

出國報告（出國類別：參加學術會議）

The 40th Annual Meeting of the Japan
Neuroscience Society
（第40屆日本神經科學學會年會）

服務機關：三軍總醫院核子醫學部

姓名職稱：邱創新(部主任)

派赴國家：日本千葉

出國時間：106年7月19日至7月24日

報告日期：106年8月4日

摘要：

2017年舉辦的第40屆日本神經科學學會年會 (The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) 在日本千葉的海濱幕張展覽館舉行，會議舉辦時間為7月20日至7月23日。本人以「Effects of MDMA-induced neurotoxicity in rat model on serotonin transporters, brain glucose metabolism, and locomotor activity」發表於大會並以壁報方式展示。本次會議之參與目的為: (一) 學習日本將核醫功能性影像應用於神經科學的研究。(二) 觀察會場中展示廠商最新發展出的神經科學研究設備。(三) 考察日本的學術研究風氣與精神。(四) 了解神經科學以外的研究成果，並探索是否有新的啟發後續相關研究。經過參加這次國際會議，發現日本的學術研究整合性相當高。在腦神經科學、心血管、腎臟、肝臟及代謝研究不僅利用分子機制研究的很深入也將核醫功能性影像整合其中，探究疾病模式或不同治療策略下對身體系統功能性的影響。希望台灣的科學研究發展也能夠亟力往分子影像或功能性造影發展，建立更多影像篩檢平台了解疾病的機制與發展新的治療方法。

2017年第40屆日本神經科學學會年會心得報告

目 錄

| | 頁碼 |
|----------------|----|
| 壹、會議緣起..... | 4 |
| 貳、參加目的..... | 4 |
| 參、會議過程..... | 5 |
| 肆、會議心得與建議..... | 6 |
| 伍、附件資料..... | 8 |
| 與會照片 | |

壹、會議源起：

2017 年舉辦的第40屆日本神經科學學會年會 (The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) 在日本千葉市海濱幕張的海濱幕張展覽館 (Makuhari Messe) 舉行「海濱幕張」是當地的地名，而「Messe」則是德文的「貿易展」之意。千葉市 (Chiba) 位於東京東南邊靠東京灣，距離東京都心約40公里並且有三條交通線路接往東京。千葉市是關東地方的主要海港之一。本市大部分為住戶，然而在沿海一帶有很多工廠和倉庫。

自1978年舉行第一屆年會時，來自諸如解剖學，生理學，藥理學，生物化學和生物物理學等現有學科的神經科學研究人員相對較少。在接下來的幾十年中，神經科學與分子生物學，細胞生物學，計算科學，工程學，心理學等學科的緊密合作和綜合研究活動以及臨床神經科學，包括神經病學，精神病學，神經外科學，和康復醫學。與這些發展同步，年度會議在參與者人數和研究領域的多樣性方面穩步增長。因此，會議已經發展成為一個主要論壇基礎，應用和臨床神經科學家可以提出他們的研究結果並交流關於他們研究的信息。今天，神經科學跨越生命科學，醫學，工程，人文等多個學科，未來充滿潛力。神經科學不斷發展的動力來自於理解腦部功能，以克服現代社會日益重要的神經和精神障礙。為了實現這些目標，神經科學家們引入了各種各樣的新方法，並不斷創造技術創新。這些新穎的方法不僅包括生物科學常用的技術，如基因組編輯和iPS細胞，還包括特定於神經科學研究的技術，如光遺傳學(optogenetics)，神經元群體活動成像以及大腦的非侵入性成像。因此，神經科學不斷變化，促進與相關研究領域的互動，並向未來邁進。美國，歐洲，日本目前正在開展大型項目，以闡明整個大腦的連通性和功能，其他國家也在規劃或正在開發類似的工作。因此，這些研究令人興奮的新結果將在2017年神經科學年會中提出。

2017 年舉辦的第40屆日本神經科學學會年會會議在 7 月 20 日起至 7 月 23 日舉行，由此大會主席狩野 方伸教授(Masanobu Kano, M.D., Ph.D.) 邀請。本人於 2017 年 4 月間以題目「Effects of MDMA-induced neurotoxicity in rat model on serotonin transporters, brain glucose metabolism, and locomotor activity」的摘要投稿(附件一)，於同年 5 月間收到大會接受函通知本人參加7月舉辦的會議，並以壁報方式展示本論文。

貳、參加目的：

本人出席本次會議，前後共六天行程，參與日本神經科學學會年會的目的如下：

(一) 學習國外研究團隊在正子造影領域運用於腦科學的正子示蹤劑研發趨勢：本人長久以來進行腦科學相關研究工作，研究成果也發表於國際著名期刊。為了多了解目前國際上在腦科學或神經科學研究的發展趨勢，因此參加本次會議。透過參加本次會議學習到國外研究對於腦科學研究之最新進展，可做為未來研究的重要啟發。

(二) 觀察會場中展示廠商最新發展出的神經科學研究設備：日本神經科學學會年會是亞洲重要神經科學會議，研發神經科學研究設備的廠商皆在此年會議出最先進的研究設備，本人利用此次參加年會的機會，可以建議未來三軍總醫院添購更新型且更能更完整的研究儀器。

(三) 考察日本的學術研究風氣與精神：此會議有許多重要的研究學者和醫師參與，所以藉由參加此會議可認識並與相關領域的研究人員並進行交流，以瞭解日本學者在研究上的實驗設計、思考邏輯與嚴謹的態度。以及在各種研究領域和神經科學領域獲得廣泛的信息，藉由頂尖神經科學家的全體講座和特別講座，特別是來自鄰國亞洲國家

的科學家積極參與，讓參與者獲得最新信息，呈現令人興奮的新發現，與同儕互動，最終為推動神經科學做出貢獻。

(四)了解神經科學以外的研究成果，並探索是否有新的啟發進行相關研究：此會議中本人積極了解腦科學和神經科學領域以外的研究，並從中探索是否有新的研究領域、趨勢的啟發。

(五)查考日本的風土民情：雖然停留日本海濱幕張的時間只有6天，但仍是一個去學習日本國際競爭力很好的機會。

參、會議過程：

本人搭機於7月19日抵達日本東京成田機場再搭乘高速巴士抵達海濱幕張。於7月19日在海濱幕張市及會場附近熟悉交通工具與會議會場位置。由於海濱幕張市是一個以商業和工業為主要的城市，因此的對於觀光發展不像東京、京都和大阪繁榮。初至海濱幕張市僅有較繁榮的市中心或公共服務據點皆能以英文進行溝通。7月的海濱幕張有著一個適合出行的氣候，溫差不大，一天的氣溫介於25-29度之間，也由於空氣較乾燥，因此體感溫度不像在台灣所感受到的那麼熱。日本的交通相當的便利，主要以地鐵系統為主、公車為輔。此外，城市治安也很讓人安心，即使夜間在街上行走也不須擔心。

本屆舉辦地點「幕張展覽館」於1989年10月9日，正式啟用。為日本第一個冷暖氣一體化的大型會議場所，空間寬闊由國際會議中心及8個展覽館組成，本次會議於國際會議中心舉行，共分為10個會議會場，於第八展覽館作為壁報論文展示會場合併神經科學研究設備展示會場。7月20日上午8點由飯店步行前往幕張展覽館，步行路程的時間約10分鐘。第一天辦理註冊手續與辦理報到時，發現大家都很準時的報到與會。報到完畢後隨即將論文壁報貼於第八館的一樓壁報展示區的指定位置『Overseas Session 1』編號P212(如圖一)。之後隨即參加大會開幕式，由大會會長狩野方伸教授主持開幕，介紹本屆會議主題『推動神經科學最前線(Pushing the Frontiers of Neuroscience)』7月20日會議，由山森哲雄/Tetsuo Yamamori講演「Mesoscopic tracer mapping in marmosets」對本人的研究領域有重大的啟發。主要內容為日本「Brain/MINDS」計畫研究對象以一種小型的猴子marmosets，優點是專門用於靈長類動物研究的marmosets。它們小(300-500g)，相對容易處理，具有較高的再生能力。已經開發了種系繁殖的轉基因猴。我們希望日本的Brain/MINDS項目可以通過提供研究基礎設施，成為老鼠與人類之間的研究橋樑，從而為全球腦圖計劃做出貢獻。為了實現這一目標，國立研究開發法人理化研究所(Institute of Physical and Chemical Research，簡稱理研或RIKEN的Brain/MINDS核心研究所有兩個主要項目：由Hideyuki Okano博士率領的One(項目A)專注於巨像解剖(MRI)，功能性(示踪劑)和奈米微觀(電子顯微鏡)等級的影像連接。由Atsushi Miyawaki博士領導的另一個(項目B)著重於創新的神經技術研究，包括使用動物疾病模型的研究。在演講中，山森哲雄討論使用示踪劑注射建立猴子的介觀腦圖的方法。主題將包括使用AAV載體作為示踪劑，通過串聯雙光子層析成像檢測螢光信號，以及製作連接圖的信息學方法。我們拿了通過串聯雙光子層析成像檢測螢光信號，以及製作影像連接的信息學方法。將體內和離體跟踪注射之前和之後的MRI圖像與3D重建示踪劑圖像與基於MRI的3D圖譜匹配，並開發神經解剖學註記，這也是許多歐美先進國家神經科學正在研究與開發的目標。

7月20日會議下午壁報論文發表則是進行以英文口頭講解講解論文內容與成果，並與參觀者交流，本人主要的發表內容如下：「3,4-Methylenedioxymethamphetamine(MDMA或稱為Ecstasy)為成長最快速的濫用藥物之一，許多研究已證實MDMA會引

發神經毒性，對腦中血清素神經元造成損傷。本研究目的為利用動物正子造影於大鼠活體腦中評估 MDMA 濫用模式對於血清素轉運體與葡萄糖代謝之影響。血清素轉運體 (4-[18F]-ADAM) 造影在 MDMA 組，相較於控制組 4-[18F]-ADAM 之專一性攝取率視為基準值)，給藥四周後降低比率達 20% ~47 %；最大降低腦區為丘腦 (給藥四週後為 SUR=1.7；降低比例為 47 %)；最小降低腦區為額皮質(四週後為SUR= 0.8；降低比例為 20 %)。葡萄糖代謝(18F-FDG)之動物正子造影在 MDMA 組，相較於控制組 18F-FDG 之標準化攝取值 (SUV) 為基準值，大鼠經 MDMA 處理後顯示，一周後除下視丘無明顯變化外，各腦區的專一性攝取率明顯減少，但四週後各腦區的專一性攝取率明顯升高。一周後各腦區之 SUV 降低 10 % ~25 %；而給藥結束四週後回升比率較一周後達 20% ~68 %；變化最大腦區為丘腦 (一周後為 SUV= 0.5，降低比例為 25 %；四週後為 SUV= 0.80，回升比例為 60 %)及額皮質(一周後為 SUV= 0.48，降低比例為 20%；四週後為 SUV=0.8，回升比例為 68 %)；變化最小腦區為下視丘變化 (一周後為 SUV=0.36，降低比例為 20%；四週後為 SUR=0.5，回升比例為 38 %)。本研究結果顯示施用 MDMA 四週後會引發各腦區一致性的血清素神經系統活性下降，亦會影響腦部葡萄糖代謝狀況，包含一周後葡萄糖代謝減少及四週後葡萄糖代謝升高，代表 MDMA 會引發血清素神經毒性神經毒性，不僅會對腦中血清素神經元造成損傷，亦表現一周後腦部能量代謝低激活，而四週後葡萄糖代謝升高可能是獨立的，不相關的反應。動物行表現亦可見施用 MDMA 四週後會引發大鼠焦慮行為，建議未來可以藉此動物實驗平台篩選出更多具有神經保護效果潛力藥物。

接續聆聽多場專業演講包含蒙特利爾大學 所屬 路易·埃里克·特魯多 報告「多巴胺神經元的突觸和非突觸連通性：對多巴胺神經元的基本功能和易感性的新見解」 已知大腦中多巴胺神經元的功能在包括帕金森病，精神分裂症和藥物濫用在內的許多疾病中受到干擾。我們對多巴胺神經元的連通性和基本功能的有限知識是開發這些疾病的新治療策略的主要障礙。多巴胺神經元的軸突和末端結構域以兩種方式特別有趣。首先，這些神經元，特別是那些位於黑質黑質中的神經元具有特別發達和高度支化的軸突植入。

肆、心得與建議事項：

(一) 經過參加這次國際會議，發現日本的學術研究整合性相當高。在腦神經科學及代謝研究不僅利用分子機制研究的很深入，也將神經影像研究整合其中，探究疾病模式或不同治療策略下對神經系統的影響。希望台灣的科學研究發展也能夠亟力往分子影像或功能性造影發展，建立更多影像平台了解疾病的機制與發展新的治療方法。

(二) 在整個會議中，由與與會進行論文發表的數量眾多，大會為了環保因此特別為本此會議開發了 Android 和 iOS 系統的 APP。與會人員可自行下載並查詢論文摘要與、個演講場次，對於長途參加國際會議的人員只要有筆記型電腦、智慧型手機或平板就可以掌握整個大會的資訊，以及大會有臨時更動的議程也能夠即時收到通知。

(三) 在日本海濱幕張市這個異鄉開會期間，暫居於此文化與台灣截然不同的城市，有許多獨自思考的機會，對於未來的研究方向也能夠有更多的啟發。

在完成本次的會議後，本人有下列建議：

(一) 台灣位居西太平洋樞紐位置，資訊的豐富程度並不亞於日本。而台北市交通進步人文薈萃，台灣的醫療融會中西的優點也相當先進與完整，這些條件並不比日本遜色，因此台灣各個學會應該爭取舉辦大型國際醫學會議，也可以增加台灣在國際上的知名度。

(二) 觀察本次會議，許多國外學者對於神經退化性疾病的早期診斷方法投入大量資源進行研究，未來各個先進國家皆可能面臨人口老化的問題，這也將帶來許多因老化而出現的神經退化疾病。台灣產學界應及早整合現有的人才與資源進行相關研究，防止這些潛在的老年疾病影響國家整理競爭力與經濟發展，並提升台灣整體研究的競爭力。

伍、附件資料：

附件一、投稿會議摘要

Effects of MDMA-induced neurotoxicity in rat model on serotonin transporters, brain glucose metabolism, and locomotor activity

Chuang-Hsin Chiu, Han-Ling Ko, Shao-Ju Weng, Cheng-Yi Cheng, Kuo-Hsing Ma*

¹ Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of Biochemistry, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

³ Department of Nuclear Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Background: Methylenedioxymethamphetamine (MDMA or Ecstasy) is one of the fastest increased prevalence in recreational use over the past decades because it produces pleasurable sensation. While evidence suggests that the long-term consequences of MDMA use include neurodegeneration to serotonergic and, little is known about glucose metabolism in the brain and locomotor activity. The aim of this study was to evaluate the effects of MDMA-induced neurotoxicity on serotonin transporters (SERT) and glucose metabolism in animal brains using small-animal positron emission tomography (animal-PET) imaging.

Methods: Adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: MDMA group (10.0 mg/kg, s.c., twice a day for 4 days, n=6), control group (saline: 1.0 mL/kg, n=6), and normal group (n=6). The 4-¹⁸F-ADAM / animal-PET imaging was carried out at day 31 after MDMA administration. On the next 2 days after 4-¹⁸F-ADAM (day 14 and day 33 after MDMA administration), animals were prepared for ¹⁸F-FDG / animal-PET glucose metabolism imaging. [¹⁸F]-FDG and 4-¹⁸F-ADAM (14.8 - 18.5 MBq; 0.4 - 0.5 mCi) were injected into the tail vein for animal-PET. Each groups were carried out Open-field locomotor activity was recorded using a computerized automated activity monitoring system on before experimental procedure and last animal-PET imaging.

Results: The 4-¹⁸F-ADAM uptakes in various brain regions were expressed as specific area of specific uptake ratios (SURs). In addition, the brain glucose metabolism with [¹⁸F]-FDG were expressed as standard uptake values (SUVs). The SURs of 4-¹⁸F-ADAM and SUVs of [¹⁸F]-FDG in the MDMA group was reduced compared with the control and normal groups, and the MDMA group showed reduction rate was 20% and 47%, respectively. The results of Open-field locomotor activity was significant hyperactivity in the MDMA group compared to other groups at the time point of four weeks after MDMA administration.

Conclusion: These results showed that MDMA could cause not only damages the serotonergic fibers in the brain and lower activation of energy metabolism in the brain but locomotor hyperactivity one week after MDMA administration, whereas an increase in glucose metabolism and remained locomotor hyperactivity four weeks after MDMA administration. The current study indicated MDMA-induced neurotoxicity in rat model on brain serotonin transporters, and influence brain glucose metabolism and locomotor activity.

Effects of MDMA-induced neurotoxicity in rat model on serotonin transporters, brain glucose metabolism, and locomotor activity



Chuang-Hsin Chiu¹, Han-Ling Ko², Shao-Ju Weng², Cheng-Yi Cheng¹, Kuo-Hsing Ma²

¹ Department of Nuclear Medicine, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

² Department of Biology and Anatomy, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Aim

Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is one of the fastest increased prevalence in recreational use over the past decades because it produces pleasurable sensation. While evidence suggests that the long-term consequences of MDMA use include neurodegeneration to serotonergic and, little is known about glucose metabolism in the brain and locomotor activity. The aim of this study was to evaluate the effects of MDMA-induced neurotoxicity on serotonin transporters (SERT) and glucose metabolism in animal brains using small-animal positron emission tomography (animal-PET) imaging.

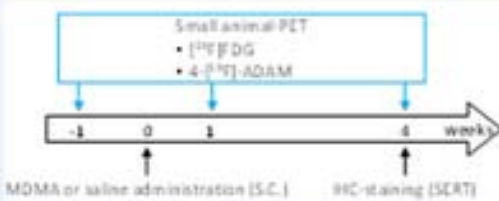


Fig. 1 Experimental subjects. Rats received MDMA (saline or 4 weeks). The ¹⁸F-FDG and 4-[¹¹C]-ADAM / small-PET were performed at -1, 1 and 4 weeks. Finally, the IHC study of SERT was carried in the rat brain PET images.

Materials and methods

Animals

Sprague Dawley (SD) rats were divided into 3 groups: MDMA group (100 mg/kg, i.c., twice a day for 4 days, n=6), control group (saline: 1.0 ml/kg, twice a day for 4 days, n=6), and normal group (n=6). The experimental paradigm was shown in Fig. 1.

Behavioral test

Each groups were carried out Open-field locomotor activity was recorded using a computerized automated activity monitoring system before experimental procedure and last animal-PET imaging.

Small animal-PET

The 4-[¹¹C]-ADAM/small animal-positron emission tomography (animal-PET) was carried out at -1, 1 and 4 weeks after MDMA administration. On the next 2 days after glucose metabolism [¹⁸F]-FDG; Fig. 2B), animals were prepared for 4-[¹¹C]-ADAM (selectively to SERT; Fig. 2C) imaging. [¹⁸F]-FDG (72 MBq; 2 mCi) and 4-[¹¹C]-ADAM (14.8 - 18.5 MBq; 0.4 - 0.5 mCi) were injected into the tail vein for animal-PET. The brain glucose metabolism with [¹⁸F]-FDG were expressed as standard uptake values (SUV). In addition, the 4-[¹¹C]-ADAM uptakes in various brain regions were expressed as specific area of specific uptake ratios (SARs = target brain area - cerebellum/ cerebellum).

Immunohistochemistry staining

Finally, these rats were sacrificed and SERT (anti-serotonin transporter, 1:2000; Millipore) immunohistochemical (IHC) studies were conducted.

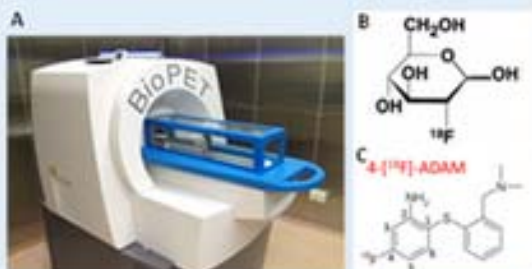


Fig. 2 (A) The small animal-PET (BioPET 100, BIORCAN, USA) used for acquire the [18F]-FDG and 4-[11C]-ADAM scans.

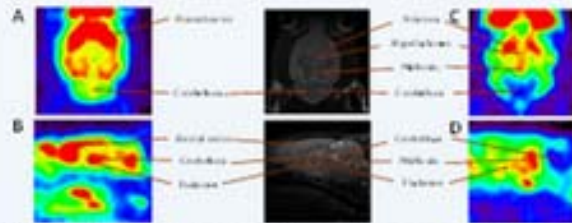


Fig. 3 PET images of [¹⁸F]-FDG and 4-[¹¹C]-ADAM scans in coronal rat brain. The scans collected at 1 week (A and B) or at 4 weeks (C and D) after cocaine administration (saline or MDMA).

Results

The results of behavioral test showed that the activity of MDMA rat was less than that of control rat at 1 week after MDMA treatment (* p<0.05; Fig. 4). The motor behavior of MDMA rat recovered at 4 weeks and similar to that of Control rat (Fig. 4). The [¹⁸F]-FDG and 4-[¹¹C]-ADAM images of normal rat were acquired prior to MDMA injection (Fig. 3). The SUVs of [¹⁸F]-FDG and SARs of 4-[¹¹C]-ADAM in the MDMA group was reduced compared with the control group (Fig. 5), and the MDMA group showed reduction rate was 20% and 47%, respectively (Fig. 5). The results showed that four weeks after MDMA administration will lead to the consistency of serotonergic nervous system activity decreased and also influenced the brain glucose metabolism. The results of IHC study showed that the SERT-ir fibers in raphe nucleus and striatum of MDMA group were less than that of control group (Fig. 6).

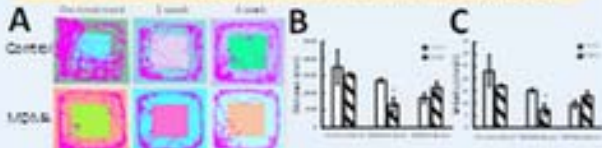


Fig. 4 Open-field test of Control and MDMA rats. (A) The scans showed the motion of rat in the open-field test. (B, C) The motor behavior of MDMA rat showed less activity at 1 week after MDMA administration, but recovered similar to that of control rat at 4 weeks after MDMA treatment.

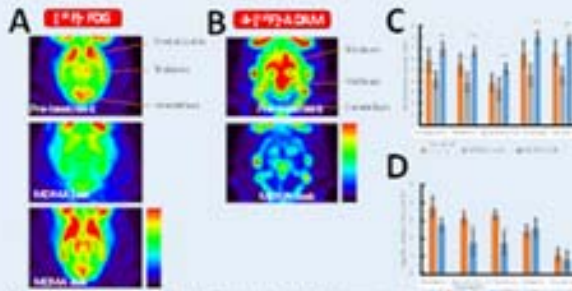


Fig. 5 The quantification of [¹⁸F]-FDG and 4-[¹¹C]-ADAM scans (** p < 0.05). The SUVs of [¹⁸F]-FDG were calculated from cerebellum, raphe nucleus, hippocampus, striatum, and basal ganglia, and SARs of 4-[¹¹C]-ADAM were calculated from raphe nucleus, hippocampus, striatum, and basal ganglia.

Conclusion

These results showed that MDMA could cause not only damages the serotonergic fibers in the brain and lower activation of energy metabolism in the brain but locomotor hyperactivity one week after MDMA administration, whereas an increase in glucose metabolism and remained locomotor hyperactivity four weeks after MDMA administration. The current study indicated MDMA-induced neurotoxicity in rat model on brain serotonin transporters, and influence brain glucose metabolism and locomotor activity.



Fig. 6 Immunohistochemistry of serotonin transporter (SERT) in the raphe nucleus of control (control) and MDMA (saline or MDMA) rats at 4 weeks following administration. The results showed that SERT-ir fibers of MDMA rat were less than that of Control rat.



Timetable

Bookmark

Search

Session Search

Configuration

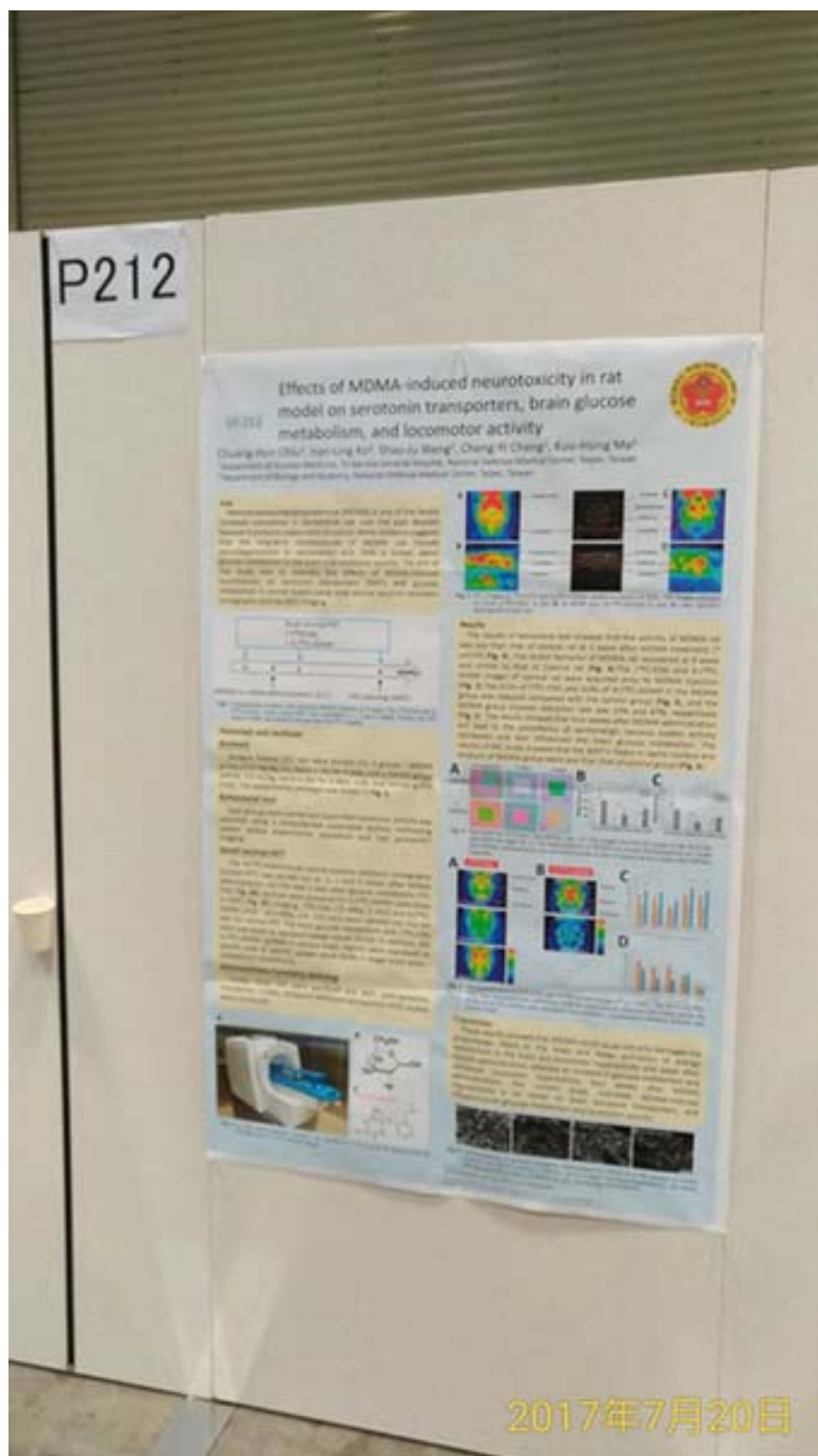
Event Information

How to Use

日本神経科学学会 The Japan Neuroscience Society, since 1974

附件三、會議相關照片

圖1、完成報到手續後將壁報論文張貼於展示會場。



圖二、壁報展示區，每位發表者須進行論文報告與聽眾提問。

