

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

充實研究設備提升生物科技研究能量-政治大學神經科學基礎研究共同儀式設備  
研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 98-2321-B-004-001-  
執行期間：98年12月01日至99年12月31日  
執行單位：國立政治大學神經科學研究所

計畫主持人：廖瑞銘

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 100 年 03 月 30 日

國科會生物處「生技起飛鑽石行動方案」：  
政治大學神經科學基礎研究共同儀式設備充實計畫  
(NSC98-2321-B-004-001)

研究計畫結案報告

廖瑞銘 撰

2011/3/30

前言

神經科學是本世紀生物科學與技術發展的顯學之一，人類長久以來對發掘「人之所以為人」的奧秘保有高度的研究熱忱，因此探討人體生理及行為功能神經機制一直是重要的科學議題。神經科學的發展方興未艾，尤其是自 1970 年代以後更是進展神速。謹以 Society for Neuroscience 的會員及年會出席人數的情況為例，由第一屆的不及千人至第三十九屆(2009 年 10 月)近四萬人的數目變化，便足以證實神經科學在全球各地受到普遍的重視與推展。美國政府在 1990 年推動的「大腦十年」(the Decade of Brain)運動，並大力支持神經科學的研究，因此帶動了很多相關領域的整合，並全面的營造新一式的神經科學研究平台。神經科學結合分子細胞生物學的研究方式，使各種研究主題得以更微觀深入的探測相關的機制，唯有更細密的分子細胞層級之神經機制被確認，吾等才有機會進一步了解高層的行為生理功能，也才有可能運用在臨床的問題，或轉譯開發神經功能相關的技術與成品。

因應全球發展神經科學的趨勢，政治大學的校務發展委員會經多年審慎考量，從擴充自然科學領域的相關學門，並結合本校現有社會科學及行為科學相關的學系，已於理學院成立神經科學研究所(以下簡稱神科所)。神科所的教學研究發展目標，定位於從神經可塑性(neural plasticity)出發，探討學習記憶的神經行為機制。神科所的神經可塑性研究主要在於細胞分子層級，探討特定腦組織或離體培養細胞對(外界)實驗操弄刺激(包括藥物)，引發神經細胞結構與功能的改變，例如蛋白質合成、激動酶磷酸化、神經化學物質分泌、訊息傳遞等項。藉由上述測試的實證資料，可以進一步推論個體神經系統因應多元刺激的所形成可塑性範圍或極限。循此平台，吾等可以進一步研究個體從發育初期至老化階段

的神經機制。另外，除了個體內神經系統的實驗檢測外，吾等也可將這些神經機制研議至記憶學習行為的位階。神經科學的研究是必須跨不同基礎研究階段，即從細胞分子至行為系統。神科所秉持這個理念發展，目前本所已聘有六位專任教師，包括：廖瑞銘博士、柯美全博士、趙知章博士、賴桂珍博士、王培育博士及廖文霖博士。六位專任教師各依其研究專長建置有(1)行為神經科學實驗室(2)神經藥理學實驗室(3)神經可塑性實驗室(4)神經新生實驗室(5)神經退化實驗室(6)神經發育實驗室等六間專題實驗室。以上六間實驗室，除了行為生理或藥理的實驗儀器設備較完善外，其它分析細胞結構與分子變化的昂貴儀器仍有待擴充，本計畫即針對此目標進行規劃。

### 儀器使用者及相關專題研究計畫

本計畫主要參與的神科所教師，共計六位，以下分別簡介每位老師的研究工作現況，其近五年相關代表著作目錄列於本文最後的目錄。

廖瑞銘 博士(教授兼所長)的研究，主要是探討大腦多巴胺系統的神經行為機制。他的實驗室建立了多種動物行為模式，涵蓋反射型(reflexive)至制約型(conditioned)的作業，近年來也開發出較高階認知行為作業。他利用這些行為作業，並以神經藥理及大腦破壞的操弄，檢測大腦多巴胺系統的功能。

主要的研究成果在於突破以往文獻認為多巴胺只是一種對酬賞動機(reward motivation)被動的反應。經由該實驗室利用行為作業側重於制約學習(conditioned learning)，研究結果提出大腦多巴胺系統是支應酬賞學習的歷程；而酬賞學習歷程是很多認知行為的基礎，由此顯見大腦多巴胺系統對學習認知所扮演的關鍵角色。就大腦多巴胺的神經生物機制而言，前述研究成果僅止於不同腦區之多巴胺 D1 與 D2 受器的位階，刻正結合免疫細胞化學染色，及利用即時定量聚合酶鏈鎖反應蛋白質分析方法，進一步探討上述多巴胺的神經機制。

柯美全 博士(副教授)的研究工作，主要是探討類鴉片類藥物在抗憂鬱劑及痛癢覺的相關藥理作用。憂鬱症是廣泛的心理疾病，目前臨床使用的抗憂鬱劑作用在中樞神經系統的血清素與正腎上腺素。然而，發展新的治療藥物是有其必要性。最近研究發現他類藥物，如類鴉片 delta 受體制效劑，有潛在抗憂鬱療效。在動物行為模式上類鴉片 delta 受體制效劑不僅能產生抑制疼痛的效果，也能產生類抗憂鬱的效果。此外，類鴉片 delta 受體制效劑可以讓負責壓力和情緒反應

的大白鼠大腦分區中衍生神經營養因子的 mRNA 增加。由於藥物研究上強調多種目標的治療策略，結合實驗性與臨床用的抗憂鬱藥是否能在止痛以及抗憂鬱上產生協同作用的效果，是一值得研究的課題。他的一項研究計畫將利用類鴉片 delta 受體制效劑與抗憂鬱劑，探討兩類藥物在大白鼠處於長期疼痛與壓力狀況下的交互作用。針對類鴉片 delta 受體制效劑（SNC80 和 DPDPE）以及抗憂鬱劑 Amitriptyline（三環抗憂鬱藥）和 Fluoxetine（選擇性血清素再回收抑制劑），建立其抑制疼痛與抗憂鬱效果的劑量-反應曲線。於後，利用劑量增加及等效劑量分析法（isobolograms）比較藥物混合情況下其產生的效果為相加性或加乘性。另外也預計利用化學物質引發之疼痛反應來測量止痛效果，強迫性游泳行為模式來測量抗憂鬱效果，大腦衍生神經營養因子來測定基因表現與行為改變之關連性。這項研究藉由結合相關屬性之藥物，來加強治療效果並減低可能的副作用。柯老師的另一研究主題的源起，係基於臨床上很多疾病會引發癢覺，但引發癢覺的藥理機制尚未被完全確認。最近研究發現兩種不同方式引發的癢覺是由不同的感覺神經細胞傳導；此外，許多受體負責癢覺與疼痛的機制。因此，利用動物模式來探討受體在癢覺與痛覺上的關係是很重要的。在先前研究，中樞神經 mu 受體的激發產生止痛與搔癢行為，而 kappa 受體激發則會抑制 mu 受體所引發的癢覺，但不會干擾其止痛的效果。在藥理學研究上，他的另一項計畫欲利用引發癢覺的藥物來建立動物模式，並探討 kappa 類鴉片受體致效劑在不同的癢覺動物模式裡，其能抑制癢覺的潛在功能。其假設是激發 kappa 類鴉片受體能減緩由引發癢覺之藥物所產生的搔癢行為。該研究利用動物的搔癢反應，檢測其是否能抑制由 DAMGO 及 bombesin 引發的搔癢反應。另外，運用痛覺的反應來觀察動物的痛覺域閥是否受到藥物的影響，結合中樞引發癢覺之動物模式，比較 kappa 受體致效劑在抑制癢覺上的效果。這項計劃有助於在痛覺與癢覺的藥物研究，並探討類鴉片 kappa 受體致效劑在臨床上應用之潛在性。

趙知章 博士（助理教授）的研究主要是探討蛋白激酶 CK2 在神經細胞的訊息傳遞路徑中所扮演的角色。蛋白激酶 CK2 是屬於一種 serine/threonine 類的蛋白激酶，目前已知會被 CK2 磷酸化的細胞受質分子數目已超過 300 種以上，這些分子分別參與在傳遞細胞訊息、蛋白質合成、細胞骨架結構、調節基因表現等等的機制之中，目前雖然已有一些在細胞分子生物學層次的研究探討 CK2 與促進神經可塑性的相關性，但是鮮少有探討 CK2 參與神經可塑性對於動物行為的

影響；相較於神經可塑性的議題，CK2 與抗細胞凋亡相關的議題則被廣泛探討，這些研究報告指出 CK2 可以經由活化抗細胞凋亡的訊息傳遞路徑來促進細胞的存活。先前趙老師在他的研究中發現抑制 CK2 的活性可以增進大鼠對莫氏水迷津的學習記憶效果，另外也發現了 CK2 參與在神經滋養因子 BDNF 抗細胞凋亡的機制之中，承續這兩個研究結果，趙老師目前執行中的國科會計畫主要是以活體實驗大鼠海馬迴腦區為研究對象，探討 DARPP-32 蛋白在 CK2 調控的細胞訊息傳遞路徑中對學習記憶和抗細胞凋亡的影響並且進行細胞機制上的探討。近年來研究指出 DARPP-32 除了與藥物成癮的生理現象有關外，還參與在其他生理調控或改變的機制之中，諸如：與學習記憶的歷程以及抗細胞凋亡的機制之中，由於 DARPP-32 亦是 CK2 磷酸化作用的其中一個受質，因此他的計畫研究重點在於（1）建立活體實驗大鼠海馬迴腦區確立 CK2/DARPP-32 訊息傳遞路徑與學習記憶的相關性和以及（2）調控 CK2 活性或 DARPP-32 表現是否可拮抗興奮性神經毒性物質對神經細胞的傷害，以及在腦部損傷狀況下提升抗細胞凋亡機制對學習記憶的影響。

賴桂珍 博士(助理教授) 的研究方向主要為探討促進神經細胞再生的方法及機轉，並利用個體本身內生性之細胞再生來恢復受損腦部原有之功能。在成人或成鼠的大腦裡有兩個地方可以持續的進行神經細胞再生，海馬迴的粒細胞是其中一個。海馬迴是腦中負責學習與記憶的重要部位，也是許多神經疾病的發病點，像是阿茲海莫症，失憶症，中風，癲癇，長期壓力等等。如果能找到方法來修復腦部的病變，將可造福很多人。賴老師的研究主要要建立一個模範系統來研究在神經細胞死亡後如何可以促進其再生並恢復腦部功能。這個研究主要包括下列四部份：(1)建立一個可以引起特定細胞漸進死亡的方式，(2)這些細胞的死亡必需造成某種行為能力喪失(3)尋找可以刺激神經細胞再生及維持新細胞存活的物質(4)測試是否新生成的細胞可以恢復受損腦部的功能。賴老師實驗室所採行的誘發特定海馬迴細胞死亡的方式會造成神經細胞漸進死亡，而非一般利用藥品使細胞急速死亡，使用與自然神經細胞退化死亡的方式相似之方法，有助於研發治療方式，並增進對該特定海馬迴細胞功能之瞭解。藉由此研究系統亦將能更加了解神經細胞再生並恢復腦部功能的機制。利用個體本身內生性”幹”細胞來再生細胞將可免除手術不便，幹細胞來源的問題，以及異體移植所產生的排斥。此研究之成果將來具有應用於修復受損腦部的潛力。

王培育 博士（助理教授）的研究是探討老化過程中神經退化性疾病 (neurodegenerative diseases) 的分子機轉，其中以運動神經元疾病 (motor neuron diseases) 為主要的研究議題。利用高速微陣列分析 (high throughput microarray analysis)，目前已找到穆樂抑制物質受器 (Mullerian inhibiting substance type II receptor) 及骨形成蛋白受器 (bone morphogenetic protein type receptor, BMPRII) 的 mRNA 於病變的運動神經元上有大量的表現，而藉由體外細胞實驗及基因轉殖小鼠進行活體試驗，初步證實穆樂抑制物質及骨形成蛋白 (BMP6) 對於運動神經元的生長及分化具有重要調節的功能。除此之外，王老師亦利用基因轉殖果蠅為模式進行抗運動神經元疾病的藥物篩選。綜合上述的實驗策略，他往後的研究將深入探討這些藥物或調控因子作用於運動神經元的分子機轉，期望未來能將這些研究成果應用於運動神經元疾病的預防與治療。

廖文霖 博士（助理教授）的研究，主要是以小鼠為動物模式，探討紋狀體 (striatum) 的神經發育在發展遲緩型心智障礙 (developmental psychiatric disorder)，如瑞特氏症 (Rett Syndrome, RTT) 及泛自閉症障礙 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 之致病機轉中所扮演的角色。RTT 是一種發展遲緩型心智障礙，其症狀特徵為在出生後 6-18 個月後逐漸失去語言能力及目標導向之運動技能，接著出現手部絞動之刻板行為，無法行走及自閉傾向。大部分的 RTT 病例是肇因於 X 染色體上製造甲基 CpG 結合蛋白 2 (MeCP2) 的基因發生偶發性突變。MeCP2 蛋白缺失之小鼠可重現主要的 RTT 症狀。無論是在 RTT 患者或模式小鼠，心理運動失調均為發作早期之典型症狀，顯示 MeCP2 蛋白缺失所造成之神經細胞病變可能發生在腦部發育的早期。然而，在 RTT 的致病機轉中，神經功能病理損傷發生的時間窗以及心理運動失調所涉及的腦部區域則尚未被詳細地探討。她最近發現在 MeCP2 缺失的小鼠，其紋狀體中多巴胺訊息傳遞分子的表現量有明顯的改變。除此之外，這些小鼠的運動學習能力也明顯較差。由於紋狀體在運動與認知功能的控制扮演重要的角色，因此可以假設 RTT 之心理運動失調主要是由於發育中的紋狀體受到干擾而產生異常所致。未來她的研究工作將結合分子、細胞與行為的方法，有系統地分析 MeCP2 缺失小鼠之發育中紋狀體的表型特徵，並利用遺傳學的方法進行區域專一性的研究。研究之目標在於探討並了解 MeCP2 如何參與控制紋狀體的發育，以及紋狀體的發育在 RTT 心理運動功能失常所扮演的角色，最終希望研究成果能有效促進 RTT 心理運動症狀的早期療癒。

除了以上本計畫參與的六位教師直接使用本案所提之儀器外，尚有其它學門領域的老師刻正與神科所老師進行跨領域合作。例如：心理系的楊建銘教授所專攻的睡眠研究，及許文耀教授所專攻的藥癮及精神分裂症的神經心理研究亦將成為本案儀器的另一線使用者；因為他們在建立動物行為模式後，將會需要神經科學的儀器進行分子細胞機制的研究。教育學院葉玉珠教授與神科所賴桂珍助理教授，刻正在研究創造力或其相關行為與內分泌物質的關係。由以上可見，本校神經科學基礎研究正在極力推展中，目前相關的設備較缺乏針對細胞分子測試的共用型儀器。本校尚有多位亦已展開或即將展開使用這些儀器的研究工作，透過本校「心智、大腦與學習」研究中心推動心智大腦研究。

### 本計畫建購儀器之相關說明及經費執行結果

本計畫採購七項神經科學相關研究儀器，包括全自動液相層析儀、正立顯微鏡及體視學分析軟體，冷凍切片系統，冷凍乾燥機，高溫高壓滅菌器，超低溫冷凍櫃，與螢光影像分析系統。

#### 1. 全自動液相層析儀

這項儀器系統主要是建立於高壓液相層析法（high pressure liquid chromatography, HPLC），它是一種應用於物質成分分析、定性以及定量的實驗技術，在神經科學研究領域中已被廣泛應用於神經化學傳遞物質的分析和定量；另外，HPLC 也被應用在神經藥理學上進行藥物的篩檢和分析；除此之外，在細胞分子生物學領域中 HPLC 也可以應用於純化 DNA、RNA 或蛋白質，因此 HPLC 這項儀器可以視為任何生物研究必備的基礎儀器設備之一。本所教師的研究領域含括從神經細胞分子生物學到動物認知行為學，分別在探討基因調控、細胞訊息傳遞路徑、神經藥物、細胞生理、系統生理等以及神經老化和病變等機制，皆有利用 HPLC 進行實驗分析的需求，因此，此項儀器的購置可作為本校神經科學核心實驗設備之一，提供給每一位教師進行相關研究。計劃編列的 HPLC 儀器在 solvent delivery system 部分是採用 gradient programmable 的規格，因此可以針對神經細胞複雜的內含物或是對神經細胞功能有所影響的複方藥物進行更精準的分離和篩檢，在 detection system 部分是採用 UV/VIS、Electrochemical 和 Spectrofluorometric 等三種規格，因此可以分別針對核苷酸、蛋白質或、各類神經化學傳遞物質以及其他有機分子進行定性或定量分析；另外配備的 automatic

sample injection system 和 fraction collector system 則可進行自動化注射和實驗樣品回收。

## 2. 細胞組織形態之顯微分析系統

本儀器系統包括體視學 (Stereology Microscopy) 分析軟體及正立螢光顯微鏡影像儀器。體視學 (Stereology) 是根據幾何(即 Cavalieri 的原則)和統計(勘測主要採樣推斷)的根本原則來對空間的形狀及大小來做估算之方法。在生物醫學上此方法可配合顯微鏡或其他儀器設備來測量細胞或局部組織大小。Stereology 可大大提高測量的準確度並縮短測量所需時間，是目前科學期刊發表文章，尤其在神經科學領域，所共同認定之最佳方式。神經系統的變化是很細微的。神經系統在發育過程受到干擾或者神經退化疾病造成局部腦細胞的死亡，萎縮或形態改變，皆可利用此設備來偵測並加以量化。神科所的老師個別研究專長分別為成癮藥物對行為及大腦的影響，神經老化及再生，神經發育，神經疾病。在這些領域裡都需要去測量局部腦區域之大小及局部神經細胞數。在 Stereology 被系統化應用之前，傳統測量局部腦區域之大小及局部神經細胞數的方法誤差大，因為只能局部取樣計算而沒有考量到測量區域的形狀，切片厚度，切片間隔距離等因素。再加上所取區域可能正好沒變化而其他區域有，造成誤判。如使用 Stereology 則可選取適當的取樣而得到精準的結果。

預期本案參與的每位老師皆須使用本設備，根據老師個人經驗，完成一對左右腦初步分析約需 4 小時，而一組實驗通常約有 52 隻老鼠，故估計使用時數至少每日 8 小時。本設備包含兩部份：(1) 正立螢光顯微鏡，一般使用狀況下腦切片需經免疫螢光染色以利於分辨所要觀察之區域或細胞，故需螢光顯微鏡，此方法無法用倒立顯微鏡進行，因為油鏡使用會有問題。(2) 電腦軟體及配備，包含”Stereo Investigator” software (來自 MicroBrightField, Inc.)，電動載物臺，數位高解析相機，電腦工作站。Stereo Investigator 控制電動 XYZ 平臺掃描連續組織切片，輕鬆完成多視野的組織軌跡，並借助 serial Section Manager 將多個連續切片的資訊生成一個資料檔案，以及根據每個切片的對應資訊進行定量分析。

## 3. 冷凍切片系統 (Cryosection system)

本案參與教師的研究涵蓋神經藥理、神經可塑性、神經發育及神經退化性疾病等，對細胞及動物組織的結構與功能分析皆有大量的需求，因此，本項儀器可作為本所公用儀器設備之一。細胞及組織切片系統主要功能在於提供本研究團隊

進行細胞及動物組織標本，適合免疫組織化學、酵素化學及離體組織生化功能等相關的研究與應用，切片系統低溫冷凍功能其對於組織抗原性與酵素活性具有十分良好的保存性，本計劃中編列的細胞及動物組織切片系統包含一直立型冷凍切片機及桌上型水平振盪切片機，直立型冷凍切片機可進行約  $1\ \mu\text{m}$  厚度之切片，可觀察細胞層級的結構，本冷凍切片機具有消毒功能，可避免組織遭受污染，此外亦具有組織旋轉角度調整功能，可精確掌握切片角度；桌上型水平振盪切片機則可進行約  $1500\ \mu\text{m}$  厚度之切片，可進行離體組織切片之生化功能分析(如 brain slides)，本儀器含外接冷卻系統，可將組織維持於低溫狀態。

#### 4. 冷凍乾燥機 (Freeze Dryer)

冷凍乾燥是將凍結狀態的物質，於適當真空的條件下使冰昇華為水蒸氣進，而除去水分的方法，對於容易氧化變質的物料或藥品、食品、藥品和生物製品有消毒滅菌的作用，以延長其保存年限。

#### 5. 高溫高壓滅菌器 (autoclave machine)

利用壓力下飽和蒸氣使得細菌之蛋白質與蛋白酵素產生凝固而變性，而達到滅菌效果。

#### 6. 超低溫冷凍櫃 (freezer)

動物組織實驗樣品之保存，減緩實驗樣品內含物〈如：RNA、蛋白質〉被分解或活性降低，以確保實驗結果之準確性。

#### 7. 螢光影像分析系統 (florescent image analysis system)

此套系統可用於細胞及組織免疫螢光染色結果之觀察及分析，因該顯微鏡配有體視學及 *neurolucida* 軟硬體，故可將切片組織結果加以量化分析及重新建構，並能對神經形態作分析、計算神經長度及分枝狀況

本計畫所建置的每一項儀器，均依「政府採購法」辦理採購並於交貨後先經運轉測試，由本校相關單位包括：神科所（使用單位）、總務處事務組（辦理採購單位）、總務處財產組、及會計室一起會同驗收。

各項儀器採購金額如下：(1) 全自動液相層析儀，2,895,000 元、(2) 細胞組織形態之顯微分析系統，4,598,745 元、(3) 冷凍切片系統，1,613,000 元、(4) 冷凍乾燥機，490,000 元、(5) 高溫高壓滅菌器，99,000 元、(6) 超低溫冷凍櫃，442,800 元、(7) 螢光影像分析系統，299,000 元，以上七項儀器總採購經費共計

10,437,545 元。其中國科會補助的 9,690,000 元全數支用，其經費執行率為 100 %。另外本校的配合款共支出 774,545 元，其中 500,000 元係由本校校務基金資助，另 274,545 元係由理學院研究經費資助。

### 儀器設備管理維護

本計畫所提的三項儀器，將列為本校共有儀器，委由理學院神經科學研究所管理及維護，並由總務處財產組列案保管，亦在儀器上貼註含本項專案名稱的財產保管章。考量所有使用者的地理位置方便性，本案的儀器設備將放置於本校大智樓神經科學研究所的共同儀器實驗室，此設置地點將有促於提升這些儀器的使用率至最大極限。本校神經科學研究所將在每學期初，定期舉行這些儀器的使用及應用講習課程，並擇期舉行相關的專題演講，推廣這三項儀器的操作使用技術及相關研究，以促進研究能量的提昇。

以下僅列示負責各項儀器管理的老師，列示次序先後代表管理者及代理管理者：

1. 全自動液相層析儀：趙知章助理教授、王培育助理教授
2. 細胞組織形態之顯微分析系統：賴桂珍助理教授、廖文霖助理教授
3. 冷凍切片系統：廖文霖助理教授
4. 冷凍乾燥機：王培育助理教授
5. 高溫高壓滅菌器：廖文霖助理教授
6. 超低溫冷凍櫃：王培育助理教授、賴桂珍助理教授、廖文霖助理教授
7. 螢光影像分析系統：賴桂珍助理教授

### 預期效益及結語

本校神經科學之教學研究的發展，是以神科所之細胞分子層級的研究為基石，它結合心理科學的行為認知系統之探討，現已更進一步的針對社會科學（如經濟學）的議題，進行以「認知學習」為主題的跨領域研究。換言之；這三種不同研究取向包括：（1）細胞分子神經科學（cellular and molecular neuroscience）、（2）行為與認知（behavioral and cognitive）、與（3）社會神經科學（social neuroscience），這正是當今神經科學發展所涵蓋的廣泛層面。本校對後面兩項的研究能量與教學資源，因已有多年的經營及培育人才，其內涵可謂尚稱完整。但

相對而言第一項的細胞分子神經科學的發展，本校目前僅有才成立近四年的神科所，仍屬教學研究的發展初期。雖然校方也投入相當的人事與設備資源，但爲了加速發展各項研究教學，以盡早達到可以支援前述兩個層級的研究之基礎研究知能，本校神科所仍然有待擴充儀器設備，尤其是比較昂貴精密的儀器。本計畫蒙貴會惠予支持補助對前述本校發展神經科學的整體推動，已形成相當的助益效果。本計畫於 2009 年 12 月 1 日起執行，對本校師生從事神經科學研究之士氣鼓舞有顯著提升，特別是從事神經生物學直接有關的神科所師生。僅六位神科所老師帶領相關學生在 2010 年期間而言，所發表的 SCI 期刊論文共計 7 篇，出席學術會議的文摘及報告共 12 篇。透過本計畫的成果，未來的研究能量預計會再逐年加速增進。總之，這項計畫的成果已實質的提升本校神經科學研究基礎研究之水平，尤其是在細胞與分子層級的神經生物學之研究，未來將有助於全面推展出具有跨越人文社會科學領域的心智大腦科學之研究特色，此舉亦將有助於國內神經科學進展與擴充。

附錄一：六位神科所老師在 2010 年期間發表的 SCI 期刊論文共計 7 篇及學術會議的文摘共 12 篇之目錄。

(中英文名字對照：廖瑞銘 Liao R.M.、柯美全 Ko M.C.、趙知章 Chao C.C.、賴桂珍 Lai Q.J.、王培育 Wang P.Y.、廖文霖 Liao W.L.)

### **SCI Journal Publications**

1. Azhar M\*, **Wang PY\***, Frugier T, Koishi K, Deng C, Noakes PG, McLennan IS. (2010) Myocardial deletion of Smad4 using a novel  $\alpha$  skeletal muscle actin Cre recombinase transgenic mouse causes misalignment of the cardiac outflow tract. International Journal of Biological Science, 6(6):546-55. (\*Co-first author).
2. **Chao CC**; Ma YL; Lee EH. (2011) Brain-Derived Neurotrophic Factor Enhances Bcl-xL Expression Through Protein Kinase Casein Kinase 2-Activated and Nuclear Factor Kappa B-Mediated Pathway in Rat Hippocampus. Brain Pathology (in press)
3. Hu E. Calò G. Guerrini R. **Ko MC**. (2010) Long lasting antinociceptive spinal effects in primates of the novel nociceptin/orphanin FQ receptor agonist UFP-112. Pain 148(1):107-113.
4. Park JB. Kwon YM. Lee TY. Brim R. **Ko MC**. Sunahara RK. Woods JH. Yang VC. (2010) PEGylation of bacterial cocaine esterase for protection against protease digestion and immunogenicity. Journal of Controlled Release 142(2):174-179.
- Narasimhan D. Nance MR. Gao D. **Ko MC**. MacDonald J. Tamburi P. Yoon D. Landry DW. Woods JH. Zhan CG. Tesmer JJG. Sunahara RK. (2010) Structural analysis of thermostabilizing mutations of cocaine esterase. Protein Engineering, Design, and Selection 23(7):537-547.
5. Podlesnik CA. **Ko MC**. Winger G. Wichmann J. Prinssen EP. Woods JH (2010) The effects of nociceptin/orphanin FQ receptor agonist Ro 64-6198 and diazepam on antinociception and remifentanyl self-administration in rhesus monkeys. Psychopharmacology (Berl) (in press).
6. Xue L. **Ko MC**. Tong M. Yang W. Hou S. Fang L. Liu J. Zheng F. Woods JH. Tai HH. Zhan CG. (2010) Design, preparation and characterization of high-activity mutants of human butyrylcholinesterase specific for detoxification of cocaine. Molecular Pharmacology (in press).
7. Shen YL. Chen YC. & **Liao RM**. (2010) Dopamine receptor antagonists impair place conditioning after acute stress in rats. Behavioural Pharmacology. 21(1): 77-82.

### **Conference Abstracts**

1. Chen CM. Cheng CC. Su PY. **Ko MC**. (2010 Mar) Enhanced antidepressant-like effects of a delta opioid receptor agonist, SNC80, in rats under inflammatory pain. The 25<sup>th</sup> Joint Annual Conference of Biomedical Science, Taipei, Taiwan.
2. Podlesnik CA. **Ko MC**. Winger G. Woods JH. (2010 Apr) The effects of Ro

- 64-6198 and diazepam on antinociception and remifentanil self-administration in rhesus monkeys. *Experimental Biology 2010 (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)*, Anaheim, California, USA (The FASEB Journal 24:765.1).
3. Chen CM. Cheng CC. Su PY. **Ko MC.** (2010 Apr) The central antidepressant-like and antinociceptive effects of a delta opioid receptor agonist SNC80 in rats. *Experimental Biology 2010 (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)*, Anaheim, California, USA (The FASEB Journal 24:581.3).
  4. Collins GT. Carey KA. **Ko MC.** (2010 Apr) Amelioration of the acute cardiovascular effects of cocaine by a longer acting mutant cocaine esterase in freely moving rhesus monkeys. *Experimental Biology 2010 (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)*, Anaheim, California, USA (The FASEB Journal 24:764.5).
  5. Hu E. Cremeans CM. Husbands SM. **Ko MC.** (2010 Apr) Effects of intradermal administration of endogenous opioid peptides,  $\beta$ -endorphin and dynorphin-A, on scratching behavior in mice. *Experimental Biology 2010 (American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics)*, Anaheim, California, USA (The FASEB Journal 24:581.4).
  6. Collins GT. Narasimhan D. Carey KA. Berlin AA. Lukacs NW. Sunahara RK. Woods JH. **Ko MC.** (2010 Jun) Repeated administration of a longer acting mutant cocaine esterase: Interactions with the acute cardiovascular effects of cocaine and immune responses in freely moving rhesus monkeys. The 72<sup>nd</sup> annual meeting of *College on Problems of Drug Dependence*, Scottsdale, Arizona, USA.
  7. Wu J.Y. and **Lai G.J.** (2010), Stress hormones regulation of BK channel alternative splicing in the hippocampus. 40<sup>th</sup> Annual Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA
  8. Carlson GC, **Liao WL** (2010) Hippocampal circuit disorder in mouse model of RTT is coincident with overt RTT-like symptoms: Potential model of developmental regression. The 40th Annual Meeting, Society for Neuroscience. Program No. 870.19, San Diego, CA.
  9. Shen YL & **Liao RM** (2010) The dopamine receptors in the medial prefrontal cortex involved in place conditioning as an acute stressor given simultaneously in associative context. Annual Conference (49th) of Taiwanese Psychological Association, Nov. 6-7, Ja-Yi, Taiwan.
  10. Chen CY, Yen NS, & **Liao RM** (2010) The Effect of Short-term Affective Modulation on Reward Prediction Error Signal: A Study of Feedback-related Negativity. Society of Neuroeconomics, Oct. 15-17, Evanston, IL, USA.
  11. Chiang FK, Huang SK, & **Liao RM** (2010) Lack of effect of dopamine D4 receptor agonist and antagonist on the performance of differential reinforcement of low-rate responding (DRL) behavior. Society for Neuroscience, Nov. 13-17,

San Diego, CA, USA.

12. Shen YL & **Liao RM** (2010) Post-training infusion of dopamine receptor antagonists in the medial prefrontal cortex did not affect stressor induced place conditioning. Society for Neuroscience, Nov. 13-17, San Diego, CA, USA.

# 國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2011/03/26

|           |   |
|-----------|---|
| 國科會補助計畫   | 計畫名稱: 充實研究設備提升生物科技研究能量-政治大學神經科學基礎研究共同儀式設備 |
|           | 計畫主持人: 廖瑞銘                                |
|           | 計畫編號: 98-2321-B-004-001- 學門領域: 生理         |
| 無研發成果推廣資料 |   |

98 年度專題研究計畫研究成果彙整表

| 計畫主持人：廖瑞銘                                |                 | 計畫編號：98-2321-B-004-001- |                 |            |      |                                     |     |
|--|-----------------|-------------------------|-----------------|------------|------|-------------------------------------|-----|
| 計畫名稱：充實研究設備提升生物科技研究能量-政治大學神經科學基礎研究共同儀式設備 |                 |                         |                 |            |      |                                     |     |
| 成果項目                                     |                 | 量化                      |                 |            | 單位   | 備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等） |     |
|  |                 | 實際已達成數（被接受或已發表）         | 預期總達成數（含實際已達成數） | 本計畫實際貢獻百分比 |      |                                     |     |
| 國內                                       | 論文著作            | 期刊論文                    | 0               | 0          | 100% | 篇                                   |     |
|  |                 | 研究報告/技術報告               | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 研討會論文                   | 1               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 專書                      | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  | 專利              | 申請中件數                   | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|  |                 | 已獲得件數                   | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  | 技術移轉            | 件數                      | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|  |                 | 權利金                     | 0               | 0          | 100% | 千元                                  |     |
|  | 參與計畫人力<br>（本國籍） | 碩士生                     | 0               | 0          | 100% | 人次                                  |     |
|  |                 | 博士生                     | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 博士後研究員                  | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 專任助理                    | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
| 國外                                       | 論文著作            | 期刊論文                    | 7               | 0          | 100% | 篇                                   |     |
|  |                 | 研究報告/技術報告               | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 研討會論文                   | 11              | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 專書                      | 0               | 0          | 100% |                                     | 章/本 |
|  | 專利              | 申請中件數                   | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|  |                 | 已獲得件數                   | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  | 技術移轉            | 件數                      | 0               | 0          | 100% | 件                                   |     |
|  |                 | 權利金                     | 0               | 0          | 100% | 千元                                  |     |
|  | 參與計畫人力<br>（外國籍） | 碩士生                     | 0               | 0          | 100% | 人次                                  |     |
|  |                 | 博士生                     | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 博士後研究員                  | 0               | 0          | 100% |                                     |     |
|  |                 | 專任助理                    | 0               | 0          | 100% |                                     |     |

|  |   |
|--|---|
| <p>其他成果<br/>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p> | <p>透過本計畫的成果，本校神經科學未來的研究能量預計會再逐年加速增進。這項計畫的成果已實質的提升本校神經科學研究基礎研究之水平，尤其是在細胞與分子層級的神經生物學之研究，未來將有助於全面推展出具有跨越人文社會科學領域的心智大腦科學之研究特色，此舉亦將有助於國內神經科學進展與擴充。</p> |
|--|---|

|   | 成果項目            | 量化 | 名稱或內容性質簡述 |
|---|-----------------|----|-----------|
| 科<br>教<br>處<br>計<br>畫<br>加<br>填<br>項<br>目 | 測驗工具(含質性與量性)    | 0  |           |
|   | 課程/模組           | 0  |           |
|   | 電腦及網路系統或工具      | 0  |           |
|   | 教材              | 0  |           |
|   | 舉辦之活動/競賽        | 0  |           |
|   | 研討會/工作坊         | 0  |           |
|   | 電子報、網站          | 0  |           |
|   | 計畫成果推廣之參與(閱聽)人數 | 0  |           |



# 國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

## 1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

## 2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以 100 字為限）

在 2010 年期間而言，所發表的 SCI 期刊論文共計 7 篇，出席學術會議的文摘及報告共 12 篇。

## 3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

本校神經科學之教學研究的發展，是以神科所之細胞分子層級的研究為基石，它結合心理科學的行為認知系統之探討，現已更進一步的針對社會科學（如經濟學）的議題，進行以「認知學習」為主題的跨領域研究。本校對後面兩項的研究能量與教學資源，因已有多年的經營及培育人才，其內涵可謂尚稱完整。但相對而言第一項的細胞分子神經科學的發展，本校目前僅有才成立近四年的神科所，仍屬教學研究的發展初期。雖然校方也投入相當的人事與設備資源，但為了加速發展各項研究教學，以盡早達到可以支援前述兩個層級的研究之基礎研究知能，本校神科所仍然有待擴充儀器設備，尤其是比較昂貴精密的儀器。本計畫蒙 貴會惠予支持補助對前述本校發展神經科學的整體推動，已形成相當的助益效果。本計畫於 2009 年 12 月 1 日起執行，對本校師生從事神經科學研究之士氣鼓舞有顯著提升，特別是從事神經生物學直接有關的神科所師生。透過本計畫的成果，未來的研究能量預計會再逐年加速增進。總之，這項計畫的成果已實質的提升本校神經科學研究基礎研究之水平，尤其是在細胞與分子層級的神經生物學之研究，未來將有助於全面推展出具有跨越人文社會科學領域的心智大腦科學之研究特色，此舉亦將有助於國內神經科學進展與擴充。