



尤納思在 34 歲時成為德國醫學院正教授，創下德國學界的紀錄。但他不以此自滿，反而更積極地投入研究工作。他的卓越成就被學界看好未來可能拿下諾貝爾醫學獎。

探索神經奧祕 解開傳遞密碼—— 2007 年杜聰明獎得主 尤納思

杜聰明博士曾經如此描述自己：

「我一生都在教書，從未替人看診，但我教育出的學生有數千人，他們都在替我照顧病人，維護人們的健康。」這句話恰巧也是 2007 年第 1 屆杜聰明獎得獎人德國醫學博士彼德·尤納思的寫照。

■ 連正章

德國最年輕的醫學院教授

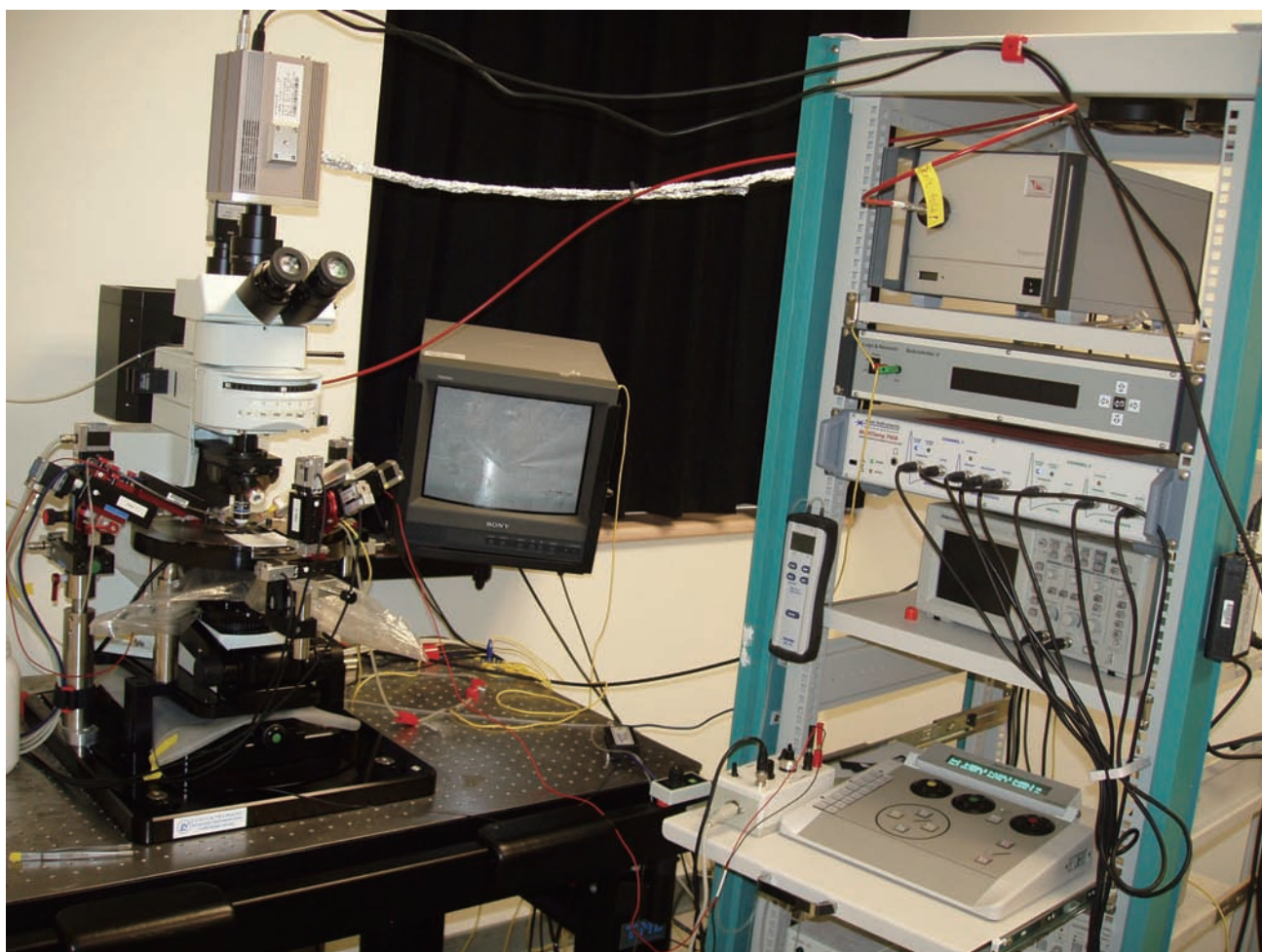
尤納思教授目前擔任德國弗萊堡大學（Albert-Ludwigs-Universität Freiburg）醫學院生理學研究所所長，研究專長是神經電生理學和神經生物學，最近剛獲頒萊不尼茲（Leibniz）獎。這個獎是德國學術界的最高榮譽，獎金高達 150 萬歐元。

尤納思教授在取得醫學博士學位後，就加入諾貝爾醫學獎得主薩克曼（Bert Sakmann）在海德堡馬克斯普朗克研究中心（Max-Planck Institute）的研究團隊。1994 年，他升任為醫學院教授，此後十餘年，尤納思教授全力投入神經科學的研究和年輕學者的培育，屢屢締造令人讚嘆的佳績。

神經訊號的傳遞

中樞神經系統是由數億個各式各樣特化的神經細胞互相糾結而成的複雜網路，每一個神經細胞除了利用像是電線般的軸突把訊息傳遞到其他神經細胞外，也利用本身的樹突接受數百至數千個來自其他細胞的軸突所投射進來的訊息。軸突、樹突並非直接相連，之間有一空隙，形成了所謂的突觸。神經細胞內的神經訊號是以電的形式傳遞，也就是所謂的動作電位，動作電位傳到了神經末端會引發神經傳遞物質的釋放。

神經傳遞物質在神經末梢是被一顆顆的濾泡包裹並釋放出來，釋放出來的神經傳遞物質在突觸內經由擴散



膜箝制技術是利用高倍數顯微鏡和精密的顯微操作手臂，使玻璃電極的開口直接貼附在單一神經細胞的細胞膜上，以進行細胞電訊號的記錄。

而結合下游神經細胞樹突上的受體。受體因神經傳遞物質的結合而打開，打開後的受體會讓特定離子流通，因而再次轉換為電的形式來興奮並活化下游的神經細胞，使得神經訊息可以在複雜的網路中持續地傳遞。目前科學家相信記憶的形成是因為神經傳遞能力在突觸內持續增強所造成的，也就是所謂的「長期增益現象」。

神經訊號傳遞的祕密

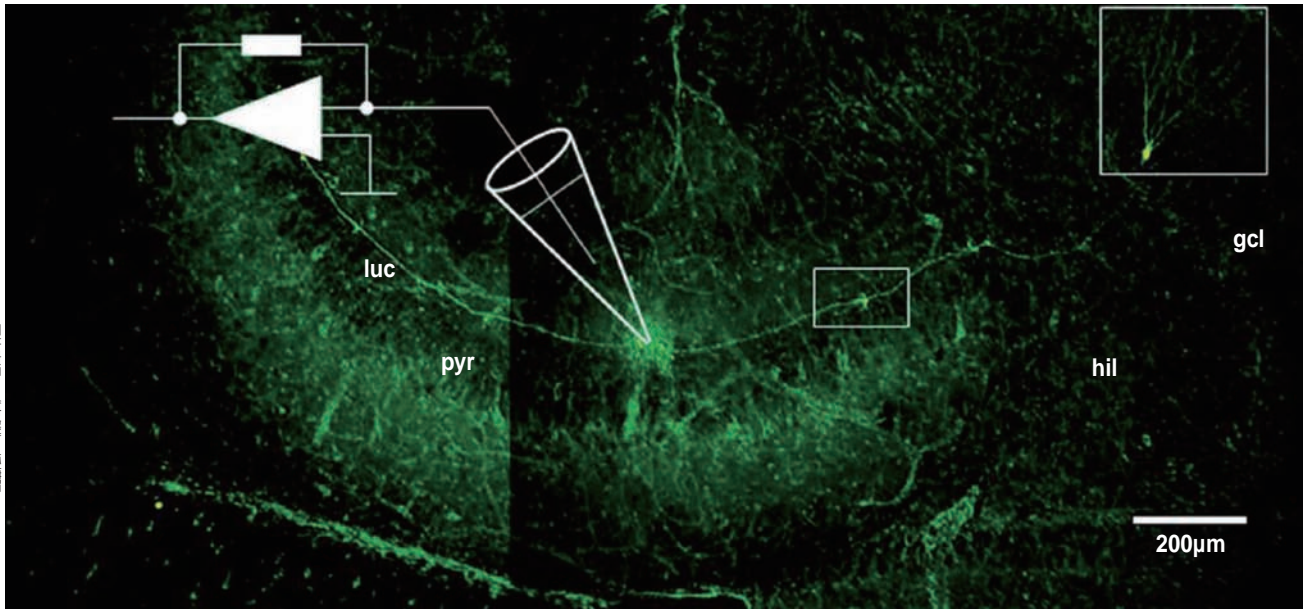
神經電生理是指利用電極、訊號放大器等電子儀器，來測量神經網路內各種神經的電活動。因此，神經電生理學家就像是一位拿著三用電表的工程師，主要的工作就是詳細地測量神經網路內的每個網路線和零件，並了解它們的功能。

為了能記錄小到細胞膜上的一個

離子管道或受體的開和關，大到神經網路中神經細胞間的化學傳遞和電傳導，尤納思教授把原理簡單但因難度極高的「膜箝制技術」應用在自己改良的活體腦切片技術上，陸續地解開大腦中神經訊號傳遞的祕密，並有新的發現，推翻了過去學界認定的理論。

何謂「膜箝制技術」？這種技術

尤納思教授把原理簡單但因難度極高的「膜箝制技術」應用在自己改良的活體腦切片技術上，陸續地解開大腦中神經訊號傳遞的祕密，並有新的發現，推翻了過去學界認定的理論。



像鈕釦般的神經末梢（圖右上方方框內）可以釋放神經傳遞物質。尤納思教授是全世界第1位嘗試用特製的微玻璃電極直接貼附在海馬回的神經末梢上記錄電訊號的人。

是利用開口直徑1至2微米或更小的毛細玻璃管做為玻璃電極，使玻璃電極的開口緊密地貼附在神經細胞的細胞膜上。玻璃電極開口內的一小片細胞膜上的離子管道或受器開和關時所產生的電流，便可以經由玻璃電極連接到訊號放大器放大，並經由電腦儲存。如果要記錄整個單一神經細胞的神經衝動，只要把玻璃電極開口內的那一小片細胞膜吸掉，整個玻璃電極便和細胞完全相通，而可以記錄或利用外接的放大器來控制整個神經細胞的電訊號。

澈底推翻戴爾原則

1930年代，神經科學家戴爾（Dale）、艾克爾斯（Eccles）等人發現

不同種類的神經細胞會釋放不同的神經傳遞物質，因此他們提出單一神經細胞可以視為一個生化單位的假說，並以它釋放出的神經傳遞物質來命名，也就是所謂的戴爾原則（Dale's principle）。然而，這個原則卻被尤納思教授用一系列嚴謹的實驗澈底推翻。

尤納思教授以老鼠的脊髓為例子，利用上述的膜箝制技術，同時記錄突觸前後兩個互相連接的神經細胞，他發現化學傳遞是藉由GABA和glycine兩種不同的神經傳遞物質為媒介，並且證明它們是包裹在同一濾泡內共同釋放出來的。這一重大發現改寫了神經科學教科書中的內容。這項研究成果於1998年刊登在國際知名期

刊《科學》（*Science*）上，而根據學術搜尋（Google Scholar）系統的統計，這篇文章在過去10年內至少被引用了329次。

神經末梢之謎

在神經科學研究的過程中，尤納思教授也致力於了解海馬回的生理機能和記憶形成機制。海馬回是大腦中和記憶的形成有非常直接關係的一個區域，然而，海馬回內的神經訊息經由動作電位傳遞到直徑遠小於頭髮粗細的神經末梢（2~5微米）後如何被解碼，是神經生物學家苦思不得其解的難題。

為了有效保存神經末梢的健康和形態的完整性，尤納思教授花了超過

為了有效保存神經末梢的健康和形態的完整性，尤納思教授花了超過5年的時間，自行研發設計了大腦顯微切片機。這不僅是切片技術上的重大突破，更直接促成神經科學觀念的大躍進。

5年的時間，自行研發設計了大腦顯微切片機。這個切片機的垂直振幅小於1微米，改善了傳統切片機垂直振幅過大（約4微米），易造成神經末梢在切片過程中損害的問題。這不僅是切片技術上的重大突破，更直接促成神經科學觀念的大躍進。這個技術使得尤納思教授成功地保存神經末梢的活性，並



前國科會主委陳建仁院士頒發杜聰明獎給尤納思教授

成爲世界上第1個能在大腦皮層中的神經末梢記錄電活性，解開了神經訊息在神經末梢如何被處理的謎。

每一個神經細胞都可以產生動作電位，把刺激從一個神經細胞傳給下一個神經細胞，藉以傳遞訊息。爲了直接觀察神經末梢的電活性，尤納思教授利用非常細小的玻璃電極直接貼附在直徑小於5微米的神經末梢上。他發現，動作電位在神經末梢的形狀和神經細胞所經歷的活性有密切的關聯性，動作電位的大小直接影響神經末梢釋放神經傳遞物質的多寡。細胞的活性可以動態地調節鉀離子通道的開和關，因而影響動作電位的大小和神經傳遞物質的量。相關研究成果刊登在2000年的《神經元》雜誌

(*Neuron*) 上。

神經再生和記憶的形成

不同於以往認爲神經細胞不能再生，科學家已經證實在成年的哺乳類動物的海馬回內，每天至少有上千個新生的神經細胞產生，這些新生的神經細胞會慢慢地併入已經存在的海馬回神經網路中。究竟這些新生的神經細胞具備怎麼樣的特別性質，它們是否參與海馬回最重要的功能—記憶的形成，這些一直是科學家感到非常好奇而想解答的疑問。

尤納思教授和他的團隊最近發現，這些新生的神經細胞產生動作電位的閾值較低，也就是說它們的神經興奮性特別強。這樣的特性使得新生

的神經細胞在接受外在環境的刺激或學習時，特別能感受到刺激，並且比較容易轉化成記憶形成所需的「長期增益現象」。這個研究成果也於2006年發表在國際知名期刊《自然》(*nature*) 上。

了解大腦

大腦就像一個巨大的超級電腦，

了解大腦的功能是現代生命科學最迫切的議題之一。然而，我們對這個人體最複雜的器官卻所知有限。

粗略地評估，人類的大腦有1千億（ 10^{11} ）個神經細胞，每個神經細胞可以和大約1萬個神經細胞以形成化學突觸的方式相連接，這些突觸是大腦運算時儲存記憶最主要的地方。人類究竟要如何解開如此複雜卻精密的神經系統的奧秘呢？尤納思教授深信，最基本但也是最重要的工作，就是完整而有系統地了解每一類型的神經細胞及其對應的突觸的功能，如此才能更進一步正確地解讀大腦的運作。 □

連正章

陽明大學神經科學研究所

大腦就像一個巨大的超級電腦，
了解大腦的功能是現代生命科學最迫切的議題之一。
然而，我們對這個人體最複雜的器官卻所知有限。