

清華大學新聞稿

Sabrina Li, Division of Public Affairs

yhl@mx.nthu.edu.tw, +886-3-516-2372

腦科學重大突破—清華大學發現神經訊號在複雜腦神經網路中如何轉軌

May x, 2013 Hsinchu, Taiwan, Republic of China

國立清華大學腦科學研究中心江安世教授的團隊，利用『果蠅全腦神經網路圖譜』預測及操控特定神經迴路的訊號傳遞，發現嗅覺神經訊號在複雜腦神經網路平行傳輸及轉軌的機制。這項研究成果發表在 2013 年 6 月 14 日的『科學』(Science)期刊上。

江安世教授表示：「神經科學領域的長期目標，就是瞭解神經訊息在複雜腦神經網路中如何傳遞，將感官器官偵測的外界訊息轉譯成腦內的密碼，並由此產生特定的行為反應及學習與記憶」。

神經科學家很早就瞭解到，人腦內包含了近千億顆神經細胞，想要從中找到哪些神經細胞參與哪些工作，需要借助於模式生物的研究。果蠅的腦僅約有 10 萬顆神經細胞，但許多維持生存的基本行為（例如躲避危害，尋找食物與配偶，攻擊行為，睡眠，或更高層次心智活動-學習、記憶、專注力..等等），受到基因的調控方式卻與人類相似，已成為腦科學研究重要的模式生物。經過百年來的研究，科學家們已經在果蠅建立了豐富且精緻的基因操控工具，可以幾乎隨心所欲的操控特定神經細胞在特定時間的基因表達及訊息傳遞。今年初，歐美國家陸續宣布挑戰全腦神經網路圖譜的建構，而江教授的研究團隊已於兩年前建構了初步的『果蠅全腦神經網路圖譜』，被美國『紐約時報』譽為是解碼人腦網路的開端。利用該網路圖譜，江教授的團隊繼去年發表於『科學』期刊發現儲存長期記憶的腦神經細胞，現今又發現神經訊號在複雜腦神經網路軌轉的機制，再次發表於『科學』期刊。

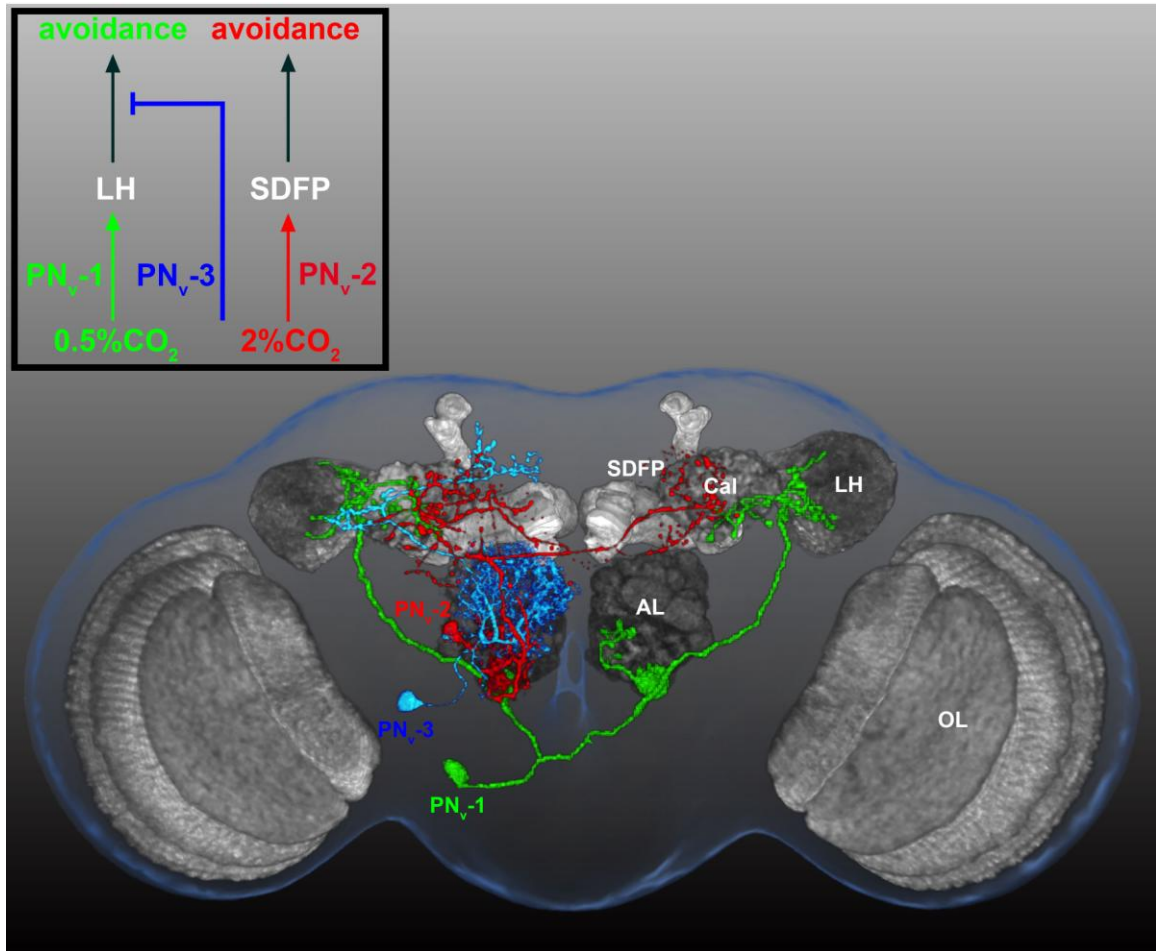
多數的人都喜歡香水，但如果氣味過濃，反而會讓人討厭。過去的研究發現，每個氣味分子都有特定的嗅覺接收器，嗅覺神經元再將經由特定的神經迴路送往特定的腦區。那麼我們的腦是如何處理不同濃度的相同氣味，進而產生不同的行為呢？難道不同濃度的氣味訊號會由不同的神經迴路傳送嗎？清華的研究團隊在果蠅腦中找到一些線索。

果蠅在恐懼時會產生高濃度的二氧化碳，週遭的其他果蠅聞到後就會逃跑。

但是發酵中的水果也會產生高濃度的二氧化碳，卻是飛行中的果蠅所喜歡的。果蠅是如何分辨同樣的分子，產生不同的行為呢？江教授實驗室的博士生林暉皓發現二氧化碳信號經嗅覺神經細胞接收且傳送到嗅葉的 V 小球之後，會經由多條並行的投射神經元將訊息送往數個更高層次的腦區。林暉皓先是利用暨南大學傅在峰博士研發的光驅動綠螢光蛋白(PaGFP)，標示了連接 V 小球與高層次腦區之間的所有投射神經元。再利用維也納分子病理研究所 Barry Dickson 製造的基因轉殖工具，將鈣離子顯示螢光蛋白(GCaMP)基因表達特定的投射神經元，發現所有連接 V 小球的投射神經元都對高濃度二氧化碳有反應，而其他非 V 小球的投射神經元則無反應。利用已建立的『果蠅全腦神經網路圖譜』，預測這些 V 小球的投射神經元可由三個不同迴路將訊號傳遞到六個特定的高層次腦區。有意思的是，低濃度二氧化碳時僅有其中一個路徑有顯著的反應。利用一種對溫度敏感的突變蛋白 (*shi⁴⁵*) 瞬間阻斷神經訊號傳遞，發現其中兩個路徑分別傳送低濃度或高濃度的信號，使果蠅躲避此類環境。更有意思的是第三條路徑，利用免疫螢光標發現它有抑制性的神經傳導分子 GABA，在高濃度二氧化碳時會抑制處理低濃度信號的神經傳遞路徑，所以可能讓果蠅不致將高濃度環境誤判為低濃度而導致危害。為了測試這三個不同迴路的角色，江教授實驗室的博士生朱麗安建構了一種設置，可利用藍光激發表達光敏蛋白(channelrhodopsin)的特定神經元。他們發現單獨激發第一條神經迴路模擬低濃度二氧化碳信號，或單獨激發第二條神經迴路模擬高濃度二氧化碳信號都會觸發果蠅的躲避行為，但單獨激發第三條神經迴路則無反應。而當同時阻斷了第二條及第三條路徑，高濃度二氧化碳的神經訊號也能走第一條神經迴路，使果蠅產生躲避行為。

這是研究人員首次發現單一的感官訊息在腦中有多線路的平行信號處理，而且也是首次發現神經信號在腦神經網路中轉軌的機制。目前未知的是如此的轉軌機制會在整條行為調控線路中發生多少次，嗅覺以外的感官訊息是否也利用同樣的機制調控信號的轉軌。不過可以想見，此類控制神經會增加信號傳遞路徑的多樣性，使行為的抉擇更具彈性。而並非如以前認為，特定的刺激只走單一的神經迴路。由於動物都使用相同的神經傳導物質，類似的轉軌機制應該也會存在哺乳動物如人腦神經網路中。清華大學腦科學研究團隊的發現，將有助於理解人類行為調控的機制及發展治療異常行為方法。

江安世教授說：「透過了解腦神經網路訊息傳遞及轉軌的機制，我們將可以更進一步的理解腦如何處理與分析外界的訊息，做出正確且個體化的抉擇，進而產生個體的獨特外在行為。除了在醫療方面的應用，對腦神經網路運作的理解，也可能有助於發展具人工智慧的個體化仿生電腦。」



Information routing for fruitfly avoidance behavior. Two distinct neural pathways, PNv-1 (green) and PNv-2 (red), are integral for avoidance behavior in response to low (0.5%) and high (2%) concentrations of carbon dioxide, respectively. While 0.5% activates only PNv-1, 2% triggers PNv-1, PNv-2, and a third class of inhibitory PNv-3 neurons (blue) that blocks the PNv-1 downstream pathway, leaving PNv-2 as the final output. AL, antennal lobe; Cal, calyx; LH, lateral horn; OL, optic lobe; SDFP, superior dorsofrontal protocerebrum.

果蠅躲避行為的神經訊號路徑。二氧化碳在低濃度(0.5%)和高濃度(2%)時，分別經由兩條不同的神經迴路：PN_v-1(綠色)和PN_v-2(紅色)引發躲避行為。0.5%只會啟動PN_v-1神經迴路，相反的2%會同時啟動PN_v-1, PN_v-2及第三條抑制性的PN_v-3神經迴路。這一類PN_v-3神經細胞會抑制PN_v-1神經迴路，導致二氧化碳在高濃度時改由活化PN_v-2產生逃避行為。