

果蠅學習訓練與記憶測試機

Drosophila Learning and Memory Testing Machine

白宗彬、江安世

Tsung-Pin Pai, Ann-Shyn Chiang

數千年以來，人類對於自己的大腦如何運作一直存在著高度的興趣與無數的疑問。人類基因體計畫完成之後，科學家把焦點轉移到腦內神經網路的解構。過去一百年，科學家在果蠅身上發展出一套精巧操控基因的工具。利用這樣的工具，科學家已經利用果蠅篩選出許多參與學習與記憶的基因。而這些基因在人類的學習與記憶也扮演類似的角色。本文介紹 (1) 果蠅嗅覺關連性學習的分子機制，(2) 如何利用果蠅篩選出參與學習與記憶的基因，(3) 果蠅學習記憶訓練機的最新發展。

For thousands of years, we humans are always highly curious about how our brains work. After the completion of human genomics project, scientists have now shifted their attention to “deconstruct” neural networks in the brain. Using the sophisticated genetic tool boxes developed in *Drosophila* studies, scientists have identified a full range of genes involved in its learning and memory. These memory genes have been proven to be evolutionarily conservative and play a similar role in human memory. Here, we introduce (1) the molecular mechanisms in *Drosophila* olfactory-associated learning, (2) how to screen for genes involved in *Drosophila* learning and memory, (3) and the recent development in the *Drosophila* learning machine.

一、前言

腦內的結構與運作，千百年來一直是人類心中最好奇的一個謎。我們如何將兩件相關的事情連繫起來，例如聽到特定的鈴聲就會想到自己的手機，更進一步的將這樣簡單的相關事件記憶起來，就算幾年之後一樣記得—這乃是正常生活所必備的能力。其中的原理與機制，一直是科學家所想要了解的。從幾百年前的顛相學，希望藉由每個人腦殼外部的形狀來判斷這個人的個性，到現在可以深入記

錄到單一神經作用的技術，科技的進步愈來愈告訴我們大腦的運作是相當複雜而且深奧的。而臨床上也提供我們許多的極具參考價值的病例。有人的腦部受傷後可能失去了短期記憶的能力，他也許可以記得五歲那年姑媽送給他的腳踏車，可是卻完全記不得五分鐘之前朋友說的笑話。相反的，有的人卻只記得他車禍後發生的事情，但卻連自己的父母、親人都不認得。不只如此，有的病人可以唸出一個動詞並且清楚的了解它是什麼意思，卻無法利用這個動詞造出一個句子。不一定所有的病例都是負面

的，也有人天生就有過目不忘的特殊能力，看過一次的一個繁複的數學公式，居然可以在二十年後完全相同一字不誤的重新寫出。這些特殊的病例再再的告訴我們，人腦的運作比我們想像中的更精巧複雜。

十九世紀末，西班牙解剖神經科學家卡赫 (Santiago Ramon y Cajal) 認為學習不可能造成新的神經細胞生長，但是卻可能造成神經間的連結變得更為強壯且更有效率。這樣的結論使得許多科學家開始從細胞的層次試圖尋找記憶的組成。之後發現，就算簡單如海蝸牛一般的無脊椎生物一樣有著許多不同的學習型態。隨著訓練次數的多寡與間隔時間的不同，海蝸牛可以學會習慣化，去忽略一個無害的刺激，或是學會敏感化，更快速的對一個有害刺激作出反應。海蝸牛的研究幫助我們更瞭解學習與記憶的分子機制，所找到的答案有部分在其中神經細胞的反應上，有部分在基因中，肯戴爾 (Eric R. Kandel) 也因此於 2000 年獲得了諾貝爾生醫獎⁽¹⁾。最近幾年，藉由研究基因突變所伴隨的行為變化，科學家在果蠅身上也找到了許多參與學習與記憶的基因。這些基因正陸續被證實在老鼠及人類扮演著相同的角色，它們的產物—蛋白質—在腦神經細胞內及不同神經細胞的網路之間相互作用，處理與記錄學習與記憶的訊號。

二、果蠅的嗅覺傳遞途徑

果蠅的嗅覺接收器位於在 antennal segment (ANT) 的感覺神經元 (sensory neurons) 的樹突，接收到味道分子的刺激之後，就會將訊息沿著神經軸突送到 antennal lobe (AL) 並與 glomeruli 形成突觸 (圖 1)。接下來嗅覺的刺激會再經過 antenno-glomerular tract (AGT) 送至更深一層的 mushroom body (MB)。MB 是由一群 Kenyon cells 所組成，其細胞本體位於 calyx (C) 後上方。過去的研究報告指出，果蠅會在 AL 對於所接收到的嗅覺刺激作第一次的處理。在 AL 的地方不同 glomeruli 組合代表來自不同嗅覺分子的刺激。接下來再傳到 MB 作第二次的處理。果蠅會將兩種發生時間相近的事件連繫起來，說它學習絕不為過。當果蠅同時接收

到嗅覺的刺激 (conditional stimulation, CS) 與來自足部的電擊時 (unconditional stimulation, US)，就會將兩個不同的事件連繫起來。當果蠅下次遇到同樣的氣味時，就會認為電擊將會隨著味道而來，於是逃離這個味道。一個生物是否有學習的能力，最重要的就是要看它能不能將兩種不同的事件連繫在一起。過去已發表的研究結果，對於果蠅的嗅覺系統我們只了解到了 MB。而 MB 的下游到底是什麼，現在還屬未知數⁽²⁻⁵⁾。不過現在我們裝備著最新的基因轉殖與分子影像技術，全力開闢這塊秘密花園。

過去的研究顯示，果蠅的 MB 參與了果蠅絕大部分記憶的運作。失去了 MB 的果蠅雖然可以有學習的能力，但是學成後的記憶卻會在極短的時間之內就消失了。因此失去 MB 的果蠅同時也失去了形成中期與長期記憶的能力。另外的研究顯示，果蠅如果失去了腦中的中央複合體 central complex (CC)，仍然保有學習與形成短期或中期記憶的能力，卻沒辦法形成長期記憶，但還沒有足夠的證據顯示果蠅的長期記憶是儲存在此。然而可以確信的是，形成長期記憶必須有新蛋白質的產生與神經突觸的重新安排。最近我們發現，果蠅腦中學習與長期記憶的形成和哺乳動物是相似的，都需要有 NMDA 型麩胺酸受器參與^(6,7)。我們的實驗利用容易操控果蠅基因表現的特性，首次觀察了 dNR1 (NMDA 受器的組成單元之一) 表現略受干擾的果

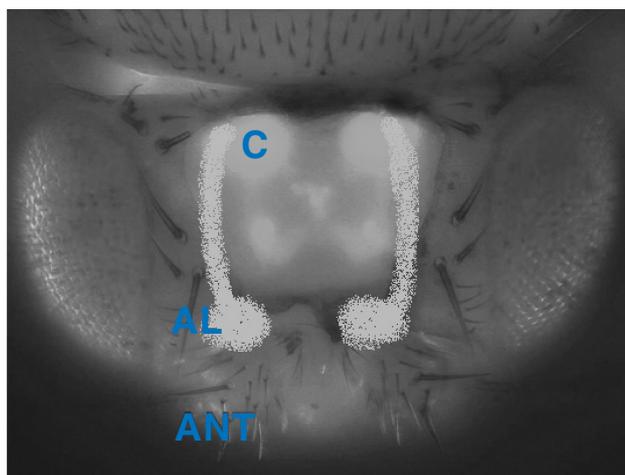


圖 1. 果蠅的嗅覺傳遞。綠螢光蛋白表達在 mushroom body (MB)。

蠅 (但還有正常的神經系統發育)，如果 NMDA 受器蛋白在學習前無法正常表現，那麼果蠅的學習效果變差；要是在學習後才被阻擾，則牠學了卻記不久。而 *staufen/pumilio pathway* 則參與了記憶神經突觸的形成與刪除⁽⁸⁾。這表示在基因及蛋白質的層次，果蠅的學習記憶和哺乳動物是相似的，而且預期以果蠅為模式生物的研究，可以幫助我們瞭解學習與記憶的分子機制及發展治療腦疾病的方法。

三、學習與記憶基因的篩選

1950 年代芭芭拉·麥克林托克 (Barbara McClintock) 發表了她從玉米的研究上所發現的跳躍基因。現在科學家將跳躍基因轉移到果蠅身上，利用跳躍基因會隨機插入生物染色體任一部位的特性，大規模產生具突變的基因體。當跳躍基因插入了一個具有作用的基因序列中間時，就會破壞此一基因的正常表現及其功能。如果剛好此一基因參與了果蠅的學習與記憶的運作，那這個跳躍基因就會影響到果蠅的學習與記憶。配合果蠅學習訓練與記憶測試機，我們可以快速的篩選出參與果蠅學習與記憶的基因。如果帶有弱啟動子 (weak promoter) 的外來基因跟著跳躍子 (P-element) 插入果蠅基因之後，就可以利用附近的加強子 (enhancer) 促進外來基因的轉錄 (transcription) 與轉譯 (translation) 作用。*Gal4-UAS system* 是現今操控果蠅基因表現最常用的技術 (圖 2)。我們以跳躍子攜帶一段 *Gal4* 蛋白質的基因序列，雖然被插入基因的序列已被跳躍子破壞，但是如果此基因的加強子依舊正常，這細胞就會表現出跳躍子所含的 *Gal4* 蛋白質。*Gal4* 蛋白質會與 *UAS* (upstream- activation sequence) 結合，進而使得 *UAS* 後所接的基因序列表現出蛋白質來。如果我們在 *UAS* 後接上了綠螢光蛋白質 (green fluorescence protein, GFP) 的序列，那麼該細胞就會以表現出帶有綠色螢光的 GFP 來告訴我們它的某一基因遭到插入。如此一來我們就可以清楚的了解此一基因在生物體內表現的位置。如果我們在 *UAS* 之後接上了被破壞基因的原本序列，那我們就可以從施救 (rescue) 的成敗來更進一步確定此一基因的功能⁽⁹⁾。另一個經常用來操控基因表現的

手段則是以 *UAS* 來表達特定的 RNAi 或毒蛋白，而抑制特定的 RNA 或殺死該細胞。

四、果蠅學習訓練與記憶測試機

1. 直立式果蠅學習訓練與記憶測試機

美國冷泉港實驗室 (Cold Spring Harbor Laboratory) 的提姆·塔利 (Tim Tully) 博士為了瞭解果蠅學習與記憶的機制，廿年前自己設計了第一代的直立式果蠅訓練機。圖 3 是第一代的果蠅訓練機。圖 (a) 是訓練機本體，以壓克力為材料，主要分成三個部分：最下面的底座讓訓練機可以直立在桌面上以方便使用；中柱包括了兩片夾板與中間的升降梯 (elevator)，夾板與升降梯各有相對應的通孔；中間的鐵夾是用來調整三片夾板中相對應孔洞的氣密。圖 (b) 是直立式訓練機在使用時的管路安排。上面的管子是訓練管，可以從右邊的塑膠管將氣味送入，並且在特定的時間同時給予電擊。學習訓練及記憶測試的管子是使用實驗室常用的塑膠試管，將其底部切除，配合特別訂做的氣密接頭組成。學習訓練的管內另外鋪設特製的電擊板，接上電源供應器後，可讓管內的果蠅定時接受定量的電流刺激。下面的兩根管子是測試管，與訓練管相同但不鋪設電擊板。

2. 平躺式果蠅訓練機

我們與塔利博士合作之後，發現直立式果蠅訓練機不是很容易使用，常因為重心太高而容易在實驗的過程造成訓練機的晃動。這樣的晃動對於果蠅

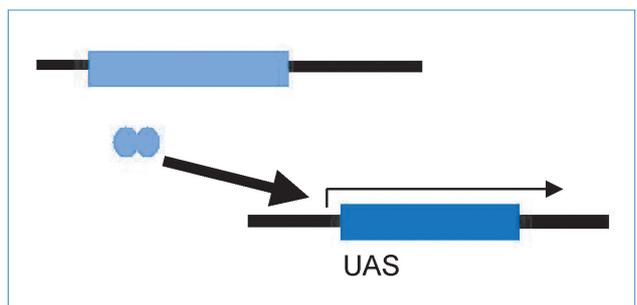


圖 2. Gal4 蛋白質可以啟動 UAS 列，使 UAS 序列下游的蛋白質被表現出來。

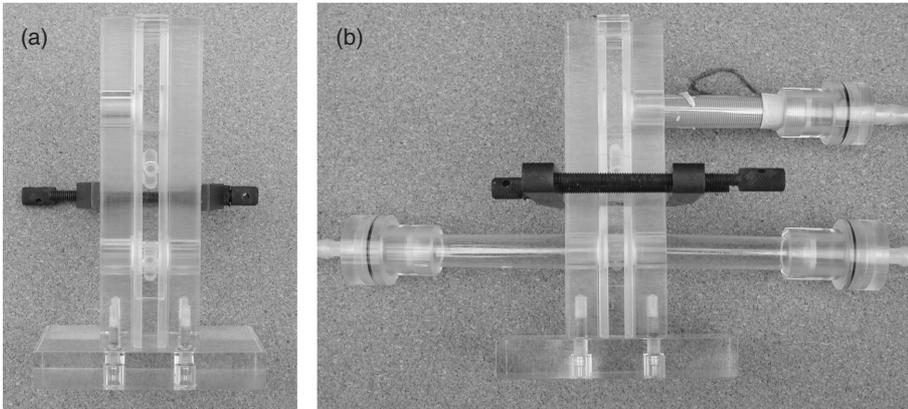


圖 3.
(a) 直立式訓練機本體；(b) 整套機器的管路安排情形。

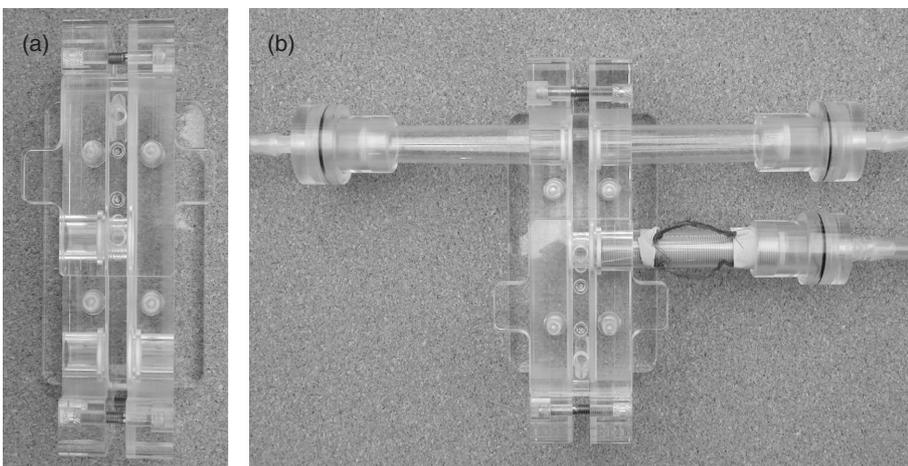


圖 4.
(a) 平躺式訓練機本體；(b) 整套機器管路安排。

來說是相當大的干擾。於是我們跟臺灣的工廠合作，自行研發了平躺式的果蠅訓練機 (圖 4)。平躺式的果蠅訓練機大致上的構造與直立式並無二致，只是將訓練管與測試管原本是上下的位置改成前後，這樣不但可以使重心降低，更可以有效的解決晃動的問題。另外我們還將中間升降 (現在是進退了) 梯上的孔洞稍加修改，以避免過度移動造成中間孔洞外露而使果蠅溢失的情況。最大的改良則是將鐵夾去除，改用氣密螺絲。這樣的設計避免了不必要的晃動，更加的氣密，也更容易操作。這讓果蠅訓練機的原創者塔利博士讚不絕口，並且將原本直立訓練機淘汰，全面更換成新式的平躺式果蠅訓練機。圖 4 中的圖 (a) 是平躺式果蠅訓練機的本體，圖 (b) 則是全部管路的安排。果蠅生活的世界和我們的非常不一樣，只要看體積就知道。所以它們所能感受到的一些環境變化也和我們有許多差

別。前面所說會影響它們學習的震動，在我們人類看來是微不足道的。因此在設計這類動物行為的測試系統時，有許多環境的細節得花許多功夫微調，溫度、光照、氣流的均衡都不能只由人的角度來設定。人因工程在這兒就要變成蟲因工程了。等這些環境的微調都完成了，果蠅對背景環境沒有特別的好惡之後，才能得到可靠的實驗結果。

實驗方法如下。一百隻左右的果蠅首先會被放入電擊訓練管中，並且在裡面休息一分半鐘。果蠅對於震動非常敏感，在一陣強烈的震動之後，果蠅的學習會非常沒有效率，因此需要在電擊管內休息一分半鐘左右，讓果蠅平靜之後才可進行實驗。一分半鐘之後，通入訓練管第一個味道 MCH (4-methylcyclohexanol)，並且同時通入電流。讓果蠅同時暴露在嗅覺與電流刺激之下一分鐘，此時果蠅的腦會將兩個事件連繫在一起。之後休息 45

秒，因為過久的刺激會使果蠅對於刺激習慣化 (habituation)，反而會降低學習效率。休息過後，通入另一個味道 OCT (3-octanol) 一分鐘，但是不給電擊。接下來一樣休息 45 秒，之後將果蠅倒入中間的孔洞中並將果蠅關在電擊管與測試管中間。休息大約一分半之後，將果蠅推入後方兩根測試管的中央，並且在兩邊同時而且分別通入 MCH 與 OCT 兩種味道。正常的果蠅會將先前的電擊與 MCH 味道連結起來，因此絕大部分的果蠅會跑向 OCT 的一方，以避開它們認為會遭電擊的 MCH。果蠅在下面的測試管有兩分鐘可作選擇，兩分鐘過後就把中間的進退格拉開以隔絕兩邊的果蠅。將跑向 MCH 的果蠅數減去跑向 OCT 的果蠅數，再除以兩邊的總果蠅數，這是我們給此次實驗一個表現指數 (performance index, PI)。同樣的步驟換一批果蠅重複一次，但是第二次伴隨有電擊的味道改成 OCT。將跑向 OCT 的果蠅數減去跑向 MCH 的果蠅數，再除以兩邊的總果蠅數，我們給此次實驗一個 PI 值。兩次實驗得到的 PI 值做平均之後，就是一次實驗的結果。

絕大部分的果蠅都可以正常的將電擊與嗅覺的訊號連結在一起，而成功的利用氣味避開它們認為有通電的測試管。但是不可否認的，的確也有可能存在著完全無法將兩種訊號連結在一起的果蠅。這樣的果蠅會隨機地在兩根測試管中亂跑，最後會平均分布在兩根測試管之中。為了避免這樣的誤差，我們會將選擇不帶電擊味道的果蠅數目減去選擇帶有電擊味道的果蠅數目，並且除以所有果蠅的總數。另一方面，理論上所使用的兩種味道對果蠅來

說，應該有著相同的喜惡程度。但是想要達到果蠅在兩種味道中的分布剛好是一半一半，是相當困難的一件事情。因為不只是味道的濃度，實驗環境的溫度、溼度、燈光與操作者的習慣，都有可能對果蠅的選擇造成影響。因此大部分的時候果蠅會對某一味道有極少的偏好。為了消除這樣的誤差，所以我們要將兩種味道分別連上電擊，並且將兩次實驗的分數平均起來。

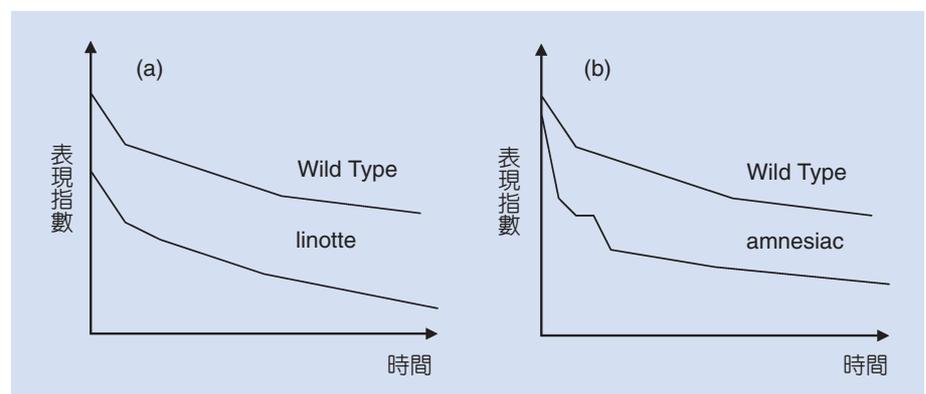
清華大學江安世教授自 2003 年起，和冷泉港實驗室合作執行「果蠅腦神經基因體計畫」的研究，將果蠅學習記憶訓練機的技術首次轉移到台灣。平躺式果蠅學習訓練與記憶測試機的研發，使得利用果蠅研究腦的學習與記憶的研究更為方便快捷。

五、果蠅記憶模式的假說

藉由跳躍基因的技术及果蠅學習訓練機，我們對於果蠅學習訊號的傳遞及記憶的形成模式越來越瞭解。不同的基因突變果蠅株會造成不同形式的記憶缺失。越早期的記憶如果缺失，將會造成中期以及晚期的記憶無法形成。像是 *linotte* 這個基因如果失去了作用，果蠅的學習能力就會比正常的果蠅要差很多，如圖 5(a) 所示。*Linotte* 突變株的果蠅記憶曲線雖然比正常果蠅還要低，但是曲線的斜率卻與正常果蠅相似，這表示 *linotte* 突變株果蠅的學習能力有缺失，但是其記憶的能力卻是正常的。如果是 *amnesiac* 基因失去作用的話，果蠅的記憶曲線就會像圖 5(b) 所示，有著正常的學習能力，但是記憶卻會在短時間內急遽的下降。藉由分析記憶曲

圖 5.

(a) *linotte* 突變株的記憶曲線，此突變株會造成短期記憶缺失。(b) *amnesiac* 突變株的記憶曲線，此突變株會造成中期記憶缺失。



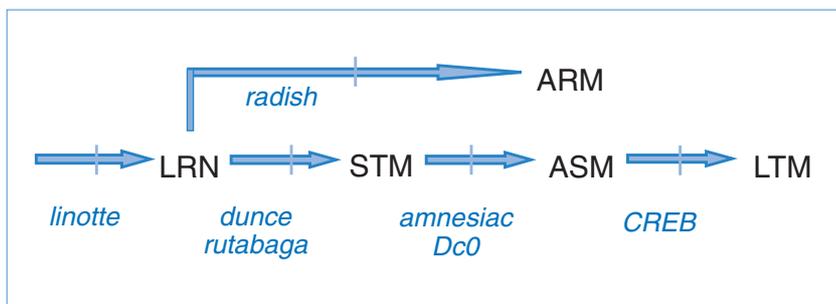


圖 6. 果蠅記憶流程假說圖。斜體文字代表了不同的基因。其所在的位置表示此一基因在記憶形成裡所佔的地位。例如 *linotte* 基因突變會造成學習能力 (LRN) 的缺失；*CREB* 基因突變，會造成長期記憶 (LTM) 的缺失。

線，科學家將果蠅的記憶模式大致分成學習 (learning, LRN)、短期記憶 (short-term memory, STM)、中期記憶 (middle-term memory, MTM) 與長期記憶 (long-term memory, LTM) 四個階段，如圖 6 所示。除了上述四種記憶模式之外，果蠅還有另一種特殊的記憶形式，稱為抗昏迷型記憶 (anesthesia-resistance memory, ARM)。正常的果蠅在學習一個新事件之後，如果立刻給予一個冷沖激 (cold-shock) 使其昏迷，則該果蠅會幾乎完全忘記剛學的事件，但卻不影響一天前所記住的學習事件。會因為冷沖激而失去的記憶可以通稱為受昏迷影響的記憶 (anesthesia-sensitive memory, ASM)。這表示記憶在剛形成時是很脆弱的，對昏迷是很敏感的，需要一段時間將記憶穩固下來，才可以抗昏迷。將正常的果蠅在訓練之後的第二到第三個小時給予一個冷沖激，則果蠅會失去將近一半的記憶。但是某些 ARM 基因壞掉的突變果蠅卻會完全失去記憶。ARM 與 ASM 除了在對於冷沖激的反應有差異之外，還有一個相當重要的不同；在更長的時間之後 ARM 會逐漸消逝，而 ASM 會進一步穩固成為長期記憶 (LTM)。只接受一次訓練的果蠅，其記憶並不能維持很久。隨著訓練次數的增加，果蠅的短期記憶會有顯著的改善，所能維持的時間會越來越長。其中，更會因為訓練方法的不同而造成不同的記憶形式。如果給予果蠅連續十次的訓練而且中間不休息的話，這種訓練方式稱為密集訓練 (massed training)，果蠅只會增進形成 ARM 的記憶模式，但仍無法形成長期記憶。如果是給予十次訓練但是每次訓練中間休息十五分鐘，這種訓練方式稱為間隔式訓練 (spaced training)，則果蠅會同時形成 ARM 與 ASM⁽¹⁰⁻¹²⁾。唯有經過間隔式訓練的果蠅最

終才會形成可維持超過一天的長期記憶。綜合一連串的實驗，藉由不同基因突變株表現的曲線，讓我們可以把記憶分解成不同部分。如圖 6 所示，在不同的時間有著不同種類的記憶模式。

這些參與學習記憶的基因表達在那些腦神經細胞？而它們之間又是如何互動，形成各種不同的記憶形式？我們發展了一種組織透明技術 FocusClear^(13,14)，利用共軛焦顯微鏡來觀察表達記憶基因的腦神經網路。共軛焦顯微鏡可以去除焦點以外不清楚的雜訊，清晰的呈現果蠅大腦內的組織結構。當果蠅的腦變成透明後，我們就可以相當清楚觀察，每一個神經細胞在完整的腦裡其所在位置。再利用綠螢光蛋白標示特定基因的表達，以此逐步的建構果蠅學習與記憶的腦神經網路解剖影像資料庫。就如人類基因體資料庫一樣，這樣的一個腦神經網路基因表現資料庫，將可以提供極大量的資料給全球研究果蠅的科學家⁽¹⁵⁾。FocusClear 的技術更為果蠅阿茲罕莫症 (Alzheimer's disease)、亨氏跳舞症 (Huntington's disease) 的研究帶來極大的幫助。我們可以在不破壞果蠅腦的情況下，直接觀察這類腦內病變所帶來的神經萎縮與死亡，及新藥的療效評估^(6,16)。

六、結語

人類基因體計畫完成之後，緊接下來最重要的工作將是如何去解讀這本由 ATCG 寫成的無字天書。由基因、蛋白質、細胞、組織、器官到最後整個個體，經過無數複雜的交互運作完成整個人的生理機能。我們超越了底層的部分，觀察基因突變之後生物在細胞層面的改變。這樣不但可以為一串迷

語般的核酸序列賦予功能的含義，更可以直接看到一個單一的基因失去作用之後可以對生物行為的鉅大影響。記憶這個東西看不到也摸不到，但是果蠅學習記憶訓練機卻可以將記憶的成形表現在我們眼前，更進一步可以將記憶數量化。學習記憶的研究所需的技術是跨領域的，包括生物，影像，資訊等學科。這是台灣的一個機會，可以藉此機會將更多產學界的資源整合起來，為世界提供一個獨特的視野，利用果蠅快速繁殖及容易操控基因的特性，發展治療人腦疾病的方法。隨著醫學的進步，人類已經進入一個高齡化的社會，腦的疾病及老化無可避免的會人類最關心的一個問題。如果說二十世紀是基因研究的世紀，那二十一世紀將是腦科學研究的世紀。

誌謝

感謝美國冷泉港實驗室 (Cold Spring Harbor Laboratory) 提姆塔利 (Tim Tully) 博士提供果蠅學習訓練與記憶測試機的原型機，及改良新型平躺式訓練機的各種建議與測試。感謝陳幸助先生協助平躺式訓練機的設計與改良，陳先生現任於台灣儀器公司。感謝張修明博士對本文的校閱與修定，張博士現於江安世教授實驗室從事博士後研究。特此致謝。

參考文獻

1. B. Milner, L. Squire, and E. Kandel, *Neuron*, **20**, 445 (1998).
2. G. Roman and R. L. David, *BioEssays*, **23**, 571 (2001).
3. S. Zhu, A.-S. Chiang, and T. Lee, *Development*, **130**, 2603 (2003).
4. Y. Wang, A.-S. Chiang, S. Xia, T. Kitamoto, T. Tully, and Y. Zhong, *Curr. Biol.*, **13**, 1900 (2003).
5. J. Dubnau, A.-S. Chiang, and T. Tully, *Neurobiol.*, **54**, 238 (2003).

6. S. Xia, T. Miyashita, T.-F. Fu, W.-Y. Lin, C.-L. Wu, L. Pyzocha, I.-R. Lin, M. Saitoe, T. Tully, and A.-S. Chiang, *Curr. Biol.*, **15**, 603 (2005).
7. A.-S. Chiang, W.-Y. Lin, H.-P. Liu, M. A. Pszczolkowski, T.-F. Fu, S.-L. Chiu, and G. L. Holbrook, *Proc. Natl. Acad. Sci. UAS*, **99**, 37 (2002).
8. J. Dubnau, A.-S. Chiang, L. Grady, F. Barditch, S. Gossweiler, J. McNeil, P. Smith, F. Buldoc, R. Scott, U. Certa, C. Berger, and T. Tully, *Curr. Biol.*, **13**, 286 (2003).
9. S. E. McGuire, T. P. Le, A. J. Osborn, K. Mastumoto, and R. L. Davis, *Science*, **302**, 1765 (2003).
10. J. Dubnau and T. Tully, *Annu. Rev. Neurosci.*, **20**, 407 (1998).
11. A.-S. Chiang, A. Blum, J. Barditch, Y.-H. Chen, S.-L. Chiu, M. Regulski, J. D. Armstrong, T. Tully, and J. Dubnau, *Curr. Biol.*, **14**, 263 (2004).
12. T. Tamura, A.-S. Chiang, N. Ito, H.-P. Liu, J. Horiuchi, T. Tully, and M. Saitoe, *Neuron*, **40**, 1003 (2003).
13. Y.-C. Liu and A.-S. Chiang, *Methods*, **30**, 86 (2003).
14. A.-S. Chiang, Y.-C. Liu, S.-L. Chiu, S.-H. Hu, C.-Y. Huang, and C.-H. Hsieh, *J. Comp. Neurol.*, **440**, 1 (2001).
15. J. Dubnau, A.-S. Chiang, and T. Tully, *J. Neurobiol.*, **54**, 238 (2003).
16. N. Agrawal, J. Pallos, N. Slepko, B. L. Apostol, L. Bodai, L.-W. Chang, A.-S. Chiang, L. M. Thompson, and J. L. Marsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 3777 (2005).

-
- 白宗彬先生為國立清華大學生物科技研究所博士班學生。
 - 江安世先生為美國 Rutgers 大學博士，現任國立清華大學生物科技研究所所長暨腦科學研究中心主任。
 - Tsung-Pin Pai is currently a Ph.D. student in the Institute of Biotechnology at National Tsing Hua University.
 - Ann-Shyn Chiang received his Ph.D from Rutgers University, USA. He is currently the director of the Institute of Biotechnology and the director of Brain Research Center at National Tsing Hua University.