

# 神經解剖如何解鎖精神疾病之謎

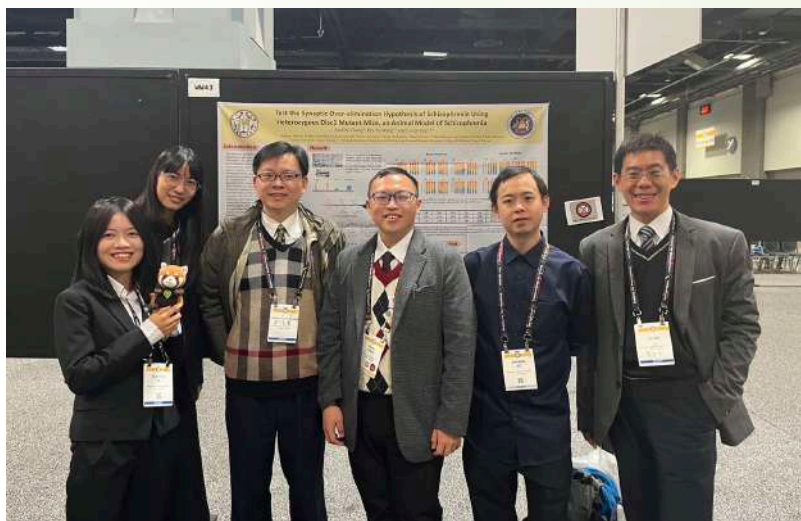
文·圖/李立仁

**記**得那是2008年的一天下午，當時臺大醫院精神醫學部主任胡海國醫師與劉智民主治醫師，來到解剖學科尹相姝教授的辦公室，希望尋求與基礎學科教授的合作。當時我才從美國回臺灣兩年，剛開始建立實驗室，尹教授就找我一起過去認識認識胡醫師。胡醫師的一席話，叫我至今難忘，他說，我們臨床醫師與基礎學科的老師，可以手拉手，一起為病人做點甚麼！至於能做點甚麼？我們就從發展精神疾患的動物模式開始。

## 精神疾患的動物模式

我於2006年回到解剖學科任教，專長在神經解剖與神經細胞結構分析，但對於精神疾患的病症以及神經病理變化，幾乎一無所知。幸運的是，在胡醫師的研究團隊中，我能和不同領域的專家合作學習，尤其與心理系賴文崧老師建立了亦師亦友的夥伴關係。我們以思覺失調症（Schizophrenia）作為研究核心，挑選了幾個與之密切相關的易感性基因，以小黑鼠（C57BL/6）為實驗動物，以製造基因突變的方式，模擬人類病患的情形，建立思覺失調症動物模式。後來，又與醫技系林淑華教授建立卓飛症候群（Dravet syndrome）小鼠。近年來，持續與臺大醫院高淑芬副院長合作，以基因突變小鼠建立了自閉症（Autism）的動物模式。

除了基因的因素以外，環境因素也會提高發生精神疾患的風險，特別是藉著作用在發育中的大腦。為此，我們採用物理或化學的方法，在小鼠生命早期，出生前或剛出生或青少年階段，干擾神經



受胡海國醫師「為病人做點甚麼」一席話感召，投入精神疾病研究。圖為研究團隊合影於美國神經科學大會。

系統的發育，模擬人類嬰幼兒時期或青少年階段的故事。結合基因與環境因素，則會有交互作用。

這些年來，總計發展了二十幾種動物模式，並以動物行為學、神經形態學、電生理學、組織化學、生物化學等不同面向來鑑定其表現並探討其病理機制。然而，回歸到做動物實驗的初心，還是希望藉著這些精神疾患動物模式模擬病人的狀況，做疾病的預防或治療。我舉以下兩個例子，介紹一點結果。

### 思覺失調症的動物模式

「思覺失調症」是一種慢性精神疾患，早年被稱為「精神分裂症」，但因容易給人有人格分裂的聯想，常使患者發生隱瞞精神健康問題、拒絕求助或就醫、中斷治療與復健過程…等。2013年，美國精神醫學會出版了第五版的精神疾病診斷與統計手冊，在胡海國醫師及專家學者們的努力下，完成官方認可的中文版，其中Schizophrenia之中文譯名即更改為「思覺失調症」。這名反映了Schizophrenia的兩大主要病理特徵：思考與知覺功能的失調，而「失調」二字則代表它是可調節、可恢復的。2014年，臺灣精神醫學會及中華民國康復之友聯盟正式宣布：Schizophrenia更名為「思覺失調症」，讓「精神分裂症」走入歷史。

思覺失調症的全球終身盛行率約為1%，在臺灣地區約有15-20萬名患者。其症狀可分為三類：正性症狀（如妄想、幻覺）、負性症狀（如情感冷漠、社交退縮）與認知症狀（如思維邏輯混亂、工作記憶缺損）。疾病多於15至35歲間發病，與基因及環境交互作用密切相關，並涉及多巴胺與麩胺酸等神經傳導系統的失衡。在發病之前，通常有一段前驅期，患者出現負性症狀與認知症狀。



帶領有志於此的學生，以基礎醫學實際貢獻於臨床需要。圖為邀請學生課後到宅聚會。

基因的缺損對思覺失調症的發病有很大的影響。有一個跨越上下五代的蘇格蘭家族，在77位家族成員中，有34位帶有第1號和第11號染色體的易位突變（Translocation mutation），造成了這兩染色體中各有一個基因的斷裂（disruption）與重接。這34位帶有染色

體易位的人中，有16位被診斷出精神疾患，包括思覺失調症、躁鬱症、重度憂鬱症及青少年行為規範障礙。這兩個斷裂的基因，後來被命名為Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) 和Boymaw。其中DISC1基因的缺損與精神疾患的關聯性，陸續在包括臺灣的許多國家與地區



腦庫參與園遊會，臺灣腦庫成立於2023年11月。

的研究中被報導。因此，我們選取DISC1基因缺損的小鼠作為思覺失調症的動物模式。

這些小鼠並沒有外觀上的異常，生育能力也正常，但在比較困難的工作記憶測試中，表現較差，與思覺失調症患者的認知症狀相似。此外，這些小鼠對安非他命的反應較強烈，顯示其多巴胺系統異常。當進一步檢視這些小鼠的大腦，我們發現其神經細胞結構、突觸傳遞以及多巴胺受體的表現均有明顯異常，但這些異常的狀況常呈現彼此補償的情形。舉例來說，神經細胞樹突棘（Dendritic spines）是接受訊息的地方，基因缺損小鼠的樹突棘數量較少，這與思覺失調症患者過世後捐贈之腦組織檢體中的發現相似。然而，模式小鼠神經細胞之間的突觸傳遞較強，神經系統可能藉此補償了樹突棘數量較低的問題。如此作用之下，基因缺損小鼠的行為表現可維持大致正常，直到遇到較為困難的考驗，補償作用效益不足，才出現認知功能問題。另一方面，安非他命的刺激可視為一種腦內多巴胺風暴，打破了原本勉強維持的平衡狀態，而出現異常反應。這與突然來的壓力觸發思覺失調症的發病情形相似。我們的小鼠處於一種「表面正常、實則脆弱」的狀態，在面對壓力或刺激時容易失衡，類似人類疾病的前驅期。而環境因素的介入，可能會使這些較為敏感的個體，產生嚴重的影響。我們發現，這些DISC1基因缺損的小鼠經歷睡眠剝奪之後，應該被啟動的大腦自救機制，無法順利進行，而造成較嚴重的神經細胞損傷。

基於以上的發現，我們使用DISC1基因缺損的小鼠，作為前驅期動物模式，研發預防思覺失調症發作的策略。從小給予這些小鼠預防性的藥物，待其成年後再以安非他命刺激。結果發現，這些小鼠對安非他命的反應與正常小鼠無異，而其腦中多巴胺受體的表現也與正常小鼠相仿。這顯示了預防性藥物的效果，突如其來的腦內多巴胺風暴不至於造成過度影響。我們認為思考與知覺功能的失調，不只是可調節、可恢復的，也是可預防的。

### 自閉症的動物模式

我們也建立了DLGAP2基因缺損的小鼠模式，模擬一位臺灣自閉症患者的情形。這位患者的第八號染色體末端，有一段小範圍的缺失（Microdeletion），其中涵蓋了DLGAP2基因。我們以此基因為標的，建立基因剔除（Gene knockout）鼠。這些小鼠只對特定的嗅覺刺激有強烈的反應而對許多其他味道不感興趣，這類似於自閉症患者「興趣狹隘」的特徵。此外，這些DLGAP2基因缺損的小鼠不會對疼痛受苦的同類表現關切，這顯示其腦中「同理心」的迴路可能出現異常。因著社會大眾對自閉症覺知的提升，自閉症類群障礙（Autistic Spectrum Disorder, ASD）盛行率逐年提高。目前並沒有針對自閉症核心症狀（社交溝通與互動障礙，以及侷限、重複的行為模式與興趣）的藥物。我們的小鼠模式展現出自閉症的核心症狀，已經被作為測試治療自閉症藥物的平台。

### 臺灣腦庫的建置

除了使用實驗動物，發展精神疾患的預防與治療策略，我們也希望收集臺灣人腦組織作為研究的資源。對於腦部的疾患，醫師沒辦法採取組織樣本作鑑定，所以診斷大都來自病患的陳述、認知與功能的測試、大腦影像的分析與實施藥物的反應。如果患者過逝後願意捐腦，神經病理醫師才可能依其大腦的病理變化，作病理診斷，這樣的結果也可以回饋給患者生前的主治醫師，與先前的診斷作比較。因為大腦不能移植，所以不是可以捐獻的器官，以往，大腦疾患的病理診斷在臺灣實在不多。

腦庫，就是收集、診斷並研究人腦組織的機構。在台北榮總與臺大醫院神經部醫師與病友團體超過二十年的努力奔走之下，「臺灣腦庫」終於在2023年11月於臺大醫學院正式揭牌成立。我有幸從2017年加入建置臺灣腦庫的工作，也實地走訪了幾處腦庫，包括中國北京、杭州、長沙，印度班加羅爾，美國紐約、巴爾的摩、芝加哥的腦庫，吸取各地的經驗。如今，我們已經開始收集腦部疾患的患者與正常人的腦。腦庫團隊保持隨

時待命的狀態，珍惜每一位捐贈者的貢獻；病理醫師也對腦組織切片作詳盡精確的觀察，驗證神經專科醫師的診斷。腦庫的永續發展有賴於社會大眾的支持，我們也經常透過媒體與舉辦活動來介紹腦庫，並感謝捐贈者與家屬的大愛奉獻。期許我們的努力，能精進對腦部疾患的診斷，以開發具體的治療方法。（本專題策畫／物理治療學系鄭素芳教授）

## 參考資料：

- [1] Juan LW, Liao CC, Lai WS, Chang CY, Pei JC, Wong WR, Liu CM, Hwu HG, Lee LJ. Phenotypic characterization of C57BL/6J mice carrying the Disc1 gene from the 129S6/SvEv strain. *Brain Struct Funct.* 2014 Jul;219 ( 4 ) :1417-31. doi: 10.1007/s00429-013-0577-8.
- [2] Baskaran R, Lai CC, Li WY, Tuan LH, Wang CC, Lee LJ, Liu CM, Hwu HG, Lee LJ. Characterization of striatal phenotypes in heterozygous Disc1 mutant mice, a model of haploinsufficiency. *J Comp Neurol.* 2020 May;528 ( 7 ) :1157-1172. doi: 10.1002/cne.24813.
- [3] Tsao CY, Tuan LH, Lee LJ, Liu CM, Hwu HG, Lee LJ. Impaired response to sleep deprivation in heterozygous Disc1 mutant mice. *World J Biol Psychiatry.* 2022 Jan;23 ( 1 ) :55-66. doi: 10.1080/15622975.2021.1907724.
- [4] Lai CC, Baskaran R, Tsao CY, Tuan LH, Siow PF, Palani M, Lee LJ, Liu CM, Hwu HG, Lee LJ. Chronic N-Acetylcysteine Treatment Prevents Amphetamine-Induced Hyperactivity in Heterozygous Disc1 Mutant Mice, a Putative Prodromal Schizophrenia Animal Model. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 20;23 ( 16 ) :9419. doi: 10.3390/ijms23169419.
- [5] Chen YF, Tsao CY, Chen YT, Chang HC, Li WY, Chiang JL, Chen CF, Chen CH, Gau SS, Lee KY, Lee LJ, Wang YC. Altered odor perception in Dlgap2 mutant mice, a mouse model of autism spectrum disorder. *Behav Brain Res.* 2025 Mar 5;480:115365. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115365.
- [6] 臺灣腦庫協會 <https://www.brainbank.tw/>



### 李立仁 小檔案

臺大醫學系解剖學暨細胞生物學科、腦與心智科學研究所教授。1991年進入臺大動物系，熱衷神經科學，曾到清華大學旁聽蒲慕明院士的神經生物學，本著神經解剖學是神經生理學之基礎的信念，進入臺大解剖所讀碩士，再赴美攻讀神經解剖學博士，之後到柏克萊大學蒲慕明院士的實驗室作博士後研究。現任臺大神經生物與認知科學中心副主任。研究主題為建立精神疾患動物模式以發展預防與治療策略，以及發展人腦組織研究工具。近年來開始關注體質人類學的研究。曾獲 104 年科技部吳大猷先生紀念獎（神經解剖學）、113 年臺大教學優良獎、114 年醫學系優良導師獎。