

幫閃過腦中的念頭拍照

陳摘文¹、林貝容¹

¹陽明交通大學 神經科學研究所

E-Mail: chentw@nycu.edu.tw

如果你有台每秒能拍兩千張照片的相機，該拍些什麼呢？是用來捕捉子彈發射的瞬間？還是老鷹獵食的動態？或是，有沒有可能錄下腦中一個念頭興起的瞬間，神經細胞之間的對話？這幾年來電壓敏感螢光蛋白的快速發展（圖 1），讓這個夢想的實現又更近了一步。

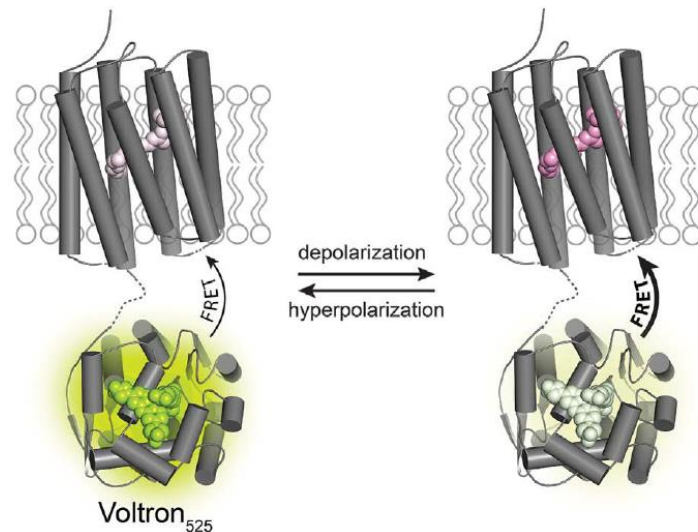


圖 1 電壓敏感螢光蛋白。可依照神經細胞膜電位的變化產生螢光的閃爍。(取自 Abdelfattah et al. 2019 Science)

透過大量的突變跟篩選，科學家不斷的改良螢光蛋白的特性，不只讓細胞發光，更能將神經元的放電轉換成螢光的變化。換句話說，只要把這種螢光蛋白放入細胞，就能透過螢光的閃爍錄下神經細胞的電訊號。

有人形容腦中的念頭如電光石火般閃過。的確，神經細胞的放電極為短暫：每個動作電位僅僅費時千分之一秒。要錄下這麼快的訊號，每秒至少要拍一千張以上的照片。這意味著每張照片僅有不到一毫秒的曝光時間。要如何在極短的時間內，從微小的細胞中蒐集到足夠的光子，並從成千上萬的照片中篩出細胞微微閃爍的那一張，是這個領域最大的挑戰。

這也是過去六年來，我們在陽明交大的團隊努力的目標。在國科會的支持之下，我們逐步克服了訊號不足的問題。同時，我們在台灣架設了高速、大視野範圍的影像系統，可以每秒兩千張的高速同步拍攝大量的神經細胞。這一切都必須在活體中執行。因此，我們在小鼠頭上植入腦窗，在清醒的狀態下穿過透明的玻片幫腦中快速閃爍的神經元照相（圖 2）。

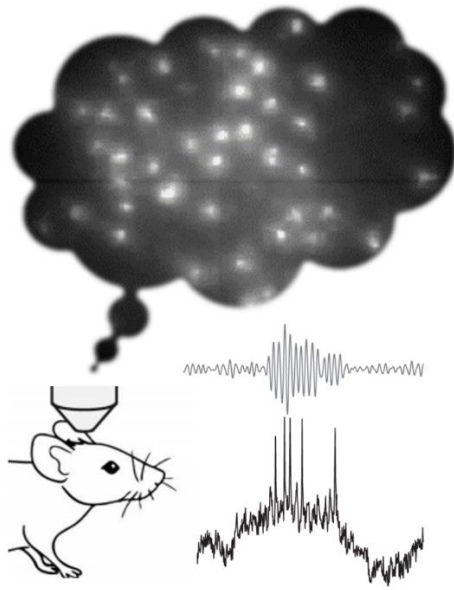


圖 2 幫腦中閃爍的神經細胞拍照

我們首先嘗試觀測的是一種叫尖波漣漪(Sharp Wave Ripples)的腦波。尖波漣漪是一種神秘又有趣的訊號，特別好發在腦中負責掌管記憶的海馬迴。不論是人類或是小鼠，尖波漣漪往往發生在休息跟睡眠的時候，被認為是記憶鞏固與重播的重要訊號。

近期的研究更發現，尖波漣漪往往發生在人們絞盡腦汁後，靈光乍現的一瞬間。在實驗中，受試者在沒有提示的情況下回憶先前看過的影片，研究者發現，在回憶湧現的瞬間，腦中往往可以記錄到大量的尖波漣漪訊號。

這樣神秘的腦波到底是如何產生的呢？目前科學界特別關注的是一群叫 Parvalbumin Interneurons 的中間神經元(簡稱為 PV 神經元)。這些神經元具備了產生高頻訊號的能力，而且彼此之間透過電突觸緊密相連，是腦中規律波動、同步放電的關鍵。然而 PV 神經元的同步放電，一直到今天，還是無法直接的觀察到。

這主要是因為 PV 神經元的數量非常稀少，僅佔大腦細胞總數的 3% 左右，很難用傳統的微電極進行記錄。每次實驗就像是上山採藥一般，有時候一個月才遇到一顆 PV 神經元，更別說同時觀察許多 PV 神經元的同步放電了。

為了解決這個問題，我們透過基因表達的技術，在小鼠的 PV 神經元中放入了新一代的電壓敏感螢光蛋白。這讓分散在海馬迴各處的 PV 神經元亮了起來，並在放電時閃爍著螢光的訊號。既然 PV 神經元之間有緊密的連結，他們會不會像是一隊充滿紀律的選手，每到了比賽就全員到齊，一同活化？我們將小鼠帶到顯微鏡底下，並讓他們平靜下來，等到尖波漣漪的訊號一出現在螢幕上，便迅速的按下開始拍攝的按鈕。的確，這些細胞隨著漣漪的波動，每隔 6-7 毫秒就產生一波的活化。可是令人驚訝的是，PV 神經元的同步的方式遠比想像中的複雜：每一波漣漪所活化的細胞都跟前一波不太一樣！換句話說，PV 神經元其實很少全體一同活化。他們其實更像是場邊的群眾，雖然每到比賽就會湧入球場，可是即使是隔天，進場的人數或是組成都不盡相同。

更有趣的是，這樣複雜的活化模式，其實暗藏了相當有趣的規律。例如說，我們可以透過細胞活化的數量，清楚的預測出哪一波漣漪比較「熱門」。PV 神經元其實跟鄉民很像，很容易受到旁人的影響。我們只要計算周圍細胞參與活化的數目，就能大致猜到每顆 PV 神經元參與同一波漣漪的機率。

除此之外，就像鄉民看球會揪好朋友一起進場一樣，每顆 PV 神經元也有一小群比較麻吉的伙伴，屬於同一個小團體的細胞有更高的機率會一起揪團、一起活化。這些發現徹底的改變了科學界對 PV 神經元的想法。他們不再像是一成不變的時脈。相反的，透過動態的調整活化的成員與數量，PV 神經元可以靈活的調控每波漣漪的大小，甚至可能直接參與到回憶內容的選擇與重播。如果能夠拍下這樣的重播，有沒有辦法像英國科學家圖靈解開德軍通訊密碼一樣，解密腦中回憶重播的內容呢？這需要同時記錄更多的神經元，包括在海馬迴佔絕大多數的椎狀神經元(Pyramidal neurons)。

然而，如果將螢光蛋白同時放入這些密密麻麻的神經元之中，相鄰細胞的訊號便會重疊在一起，使整張影像糊成一片。目前我們正致力開發這個問題的解法。或許不久的將來，我們就能同時解析更多細胞的訊號，把閃過腦中靈光清晰的重現出來。

延伸學習

陽明交大觀察到神經細胞會「揪團組隊」

<https://news.ltn.com.tw/news/life/breakingnews/4744107>

神經科學新技術— 如何解開大腦的神祕訊息？

<https://pansci.asia/archives/104814>

Dynamic assemblies of parvalbumin interneurons in brain oscillations 2024, Neuron 112 (15)

[https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(24\)00362-3](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(24)00362-3)