

## 出國報告(開會)

# 107 年度基因、腦部與行為會議 國際會議心得報告

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃三原、國防醫學院 教授

派赴國家：美國羅徹斯特（明尼蘇達州）

出國時間：107 年 5 月 15 日至 5 月 20 日

報告日期：107 年 5 月 29 日

## 摘要

此次於美國明尼蘇達州梅奧市民中心舉辦的2018年國際行為與神經遺傳學會International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS), 第20屆年會討論主題主要是從神經基礎去探討行為的表現, 大致可分為「感覺刺激迴路的功能與結構」、「晝夜節律在精神與神經障礙症上扮演的角色」、「糖化皮質激素的相關信息傳導對行為之影響」、「以複雜模型去探討複雜性疾病」與「以神經基礎來探討成癮與精神障礙症中的衝動性行為」等五種會議討論主題。

本人報告主題內容為「多巴胺轉運體可用性的降低與SLC6A3基因變異可能在酒精使用障礙症的易感受性上扮演角色」。研究主要透過<sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1作為配體的單光子放射斷層掃描對他們的紋狀體DAT可用性進行測量, 並針對DAT多樣性做基因分型。同時對受試者進行神經認知功能與憂鬱嚴重度之評估。該會議主要與會學者多為神經學科、生物學科類傑出的專家, 盼與國外學者交流更多精神障礙症相關的不同研究方式, 從更多面向對精神疾患的根源做更多探討。

此次會議諸多以動物之腦、行為實驗模式進行腦神經研究, 加以探討精神相關疾病與成癮行為表現。本人期望日後從此次學術研究交流中, 在三總建立一套由動物到人類相關精神/行為疾患之實驗模式, 藉由轉譯醫學的概念來對臨床上各種精神障礙症與藥酒癮成癮行為的可能成因與影響因子進行更完整的分析與了解; 並更進一步藉由轉譯醫學之研發, 發展有效之藥物與行為治療方式。

目次

摘要

本文

目的	1
過程	1-3
心得與建議	3-5

附錄

附件一	6
附件二	6
附件三	6
附件四	7
附件五	7
附件六	8
附件七	8

## 本文

### 目的:

2018 年國際行為與神經遺傳學會 International Behavioural and Neural Genetics Society (IBANGS)年會在明尼蘇達州的梅奧市民中心正式揭開序幕，今年的大會主題分為「感覺刺激迴路的功能與結構」、「晝夜節律在精神與神經障礙症上扮演的角色」、「糖化皮質激素的相關信息傳導對行為之影響」、「以複雜模型去探討複雜性疾病」與「以神經基礎來探討成癮與精神障礙症中的衝動性行為」五個主題。本次參與會議主要目的是希望能對神經遺傳學影響精神障礙症各方面做更加深入的了解。另外，分享本人在台灣藥物成癮方面的研究與臨床經驗予國外學者；同時亦學習、觀摩大型醫學國際會議如何規劃、策展，做為日後如需規劃大型國際會議之參考。

### 過程：

國際行為與神經遺傳學會成立於1996年，成立主旨在於促進神經行為遺傳學領域的研究發展，這些來自於世界各地的學會會員們針對行為與神經疾患的遺傳基礎進行廣泛的研究，同時也使用物種多樣性的潛在神經元機制，最終希望向大眾闡明基因與環境影響行為的分子途徑。

本次參加2018年國際行為與神經基因學會年會，該會每年均吸引來自各地專研神經學與精神學科傑出的學者，今年的與會國際專業人士更達將近千人。像是作為發言人的Dr. Stephen S. Brimijoin、主要演講者Dr Edward A. Burton、傑出研究獎項的演講者Dr. Rainer Spanagel、青年研究獎的Dr. Karla Kaun，同時也有許多在成癮方面深入研究的研究者。本次會議的最後一天，由韓裔學者Doo-Sup Choi帶領的團隊，以神經基礎來探討物質成癮的衝動行為，來自韓國的學者Ja-Hyun Baik主要探討多巴胺受體對衝動行為產生的作用，他們針對小鼠進行了相關的實驗，發現多巴胺受體（D2R）的缺乏，提高了小鼠的衝動行為；另一位法國學者則是

以血清素受體2B（5-HT<sub>2B</sub> R）來探討衝動性與可待因的反應，提出人體的5-HT<sub>2B</sub>-R的功能終止可能會造成衝動行為的發生，他們透過小鼠的實驗，發現了5-HT<sub>2B</sub>-R在中腦邊緣系統通路中產生的作用；美國學者Kathryn Cunningham同樣也對衝動行為與可待因使用障礙症的受試者進行相關研究，主要從血清素迴路方面加以探討，合併fMRI的技術，從中分析大腦結構與衝動行為、可待因使用障礙症患者的線索反應三者間的相關性；最後是該團隊的主要主持人Doo-Sup Choi，該學者同樣進行了小鼠的實驗，其研究主要探討腺苷A<sub>2A</sub>受體（A<sub>2A</sub>R）調節衝動性與目標導向的酒精渴求行為，其研究發現A<sub>2A</sub>R的功能缺損與抑制會促進衝動反應，而大量的酒精消耗也會抑制A<sub>2A</sub>R，而增加衝動性。本人也在此國際會議中進行了酒精障礙症相關的報告，也學習到許多不同針對物質使用障礙症的研究方法，與與會學者們進行深入的交流。

由於此國際會議有近200場會議場次，會議議題不勝枚舉，涵蓋所有神經遺傳與精神相關領域，故本人以個人學術專攻領域進行研討與觀摩。主題會議第二天，本人以物質障礙症與基因相關議題進行專題演講，此次主題內容為「多巴胺轉運體可用性的降低與SLC6A3基因變異可能在酒精使用障礙症的易感受性上扮演角色」。多巴胺功能障礙在酒精使用障礙症（AUD）與重鬱症的發病原因上扮演重要角色，多巴胺轉運體（DAT）的基因變異（如基因SLC6A3）也許影響了多巴胺轉運體的表現。然而，在針對酒精使用障礙症患者的腦部DAT可用性方面的造影研究有限，且AUD患者的DAT可用性與SLC6A3基因變異之間的關聯性尚未被分析。因此，此研究目的主要就在於檢測不同亞型之AUD患者的腦部多巴胺轉運體可用性、SLC6A3基因的變異、認知功能與憂鬱症狀之間的關係。

研究中，有103位酒精使用障礙症患者（55位純AUD以及48位AUD帶有憂鬱症狀）與42位年齡與性別合適之健康志願者，透過99mTc-TRODAT-1作為配體的單光子放射斷層掃描對他們的紋狀體DAT可用性進行測量，並針對DAT多樣性做基因分型。此外，也使用威斯康辛卡片分類測驗（WCST）與漢式憂鬱量表（HDRS）對受試者進行神經認知功能與憂鬱嚴重度之評估。我們的研究發現，酒精使用障

礙症患者在三個腦區中DAT可用性表現出顯著降低 ( $p < 0.001$ )，且與健康受試者相比，這種降低的表現更加顯著於純AUD患者。A對偶基因分析顯示rs6350單一核苷酸多型性對酒精使用疾患的發生有更大的風險 ( $P < 0.05$ )，且擁有A對偶基因的AUD患者在紋狀體DAT可用性上表現出顯著降低的傾向。研究結果指出DAT可用性與SLC6A3基因也許在AUD的易感受性上扮演角色，此外SLC6A3的變異可能影響了DAT的可用性。

### 心得及建議：

此次與會學者多為生物科學與神經學科領域的學者，大多針對動物進行實驗，從神經基礎為依據來討論對行為的影響，主要將此次會議分為三個部分，第一部分為「基因」、第二為「腦部」，最後是「行為」。

「基因」的部分，許多學者透過對小鼠、大鼠或是斑馬魚進行操弄，像是使用去除腦中多巴胺D2受體 (D2R) 或是血清素2B受體 (Htr2B) 的方式，觀察到小鼠的衝動行為有增加的現象。然而，我們實際上無法對人體進行相同操弄基因的實驗方式，因此，我們對這些海洛因或是其他物質成癮的個案進行全基因型的分析，並與對照組的基因數值相做比較，從基因不一致性的研究角度來對可能影響人類對物質成癮的因子做深入討論。「腦部」方面，為了觀察腦中非編碼核糖核酸 (ncRNAs) 的變異性是否與酒精使用障礙症存有相關性，國外學者對人死後的腦進行研究，作RNA序列分析，當然最後研究發現長鏈的非編碼核糖核酸確實可能為影響人體的潛在因子。但這種研究方式其實存有它的爭議性，我們並不能完全確定這些被拿來研究的死後大腦，生前的患者確實對物質有達到成癮的基礎，只要其中有一兩個並非研究的目標，我認為出現的數值與關連性都需再多加思考。最後是針對「行為」的部分，許多成癮患者都被認為會表現出衝動行為，因此國內外許多學者都會針對衝動行為、渴求行為來進行研究。如同上述提到，此次與會的學者多數透過動物實驗來觀察其衝動表現，也有對小鼠對酒精渴求的

行為做入研究，許多研究中小鼠不斷尋求食物或是酒精的表現其實也可以套用在成癮患者對物質的渴求上。

然而，我們並不能針對人體做類似的實驗操作，不論是施打某種藥劑或是將活腦剖開研究，在國內外都是很難被接受的，也存在倫理議題，因此，我們只能採用量化的方式。研究中，我們給海洛因成癮的個案填寫BIS衝動量表，這是一種多向度的量表，且採用5點量尺的計分方式，最後透過統計分析去測量它們在非計畫性、注意力與動作三方面的分數，藉此來評估他們的衝動指數。此外，我們也採用單一題項的評分方式，讓這些成癮個案自填對海洛因渴求的視覺類比量尺（C-VAS），從0到10分，圈選出自己認為對海洛因渴求的想法有多強烈。在針對物質依賴程度方面，我們給予受試者依賴嚴重度量表（SDS），此量表中包含五題設量依賴的心理成分題項，像是「會不會覺得難以控制」、「不使用會不會覺得擔憂或焦慮」、「對於自己戒掉會不會覺得困難」等，每個題項都進行四點量尺的評量，0分表示「從不」、1分為「有時」、2分為「經常」、3分則代表「總是」，最後計算出來的分數越高代表依賴程度越嚴重。物質使用依賴嚴重度量表在國內外都常被採用的一項測量工具，具有良好的信效度，國內針對該問卷也有進行過信效度的研究，研究顯示再測信度為.88，內部一致性 $\alpha$ 值為.75；效度方面，該量表與DSM-5診斷準則有著正相關；我們的研究中，也有根據DSM-5診斷改良的嚴重度量表，以收案人員根據個案的狀況進行客觀的專業評估。然而上述說明的各式問卷都有它的優缺點，像是自填式量表的評分方式，由於是主觀感受，我們在看守所觀察到這些個案，在做這類自我評分時都會將分數圈選的較低，海洛因渴求的視覺類比量尺分數大約都會落在0到2分左右，但根據他們的嚴重度來做專業的評估，他們的渴求性其實多數應該要落在4到5分，甚至可能更高。此外，單一題項式的量表其實缺乏信效度，題項的設計無法測量出其他渴求想法潛在的多向度概念，像是想使用的原因為何、對使用物質的正向預期、負增強或是強迫性的渴求等。對於這些可能缺乏信效度的問卷，其實是希望能了解這些物質成癮的個案對於自身行為是如何評價的，但在研究上，我們應多家採用其

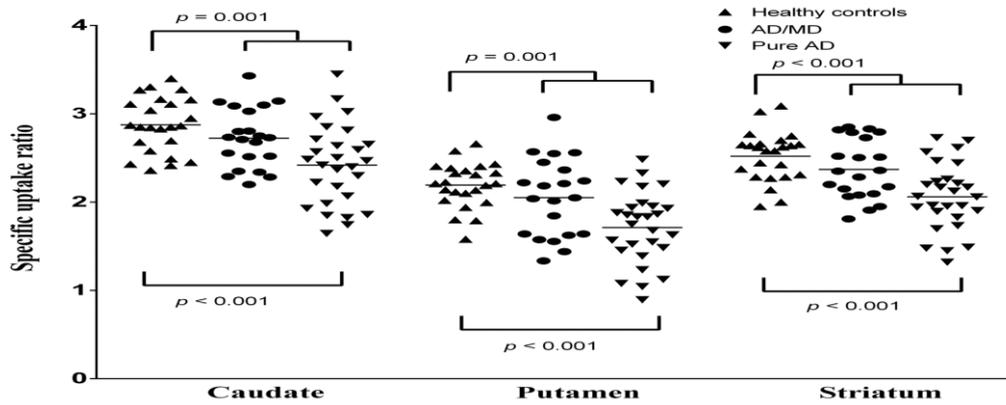
他能客觀評分的量表，對個案進行客觀的專業評估，才能得到更為正確的數據。

在國內，對於精神或是神經疾患較少採用動物實驗的方式，本人認為往後在進行各項研究時，可以多採用動物實驗的操作模式，不要僅侷限於人體實驗的量化研究，藉由進行動物實驗，了解這些精神、物質成癮疾患的內部基因或是神經基礎，從更多元的角度對這些藥酒癮成癮個案做深入的成因探討。透過動物實驗去分析更深層的基因遺傳因子，像是根據成癮患者進行多巴胺的研究，我們也可以對動物進行腦部受體的操弄，藉著刺激或是降低多巴胺受體活性的方式，更直接的觀察特定基因對於行為的表現是否有相關性。藉動物實驗的結果，試著將其研究發現推論在人體上，並且結合原先採用的量化研究，使整體的研究達到一個團體性的模式，而不再只是單一的人體研究，能從更全面更多元的角度探討基因、神經遺傳對於物質使用疾患所產生的影響。

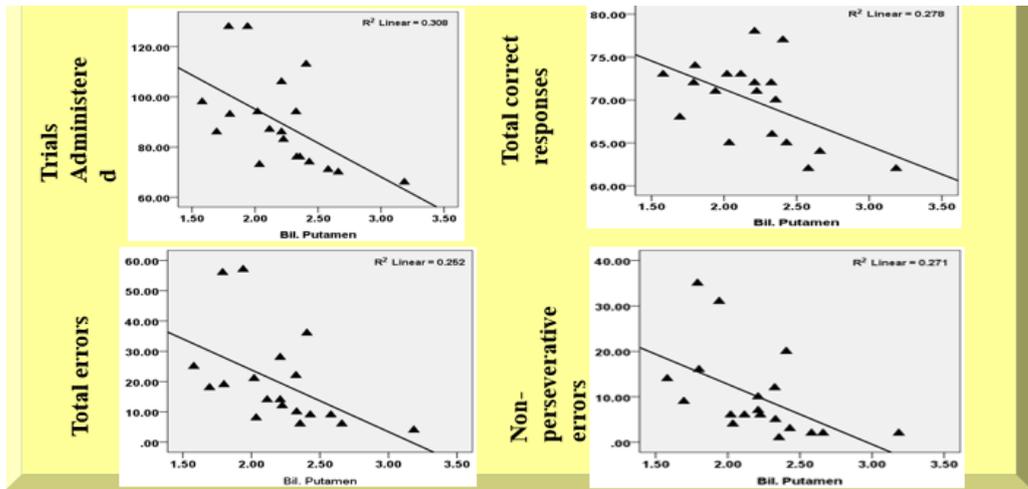
本人認為應更加推廣轉譯醫學的概念，許多對於精神疾患的學術研究突飛猛進，但卻無法實際應用到臨床上，期望日後三總能擁有一套自己的實驗模式，透過操弄動物的腦神經基因來觀察行為的表現，再將其研究結果發展到人體上，藉此了解相同基因是否同樣會精神疾患個案的行為表現，像是物質障礙症的衝動行為或是渴求行為等，並研究出更加直接有效的治療方式，同時促進新藥物的開發，將實驗室進行的研究發現，與臨床醫學、藥物研發作實際的結合，發展有效之藥物與行為治療方式。此次參與國際會議之心得將會在回國後的科部會議中發表。

# 附錄

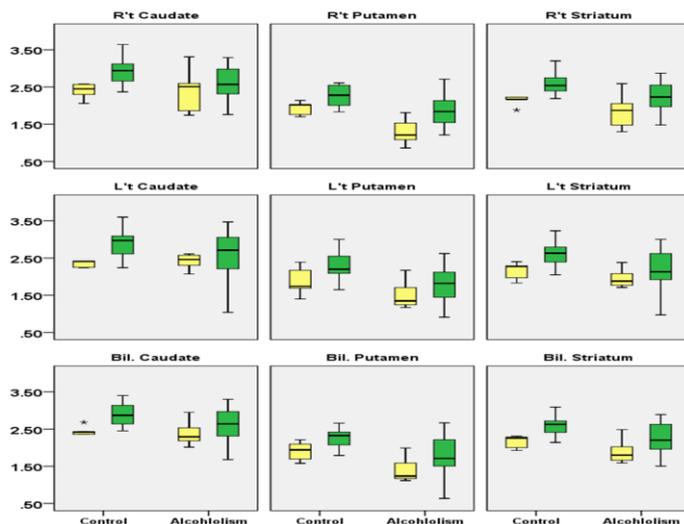
附件一：AD 患者與對照組腦中 DAT 比較圖



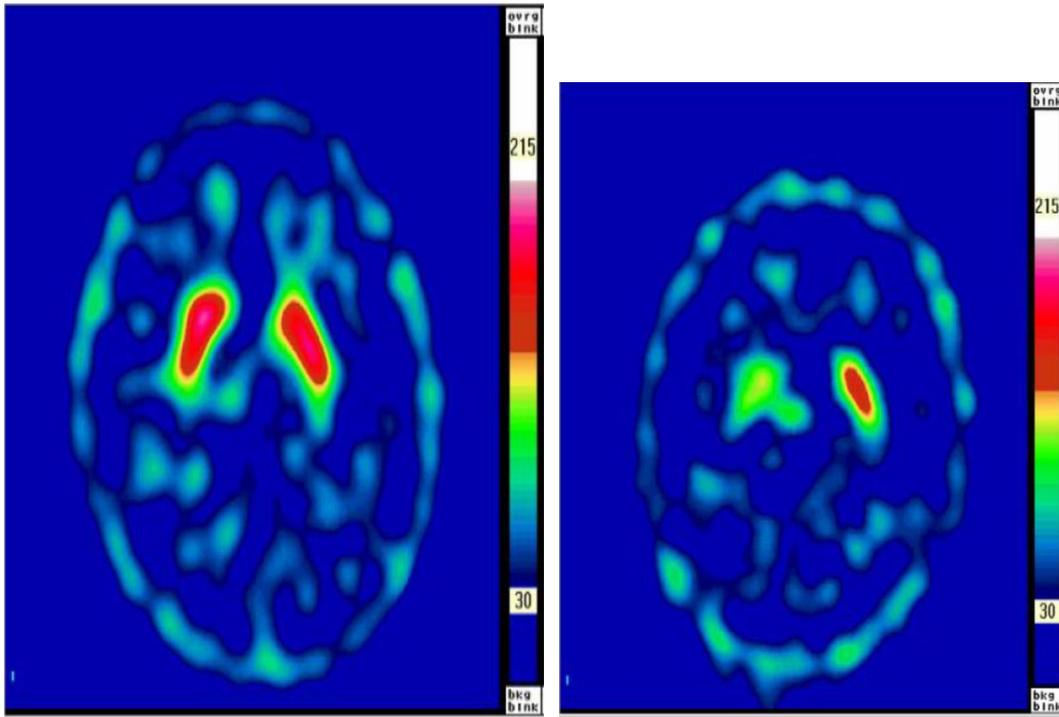
附件二：腦部 DAT 可用性與認知功能的關係圖。



附件三：整合性藥物成癮示範中心結構示意圖



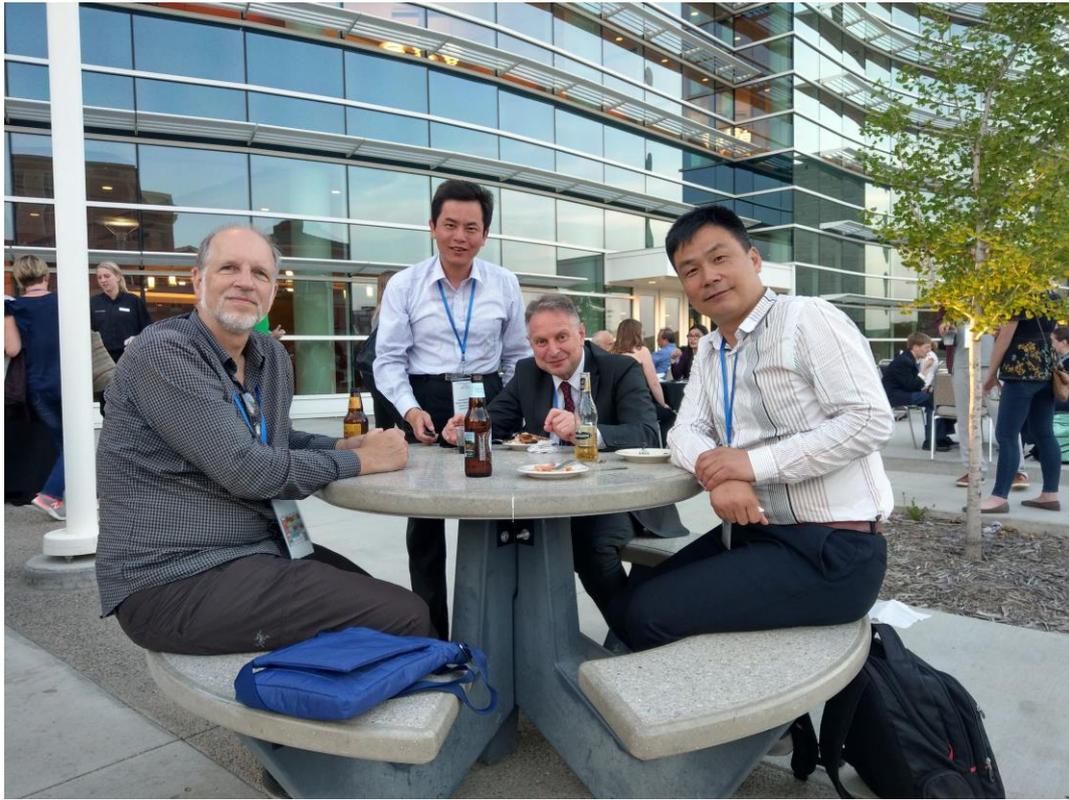
附件四：酒精障礙症個案與健康受試者腦部 DAT 活性程度比較圖。



附件五：與年輕得獎者 Dr. Catherine Kaczorowski、與會學者們合影。



附件六：與主要主持人 **Dr. Stephen S. Brimijoin** 及其他傑出學者一同合影。



附件七：與會研究學者、專家一同合影。

