



您所不知道的心理學？

開拓心智研究及精神疾病藥物研發的美麗「心」世界

文・圖／賴文崧

唸心理系最常被問到的一句話，也是最惹怒心理系的一句話就是：「你知道我心裡在想什麼嗎？」。但您知道什麼是「心理學」嗎？心理跟大腦有何關連？心理學又跟精神疾病與藥物研發有什麼關係？

什麼是心理學？

心理學的英文“Psychology”，源於古希臘語，意思是探討心靈的學問。自古以來，人類對自己的心靈活動感到好奇，古希臘時期的哲學家及歷代生理醫學家都曾對它如何運作提出種種的疑問並試圖解答。近代心理學研究的起點——科學心理學創建於德國生理學家馮特（Wilhelm Wundt），他於1874年發表了《生理心理學的原理（*Grundzüge der physiologischen Psychologie*）》一書，並於1879年在萊比錫大學建立第一個心理實驗室，以可量化的實驗及科學方法來研究心理學。此後心理學開始脫離哲學領域，成為一門獨立的學科。心理學橫跨自然科學與社會科學，研究人類及動物的心理現象、精神功能、神經運作和行為，既是一門理論學科，也是應用學科，包含許多專業領域如社會心理學、認知心理學、發展心理學、工商心理學、變態心理學、生理心理學等等。簡單來說心理學就是探討心智運作與行為的一門科學。

您所不知道的心理學

時至今日，「心智與大腦的研究被譽為科學研究的最後戰線（*The study of the mind and brain is the last frontier in science.*）」。心理學的研究，除了能瞭解人類心智的功能與運作外，也能透過對異常心智的研究以釐清精神疾病之致病機轉，進而找出可行的治療策略並開發治療藥物。正如2000年諾貝爾生理／醫學獎大師Eric Kandel在2009年所述“*Understanding the biology of mental illness would be a paradigm shift in our thinking about mind……; it would also tell us more about who we are and how we function.*” 心理學當中與此議題密切相關的領域為生理心理學（Physiological Psychology）和心理藥物學

（Psychopharmacology）。生理心理學又稱為生物心理學或行為神經科學，透過科學研究來探討正常與異常狀態下的行為與心智的生物基礎；心理藥物學則結合了生理心理學與神經藥物學，以科學的方法來探討藥物（如毒品與精神疾病藥物等）如何影響心智功能及大腦神經系統的運作。為了探討其背後的大腦神經機轉與運作機制，常需使用各式各樣的模式動物（如大小鼠、猴子等），甚至神經細胞和大腦類器官等來進行科學研究，橫跨基礎、應用與轉譯研究的跨領域合作。以下以我們團隊與我實驗室近期研究與成果為例，帶讀者一窺「您所不知道的心理學？」的奧秘。

開拓《美麗境界》（A Beautiful Mind）

如同《美麗境界》這部描述罹患思覺失調症卻獲諾貝爾經濟學獎的約翰·納許（John Forbes Nash Jr.）同名傳記電影，思覺失調症（schizophrenia，舊稱精神分裂症）是一種嚴重的心智疾患，影響全世界（包括臺灣）約1%的人口。近期最有名的案例為2016年小燈泡事件的王景玉及2019年公共電視金鐘獎得獎作品《我們與惡的距離》一劇中的應思聰。根據衛生福利部中央健康保險署公布的統計，2017年臺灣最花錢的疾病排名中，思覺失調症、準思覺失調症及妄想性疾患就醫人數約13.4萬人，花費127億元，首度擠進臺灣十大疾病排名。這還不包括照顧病患所付出的家庭、社會與國家人力與經費的龐大支出。

我們於2006年成立了整合神經科學與行為學實驗室（簡稱 LINE，Laboratory of Integrated Neuroscience and Ethology）（圖1），研究主題之一即思覺失調症。這個精神疾病好發於青少年晚期及成年初期，臨床症狀包括知覺、思維、情感、行為等多方面的功能性障礙。病因迄今不明，有先天（基因）、後天（環境）以及兩者交互作用等因素的影響。根據人類遺傳學的研究結果，實驗室針對思覺失調症特定候選基因，以基因剔除與轉植小鼠為模式來探討特定候選基因與類思覺失調症相關症狀、



圖1：實驗室（LINE）合照



病理與腦區的關連，並進一步檢測不同藥物對病症的治療效果。

這些患者普遍受正性、負性與認知功能失調等症狀影響，目前市售藥物對正性症狀有不錯的療效，然而對負性症狀和認知功能失調的治療仍無法被滿足，粗估全世界有超過七百萬人深受其害。大約7年前我們籌組了一個跨校跨領域新藥研發團隊，成員包括臺大生醫電資所曾宇鳳教授，臺大醫院精神科胡海國教授及劉智民醫師、交通大學應用化學系孫仲銘教授、及國家衛生研究院劉玉麗研究員及團隊各實驗室成員。在有限的資源、經費與人力下，透過跨領域的共同合作進行藥物研發。

我們跳脫傳統，從思覺失調症的N-甲基-D-天冬胺酸（NMDA）受體功能低下假說（NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia）著手，進行致病機轉的研究與NMDA受體調控藥物的研發與測試。團隊開發一系列新型NMDA受體調節劑，包括胺基酸氧化酶（D-amino acid oxidase）抑制劑，並挑選出一個新成分新藥RS-D7作為候選藥物。在一系列的離體細胞模式及活體動物模式中，研究結果支持RS-D7等藥物能有效地提升NMDA受體功能，進而改善症狀。團隊進一步發現RS-D7pro（一種已上市非中樞神經系統(CNS)藥物）的其中一種主要代謝物與RS-D7相同。據此我們結合臨床醫師，證實RS-D7與RS-D7pro均能在小鼠上改善藥物引發之思覺失調症相關症狀外，RS-D7pro也在24位思覺失調症病患的概念驗證臨床試驗中證實能有效地改善其認知與負性症狀。這一系列研發成果除進行新藥專利的申請與



圖2：團隊科技部2017年未來科技展合照

布局外，也榮獲2016年諾華創投基金（Novartis Venture Fund）全球導師計畫、2016年國家新創獎新藥研發及2019年國家新創獎新創精進獎、以及科技部2017年未來科技展的肯定與鼓勵（圖2）。

Go beyond “A Beautiful Mind”

近幾年國內外累積更多實驗證據支持NMDA受體調節藥物有助於治療其他精神／神經疾患，顯示很可能有其他新適應症。據此，我們團隊進一步針對共濟失調症進行藥效測試。共濟失調，又稱為運動失調（ataxia），是小腦或相關連結神經路徑病變所引發的多病因動作疾患。多重系統退化症（multiple system atrophy，簡稱MSA）屬於共濟失調的一種，是一種成年發病且致命的神經退化性疾病。這類病患的平均發病年紀為55歲，盛行率粗估為每10萬人約5個，患者發病後平均5年內必須依賴輪椅，通常9年內病人會因併發症過世，其致病因素與機轉迄今仍有許多未知之處。本著思覺失調症的研究成果，我們在臨床前動物實驗發現，RS-D7同樣可以改善此病症之動作功能障礙，我們進一步邀請臺大醫院神經內科戴春暉醫師與郭明哲醫師加入研發團隊（圖3），在NTU SPARK及臺大神經生物與認知科學研究中心有限經費的支持下，針對多重系統退化症之小腦共濟失調症病患，以RS-D7pro進行初步概念驗證臨床試驗。結果發現10位患者均減少相關症狀的嚴重度，也能改善小腦失



圖3：共濟失調症藥物研發團隊大合照



圖4：團隊科技部2019年未來科技展領獎合照。

能造成的動作障礙，且無明顯副作用。這一線的研究成果幸運地從來自全國各地學研法人的500多件前瞻技術中脫穎而出，成為2019年科技部未來科技展最終獲選的88件卓越科研成果之一（圖4）。團隊近期多重系統退化症的研究成果請參閱中央廣播電臺：絕症中尋找「仙丹」——臺灣科學家為MSA病患開一扇窗（<https://www.youtube.com/watch?v=2-RQXbfy--c>）。

這些成果都支持我們藥物的藥效，且深具後續研發與開發上市的潛力。衷心期盼您與社會大眾給予更多的支持與鼓勵，一起努力與投入開拓美麗「心」世界。希望有一天能真正造福許多受苦受難中的病患及家屬。（本專題策畫／心理學系周泰立主任）



賴文崧小檔案

教育部公費留學於 2003 年取得美國康乃爾大學博士學位。曾於美國哥倫比亞大學擔任博士後研究員及洛克菲勒大學擔任訪問學者，並於 2015-2016 年在哥倫比亞大學醫學中心擔任傅爾布萊特訪問學者。現任臺灣大學心理學系暨研究所專任教授，以及臺大神經生物與認知科學研究中心主任。2006 年於臺大心理系成立「整合神經科學與行為學實驗室（Laboratory of Integrated Neuroscience and Ethology，簡稱 LINE，<http://www.psy.ntu.edu.tw/LINE/>）」，研究議題涵蓋探討精神疾病之大腦神經機轉，以及行為與酬賞決策的神經機制。期盼瞭解心智運作的生物心理機制，並將基礎研究運用於真實世界急需解決的精神疾病問題及藥物研發上。