

髓鞘與神經病變

謝松蒼

髓鞘的結構與形成

髓鞘是周邊神經許氏細胞 (Schwann cell) 與中樞神經寡樹突細胞 (oligodendrocyte) 的細胞膜特化所形成；在橫切面上，可以見到層層的細胞膜因為緻密化 (compaction) 而形成規則性交替的厚膜與位於厚膜間的空隙，這些厚膜在低倍電子顯微鏡下 (圖1) 成為電子顯微鏡深染 (electron-dense) 的環帶狀結構。在縱切面上 (圖2)，可以見到軸突外面所包圍的髓鞘是一節段與下一節段相間，位於其間有較短的髓鞘中斷區域；未為髓鞘所包的軸突區域稱為蘭氏結 (node of Ranvier)，而被髓鞘所包的軸突稱為結間段軸突 (internode segment)，位於結間段的軸突接近蘭氏結的區域，稱為蘭氏結鄰近區域或稱鄰結區域 (paranode area)。各個結間段的髓鞘在周邊神經系統是由各自獨立的許氏細胞所形成；在中樞神經系統，寡樹突細胞與結間段髓鞘的關係則不是一對一的：一個寡樹突細胞可以形成數條軸突的髓鞘。雖然結間段、鄰結區域及蘭氏結都屬於同一軸突的不同部分，然而其軸突膜 (axonal membrane, 或稱 axolemma) 上的成分及軸突質 (axoplasm) 內的細胞骨架 (cytoskeleton) 成分都有所不同 (表1)，顯示包圍在軸突外的髓鞘或形成髓鞘的細胞對於軸突的結構有所影響。

在各個區段的髓鞘結構亦有所不同，包在結間段軸突的是一般常見的緻密髓鞘 (compact myelin)，而包圍在鄰結區域的髓鞘，則屬於非緻密髓鞘 (non-compact myelin)，稱為鄰結環 (paranodal loop)；蘭氏結的軸突外僅有許氏細胞單層細胞膜包覆，不形成髓鞘。這樣的結構組成與神經衝動的傳導有關，在蘭氏結的軸突膜上

有高含量的鈉離子通道 (sodium channels)，這些是造成動作電位 (action potential) 所必須的；而鄰結區域的軸突膜則有多量的鉀離子通道 (potassium channels)，這些是軸突膜興奮後再極化 (repolarization) 所必須的。因此神經衝動的傳導是由一個蘭氏結越過一個結間段的軸突而傳達到以下的蘭氏結，此稱為跳躍氏傳導 (saltatory conduction)，這是有髓鞘神經 (myelinated nerves) 的傳導特性，也有是髓鞘神經傳導較快的原因。

髓鞘的橫切面，在電子顯微鏡的觀察是深、淺相間的線條，深的稱為主要粗線 (major dense line)，淺的稱為內週期線 (intraproline)，其形成是因為髓鞘是許氏細胞或寡樹突細胞的細胞膜繞著軸突旋轉所致，如 (圖3) 所示；髓鞘化的過程可分成幾個步驟：(1) 最原始的未髓鞘化 (unmyelination) 階段：一個許氏細胞包覆著數條及十數條的軸突；(2) 前髓鞘化 (pre-myelination) 階段：許氏細胞與軸突形成一對一的關係 (1:1 segregation)，(3) 髓鞘化：目前的實驗證據，認為髓鞘化是依下述之旋轉模式 (the rolling model) 所達成，(4) 髓鞘緻密化 (myelin compaction)：相鄰接的許氏細胞膜把位於細胞膜間的細胞質擠壓至有限的史-蘭氏隙縫 (Schmidt-Lantermann incisure)。依照旋轉模式，許氏細胞的兩端就像雙手抱住軸突，而後繞著軸突旋轉；在旋轉過程中，雙層細胞膜中靠近細胞內的細胞質半膜 (cytoplasmic leaflet) 會與另一側的細胞質半膜相接近，而靠近細胞外的半膜 (extracellular leaflet) 會與另一側的細胞外半膜相接近；因此在髓鞘緻密化時，相鄰的細胞質半膜會緊接，形成主要粗線，而相鄰的細胞外半膜則形成內週期線，主要粗線與內週期線會交替出現，而其間隙大小則為定值。許氏細胞

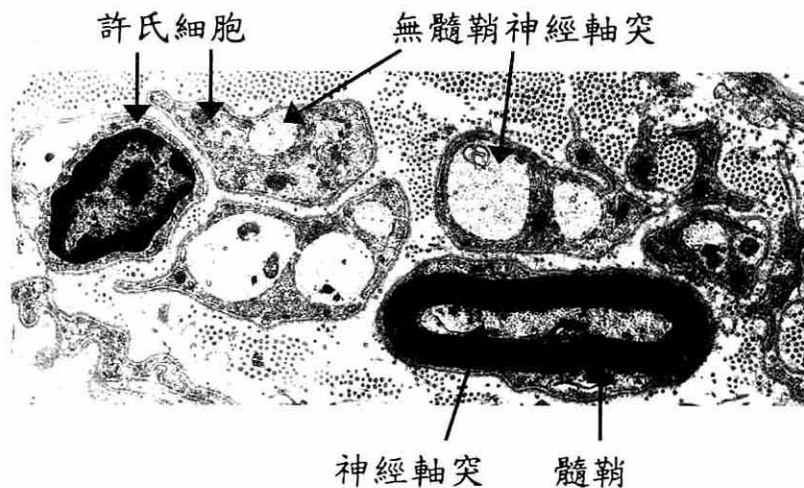


圖1：有髓鞘神經軸突橫切面之電子顯微鏡圖：於(A)低倍電子顯微鏡之觀察，髓鞘為電子顯微鏡深染之結構。

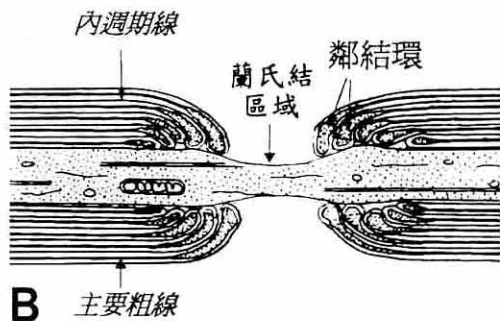
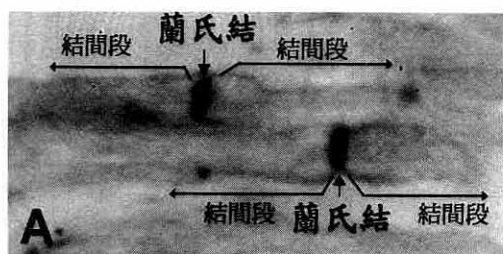


圖2：髓鞘及軸突關係之縱切面：(A)為蘭氏結與軸突之相關位置，(B)為電子顯微鏡圖示。

原有的細胞質則分布到有限的史-蘭氏隙縫及鄰結環，作為支持緻密髓鞘的養分來源；把整個許氏細胞的細胞膜展開，則如(圖4)所示。

了解髓鞘的橫切面結構對於神經切片的病理診斷極為重要，不同的病理機轉會使主要粗線或是內週期線消失(圖5)。於正常神經，相鄰的內週期線相距約2-4 nm，當抗體拮抗了許氏細胞膜內週期線上的髓鞘蛋白，則形成寬距髓鞘

(widely spaced myelin)；於寬距髓鞘，其相鄰內週期線的間距可達30-40 nm。若病變使得主要粗線分開，則稱為未緻密化髓鞘(uncompact myelin)。造成這兩種病理變化的部分致病原因不同，因此神經切片的病理檢查若發現此種病理表徵，對於脫髓鞘神經病變的診斷大有益處；當然有些病變的致病因子對於主要粗線與內週期線都有影響，則兩種病理變化皆可能出現(表2)。最常見的是副蛋白神經病變(paraproteinemic neuropathy)(圖6)，這是因單株蛋白(monoclonal protein, M-protein)與髓鞘成分蛋白結合，因而破壞髓鞘膜上的規則結構，通常以IgM為最多，但亦可見於其他亞型之免疫球蛋白，稱為臨床意義不明之單株蛋白病變(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)；可以單獨發生，亦可以合併POEMS症候群：包括多發性神經病變(polyneuropathy)，器官變大(organomegaly)，內分泌病變(endocrinopathy)，單株蛋白(M protein)及膚色變深(skin hyperpigmentation)。

髓鞘之化學結構

髓鞘的化學成分包括了蛋白質(15-30%)、脂質(70-85%)及醣苷類(ganglioside, ~0.5%)，這幾種成分的相對含量在周邊神經及中樞神經略有不同，目前以對於髓鞘蛋白的研究較多；雖然在電子顯微鏡下都是屬於電子顯微鏡深

表1：神經軸突各個區段的比較

	結間段	鄰結區段	蘭氏結
軸突膜			
離子通道	極少或無	鉀離子通道	鈉離子通道
軸突質			
細胞骨架	神經小絲為主	微小管	微小管
神經絲蛋白	磷酸化	未磷酸化	未磷酸化
髓鞘	緻密髓鞘	非緻密髓鞘(鄰結環)	無

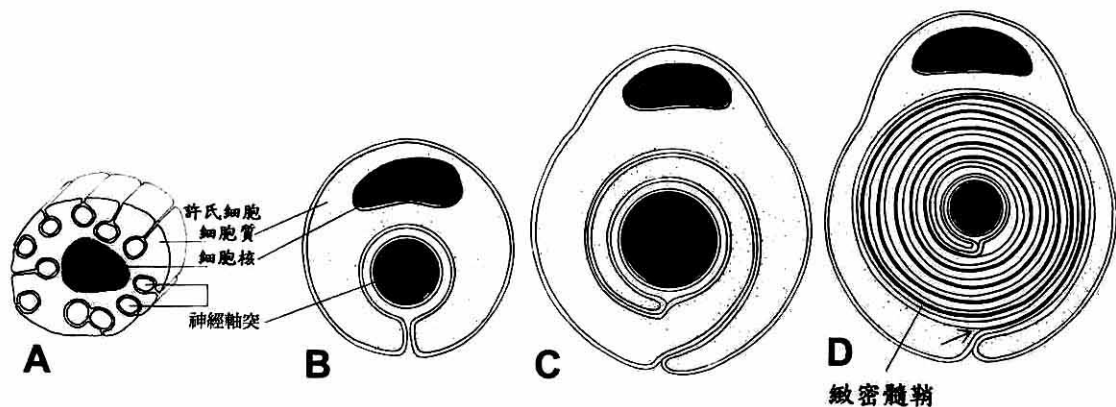


圖3：髓鞘化的過程。(A)未髓鞘化，(B)前髓鞘化，許氏細胞與軸突形成1：1之關係，(C)髓鞘化(旋轉模式)，(D)髓鞘緻密化(改編自推薦讀物15)

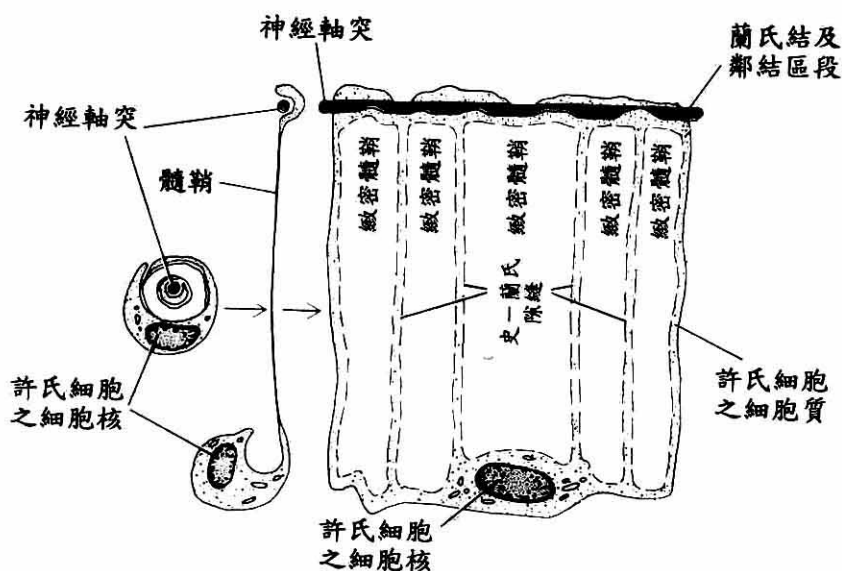


圖4：髓鞘之展開圖(改編自推薦讀物15)。

染結構，但是在鉅觀(中樞神經相對於周邊神經)與超微結構上(髓鞘的各個部分：緻密髓鞘

與非緻密髓鞘)，髓鞘蛋白的種類與其含量有所不同。有些髓鞘蛋白為中樞神經所特有，有些為

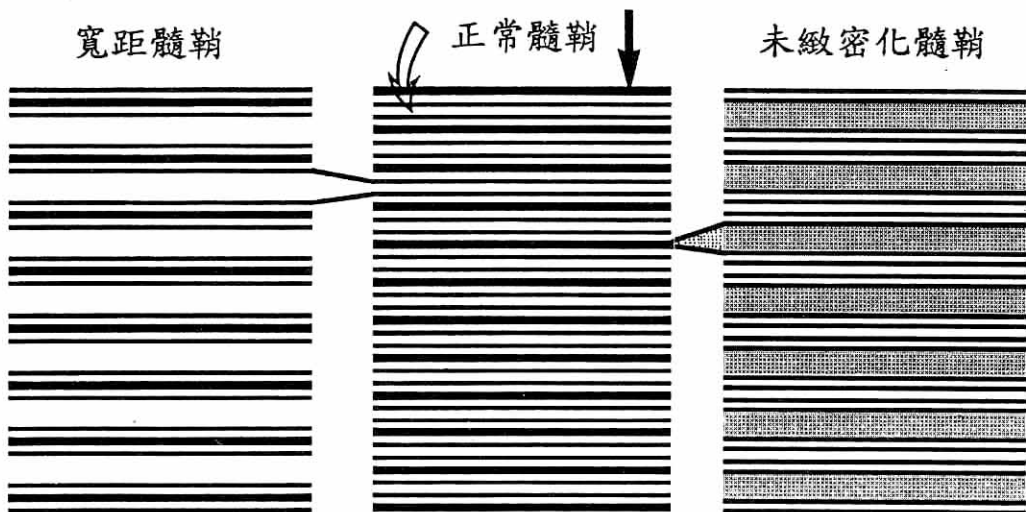


圖5：髓鞘膜超微結構之改變及分類（改編自推薦 讀物10）。

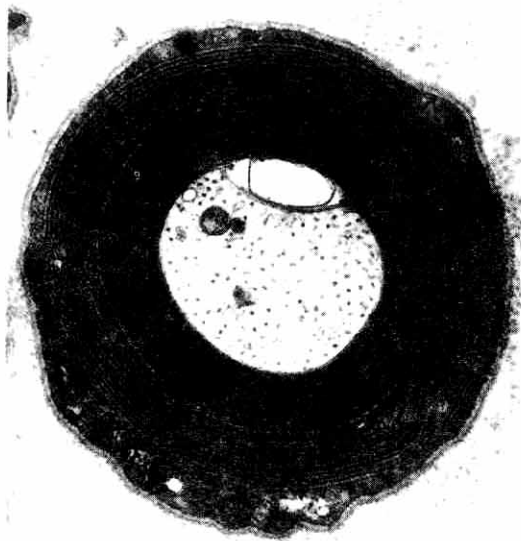


圖6：抗髓鞘相關醣蛋白神經病變（anti-MAG IgM neuropathy）之寬距髓鞘（改編自推薦 讀物10）。

周邊神經所僅有，有些則中樞及周邊神經皆有；在超微結構的分布，通常緻密髓鞘與非緻密髓鞘的髓鞘蛋白成分是不同的。具有非緻密髓鞘的區域包括鄰結環、史—蘭氏隙縫、鄰軸突髓鞘膜（mesaxon）。目前已知的髓鞘蛋白列於（表3），這些包括髓鞘鹼性蛋白（myelin basic protein, MBP），類脂質蛋白（proteolipid, PLP），周邊

表2：脫髓鞘神經病變造成的髓鞘異常

寬距髓鞘	副蛋白神經病變（IgM型） 抗髓鞘相關醣蛋白神經病變 慢性脫髓鞘神經炎 實驗過敏性神經炎
未緻密髓鞘	POEMS 症候群或不完全（POEMS）症候群 遺傳性易受壓迫性周邊神經病變 急性神經根炎 慢性脫髓鞘神經炎 實驗過敏性神經炎 先天性髓鞘化不全症

髓鞘蛋白零（myelin protein zero, MPZ; P₀），周邊神經髓鞘蛋白貳（簡稱髓鞘蛋白貳, P₂），周邊髓鞘蛋白 22（peripheral myelin protein 22, PMP22），髓鞘相關醣蛋白（myelin-associated glycoprotein, MAG），連接蛋白 32（connexin 32, Cx32）。這些髓鞘蛋白的特點是含有相當量的醣基，推測與細胞膜間的交互作用有關。在中樞神經系統的髓鞘，類脂質蛋白與髓鞘鹼性蛋白的總量約占全部緻密髓鞘蛋白的百分之八十；在周邊神經系統，髓鞘蛋白零約占百分之五十，而髓鞘蛋白貳與髓鞘鹼性蛋白二者合占百分之十五至二十。除了前述髓鞘的結構性蛋白，髓鞘上還有具酵素活性的蛋白質，以環狀苷磷酸雙

表3：各種髓鞘蛋白的分布

	局部分布		超微結構分布	
	中樞神經	周邊神經	緻密髓鞘	非緻密髓鞘
髓鞘鹼性蛋白 (MBP)	++	++	++	
類脂質蛋白 (PLP)	+++		++	
周邊髓鞘蛋白22 (PMP22)		++	++	
連接蛋白32 (Cx32)	++	++		++
環苷磷脂酶 (CNP)	++		+	++
周邊神經髓鞘蛋白零 (P ₀)		+++	+++	
周邊神經髓鞘蛋白貳 (P ₂)	+	++	+++	
髓鞘相關糖蛋白 (MAG)	+	+		++

表4：與髓鞘蛋白有關之動物模式或人類疾病

	動物研究	人類疾病
髓鞘鹼性蛋白 (MBP)	先天性突變： <i>Shiverer</i> <i>Myelin deficient (mld)</i>	後天性疾病： ? 多發性硬化症
類脂質蛋白 (PLP)	先天性突變： <i>Jimpy (jp)</i> , <i>jp^{msd}</i> <i>Rumpshaker (rsh)</i> <i>Myelin-deficient rat (md rat)</i> <i>Canine Shaking pup</i>	遺傳性疾病： Pelizaeus-Merzbacher病
周邊髓鞘蛋白22(PMP22)	先天性突變： <i>Trembler</i> <i>Trembler^l</i> 實驗動物模式： PMP22 基因轉殖鼠 PMP22 基因剔除鼠	遺傳性疾病： CMT1A DSS (A) HNPP
連接蛋白32 (X32)	實驗動物模式： Cx32 基因剔除鼠	遺傳性疾病： CMTX
周邊神經髓鞘蛋白零 (P ₀)	實驗動物模式： P ₀ 基因剔除鼠 實驗過敏性神經炎	遺傳性疾病： CMT1B, DSS(B)
周邊神經髓鞘蛋白貳 (P ₂)	實驗動物模式： 實驗過敏性神經炎	
髓鞘相關糖蛋白 (MAG)	實驗動物模式： MAG 基因剔除鼠	後天性疾病： 抗-MAG 之慢性脫髓神經病變

脂酶 (2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNP)。

髓鞘蛋白的基礎與臨床研究一直都很蓬勃發展：在人類，有先天性的疾病，亦有後天因對髓鞘蛋白有異常免疫反應造成的疾病；在動物研究方面，除了有先天性的突變以外，近年來利用基因轉殖(transgenic)或是基因剔除(gene-targeting)的技術，可以重製人類因髓鞘蛋白所致的疾病模式，因而了解髓鞘蛋白的功能(表4)。遺

傳性的疾病在最近十年的研究突破主要是闡明遺傳性運動及感覺神經病變(hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN)或稱夏一馬一杜氏病(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)的分子基因機轉。

髓鞘蛋白零

髓鞘蛋白零是周邊神經系統中最多量的髓鞘

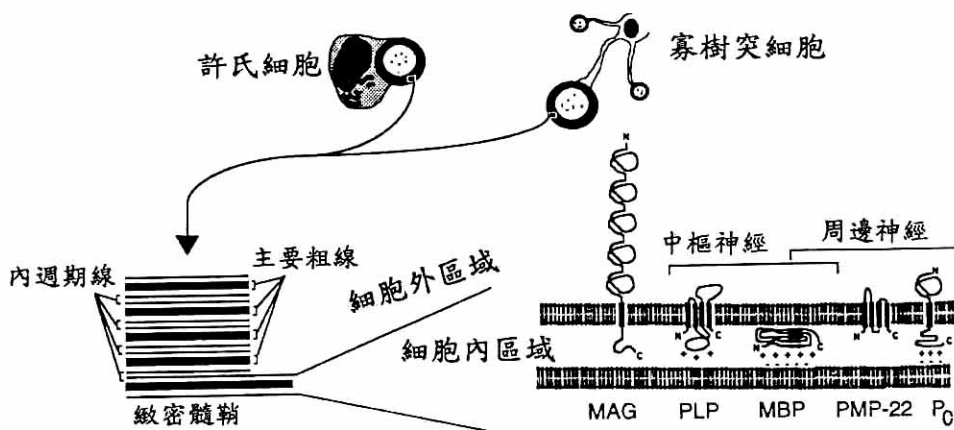


圖7：各種髓鞘蛋白與細胞膜之相關位置（改編自推薦讀物11）

蛋白，相當於中樞神經系統最多量的髓鞘蛋白：類脂質蛋白；然而除了高含量類似外，髓鞘蛋白零與類脂質蛋白二者在生化與物理特性上有明顯的差異，髓鞘蛋白零僅有一轉錄型(transcript)，而類脂質蛋白則有二轉錄型。在生化特性上，髓鞘蛋白零與髓鞘相關糖蛋白較相近，二者皆含有似免疫球蛋白區段(immunoglobulin-like domain)；髓鞘蛋白零僅有一個似免疫球蛋白區段，而髓鞘相關糖蛋白則多達5個，似免疫球蛋白區段的功能可能與細胞膜之黏附(cell adhesion)有關，這種特性可能在髓鞘之緻密化扮演重要角色。

髓鞘蛋白零的基因與蛋白質結構已知，基因共含有6個譯碼區段(exon)，其中第一個譯碼區段含有訊息序列(signal sequence)；第二及第三個譯碼區段則轉譯成細胞外區段(extracellular domain)，細胞外區段即包含有似免疫球蛋白區段及可以氮端糖化的位置(N-linked glycosylation sites)；第四個譯碼區段為不親水區域(hydrophobic region)，轉譯成穿膜區段(transmembrane domain)；第五及第六個譯碼區段則轉譯為細胞內區段(cytoplasmic domain)，內含有可磷酸化之胺基酸，這一區段可能與訊息傳遞有關。(圖7)所示為各種髓鞘蛋白與細胞膜關係的模式圖。目前髓鞘蛋白零已知的突變位置，大部分在細胞外區段含有似免疫球蛋白區段，顯示細胞外區段與造成夏-馬-杜

疾病及髓鞘化不完全(hypomyelination)關係密切，可以發生突變的遺傳機轉多是點突變(point mutation)，少數是基因缺失(deletion)，點突變的結果最多的是造成保守胺基酸的取代(substitution of conserved amino acid)，其他的結果包括造成停止碼(stop codon)及異常的切割位置(splice site)。

髓鞘蛋白零的基因異常造成的臨床表現包括第一(乙)型夏-馬-杜疾病(CMT 1B)及迪-蘇氏病(Dejerine-Sotta disease, DSS)；顯示這兩種疾病的基因型是相近的，未來對這些遺傳疾病的命名有重新修正的必要，使基因型與表現型可以有所對照與關連。迪-蘇氏病又稱先天性低髓鞘化神經病變(congenital hypomyelination)與一般的夏-馬-杜氏病相比，發病年齡要早，而且症狀較重；同樣的基因何以造成不一樣的表現型？這些現象顯示髓鞘蛋白零的各個區段，甚或各個胺基酸的變異，可能對蛋白質功能各有不同程度的影響。

病理上，髓鞘蛋白零的突變主要是髓鞘化不完全，有去髓鞘化(demyelination)以及形成洋蔥球樣表徵(onion-bulb formation)；後者代表去髓鞘化與不完全再髓鞘化(incomplete remyelination)持續在進行。唯一的例外是突變位置在譯碼96位置(codon 96)的第一(乙)型夏-馬-杜氏病有香腸樣神經病變(tomaculous neuropathy)，亦即異常肥厚髓鞘的神經

軸突 (hypermyelinated axon)，後者通常僅見於遺傳性易受壓迫性神經病變 (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)，遺傳性臂神經叢病變 (hereditary neuralgia amyotrophy) 及少數神經病變。最近的研究發現，在少數第二型夏一馬一杜氏病患者 (一般認為本亞型之神經缺陷在於神經細胞或軸突) 竟然有髓鞘蛋白零譯碼區段的點突變，這一意外的發現暗示著髓鞘與軸突的交互作用比想像中複雜，而髓鞘蛋白零可能仍有吾人所未知的功能。

髓鞘蛋白零的某些胺基酸序列有造成異常免疫反應 (immunogenic) 的可能，使用這些胺基酸序列的片段蛋白質 (peptide) 以免疫實驗動物，可以造成實驗過敏性神經炎 (experimental allergic neuritis, EAN)，這是人類急性神經根炎 (Guillain-Barré syndrome) 的實驗動物模式，意味著某些片段的髓鞘蛋白零可能與免疫相關神經病變 (immune-mediated neuropathy) 有關。

周邊髓鞘蛋白 22

周邊髓鞘蛋白 22 早在 70 年代即已發現，是一種不溶於酸的周邊神經系統特異的醣蛋白，因可以被過碘酸-史氏反應 (periodic acid-Schiff reaction, 簡稱 PAS) 所染色，故又名 PASII，是一種結構膜蛋白 (integral membrane protein)，並富含多種醣類，包括葡萄糖胺 (glucosamine)，甘露糖 (mannose)，半乳糖 (galactose)，石衣藻糖 (fucose)，及葡萄糖；但其重要性一直到 90 年代因為基因選殖，發現是一重要周邊髓鞘蛋白而受到重視，周邊髓鞘蛋白 22 主要位於緻密髓鞘；在正常神經含量甚高，約佔總周邊髓鞘的百分之五到十，但在受傷神經，則含量降低；其基因名稱為 *PMP22*，與第三型生長停止基因 (growth arrest-specific gene 3, *gas 3*) 序列相同，意味著這一基因的產物除了是髓鞘蛋白的成分以外，可能亦調控許氏細胞的生長，這種推測來自於遺傳性周邊神經病變夏一馬一杜氏疾病患者神經切片的病理觀察，在這些神經切

片，可以看到洋蔥球樣表徵，有明顯但異常的許氏細胞增生，成同心圓狀排列於軸突之外，類似洋蔥之橫切片。

周邊髓鞘蛋白 22 的基因所轉譯的蛋白質約有 160 個胺基酸，依此推測所得之分子量約為 18 kD，其氮端醣化位置造成醣化使確實的分子量變成 22kD。依據胺基酸次序定出的二度結構應有 4 個穿膜區段，有 2 個細胞外環 (extracellular loop)，其氮端 (N-terminal) 與碳端 (C-terminal) 皆在細胞質側 (cytoplasmic side)，而氮端醣化位置位於第一個細胞外環 (由第一個及第二個穿膜區段所形成)。第一個、第二個及第四個穿膜區段為乙型片狀結構 (β -sheet conformation)，而第三個穿膜區段則為甲型螺旋結構 (α -helical conformation)。含有周邊髓鞘蛋白 22 基因的染色體片段若發生重製 (duplication)，是造成第一型夏一馬一杜氏疾病 (CMT 1) 的最主要基因機轉，目前將之再細分歸類為第一 (甲) 型夏一馬一杜氏疾病 (CMT1A)。

在周邊髓鞘蛋白 22 的基因結構上有一個突變熱點 (hot spot)，稱為 CMT1A-REP 區段 (CMT1A-REP element)，在此區段的核苷酸序列有相似性，因此在染色體重組 (recombination) 時會發生不均交叉 (unequal crossing-over)，形成前述基因片段的重製，目前的研究發現第一型夏一馬一杜氏疾病的患者大部分 (百分之五十至七十) 是因這一片段基因之重製所致，將之再細分為第一 (甲) 型夏一馬一杜氏疾病，亦即周邊髓鞘蛋白 22 的過量可能是造成第一 (甲) 型夏一馬一杜氏疾病的機轉。有趣的是，如果這一片段的基因脫失 (deletion) 則會造成另一表現型，即前述的遺傳性易受壓迫性周邊神經病變，顯示周邊髓鞘蛋白 22 的含量減少，是造成另一疾病的機轉；同一基因可以因為其產物量的不同而有不同的表現型，此現象稱為基因劑量效應 (gene-dosage effect)；進一步的研究發現，少數第一型夏一馬一杜氏病患者並無基因重製現象，其遺傳異常在於周邊髓鞘蛋白 22 基因譯碼區段的點突變，通常症狀發生較早，也較嚴重；目前這些患者仍歸屬於第一 (甲) 型夏一馬一杜氏疾病，但將來的研究會重新對於這些疾病

表5：髓鞘蛋白基因異常與遺傳性神經病變

疾病名稱	基因異常
第一(甲)型夏一馬一杜氏病	PMP22 基因重製 PMP22 基因譯碼區段點突變
第一(乙)型夏一馬一杜氏病 迪一蘇氏病	P0 基因譯碼區段點突變 PMP22 基因譯碼區段點突變 P0 基因譯碼區段點突變
遺傳性易受壓迫性神經病變	PMP22 基因譯碼區段點突變 P0 基因譯碼區段點突變
性連遺傳型夏一馬一杜氏病	連接蛋白32 基因譯碼區段點突變

的基因型與表現型做更精確的分類（當代醫學 305 期遺傳性周邊神經病變）。有些周邊髓鞘蛋白 22 基因轉譯區段的點突變發生於臨床診斷為迪一蘇氏病患者，有些其臨床及病理表徵則為遺傳性易受壓迫性周邊神經病變，顯示周邊髓鞘蛋白 22 的功能與致病機轉遠比吾人想像複雜。（表 5）是就目前已知之基因型與現有之夏一馬一杜氏病及遺傳性易受壓迫性神經病變之整理。

一種稱為 *Trembler* 的小鼠及其亞型 *Trembler^l* 小鼠，其周邊神經病理變化與第一（甲）型夏一馬一杜疾病的神經病理非常類似，有明顯洋蔥球樣表徵；其基因異常則在於周邊髓鞘蛋白 22 的點突變，一般認為是第一（甲）型夏一馬一杜疾病的動物模式。

周邊神經髓鞘蛋白貳

周邊神經髓鞘蛋白貳（簡稱髓鞘蛋白貳）也是周邊髓鞘的鹼性蛋白，分子量為 14kD，其蛋白質序列與細胞之視網醇及視網酸結合蛋白（retinol/retinoic acid binding protein）和脂肪酸結合蛋白（fatty acid-binding proteins, FABPs）相近，視網醇與細胞的分化及轉譯的調控（regulation of transcription）很有關係。髓鞘蛋白貳的基因序列含有四個譯碼區段，屬於前述之脂肪酸結合蛋白家族，這一家族的成員又再演化為兩個亞家族：第一個亞家族包括肝臟之脂肪酸結合蛋白（liver FABP）及 *gastropin*；第二個亞家族包括視網醇結合蛋白，視網酸結合蛋白，脂肪細胞之脂肪酸結合蛋白，心臟脂肪酸結合蛋白及髓鞘蛋白貳。

髓鞘蛋白貳的轉錄型主要在周邊神經及脊髓；於腦部，則僅微量存在。其轉錄量與髓鞘化及微體（microsome）活性平行，後者與脂肪酸延長（fatty acid elongation）有關，這一現象意味著髓鞘蛋白貳可能與細胞膜對於脂肪酸的利用有關，或是與輸送極長鍊脂肪酸（very long-chain fatty acids）至髓鞘有關。髓鞘蛋白貳及髓鞘鹼性蛋白二者的化學性質（都屬於鹼性蛋白）類似，但蛋白質序列完全不同；二者的含量似乎相依存（interdependent），亦即二者的總含量恆定，在啮齒類動物的髓鞘小於百分之一，在牛的周邊髓鞘可達百分之十五。髓鞘蛋白貳位於緻密髓鞘區，而在細胞膜的蛋白質側，即髓鞘之主要粗線，而其含量與髓鞘膜間隙（membrane spacing）有關。髓鞘蛋白貳的主要臨床意義在於不同部分的髓鞘蛋白貳的蛋白質片段可以造成動物之實驗過敏性神經炎，與髓鞘蛋白零同為研究免疫相關神經病變最常使用的髓鞘蛋白。

髓鞘鹼性蛋白

髓鞘鹼性蛋白是在中樞及周邊神經髓鞘含量甚高的成分，它並不是一種髓鞘蛋白，而是一群由單一之髓鞘蛋白基因（共有 11 個譯碼區段）經另類切割（alternative splicing）而得到的類同型（isoforms），這些蛋白有甚多的轉錄後修飾（post-translational modifications），包括消去碳端的精胺酸（arginine），氮端醯化，醯化，磷酸化，甲基化（methylation），去胺化（deamidation），精胺酸由瓜胺酸（citrulline）所取代。與前述髓鞘蛋白零不同的是，髓鞘鹼性蛋

白並非穿膜蛋白，而是位於緻密髓鞘之主要粗線的細胞膜內面。

一種稱為 *Shiverer* 的突變小鼠，其基因異常即是肇因於髓鞘鹼性蛋白的基因脫失，在 *Shiverer* 的中樞神經系統，可見到主要粗線消失，或是緻密髓鞘變得非緻密化，顯示髓鞘鹼性蛋白與中樞神經髓鞘的緻密化有關；有趣的是在 *Shiverer* 小鼠的周邊神經髓鞘則是正常的，意味著在周邊神經髓鞘，髓鞘鹼性蛋白的功能可被髓鞘蛋白零或髓鞘蛋白貳所代償。

髓鞘鹼性蛋白具高度免疫活性，以之免疫實驗動物，可以引起實驗過敏性腦脊髓炎（experimental allergic encephalomyelitis, EAE），這是多發性硬化症（multiple sclerosis）的動物實驗模式，意味著多發性硬化症可能與髓鞘鹼性蛋白的破壞或免疫激化有關。

類脂質蛋白

類脂質蛋白是中樞神經系統最多量的髓鞘蛋白（占所有髓鞘之百分之五十），實際上是指兩種蛋白質：類脂質蛋白（PLP）及 DM20；其基因定名為 *PLP/DM20*，位於 X 染色體上，含有 7 個譯碼區段，約為 17 kb；經由另類切割，而得到兩種蛋白質；但在基因結構上有 3 個多腺核苷區位（poly-A site），依使用一個或全部的多腺核苷區段，可有三種轉錄型，各為 ~1.6 kb，~2.4 kb，~3.2 kb 之傳訊 RNA（mRNA）。類脂質蛋白的分子量約為 30 kD，而 DM20 為 25kD；後與前者的基因相比少了譯碼區段 3B（exon 3

B），因而少了前者的 116-150 胺基酸。類脂質蛋白的預期結構是含 2 個或 4 個穿膜區段，這些穿膜區段都指向主要粗線及內週期線的細胞質內側。類脂質蛋白的生化特徵之一是以 fatty acyl-CoA 為醯基供給者之醯化反應，顯示其與髓鞘上雙層脂質之交互作用有關，另一可能的角色為形成離子通道孔（pore of ion channels）的一部分，與 ATPase 的功能有關。於成年髓鞘 DM20 與類脂質蛋白的含量相比，雖然極微，但其重要性不可因此而忽視；DM20 在發育中的髓鞘含量高，且其出現比類脂質蛋白為早，顯示 DM20 可能與神經膠細胞（特別是形成髓鞘之寡樹突細胞）的分化有關；此外，DM20 亦存在於非神經細胞（如心肌細胞），意味著 DM20 有與髓鞘化無關的功能。

類脂質蛋白基因突變的動物極多，主要有 3 種突變小鼠（表 6），稱為 *Jimpy* (*jp*)，*Myelin-synthesis deficient* (*jp^{msd}*) 及 *Rumpshaker* (*rsh*) 其中 *Jimpy* 的表現型是最嚴重的，幾乎看不到緻密髓鞘，只有零星的“髓鞘島”（island of myelin），即少數軸突有不緻密的幾層髓鞘，或是鄰近兩層內週期線融合為一條電子顯微鏡深染線（但非主要粗線），*Jimpy* 小鼠在出生兩週之後即出現震顫，步態不穩，體重不足，通常四週內死於癲癇；其基因異常是在第四及第五譯碼區段的脫失，導致所形成的類脂質蛋白，其碳端有一長段的蛋白質片段（第 207-276 胺基酸），只有是一段異常的較短的含 36 個胺基酸所取代。*Rumpshaker* 小鼠是基因異常是類脂質蛋白的點突變，其第 186 個胺基酸由異白胺酸（isoleucine,

表 6：類脂質蛋白突變小鼠之比較

	<i>Jimpy</i>	<i>myelin-synthesis deficient</i>	<i>remphaker</i>
基因代號	<i>jp</i>	<i>jp^{msd}</i>	<i>rsh</i>
蛋白質異常	207-276 胺基酸脫失；以異常之 36 個胺基酸取代	Ala (24) → Val	Ile (186) → Thr
髓鞘化	幾乎不存在，“髓鞘島”	少數髓鞘化神經軸突	DM20 存於髓鞘，髓鞘化神經軸突最多
行為	顫抖，步態不穩，癲癇	神經學症狀比 <i>jp</i> 少	外觀幾乎正常，無癲癇
存活	小於 4 週	比正常小鼠短	如正常小鼠之存活
寡樹突細胞	細胞凋亡 未成熟型	較少細胞凋亡 有未成熟型	無細胞凋亡 成熟型

Ile) 變成蘇胺酸 (threonine, Thr) (Ile 186 Thr), 其現表型是最輕的: 小鼠的外觀幾乎正常, 無癲癇發作; 在三種突變小鼠中, *Rumpshker* 小鼠有最多的髓鞘神經軸突, 檢測其髓鞘, 發現雖然無類脂質蛋白, 但有 DM20 的蛋白質存在 (在 *Jimpy* 及 *Myelin-synthesis deficient*, 僅有 DM20 的轉錄型存在寡樹突細胞, 其蛋白質產物並不存於髓鞘)。病理上所見為成熟型的寡樹突細胞, 亦不見寡樹突細胞之細胞凋亡 (apoptosis), 顯示 DM20 的存在與寡樹突細胞之存活及完整性有關。*Myelin-synthesis deficient* 小鼠是點突變造成胺基酸置換 (Ala 24 Val 所致), 其表現型介於 *Jimpy* 及 *Rumpshaker* 之間, 亦有未成熟的寡樹突細胞及其細胞凋亡。除了小鼠, 類脂質蛋白的點突變亦見於其他動物, 包括 *myelin-deficient* 大鼠 [*myelin-deficient rat (md)*] 及 *Canine Shaking pup*。在人類, 因類脂質蛋白所造成的疾病稱為 Pelizaeus-Merzbacher 病, 是一種 X-性連遺傳疾病, 其基因異常包括點突變及含有類脂質蛋白基因片段的重製 (interstitial duplication) 或是類脂質蛋白基因的完全脫失, 造成中樞神經系統髓鞘消失之致病性疾病, 以運動障礙 (症狀包括眼震, 肌張力增加及步態不穩) 及智力遲鈍 (psychomotor retardation) 為臨床表現, 依疾病發生的早晚, 分成男嬰期發病型 (connatal type), 及男童期發病型 (classical type)。

髓鞘相關醣蛋白

髓鞘相關醣蛋白的分子量約為 100 kD, 是髓鞘成分中的微量蛋白質 (僅佔中樞神經髓鞘的百分之一, 周邊神經髓鞘的千分之一), 然而在髓鞘的形成與髓鞘的維持扮演舉足輕重的角色, 主要有二種功能: 細胞黏附與細胞膜間隔。由萃取髓鞘所得之髓鞘相關蛋白經酵素去醣化 (enzymatic deglycosylation) 後有兩種分子量不同的類同型, 但轉錄髓鞘相關醣蛋白的基因只有一個, 此乃因髓鞘相關醣蛋白基因含有一早期停止密碼 (early termination codon), 經另類切割, 造成兩種分子量不同的類同型: 大型髓鞘相關醣蛋

白 (large MAG, 簡稱 L-MAG) 及小型髓鞘相關醣蛋白 (small MAG, 簡稱 S-MAG), 前者分子量為 72 kD, 後者分子量為 67kD。髓鞘相關醣蛋白的生化結構包括一個細胞外區段, 在此區段有 5 個似免疫球蛋白區段及 8 個氮端醣化位置, 於寡醣區段可再進行硫化反應; 髓鞘相關醣蛋白含一個穿膜區段, 有潛在醣化位置; 另含一個細胞內區段, 可進行磷酸化反應。在細胞外區段有一個 3 個胺基酸序列的結構 (Arg-Gly-Asp, 簡稱 RGD), 一般認為這是 integrin 受體, 是與 integrin 結合所需; 於電子顯微鏡下, 髓鞘相關醣蛋白主要位於軸突旁區域 (periaxonal region), 史-蘭氏隙縫, 鄰結環及鄰軸突髓鞘膜。富含髓鞘相關醣蛋白的相鄰細胞膜間以 12 nm 至 14 nm 之間距相隔, 意味著髓鞘相關醣蛋白的另一功能是維持膜間距。髓鞘相關醣蛋白的作用可以藉著同型交互作用 (homotypic interaction) 及異型交互作用 (heterotypic interactions) 達成, 達者主要見於史-蘭氏隙縫, 鄰結環及鄰軸突髓鞘膜, 後者則與神經膠細胞-神經軸突之黏附作用 (glia-axon adhesion) 有關。髓鞘相關醣蛋白的功能與高含量 (占其百分之三十) 的碳水化合物官能基 (carbohydrate side chains) 有關, 雖然碳水化合物官能基的完整序列不清楚, 但應含有細胞黏附分子所特有的 HNK-1/L1 或硫化醣醣酸 (sulfated glucuronic acid, SGA) 抗原位置 (epitopes)。

有一亞型之慢性脫髓鞘性神經炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) 患者會有單株蛋白, 屬於前述之副蛋白神經病變, 這一單株蛋白通常為免疫球蛋白 M 型 (IgM), 而且含有抗髓鞘相關醣蛋白的活性, 稱為抗髓鞘相關醣蛋白神經病變 (anti-MAG neuropathy), 神經生理學檢查顯示神經傳導速度極度變慢, 神經切片病理檢查可以見到在緻密髓鞘區域的髓鞘膜間隙變寬, 即前述之寬距髓鞘, 無法維持正常的 12-14 nm (圖 6), 這種病理變化是抗髓鞘相關醣蛋白神經病變的典型表現, 其機轉尚不清楚, 但可能與抗體拮抗免疫球蛋白區有關, 使髓鞘無法維持緻密。

髓鞘相關醣蛋白的功能至今未知, 並無先天

性或遺傳性人類神經病變的報告，亦不明白有無突變種小鼠是否因髓鞘相關醣蛋白的異常所致，但髓鞘相關醣蛋白的基因剔除小鼠（MAG-knock out mice）會發生脫髓鞘性周邊神經病變。有一種基因異常尚未被確認的變種小鼠，命名為 *quaking* (*qk*)，是自體顯性突變，其表現型為周邊神經髓鞘缺少緻密化，造成內週期線變寬，類似前述抗髓鞘相關醣蛋白神經病變的病理變化。於正常髓鞘，髓鞘相關醣蛋白僅存於非緻密區域的髓鞘，但在 *quaking* 小鼠，髓鞘相關醣蛋白亦廣存於緻密區域的髓鞘，顯示髓鞘相關醣蛋白有調控異常的現象。

連接蛋白32

於性連遺傳形式的夏－馬－杜氏疾病(X-linked Charcot-Marie-Tooth disease, CMTX) 研究中，發現連接蛋白32的突變與本型周邊神經病變有關，連接蛋白32屬於一個連接蛋白家族(connexin family)，依其分子量而命名；各種連接蛋白有組織特異性的分布(tissue-specific distribution)，如連接蛋白43(connexin 43)廣存於心肌細胞中。通常細胞膜上六個連接蛋白環繞而形成中央為一孔洞(pore)的結構，稱為連接小體(connexon)，位於相鄰細胞膜上的兩個連接小體合而為一縫隙連接(gap junction)(圖8)，縫隙連接的孔隙約為2nm，可以使物質或電位差在兩個相鄰細胞間迅速移動，因此當許多細胞形成縫隙連接時，可以認為相當於一個細胞，此即心肌細胞以縫隙連接可以造成同步收縮的機轉之一。連接蛋白32是一結構膜蛋白(圖8)，其氮端與碳端接位於細胞質內，穿過膜四次，形成兩個細胞外環(extracellular loops)及一個細胞內環(intracellular loop)，於超微結構上，連接蛋白32主要位於非緻密髓鞘區，包括鄰結環以及史－蘭氏隙縫。

性連遺傳型夏－馬－杜氏疾病的連接蛋白32突變位置主要發生於第三、四個穿膜區段以及第二個細胞外環及碳端，這是連接蛋白的重要作用胺基酸位置。神經病理學上及神經傳導檢查，可以發現脫髓鞘及軸突脫失的現象併存；連

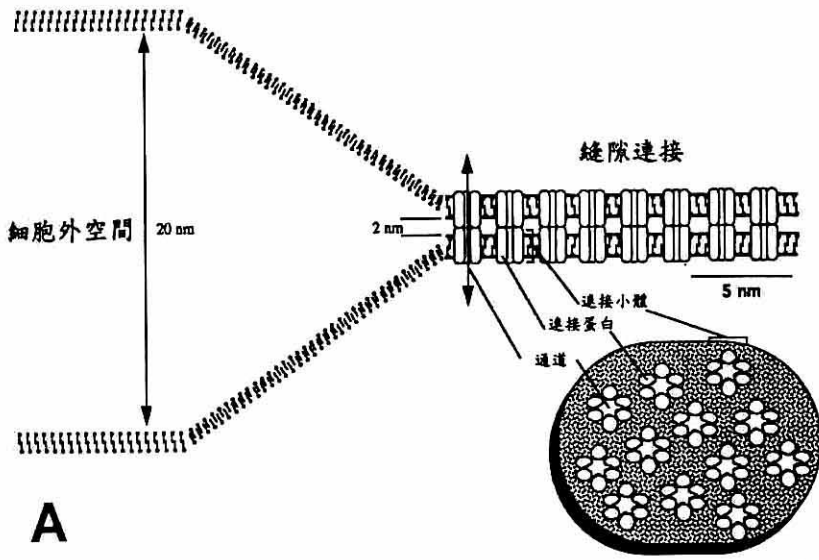
接蛋白32廣存於周邊神經、大腦及肝臟，何以病變只侷限於周邊神經仍是謎，一個可能的解釋是：其他的連接蛋白取代了連接蛋白在大腦及肝臟的功能。

髓鞘相關酵素

早期認為髓鞘是一靜態結構，因為在腦組成的各個次細胞成分(subcellular fractions)中，髓鞘的代謝活性甚低(metabolically inert)。在六十年代後期，發現髓鞘上亦有酵素的的存在，最早發現的是環狀核甘磷酸雙酯酶(2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, 簡稱環甘磷酸酯酶, CNP)，隨後陸續有至少四十種酵素存在於髓鞘的報告，包括腺苷酸環化酶(adenyl cyclase)，磷脂酶(phospholipase)以及代謝phosphoinositide的酵素，其中有些酵素與細胞膜受體及訊息傳遞有關；髓鞘上亦有細胞膜受體的存在，如高親和力之蕁型乙醯膽鹼受體(high-affinity muscarinic cholinergic receptor)或G蛋白質(G proteins)，對於髓鞘的製備物加上乙醯膽鹼的受動器(effector)可以引起phosphoinositide-4, 5-bisphosphate(PIP₂)或G蛋白質的水解。這些證據再加上髓鞘上的脂質及蛋白成分的轉化率(turnover rates)隨著髓鞘化(myelination)的程度有所差異，意味著髓鞘可能依環境(神經傳導物質或荷爾蒙)而有不同的反應。

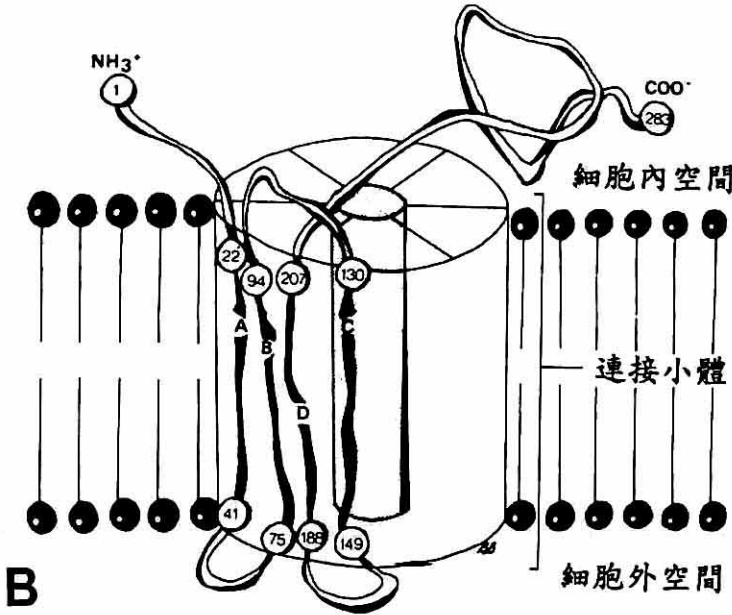
環甘磷酸酯酶

環甘磷酸酯酶的作用是把環核甘(2', 3'-cyclic nucleotide)水解為核甘酸(2'-nucleotide)，所有環甘磷酸酯酶的生理受質(physiological substrate)並不存在於髓鞘中，環甘磷酸酯酶雖然在中樞神經系統髓鞘的含量不低(約百分之四)，但在胚胎發育早期，髓鞘化之前即已出現，在髓鞘形成以及維持的過程中都保持相當高量。環甘磷酸酯酶的功能未知，猜測可能為演化遺跡，或是如前述的髓鞘蛋白屬於結構性的作用，環甘磷酸酯酶主要存在中樞神經系統的寡樹突細胞，在周邊神



A

圖8：連接蛋白 32 與縫隙連接之結構：(A)為縫隙連接之圖示，(B)為連接蛋白 32 的生化結構 (改編自推薦讀物14)



B

經系統的含量極微 (小於 0.4%)。環苷磷脂酶有兩種同型，簡稱為環苷磷脂酶第一型 (CNP1) 及環苷磷脂酶第二型 (CNP2)，分子量各為 43 kD 及 48 kD，屬於同一基因之另類切割，其轉譯後修飾包括 (1) 磷酸化，(2) 蛋白質氮端絲胺酸醯化 (acylation of the N-terminal serine residue)，以及 (3) 環苷磷脂酶第一型酸端的 (isoprenylation at C-terminal cys-X-X-X-COOH site)。在超微研究中發現，環苷磷脂酶

位於寡樹突細胞之細胞質中，在 isoprenylation 則會存在於細胞膜，此種反應亦存在於 *ras* 致癌基因蛋白 (*ras* proteins)，顯示 isoprenylation 可能與環苷磷脂酶或 *ras* 蛋白質由細胞質移動到細胞膜，而與 G 蛋白質等訊息傳遞有關。環苷磷脂酶在髓鞘膜主要存在於非緻密髓鞘的部分，包括鄰結區域，軸突旁膜 (periaxonal membrane)，內層鄰軸突髓鞘膜 (inner mesaxon)，而不存在於緻密髓鞘部分。

根據不同研究所得的資訊，推測環甘磷脂酶的功能包括(1)類似其他髓鞘蛋白的功能性角色，(2)tRNA接合酶(tRNA ligase)反應，(3)細胞黏附，(4)磷酸化作用(kinase reactions)，(5)藉著與細胞骨架的連接，影響蛋白質網路之交互作用(interactive protein network)，及寡樹突細胞突起之延伸，(6)細胞外訊息與細胞內反應之橋樑。

髓鞘與神經軸突之交互作用

了解神經軸突與許氏細胞交互作用的一個研究模式是周邊神經移植(nerve graft)，這是由70年代由加拿大學者 Aguayo 所發展，其所根據的原理是周邊神經受傷而發生瓦氏退化(Wallerian degeneration)時，受傷處遠端殘枝(distal stump)的神經軸突會消失，而位於遠端殘枝的許氏細胞不會消失，反而會分裂增生，吸引新的神經軸突生長過來，把遠端殘枝與近端殘枝(proximal stump)以手術方式接合，則可以加速周邊神經的再生(regeneration)。

假如切斷正常小鼠的周邊神經，在切斷處以一般 Trembler 小鼠的周邊神經接上；於遠端的神經軸突會發生瓦氏退化後，只有 Trembler 小鼠的許氏細胞存留下來；將來神經再生以後，遠

端神經的神經軸突源自正常小鼠，但遠端神經的許氏細胞則源自 Trembler 小鼠，依遠端神經內的神經表現類似正常小鼠或 Trembler 小鼠，可以了解 Trembler 小鼠的表現型是因神經軸突(神經細胞)的異常或是許氏細胞的異常所致。以同樣的原則，近端神經來自 Trembler 小鼠而遠端接上正常小鼠的神經，則是探討此一議題的對照組。研究結果如(圖9)所示，正常小鼠的神經軸突如果為 Trembler 小鼠的許氏細胞所包覆，則其表現型為脫髓鞘型神經，亦即有 Trembler 小鼠神經軸突的表現型，顯示 Trembler 小鼠的基因異常部位應該在於許氏細胞。這一研究在80及90年代大規模的基因選殖技術蓬勃發展以前，以基本的神經生物學技術探討並正常指出遺傳疾病的基因病變所在；雖然真正基因的發現必須依靠分子基因學的發展，但是如果沒有任何資訊的基因搜尋，是時間及財力上很大的挑戰；這項研究顯示運用神經生物學的原則及神經生物學的技术可以在探討神經疾病的機轉上扮演關鍵的角色。

經由正常小鼠與 Trembler 小鼠間的神經移植研究，了解到 Trembler 小鼠表現型的異常所在為許氏細胞；另外一個重大的發現則是如(圖9)所示，Trembler 小鼠的神經軸突除了脫髓鞘以外，其神經軸突的直徑也比正常髓鞘化(well

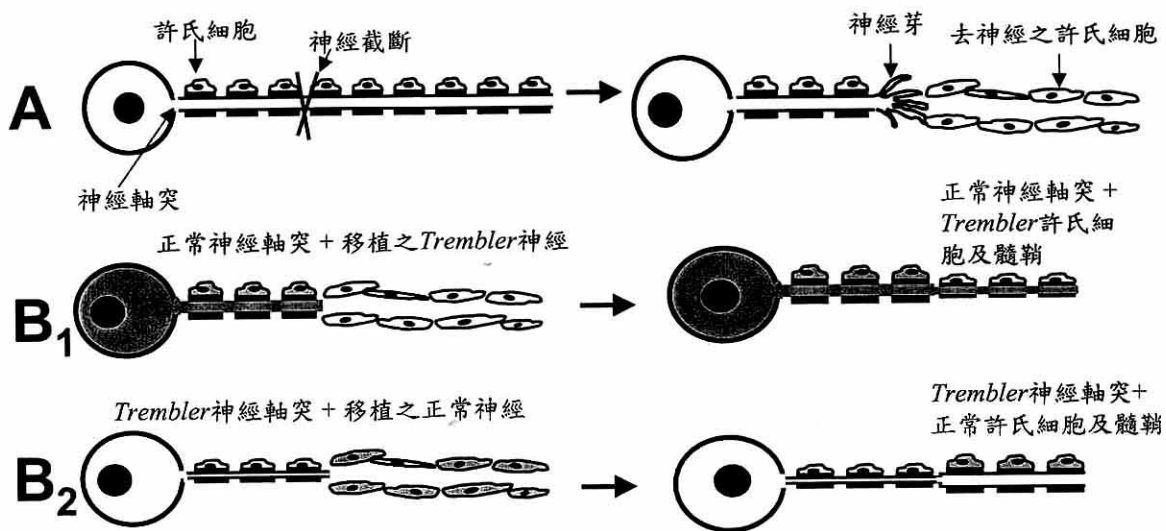


圖9：以神經移植研究神經軸突與許氏細胞交互作用之圖解

-myelinated) 的神經軸突小得多，這一現象意味著神經軸突與許氏細胞間的交互作用可能是雙向的，而非如傳統神經生物學的看法，只有神經軸突單向地決定許氏細胞的一切表現型，傳統的看法包括(1)與大直徑神經軸突接觸的許氏細胞會形成髓鞘，與小直徑神經軸突接觸的許氏細胞則不形成髓鞘，(2)許氏細胞所合成的結構性髓鞘蛋白含量(包含轉錄及轉譯的層次)與神經軸突的完整性有關：當神經軸突發生退化時，包括髓鞘蛋白零、髓鞘鹼性蛋白等的含量都會降低，直到神經再生完整時，才會回復。

因為 *Trembler* 小鼠的許氏細胞並非正常的許氏細胞，何種機轉(包括訊息物質)使脫髓鞘神經軸突的直徑變小呢？這種現象存在於正常的神經嗎？事實上前述現象亦可解讀為僅見於脫髓鞘的神經軸突：在正常的神經軸突，其直徑並非一致，由正常神經的縱切面電子顯微鏡像圖示(圖2)也可以觀察到：蘭氏結區域的神經軸突，其直徑比起節間段的髓鞘化神經軸突要來得小，顯示髓鞘化影響神經軸突的直徑可能是一共通的現象。從九十年代初起，利用電子顯微鏡層次的免疫組織化學染色、基因轉殖以及前述髓鞘基因突變鼠的研究，了解到髓鞘上成分具有訊息分子的功能(目前認為最可能的訊息分子是髓鞘相關醣蛋白)，影響到神經軸突內神經絲蛋白的磷酸化(neurofilament phosphorylation)，因為相鄰間磷酸化神經小絲(phosphorylated neurofilaments)磷酸根帶負電的互相排斥作用，使得神經小絲的絲間距(interfilament spacing)變寬，因而使髓鞘化神經軸突的直徑變大，在非髓鞘化節段的神經軸突，則因無此機轉，其絲間距較小，而神經軸突直徑也較小，如(圖10)所示，即髓鞘化神經軸突與蘭氏結區域神經軸突，電子顯微鏡下神經小絲及絲間距的比較，意味著髓鞘成分影響神經軸突的結構，是全面性的現象。研究髓鞘相關醣蛋白的基因剔除小鼠，發現這些基因剔除小鼠的神經軸突直徑變小，髓鞘相關醣蛋白的功能至今並無先天性或遺傳性神經病變被報告，亦不明白有無突變種小鼠是否因髓鞘相關醣蛋白的異常所致，但基因剔除髓鞘相關醣蛋白的小鼠會發生脫髓鞘性周邊神經

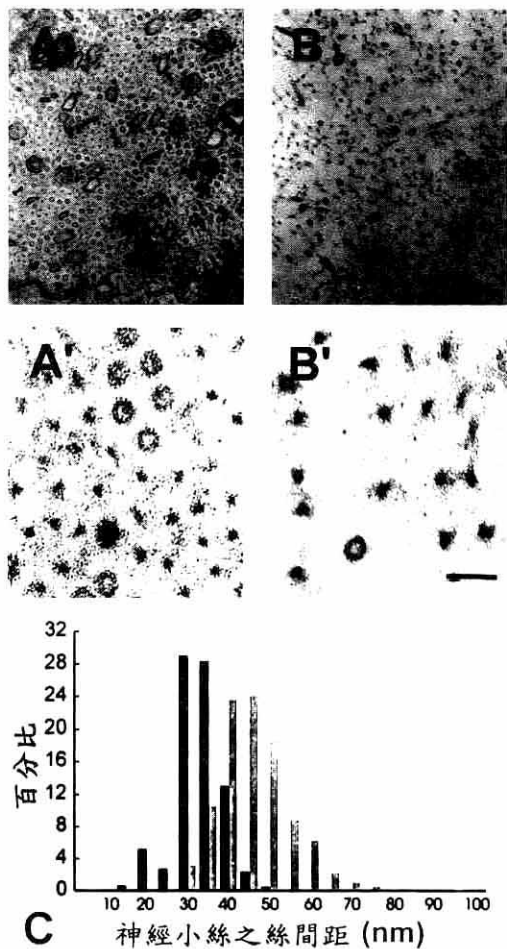


圖10：結間段神經軸突與蘭氏結神經軸突之軸突直徑與神經小絲之絲間距的比較。(A)為蘭氏結之電子顯微鏡照片，神經軸突所含之神經小絲以更高倍之電子顯微鏡圖示於(A')，(B)為結間段，其內之神經小絲示於(B')。(C)計算並比較位於蘭氏結及結間段神經軸突內神經小絲之絲間距，黑色代表蘭氏結，灰色代表結間段，後者的絲間距較大。

病變。神經小絲的絲間距變小，神經絲蛋白的磷酸化減少，證明了髓鞘相關醣蛋白對於維持神經軸突直徑的訊息功能。

這些研究顯示髓鞘除了與神經傳導有關的絕緣功能外；還有與神經軸突交互作用的功能，而除了影響神經軸突的直徑外，可能還影響了神經軸突的完整性，於周邊髓鞘蛋白 22 之基因剔除小鼠(*PMP 22-knock out mice*)除了有脫髓鞘

的神經外，亦有神經軸突萎縮及軸突退化 (axonal degeneration) 的現象；而這些交互作用不僅見於周邊神經系統，中樞神經系統亦有類似的現象，早期病理研究顯示脫髓鞘神經有次發性的軸突退化 (secondary axonal degeneration)，最近利用組織免疫化學染色及計量的研究顯示，在中樞神經系統的脫髓鞘疾病：多發性硬化症，於脫髓鞘區域 (demyelinating plaques)，神經軸突的數目明顯減少，而這種現象也有腦磁共振造影的研究結果支持，這些新的研究方法包括磁共振光譜檢查 (magnetic spectroscopy, MRS)，T1 型磁共振檢查 (T1-weighted MRI) 及磁轉移影像檢查 (magnetization transfer imaging)，綜合這些資訊及研究成果，髓鞘結構的改變或修飾可能提供神經軸突退化的治療策略之一。

推薦讀物

1. Aguayo AJ et al: Abnormal myelination in transplanted trembler mouse Schwann cells. *Nature* 265: 73, 1997.
2. Bergoffen J et al: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 262: 2039, 1993.
3. Chapon F et al: Axonal phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a mutation in the myelin protein zero gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 779, 1999.
4. Giese KP et al: Mouse Po gene disruption leads to hypomyelination, abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell* 71: 565, 1992.
5. Harding AE: From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 118: 809, 1995.
6. Hsieh ST et al: Regional modulation of neurofila-

ment organization by myelination in normal axons. *J Neurosci* 14:6392, 1994.

7. Lennsén PP et al: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain* 121: 1451, 1998.
8. Mastaglia FL et al: Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 174, 1999.
9. Messing A et al: Po promoter directs expression of reporter and toxin genes to Schwann cells of transgenic mice. *Neuron* 8: 507, 1992.
10. Midroni G et al: Schwann cells and myelin in the peripheral nervous system. In Midroni G, et al. eds. *Biopsy Diagnosis of Peripheral Neuropathy*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, p.75, 1995.
11. Nave K: Neurological mouse mutants: a molecular-genetic analysis of myelin proteins. In Kettenmann H, et al. eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, p.571, 1995.
12. Newman S et al: Biochemistry of myelin proteins and enzymes. In Kettenmann H et al. eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, p.535, 1995.
13. Quarles RH: Glycoproteins of myelin sheaths. *J Mol Neurosci* 8: 1, 1997.
14. Ransom BR: Gap junctions. In Kettenmann H eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, p. 299, 1995.
15. Ross MH et al: Nervous tissue. In Ross MH et al eds. *Histology: A Text and Atlas*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. p.256, 1995.
16. Warner LE et al: Clinical phenotypes of different MPZ (Po) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 17: 451, 1996.
17. Warner LE et al: Multiple de novo MPZ (Po) point mutations in a sporadic Dejerine-Sottas case. *Hum Mutat* 10:21, 1997.
18. Woodward K et al: Proteolipid protein gene: Pelizaeus-Merzbacher disease in humans and neurodegeneration in mice. *Trends Genet* 15: 125, 1999.