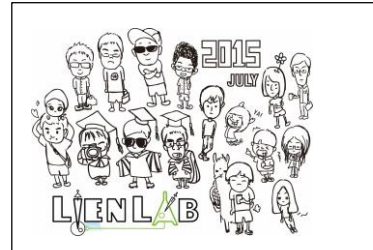


**研究主題：神經迴路與突觸功能**

本實驗室結合電生理技術、光遺傳學、化學遺傳學、神經造影、電腦神經模擬、小鼠遺傳學、及動物行為學，致力於瞭解神經網絡、大腦訊息處理、及大腦神經如何影響各種行為與心理。

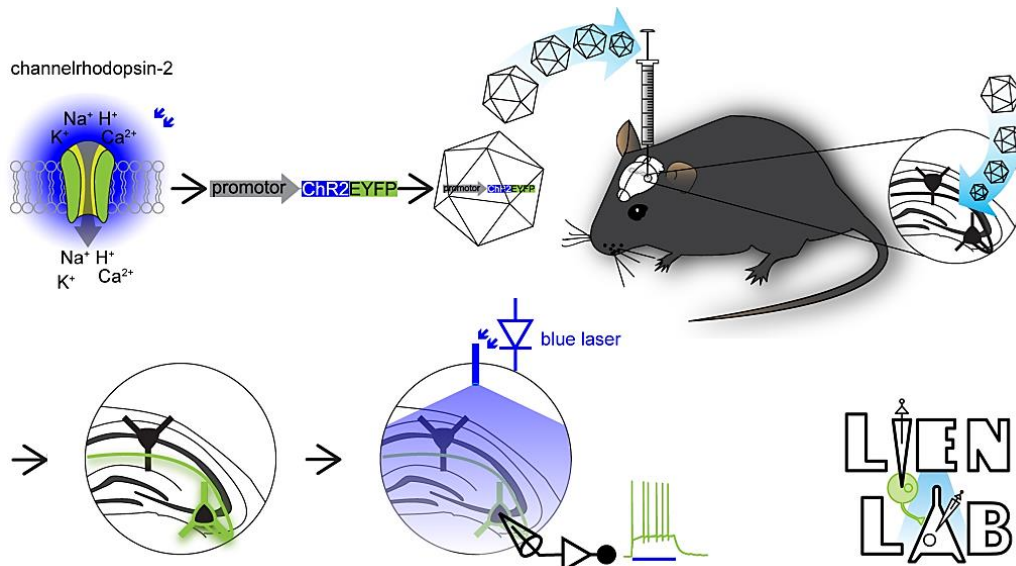


**研究方向：**

1. 探討小鼠海馬迴及杏仁核神經迴路特性及功能。
2. 以基因轉殖鼠螢光標定特定神經細胞或使特定基因缺失來探討功能性之改變。
3. 利用活體光遺傳學技術以光源激發或抑制特定神經細胞，進而探討神經迴路與行為之相關性。

**近五年研究成果簡述：**

1. 研究發現海馬迴中的齒狀迴顆粒狀細胞接受兩類型抑制性神經細胞之調控：一類作用於處理零星訊息傳遞，另一類則負責處理較密集之訊號傳遞。藉此瞭解神經系統中，興奮性與抑制性細胞如何維持其平衡。
2. 建立寡突前驅膠細胞之電導模型，我們藉此模型研究且描述寡突前驅膠細胞如何處理其突觸後興奮性電訊號。
3. 研究發現酸敏感性離子通道基因剔除鼠的空間記憶雖然正常，但是其恐懼學習能力卻有缺陷。
4. 研究發現在成熟大腦中，根據作用的時間與空間， $\gamma$ -氨基丁酸傳遞物質可以做為興奮性物質，而非絕對做為傳統認為之抑制性神經化學傳遞物質。
5. 研究且描述與腦中風有密切關聯的酸感性離子通道於海馬迴神經細胞群之分佈。



## 近十年研究現況

### 海馬神經網路的研究

不正常的  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 神經訊息傳遞與許多腦部疾病相關，最常見的疾病包括癲癇、自閉症、思覺失調症與情感障礙等。哺乳類動物腦中的 GABA 中間神經元擁有多樣化的特性，這樣的特性卻使得研究者卻步，因為這意味著若想要全然地瞭解腦功能，必定要先清楚研究各種中間神經元的分子與細胞層級活動。過去十年間，本實驗室的研究專注於瞭解神經系統中 GABA 中間神經元的多樣性功能，其中我與我的同事們發現且仔細研究「不同亞型的 GABA 中間神經元其不同的特殊性質與功能」，這些研究成果對於正處於快速發展階段的中間神經元多樣性研究具有重要的貢獻。首先我們指出在高頻動作電位中間神經元中，無失活性電位控制型鉀離子通道 Kv3 亞型能在動力學上調節高頻率動作電位的產生 (發表於 Lien et al., J Physiology, 2002; Lien and Jonas, J Neuroscience, 2003)。另外，我們發現在海馬中間神經元中，大麻素神經傳遞訊息可使電位控制型鉀離子通道 Kv3 亞型快速失活 (發表於 Oliver\*, Lien\* et al., 2004; Science; \*equal contribution)。除此之外，根據我們的研究結果得知，在一類特定的 GABA 突觸中，突觸前的 N-甲基-D-天門冬氨酸 (NMDA) 受體能促使突觸後訊號產生長期抑制作用 (發表於 Lien et al., Nature Neuroscience, 2006)。

近五年，本實驗室的研究專注於瞭解神經系統中 GABA 神經元的多樣性功能。我們發現抑制性神經傳遞質 GABA 在成熟的齒狀迴中具有分流式抑制效果 (shunting inhibition)，且依據 GABA 神經活動精確的發生時間與地點，GABA 在突觸訊號整合過程中時而扮演抑制性角色、又時而扮演興奮性角色 (Chiang et al., J Neuroscience, 2012; Rank: top 10% in NEUROSCIENCES)。最近，我們研究發現海馬齒狀迴中的細胞體投射型與樹突投射型 GABA 神經元具有完全相異卻互補的突觸功能，此發現證實皮質神經網絡中獨特的神經訊號計算功能可經由不同亞型的中間神經元執行，也就是各類中間神經元具有各自分工並影響訊息傳遞的特性 (發表於 Liu et al., J Neuroscience, 2014; Rank: top 10% in NEUROSCIENCES)。

最近我們發展光遺傳學(optogenetics)技術，此技術是把對特定光波敏感的離子通道或離子運輸蛋白利用遺傳學的方法表現在特定神經細胞的細胞膜上面，以特定光源來開啟光波敏感的離子通道或離子運輸蛋白，進而達到激發或抑制此一特定神經細胞，進而探討神經迴路與行為之相關性。我們最近結合電生理與光遺傳學試圖去定位海馬齒狀迴內的抑制性迴路是否受特定外來興奮性路徑的活化。根據初步的研究結果，我們發現不同類的齒狀迴 GABA 神經元會被不同的興奮性神經輸入路徑所活化。總結來說，我們發現若是不同群體的齒狀迴 GABA 神經元被不同興奮性路徑活化，代表各類 GABA 神經元在齒狀迴訊息運算中提供不盡相同的功能。在此計畫中，我們將主要研究中穿路徑與聯合路徑對各類抑制

神經元的影響與調控，研究成果即將發表在 *Cerebral Cortex* (Hsu et al., 2015; Rank: top 10% in NEUROSCIENCES)。

承續先前的一系列研究，我們更進一步研究從內嗅皮質傳遞至海馬迴的訊息是如何被抑制性迴路所調節的。齒狀迴是內嗅皮質神經元投射其軸突至海馬迴的第一個訊息傳遞站，並在此與稱作顆粒細胞的主要神經元及抑制性的伽馬胺基丁酸中間神經元形成突觸。由於顆粒細胞接受來自各類 GABA 神經元強而有力的抑制作用，因此活化閾值較高且具有零星興奮的特性。動物在進行快速的模式分離與空間探索行為時，需將大量且重疊性高的皮質訊息轉換成可分離的代表性訊息，此時零星興奮的特性便提供一大助力。由於齒狀迴中的各類 GABA 神經元與被內嗅皮質所活化的顆粒細胞之間的興奮性關係尚不清楚，我們最近結合光遺傳學技術檢視影響顆粒細胞活性的抑制性來源及其迴路特性，並藉著瞭解抑制性來源如何調節神經元的功能，研究成果目前正在投稿中。

總結來說，我過去近五年的研究成果已為 GABA 神經元的多樣性功能研究寫下重要的一頁。此一系列的研究成果已受到國際社會的肯定，Gordon Research Conference (GRC) 主辦單位於今年八月主辦 2015 inhibition in the CNS 的會議邀請我就《抑制性突觸與迴路 *Inhibitory Synapses and Circuits*》主題給一場演講，我目前也擔任 *Frontiers in Cellular Neuroscience* (SCI 4.2) 的 Review Editorial Board。

### 酸敏感性離子通道與恐懼記憶的研究

酸敏感性離子通道與哺乳類動物的學習和記憶有關。此基因的單核苷酸多態性(Single Nucleotide Polymorphism, 簡稱 SNP)與人類的恐慌症有高度相關性。早期的研究認為酸敏感性離子通道基因剔除鼠有空間記憶與恐懼學習的缺陷，但從分子與細胞以至於網路的機制都不甚清楚。於 2010 年我們第一個利用高解析度單細胞基因分析與單細胞離子通道功能紀錄，報導酸敏感性離子通道於海馬迴神經網路的基因與功能性表現。我們發現不同類型的 GABA 神經元具有相異極大的酸敏感性離子通道表現，並且其門控特性與組成亞型也十分不同。因為酸敏感性通道的缺失與癲癇有密切相關，我們推斷酸敏感性離子通道於不同類型之 GABA 神經元的表現極有可能與不同 GABA 神經元在正常與異常神經網路中的功能與貢獻度有所關聯(Weng et al., *J Neuroscience*, 2010; Rank: top 10% in NEUROSCIENCES)。此篇研究隨即於隔年被 *Nature protocol* (Citri et al., 2011) 給引用。為了探討此特定基因缺失所造成的功能性改變，我們與台大基因轉殖鼠核心實驗室合作生產了酸敏感性離子通道的條件式基因剔除鼠。我們發現，酸敏感性離子通道基因剔除鼠的恐懼學習(情境式恐懼記憶與線索制約誘發恐懼記憶)有明顯缺陷，但是空間記憶卻是正常的，進一步我們發現酸敏感性離子通道基因剔除鼠的海馬迴長期突觸可塑性是正常的。我們的發現推翻了過去長期認為酸敏

感性離子通道在空間記憶與突觸可塑性中扮演必要角色 (J Neurosci; Wu et al., 2013; Rank: top 10% in NEUROSCIENCES)。我們將此一系列的研究成果陸續發表了兩篇研究論文在神經科學領域內排名 Top 8% 的論文 Journal of Neuroscience。

最近，我們利用酸敏感性離子通道基因剔除鼠研究恐懼學習於杏仁核神經迴路與突觸的角色。杏仁核做為恐懼迴路中樞，是由多種類型的神經元所形成的複雜網路。但是對於酸敏感離子通道在杏仁核各類神經元的表現與功能了解甚少。利用細胞核鉗制技術與快速液體交換系統，我們精準測量酸敏感離子通道在各類神經元中的功能性表現量與離子通道特性。值得一提的，我們發現小鼠杏仁核中只有接受輸入訊息的第一站(基側核)與輸出訊息的最後一站(中央內側核)表現了大量的酸敏感離子通道。我們利用酸敏感離子通道基因剔除鼠，更進一步發現基因剔除鼠中皮質至基側核或基側核至中央內側核突觸的長期增益效應都會受損。並且發現長期增益效應在剔除鼠中受損的程度與酸敏感離子通道在後突觸神經元的表現量有正相關。相對於基側核，中央內側核主要是 GABA 神經元，利用 Cre/loxP 系統在的 GABA 神經元中剔除酸敏感離子通道基因，發現只有基側核至中央內側核突觸的長期增益效應會受損而皮質至基側核突觸不會。因為中央基側核是恐懼迴路輸出訊息最重要的核區，行為實驗也發現這種小鼠的恐懼學習會受損，代表依賴酸敏感離子通道的長期增益效應在杏仁核內傳至中央內側核突觸與在皮質輸入至基側核突觸在恐懼學習記憶都扮演了極為關鍵的角色，研究成果將發表在 MULTIDISCIPLINARY SCIENCES 領域排名 Top 10% 的論文 Scientific Reports。