



挽救 新生腦細胞

成人大腦內每天都有新的神經元生成，最新研究顯示，它們能夠幫助學習複雜的工作，而且接受的挑戰越多，就越繁茂茁壯。

撰文／雪爾斯（Tracey J. Shors）
翻譯／涂可欣

當你看電視、翻雜誌或上網時，可能會看到一些叮嚀你要多動腦的廣告。各式各樣的腦力訓練計畫也鼓勵人們每天讓大腦運動一下，例如背誦名單、解謎或估算公園裡有幾棵樹等，以保持頭腦靈活。

這些說法乍聽之下像是噱頭，實際上卻有神經生物學的基礎。最新的研究（雖然是以大鼠為研究對象）顯示，學習有助於成人腦內新生神經元的存活，而且問題越難、越需要全神貫注，留存下來的神經元也越多。這些新生神經元可能就是為了協助那些傷腦筋的情境而準備的，因此做做頭腦體操看來真的可以增進腦的健康，就像運動可以鍛鍊身體一樣。

這項發現對那些懶得用腦的人來說，可能格外有意義，偶爾玩玩智力遊戲真的有益無害，不過更重要的是，這項研究也支持讓頭腦活動能夠減緩初期阿茲海默症或其他失智症患者智力衰退。

成人大腦也有新神經元產生

1990年代，科學家宣佈了一個震撼神經生物學界的大新聞：成年哺乳動物的腦仍然能夠產生新的神經元。長久以來，生物學家以為只有幼小發育中的腦才擁有神經新生（neurogenesis）的能力，且隨著年紀增長而消失。但1990年代初期，當時在美國洛克斐勒大學的古爾德（Elizabeth Gould）證實，成年大鼠的腦內也有新細胞形成，特別是在與學習和記憶有關的海馬（hippocampus）。之後，科學家又陸續從小鼠到狒猴等其他動物觀察到類似結果。1998年，美國和瑞典的神經科學家指出成人也有神經新生。

在齧齒動物的神經新生研究中，科學家一般是將5-溴化去氧尿嘧啶（BrdU）注射到動物體內，以標記新形成的細胞，讓它們在顯微鏡下能夠分辨出來。這些研究顯示大鼠海馬部位每天都有5000~10000個新細胞生成（雖然人類海馬中也有新細胞

重點提要

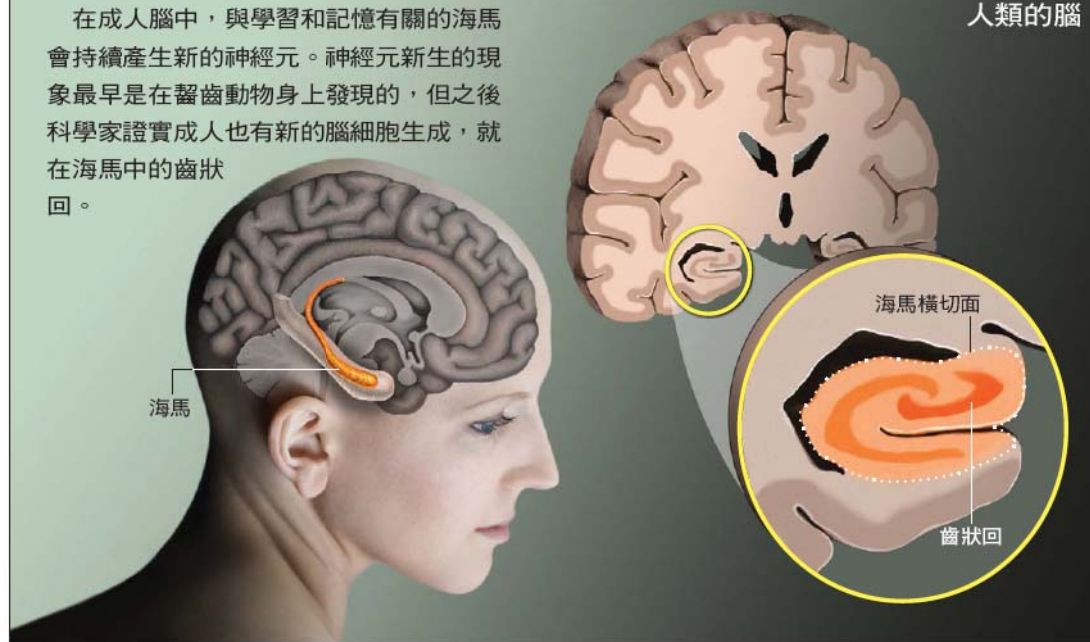
- 成人腦內每天都會製造幾個新細胞，尤其是在與學習和記憶有關的海馬。
- 除非動物學習新事物，否則大多數新生神經元在幾星期內都會死掉，學習新事物可讓這些新神經元存活下來，尤其是費神的學習過程。
- 雖然大部份學習類型似乎都不需要新神經元，在根據經驗來預測的過程中，這些新生神經元卻可能扮演一角，因此促進新生神經元的存活或許能減緩智力衰退並維持腦的健康靈活。

那些最難學習
的活動，
能保留下最多
新生神經元。

基本概念

新神經元誕生之地

在成人腦中，與學習和記憶有關的海馬會持續產生新的神經元。神經元新生的現象最早是在齧齒動物身上發現的，但之後科學家證實成人也有新的腦細胞生成，就在海馬中的齒狀回。



產生，但我們還不清楚數量有多少)。

不過新細胞生成並不像鐘錶般規律，它會受到幾個環境因子的影響。舉例來說，研究顯示飲酒會妨礙新細胞生成，運動則會提高細胞出生率，會到轉輪上跑步的大鼠和小鼠，新生細胞數目比過著懶散生活的動物高出兩倍，甚至吃藍莓都可促進大鼠海馬長出腦細胞。

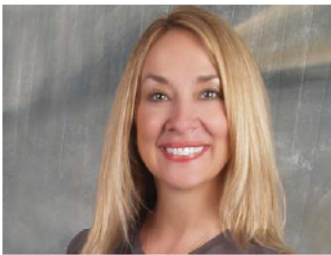
來探討學習對大鼠海馬新生神經元的存活效應，而在1999年有了上述發現。

我們使用的學習試驗稱為「痕跡眨眼制約」(trace eyeblink conditioning, 參見54頁〈大鼠研究的啟示〉)，類似巴伐洛夫的實驗(當狗聽到晚餐鈴聲時便會流口水)。在眨眼制約實驗中，讓動物聽特定的聲音一段時間(通常為500毫秒，也就是半秒鐘)後，就對動物的眼角吹氣或稍微刺激眼瞼，讓牠們眨眼。

動物經過足夠訓練後(通常為幾百次)，會把特定聲音和眼睛刺激聯結起來，牠們會預期刺激何時來到，並在刺激發生前眨眼，這種制約反應顯示，動物建立了兩個事件的時間關聯性。這些大鼠的學習成果聽起來可能不重要，但這樣的實驗設計卻提供了評量動物「預期學習」(根據過去經驗去預測未來的能力)的好方法。

為了檢驗學習和神經新生的關係，我們在實驗開始時會為所有動物注射BrdU。一星期後，一半的大鼠接受眨眼制約訓練，另一半則留在籠內無所事事。經過4~5天

關於作者



雪爾斯是美國路特格大學心理學系和神經科學合作中心的教授，對學習和記憶的神經生物學一直很有興趣。雪爾斯與發現人類神經元新生的普林斯頓大學教授古爾德合作，證實學習有助於海馬新神經元的存活，而這些新神經成員似乎與學習過程有關。10年後，她仍思考著一個問題：學習與神經新生究竟有什麼關聯？

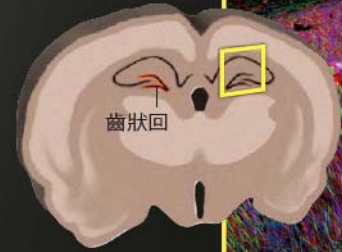
用進廢退

運動和其他作為或許能促進動物製造額外的腦細胞，但不一定能讓這些細胞久留，大多數新細胞誕生幾週後就消失了。當然，生物體內大部份的細胞本來就不會無限期存在，因此這些新生腦細胞死掉沒什麼好大驚小怪，然而它們曇花一現的生命仍令人困惑，為什麼腦要大費周章製造新細胞，卻又讓它們很快夭折呢？

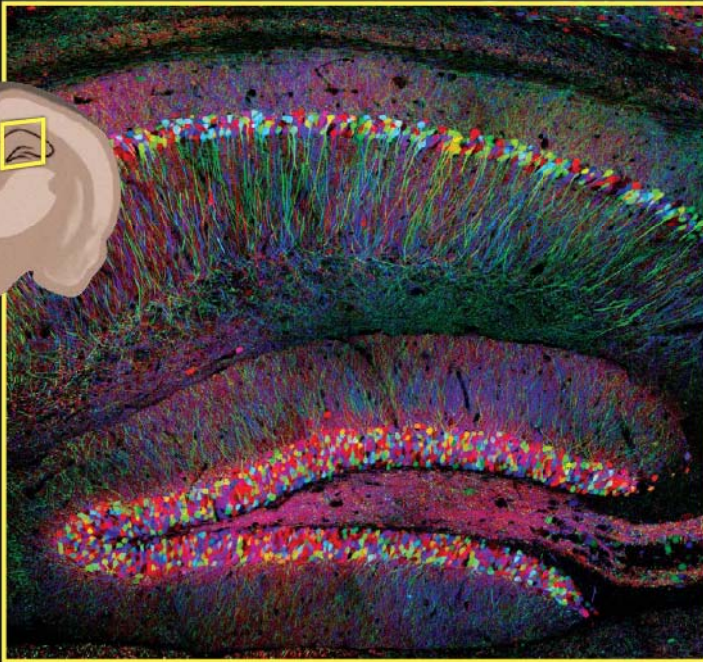
從我們的大鼠研究來看，答案似乎是為了以備不時之需。如果動物受到了智力的挑戰，這些細胞就可以存活下來，否則就會慢慢消失。我和現任教於美國普林斯頓大學的古爾德合作，進行了一系列的實驗

COURTESY OF TRACEY J. SHORS (Shors); RUBBERBALL PRODUCTIONS/Getty Images (woman); JEN CHRISTIANSEN (Illustrations)

齧齒動物的腦



右邊為小鼠海馬的「腦彩虹」顯微照片，腦彩虹技術是以基因工程讓神經元內蛋白質呈現出不同顏色。



訓練後，我們發現那些學會在適當時間眨眼的大鼠，海馬保存的BrdU標記細胞比留在籠內的大鼠多，因此我們認為學習聲音和眨眼之間的關聯可挽救那些新細胞，否則它們會死亡。沒有接受訓練的大鼠，實驗之初以BrdU標記的新細胞只有極少數到實驗尾聲時仍在。同時，學習成績越好的動物，保留的新神經元越多。動物學習走迷宮時，結果也相同。

1990年代末，我們開始進行眨眼研究時，檢查的是學習成效佳的動物，換句話說，是那些學會在眼瞼刺激後在50毫秒內眨眼、而且正確率達60%的大鼠。到了近期，我們想知道的是那些學不會或成效較差的動物，經過訓練後是否也能保留新神經元，結果是無法保留。我們在2007年發表的研究發現，那些經過800次訓練卻始終學不會預測眨眼刺激的大鼠，能保留的新細胞和留在籠內的大鼠一樣少。

我們也進行了限制學習機會的眨眼制約實驗，也就是只給予大鼠一天時間、約200次集訓的學習機會。即使經歷相同的訓練，有些動物最後能夠預測刺激，有些

則無法，而又是學會的大鼠保留了較多的新神經元。這些結果表示，學習過程讓那些新神經元免於死亡，而不是因為訓練時的運動、籠子的差異或不同作息所造成。

沒有付出，哪有收穫？

雖然必須有學習的刺激才能讓新生神經元存活，但並不是所有學習類型都有效。舉例來說，訓練動物游到水池中明顯可見的平台上無助於腦細胞的存活，訓練動物辨去識幾乎同時出現的兩個刺激（像是眼瞼刺激和聲音同時出現）對腦細胞存活也沒有影響。

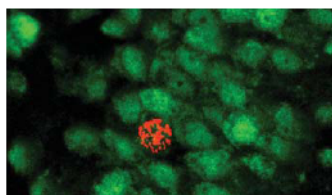
我們推測這些活動無法挽救新細胞的原因是它們並不需要太多思考，游到看得見的平台是大鼠的求生本能，畢竟牠們不想溺斃；而和聲音同時發生的眼瞼刺激，也不需要動物建立過去事件的記憶來幫助預測刺激何時出現，牠們只要聽到聲音趕快閉眼就可以了。

我們相信能挽救最多新神經元的是得絞盡腦汁的學習內容。為了驗證這項假設，我們把原本不需思索的測試修改得更難。我們從簡單的眨眼試驗開始，在聲音未結束前刺激動物的眼瞼，就像前面所述，這項訓練並不能救回新神經元。接著我們提高難度，將聲音持續得很久，然後在聲音快結束前給予刺激。

在這項試驗中，要學會何時眨眼就沒那麼容易了，因為一聽到聲音立刻眨眼（就像聽到槍響開始奔跑一樣）並不是正確的反應。這個訓練也比標準的500毫秒眨眼制約試驗困難，因為動物沒有辦法用聲音的結束做為「預備」的信號。大鼠必須估量聲音開始後持續多長的時間，然後預測眼瞼刺激發生的時刻，即使對人類來說，這都是高難度挑戰。我們發現這個挑戰能救回的新神經元和標準眨眼制約試驗一樣，有時甚至更多。

萬綠叢中一點紅

將化學物BrdU注射到動物體內，可以標定在此之後新生的細胞，下圖顯示眾多呈綠色的成熟神經元圍繞著一顆帶有BrdU的紅色新生神經元。



學習過程可以拯救新神經元，但是必須在關鍵的時期。

有趣的是，那些學習較慢、需要摸索更多次才得到要領的大鼠，比學習快的動物保留了更多新神經元。看起來，需要全神貫注的學習活動，對保存海馬新神經元的效應最佳。

學習時機很重要

我們還不清楚為什麼專心學習如此重要。有個理論認為，需要較多思考或較長訓練期的學習活動，能更有效活化海馬中含括新生神經元在內的神經細胞網絡，而神經網絡的活化正是細胞存活的關鍵，有幾個原因讓我支持這個假說。

第一，有幾位研究人員證實像標準眨眼制約試驗這類與學習有關的活動，可讓海馬神經元更容易興奮。此外，腦部海馬的活動與學習有密切關聯：海馬活躍程度越高的動物，學習成績也越佳。

其次，要靠學習來搶救新生神經元似乎得在關鍵時段，以齧齒動物而言，黃金期大約是在細胞

生成後的1-2週。舉例來說，最近有大鼠的研究指出，在細胞形成後7-10天中的學習活動可挽救新生細胞，超過10天就太遲了，細胞已開始死去，在關鍵期之前訓練則太早而不見功效。這個關鍵時段和未特化的新生細胞開始分化成神經元的時間點吻合，此時細胞會長出偵測訊號的樹突（接收來自腦部其他區域的神經衝動）和軸突（將訊號傳回鄰近的海馬CA3區）。在這期間，細胞也會開始對特定神經傳遞物質（神經元相互溝通時使用的化學分子）做出適當反應。

這些觀察顯示，新細胞必須略為成熟並與腦中的其他神經元建立連結，才能對學



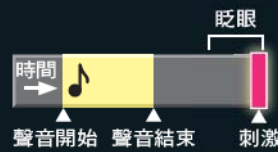
學習試驗

大鼠研究的啟示

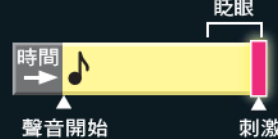
雪爾斯和同事利用「眨眼制約」實驗發現，專注學習可幫助新神經元的存活。大鼠首先接受典型試驗（右上），聽到特定聲音後隔半秒，眼瞼會受到刺激而眨眼。在幾百次試驗後，多數大鼠都學會在刺激發生之前就眨眼。因為聲音和誘發眨眼的刺激隔了一段時間，要算出何時該眨眼並不容易，這個學習活動可挽救許多新神經元。

另一個試驗較簡單，大鼠輕易就可學會。在試驗中，眨眼刺激和聲音出現的時間重疊（右中），這項試驗並不能促進新生神經元的存活。但是如果提高制約試驗的難度，讓大鼠等待較長時間才給予刺激（右下），能挽救的神經元則比古典試驗更多。

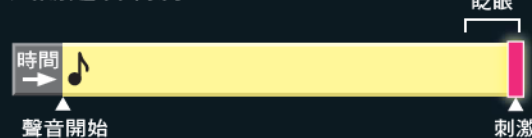
古典痕跡制約



延宕制約



長期延宕制約

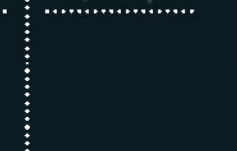


難度 挽救的神經元

● 難



● 易



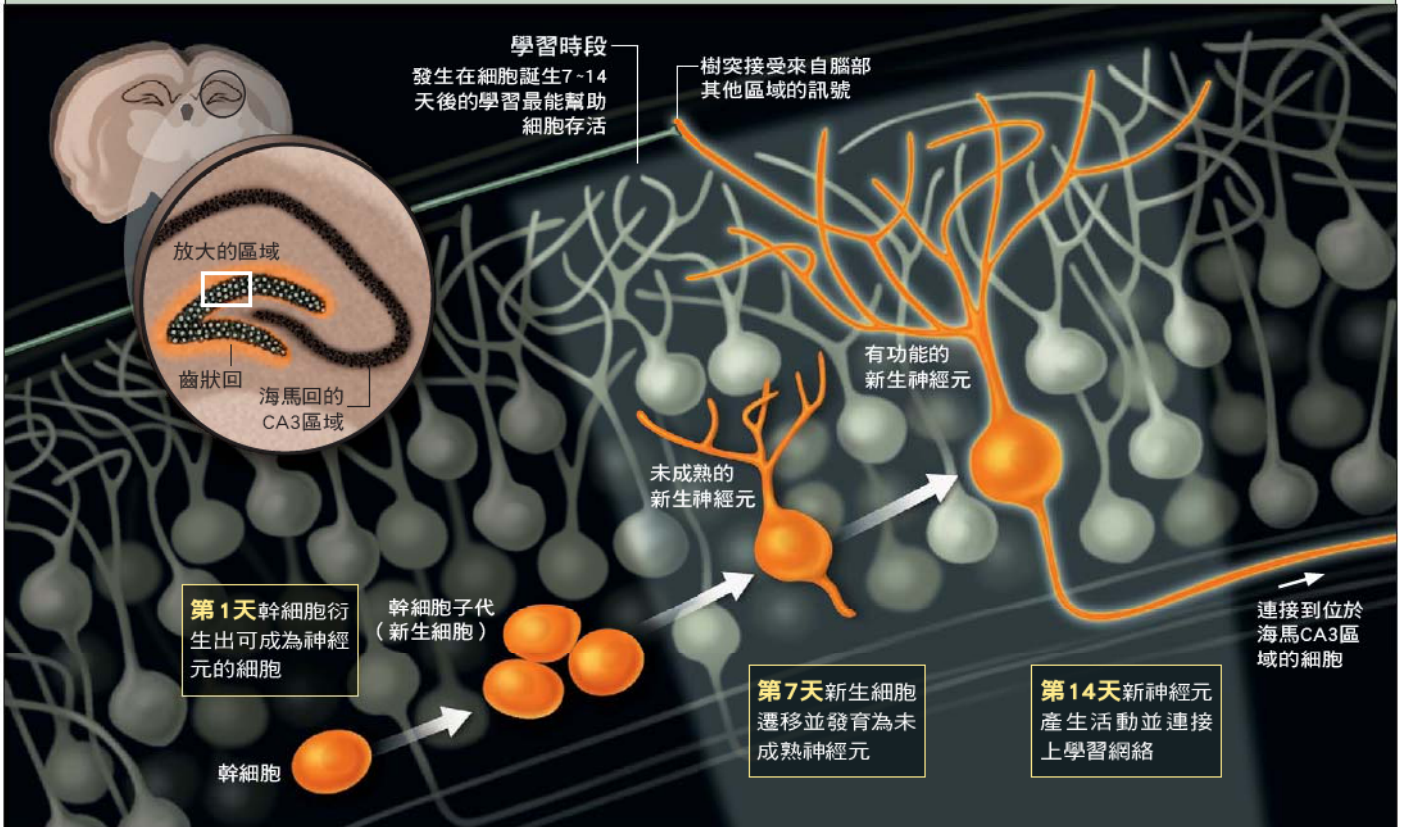
● 非常難



學習活動如何挽救新神經元

新生海馬細胞誕生的第一個星期，會從齒狀回邊緣遷移到更深的區域，在那裡發育成熟後加入神經元網絡。當細胞1~2星期大時，學習活動可有助於它們的存活，或許是

透過刺激既有神經元，再由這些細胞釋出可滋養年輕細胞成熟的訊號。若在細胞逐漸成熟期間缺乏學習的刺激，大多數新生海馬細胞都會死亡。



學習有反應。遇到較難的任務，整個海馬都會投入學習，包括那些新成員，然後這些新成員就會存活下來。如果動物沒有受到智力上的挑戰，新神經元缺乏生存所需的刺激，就會凋零。

它們做些什麼事？

海馬每天都有幾千個新細胞形成，如果動物接受學習挑戰，這些細胞就會留下來，但它們會執行哪些功能？當然，細胞沒有辦法一出生便立刻協助學習，而大部份的學習又發生在瞬間（在幾秒或更短時間之內）。面對新任務時，大腦不能空等一星期好讓新神經元誕生、成熟並連接上有功能的神經網絡後再開始學習。我和同事懷疑，大腦這些儲備細胞可能影響後來

的一些學習層面。

為了驗證這個想法，我們決定要除去新生腦細胞。如果這些細胞對學習來說很重要，那麼缺乏新生腦細胞的動物學習成績一定不好。當然，要除去動物腦內每一個新細胞，在技術上是辦不到的，但我們可以利用MAM這種藥物來阻止細胞分裂，防止新細胞形成，幾週後就可以將動物送進「教室」。

我們發現以MAM處理過的大鼠在標準的500毫秒眨眼制約測試中成績不佳，牠們很難學會預測刺激，然而牠們在其他許多同樣依賴海馬的學習測試中卻表現正常，例如莫氏水迷宮。在水迷宮試驗中，我們將大鼠放入裝有不透明液體的水池中，牠們必須不斷游泳，直到找到可以

哪些有益？ 哪些有害？

學習活動可促進新神經元存活，但不會影響新生細胞的數目，不過科學家發現仍有其他因子可影響齧齒動物神經元的產生。

促進因子

運動

抗抑鬱藥物

藍莓



抑制因子

酒精

尼古丁



立腳的水下平台，而水池壁上則貼有一些可做為空間線索的標示，幫助大鼠確認方位。那些被剝奪了新生細胞的大鼠和未經藥物處理的大鼠，一樣能快速找到平台。

在我們的試驗中，MAM處理過的動物也能記得過去在某特定地點時的情緒經驗。舉例來說，若大鼠在某個籠子內腳曾受過輕微不舒服的刺激，牠們再被放回相同籠子時，身體會立刻僵硬起來。這類稱為情境恐懼制約的情緒學習也與海馬有關，但藥物處理過的大鼠在這項測試中卻沒有任何問題。

總結來說，只有少數新生神經元的大鼠，學習能力大致上並未受損，不過在學習較困難的關聯上，則似乎很吃力，像是預測聲音結束半秒後發生的刺激。因此我們推測，只有在特定學習情境下，特別是需要殫精竭慮的工作，新神經元才會變得不可或缺。

從生物角度來看，這種特化是有道理的：生物不能將攸關生死的大事交託於新細胞的製造，並等待它們發展為完整的新神經元部隊，所以新增加的細胞在成熟後可能是用來調整或提升自身已具備的解決問題的技巧，這種技能的強化在心理學中有個術語，叫做「學會學習」（learning to learn）。

那我的腦呢？

目前我們討論的研究都是以大鼠或小鼠進行的實驗，那麼如果有人的海馬不能製造新神經元時又會怎樣呢？現代醫學已經提供雖然讓人遺憾但是現成的案例：因癌症而進行全身性藥物治療（化學療法）的病患，化學療法使用的藥物就像MAM，會妨礙細胞分裂。因此化療病患經常會抱怨很難學習和記得事情，這個俗稱「化療腦」的症狀可能並不是巧合。

從某方面來看，這個觀察與我們的動物

實驗數據吻合。就像MAM處理過的齧齒動物會表現出輕微或有限的認知障礙，在大部份情況下，接受化療的病患認知功能都正常，能自己穿衣、上班、煮飯、與親友互動，維持日常生活。這種情況很合理，參照實驗動物的發現，我們並不認為化療者的基本認知功能會有嚴重或普遍的缺陷，而是在艱難的學習過程中會出現特定障礙，而那些通常是連一般人都會手忙腳亂、必須一心多用同時還要消化新知的學習內容。

要確認神經新生在人類學習過程中扮演的角色，研究人員需要發展非侵入性的方法才能偵測人腦內的新神經元，還需要找出能防止細胞成熟、但藥效可逆的方法。偵測人腦新神經元的方法正在研發中，可能還要一段時日。

新生神經元的下一步？

學習活動對海馬新生神經元存活的影響還有很多值得探究的主題。首先，我們想了解學習拯救新細胞的分子機制。哪些神經傳遞物質與受體牽涉其中？這些機制發生的確切時間點？學習能幫助新神經元融入神經網絡，還是有助於那些已經加入網絡中的新細胞存活？成年動物的腦製造的神經元對求知能力是否有影響？

科學家利用動物實驗來研究這類問題，但我們想知道更多有關人類神經新生的狀況，不管是健康人還是阿茲海默症等疾病的患者。

要達到這個目標，我們要以非侵入性的方法來監測人腦新生神經元的出生和死亡。有了這個能力，我們才可以開始探討一些有趣的議題，例如健康人和阿茲海默症患者的腦部各製造了多少新神經元；我們還可以檢查究竟基因療法之類的治療能否增加人腦中海馬新神經元的數目，以及動腦遊戲能否幫助留下那些新神經元。

我們可以利用
學習活動與
神經新生關連
的研究，
來預防或治療
導致智力衰退的
疾病嗎？



不過，還是先假設人類有備用的新生神經元來維持靈活的智力，那麼我們是否能利用這些神經元來對抗導致智力衰退的疾病呢？

就拿阿茲海默症為例，海馬神經元的退化，導致患者逐漸喪失記憶和學習能力。患者仍會繼續製造新神經元，但許多新細胞似乎還未完全發育成熟就夭折了，或許是因為患者神經新生和神經元成熟的過程受損，或是疾病妨礙了學習能力使得新細胞無法續存。

不過有些研究結果提供了一線希望，至少對失智症初期患者格外有意義。如同前面所述，科學家從健康動物和人類的研究中發現，有些很簡單的作為，例如從事有氧運動，就可以促進新神經元的生成。此外，科學家也發現抗抑鬱藥物是非常有效的神經新生調節劑。2007年，有一項研究發現，長期服用抗抑鬱藥物，可改善阿茲海默症患者的日常生活和整體機能，這類藥物可能可促進病患新神經元的製造和存活。

還有一些消息指出，專注學習或許也能

幫助一些病患。最近我在一個討論阿茲海默症和其他失智症的會議中，報告了我們動物實驗的數據，聽眾中有臨床醫師對我們「學習困難事物可保存新生神經細胞」的發現極感興趣，他們觀察到這類學習對病患有益，並認為病患若能專注於耗費腦力的活動，或許可以延緩這類剝奪人心智疾病的惡化。

但是若以為只要動動腦，再加上服用抗抑鬱藥物或從事一些體能活動，就可完全逆轉疾病的破壞，就是異想天開了。阿茲海默症殺害的不只有新細胞，還有更多既有的腦細胞。不過，那些正在對抗退化疾病的患者，還有當我們老化時，若能多做一些對腦有益的活動，或許可以減緩智力的衰退。

俗諺說老狗學不會新把戲，許多人在學習全新事物時一定也覺得很痛苦，但如果我們想保持大腦的靈活，學種新語言、上堂跳舞課，或是在玩完Wii健身運動後挑戰一些小遊戲，或許真能有所助益。 SA

涂可欣 陽明大學神經科學研究所碩士，美國伊利諾大學遺傳博士研究，現專事科普翻譯工作。

越困難的智力活動，能保留越多新神經元，這項從齧齒動物得到的發現也適用於人類。

延伸閱讀

Learning Enhances Adult Neurogenesis in the Hippocampal Formation. Elizabeth Gould, Anna Beylin, Patima Tanapat, Alison Reeves and Tracey J. Shors in *Nature Neuroscience*, Vol. 2, No. 3, pages 260–265; March 1999.

Neurogenesis in the Adult Is Involved in the Formation of Trace Memories. Tracey J. Shors, George Miesegaes, Anna Beylin, Mingrui Zhao, Tracy Rydel and Elizabeth Gould in *Nature*, Vol. 410, pages 372–376; March 15, 2001.

Neurogenesis, Learning and Associative Strength. Jaylyn Waddell and Tracey J. Shors in *European Journal of Neuroscience*, Vol. 27, No. 11, pages 3020–3028; June 2008.