long-term functional recovery after traumatic brain injury. Brain Res 2004; 1026(1):11-22.
81. Redmond DE, Jr., Bjugstad KB, Teng YD, Ourednik V, Ourednik J, Wakeman DR, Parsons XH, Gonzalez R, Blanchard BC, Kim SU, Gu Z, Lipton SA, Markakis EA, Roth RH, Elsworth JD, Sladek JR, Jr., Sidman RL, Snyder EY. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(29):12175-80.
82. Ben-Hur T, Idelson M, Khaner H, Pera M, Reinhartz E, Itzik A, Reubinoff BE. Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. Stem Cells 2004; 22(7):1246-55.
83. Vazey EM, Chen K, Hughes SM, Connor B. Transplanted adult neural progenitor cells survive, differentiate and reduce motor function impairment in a rodent model of Huntington's disease. Exp Neurol 2006; 199(2):384-96.
84. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakrabortty S, Holekamp TF, McDonald JW. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(11):6126-31.
85. Walton RM, Wolfe JH. In vitro growth and differentiation of canine olfactory bulb-derived neural progenitor cells under variable culture conditions. J Neurosci Methods. 2008;169(1):158-67.
86. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, Gottlieb DI, Choi DW. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nat Med 1999; 5(12):1410-2.
87. Hammang JP, Archer DR, Duncan ID. Myelination following transplantation of EGF-responsive neural stem cells into a myelin-deficient environment. Exp Neurol 1997; 147(1):84-95.
88. Rosser AE, Tyers P, Dunnett SB. The morphological development of neurons derived from EGF- and FGF-2-driven human CNS precursors depends on their site of integration in the neonatal rat brain. Eur J Neurosci 2000; 12(7):2405-13.