

# 知識天地

## 探討記憶的分子秘密

黃怡萱長聘副研究員（生物醫學科學研究所）

### 摘要

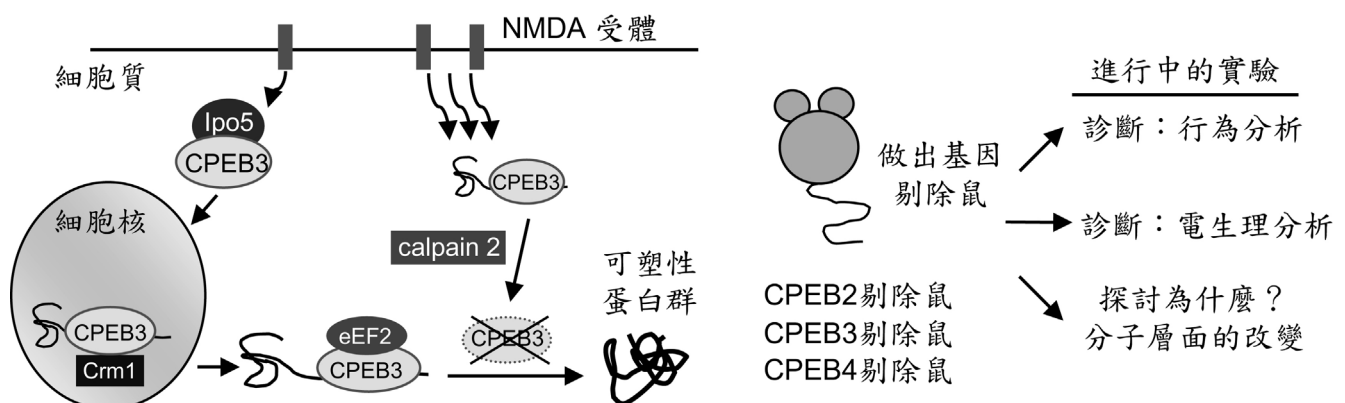
各位想必看過，像是雨人（rain man）、我的失憶女友（50 first dates）、記憶拼圖（Memento）等電影，劇中的主角都有不正常的記憶能力。這樣的人，不是只活在好萊塢的劇本裡，也存在於我們的現實社會中。記憶如何形成和儲存在腦中，是個有趣卻看似抽象的生物問題，隨著日新月異的技術和基因工程動物的發展，我們逐漸開始了解它的分子秘密。本文介紹目前已知的記憶分子機制，及我們如何用實驗的方式來探討此議題，希望帶給大家關於「記憶」的科學知識。

### 主文

人的一生累計無數的回憶，無論是好是壞、是愉悅或是痛苦悲傷，都是成就我之所以為我的要素。一旦失去既有的抑或是無法儲存新的記憶，就像是一台電腦失去硬碟的功能，無法累積過去的經驗，事事從頭開始，也就沒有今天人類社會中累進的豐富人文藝術及科學的發展。身處在一個記憶爆炸的時代，除了3C產品的記憶體是進階式的越做越大，各種訓練班也教人如何快速記得許多訊息，似乎意味著記得越多，成績會更好，生命會更燦爛，但無止盡的記憶能力真的是有益無害的嗎？

在我的學生時代，很羨慕記憶好的人，巴不得真有小叮噠（現為哆啦A夢）的記憶吐司存在，以應付要背的考試。你一定能察覺到，就算是擁有正常智商的我們，也有程度不一的記憶力，而此能力是可以透過訓練而增強的，也會隨著老化而變差。不正常的記憶能力雖不致於置人於死，卻會造成生活上的不便及家庭的悲劇，最為社會大眾所知的，就是老人癡呆症。這種神經退化性疾病，因會傷到與記憶相關的腦區，而造成逐漸失智。那到底記憶在分子生物的層面是什麼呢？

在動物的中樞神經系統，神經細胞靠著特有的突觸結構彼此傳遞訊息，就像是臉書上的無數個使用者是神經細胞群，彼此間的連結是突觸。每個突觸是個有塑性的訊息收發個體，會隨著所收到的訊息強度和次數而改變自己的結構，功能及數目，因而加強或減弱特定訊息的迴路。因此，突觸可塑性是記憶形成的分子機轉。人類的大腦約有二百億左右的神經細胞，而每個細胞約有上千至上萬個突觸，所以足以應付念不完的書，做不完的事，及玩不盡的娛樂。但若越不動腦，突觸功能就會減弱，也就如小時候爸媽所說的「腦袋會生鏽」，長輩們的智慧還真是有點科學根據！那麼，如何在研究室裡探討記憶的秘密呢？在半世紀前（1963年），弗來克斯納博士（Dr. Flexner）對在迷宮訓練過後的老鼠施打蛋白質合成抑制劑，發現在短時間內如預期般，受訓過後的老鼠會表現的比未受訓過的老鼠在迷宮內做出更快更正確的選擇；但是，次日的表現卻與未受訓過的老鼠無異。之後，不同實



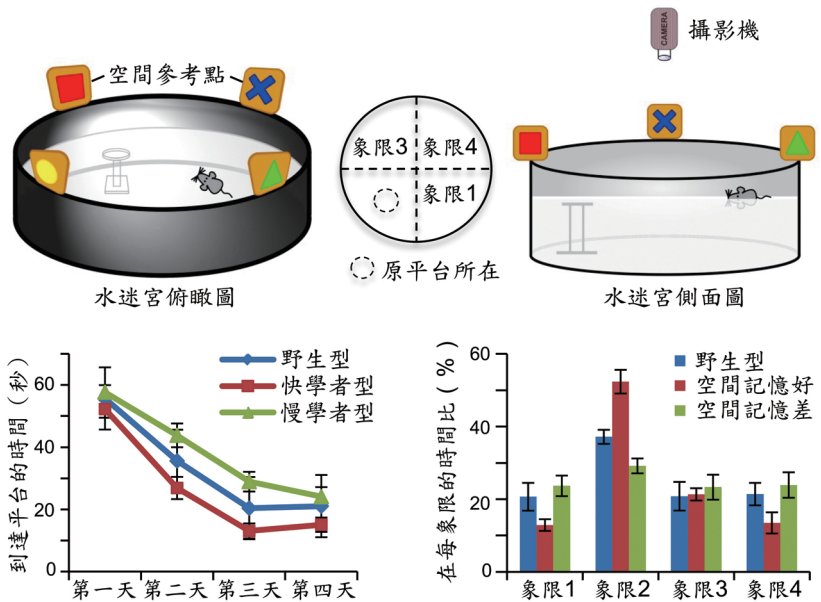
圖一 CPEB3蛋白在神經細胞內的動態及功能與對記憶的影響。CPEB3與eEF2的結合會降低轉譯（蛋白質合成）速率。但在NMDA受體的活化下，會與Ipo5結合而增加進核的速度，並被蛋白酶calpain2切割而不再抑制轉譯，進而促進可塑性蛋白的生成。我們利用行為及電生理的測試，來診斷基因剔除鼠的異常，並探討其分子層面的改變。

實驗室利用各種動物，多樣的記憶訓練模式，皆證實了長期記憶的形成需要新蛋白的合成，並知道這些蛋白是用來維持突觸功能的長效性改變。為了找出這些被認為是和突觸可塑性及記憶形成有關的蛋白，也就是記憶的分子秘密，本實驗室的研究方向，是從瞭解神經細胞中的轉譯調控著手。

分子生物學說告訴我們，製造蛋白需從遺傳基因（去氧核糖核酸DNA）先轉錄成核糖核酸（RNA），再從核糖核酸進而轉譯成蛋白。經由影響轉錄或轉譯的過程，可調控蛋白質產生的量而影響記憶。細胞常藉由一群會和核糖核酸結合的蛋白（RNA-binding proteins）來選擇性的調控特定RNA的轉譯，因此，我們選擇了CPEB（全名是cytoplasmic polyadenylation element binding protein）家族蛋白。此

一家族，是四個在神經細胞中表現的RNA-binding proteins，希望藉由瞭解其在神經中的功能，去找出和記憶有關的蛋白分子體。我們過去幾年的研究發現，CPEB3在神經細胞中控制轉譯的能力及進出細胞核的速度是受到一個很重要的神經傳遞物質受體（NMDA受體）的調節（圖一）。此受體的活化對學習與記憶是絕對必需的，所以我們認為CPEB3所調控的轉譯可能在記憶中扮演重要的角色。為此，我們利用基因工程做出CPEB3基因剔除鼠（也就是說此鼠先天就缺少了CPEB3），並用此鼠進行對空間及恐懼記憶的能力測試（圖一）。如何測量老鼠的空間記憶呢？我們利用理查·莫里斯（Richard Morris）所發展出的水迷宮模式。在水池中置入一個低於水面的平台並加入牛奶，使老鼠無法看得到平台而漫無目的得亂游，一分鐘後，我們會將老鼠帶至隱藏的平台使其知道平台的位置。由於在水池四周貼有不同的幾何圖樣，所以老鼠可藉由圖形為空間參考點，隨著學習次數的增加而快速找到隱藏的平台。訓練四天後，我們會將平台移走且把水池分為四個象限，記錄老鼠花在每個象限中尋找平台的時間，來測量其腦中成形的空間記憶。基本上，如果老鼠的空間記憶越強，就會花更多時間在原平台存在的象限中尋找，反之則會減少（圖二）。值得一提的是，在做此測試時需加入一個重要的控制實驗，那就是將平台用旗幟標示以讓老鼠看到，然後測量老鼠游到平台的時間來確認老鼠沒有視力及運動協調的問題。若是基因剔除鼠與野生型鼠有明顯的差別，就不適合用水迷宮來測量其記憶能力。在此試驗中，我們發現CPEB3剔除鼠具有較好的空間記憶能力。

另一種廣為用之的測試是恐懼記憶，想必大家都聽過諾貝爾獎得主巴夫諾夫（Ivan Pavlov）著名的制約學習吧！在狗進食前搖鈴，讓狗將鈴聲與食物連接起來，反覆幾次後，狗一聽到相同的鈴聲就會流口水，就像是我們所謂的望梅止渴。在實驗室裡，我們會在給予老鼠足部電擊前，先放出特定聲響的刺激，之後老鼠一聽到此聲音就會害怕而不動，利用記錄下的影像，可以分析老鼠不動的時間來反應其恐懼的程度。電擊稱為無條件的刺激（unconditioned stimulus），因直接引發害怕反應；而聲音稱為有條件的刺激（conditioned stimulus），因需透過學習而與恐懼連結。相對的，也可藉由學習（持續讓老鼠聽聲音而不施予電擊）而讓此恐懼記憶（聲音與電擊的連結）減弱。這個測試是常用來研究PTSD的老鼠實驗模式。人類創傷症候群（PTSD, post-traumatic stress disorder），是在創傷當下經歷某種情境，而將此情境與創傷的發生連結在一起，於是碰到類似情境時就會心生恐懼。這就像是從戰場回來的士兵，若受創傷症候群所擾，會因電視裡的槍聲而引發對戰爭時留下的恐懼。但為何經歷一樣創傷事件的人，卻只有部分的人會形成創傷症候群呢？目前認為若不是在恐懼記憶形成時有異於常人的增強，就是在恐懼記憶減弱時出了問題。我們之所以要瞭解記憶的分子機制也正是在此，因為並非一味加強記憶對我們就是有益無害的。例如，CPEB3剔除鼠雖有較好的空間記憶，但在恐懼記憶的形成上也強於野生型老鼠，



圖二 水迷宮記憶測試。水迷宮的設計圖示如上（繪圖：研究生呂文心），老鼠經學習後，會因累積的經驗及記憶，而快速利用空間參考點找到隱藏的平台。空間記憶好的老鼠，會花更多時間在原平台所在的象限，尋找被移走的平台。

而具有似PTSD的行為表現。利用這隻老鼠，我們希望找出是那些RNA的轉譯因少了CPEB3而失控，這些RNA所轉譯出的蛋白也就是具有影響突觸可塑性及記憶的分子。

大家一定聽過自閉症，有些患者智力正常，甚至在某些方面展現出過人的才華，但或多或少都有執著的行為及與人溝通的困難，而導致學習與社交生活的障礙。如果各位有機會飛到紐約甘迺迪國際機場時，入關時記得抬頭看看英國自閉症畫家史蒂芬·威爾夏（Stephen Wiltshire）的手繪紐約市全景圖。這是史蒂芬花20分鐘乘坐直升機繞紐約城上空後，憑藉他驚人的記憶力所畫下的。經由一些病人及基因剔除鼠的研究，自閉症被歸為神經（突觸）發育過程中失調而引發障礙的疾病。那麼，在沒有自閉症的情況下，若有過目不忘的記憶，是否就能成就一位完美的天才呢？根據神經心理學家亞歷山大·魯利亞（Alexander Luria）對所羅門·舍雷舍夫斯基（Solomon Shereshevsky）所做的研究發現，此人雖有超凡的記憶力，卻只有與常人一般的智力。所羅門擁有一種超強烈的通感特質（synesthesia），只要刺激其中一種感官（例如看到影像），就能同時引發其聽到聲音或嚐到味道等其他感官。利用此通感能力及活躍的想像力，幫助他自發地使用了廣為人知的記憶技巧，就如坊間教人如何在短時間內記住隨機號碼或是英文單字，也多用形象及聯想來幫助記憶。然而，所羅門是先天就具有絕佳的記憶，卻因為太好了，不論有沒有用的資訊都記住不忘；反而這天賦只會分散注意力和製造多餘的幻覺。想想看，你會想要記住跟另一半一起享用的浪漫晚餐，卻不會也不想要記住每天三餐吃的東西。人的一生，是由大大小小的事件編織而成，由人與實驗動物上觀察到的結果，我們知道適當地記憶比照相機般驚人的記憶更為重要。找出和記憶形成有關的蛋白分子體，能夠進一步幫助我們對記憶的了解，而更為適可適時得加強或減弱此能力。