

《廣場》

諾貝爾醫學獎 大腦 GPS 有助探討失憶

柯禕

10月6日是星期一。上班路上，我同往日一樣，邊駕車邊聽收音機。這時，喇叭裡傳出晨播節目主持人那渾厚悅耳的男中音。不過，他今天聲調比起近來播送中東局勢或伊波拉（Ebola）消息時高昂不少。只聽他壓抑不住興奮地說道：諾貝爾獎委員會今晨宣佈，2014年的「諾貝爾生理或醫學獎」將由三位歐洲神經科學家分享。

接著，他報出獲獎人的姓名：英國倫敦大學學院的認知神經科學教授約翰·歐奇芙（John O'Keefe）將獲得一半獎金，挪威科技大學的梅依·穆瑟（May-Britt Moser）與丈夫愛德華·穆瑟（Edvard Moser）將分享獎金的另一半。三位得獎科學家的重大貢獻是發現構成腦內定位系統（positioning system）的細胞。歐奇芙教授的主要貢獻是在大鼠腦內海馬區域（hippocampus）發現位置細胞（place cell），而兩位穆瑟教授的貢獻則是在大鼠腦內另一個區域的內嗅皮層內發現網格細胞。

研究成果早獲承認

聽到這裡，我立刻興奮起來，因為我的研究領域與他們的研究相關，而且見過其中的獲獎人。2005年神經科學學會（Society for Neuroscience）在華盛頓召開年會。當時年僅43歲的愛德華·穆瑟被主席卡羅爾·巴恩斯（Carol Barnes）特邀為演講人。穆瑟夫婦與其研究團隊關於網格細胞（grid cell）的重磅文章，不久前在「自然」（Nature）雜誌上發表。

當天華府會議中心最大的會議廳裡座無虛席，研究結果被幻燈投射到兩幅巨大的屏幕上。穆瑟演講近一個小時裡，數千人平心靜氣地聆聽。當他演講結束時，全場爆發出雷鳴般的掌聲，為這兩位神經科學界新星的研究喝彩。

在接下來的幾天裡，無論是圈內的同事還是行外朋友，也無論是科學網站還是大眾媒體，都在津津樂道地討論這個有關諾貝爾獎的話題。不少朋友還纏著我講講這一研究的細節。

海馬區域有關記憶

海馬區是深藏在大腦皮層下的一對回狀結構，其形狀很像海洋動物海馬，因而得名。在過去幾十年裡，海馬成為神經科學領域裡被研究最多的腦區之一。早在二十世紀初，一位俄國科學家就根據對一名記憶有問題病人的觀察，提出「海馬區可能與記憶有關」的假說。不過，這個假說並未得到重視。

1953年，這個假說開始引起人們的注意。那一年，一位癲癇病人因為頻發癲癇而藥物久治不愈，神經外科醫生就切除其包括兩側海馬在內的一部分腦區。手術後，癲癇被控制住了，但病人喪失形成新的長期記憶的能力。這也就是說，手術前的人和事，他都沒忘；而手術後的人和事，他一轉身就記不得了。病人自願與神經科學家配合，因而研究人員對他

的研究持續五十餘年之久，直到其逝世。他還將自己大腦捐獻給科學事業。如今，神經科學家對他的全腦作了研究，並以此建立三維立體腦圖譜，以供科研與教學之用。

1966 年，挪威神經科學家安德森（Per Anderson）領導下的實驗室，在動物海馬區發現一個「長期增強作用」（Long-Term Potentiation，簡稱 LTP）的有趣現象。他們發現，如果同時對兩個互相聯繫的神經細胞作一段時間的刺激，它們之間功能上甚至結構上的連接就有可能被增強，而且這種增強還可以長時間持續。此後，神經科學家在海馬區裡研究這個現象的各個方面，發表數以千計的科學文章。鮮為人知的是，類似「長期增強作用」現象，中國科學院生理生化所的創建人、著名神經生理學家馮德培先生，早在 1940 年代末就曾報道過。如今，「長期增強作用」已被視為構成學習與記憶基礎的重要機制，同時也被認為可能與阿茲海默症這類腦疾病有關。

獲獎學者各闢蹊徑

1971 年，歐奇芙博士在海馬區發現「位置細胞」。他將電極插入大鼠的海馬區，讓大鼠自由自在地在一間空曠的屋子裡跑來跑去。每當它跑到屋子某一個位置時，電極就會在某些細胞上記錄到放電的活動。如果它跑到另一個位置上，另一些細胞又會放電。放電是神經細胞的基本功能。這些細胞似乎「記住」外部空間的某些位置，因而歐奇芙博士將這些細胞稱為「位置細胞」。

穆瑟夫婦的研究也與海馬區緣分不淺。1990 年代，他倆同時在挪威科學家安德森的實驗室做博士生，他們的第一篇合作論文就與海馬的空間記憶有關。獲得博士學位之後，他們一同到蘇格蘭愛丁堡的一位研究海馬區長期增強作用的著名學者莫爾斯（Richard Morris）麾下工作，接著又到歐奇芙教授實驗室學習有關海馬「位置細胞」的研究方法。後來，穆瑟夫婦回到挪威北部的特隆赫姆，攜手建立「記憶生物學研究中心」。

鑒於位置細胞只能解釋對單個位置的記憶，穆瑟夫婦另闢蹊徑，轉向海馬區通向其它腦區的門廳「內嗅皮層區」（entorhinal）。果然，他們在這一腦區發現「網格細胞」。網格細胞與位置細胞不同。一個位置細胞僅當大鼠跑到某一個位置時才放電，而當大鼠跑到房間的許多位置時，一個網格細胞都會放電。

更奇妙的是，如果用筆把網格細胞對應放電的多個位置連起來，就形成一個個規整的六角形，這些六角形又可連成一個蜂窩狀的網格。因而，他們將這些細胞稱為「網格細胞」。那麼，位置細胞與網格細胞是怎樣幫助大鼠定位的呢？通俗地說，位置細胞就像地圖上的一個個點，網格細胞則像地圖上的一條條經緯線，經緯線把這些點的位置定住，於是腦內就形成一張地圖。

基礎研究意義重大

在諾貝爾生理或醫學獎 104 年歷史上，至少 15% 的獎項與神經科學有關。然而，這些獎項很少引起公眾反響，而今年獎項卻吸引人們廣泛注意。我想，這大概與諾獎委員會在新聞發布會時採用「全球定位系統」（Global Positioning System，簡稱 GPS）這個人人詳知

的名詞有關。他們還特別指出，其它研究證明人腦裡也有位置細胞與網格細胞，而且這些細胞所在的兩個腦區在阿茲海默症病人中經常是最先退化的。因而，對腦內定位系統的科學研究可能有助於對人們失憶機制的探討。將基礎科學與未來的疾病研究聯繫起來，也是引起大眾普遍關注的原因之一。

神經科學研究，即使是像定位系統這樣基礎課題，也與每個人生命與健康息息相關。比如 2013 年的獲獎課題「發現細胞內的主要運輸系統—囊泡運輸的調節機制」，聽起來晦澀難懂，其重大意義不易為一般外行人所理解。其實，這是涉及神經科學中最基本、最重大的問題之一。因為神經末梢囊泡中的內含物是重要的神經遞質，而神經遞質則是神經細胞之間通訊的重要信號。這些神經遞質從囊泡釋放精確調控，不僅對神經系統的正常生理功能至關重要，而且很有可能它的失調是造成包括阿茲海默症在內的許多神經系統疾病的病理機制之一。事實上，2003 年獲獎者之一的隋道夫（Thomas Südhof）實驗室的另一主攻方向，就是在對囊泡釋放調控機制研究的基礎上，進一步探究神經細胞間通訊與阿茲海默症的關係。

目前，已知的神經系統疾病有六百多種。其中許多為人們熟知的，諸如阿茲海默症和巴金森氏症等，都是與年齡有關的慢性病。即使是腦中風和創傷性腦損傷這樣的急性病，如果留下後遺症也會轉成慢性病、甚至造成殘疾，給病患家庭以至整個社會都造成巨大負擔。

根據世界衛生組織（WHO）2007 年統計，當時世界上的六十多億人口中有將近十億人患有某種神經系統或腦血管疾病。換句話說，平均每六個人裡就有一人患此類疾病。全球當年死於這些疾病的人數高達六百八十萬，而消耗的醫療護理費用更是高達近兩千億美元。再以阿茲海默症為例，目前美國已知有五百多萬病患。預計到 2050 年，如果生物醫學未能夠在治療、延緩及預防研究上有重大突破的話，病患的人數在美國就有可能增至一千六百萬。

艱巨挑戰美國應對

不言而喻，全球的人類都希望科研人員能夠加速對神經科學的研究，以研發出對神經系統疾病的良好對策。然而，要搞清楚數百種不同神經系統疾病的病理與病因，首先要搞清楚腦的正常結構與功能。而人腦有上億個神經細胞，這些細胞之間的連接更是高達上萬億個，可以說人腦是世界上最複雜的系統。我們可以看到，揭示大腦奧秘將是一個極端艱巨的挑戰，而從基礎研究成果轉化成臨床應用，更將是一個非常漫長的歷程。因而它需要從政府到民間、從財力到人力、從技術到精神各個層面的長期大力支持。

意識到社會與人類對神經科學的迫切需求，歐巴馬總統在 2013 年 4 月推出了一個十年的大腦研究計劃，即「通過推動創新神經技術的大腦研究」（Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies），其最終目標是搞清人腦的神經結構及功能。美國衛生總署（National Institutes of Health，簡稱 NIH）、國家科學基金會（National Science Foundation，簡稱 NSF）與國防高等研究計劃署（Defense Advanced Research Projects Agency，簡稱 DARPA）等聯邦機構是這個計劃的主力。微軟創始人之一保羅·艾倫創立的艾倫腦科學研究院（Allen Institute for Brain Science）與大亨霍華德·休斯創立的

霍華德·休斯醫學研究所 (Howard Hughes Medical Institute) 等非營利性醫學研究所，也都加盟成為合作夥伴。

今年 9 月底，美國衛生總署率先發放大腦研究計劃的首批科研基金。這批基金將支持來自美國十五個州及幾個其它國家的一百多名科學家，啟動新一代創新工具的研發，加速腦科學的研究。同時，歐盟在 2013 年也推出一個規模宏大的十年人類大腦計劃 (Human Brain Project)。與此同時，中國、日本、澳大利亞等國政府也在醞釀類似推動腦科學研究的計劃。

不久，神經科學年會又要在華府舉行，我們期待在會上聽到更多諾貝爾獎級的突破性研究成果，也期盼著數萬從事神經科學研究事業的科學家們能夠得到更多的支持，從而再接再厲，揭開更多大腦的奧秘。我們希望，這些新的研究成果，能在我們的有生之年，引發出更多預防、延緩和治療神經疾病的良方。



去年 4 月 2 日，歐巴馬總統宣布撥款一億元啟動大腦研究計劃。(Getty Images)



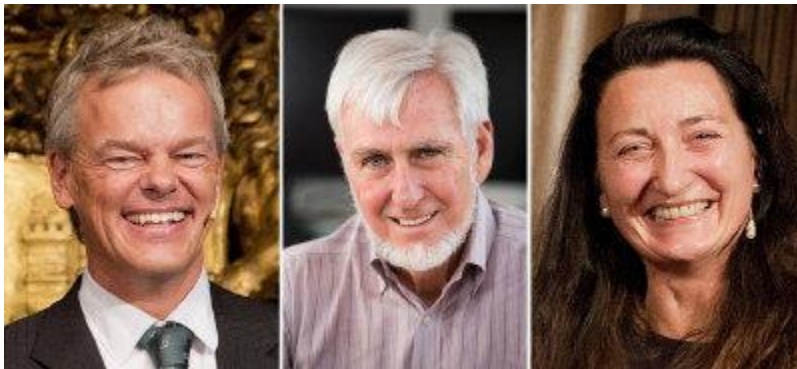
穆瑟夫婦另闢蹊徑，把研究轉向內嗅皮層，終於發現網格細胞。（Getty Images）



诺奖委员会把发现比喻成大脑定位系统，受到媒体关注。图为欧奇芙接受媒体采访。（路透）



歐奇芙因發現大腦中的位置細胞而獲得今年諾貝爾醫學獎。（EPA）



歐洲科學家師徒三人獲得今年諾貝爾醫學獎。中為歐奇芙，兩側為穆瑟夫婦。（EPA）

[2014年10月26日載《世界周刊》No1597](#)