

신경영양성 인자와 역할

계명대학교 자연과학대학원 생물학과
김 식 현
대구대학교 재활의원
남 기 원

Neurotrophic Factors and Their Roles

Kim, Sik-Hyun, P.T., M.S.

Department of Biology Graduate School, Keimyung University

Nam, Ki-Won, P.T.

Taegu University Rehabilitation Clinic

<Abstract>

Neurotrophic factors control the survival and differentiation in developing neurons. Furthermore, recent evidence suggests that neurotrophic factors promote the axonal growth and synaptic plasticity in the CNS. Research is currently being undertaken in order to determine whether members of the neurotrophic factor family have potential therapeutic roles in preventing and/or reducing the neuronal cell death and atrophy. This review summarizes the current knowledge of characterized neurotrophic factors including NGF, BDNF, NT-3, and NT-4/5.

I. 서론

신경영양성 인자(neurotrophic factor)는 성장인자로서 신경계의 발달 및 유지를 위한 필수적 조절인자다. 특히 이들 물질은 신경의 생존, 축삭성장, 시냅스 가소성 등의 조절자 역할을 담당하는 물질로 뇌졸중이나 척수손상 동물모델 실험을 통해 이들 물질은 신경의 손상을 방지하고, 축삭의 성장을 유도하며 최종적으로 기능적 회복을 돕는 역할을 담당하는 것으로 확인되었다(Table 1). 최근의 연구결과 이들 물질들이 운동학습이나 신체활동 등을 통해 활동 의존적으로 중추신경계 내에서 그 발현이 증가되는 것으로 확인되었다.

특히 이들 물질은 손상시 신경계 질환의 보상적 의미뿐만 아니라 질환의 진행을 방지하는 역할이 밝혀지므로 임상적 적용을 위한 다양한 연구가 진행 중이다. 따라서 본 논문은 신경계의 유지 및 생존에 중요한 역할을 담당하는 신경영양성 인자에 대한 문헌적 고찰을 통해 이들 물질의 생리적 역할에 관한 새로운 정보를 제공하고자 한다.

II. 신경영양성 인자의 종류

신경계의 성장과 분화, 생존에 필수적 역할을 담당하는 성장인자 물질은 NGF(nerve growth factor) (Levi-Montalcini와 Hamburger, 1953), BDNF(brain-derived neurotrophic factor) (Barde 등, 1982),

Table 1. Actions of The Neurotrophins

Neuronal survival	Prevention of the death of neurons
Nerve growth	Stimulation of the elongation of both axons and dendrites
Nerve sprouting	Stimulation of the sprouting of both axons and dendrites of adult neurons
Differentiation	Inducing the synthesis of proteins required for a neuronal phenotype
Modulation of transmission	Increasing the synthesis of neurotransmitters, neuropeptides and their synthesizing enzymes
Electrical properties	Altering the activity and levels of ion channels

Table 2. Known Neurotrophic Factors and their Targets in Mammalian Systems

Name of growth factor	Target
Nerve Growth Factor(NGF)	BFC, Striatum, Nociceptive Sensory, Sympathetic
Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)	BFC, HPC, Cortex, Mechanoreceptive Sensory, Motor(alpha), Vestibular, Auditory, Oligodendrocytes
Neurotrophin-3(NT-3)	BFC, HPC, Cortex, Proprioceptive sensory, Muscle Spindle, Auditory, Oligodendrocytes
Neurotrophin-4/5(NT-4/5)	Motor(alpha), Retianl Ganglion, Sensory
Neurotrophin-6(NT-6)	Nonmammalian

BFC : Basal forebrain cholinergic neurons
 HPC : Hippocampus

NT-3(neurotrophin-3) (Rosenthal 등, 1990), NT-4/5(neurotrophin-4/5) (Berkmeier 등, 1991)와 NT-6(neurotrophin-6) (Gotz 등, 1994)가 확인되었으며 이들 성장인자 중 가장 최초로 확인된 물질은 NGF이다(Table 2).

1900년대 중반까지 신경계에서 성장인자의 역할은 신경계 발달 단계시 신경의 생존을 조절하는 제한적 역할만 존재한다는 학설이 지배적이었으나 이러한 학설은 성체 중추신경계에서 이들 물질의 존재가 확인되고 특히 신경 손상시 신경세포사를 방지하며(Kromer, 1987), 신경계 시냅스의 기능을 조절하는 역할을 담당하는 것으로 확인되어(Thoenen, 1995; Bothwell, 1995) 최근에는 신경계 수복과 관련된 임상 치료적 측면의 다양한 연구가 진행 중이다.

NGF. NGF는 Levi-Montalcini에 의해 1951년에 최초로 확인된 신경영양성 인자로 육종 세포주(sarcoma cell line)의 특성을 확인하는 과정에서 발견된 물질로(Levi-Montalcini, 1987) α , β , γ 의 아단위

(subunit)로 구성되어 있으며 전체 분자량은 약 130 KDa의 분자물질이다. 최초의 발견 이후 NGF는 신경계의 발달시기 동안 말초 감각신경과 교감신경의 생존에 필수적 역할을 담당하고, 성체 신경계 내에서 이들 물질의 중요성은 간과되었으나 Johnson 등(1971)의 연구에서 성체 중추신경계 내에서도 발현되는 것으로 확인되었으며 또한 손상된 중추신경계 내에서 적절한 신경손상 방지 효과가 존재하는 것으로 확인되었다(Gage 등, 1989). 인간의 경우 NGF 유전자는 1번 염색체의 단완(short arm)에 존재하고 pH 5-8 정도의 수준에서 안정적 활성을 나타낸다(Thoenen과 Barde, 1980). 인싸이투 보합결합(In Situ Hybridization)과 면역조직화학 연구를 통해 중추신경계 내에서 NGF의 주요 발현부위는 해마신경에서 발현되는 것으로 확인되었고(Korsching 등, 1985), 발현양은 적지만 다른 뇌조직에서도 발현되고(Whittemore와 Seiger, 1987). 기저 전뇌(basal forebrain)의 콜린성 신경의 기능에 중요한 역할을

담당한다(Saporito와 Carswell, 1995).

BDNF. 두 번째 신경영양성 인자로 발견된 성장 인자로 돼지 추출물 연구를 통해 확인되었으며 (barde 등, 1982), 12.3 KDa의 분자량과 120개의 아미노산 단백질로 구성된 물질로 최종 확인되었다 (Leibrock 등, 1989). BDNF mRNA와 그 단백질은 NGF의 발현부위 보다 광범위한 부위에서 확인되며 특히 해마안에서 풍부하게 발현되고(Wetmore 등, 1990), 이러한 발현양상은 신경활성에 의해 조절되는 것으로 보고되었다(Thoenen 등, 1991).

NT-3. 유전공학 기술의 발달로 NGF와 BDNF가 약 50% 정도의 상동성을 지니고 있음을 확인하고 다른 유사한 신경성장 인자를 확인하기 위한 연구 결과로 NT-3(Hohn 등, 1990), NT-4/5(Berkmeier 등, 1991), NT-6(Gotz 등, 1994)의 신경영양성 인자가 확인되었으나, NT-6의 경우 포유동물에서의 발현은 확인되지 않았다. NT-3의 경우 199개의 아미노산 단백질로 구성되어 있으며 성숙한 흰쥐 NGF와 57%, BDNF와는 58%의 아미노산 상동성이 확인되었다. NT-3의 뇌내 발현은 NGF와 BDNF와는 대조적으로 태아 발생기 동안 매우 높게 나타나고, 이후 성체 조직안에서의 발현은 감소하는 것으로 학계에 보고되었다. 태아 뇌조직 내에서 높은 수준의 NT-3가 발현된다는 연구결과는 NT-3의 기능이 발생기 신경세포의 분화와 생존에 중요한 역할을 담당한다는 것을 확인할 수 있는 연구결과다 (Ernfors 등, 1990; Maisonpierre 등, 1990).

III. 신경영양성 인자 수용체

여러 신경영양성 인자는 세포막에 존재하는 수용체와 결합하므로 그 기능적 역할을 담당한다.

세포막에 존재하는 수용체는 Trk(tyrosine kinase)와 p75로 명명된 두 종류의 수용체가 확인되었다. 이들 수용체는 여러 성장인자와 결합하므로 tyrosine kinase의 효소 활성이 증가되고, 활성화된 kinase영역은 신호전달 경로(signal trasduction pathway)를 자극하여 여러 다양한 생리적 작용의 촉매 역할을 담당한다. 지금까지 확인된 Trk 수용체는 TrkA, TrkB, TrkC의 세종류가 확인되었다. TrkA는 NGF와 결합하여 활성을 나타내는 수용체로(Kaplan 등, 1991) 주로 교감신경 및 감각신경에서 확인되나 뇌내조직 내에서는 아주 적은 신경에서만 확인되었다. TrkA와는 대조적으로 TrkB와 TrkC는 대다수의 신경세포 안에서 확인되는 수용체로 TrkB는 BDNF와 NT-4/5와 결합하여 활성을 나타내고(Klein 등, 1991), TrkC는 NT-3와 결합활성을 나타내는 수용체이다(Lamballe 등, 1991) (Table 3).

위와 같이 각 신경영양성 인자와 결합한 Trk 수용체는 ligand/receptor 복합체를 형성하며 결합된 복합체는 신경세포 축삭 내 미세소관(microtubule)을 따라 역행성 물질수송 단계를 거쳐 신경세포의 대사 생리에 영향을 미친다. p75는 LANR(low-affinity neurotrophic receptor)로 불리워지는 TNF- α (tumor necrosis factor- α) 군의 한 종류로써(Carter 등, 1996) 각각의 신경성장 인자와 결합할 수 있다 (Barker와 Murphy, 1992). p75의 주된 역할은 신경영양성 인자와 Trk 수용체의 상호작용을 조절하여 직접적으로 세포의 기능에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Majdan 등, 1977; Dobrowsky 등, 1994). 또한 p75는 발생기 동안 세포고사(apoptosis)를 촉진하고(Rabizadeh 등, 1993; Yeo 등, 1997), 인지질 sphingomyelin대사를 조절하는 것으로 보고되었다 (Dobrowsky 등, 1994). 결론적으로 신경세포에 대

Table 3. Ligand-Receptor Binding

Trk family	Target NTF	RD
Trk A	NGF	Sensory neurons Sympathetic neurons Small number in brain neurons
Trk B	BDNF, NT-4/5	Majority in neuron
Trk C	NT-3	

NTF : Neurotrophic Factor
RD : Regional Distribution

한 신경영양성 인자의 효과는 Trk 수용체에 의해 증대되는 것으로 이들의 상호결합을 통해 세포내 신호전달 체계를 자극하여 작은 GTP-결합 단백질(small GTP-binding protein)의 Ras 경로(Ras pathway)를 촉진한다.

IV. 신경영양성 인자의 역할

최초로 확인된 NGF는 정상 발달 단계에서 꼭 필요한 신경성장 인자로 확인되었다. 이를 증명하기 위한 연구로 *in vivo*에서 NGF항체를 투여한 연구결과 척수 신경절 감각신경의 손상현상이 확인되었으며(Johnson 등, 1983) 또다른 신경성장 인자인 BDNF와 NT-3 또한 발달 단계에서 전정신경과 와우신경의 생존(Ernfors 등, 1995)에 중요한 역할을 담당하는 것으로 보고되었다. 성체 중추신경계에서 기저 전뇌의 콜린성 신경은 NGF에 매우 민감한 신경조직으로 신경세포의 유지와 생존을 위해서는 NGF의 발현이 꼭 필요하다고 보고되었고(Cuello, 1993; Thoenen 등, 1987; Whittemore와 Seiger, 1987), 임상적으로 알츠하이머 환자의 콜린성 신경의 퇴행성 변화를 방지하기 위한 치료약제로 NGF의 사용이 가능할 수 있다고 보고되었다(Ullrich 등, 1983; Whittemore와 Seiger, 1987). Wilcox(1995) 등의 연구결과에서 NGF의 투여로 단지 콜린성 신경의 손상만을 방지하는 것이 아니라 역행성 신경퇴행과같은 고사성 세포사(apoptotic cell death) 또한 방지할 수 있다고 보고하였다. Entorhinal cortex의 선택적 손상 이후 중격해마 신경의 측부 측삭성장(collateral sprouting)은 신경영양성 인자와 밀접한 관련성이 있는 것으로 확인되었다(Lapchak 등, 1993). 특히 entorhinal cortex를 절단한 이후 동측 치상회(dentate gyrus)의 바깥 분자층에서 NGF의 면역반응이 증가되는 것으로 확인되었고(Conner 등, 1994), 이러한 연구결과로 해마체에 대한 NGF의 역할을 확인할 수 있다(Van Der Zee 등, 1992). 또한 동물을 이용한 인지능력 평가와 관련된 연구에서 NGF는 기억과 같은 인지기능에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Fischer 등, 1987). 이러한 결과물 토대로 임상적으로 알츠하이머 환자의 기능 개선을 위해 NGF가

적용되거나 이들 NGF는 큰 분자량으로 인해 혈액-뇌 관문을 통과할 수 없으므로 그 치료적 제약사항은 존재하나 최근에는 유전공학 기술의 발달로 재조합 유전자 기법을 통한 연구가 진행 중이다(Seiger, 1993).

광범위한 중추신경 조직내에서 관찰되는 BDNF는 신경의 기능과 생존을 위한 필수적 물질로 *in vivo*에서 외인성 BDNF 투여를 통한 연구결과 발달기 동안 일어나는 정상적인 세포사까지 방지하는 것으로 확인되었고(Oppenheim, 1991), 중추신경내 도파민성 신경, 세로토닌성 신경, GABA 신경에 적절한 작용을 담당하며(Drago 등, 1991; Lindfors 등, 1995; Studer 등, 1996), 특히 운동신경 손상시 운동신경의 퇴행성 변화의 억제와 운동신경의 생존능력을 촉진할 수 있는 것으로 보고되었다(Ikeda 등, 1995; Yan 등, 1997). 또한 이들 물질은 세포고사(apoptosis)와 밀접한 관련이 있는 흥분성 신경전달 물질인 glutamate 유도성 신경세포 손상 또한 방지하는 것으로 보고되었다(Shimohama 등, 1993).

인간의 만성 퇴행성 신경질환과 관련된 연구에서 알츠하이머 환자의 해마체 안에서 BDNF의 발현 양상이 급속히 감소되어 있는 것으로 확인되었으며, BDNF의 발현 감소는 이 질환과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다(Phillips 등, 1991). 또한 파킨슨 질환과 같은 운동신경 질환과 관련된 연구결과 보고에서 BDNF는 도파민성 신경의 생존력을 증가시킬 수 있는 것으로 보고되었다(Gall 등, 1992). Maisonpierre(1990) 등에 의한 NT-3의 신경계 효과가 보고된 이후, 신경성장시 NT-3의 효과가 증명되었으며 학습과 기억능력의 습득 또한 이들 물질이 영향을 미치는 것으로 확인되었다. NT-3 mRNA의 발현은 근육, 해마, 신피질, 소뇌 및 척수 등에서 확인되었고, *in vitro*에서 후근 신경절 신경의 생존능력(Kucera 등 1995b)과 도파민성 신경, GABA 신경, 척수 운동신경의 생존에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Tessarollo 등, 1994; Lewin과 Barde, 1996); 또한 NT-3의 고유수용성 말초 감각신경의 손상 이후 기능적 회복의 연구결과로써(Gao 등, 1995) 현재 신경병증 환자의 치료를 위해 임상적으로 이들 물질이 적용되고 있다. 특히 *in vivo* 동물실험을 통해 척수손상 이후 피질 척

수로 운동신경의 성장을 촉진한다는 보고가 있었으나(Schnell 등, 1994) 임상적 적용을 위한 유효성은 계속적으로 연구 중에 있다.

NT-4/5 mRNA는 뇌교, 연수, 시상, 소뇌 등의 부위에서 발현되고 in vitro 연구를 통해 NT-4/5는 후근 신경절, 해마, 도파민성 신경 및 GABA 신경의 생존능력을 촉진하는 것으로 확인되었다(Lewin과 Barde, 1996). 최근의 연구결과 이들 물질은 척수손상 이후 뇌간신경의 손상을 방지하며 또한 축삭성장을 촉진하는 것으로 최종 보고되었으나(Kobayashi 등, 1997) 임상적 유효성은 확인되지 않았다. 이밖에도 신경성장 인자로 작용하는 물질에는 GDNF(Glia-derived neurotrophic factor)와 Cytokine류의 물질이 존재하나 본 고찰에서는 언급하지 않는다.

V. 결 론

신경영양성 인자는 신경의 생존능력을 조절하며 축삭의 성장 및 시냅스 가소성 등에 효과가 있는 것으로 보고되어 왔다. 특히 중추신경계 내에서 이들 신경성장 인자들은 각각의 표적 신경에 강력한 효과를 발휘하는 것으로 보고되었고, 이러한 연구결과는 최근의 신경과학의 발달 및 유전공학의 급진적인 발달로 임상적 적용을 위한 시도가 빠른 속도로 진행 중이다. 현재 인류의 과학적 수준은 원하는 유전자를 인체내에 삽입하고 원하지 않는 유전자는 파괴할 수 있는 정도의 과학적 발전을 이루고 있다. 2003년 인체 유전자의 염기서열을 밝혀내는 게놈프로젝트가 완성되면 인간의 의도대로 유전자 조작을 통해 각종 질병의 치료가 가능할 것이다. 21세기 신경과학은 현대의학의 근원적 문제를 해결하기 위해 마지막 남은 영역인 뇌와 정신의 세계에 도전하고 있다.

<참 고 문 헌>

- Barde YA, Edgar D, Thoenen H : Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO* 1 : 549-553, 1982.
- Barker PA, Murphy RA : The nerve growth factor receptor: a multicomponent system that mediates the actions of the neurotrophin family of proteins. *Mol. Cell. Biochem.* 110 : 1-15, 1992.
- Berkmeier LR, Winslow JW, Kaplan DR et al : Neurotrophin-5 : A novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron* 7 : 857-866, 1991.
- Bothwell M : Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu. Rev. Neurosci.* 18 : 223-253, 1995.
- Carter BD, Kaltschmidt C, Kaltschmidt B et al : Selective activation of NF- κ B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor p75. *Science* 272 : 542-545, 1996.
- Conner JM, Fass-Holmes B, Varon S : Changes in nerve growth factor immunoreactivity following entorhinal cortex lesions: possible molecular mechanism regulating cholinergic sprouting. *J. Comp. Neurol.* 345 : 409-418, 1994.
- Dobrowsky RT, Werner MH, Chao MV et al : Activation of the sphingomyelin cycle through the low-affinity neurotrophin receptor. *Science* 265 : 1596-1599, 1994.
- Drago J, Kilpatrick TJ, Koblar SA et al : Growth factors: potential therapeutic applications in neurology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57 : 1445-1450, 1994.
- Ernfors P, Ibanez SF, Olson L et al : Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 : 5454-5458, 1990.
- Ernfors P, Van de Water T, Loring J et al : Complementary roles of BDNF and NT-3 in vestibular and auditory development. *Neuron* 14 : 1153-1164, 1995.
- Fischer W, Victorin K, Bjorklund A et al : Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature* 329 : 65-68, 1987.
- Gage FH, Armstrong DM, Williams LR et al : Morphologic response of axotomized septal neurons to nerve growth factors. *J. Comp. Neurol.* 269 : 147-155, 1988.
- Gall CM, Gold SJ, Isackson PJ et al : Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs are expressed in ventral midbrain regions containing dopaminergic neurons. *Mol. Cell Neurosci.* 3 : 56-63, 1992.
- Gao WQ, Dybdal N, Shinsky N et al : Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral

- sensory neuropathy. *Ann. Neurol.* 38 : 30-37, 1995.
- Gotz R, Koster R, Winkler C et al : Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 372 : 266-269, 1994.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K et al : Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain derived neurotrophic factor family. *Nature* 344 : 339-341, 1990.
- Holtzman DM, Mobley WC : Neurotrophic factors and neurologic disease. *West. J. Med.* 161 : 246-254, 1994.
- Ikeda K, Klinkosz B, Greene T : Effects of brain-derived neurotrophic factor on motor dysfunction in wobbler mouse motor neuron disease. *Ann. Neurol.* 37 : 505-511, 1995.
- Johnson DG, Gorden P, Kopin IJ : A sensitive radioimmunoassay for p75 nerve growth factor antigen in serum and tissues. *J. Neurochem.* 18 : 2355-2362, 1971.
- Johnson EM, Osborne PA, Rydel RE et al : Characterization of the effects of autoimmune nerve growth factor deprivation in the developing guinea pig. *Neuroscience* 8 : 631-642, 1983.
- Kaplan DR, Martin ZD, Parada LF : Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the *trk* proto-oncogene product induced by NGF. *Nature* 350 : 158-160, 1991.
- Klein R, Jing SQ, Nanduri E et al : The *trk* proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 65 : 189-197, 1991.
- Kobayashi NR, Fan DP, Giehl KM et al : BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat subspinal neurons after cervical axotomy, stimulate GAP-43 and Alpha-1-tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. *J. Neurosci.* 17 : 9583-9595, 1997.
- Korsching S, Auburger G, Heumann R et al : Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J.* 4 : 1389-1393, 1985.
- Kromer LF : Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science* 235 : 214-216, 1987.
- Kucera J, Fan G, Jaenish R, Linnarsson S et al : Dependence of developing group Ia afferents on neurotrophin-3. *J. Comp. Neurol.* 363 : 307-320, 1995.
- Lamballe F, Klein R, Barbacid M : The *trk* family of oncogene and neurotrophin receptors. *Princess Takamatsu Symp.* 22 : 153-170, 1991.
- Lapchak PA, Araujo DM, Jesti F : BDNF and *trkB* mRNA expression in the rat hippocampus following entorhinal cortex lesions. *NeuroReport* 4 : 191-194, 1993.
- Leibrock J, Lottspeich F, Hohn M : Molecular cloning and expression of brain derived neurotrophic factor. *Nature* 341 : 149-152, 1989.
- Levi-Montalcini R : The nerve growth factor: thirty-five years later. *EMBO J.* 6 : 1145-1154, 1987.
- Levi-Montalcini R, Hamburger Y : A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. *J. Exp. Zool.* 123 : 133-288, 1953.
- Lewin GR, Barde YA : Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neuroscience* 19 : 289-317, 1996.
- Lindfors N, Brodin E, Metsis M : Spatiotemporal selective effects on brain-derived neurotrophic factor and *trkB* messenger RNA in rat hippocampus electroconvulsive shock. *Neuroscience* 65 : 661-670, 1995.
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S : Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* 247 : 1146-1451, 1990.
- Majdan M, Lachance C, Gloster A et al : Transgenic mice expressing the intracellular domain of the p75 neurotrophin receptor undergo neuronal apoptosis. *J. Neurosci.* 17 : 6988-6998, 1997.
- Oppenheim DW, Qin-Wei Y, Preventte D et al : Brain-derived neurotrophic factor rescues developing avian motor neurons from cell death. *Nature* 360 : 755-757, 1992.
- Phillips HS, Hains JM, Armanini M : BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 7 : 695-702, 1991.
- Rabizadeh S, Oh J, Zhong LT : Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor. *Science* 261 : 345-348, 1993.
- Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T : Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron* 4 : 767-773, 1990.
- Saporito MS, Carswell : High level of synthesis and local effects of nerve growth factor in the septal region of the adult rat brain. *J. Neurosci.* 15 : 2280-2286, 1995.
- 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.

- Seiger A, Nordberg A, von Holst H et al : Intracranial infusion of purified nerve growth factor to an Alzheimer patient: the first attempt of a possible future treatment strategy. *Behav. Brain Res.* 57 : 255-261, 1993.
- Shimohama S, Tamura Y, Akake A et al : Brain-derived neurotrophic factor pretreatment exerts a partially protective effect against glutamate-induced neurotoxicity in cultured rat cortical neurons. *Neurosci. Lett.* 164 : 55-58, 1993.
- Studer L, Spenger C, Seiler RW et al : Effect of brain-derived neurotrophic factor on neuronal structure of dopaminergic neurons in dissociated cultures of human fetal mesencephalon. *Exp. Brain Res.* 108 : 328-338, 1996.
- Tessarollo L, Vogel KS, Palko ME et al : Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 : 11844-11848, 1994.
- Thoenen H : Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 270 : 593-598, 1995.
- Thoenen H, Barde YA : Physiology of nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 60 : 1284-1335, 1980.
- Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R : The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: comparison with the periphery. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 109 : 145-178, 1987.
- Thoenen H, Zafra F, Hengerer B et al : The synthesis of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal and cortical neurons is regulated by specific transmitter systems. *Ann. NY Acad. Sci.* 640 : 86-89, 1991.
- Ullrich A, Gray A, Berman C et al : Human β -nerve growth factor gene sequence highly homologous to that of mouse. *Nature* 303 : 821-822, 1983.
- Van Der Zee CEEM, Fawcett J, Diamond J : Antibody to NGF inhibits collateral sprouting of septohippocampal fibers following entorhinal cortex lesion in adult rats. *J. Comp. Neurol.* 326 : 91-100, 1992.
- Wetmore C, Ernfors P, Persson H et al : Localisation of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridisation. *Exp. Neurol.* 109 : 141-152, 1990.
- Whittemore SR, Seiger A : The expression, localisation and functional significance of β -nerve growth factor in the central nervous system. *Brain Res. Rev.* 12 : 439-464, 1987.
- Wilcox BJ, Applegate MD, Portera-Cailliau C et al : Nerve growth factor prevents apoptotic cell death in injured central cholinergic neurons. *J. Comp. Neurol.* 359 : 573-585, 1995.
- Yan Q, Elliott J, Snider WD : Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 360 : 753-755, 1992.
- Yeo TT, Chua-Couzens J, Butcher LL et al : Absence of p75 NTR causes increased basal forebrain cholinergic neuron size, choline acetyltransferase activity, and target innervation. *J. Neurosci.* 17 : 7594-7605, 1997.