

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

## 利用跑爬跑行為工具探討中腦多巴胺系統的神經行為機制 (2/3) 期中進度報告(精簡版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 95-2413-H-004-003-  
執行期間：95年08月01日至96年07月31日  
執行單位：國立政治大學心理學系

計畫主持人：廖瑞銘

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：期中報告不提供公開查詢

中華民國 96 年 06 月 25 日

The mesocorticolimbic dopamine (DA) system is known as the best candidate for the common neural substrate for mediating the subjective rewarding action of natural rewards and drug of abuse, and also for playing a critical role in the maintenance of reinforcement process. However, how exactly the DA exerts its functions in this brain system for reward-motivated behavior remains uncertain and in debate. Despite considerable evidence showing behavioral impairment under DA antagonism or lesion, it is important to be more precise on parsing the relationship between behavior and brain on this issue. This project was originally plan to set up a sensitive and newly developed measure so-called run-climb-run (RCR) behavioral task to encounter this challenge. It is reasonably presumed the different DA terminal areas are differentially involved in distinct requirements on RCR behavioral task. As focusing on such a theme, this project has been focusing to investigate the neurobehavioral mechanisms of mesocorticolimbic DA system by the use of RCR behavioral task. Proposed to complete in three years, this project was designed to reveal the effects of DA antagonism on several different behavioral components of the RCR task. Manipulation on the behavioral components was including 1) solely on the rope length to determine the response cost required for completing behavior, 2) solely on the reward value of reinforcer to judge the earned benefit, and 3) the interaction between cost and benefit by holding one factor in consistent and varying the other. In addition, reinforcers with different values were conditioned with neutral visual stimuli and then determine the effects of conditioned reinforcement. Another behavioral manipulation focused on establishing the concurrent choice paradigms based on selecting either high/cost to get high/benefit or low/cost to get low/benefit. Following the establishment of these different tasks on RCR behavior, the excitotoxic lesions were conducted in the striatum, the nucleus accumbens, and medial prefrontal cortex to determine the potential DA mechanisms involved. In this progress report of the second year for this project, the results from two studies were presented in the followings. These data have submitted to present in two international neuroscience conferences, International Brain Research Organization (IBRO) World Congress of Neuroscience, 2007 (at Melbourne, Australia in July) as well as the Society for Neuroscience Annual Conference (at San Diego, CA, USA, in November, 2007).

#### I. Tests of benefit-up and cost-down on a run-climb-run behavior in rats with striatal lesions

Using a RCR behavioral task, previous studies reported behavioral deficits induced by systemic injection of DA receptor antagonists. Accordingly, the present study further investigated how lesions in two striatal subareas would affect RCR

behavioral performance. Also, behavioral manipulations on either increasing reward magnitude (benefit-up) or decreasing the work requirement for response (cost-down) was evaluated in the striatal-lesion subject. Food-deprived rats were trained to traverse a floor alleyway (150 cm), climb a vertical rope (70 cm), and run across an upper runway board (100 cm) to access a single piece of chocolate as reward. Following baseline training, ibotenic acid was used to produce excitotoxic lesions in the nucleus accumbens and the ventrolateral striatum. Post-lesion test was conducted on the regular RCR task over 3 consecutive days. Extended tests by increasing reward magnitude (as 3 pieces of chocolate provided) and decreasing task-required effort (by shortening the climbing rope length from 70 cm to 30 cm) were conducted thereafter. Lesion of the nucleus accumbens significantly disrupted the RCR behavioral performance as revealed by the increased time to complete the task. Although the time to complete the task was increased by lesion of the ventrolateral striatum, such effect was not statistically confirmed. While behavioral impairment produced by striatal lesions was not attenuated by the reward increment, it was significantly reversed by the shorter rope treatment. These data indicate that the nucleus accumbens is a critical striatal subarea for driving the motivation of RCR behavior. The reduced demanding effort (or cost) to complete task can reverse the impairment of RCR behavior induced by the nucleus accumbens lesion.

II. Nucleus accumbens, but not dorsolateral striatum, involved in the choice response on a run-climb-run behavioral task.

Many behaviors perform under the analysis of cost to exert and benefit to obtain. How the brain gets involved in this processing remains unknown. Previous studies of the brain reward indicate the dopamine systems are relevant to behavioral choice based on cost/benefit analysis. The present study was designed to investigate the lesion effects of nucleus accumbens (NAC) and dorsolateral striatum (DLS) on a choice behavior of RCR task. Rats were trained to traverse an uncovered floor alleyway (150 cm), climb a vertical rope (35 or 140 cm represented as the short or long rope), and run across an upper board (100 cm) to access chocolate for the reinforcement. All subjects were trained to climb the short rope for obtaining a smaller amount of reward. As reaching a stable baseline of performance, they were further trained to climb the longer rope for receiving a larger amount of reward and reached a stable baseline of performance. Subsequently, they were introduced to the concurrent choice test for 5-day pre-lesion test, in which the subjects significantly chose the long rope to obtain 4 pieces of chocolate rather than the short one to obtain only one piece of chocolate. They were then separated into 4 groups: 2 groups received excitotoxic lesion in either NAC or DLS, while the other 2 groups served as

the sham controls. The post-lesion data showed that NAC, rather than DLS, lesion significantly shifted the choosing from the long rope into the short one. Also, the mean time to complete RCR task with the long rope was significantly increased by NAC lesion, but not by DLS lesion. Microstructural analysis on behavioral performance on different segments of RCR task with the long rope revealed that the most apparent impairments induced by NAC lesion were the shifted motion from the end of the floor alley way to the rope when hopping or to initiate climbing and the rope climbing. These data suggest that the NAC is critically involved in RCR behavior and essential for the choice made between high-cost-high-reward and low-cost-low-reward options.

In summary, the progress of the second year for this 3-year project is under well controlled. In accumulating the work from the first year, RCR behavioral model has been constructed for investigating the cost and benefit components of goal-directed behavior. In addition to behavioral study, the brain dopamine areas have been found to be involved in certain types of RCR behavior. How exactly the role for each dopamine area is currently under deliberated with comparing to other literature reports, which work is conducted for preparing the manuscript(s) to submit for journal publication. All this accomplished data will be taken into the solid base for those experiments proposed to conduct in the third year.

## 一、參加會議經過：

神經科學學會(Society of Neuroscience)自從1969年在美國成立，由五百名起始會員成長至今，已經是一個擁有逾兩萬名正式會員的學術團體。會員的專業領域可由分子或細胞為主的延申至行為功能的整合。以其所屬大學或研究機構而言，幾乎涵蓋全球各地，其國際性之組織自然不可言喻。近年來所舉行之年會(在每年十月底或十一月初)出席人數已超過三萬人，這個數目一如以往每年的慣例均超越前一個年次的註冊人數數目，由此可見這個大會對整個神經科學研究群體的吸引力。最近，神經科學或相關學術活動有蓬勃發展之現象，其中原因主要係源自一般人對於因神經病變及心理異常(neurological disorders and psychological abnormality)引起疾病之社會性問題已達到必須正視的程度，尤其一些美國名人罹患神經系統的疾病消息被報導後。所以今後對吾人腦及神經系統的了解，將是生命科學研究中佔很重要的關鍵，以開啓未來對了解人類心靈及身體(mind and body)等問題之新頁。

本年度(2006)的神經科學會議於十月十四日至十八日於美國喬治亞州亞特蘭大市(Atlanta)舉行。會議進行方式有特別演講、專題研討會、幻燈片報告，及壁報方式等。由於參加的論文眾多，除了會議的十大主題外，每個主題下有副主題。今年共有986個副主題，進行不同的報告方式及討論。會議的十大主題涵蓋各種與神經系統相關的研究層面，包括：

- 1、Development and regeneration.
- 2、Cell biology.
- 3、Excitable membrane and synaptic transmission.
- 4、Neurotransmitters, modulators, transporters, and receptors.
- 5、Endocrine and autonomic regulation.
- 6、Sensory system.
- 7、Motor systems and sensorimotor integration.
- 8、Other systems of the CNS.
- 9、Neural basis of behavior.
- 10、Disorders of the nervous system and aging.

另外有一個附屬主題係針對神經科學推廣教育為出發點，其內容有神經科學的發展史及如何傳授神經科學。如此顯見該協會非常重視外界對神經科學研究的認識，欲藉由介紹歷史及製作簡易的教材或授課內容，推廣此學門知識予外界大眾以縮短學界與外界的認知差距。因此，這個主題的重要性亦不下於前述十個著重研究進展的主題。

## 二、與會心得：

一個提近三萬多人出席的學術會議，其內容之豐富及分類之廣泛當可輕易的

了解。筆者在全力與會及全天候進駐會場，要參與所有的議程是不可能之況下，僅能竭盡所能出席各場次與本人研究主題或相關問題較接近者。因之，筆者出席大部份與行為神經科學(behavioral neuroscience)有關之專題研討會、特別演講、及壁報論文。相關專題研討會及特別演講部份，所有主講者均是目前各種研究問題領域的一時之選，其所報告的內容也是該主題的最新發展及發現，對包含筆者在內的與會者都能提供自己一個再充電或再整合思考的機會，這種知識經驗的習得對個人的研究有莫大的衝擊。以下僅先列專題研討會及特別演講，並就其中與本人研究計畫較有關的整理參與後所得之心得，再續接壁報式論文部份。

### (一) 專題研討會及特別演講

#### (1) How activity changes synapses in the mammalian brain ?

由德國籍 Tobias Bonhoeffer 教授主講，發表他多年利用細胞層級電生理記錄 LTP 與 LTD 電位在神經元突觸 (synapse) 附近的細胞可塑性之型態改變的實証。這個問題的源起是由 D. Hebb 在 1949 年對神經聯結的理論觀點，直接以現代細胞層級螢光顯影的方式證明神經元細胞發展的型態改變，LTP 與 LTD 分別是神經突觸間相連接結合及不連結的電位變化證據，並且前者是依賴鈣離子的參與。這項離體的證據，更直接利用視覺刺激對視覺皮質區的功能發展之模式，提出活體功能上的證據。這項證據更舉出早期的經驗發展會影響後期的發展，利用經驗剝奪 (deprivation) 及關鍵期 (critical period) 的概念驗證之。這一系列的證據直接說明了吾人大腦神經系統的基本神經元是如何依賴突觸間可塑性，以建構一個成熟可適應環境的大腦機制。此主題演講強調如何從心理學或神經科學之理論假設中，以神經科學的實驗來證明之。

#### (2) Signal transduction pathway used by therapeutic agents and drugs of abuse

由紐約洛克非勒大學的諾貝爾醫學獎得主之 Paul Greengard 主講，他首先勾勒出迄今所知道的極為重要的神經訊號傳遞的磷酸化蛋白的 DARPP32 的形成歷程，由早年所知的多巴胺作用，至麩胺酸及 GABA 等，在第二信差的作用歷程 (含 cAMP 至 PK)。這幾年的 DARPP32 的研究更發現它可能不是受單胺類的多巴胺及上述兩種氨基酸的神經傳導物質作用而已，它也會受到一氧化氮 (NO) 及一些精神醫學用藥 (包括：抗憂鬱、抗焦慮、抗精神分裂症) 的作用影響之。Greengard 認為這可能與臨床上所看到精神分裂症、巴金森症、憂鬱症及藥癮的神經機制有關，他以 DARPP32 的變化分別說明上述的症狀原因及用藥改善的神經藥理機制。簡言之，DARPP32 的活化可致使其所在之神經元的功能彰顯，反之亦可成立。他提出了 DARPP32 在神經核內的被調控機制 (如 PP1、PP2B 及 P11 等)，相信這些神經機制可以提供下一波神經科學對上述臨床症狀及正常行為功能的探討，甚至提供藥物治療的基礎。

#### (3) The ups and downs of synaptic plasticity

由 Stanford 大學 Robert Molenka 教授主講。他用電生理記錄細胞的 LTP 及 LTD 電位改變，來探討細胞對外在（環境）刺激的因應機制，也可說是一種適應學習的歷程。LTP 早年由 Lomo 及 Bliss 發展後迄今所知的相關證據已遠遠超過早期在離體海馬迴細胞的觀察，大腦內很多其他部位也都有相關的證據，Molenka 發現鈣離子是一個很重要的條件，是形成 LTP/LTD 的關鍵；而且 LTP/LTD 可被視為細胞習得後的表現，這個歷程也會有其他的調控機制。他以多巴胺系統在中腦 VTA 的細胞，經由 NMDA 受體的操弄，證實上述的細胞分子現象可以解釋酬賞及藥癮行為的動機成分。更特別是發現 LTP 是促進神經末梢的分枝要去聯會目標的電生理基礎，反之 LTD 則是退縮不聯會的機制，而一種稱為 PSD95 的蛋白質就是增加 LTD 促進突觸聯會可塑性（synaptic plasticity）的機制。壓力也有相似作用於上述的神經機制。因此，壓力與藥癮應有共同的神經基礎，未來在精神醫學的藥物治療（及行為治療）應可以藉此發現的神經機制，作進一步的臨床驗證之基石。

#### (4) How cortical cells analyze visual motion : a modal for extrastriate visual processing

由紐約大學神經科學研究中心 J. Anthony Movshon 教授主講，他主要從早期視覺神經系統分成背側與腹側路徑說明主導視覺動作（motion）的 MT 區的功能，不再是以前所認為單純主導視覺動作的功能而已。他以電生理記錄視覺皮質及相關皮質（extrastriate）區的神經細胞，對視覺刺激操弄其區域（local）及整體（global）的屬性，發現 MT 區是兼具兩種屬性的功能。從這種視覺對運動的整體性處理，應該是與吾人的意識有關。

#### (5) Decision making : a comparative perspective

由加州大學聖地亞哥分校 W. B. Kristan 教授主講，他先用各種具有神經傳導功能的動物開端，說明很多行為從烏賊、青蛙、海蝸牛、馬蹄蟹至猿猴的行為決定輸出與否，是可以化約論觀點以神經電訊號傳遞來解釋之。他的研究用水蛭當受試，主要是其神經索非常簡易，只有幾個神經節（ganglia），而其身軀可被切開，與神經索分離，但仍可觀察到其行為反應。他利用水蛭“決定”用爬或用游泳的方式來運動，先找出這兩種動作的基本電生理反應，再去定位神經節上哪些細胞負責之，並且在分出時間層面早與晚反應的細胞，最後對照行為發生時分析這些細胞做出爬或游泳的動作之決定歷程的電生理反應，這一連串決定歷程是有階層性的，正如吾人及其他動物作決定時一樣。目前神經科學很重視演化觀點的研究，今年的這個演講的意義正是如此，一個決策或決定行為反應在簡單的動物身上可以看出，未來更有助於瞭解對於較高等動物(含人)的行為神經基礎。決策或決定的歷程是一個很重要的行為歷程，如近年來的神經經濟學

（neuroeconomics）也試圖在更廣的角度上分析人類諸多社會行為的決策歷程。

## (6) Don't I know you? the neurobiology of recollection

由波士頓大學的 Howard Eichenbaum 教授主講他近年來的研究，他將以前所知的海馬體是空間記憶行為的神經機制所在的成果向前推進一步，即在行為方面以動物行為模式測試轉換推論(transient inferential task)，搭上活體電生理記錄海馬體細胞體的反應，證明海馬體中確實質對處理方向空間認知的細胞 (place cell)，特別也有一群是對物件再認處理的細胞。這項研究結果是記憶中很重要，如同人們在生活中的事件相關記憶(episodic memory)，簡言之，對特定刺激或事件(物件)能再認，才算是有意識。Eichenbaum 教授將此動物實驗資料與認知神經科學的記憶相關研究結合，對人腦的再認提出結合視覺知覺處理的背側與腹側路徑的 where/what 功能，推論該兩項路徑是會合在海馬體形成神經網路，讓我們每個個體都有正常的回憶再認功能。

## (7) Making and breaking habits : the basal ganglia in action

由 MIT 的 Ann M. Graybiel 教授主講，她將過去 20 年有關基底核(basal ganglia)的研究彙整成一個簡要的報告，主要的內容是近幾年來，她對行為為何會自動化成為習慣(habit)的神經機制探討，從一般簡易的動作(如 T 迷津選擇有酬賞的目標導向行為)，經制約歷程配對連結中性刺激(一種制約刺激;CS)，藉此行為模式的行為反應(S-R)連結歷程，她發現在基底核的細胞不只參與以往已知的行為運動及酬賞動機兩種內涵而已，還有做選擇決策的歷程，後者是屬認知的歷程，這種認知的歷程會在基底核的特定細胞中有明顯的電生理反應，尤其是在習得階段的初期，但隨著習得歷程演進當制約行為形成時，這種電生理反應便減弱，為進入消除(extinction)期，這項電生理反應又會再度燃起，這項認知的神經機制，特別是經過共軛控制(yoked control)證實，及唯有主動參與學習者才有上述反應非主動學習者的共軛組受試縱使有行為表徵，但其基底核的電生理反應卻貧乏若缺的。這項神經行為機制的發現，可以解釋正常個體的重複行為反應，及異常個體的重複性行為，包括藥癮、巴金森症等，Graybiel 教授又從基底核中找出一種特定蛋白質 CALDag-GEFI，是可能的參與上述神經機轉的分子，並破壞該項蛋白質合成基因的小老鼠，驗證上述的假說，得到正面的結果，這項分子的機制也許就是未來可以被操弄來阻斷習慣的機制對神經科學及臨床醫學是一向很有前瞻性的發現。

### (二) 小型研討會部份：

- (1) 關於 oxytocin 及 vasopresin 這兩種神經肽，隨著他們在腦中分佈的量化圖譜之確認，其參與神經系統的功能就日益受重視。早些年對之只略知其與社會行為(含性行為及哺乳動物)有關，近幾年來發現其功能尚有調節壓力，參與焦慮，及情緒的認知歷程等，由此可見其功能在個體社會化的歷程中扮演相當重要的角色。
- (2) 關於壓力與 HPA 內分泌系統對學習行為的影響，近幾年來又有新的神經機



制之假說提出。過去知道壓力對 HPA 內分泌系統有直接啓動的效用，但長期壓力會因三種該系統的分泌物（CRF、ACTH、NE）過度釋放，對海馬迴有損害的效果，因而影響學習。過去的研究中，常因一些實驗步驟上的一致，有一些研究報導的結果並不一致。最近的研究趨勢便從壓力給予的時間向度與場地因素在探討此問題，其初步成果發現確有不同的效果可由兩各因子分析，簡言之，壓力影響學習並不全然是損害行爲的結果，有一些狀況下（如適當的壓力源在短暫的施于過程中）是有助特定的行爲學習。所以壓力對 HPA 系統的影響，可能有一刀二刃的相異效果，實值得未來研究進一步的探討。

(3) 關於大腦酬賞系統，多年來所認同的中腦多巴胺系統，可能不是唯一的解釋。最近的研究趨勢在本次會議中的二項小型研討會及一些相關的壁報論文可見端倪，其一是下視丘中的幾種神經勝肽（如 orexin）被認為是具有正向酬賞的效果，它對一些酬賞相關的行爲作業都有正面的結果被報導。另外一個趨勢是從發展的角度來看，越來越多的證據說明，青少年時期的個體有不同的敏感度，值得未來研究有系統的比較。除了動物實驗外，由於人類青少年是藥物上癮的最普遍起始點，最近研究開始使用大腦顯影的儀器來探討相關的研究。

(4) 關於 false memory 的部份，這個現象已經被證實存在，最近研究由記憶輸入及再認的兩個歷程分開探討，用大腦顯影的儀器在人身上收集資料，證實確有記憶扭曲及再認錯誤的現象，另外，情緒也是一個影響的關鍵因子。

### (三) 關於筆者今年與會提報的論文

有關筆者今年與會提報的論文，是一篇探討大腦韁核（habenula）的行爲功能。韁核位於視丘的上緣，靠近第三腦室兩側的偏下方 45 度之區域，其整體的體積並不太大。雖然其解剖的位置及其相連接的區域都有很充足的神經解剖證據，但其行爲功能很少被探討過，而一些少數的報導又都有不一致的研究結果。本論文這一點研究的緣起，與本次會中的數篇探討韁核的論文之學者均有相似的看法。本篇論文測試韁核破壞的受試對一種低頻反應增強時制（DRL）所建構的操作式制約行爲是否可以習得，研究結果顯示這種受試經過手術破壞韁核後 30 天無法完全學會 DRL10 秒的行爲；即它們無法等待 10 秒過去後再按桿得到酬賞物，大多數在 6 至 9 秒的時距過去後便按桿而無法得到酬賞。這項結果的推論是韁核對此類行爲的學習是必要條件，尤其是當行爲習得至某種程度的行爲抑制（behavior control），韁核須要扮演隨時監控行爲輸出反應的結果（如：正確或錯誤，得酬賞或未得酬賞）的功能。這個研究結果大致與一位英國學者（Thornton）先前研究的結果相符，與會的多位相關學者均充分的交流討論，我們就此結果認為韁核具有監控行爲反應歷程的功能，這可能是它與中腦的其他腦組織有很密切之結構所致連接，例如：多巴胺區域及邊緣系統。就此推論，我們也共同認為韁核遭破壞的行爲功能變異，很可能與一些臨床症狀有密切關聯；可見韁核這個不算大的解剖位置，其功能實值得未來進一步的去釐清之。

### 三、建議：

筆者非常感謝國科會的補助以出席這項國際性學術會議，此舉對筆者本身的研究水準提升有絕對的正面效益，因為親身參與所得的各種新知學習及經驗交流是其它類型的學術活動所無法提供的。根據主辦此項會議的神經科學學會官方的資料顯示其正式會員人口逐年攀升，相對的每年與會的人數及提報的論文都是質量並增，如此可見這個會議是目前神經科學及其相關領域研究最重要的會議，非全球其它神經科學研究組織所能及者。在這幾年中，來自很多亞洲地區的神經科學研究學者均以出席此項會議為重要之學術活動，尤其是來自大陸地區的學者很明顯逐年在增加，可見神經科學研究在亞太地區也是日趨競爭。正當現階段很多國內的學術單位及其主管之政府行政單位（如貴會與教育部）在大力倡導追求卓越之學術水準，其經費編列補助之各種可行的學術活動固然很多，筆者認為補助學者出席重要的國際會議是一件很重要的項目。而全程的與會是完整收集資訊及經驗交流的前提，筆者建議對經審查通過的申請學者應給予全額的補助。近年來貴會的全額補助中，在機票費用及會議註冊費尚能反映全額補助的意涵，但在生活費的項目上則無法讓受補助之學者有被獲全額補助的感覺。其中補助的天數經常未能涵蓋會議的全程日數，或是補助的生活費單日之標準（雖需比照行政院頒訂之標準）已經不能反映現今歐美都會區的生活消費水準。出席者除要自己付出補助所不足的部份外，在安排食宿及行程上也會相對的會造成不必要的干擾或不便。甚至因補助經費不足況下無法全程參與大會而需縮短與會天數，也常常會錯失一些交流學習的機會。如果貴會逐年的再提升各種審查的條件與標準，貴會相對的必須按所能運用的經費給予獲得審查通過者的補助更合理的反映其在真正全額的需求上。否則，在研究者還需自行負擔出席重要國際會議的部分費用考慮下，相信很多人便會很容易的就取消此舉作為，那不就等於是讓追求卓越的學術成爲一個虛擬的口號了嗎？筆者特感近三年來所獲補助的生活費均無法支應實際全程出席大會天數的花費，及公務所定的生活費標準未能反應時價而作以上建議。

### 四、攜回資料：

大會論文集光碟一片及大會議程一冊。