

변연전영역의 전기적 손상이 맥락-의존적 변별 공포조건화에 미치는 영향*

김 은 주 권 정 태 김 남 수 김 현 택 최 준 식†

고려대학교 심리학과

최근, 전전두피질(medial prefrontal cortex: mPFC)이 적절한 상황에서 공포반응의 표현을 조절하도록 하는 데 관여할 것이라는 제안이 제기되고 있다. 본 연구에서는 mPFC의 하부영역인 변연전영역(prelimbic area: PL)이 맥락을 이용하여 공포반응의 유발을 조절하는 데 어떤 영향을 미치는지 살펴보고자 하였다. 이러한 가설적인 PL의 역할을 검증하기 위해, 본 연구에서는 불확실한 갈등 상황을 제공하여 동물이 맥락에 따라 적절한 반응을 해야 하는 맥락-의존적 변별 공포조건화 패러다임을 적용하였다. 즉, 두 가지 맥락과 한 가지 CS를 사용하여 한 맥락에서는 CS와 US가 연합되고, 다른 맥락에서는 CS만 제시되어 맥락에 따라 CS의 의미가 달라지는 조건을 구성하였다. 4일간의 변별 공포학습 훈련 후 절반의 동물에 대해서는 PL을 손상시키고, 나머지 절반에 대해서는 모의 수술을 실시하였다. 회복기간 후 변별 공포학습 수행을 검사한 결과, 모의손상 동물이 두 맥락에서 CS에 대한 반응을 다르게 보인 것과는 달리, PL 손상 동물은 두 맥락에서 CS에 대한 반응에 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 PL의 손상이 맥락 정보를 이용해야 하는 변별학습 수행을 방해하였다는 것을 보여준다. 또한, 검사시행 후 2일 간의 추가 훈련을 받았을 때 PL 손상 동물들은 훈련 회기 동안에는 모의손상 동물과 유사한 정도로 수행을 하여, 변별 공포기억 습득 과정에서는 손상이 없는 것으로 보였다. 그러나 재훈련에 대한 재검사 시행 시 PL 손상 동물은 모의 손상 동물과는 달리 맥락에 따른 CS에 대한 반응을 다르게 보이지 않았다. 이는 PL이 동물의 동결반응의 표현 자체에는 관여하지 않으나, 맥락에 따른 변별 공포반응의 유발에는 필요함을 보여주는 것이다. 결론적으로, 본 연구의 결과는 PL이 맥락에 따라 공포 반응의 표현을 조절해야 하는 상황에서 적절하게 공포반응을 유발시키는 데 관여할 것임을 시사한다.

주제어: 내측전전두피질, 변연전영역, 맥락, 공포변별학습, 동결반응

* 이 연구는 고려대학교 특별연구비의 지원으로 수행되었다.

† 교신저자 : 최준식, 고려대학교 심리학과, (136-701) 서울시 성북구 안암동 5-1

E-mail : j-schoi@korea.ac.kr

위험한 상황이나 위협자극을 예고하는 자극에 대하여 적절한 공포를 유발시키는 과정은 인간을 포함한 모든 동물의 생존 및 적응에 매우 중요한 기제이다. 이러한 공포학습과 관련된 뇌의 신경해부학적, 세포학적, 분자생물학적 기제를 설명하기 위해 고전적 공포 조건화(classical fear conditioning) 패러다임이 널리 사용되어 왔다(서동오 등, 2006). 전형적인 공포 조건화에서는 중성적인 조건자극(conditioned stimulus; CS)과 혐오적인 무조건 자극(unconditioned stimulus; US) 간에 연합이 일어난다. 뇌 구조물 중 편도체(amygdala)가 CS와 US가 수렴되고 두 자극의 연합에 필요한 시냅스 가소성이 일어나는 장소로 알려져 있다(Fendt & Fanselow, 1999; Lavond, Kim, & Thompson, 1993; LeDoux, 1996; Maren & Fanselow, 1996). 편도체 외에도 해마(hippocampus)는 맥락조건화에 관여하는 것으로 알려져 있으며(Fanselow, 2000; Frankland, Cestari, Filipkowski, McDonald, & Silva, 1998; Phillips & LeDoux, 1992), 최근에는 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex: mPFC)이 조건화된 공포의 소거와 소거된 기억의 회상 과정에 관여한다는 자료가 보고되고 있다(Corcoran & Quirk, 2007b; Lebron, Milad, & Quirk, 2004; Morgan, Romanski, & LeDoux, 1993).

한편, 편도체가 공포 기억을 형성하는 전 과정에서 습득과 수행 모두에 중요한 역할을 하는 것과는 달리, mPFC는 공포 기억의 형성보다는 조건화된 공포의 소거와 같이 학습된 기억을 적절하게 조절해야 하는 상황에서 적극적으로 관여할 것으로 제안되고 있다(Haddon & Killcross, 2005; Milad & Quirk, 2002; Morgan & LeDoux, 1995; Morgan et al., 1993; Morgan, Schulkin, & LeDoux, 2003; Phelps,

Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004; Santini, Ge, Ren, Pena de Ortiz, & Quirk, 2004). 최근, 전기적 기록법을 사용한 연구에서는 공포학습이 진행됨에 따라 mPFC 단일 뉴런의 활동에 변화가 일어난다는 보고가 있으나(Baeg et al., 2001), 손상법을 이용한 연구에서는 mPFC의 손상이 공포기억의 형성 자체에는 영향을 주지 않는 것으로 알려져 왔다(Morgan & LeDoux, 1995; Morgan et al., 1993; Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000). 또한, mPFC를 공포조건화 회기 이후에 전기적으로 손상시켰을 때, CS에 대해서 학습된 공포 기억이 정상적으로 인출되었던 선행 연구가 있다(Morgan et al., 2003). 전기적 기록법을 사용한 연구와 손상 연구가 불일치하는 결과를 보여주는 것처럼 보이나, 학습과정 중에 일어나는 mPFC 뉴런 활동의 변화는 공포기억의 미세조정이 필요한 특정 상황에서 중요한 역할을 하는 것일 수 있다.

mPFC는 해부학 및 기능적으로 여러 하위영역인 변연하영역(infralimbic area: IL), 변연전영역 prelimbic area: PL), 그리고 전대상피질(anterior cingulate cortex: ACC)로 나눌 수 있다. 이 중 PL은 해부학적으로 편도체 및 해마와 연결되어 있어(Conde, Maire-Lepoivre, Audinat, & Crepel, 1995; Ishikawa & Nakamura, 2003; Jay, Glowinski, & Thierry, 1989; Jay & Witter, 1991), 이 두 부위에서 전기적 자극을 하면 PL에서 자극에 대한 반응이 수렴되어 나타나는 것이 확인된 바 있다(Ishikawa & Nakamura, 2003). 이러한 해부학적 연결은 편도체에서 담당하는 공포조건화와 관련된 기능과 해마에서 처리되는 맥락 정보가 PL의 활동으로 매개될 수 있음을 시사한다. 최근 보고된 선행연구에서는, 약물을 이용하여 PL을 일시적으로 불활성화시키는 방법을 사용하거나 전기적인 미세자극

을 가하였을 때, PL은 CS-US의 연합에는 관여하지 않으나 공포반응의 외현적 표현에 영향을 준다는 것을 보여주었다(Sierra-Mercado, Corcoran, Lebron-Milad, & Quirk, 2006; Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006). 그러나 이 연구의 결과는 PL을 포함한 mPFC를 손상시켰던 선행 연구 결과나(Morgan et al., 1993; Sierra-Mercado et al., 2006) PL이 소거 기억의 검사시행 시 공포반응의 자발적 회복과는 상관관계를 보이지 않았던 보고(Milad & Quirk, 2002)와는 일치하지 않기 때문에 PL의 기능을 정확히 설명해 줄 수 있는 실험 패러다임이 필요하다. 한편, 최근 도구적 조건화를 사용하여 PL의 역할에 대하여 고찰한 연구가 보고되었다. 이 연구에서는 동물에게 갈등 상황을 제시하고 이 문제를 해결하기 위해 맥락 정보를 사용하여 적절한 반응을 유발해야 하는 과제에서 mPFC가 손상되면 과제 수행에 결함이 있음을 보여 주었으며(Haddon & Killcross, 2006), 후속 연구를 통해 mPFC 중 PL이 손상될 경우에만 결함 효과가 나타남을 보여주었다(Marquis, Killcross, & Haddon, 2007). 또한, 사람을 대상으로 한 몇몇 연구들에서 맥락에 따른 조건화된 공포의 발현과 소거에 해마와 mPFC가 협응적으로 작용한다는 결과를 보고하고 있다(Kalisch et al., 2006; Milad et al., 2007). 다른 연구자들도 해마로부터 mPFC로 들어가는 입력이 맥락에 따른 공포 반응을 조절하는 역할을 할 것으로 제안하고 있다(Corcoran & Quirk, 2007b; Quirk & Beer, 2006).

이러한 결과들을 종합하여 볼 때, PL은 맥락에 대한 정보를 처리하는 것으로 알려진 해마에서 맥락정보를 받아서 공포 반응을 유발하는 데 직접적으로 관여하는 편도체의 반응을 조절함으로써 불확실한 상황에서 적절한

반응을 유발시키는 데 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 따라서 본 연구에서는 PL의 이러한 가설적인 역할을 증명하기 위하여 불확실한 갈등 상황을 제공하여 동물이 맥락에 따라 적절한 반응을 해야 하는 패러다임을 적용하였다. 즉, 한 맥락에서는 CS와 US가 연합되고, 다른 맥락에서는 CS만 제시되어 맥락에 따라 CS의 의미가 달라지는 조건을 구성하였다. 이러한 절차는 Bouton(1986)등이 동물에게 맥락을 사용하여 공포 변별학습을 시킨 패러다임에 약간의 수정을 가한 것이었다(Bouton & Swartzentruber, 1986). 본 연구의 패러다임은 고전적인 공포조건화와 소거절차 및 재발(renewal) 검사와 유사하지만, 맥락을 달리하면서 회기를 반복하여(1일 2회기, 총 4일) 시행하였기 때문에 맥락-의존적 변별공포학습으로 간주하였다. 이와 같이 훈련회기를 반복한 절차는 맥락에 의한 공포반응의 통제를 보다 극명하게 행동적으로 나타낼 수 있다(Bouton & Swartzentruber, 1986). 본 연구의 첫 번째 목적은 맥락에 따라 조건자극의 의미가 달라지는 맥락-의존적 변별 공포조건화에서 훈련 회기 이후 PL의 전기적 손상이 변별학습 수행에 어떤 영향을 미칠 것인가를 살펴보는 것이었다. 두 번째 목적은 훈련 회기 후의 PL 손상이 이후에 추가로 시행된 변별학습을 습득하는 과정에 어떤 영향을 미치는가를 알아보는 것이었다. 이를 통하여 PL 손상이 공포반응 표현 자체에 영향을 미치는지를 알아보고 재학습에 미치는 영향을 검토하였다.

방 법

피험동물 연구에 사용된 동물은 수컷 Sprague-Dawley 혈통의 흰쥐로 실험 시작 당시

215-255g 이었다(주)오리엔트 바이오, 수원). 동물은 주야를 인위적으로 반전시킨 사육실에서 사육되었다(밤 주기: 9:00~21:00). 사육실내 실온(22~24°C)과 습도(50%)는 일정하게 유지되었고, 먹이와 물은 충분히 공급되었다. 실험 전 3일 동안 매일 하루에 10분 동안 핸들링(handling) 하였다. 피험동물은 학습 회기가 종결된 후 훈련 마지막 날의 변별학습 성적을 고려하여 모의 손상 집단(SHAM 집단, n=7)과 PL 손상 집단(PL 집단, n=7)으로 배정하였다.

장비 맥락-의존적 변별 공포조건화를 위해 두 개의 구분되는 맥락(맥락 A와 맥락 B)을 사용하였다. 두 맥락을 구분하기 위하여서 모양, 냄새, 색깔을 바꾸어 주었다. 맥락 A의 모양은 검정색 아크릴로 만들어진 직육면체(30cm x 25cm x 25cm)였고, 오렌지 향과 푸른색의 전구를 사용하였다. 맥락 B의 모양은 그림 1에 제시된 것과 같이 투명 아크릴로 만들어진 직육면체(27cm x 25cm x 34cm) 안에 약 60°의 각도로 흰색의 원단우드락으로 만들어진 다각형을 넣어주어 구별하였고, 민트 향과 붉은색의 전구를 사용하였다. 맥락 A와 맥락 B를 구성하는 요소들의 조합은 각 집단 내에서 균등하게 배치되도록(counterbalanced) 하였다. 각 상자는 외부의 잡음이 들어가지 않도록 방음 상자(48cm x 55cm x 45cm) 안에 넣어두었다. 각 상자의 바닥에는 1.5cm 간격으로 스테인리스스틸 그리드가 깔려 있어, 이 그리드를 통해 US인 전기쇼크가 동물의 발바닥에 가해졌다. 상자의 윗면에는 CS인 소리를 제시하기 위해 스피커(8cm x 4cm, 8Ω)를 설치하였다. CS와 US는 Smarteye(Arizona, USA) 프로그램으로 제시되었다. 방음 상자 안에는 행동 측정을 위한 비디오 카메라가 부착되어 있었으며, 비

디오 레코더를 통해 동물의 행동을 기록하였다. 매 시행마다 상자를 70%의 에틸 알코올로 닦아 주었다.

절차 그림 1에 실험 절차에 대한 전체적인 개요를 제시하였다.

적응 동물을 맥락 A에 넣고 10분 동안 맥락을 탐색하고 맥락에 적응하도록 두었다. 10분 후 동물을 꺼내어 사육 상자에 넣어두고 1시간 후에 동물을 맥락 B에 넣고 10분 동안 같은 방식으로 적응시켰다.

훈련 동물을 맥락 A에 넣고 180초 후에 CS(4 kHz, 80 dB, 30s)와 US(0.5 mA, 0.5 s)를 짝지어 제시하는 시행을 3회 실시하였다. 시행 간 간격은 160초-200초 사이로 평균 180초가 되게 하였다. 마지막 시행이 끝나고 약 180초 후 동물을 꺼내어 사육실 내의 사육 상자에 넣어 두었다. 1시간 후 동물을 맥락 B에 넣고 역시 180초 후부터 CS만 들려주는 시행을 총 10회 실시하였다. 이 때의 시행 간 간격도 맥락 A에서와 같았다. 이러한 2회기의 훈련을 총 4일 동안 실시하였으며 측정치는 동물의 동결 반응이었으며 동결반응은 동물이 웅크린 자세로 네발을 모두 바닥에 붙인 채 호흡을 제외한 일체의 움직임이 없는 행동으로 정의하였다(Fanselow & Helmstetter, 1988). 초시계를 이용하여 동물이 동결반응을 지속하는 시간을 기록하는 방법으로 동결반응을 측정하였다.

검사 4일 간의 훈련이 종결되고 24시간 후 배정된 집단에 따라 모의 손상 혹은 PL 손상을 위한 시술을 실시하였다. 11일간의 회복기간이 지난 후, 모든 동물을 맥락 A에 넣고 적

Day 0	Day 1-4	Day 5	Day 6-16	Day 17	Day 18	Day 26-27	Day 28
Habituation	Training	Surgery	Recovery	Reminder shock	Test	Retraining	Retest

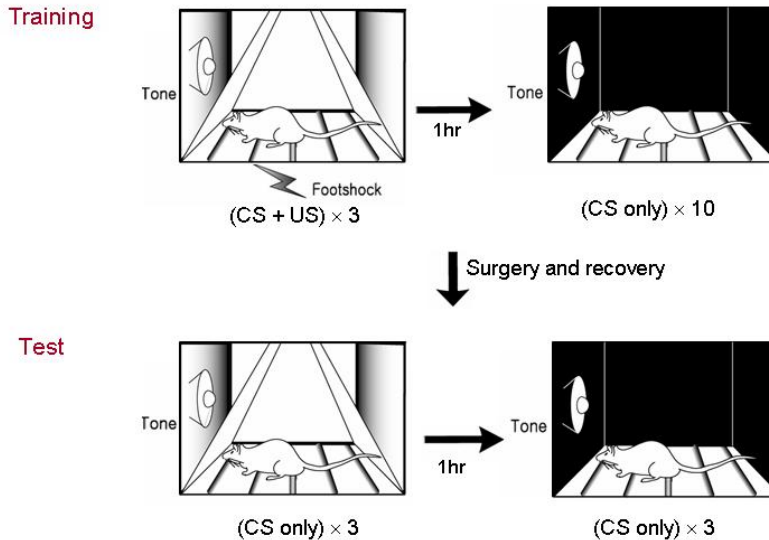


그림 1. 실험 절차. 실험의 전체적인 개요와 훈련과 검사 시행의 절차를 나타내는 그림이다.

응기간 180초 후에 공포기억을 상기시키는 전기쇼크(reminder shock)를 1회 가하였다. 이는 훈련 이후 시술과 오랜 회복기간으로 인한 동결반응의 감소를 최소화하기 위해 실시되었으며, 소거 이후 US에 재노출 되었을 때 조건반응이 복원(reinstatement)되는 현상을 이용한 것이었다. 이 때 전기쇼크의 강도와 길이는 훈련 때와 동일하게 하였다. 전기쇼크를 가하고 1분 후 동물을 꺼내어 사육장에 두었다. 다음 날인 18일에 동물을 맥락 A(또는 맥락 B)와 맥락 B(또는 맥락 A)에 1시간 간격을 두고 차례로 넣어 각 맥락과 각 맥락에서의 CS에 대한 동결반응을 측정하는 검사시행을 실시하였다. 각 맥락에 넣고 180초 동안 맥락 자체에 대한 동결반응을 측정하였으며, 이어 3회의 CS를 평균 180초의 간격(160-200초)으로 제시

하여 CS에 대한 동결반응을 측정하였다. 노출되는 맥락의 순서(A→B 또는 B→A)는 집단마다 균등하게 배치시켰다.

재훈련 학습과 동일한 방식으로 재훈련을 실시하였으나, US의 강도를 0.7mA로 증가시켜 제시하였다. 이는 동물의 체중 증가에 따른 전기 쇼크에 대한 민감도를 감안한 것이었다. 재훈련은 총 2일 동안 실시하였다.

재검사 재훈련에 대한 맥락-의존적 변별 공포학습을 동결반응으로 측정하였으며, 측정 방법은 검사 시행과 동일하였다.

시술 4일간의 학습을 실시하고 24시간 후, 동물을 pentobarbital sodium(60mg/kg, 복강주사)

으로 마취시키고, 입체뇌수술장치에 동물의 뇌를 고정시켰다. 고정된 동물의 두피를 절개하고 전극을 삽입하기 위해 드릴로 두개골을 천공하였다. 에폭시로 절연되고 첩단이 500 μ m 노출된 스테인리스스틸 전극(지름 200 μ m)을 PL(브레그마에서 전측으로 3.5mm/2.5mm, 외측으로 \pm 0.6mm, 복측으로 3.8mm/4.0mm)에 위치시켰다. 목표 부위에 삽입된 전극에는 손상장치의 양극을 연결하고 직장에 삽입된 전극에는 음극을 연결하여 전극을 통해 1mA의 전류를 15초 동안 흘려주어 PL 영역을 손상시켰다. SHAM 집단의 경우 PL 집단과 동일하게 기술을 하였으나, 목표 부위보다 1mm 위에 전극을 위치시켰으며, 전류는 흘려주지 않았다. 절개된 두피를 봉합한 후 동물이 마취에서 회복될 때까지 따뜻한 곳에 두었다.

조직처리 실험이 끝난 후 전기적 손상 범위를 확인하기 위해서 조직검사를 실시하였다. 과량의 pentobarbital sodium(120mg/kg, 복강주사)을 투여하여 동물을 마취시키고 심장을 통해 생리식염수(0.9%)와 10% 포르말린 용액으로 환류시킨 후 동물의 뇌를 적출하였다. 적출 즉시 10% 포르말린에 담아 24시간 동안 고정시킨 후 30% sucrose를 용해시킨 포르말린 10% 용액에 조직을 담아 조직이 가라앉을 때까지 두었다. 조직이 가라앉은 것이 확인되면, 조직을 미세절편기를 이용하여 50 μ m 두께의 절편으로 잘라 2%의 potassium ferrocyanide 용액으로 손상 부위를 표지한 후 cresyl violet으로 조직 전체를 염색하였다. 염색된 뇌절편을 세밀히 관찰하여 손상 부위를 기록하고 사진 촬영하였다.

통계분석 자료분석에는 PL집단과 SHAM집단

각각이 맥락 A와 맥락 B에서 CS에 대하여 보인 동결반응을 비교하기 위해 반복측정변량분석을 사용하였으며, 추가분석이 필요한 경우 대응표본 *t*-검정이나 Bonferroni 방법으로 보정한 다중평균비교(multiple comparisons)를 실시하였다.

결 과

조직검사 그림 2에 PL 손상집단 피험동물의 손상부위를 제시하였다. 손상용 전극에 의해 mPFC의 PL 영역을 손상된 것을 확인할 수 있었으며, 일부 동물에서 전대상피질의 복측 부분이 일부 손상된 경우가 있었으나, 손상 범위가 작았으므로 모든 동물을 분석에 포함시켰다.

행동검사 공포 반응의 맥락에 따른 조절에 미치는 PL의 영향을 알아보기 위하여 맥락의 존적 공포변별조건화 패러다임을 이용하였다. 맥락 A에서는 CS-US 을 짝지워 제시하고, 맥락 B에서는 CS만 제시하는 시행을 실시하는 훈련을 모든 동물에 4일간 적용하였다. 훈련이 끝난 후 변별비율에 따라 균등하게 동물을 SHAM 집단(n=7)과 PL 집단(n=7)으로 나누었다. 배정된 각 집단이 훈련 회기 동안 수행한 변별학습의 성적을 분석하였고, 이를 그림 3에 제시하였다. 반복측정변량분석 결과, 학습일 \times 맥락 \times 집단 간 상호작용 효과가 없었으며($p>.05$), 집단 효과도 없었다($p>.05$). 그러나 학습일 [$F(3,36)=12.938, p<.001$]과 맥락 [$F(1, 12)=66.330, p<.0001$]에 대한 효과가 있었고, 이를 더 자세히 살펴보기 위해 각 집단에서 학습일에 따른 맥락에서의 반응을 대응표본 *t*-검정으로 분석하였다. 분석 결과, 두 집단 모두에서 2일

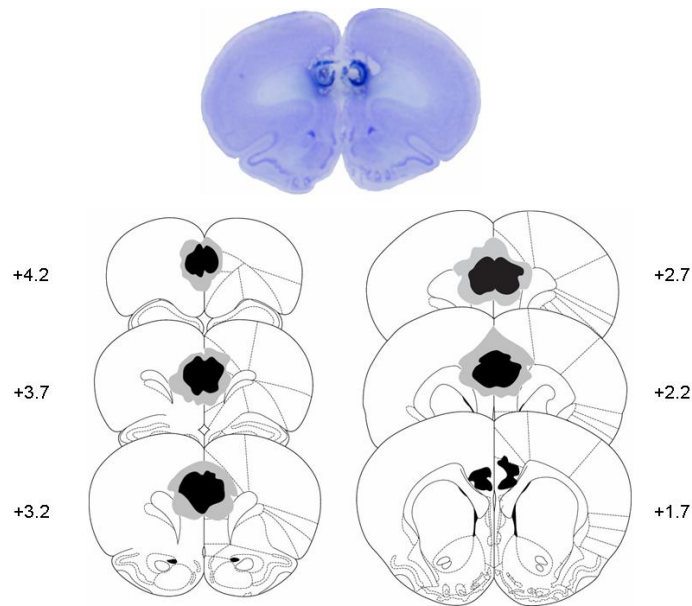


그림 2. PL 손상이 표지된 대표적인 조직 사진과 PL 집단의 손상부위. 각 절편에서 손상이 최소로 된 것은 검정색으로, 최대로 손상된 것은 회색으로 표시하였다. 좌표는 bregma를 기준으로 하였다.

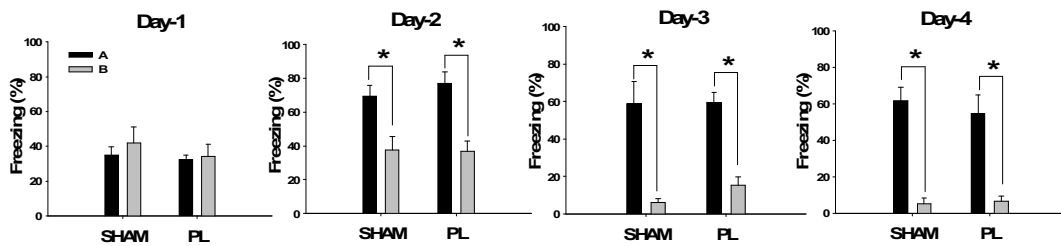


그림 3. 맥락-의존적 변별 공포조건화의 훈련 회기에서 SHAM 집단과 PL 집단이 맥락 A와 맥락 B에서 CS에 대해 보인 동결반응의 평균치와 오차범위(±SEM)(** $p < .01$, *** $p < .001$).

[SHAM- $t(6)=4.239$, $p < .01$; PL- $t(6)=8.208$, $p < .001$] 과 3일[SHAM- $t(6)=4.540$, $p < .01$; PL- $t(6)=6.242$, $p < .01$], 그리고 4일[SHAM- $t(6)=6.507$, $p < .01$; PL- $t(6)=4.268$, $p < .01$]에서 맥락 A와 맥락 B에서 CS에 대한 동결반응에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 따라서 두 집단 모두에서 맥락에 따른 CS에 대한 변별학습이 이루어진

것으로 나타났다.

시술 후 11일 간의 회복기간이 지난 후 모든 동물을 맥락 A에 넣고 상기시켜주는 전기 쇼크(reminder shock)를 1회 제시하였다. 24시간 후, 맥락 A와 맥락 B에 대한 검사시행을 실시했다. 총 3회의 검사시행 중 가장 첫 번째 시행에서 CS에 대하여 동물이 보인 동결반응을

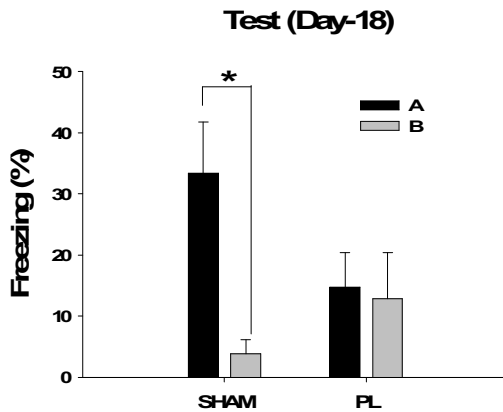


그림 4. 맥락-의존적 변별 공포조건화의 검사 시행에서 SHAM 집단과 PL 집단이 맥락 A와 맥락 B 각각에서 첫 번째 CS에 대해 보인 동결반응의 평균치와 오차범위(±SEM)(* p < .05).

측정하였고, 이를 그림 4에 제시하였다. 반복 측정변량분석 결과, 집단효과는 없었으나 ($p > .05$), 맥락 효과 [$F(1, 12) = 6.278, p < .05$]와 맥락×집단 간 상호작용 효과 [$F(1, 12) = 4.851, p < .05$]는 통계적으로 유의하였다. 이에, 각 집단에서 맥락에 따른 CS에 대한 반응을 비교하기 위한 대응표본 t -검정 결과 SHAM 집단의

동물은 맥락 A에서와 B에서 CS에 대한 동결반응에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 [$t(6) = 3.309, p < .05$], PL 집단의 동물은 차이가 없었다 ($p > .05$). 또한 각 맥락에서 집단 간 차이를 분석한 결과 맥락 A에서 PL 집단이 SHAM 집단보다 동결반응이 적게 나타난 경향을 보였으나 ($p = .092$), 맥락 B에서는 아무런 경향을 보이지 않았다 ($p > .1$).

검사시행 시 CS에 노출되기 전 180초간 맥락 자체에 대한 동결반응도 조사하여 분석한 결과, 집단 효과 ($p > .05$)와 맥락×집단 간 상호작용 효과 ($p > .05$)는 없었으나, 맥락 효과 [$F(1, 12) = 5.848, p < .05$]는 통계적으로 유의하였다. 그러나 각 집단에서 맥락 A와 맥락 B 자체에 대한 동결반응의 차이를 더 자세히 분석한 결과 두 집단 모두에서 차이가 없었다 ($p > .05$).

검사시행 5일 후 모든 동물에게 추가적인 훈련을 시켰다. 재훈련은 2일간 진행되었으며, 추가 학습 24시간 후 재훈련에 대한 재검사 시행을 실시하였다. 그림 5(a)에서와 같이, 재훈련에 대한 반복측정변량분석 결과, 학습일×맥락×집단 간 상호작용 효과가 없었으며

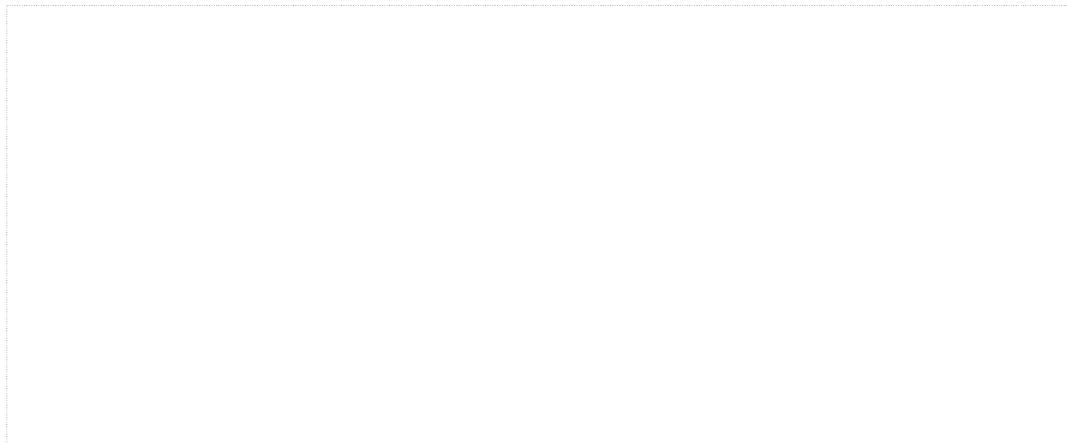


그림 5. 맥락-의존적 변별 공포학습의 재훈련 단계(a)와 재검사 시행(b)에서 SHAM 집단과 PL 집단이 맥락 A와 맥락 B 각각에서 CS에 대해 보인 동결반응의 평균치와 오차범위(±SEM) (* p < .05, # .05 < p < .1).

($p > .05$), 집단 효과도 없었다($p > .05$). 그러나 학습일($F(1,12)=10.025, p < .01$)과 맥락($F(1, 12)=18.911, p < .01$)에 대한 효과가 있었고, 이를 더 자세히 살펴보기 위해 각 집단에서 학습일에 따른 맥락에서의 반응을 대응표본 t -검정으로 분석하였다. t -검정 결과, SHAM 집단의 경우 재훈련 첫째 날 맥락 A와 맥락 B에서 CS에 대한 동결반응에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고($t(6)=3.003, p < .05$), 둘째 날에는 각 맥락에서 다르게 반응하는 경향을 보였다($p = .053$). PL 집단의 경우, 재훈련 첫째 날에는 각 맥락에 대한 동결반응에서 차이가 없었으나, 둘째 날에는 통계적으로 유의한 차이가 있어($t(6)=3.660, p < .05$) 맥락 A와 맥락 B에서의 CS를 변별하는 습득 과정에서는 두 집단 모두에서 결함이 없는 것으로 보였다. 재훈련 마지막 회기가 종결되고 24시간 후, 맥락 A와 맥락 B에 대한 재검사시행에 들어갔다. 총 3회의 재검사시행 중 가장 첫 번째 시행에서 CS에 대하여 동물이 보인 동결반응을 측정하였고, 이를 그림 5(b)에 제시하였다. 반복측정변

량분석 결과, 집단효과는 없었으나($p > .05$), 맥락 효과($F(1, 12)=11.832, p < .01$)는 통계적으로 유의하였고, 맥락×집단 간 상호작용 효과는 통계적으로 차이가 나는 경향을 보였다($p = .057$). 이에, 각 집단에서 맥락에 따른 CS에 대한 반응을 비교하기 위한 대응표본 t -검정 결과 SHAM 집단의 동물은 맥락 A에서와 B에서 CS에 대한 동결 반응에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($t(6)=4.444, p < .01$), PL 집단의 동물은 차이가 없었다($p > .05$). 즉, PL 집단의 동물은 SHAM 집단의 동물과는 달리 맥락에 따른 변별공포 반응의 표현에 결함이 있음을 보여주었다.

재검사를 시행할 때에도 CS에 노출되기 전 180초간 맥락 자체에 대한 동결반응도 조사하였는데(그림 6(a)), 맥락효과($F(1, 12)=19.235, p < .01$)는 통계적으로 유의하였으나, 집단효과($p > .05$)와 맥락×집단 간 상호작용 효과는 통계적으로 유의하지 않았다($p > .05$). 이 때 맥락 A와 맥락 B 자체에 대한 동결반응을 각 집단에서 자세히 분석한 결과 두 집단 모두에서 차

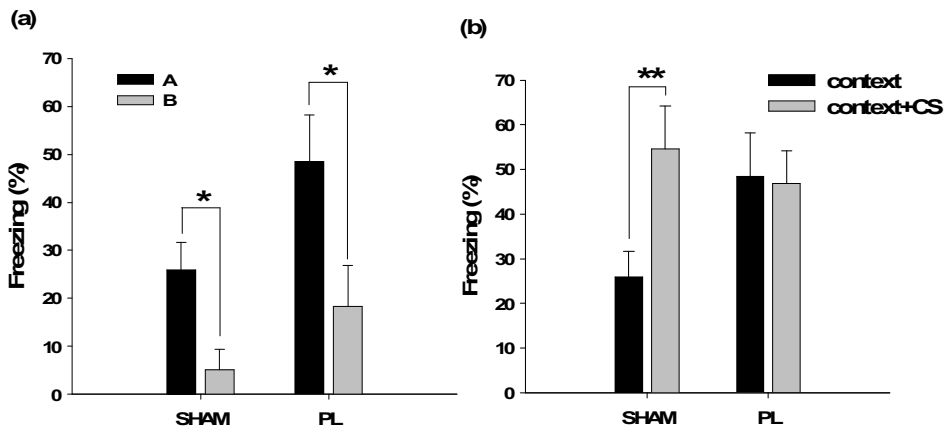


그림 6. 맥락-의존적 변별 공포학습의 재검사 시행에서 SHAM 집단과 PL 집단이 맥락 A와 맥락 B 자체에 대해 보인 동결반응(a)과 맥락 A에서 CS에 대한 동결반응과 맥락에 대한 동결반응 비율(b)의 평균치와 오차범위(\pm SEM)(* $p < .05$, ** $p < .01$).

이가 있었다[SHAM- $t(6)=3.178, p<.05$; PL- $t(6)=3.140, p<.05$]. 이는 맥락 A와 맥락 B 자체를 구분하는 데에는 두 집단 모두에서 손상이 없었음을 의미한다. 재훈련에서 SHAM 집단이 맥락에 따라 CS에 대한 성공적인 변별 반응을 보인 것이 단순히 맥락에 대한 변별학습으로 이루어진 것이 아님을 보이기 위해 전체 회기를 두 구간으로 나누어서 맥락 A에서 CS 제시 전 맥락 A 자체에 대한 동결반응(맥락A 구간)과 재검사시 보였던 3회의 CS에 대한 동결반응(맥락A+CS 구간)의 비율을 비교해 보았다(그림 6(b)). 반복측정변량분석 결과, 구간효과[$F(1, 12)=4.971, p<.05$]와 구간×집단 간 상호작용 효과[$F(1, 12)=6.207, p<.05$]가 통계적으로 유의하였고, 집단효과는 없었다($p>.05$). 각 집단에 대하여 자세히 분석한 결과, SHAM 집단은 맥락 A 자체에 대한 동결반응과 이어 제시된 CS에 대한 반응에서 통계적으로 유의한 차이가 있었으나($t(6)=3.851, p<.01$), PL 집단의 경우는 이러한 차이가 없었다($p >.05$). 또한, 각 구간 별 집단 간 차이를 분석해 본 결과, [맥락A+CS] 구간에서 PL 집단이 SHAM 집단에 비하여 동결반응이 증가한 경향을 보였다($p=.07$). 이러한 결과들은 SHAM 집단이 맥락 B에서보다 맥락 A에서 더 높은 동결반응을 보인 것이 맥락 A 자체에 대하여 보인 동결반응으로만 설명될 수 없음을 보여준다.

논 의

본 연구에서는 위협자극을 예고하는 자극이 상황에 따라 다른 의미를 갖게 될 때 적절한 공포반응을 유발시키는 데 PL이 관여하는지 알아보기 위해 동물에게 맥락에 따라 CS와 US의 수반성이 결정되는 맥락-의존적 변별학습

을 적용하였다. 본 연구의 첫 번째 목적은 맥락-의존적 변별학습에서 훈련회기 이후에 PL을 손상할 경우 변별학습 수행에 변화를 초래하는지를 살펴보는 것이었다. PL 손상 후 학습된 변별기억에 대한 검사 결과, SHAM 집단의 동물이 두 맥락에서 CS에 대한 반응을 다르게 보인 것과는 달리, PL 집단의 동물은 학습된 변별 반응을 보이는 데 실패하였다. 이러한 결과는 불확실한 갈등 상황에서 적절한 공포 반응을 유발시키기 위해서는 PL이 필요함을 보여준다. 검사 결과를 자세히 검토하면 그림 4(a)에서 볼 수 있듯이, PL집단은 검사시행에서 맥락 A에서의 CS에 대한 동결반응이 감소하는 방향으로 나타나 변별학습을 수행하지 못한 것으로 나타났다. 이는 PL 집단이 맥락 A에서 보인 CS에 대한 동결반응이 SHAM 집단의 반응보다 낮은 경향성을 나타낸 것에서도 알 수 있다. 이러한 결과는 PL을 전기적으로 손상하거나, 약물로 불활성화 시키거나, 전기적으로 자극할 경우 공포학습에 대한 수행이 방해 받는다는 최근 연구들의 견해와 일치하는 것이다(Corcoran & Quirk, 2007a; Sierra-Mercado et al., 2006; Vidal-Gonzalez et al., 2006). 그러나 PL이 단순한 공포반응 표현에 관여하는 것이 아니라는 선행 연구들이 있다. 예를 들어, 학습 전 PL을 포함하는 mPFC 영역을 전기적으로 손상하고 학습을 시킨 대부분의 연구에서는 공포반응이 감소하지 않았다(Morgan & LeDoux, 1995; Morgan et al., 1993; Quirk et al., 2000). 또한, 학습을 시킨 후 같은 영역을 전기적으로 손상시켰을 때 CS에 대한 공포반응이 손상되지 않음을 보인 연구도 보고된 바 있다(Morgan et al., 2003). 본 연구실에서 행한 다른 연구에서 학습 이후 mPFC를 손상시킨 후 맥락의 효과를 배제하고 순수하

게 CS에 대한 반응만을 관찰하기 위하여 맥락을 바꾼 상태에서 CS를 제시한 결과 CS에 대한 동결반응은 손상되지 않고 나타났다(미발표 자료). 따라서 단순한 공포자극에 대한 공포반응을 표현하는 데에는 mPFC가 핵심적인 역할을 수행하지 않을 것으로 여겨지며, 본 연구에서 사용한 패러다임에서와 같이 공포자극의 의미가 달라지는 불확실한 상황에서 맥락 정보에 따라 공포자극에 대한 반응을 적절하게 유발시키는 데 PL이 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 제안할 수 있다.

맥락 A에서와는 달리, 맥락 B에서 PL 손상 집단의 경우 SHAM 집단의 반응과는 차이가 없었다($p > .05$). 맥락 B의 경우는 고전적 공포조건화 과정 중 소거와 같은 과정이라고 할 수 있다. 공포 조건화 과정에서 소거는 학습된 공포 기억을 지우는 것(erasure)이 아니라, 억제적 작용이 개입되는 새로운 학습이라는 견해가 대부분이다(Baum, 1988; Bouton & King, 1983; Pavlov, 1927; Rescorla & Heth, 1975). 이러한 억제적 작용에는 mPFC 영역 중 IL이 관여한다는 보고들이 많다. 특히, IL은 소거된 기억을 회상하는 데 깊이 관여하는 것으로 알려져 있다(Milad & Quirk, 2002; Quirk et al., 2000; Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006; Vidal-Gonzalez et al., 2006). 본 연구의 결과와 선행 연구 결과를 종합할 때, 공포 반응에 대한 억제적 작용을 핵심적으로 담당하는 곳은 PL이 아닌 IL로 여겨진다.

본 연구의 두 번째 목적은 훈련 회기 후의 PL 손상이 이후에 추가로 시행된 변별학습 과정에서 변별학습 수행에 어떤 영향을 미치는가를 알아보는 것이었다. 그림 4에 의하면 맥락 A에서 CS에 대한 PL 집단의 동결반응이 SHAM 집단에 비하여 낮은 경향성을 보임

($p = .092$)과 동시에 맥락 A에서의 PL 집단의 수행이 맥락 B에서의 SHAM 집단의 수행과도 차이가 없을 정도로 낮기 때문에 PL 손상이 CS에 대한 조건공포 자체를 유발하지 못했다고 할 수 있다. 이러한 가능성을 배제시키기 위하여 PL 손상 시술 이후 재훈련을 시켰다. 재훈련 과정을 통하여, PL 손상이 동결반응 자체를 감소시키는지의 여부와 PL이 없는 상태에서 추가학습을 수행하는 것이 가능한지에 대하여 알아보려고 하였다. 만약 PL 손상으로 맥락과는 상관없이 공포반응의 유발 자체가 불가능해졌다면, 추가 학습에서 PL 손상 동물은 학습 과정에서부터 손상을 보였을 것이다. 그러나 맥락 의존적 변별공포학습에 대한 재훈련을 수행한 결과, PL 손상 집단의 경우 추가적인 훈련에 의한 변별 공포 기억의 습득 과정에는 결함이 없었음을 보여주었다. 재훈련 첫째 날, SHAM 집단은 맥락에 따라 CS에 대한 변별 반응을 보였으나, PL 집단의 경우 두 맥락에서 CS에 대하여 같은 수준의 공포반응을 보여 첫 번째 검사시(Day-18) 변별 반응을 보이지 못했던 결과를 다시 한번 확인할 수 있었다. SHAM 집단이 재훈련 첫날부터 변별학습을 성공적으로 수행한 것은 이전에 시행하였던 학습의 결과로 나타난 절약(savings) 효과에 기인한 것으로 볼 수 있다. 재훈련 둘째 날에는 SHAM 집단과 PL 집단 모두 맥락에 대한 CS의 변별 반응을 정상적으로 수행하였다. 재훈련 과정에서 PL 손상 집단이 변별 반응의 수행에 손상을 보이지 않은 것으로 보아, PL 손상이 동결반응 자체를 감소시키지는 않음을 알 수 있었다. 또한, PL 집단의 동물은 재훈련 시에는 PL이 이미 손상된 상태였으므로, 변별기억의 습득 과정 자체에서는 PL이 직접적으로 관여하지 않거나, PL 이외의

다른 뇌영역에서의 보상기제의 작동이 가능했을 것으로 추론할 수 있다. 이러한 재훈련에서의 결과는 학습 전 mPFC의 손상이 학습 및 소거 과정 자체에 영향을 주지 않는다는 선행 연구들의 결과를 바탕으로 설명될 수 있다 (Milad & Quirk, 2002; Quirk et al., 2000). 또한, 학습 후 mPFC의 손상이 재훈련 과정에서 손상을 야기하지 않고 오히려 공포반응을 상승시켰던 선행연구와도 일치하는 결과라고 할 수 있다(Morgan et al., 2003). 그 밖에, 변별학습의 초기 과정에는 mPFC가 아닌 다른 영역, 이를테면 편도체나 해마가 직접적인 관여를 한다는 증거들이 있으며(Antoniadis & McDonald, 2000; Corcoran, Desmond, Frey, & Maren, 2005; Marsicano et al., 2002) 이들로부터 정보를 받아 mPFC가 조절적 역할을 하게 되는 것으로 생각된다.

그러나 재훈련에 대한 재검사를 시행한 결과, PL 집단의 경우 두 맥락에서 CS에 대한 반응에 차이가 없어 변별학습 수행에 실패하였다. 첫 번째 검사시행에서의 결과와는 달리, 재검사 시행에서는 PL 집단 동물들의 공포 수준이 SHAM 집단의 동물에 비하여 오히려 높은 경향을 보였으며($p=.053$) 이로 인해 변별학습 수행에 손상이 있었다. 이러한 경향은 학습 이후 mPFC 손상이 추가학습을 시행하였을 때 공포반응을 오히려 증가시킨다는 선행연구 결과와 일치하는 것이며(Morgan et al., 2003), mPFC를 학습 전에 손상시키면 소거의 속도가 늦으며 소거된 기억을 회상하는 데 문제가 생기는 결과와도 일치한다(Morgan & LeDoux, 1995; Morgan et al., 1993; Quirk et al., 2000). 그러나 이는 첫 번째 검사시행의 결과 PL이 공포반응을 억제하는 작용보다는 공포 반응을 유발시켜야 하는 상황에서 적절한 공포 반응

을 일으키는 데 관여할 것이라는 의견과는 상충될 수 있다. 대안적인 해석으로는 PL이 손상된 후 시행된 추가 훈련 과정에서는 맥락에 맞게 공포반응을 유발하는 PL의 조절적 역할이 사라짐으로 인해 편도체 등의 다른 뇌영역이 과도하게 활성화 되었을 가능성을 들 수 있다(Gonzalez, Quinonez, Rangel, Pino, & Hernandez, 2004)

재검사시 맥락에서의 동결반응을 측정한 결과 PL 집단과 SHAM 집단 모두에서 맥락 자체를 구분하는 능력에는 손상이 없는 것으로 보였다. 즉, 각 맥락에서 CS가 제시되기 전 180초 간 동결반응을 측정하였을 때 두 맥락 자체에 대한 동결반응에서는 두 집단 모두에서 유의한 차이가 있었다. 이러한 결과는 mPFC가 손상되었을 때 맥락 정보 처리 자체는 손상되지 않는다는 이전 연구들과 일치하는 결과이며(Haddon & Killcross, 2006), 이는 맥락 자극에 대한 정보를 처리하는 뇌부위로 알려져 있는 해마는 손상되지 않았기 때문으로 볼 수 있다. 그러나 SHAM 집단의 경우, 두 맥락에서 CS에 대한 변별반응에 성공한 것이 CS 제시 이전에 맥락 자체를 구분하는 것만으로도 설명될 수 있다는 의문이 제기될 수 있다. 이러한 의문을 해결하기 위해 재검사시 맥락 A 자체에 대한 동결반응과 3회의 CS 제시 기간 동안 보인 동결반응을 비교하였다. SHAM 집단과 PL 집단의 동물 모두 맥락 A 자체에 대한 동결반응이 맥락 B 자체에 대한 동결반응보다 유의하게 높았으나, [맥락 A]구간과 [맥락+CS]구간에 대한 반응을 비교했을 때에는 SHAM 집단만이 [맥락+CS]구간에 대한 동결 반응이 [맥락 A]구간에 비하여 유의하게 높았다(그림 6(a),(b)). 이는 SHAM 집단이 맥락 A에서 보인 CS에 대한 변별반응이 맥락 자체

만으로 설명될 수 없음을 보여주는 결과이다.

이러한 결과들을 종합할 때, PL은 불확실한 상황에서 맥락에 따라 공포자극에 대한 반응을 적절하게 유발하도록 하는 데 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이러한 PL의 역할은 최근 도구적 조건화를 이용한 연구에서 심도 있게 고찰된 바 있다. Haddon과 Killcross (2006)는 비일치 자극 조합이 제시될 때 발생하는 갈등 상황을 해결하기 위하여 맥락 정보를 이용해야 하는 과제를 사용하여 이 과제에 mPFC가 관여함을 발견하였다. 또한 그들은 이러한 역할을 mPFC 중 PL에서 핵심적으로 담당한다는 것을 이어 보고하였다(Marquis et al., 2007). 본 연구의 결과를 포함한 이러한 결과들은 과제에 따라 달라지는 과제-특정적 정보를 사용하는 데 PL이 중요하며, 작업기억이나 행동적 유연성 및 새로운 상황에서의 반응성에도 관여한다는 선행연구들의 결과와도 관련된다(Cohen, Dunbar, & McClelland, 1990; Ragozzino, Detrick, & Kesner, 1999; Ragozzino, Wilcox, Raso, & Kesner, 1999; Rougier, Noelle, Braver, Cohen, & O'Reilly, 2005). 이러한 연구들을 바탕으로, PL의 역할은 맥락에 따라 자극에 대한 특정한 반응을 유발시키는 신경회로의 활성화를 상승시켜주는 것이라고 요약할 수 있겠다. 이와 관련하여, fMRI를 이용한 사람 연구에서 Stroop 과제의 불일치(incongruent) 조건이 제시되는 동안 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex: dlPFC)이 활성화된다는 보고가 있으며, 이 영역이 맥락정보 및 과제와 관련된 정보를 사용하거나 처리하는 과정 중에 관여한다는 연구들이 있다(Carter et al., 1998; Carter et al., 2000; Kerns et al., 2005; MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000). 쥐에서의 PL은 바로 사람에서의 dlPFC와 가장

대응한 부분으로 제안되고 있는 바(Brown & Bowman, 2002; Uylings, Groenewegen, & Kolb, 2003), 사람에서의 dlPFC의 역할이 본 연구에서 보인 PL의 역할, 즉 맥락 정보를 사용하여 불확실한 CS에 대한 반응을 유발시키는데 관여하는 역할과 일치하는 것으로 볼 수 있다.

PL의 손상으로 인하여 맥락 의존적 변별 공포학습을 성공적으로 수행하지 못한 것은 맥락에 대하여 처리된 정보를 인출하여 과제에 특징적으로 반응을 유발시키는 역할에서의 손상일 가능성이 높다. 즉, PL은 맥락에 대한 정보를 처리하는 것으로 알려진 해마에서 맥락 정보를 받아서 공포 반응을 유발하는 데 직접적으로 관여하는 편도체의 반응을 조절함으로써 불확실한 상황에서 적절한 공포반응을 유발시키는 데 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이러한 제안을 뒷받침하는 것으로 해마에서 mPFC로의 투사가 PL 지역에 집중되어 있다는 해부학적 증거가 있으며(Jay & Witter, 1991; Thierry, Gioanni, Degenetais, & Glowinski, 2000), 해마의 CA1 영역에서 mPFC로의 전기적인 자극을 가하면 편도체 자극에 대한 PL의 반응이 조절된다는 흥미로운 연구결과가 있다(Ishikawa & Nakamura, 2003). 그 밖에, 해마를 약물로 불활성화 시키거나 전기적으로 손상시킨 후 소거된 공포기억의 재발 절차를 이용하여 동결반응을 측정하였을 때, 소거학습이 이루어졌던 맥락과 다른 맥락에 노출된 경우 다시 유발되어야 할 동결반응이 나타나지 않는 결과들이 보고되었다(Corcoran & Maren, 2001; Ji & Maren, 2005; Maren & Hobin, 2007). 재발 절차를 이용한 과제에서 나타난 해마의 손상 효과는 본 연구에서 사용된 맥락-의존적 변별 학습에서 보였던 PL 손상효과와 유사하지만, 두 영역이 담당하는 역할은 다를 수 있다. 해

마는 맥락 정보를 처리하여 맥락 공포 조건화가 이루어지는 동안 맥락 정보가 편도체의 기저핵 부위로 투사되도록 하여 맥락에 대한 공포 기억을 형성하는 데 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Canteras & Swanson, 1992; LeDoux, 2000; Maren & Fanselow, 1995). 따라서 본 연구의 패러다임에서는, 두 가지 상이한 맥락 정보의 표상에 해마가 관여했을 것으로 여겨진다. 해마에서 처리된 맥락에 대한 정보는 이어서 PL로 투사되고, PL은 이 정보를 이용하여 공포상황을 판단하여 공포반응을 적절하게 유발시키는 역할을 담당했을 것으로 설명할 수 있다. 사람을 대상으로 공포 조건화와 소거 절차를 시행한 후, 조건화를 시행했던 맥락과 소거를 시행했던 맥락에 따라 해마와 mPFC 간의 상호작용이 달라지는 것을 관찰했던 연구(Kalisch et al., 2006)는 이러한 가설을 뒷받침해 준다.

그렇다면, 해마-mPFC 간의 신경정보가 어떤 형태로 전달될 것인가에 대한 질문이 제기될 수 있다. 이와 관련하여, 해마-mPFC 사이의 회로에는 시냅스 가소성과 관련된 장기상승작용(long-term potentiation: LTP), 장기억제작용(long-term depression: LTD), 및 depotentiation 현상이 일어남이 보고된 바 있다(Burette, Jay, & Laroche, 1997; Laroche, Jay, & Thierry, 1990; Takita, Izaki, Jay, Kaneko, & Suzuki, 1999). Hugues 등은 소거절차 후 해마에 의한 mPFC의 유발전위가 증가되는 것을 보여 주었으며, 소거 후 해마에 저주파 자극(low-frequency stimulation: LFS)을 가한 경우, PL의 장전위가 감소하고 소거된 기억이 손상되는 결과를 제시하였다(Hugues & Garcia, 2007). Farinelli 등은 해마에 가한 LFS에 의해 감소된 장전위와 증가된 공포반응이 추가적인 고주파 자극인

(high-frequency stimulation: HFS) 연발자극(tetanus)으로 역전되는 것을 보여주었다(Farinelli, Deschaux, Hugues, Thevenet, & Garcia, 2006). 이러한 연구결과를 바탕으로 본 연구의 맥락-의존적 조건화에 관여하는 뇌 회로와 그 기제에 관한 가설적인 모델을 그림 7과 같이 설정할 수 있다. 만약, 맥락 A에서 해마의 반응이 LFS와 같은 방식으로 PL에 전달되었다면, LFS는 해마-mPFC 간 시냅스 전달을 LTD와 같은 형태로 감소시켰을 것이다(Farinelli et al., 2006; Hugues & Garcia, 2007). 이러한 시냅스 효율성의 감소는 혐오적인 CS를 감지하는 데 방해가 될 수 있는 외부의 다른 자극에 대한 반응성을 감소시킬 수 있다(Kolb, 1990; Takita et al., 1999). 해마-mPFC 시냅스 효율성이 낮아지면 중요한 자극에 대한 신호 대 잡음비가 증가할 수 있다는 주장이 몇몇 연구자들에 의해 제기된 바 있다(Laroche, Davis, & Jay, 2000; Eichenbaum, Otto, & Cohen, 1994). 이러한 방해 자극의 차폐는 CS가 PL로 전달되는 청각입력의 효율성을 증가시켜 CS에 대한 PL 뉴런의 발화가능성(excitability)을 높일 수 있고(Baeg et al., 2001), 이로 인해 편도체에 흥분성 시냅스 후 전위를 일으켜서 더 큰 공포반응을 일으킬 수 있다(McDonald, Mascagni, & Guo, 1996; Vertes, 2004; Vidal-Gonzalez et al., 2006). 이러한 PL에 의한 직접적인 활성화 경로 외에, PL은 편도체에 억제적인 입력을 제공하는 IL과 억제적인 상호작용을 하는 것으로 제안되고 있다(Vidal-Gonzalez et al., 2006). 따라서, 맥락 A에서 CS에 대한 PL 반응의 증가가 IL의 활동을 더 억제한다면 IL의 활성화에 의한 동결 반응의 감소(Quirk et al., 2000; Santini et al., 2004)를 억제할 수 있다. 이에 반해, 맥락 B에서는 해마의 반응이 HFS와 같은 방식으로 PL

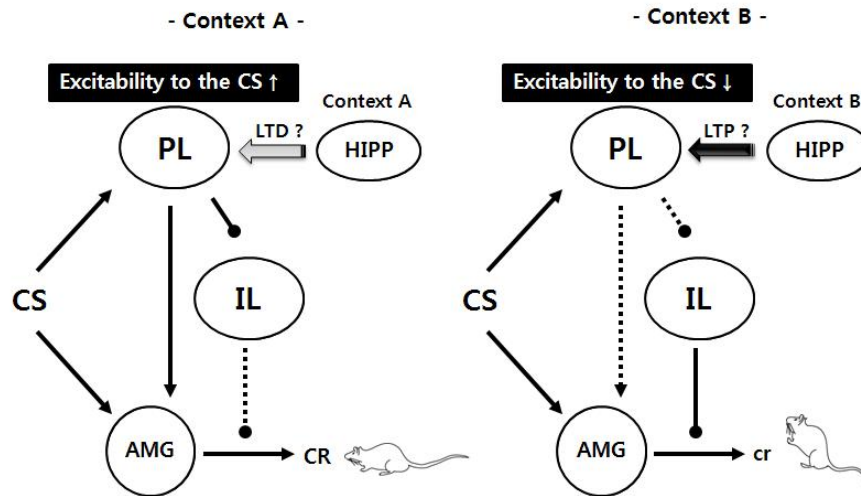


그림 7. 맥락-의존적 조건화에 관여하는 뇌 회로와 그 기제에 관한 가설적인 모델. 실선은 시냅스 강도의 크기가 큰 경우이고, 점선은 시냅스 강도의 크기가 작은 경우임. →는 흥분성 시냅스를, ●는 억제성 시냅스를 나타냄 (AMG: amygdala, HIPP: hippocampus, PL: prelimbic cortex, IL: infralimbic cortex).

에 전달되었을 것으로 가정한다면, HFS는 해마-mPFC 간 시냅스 전달을 증가시켜 LTP와 같은 가소성의 변화를 유발했을 것이다. 해마-mPFC 간 시냅스 전달 효율성의 증가는 CS에 대한 PL 뉴런의 반응에 방해자극으로 작용하여 CS에 대한 PL 뉴런의 발화가능성을 낮출 수 있을 것이다. 혐오적인 CS에 대하여 PL의 발화율이 더 증가하지 않는다면, 공포반응을 유발하도록 유도하는 신호를 편도체에 보내지 않을 것이다. 이와 같은 가설은 LFS로 유도된 LTD가 연발자극으로 역전되고, 소거된 기억이 유지되는 것을 보여준 선행연구 결과에서 추론해 볼 수 있다(Farinelli et al., 2006; Hugues & Garcia, 2007). 또한, 맥락 B에서 CS에 대한 PL 반응이 증가되지 않음으로 인해, PL에서 IL로의 억제적 작용이 감소할 것이며, 결국 동결 반응이 감소했을 수 있다. 그 밖에, 맥락 B에서 CS에 대한 보다 적극적인 억제 작용은 조건화된 공포의 소거 기억과 밀접하게 관련되

어 있는 IL 뉴런들이 담당했을 수 있을 것이다(Berretta, Pantazopoulos, Caldera, Pantazopoulos, & Pare, 2005; Milad & Quirk, 2002; Santini et al., 2004; Vidal-Gonzalez et al., 2006).

결론적으로, 맥락 정보와 감각 정보를 통합하여 상황에 적절한 공포반응을 유발시키는 데 PL이 중추적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이러한 과정에는 해마의 맥락 정보 처리 과정이 필요할 것이며, 이러한 맥락 정보에 적합하게 공포 반응의 실제 출력과 관련된 정보를 편도체로 전달함으로써 상황에 적절한 공포반응을 유발시키는 과정이 필요할 것이다. PL, 해마 및 편도체를 포함하는 신경네트워크의 동시적인 활동성과 시간에 따른 활성 패턴 및 영역 간 상호작용의 변화가 이러한 고차적인 과제 해결을 설명할 수 있는 기제가 될 수 있을 것이다. 따라서, 세 영역을 아우르는 신경네트워크의 변화를 관찰할 수 있는 추후 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- 서동오, 이연경, 최준식. (2006) 공포의 생성과 소멸: 파블로프 공포 조건화의 뇌회로를 중심으로. 한국심리학회지: 실험, 18, 1-19.
- Antoniadis, E. A., & McDonald, R. J. (2000). Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. *Behavioural brain research*, 108(1), 1-19.
- Baeg, E. H., Kim, Y. B., Jang, J., Kim, H. T., Mook-Jung, I., & Jung, M. W. (2001). Fast spiking and regular spiking neural correlates of fear conditioning in the medial prefrontal cortex of the rat. *Cerebral Cortex*, 11(5), 441-451.
- Baum, M. (1988). Spontaneous recovery from the effects of flooding (exposure) in animals. *Behaviour research and therapy*, 26(2), 185-186.
- Berretta, S., Pantazopoulos, H., Caldera, M., Pantazopoulos, P., & Pare, D. (2005). Infralimbic cortex activation increases c-Fos expression in intercalated neurons of the amygdala. *Neuroscience*, 132(4), 943-953.
- Bouton, M. E., & King, D. A. (1983). Contextual control of the extinction of conditioned fear: tests for the associative value of the context. *Journal of experimental psychology*, 9(3), 248-265.
- Bouton, M. E., & Swartzentruber, D. (1986). Analysis of the Associative and Occasion-Setting Properties of Contexts Participating in a Pavlovian Discrim. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12(4), 333-350.
- Brown, V. J., & Bowman, E. M. (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends in neurosciences*, 25(7), 340-343.
- Burette, F., Jay, T. M., & Laroche, S. (1997). Reversal of LTP in the hippocampal afferent fiber system to the prefrontal cortex in vivo with low-frequency patterns of stimulation that do not produce LTD. *Journal of neurophysiology*, 78(2), 1155-1160.
- Canteras, N. S., & Swanson, L. W. (1992). Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *The Journal of comparative neurology*, 324(2), 180-194.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364), 747-749.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., et al. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1944-1948.
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological review*, 97(3), 332-361.
- Conde, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., & Crepel, F. (1995). Afferent connections of

- the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *The Journal of comparative neurology*, 352(4), 567-593.
- Corcoran, K. A., Desmond, T. J., Frey, K. A., & Maren, S. (2005). Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *The Journal of Neuroscience*, 25(39), 8978-8987.
- Corcoran, K. A., & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *The Journal of Neuroscience*, 21(5), 1720-1726.
- Corcoran, K. A., & Quirk, G. J. (2007a). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 840-844.
- Corcoran, K. A., & Quirk, G. J. (2007b). Recalling safety: cooperative functions of the ventromedial prefrontal cortex and the hippocampus in extinction. *CNS Spectrums*, 12(3), 200-206.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N.J. (1994). Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(3), 449-517.
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural brain research*, 110(1-2), 73-81.
- Fanselow, M. S., & Helmstetter, F. J. (1988). Conditional analgesia, defensive freezing, and benzodiazepines. *Behavioral neuroscience*, 102(2), 233-243.
- Farinelli, M., Deschaux, O., Hugues, S., Thevenet, A., & Garcia, R. (2006). Hippocampal train stimulation modulates recall of fear extinction independently of prefrontal cortex synaptic plasticity and lesions. *Learning & memory*, 13(3), 329-334.
- Fendt, M., & Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 23(5), 743-760.
- Frankland, P. W., Cestari, V., Filipkowski, R. K., McDonald, R. J., & Silva, A. J. (1998). The dorsal hippocampus is essential for context discrimination but not for contextual conditioning. *Behavioral neuroscience*, 112(4), 863-874.
- Gonzalez, L. E., Quinonez, B., Rangel, A., Pino, S., & Hernandez, L. (2004). Tonic and phasic alteration in amygdala 5-HT, glutamate and GABA transmission after prefrontal cortex damage in rats. *Brain research*, 1005(1-2), 154-163.
- Haddon, J. E., & Killcross, A. S. (2005). Medial prefrontal cortex lesions abolish contextual control of competing responses. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84(3), 485-504.
- Haddon, J. E., & Killcross, S. (2006). Prefrontal cortex lesions disrupt the contextual control of response conflict. *The Journal of Neuroscience*, 26(11), 2933-2940.
- Hugues, S., & Garcia, R. (2007). Reorganization of learning-associated prefrontal synaptic plasticity between the recall of recent and remote fear extinction memory. *Learning & memory*, 14(8), 520-524.
- Ishikawa, A., & Nakamura, S. (2003). Convergence and interaction of hippocampal and

- amygdalar projections within the prefrontal cortex in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 23(31), 9987-9995.
- Jay, T. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1989). Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain research*, 505(2), 337-340.
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of Comparative Neurology*, 313(4), 574-586.
- Ji, J., & Maren, S. (2005). Electrolytic lesions of the dorsal hippocampus disrupt renewal of conditional fear after extinction. *Learning & memory*, 12(3), 270-276.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience*, 26(37), 9503-9511.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H., et al. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1833-1839.
- Kolb, B. (1990). Prefrontal cortex. In B. Kolb, Tees, R. (Ed.), *The Cerebral Cortex*. London: MIT.
- Laroche, S., Davis, S., & Jay, T. M. (2000). Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*, 10(4), 438-446.
- Laroche, S., Jay, T. M., & Thierry, A. M. (1990). Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neurosci Lett*, 114(2), 184-190.
- Lavond, D. G., Kim, J. J., & Thompson, R. F. (1993). Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Review of Psychology*, 44, 317-342.
- Lebron, K., Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2004). Delayed recall of fear extinction in rats with lesions of ventral medial prefrontal cortex. *Learning & Memory*, 11(5), 544-548.
- LeDoux, J. E. (1996). Emotional networks and motor control: a fearful view. *Progress in Brain Research*, 107, 437-446.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- MacDonald, A. W., 3rd, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838.
- Maren, S., & Fanselow, M. S. (1995). Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 15(11), 7548-7564.
- Maren, S., & Fanselow, M. S. (1996). The amygdala and fear conditioning: has the nut

- been cracked? *Neuron*, 16(2), 237-240.
- Maren, S., & Hobin, J. A. (2007). Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learning & Memory*, 14(4), 318-324.
- Marquis, J. P., Killcross, S., & Haddon, J. E. (2007). Inactivation of the prelimbic, but not infralimbic, prefrontal cortex impairs the contextual control of response conflict in rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 559-566.
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530-534.
- McDonald, A. J., Mascagni, F., & Guo, L. (1996). Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*, 71(1), 55-75.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70-74.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446-454.
- Morgan, M. A., & LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109(4), 681-688.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163(1), 109-113.
- Morgan, M. A., Schulkin, J., & LeDoux, J. E. (2003). Ventral medial prefrontal cortex and emotional perseveration: the memory for prior extinction training. *Behavioural Brain Research*, 146(1-2), 121-130.
- Pavlov, I. (1927). *Conditioned reflex*. London: Oxford UP.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106(2), 274-285.
- Quirk, G. J., & Beer, J. S. (2006). Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 723-727.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience*, 20(16), 6225-6231.
- Ragozzino, M. E., Detrick, S., & Kesner, R. P. (1999). Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for

- place and response learning. *The Journal of Neuroscience*, 19(11), 4585-4594.
- Ragozzino, M. E., Wilcox, C., Raso, M., & Kesner, R. P. (1999). Involvement of rodent prefrontal cortex subregions in strategy switching. *Behavioral Neuroscience*, 113(1), 32-41.
- Rescorla, R. A., & Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1(1), 88-96.
- Rougier, N. P., Noelle, D. C., Braver, T. S., Cohen, J. D., & O'Reilly, R. C. (2005). Prefrontal cortex and flexible cognitive control: rules without symbols. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(20), 7338-7343.
- Santini, E., Ge, H., Ren, K., Pena de Ortiz, S., & Quirk, G. J. (2004). Consolidation of fear extinction requires protein synthesis in the medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 24(25), 5704-5710.
- Sierra-Mercado, D., Jr., Corcoran, K. A., Lebron-Milad, K., & Quirk, G. J. (2006). Inactivation of the ventromedial prefrontal cortex reduces expression of conditioned fear and impairs subsequent recall of extinction. *European Journal of Neuroscience*, 24(6), 1751-1758.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 60(4), 329-336.
- Takita, M., Izaki, Y., Jay, T. M., Kaneko, H., & Suzuki, S. S. (1999). Induction of stable long-term depression in vivo in the hippocampal-prefrontal cortex pathway. *European Journal of Neuroscience*, 11(11), 4145-4148.
- Thierry, A. M., Gioanni, Y., Degenetais, E., & Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10(4), 411-419.
- Uylings, H. B., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Research*, 146(1-2), 3-17.
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 51(1), 32-58.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & Memory*, 13(6), 728-733.

1 차원고접수 : 2007. 12. 3
 최종게재결정 : 2007. 12. 21

Effects of Electrolytic Lesion of the Prelimbic Area on Context-dependent Fear Discrimination in Rats

Eun Joo Kim Jeong Tae Kwon Nam Soo Kim Hyun Taek Kim June-Seek Choi

Department of psychology, Korea university

Recent studies suggest that the medial prefrontal cortex (mPFC) is necessary for the contextual modulation of fear memory. This study investigated whether the prelimbic (PL) subregion of mPFC has influence on the regulation of fear response to the ambiguous CS using contextual information. To verify the hypothetical role of PL, we adopted a context-dependent discriminatory fear conditioning where context dictates CS-US contingency. Rats received 3 pairings of the CS (30-sec, 4-kHz, 75-dB tone) and the US (0.5-sec, 0.5-mA footshock) in context A followed after 1 hour by 10 CS-only trials in context B for 4 days. In the last training session, all rats showed significantly more freezing in context A than in context B. Twenty-four hours after the last training session, PL was lesioned in half of the rats. After eleven days of recovery, we tested the effects of electrolytic lesion of PL on context-dependent discriminatory fear conditioning. PL-lesioned animals showed similar responding to the CS in context A and B, whereas sham-lesioned rats show significantly different responding. This result indicates that the lesion of PL disturbed discriminatory responses to the ambiguous CS when contextual information should be used to resolve the ambiguity of the CS. When all animals were subjected to subsequent training sessions (retraining sessions) for two additional days, PL-lesioned rats acquired context-dependent discriminatory fear memory during the retraining sessions. However, when the rats were tested on the next day, PL-lesioned animals did not show the differential responding to the CS in contextual A and B. This result indicates that PL is necessary for retrieving the learned discriminatory fear memory in the appropriate context. Taken together, these findings suggest that PL might be involved in fear expression under the conditions where the fear responses must be regulated by contexts.

Key words : medial prefrontal cortex(mPFC), prelimbic area(PL), context, fear discrimination, freezing