



魅影

最

近有一本《送愛因斯坦回家》的書，內容是有關於病理學者哈維（Thomas Harvey）的真實故事。哈維在1955年為愛因斯坦做遺體解剖，沒想到他在解剖完後，竟將愛因斯坦的腦子帶回家，泡在福馬林中保存了40年。哈維有時會施捨一小塊愛因斯坦的腦組織給世界各地的科學家與偽科學家，讓他們可以探究天才的線索。但在哈維80歲的時候，他把剩下的腦組織放在別克雲雀汽車的後車箱，然後橫越整個美國，將腦子送還給愛因斯坦的孫女。

【封面故事】

腦細胞

越來越多的證據顯示，
被忽視半個世紀之久
的神經膠細胞，
對思考與學習的重要性
可能不下於神經元。

撰文／菲爾茲（R. Douglas Fields）
翻譯／黃榮棋

在神經系統中，神經膠細胞的數量
高達神經元的九倍，這些細胞的地位
可能不只是支持神經元的運作而已，
還可能影響人類記憶的學習過程過程。

美國加州大學柏克萊分校的戴蒙（Marian C. Diamond）是位備受尊敬的科學家，她也曾有幸檢視這些寶貴腦切片。她並沒有發現腦中神經元數目或者是大小有任何不尋常的地方，但在負責高層次認知功能的聯合皮質中，她的確發現到愛因斯坦腦中有意外大量的非神經元細胞——「神經膠細胞」

（glia），其比例遠高於一般人。

這只是巧合嗎？也許不是。越來越多的證據顯示，神經膠細胞扮演的角色，要比長久以來認為的重要得多。數十年來，生理學者把焦點放在神經元，認為它才是腦中訊息傳遞的主要角色。雖然神經膠細胞的數目是神經元數目的九倍，但被認為只扮演維護的角色：將血管裡的養份輸送給神經元、維持腦中適當的離子平衡，以及抵抗侵入免疫系統的病原。靠著神經膠細胞的支持，神經元可以透過稱為突觸的微小接觸點，自由溝通並建立連結網路，讓我們能夠思考、記憶及在高興時手舞足蹈。

如果有關神經膠細胞的新發現獲得確立，將會大大改變長久以來所建立的腦功能模型。過去數年來，靈敏的造影實驗已經指出，從胚胎發育到老年，神經元與神經膠細胞一直都保持雙向溝通。神經膠細胞會影響突觸的形成，也會幫助決定神經連結隨時間而增強或減弱，這種變化是學習與儲存長期記憶所必需的。最近的研究也指出，神經膠細胞可以在平行但不同於神經網路的另一個網路中互相溝通，影響腦功能的表現。神經科學家雖然小心翼翼地不願太快賦予神經膠細胞新的地位，但他們還是為其前景感到興奮，因為腦有一半以上的區域一直都未經探索，而其中可能含有解開心智運作的寶貴資訊。

看看我、聽聽我

大部份的人會把我們的神經系統想成是一堆連結著神經



星狀細胞能夠活化 遠端的神經元， 有助於記憶的形成。

元的糾纏線路。每一個神經元有一條往外延伸、長長的分支，稱為「軸突」，神經訊息會沿著軸突傳遞到軸突末端的突起處。每個突起會釋出神經傳遞物，這些化學訊息分子會穿越一段短距離的突觸間隙，到達鄰近細胞上的枝柄狀受體，也就是「樹突」。但緊密圍繞在神經元與軸突周圍的是各種不同的神經膠細胞。愛因斯坦去世時，神經科學家懷疑神經膠細胞也許會協助處理訊息，但卻一直無法找到令人信服的證據。最後他們放棄了神經膠細胞，而這些腦組織切片也深陷科學冷宮好長的一段時間。

神經科學家當時無法測到神經膠細胞之間的訊息溝通，部份是因為他們的分析技術不夠好，但主要還是因為他們看錯了地方。他們預設錯誤，以為神經膠細胞如果可以對話，也會像神經元一樣以電位變化的方式溝通。也就是說，神經元會產生稱為「動作電位」的電脈衝，最後導致細胞釋放神經傳遞物穿越突觸間隙，去激發其他神經元產生更多的脈衝。研究人員的確發現到，神經膠細胞有許多對電壓敏感的離子通道，這和傳遞電脈衝的軸突一樣；但他們推測，這些通道可能只是讓神經膠

細胞間接察覺鄰近神經元的活性程度而已，因為神經膠細胞的細胞膜上，缺乏用來傳導動作電位的特性。他們當時沒看到，而現代先進造影技術已經顯示的是，神經膠細胞是透過化學信號，而非電位信號來傳遞訊息。

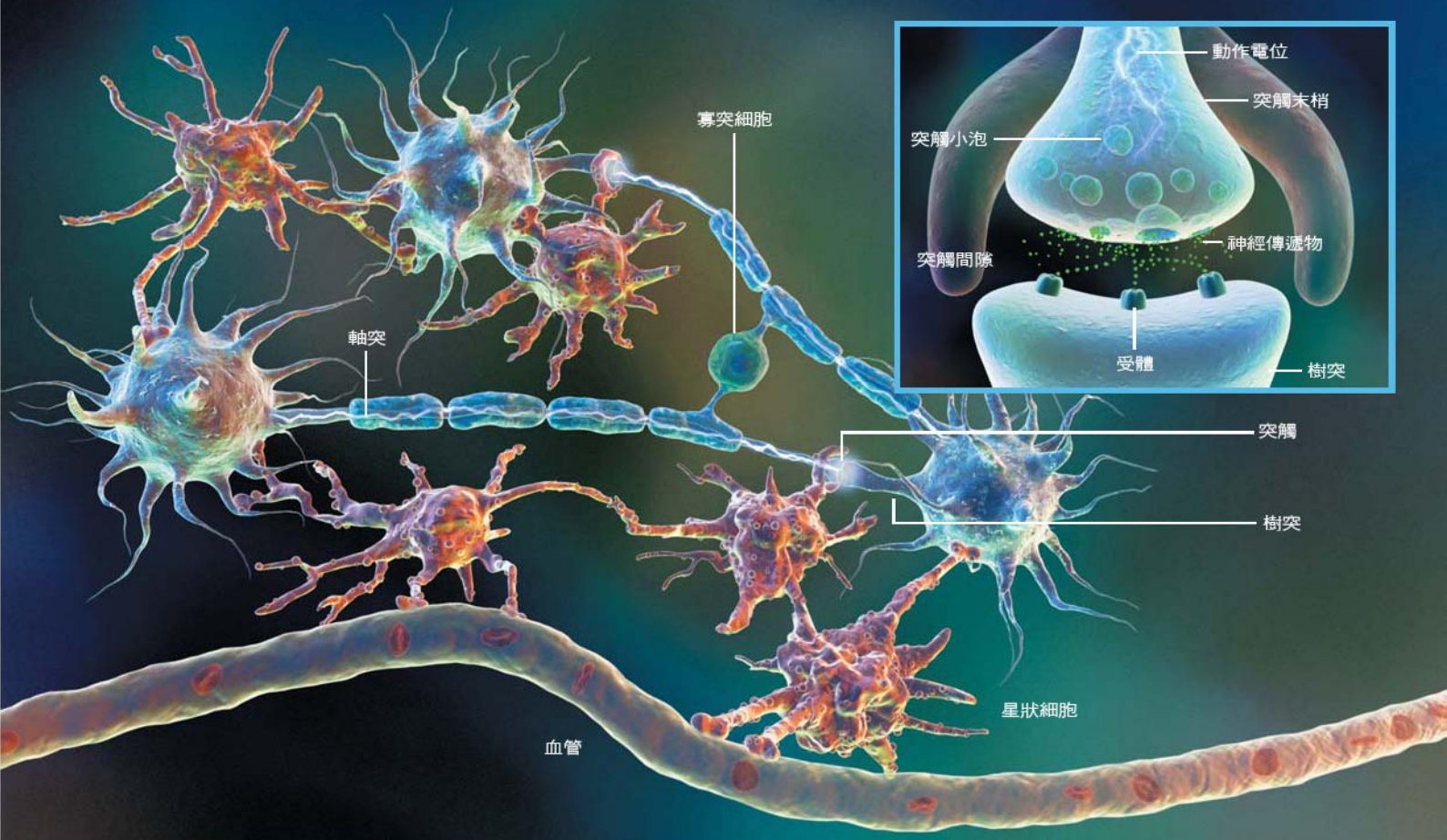
神經膠細胞偵測神經元活性的機制，其相關的重要見解到了1990年代中期逐漸出現。在這之前，神經科學家已經確定，神經膠細胞膜上有各種受體，能對各種不同化學物質（有時還包括神經傳遞物）做出反應。這個發現顯示，神經膠細胞或許是利用神經元所無法辨識的化學訊息溝通，或許偶爾還可以對神經元釋放的神經傳遞物做出反應。

要證明這些說法，科學家首先必須要證明神經膠細胞的確會「監聽」神經元的溝通，並根據它們所「聽」到的採取行動。早期的研究顯示，鈣離子流入神經膠細胞可能是這些細胞受到刺激的徵兆。基於這個想法，研究人員設計了一種叫「鈣離子造影」的實驗方法，來觀察「末梢許旺氏細胞」(terminal Schwann cell) 這種神經膠細胞，是否會對這些從突觸交接處釋出的神經信號產生反應（末梢許旺氏細胞圍繞在神經元與肌細胞交接的突觸外面）。這個方法證實，末梢許旺氏細胞至少會對突觸的激發產生反應，而且這個反應與流入細胞的鈣離子有關。

但神經膠細胞只能藉由清除從突觸滲漏出的少許神經傳遞物，而偷聽到神經元的活性嗎？功能比較廣泛的許旺氏細胞，會圍繞著體內神經的軸突；而另一種神經膠細胞寡突細胞 (oligodendrocyte)，則圍繞著中樞神經系統（腦與脊髓）裡的軸突。我在美國國家衛生院 (NIH) 的實驗室中，我們想要知道當神經活性沿著神經迴路中的軸突傳遞時，神經膠細胞是否能夠監控得到？如果可以，這種溝通是如何傳達的？更重要的是，神經膠細胞如何受

神秘的神經膠細胞

- 神經膠細胞的數目是神經元的九倍。數十年來，神經科學家認為神經元負責了腦部與神經系統所有的訊息傳遞工作，而神經膠細胞只不過提供養份給神經元罷了。
- 現在，由於造影與偵測儀器的進步，讓我們知道神經膠細胞也能與神經元溝通，還會針對神經元之間的訊息，彼此互通聲息。神經膠細胞還有能力改變神經元之間突觸間隙的信號，甚至進一步影響突觸形成的位置。
- 神經膠細胞所具備的高超本領，對學習與記憶的形成以及修補神經傷害，可能有舉足輕重的地位。進行中的實驗正在探討這個問題。



到它聽到的神經活性所影響？

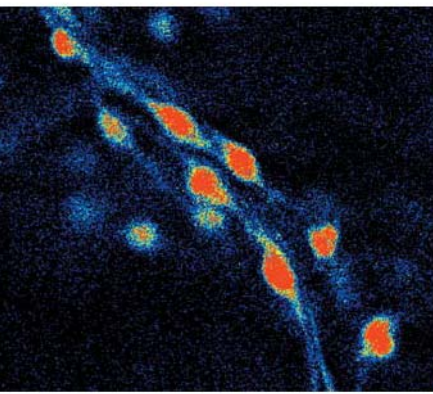
為尋求答案，我們將小鼠的感覺神經元「背根神經節」(dorsal root ganglion) 細胞培養在特製的培養皿中，培養皿上有電極可以讓我們引發軸突產生動作電位。我們在某些培養皿裡加入許旺氏細胞，其他的則加入寡突細胞。

我們必須要能各別監聽軸突與神經膠細胞的活動，才能確定神經膠細胞是否在偵測軸突的訊息。我們利用鈣離子造影技術，以影像方式記錄這些細胞的活性。我們將染劑置入細胞，這些染劑與鈣離子結合後就會發出螢光。當軸突激發時，神經元細胞膜上對電壓敏感的離子通道就會打開，讓鈣離子流入細胞。因此激發產生時，我們預期會看到神經元內部發出綠色的螢光，照亮整個細胞。如果細胞內的鈣離子濃度增加，螢光就會更明亮。螢光強度可以由光電倍增管測量，而發光細胞的影像則可以在數位化後，即時以假色呈现在電腦螢幕上，看起來有點像是氣象預報

裡的暴風雨雷達影像。如果神經膠細胞聽得到神經信號，而且聽得到的部份原因是從周遭接收鈣離子到細胞內的話，那麼神經膠細胞也一樣會發出螢光，只不過會比神經元遲些。

經過幾個月的準備後，我與我在NIH的同事史蒂文斯 (Beth Stevens)，開始盯著暗室裡的電腦螢幕，只等按鈕一按就可以測試我們的假說了。當我們打開刺激器後，背根神經節神經元立即產生反應，鈣離子湧入軸突，背根神經節神經元的顏色就從藍色變成綠色，再變成紅色，最後變成了白色 (這些顏色的變化是根據鈣離子濃度而設計的假色刻度，藍色濃度較低、白色濃度最高)。剛開始時，許旺氏細胞或寡突細胞的顏色並沒有改變，但大約過了漫長的15秒鐘後，這些神經膠細胞突然開始發光，就像是聖誕樹上整串發亮的燈泡。這些神經膠細胞不知如何偵測到軸突的脈衝活性，並以增加細胞質鈣離子濃度的方式反應。

神經膠細胞與神經元在腦部與脊髓中共同合作。神經元送出的訊息會沿著長長的軸突前進並穿越突觸間隙，到達另一個神經元的樹突。星狀細胞會攜帶養份給神經元，並且圍繞突觸及調節突觸。寡突神經膠細胞則會形成包圍著軸突且有絕緣能力的髓鞘。當神經元的電訊 (動作電位) 到達軸突末梢時 (右上方插圖)，這個信號會促使突觸小泡往細胞膜移動然後打開，所釋出的神經傳遞物 (訊息分子) 就會擴散穿過狹窄的突觸間隙，到達樹突的受體。同樣的情形也發生在身體的周圍神經系統，該處是由許旺氏細胞來執行髓鞘的功能。



在深入研究許旺氏細胞等神經膠細胞後，可能發現治療多發性硬化症等神經疾病的方法。

波 (calcium wave) 不久就擴散到培養皿裡所有的星狀細胞。星狀細胞的反應就像是神經傳遞物剛從神經元釋出的情形一樣，而且，它們基本上該是在互相討論著有關神經衝動的消息。

有些神經科學家想知道，這種溝通方式是否只是單純鈣離子或相關信號分子穿越了毗連星狀細胞的開通管道。1996年，美國猶他大學的凱特 (Ben Kater) 和他的同事終於解開了謎團。他們利用一根尖銳的微電極，將培養皿裡的單層星狀細胞從中切開，在中間形成一道沒有細胞的中空地帶，就像高速公路一樣隔開了兩側燃燒的森林。但當他們刺激其中一邊的細胞產生鈣離子波時，鈣離子波卻可以輕易穿越中間空隙到另一邊。由此可知，星狀細胞傳送的信號必是經由細胞外的液體，而非細胞的直接接觸。

往後數年，許多實驗室積極研究，也得到類似結果。星狀細胞的鈣離子反應，可以藉由添加神經傳遞物或利用電極刺激突觸釋出的神經傳遞物所引發。同時，生理學家與生化學家也發現，神經膠細胞有受體，可以接受神經元用以做突觸溝通的許多神經傳遞物，它們也同樣有大多數神經元用來產生動作電位的離子通道。

三磷酸腺苷大放異彩

這些以及其他結果讓人困惑。神經膠細胞之間的溝通是由鈣離子的流入來控制，就像神經元之間的溝通一樣。但引發神經元鈣離子變化的是電脈衝，而神經膠細胞並不會產生這種脈衝，而且也沒有電脈衝

菲爾茲是美國國家兒童健康與人類發育研究院神經系統發育與可塑性部主任，也是馬里蘭大學神經科學與認知科學學程的兼任教授。他曾在耶魯大學與史丹佛大學做過博士後研究工作。菲爾茲喜歡攀岩、水肺潛水、組裝木吉他與福斯引擎。

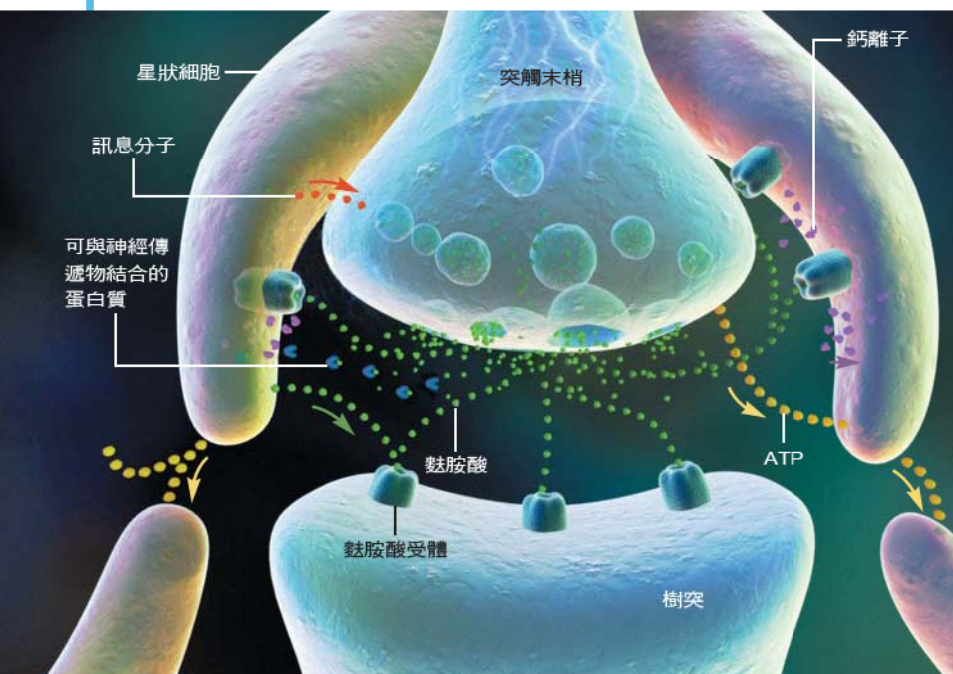
關於作者

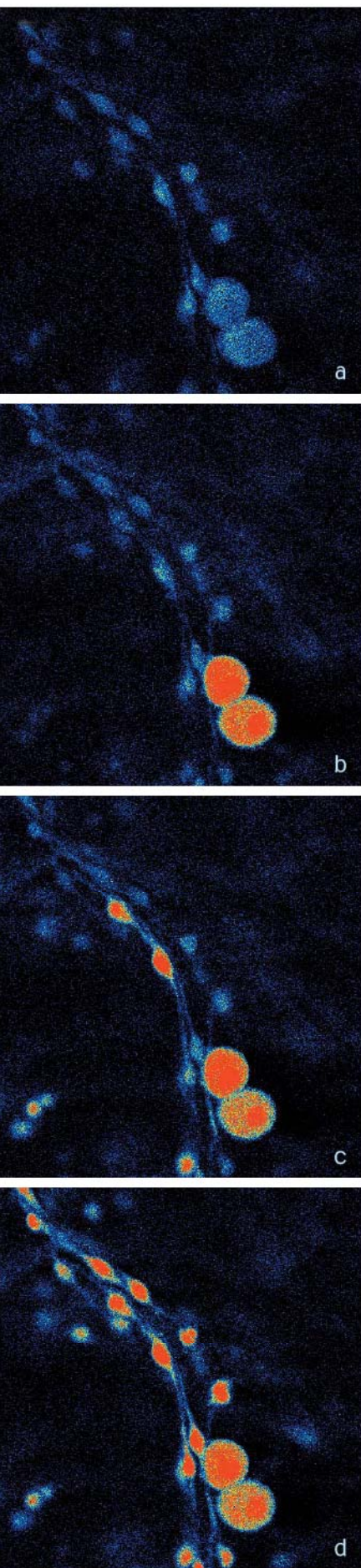
星狀細胞以多種方式調節突觸的訊息傳遞。軸突釋出神經傳遞物 (綠色) 將訊息傳到樹突，這裡的神經傳遞物是麩胺酸。軸突也會釋放三磷酸腺苷 (ATP, 金色)。這些化合物接著會引發鈣離子 (紫色) 流入星狀細胞，促使星狀細胞也釋放ATP與其他星狀細胞溝通。星狀細胞或許也能釋放同樣的神經傳遞物，以強化訊息的傳遞，或許它們也可以吸收神經傳遞物、或是釋放能與神經傳遞物結合的蛋白質，以防止神經傳遞物到目標，來減弱訊息。星狀細胞也可以釋放訊息分子 (紅色)，改變軸突再次激發時釋出的神經傳遞物的量。腦在累積經驗的過程中，修改對刺激的反應方法之一，就是修改神經元之間的連結，腦也因此而「學習」。在周圍神經系統中，圍繞突觸的是許旺氏細胞。

神經膠細胞之間互通款曲

至此我們確認了神經膠細胞是以鈣離子流入細胞的方式感知軸突的活動。而在神經元，鈣離子會活化產生神經傳遞物的酵素。鈣離子流入神經膠細胞大概也會活化能引起反應的酵素。但神經元想要造成什麼樣的反應呢？更重要的是，究竟是什麼東西引發鈣離子的流入？

先前針對腦中一種叫「星狀細胞」的神經膠細胞所做的研究，提供了一些線索。星狀細胞的數個功能之一，是將養份從微血管傳給神經元。另一個功能是維持神經元周遭最理想的離子環境，如此才適合電脈衝的激發；為發揮這項功能，其中星狀細胞部份的工作，是要清除神經元激發時釋出但殘留的神經傳遞物與離子。1990年時，美國耶魯大學的史密斯 (Stephen J. Smith, 目前在史丹佛大學) 所領軍的研究團隊，利用鈣離子造影技術進行了一個經典實驗。結果顯示，如果把神經傳遞物麩胺酸加入組織培養中的星狀細胞，細胞中鈣離子的濃度就會突然上升。鈣離子





到達神經膠細胞。所以引發鈣離子流入神經膠細胞的是不一樣的電現象？還是另外有其他的機制？

在做神經膠細胞的實驗時，研究人員注意到有種熟悉的分子一直出現，那就是三磷酸腺苷（ATP）。所有學生物的人都會知道ATP是細胞活動能量的來源。ATP雖含有高能量，但它的許多特色也足以讓它成為細胞溝通時極佳的訊息分子：細胞內ATP的含量很高，而細胞外則很少；ATP的分子很小，因此可以快速擴散；而且ATP水解得很快。所有這些特質都確保ATP分子所傳達的新訊息不會與舊訊息混淆。此外，ATP平常封裝在儲存神經傳遞物的突觸末梢，神經傳遞物釋放到突觸時，ATP也會一起釋出，而且也可以散播到突觸外。

1999年時，猶他大學的賈史瑞（Peter B. Guthrie）及其同事明確地指出，星狀細胞受到刺激時，會釋出ATP到細胞周圍。ATP與鄰近星狀細胞的受體結合，刺激離子通道打開，讓鈣離子流入細胞。鈣離子濃度的增加促使這些細胞釋出ATP，因而引發鏈反應，導致以ATP為媒介的鈣離子反應傳遍所有星狀細胞。

這是用雷射共軛掃描顯微鏡技術拍成的影像，圖中顯示的是神經膠細胞對神經元動作電位的反應。感覺神經元（圖a中兩個較大的細胞，直徑為20微米）與許旺氏神經膠細胞（圖a中較小的細胞）混合養在含有鈣離子的培養皿中，然後再將染劑置入細胞，染劑與鈣離子結合後就會發出螢光。當小電壓刺激引發的動作電位沿著軸突（長線條）往下傳導時，神經元馬上跟著發出螢光（圖b），表示細胞膜上的通道開啟，讓鈣離子流進細胞裡。12秒後，神經元還持續激發，許旺氏細胞也開始發出了螢光（圖c），表示許旺氏細胞開始對沿軸突而來的信號做出反應，吸收了鈣離子。再過了18秒，更多的神經膠細胞發出螢光（圖d），因為它們也收到了信號。這一連串的圖片顯示，神經膠細胞會監聽所有溝通管道的神經訊息，而不只是監聽會放出神經傳遞物的突觸而已。

有關圍繞軸突的神經膠細胞如何知道神經活性、然後告訴其他軸突突觸神經膠細胞的理論，在逐漸成形。神經元的激發多少會促使圍繞軸突的神經膠細胞釋放出ATP，ATP再造成鈣離子流入鄰近的神經膠細胞，促使更多ATP的釋放，因而建立起一長串的神經膠細胞溝通管道，到達距最先發出訊息的神經元很遠之處。不過軸突並沒有突觸與神經膠細胞接觸，而且軸突上的神經膠細胞又離突觸那麼遠，我們實驗中的神經膠細胞如何才能夠偵測神經元的活性呢？神經傳遞物不會是答案，因為它無法從軸突擴散出去（否則就會作用到腦中其他非目標區，造成大災難）。也許ATP會在軸突激發時，與神經傳遞物一起釋出，然後不知如何地沿著軸突逃脫，接觸到其他細胞。

為了測試這個想法，我們用電刺激了全部都是背根神經節軸突的組織培養，然後分析培養液的成份。我們利用一種可以讓螢火蟲發光、需要ATP才能反應的酵素，結果偵測到ATP自軸突釋出，這是因為軸突激發時培養液會跟著發出螢光。然後我們將許旺氏細胞加入組織培養中，並測量鈣離子反應。我們發現，軸突產生動作電位時，許旺氏細胞也會發出螢光。但當我們加入腺酸水解酶（apyrase）將ATP迅速摧毀、使得ATP擴散到許旺氏細胞前就被分解時，即使軸突產生了動作電位，這些神經膠細胞還是不會發出螢光。也就是說，許旺氏細胞的鈣離子反應已經遭到阻斷，因為這些細胞根本沒有接收到ATP的訊息。

從軸突釋出的ATP的確引發了鈣離子流入許旺氏細胞。藉著生化分析以及數位顯微鏡，我們還發現鈣離子的流入使得訊號從細胞膜傳遞到細胞核中，造成各種基因的活化。令人驚奇的是，軸突藉著動作電位來與其他神經元溝通，而能夠指揮神經膠細胞的基因表現，進而影響其行為。

受到軸突掌控的命運

我們與其他人的研究至此得出了結論：神經膠細胞藉著偵測由激發軸突釋放或是從突觸滲漏的ATP，而能知道神經元產生了動作電位。之後神經膠細胞再利用自己胞內的鈣離子來轉送這個訊息。鈣離子會活化能將ATP釋出到其他神經膠細胞的酵素，或是控制基因表現的酵素。

這些看法讓我們想知道這些基因可能控制的功能是哪些？它們是在告訴神經膠細胞如何影響附近神經元的方法嗎？針對這個問題，史蒂文斯把焦點放在髓鞘隔絕層的形成機制。髓鞘隔絕層圍繞著軸突，是神經脈衝能夠高速長距離傳導的關鍵，所以髓鞘隔絕層的形成肯定會影響神經元。髓鞘的形成讓嬰兒逐漸抬起頭來，如果遭到像多發性硬化症（multiple sclerosis）這類疾病的破壞，就會造成嚴重的傷害。

我們探討的目標轉向髓鞘是因為我們很好奇，胎兒或嬰兒周圍神經系統中軸突上還沒成熟的許旺氏細胞，如何知道哪種軸突需要髓鞘，以及何時開始覆蓋這些軸突；或者相反的，它如何知道自己是否應該分化成不會形成隔絕層的細胞。一般而言，只有大直徑的軸突需要髓鞘。軸突的電脈衝或釋出的ATP會影響這些決定嗎？我們發現，組織培養的許旺氏細胞，如果聚集在活躍的軸突附近，就會比在不活躍的軸突附近的增生得慢；而且，許旺氏細胞的發育也會停止，髓鞘形成也被阻斷。加入ATP也會產生同樣的效應。

我與我NIH隔壁實驗室的加羅（Vittorio Gallo）及其同事合作發現，寡突神經膠細胞在腦中形成髓鞘的情形剛好相反。ATP並不會抑制這些細胞的增生，但ATP水解去除磷酸分子後的代謝產物腺苷（adenosine），卻能刺激這些細胞成熟並形成髓鞘。這兩項發現指出，神經膠細胞上不同受體提供了聰明的方法，讓神經元可以派送不同的訊息給中樞或周邊神經系

神經膠細胞如何溝通？實驗中將名為星狀細胞（圖a中淡藍色的細胞）的神經膠細胞，和感覺神經元（圖中未顯示）混合在含有鈣離子的組織培養中。當神經元受刺激產生的動作電位順著長長的軸突（亮點）而下時，神經膠細胞開始發光（圖b），表示它們接收到訊息、開始吸收鈣離子進入細胞。過了10秒與12.5秒後（圖c與d），大型鈣離子波浪橫掃了這個區域，將訊息傳給更多星狀細胞。綠色到黃色再到紅色代表的是從低到高的鈣離子濃度。

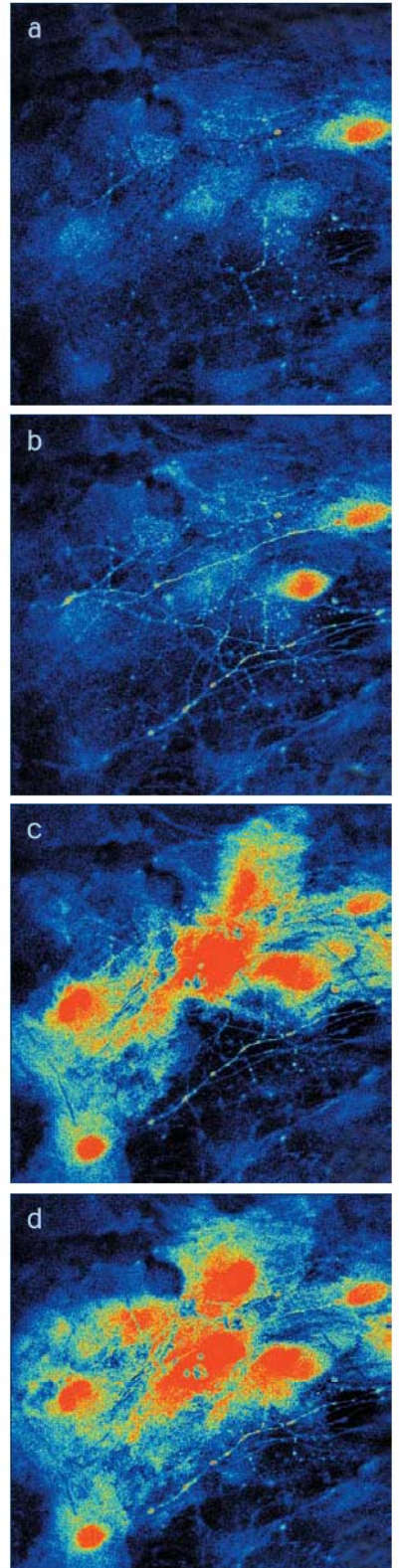
統的神經膠細胞，而無需製造不同的訊息分子或限定訊息送達的目的地。

更加了解髓鞘的形成過程是很重要的。因為脫髓鞘病（demyelinating disease）每年造成數千人死亡，還有更多難以計數的人因此癱瘓或失明，例如每700人中就有1人罹患的多發性硬化症。沒有人知道啟動髓鞘形成的真正原因，但腺苷是第一個源自軸突、可以刺激髓鞘形成的物質。由於腺苷是由正在產生動作電位的軸突所釋放，這意味腦的活性確實可以影響髓鞘的形成。這個發現可以指出治療之道，類似腺苷的藥也許會有幫助；添加腺苷或許可以讓植入受傷神經的幹細胞，轉變成形成髓鞘的神經膠細胞。

超越神經元的限制

我們與其他人的實驗結果強烈暗示著，ATP與腺苷是許旺氏細胞與寡突神經膠細胞之間的訊息媒介，而星狀細胞的鈣離子訊息則是單獨由ATP所引起。但除了製造髓鞘外，神經膠細胞是否還具有調節神經元的功能？

答案好像是肯定的。加拿大蒙特婁大學的羅比塔利（Richard Robitaille）發現，添加不同的化學物質到青蛙肌肉突觸附近的許旺氏細胞，會影響突觸電位的增強或減弱。而美國明尼蘇達大學的紐曼（Eric A. Newman）在輕觸大鼠的視網膜時，神經膠細胞傳送的鈣離子波會改變視覺神經元的激發頻率。另外，紐約醫學大



神經膠細胞控制下的軸突與突觸

多年來，科學家認為只有神經元會指定它們與其他神經元的連線。但證據指出，神經膠細胞可以明顯影響神經元形成突觸的數目及位置。

史丹佛大學的巴爾斯及其同事發現，從大鼠視網膜取出的神經元，如果培養在沒有星狀神經膠細胞的狀況下，只會產生少量的突觸。當研究人員加入星狀細胞或與星狀細胞接觸過的組織培養液後，突觸就會長得非常多。巴爾斯可以透過顯微鏡看到並計算突觸的數量，也可以利用微電極來記錄其電活性（表示信號可以通過突觸）。後來他在培養液裡發現了星狀細胞釋放出來刺激突觸形成的兩種物質：一種稱為「載脂蛋白E／類固醇」的脂肪性複合物，以及一種稱為血栓反應素的蛋白質。

同時，美國華盛頓大學李區曼（Jeff W. Lichtman）的研究團隊，則記錄到小鼠肌肉突觸的形成過程，以及發育中（此時不再需要的突觸會受到修剪）與損傷後的移除過程。如果把這些影像剪接成連續的快照影片，突觸的形成與移除過程看起來就像是受到非神經細胞的影響，像有股鬼魅似的力量作用在軸突末梢上。

最近，美國德州大學奧斯丁分校的田樂（Le Tian）、湯普森（Wesley Thompson）及其同事，利用經由遺傳工程改造的小鼠做實驗，這種小鼠的許旺氏細胞可以發螢光，因此讓湯普森與李區曼的研究團隊能夠看到神經膠細胞在神經元

與肌肉交接處的作用，這是以前不可能做到的技術。當連接到肌肉的軸突受傷或被切斷時，軸突就會萎縮，但是一群神經傳遞物的受體依舊殘留在突觸的接受面上。研究人員知道軸突可以再生，並沿著殘留的許旺氏細胞生長，接回到被遺棄的受體。

但如果軸突找不到路接回去的話會怎麼樣呢？湯普森團隊監視螢光反應後發現，有正常突觸的許旺氏細胞不知如何知道隔壁的突觸有了麻煩，然後神秘地長出分支到受傷的突觸，形成一道橋樑，因此軸突便可以長出新的分支接回受體（見上圖）。

這項研究明顯指出，神經膠細胞可以幫助確立突觸形成的位置。研究人員目前正嘗試將許旺氏細胞移植到實驗動物脊髓受傷的部位，測試其修補脊髓損傷的能力。

學的奈德加德（Maiken Nedergaard）在研究大鼠腦中參與記憶形成的海馬切片時，發現當突觸附近的星狀細胞激發出鈣離子波時，突觸的電活性會增強。突觸強

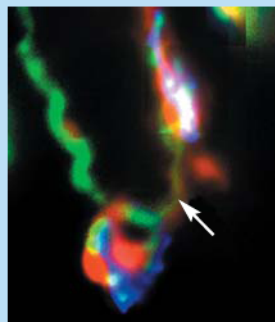
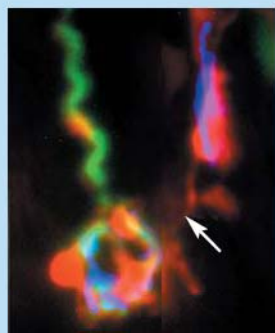
度的改變，被認為是神經系統得以藉由經驗而改變反應（這個觀念稱為可塑性）的根本方法，這意味著神經膠細胞可能在學習的細胞機制上扮演一角。

但這些觀察引出了一個問題。就像歡呼觀眾的波浪可以傳遍整個體育館一樣，鈣離子波也會橫掃所有的星狀細胞。這種大規模的反應雖能有效地影響整個群體，卻無法傳達複雜的訊息。這個類似於「加油！加油！」的信號，也許在醒睡週期（sleep-wake cycle）或癲癇發作時，有利於協調腦子的普遍活性，但神經膠細胞必須要能進行局部的對話，才有可能參與處理複雜微妙的訊息。

史密斯與同事在他們1990年的一篇論文中的註解裡提到，他們相信神經元與神經膠細胞會進行比較分散的對話。雖然如此，研究人員還是缺乏足夠又精確的實驗方法，將神經傳遞物精準地投遞給星狀細胞，就如同突觸真正經驗到的神經傳遞物一樣。但在2003年時，賓州大學的海頓（Philip G. Haydon）達成了這個目標：他利用改進的雷射技術，釋出非常少量的麩胺酸到海馬切片，如此可以只刺激單一個星狀細胞。在這種情況下，海頓觀察到星狀細胞只會傳送特定的鈣離子信號給鄰近的少數星狀細胞。如海頓所言，除了會全面影響星狀細胞的鈣離子波之外，「星狀細胞之間還有短距的連線。」

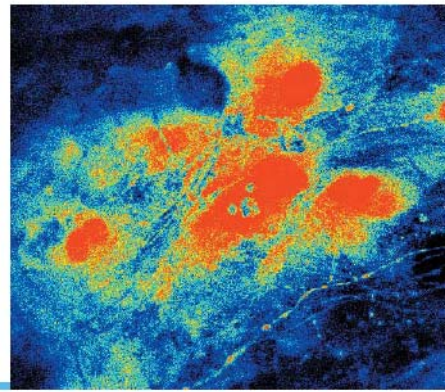
換句話說，腦中不連續的星狀細胞線路會與神經線路共同合作。不過目前還不知道是哪些物理、生化因子可以界定這些不連續的星狀細胞線路。其他人的研究也指出，星狀細胞分泌的神經傳遞物也許與軸突釋出的相同，以強化突觸的信號傳遞，而結果就是放大信號。

海頓與我以及我們的同事，從這些發現得到一個可行的假說：星狀細胞間的溝通，會幫助活化軸突延伸到較遠處的神經元，因此能促進這些遠距的突觸釋出神經



神經膠細胞可以引導突觸的形成。神經科學家田樂利用改造而能發出螢光的小鼠細胞，將小鼠肌肉的神經突觸割斷。兩天之後（上圖）許旺氏神經膠細胞（暗紅）已經在割裂處（箭頭）形成橋樑；再過了兩天（下圖），軸突（綠色）已經沿著橋樑重新長回去形成突觸。

神經膠細胞能活化 遠端其他的神經膠細胞， 以協調不同腦區中 神經網路的活動。



傳遞物。星狀細胞的行為，可以調節遠端突觸的強度是否容易改變，這正是學習與記憶的細胞機制。

2003年11月美國神經科學年會中發表的數個研究結果，也支持這種看法，而且神經膠細胞的功能可能還多加了一項：參與新突觸的形成。其中有些發現，源自兩年前史丹佛大學的巴爾斯（Ben A. Barres）、普弗利格（Frank W. Pfrieger）及其同事的研究。他們當時發現到，組織培養中的大鼠神經元如果有星狀細胞的存在，會形成比較多突觸。

巴爾斯實驗室中兩位博士後研究員克利斯多夫森（Karen S. Christopherson）與烏利恩（Erik M. Ullian）後來發現，一種可能是來自星狀細胞的蛋白質「血栓反應素」（thrombospondin），是刺激建構突觸的化學傳訊者。血栓反應素有各種生物角色，但一般不認為是神經系統中重要影響因子。當星狀細胞的組織培養裡添加的血栓反應素越多時，長出的突觸就會越多。也許血栓反應素會在年輕的神經網路成長時，將必需的蛋白質與其他化學物質聚集起來，因此促進神經網路在成熟過程中突觸的改變。

更進一步的實驗應該能夠逐漸讓我們更了解神經膠細胞影響腦運作的方式。其中一項挑戰是證明記憶、或像是「長期增益」這種比擬成記憶的細胞機制，會受到有突觸的星狀細胞的影響。另一個挑戰是確立遠距突觸如何受到星狀細胞迴路所傳送的訊號的影響。

星狀細胞可以影響遠距突觸的形成，也許一點也不令人訝異。但要將不同神經元線路所處理的不同刺激建立連結，例如將某種香水的氣味，連結到擦這種香水的人所撩起的情緒反

應，腦必須有辦法在不直接連線的神經元線路間，快速建立起溝通橋樑。神經元如果是像有線電話一樣，透過內建的突觸連線以電訊溝通，那麼星狀細胞可能就像是行動電話，利用化學訊號四處廣播，只有具備可以偵測這些訊號的受體的星狀細胞，才能接收得到這些訊息。如果訊號可以全面傳送到整個星狀細胞線路，那麼在某一處的神經膠細胞，就可以活化遠處的神經膠細胞，進而協調不同腦區中神經網路的活動了。

比較腦部的結果顯示，越是高度演化的動物，其神經膠細胞對神經元數目的比例越高。令海頓感到好奇的是，星狀細胞間的廣大連線，是否可能有助於更高的學習能力？他與其他人正在進行新實驗，以檢驗這個假說。也許，較多數目的神經膠細胞或是某種比較重要的神經膠細胞，正是讓某些人成為天才的原因。愛因斯坦教導我們勇於跳出框框思考，而神經科學家跟隨其後，正注意著神經元之外的神經膠細胞可能會如何參與腦中訊息的處理。 SA

黃榮祺 長庚大學醫學院生理暨藥理學副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與細胞離子通道表現。

延伸閱讀

1. *Driving Mr. Albert: A Trip across America with Einstein's Brain*. Michael Paterniti. Delta, 2001.
2. *New Insights Into Neuron-Glia Communication*. R. D. Fields and B. Stevens-Graham in *Science*, Vol. 298, pages 556-562; October 18, 2002.
3. *Adenosine: A Neuron-Glial Transmitter Promoting Myelination in the CNS in Response to Action Potentials*. B. Stevens, S. Porta, L. L. Haak, V. Gallo, and R. D. Fields in *Neuron*, Vol. 36, No. 5, pages 855-868; December 5, 2002.
4. *Astrocytic Connectivity in the Hippocampus*. Jai-Yoon Sul, George Orosz, Richard S. Givens, and Philip G. Haydon in *Neuron/Glia Biology*, Vol. 1, pages 3-11; 2004.
5. 也可參見 *Neuron/Glia Biology*: www.journals.cambridge.org/Jld_NGB