

## Immediate Extinction Renewal Deficit following Pavlovian Fear Conditioning with Mild, but not Strong Footshock Unconditioned Stimulus\*

Kyeong Im Jo<sup>1</sup>, June-Seek Choi<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, Korea University

Impaired extinction following fear conditioning in the immediate past, dubbed immediate extinction deficit (IED) has been repeatedly demonstrated in animal models. However, whether IED is a universal phenomenon across all different intensities of the US is unknown. In the current experiment, we tested the effect of strong vs. mild footshock US during acquisition on the subsequent extinction, retention and renewal. In Exp.1, rats were subjected to Pavlovian fear conditioning with a tone conditioned stimulus (CS, 5kHz, 80dB, ITI between 45~75sec) and footshock unconditioned stimulus (US, 1.0mA). Then they were divided into four groups: immediate extinction (IE); delayed extinction (DE); immediate no-extinction (IE\_NO); delayed no-extinction (DE\_NO). IE and DE received 30 CS-only trials 10 min or 24 hr after the conditioning, respectively. IE\_NO and DE\_NO received the same treatment except for the CS. Twenty-four hours later, they all received retention test which was composed of 10 trials of CS-only trials. On the next day, they received renewal test in a different context and received 10 trials of CS-only trials. Consistent with previous studies, Only DE showed reliable extinction and renewal. IE showed extinction deficit. In Exp.2, the same experimental protocol was employed except for the shock intensity (0.4mA). In contrast to the results from Exp.1, both IE and DE showed a reliable extinction. However, only DE showed renewal effect. Taken together, the current result suggests that extinction process (consolidation of extinction memory) following Pavlovian conditioning with weak shock might involve different neural mechanism from that with strong shock.

**Keywords:** immediate extinction deficit, unconditioned stimulus intensities, immediate extinction renewal deficit

1 차원고접수 20.02.07; 수정본접수: 20.04.17; 최종게재결정 20.04.19

파블로프 공포 조건화에 의해 학습된 공포반응의 소거는 다양한 요소에 의해 조절된다(LeDoux, 2000). 여러 요소들 중, 공포의 학습-소거 간 간격과 무조건 자극(unconditioned stimulus; US)의 강도는 소거 기억(extinction memory)의 형성을 조절한다. 흥미롭게도, 학습 후에 즉각적으로 소거가 시행되었을 때, 소거 학습의 효과는 떨어지고, 소거 기억이 약화 되는 현상이 여러 연구들에서 관찰되었고, 이러한 현상을 즉각소거 결함(immediate extinction deficit; IED)이라고

명명하였다(Kim, Jo, Kim, Kim, & Choi, 2010; Maren & Chang, 2006). 이러한 연구 대부분에서는 동결반응(freezing)을 측정한 반면 놀람반응(potentiated startle)을 측정한 Meyer 등의 연구에서는 즉각적 소거가 오히려 공포기억의 장기적 억제에 더 효과적이라는 결과를 보인 바 있다(Myers, Ressler, & Davis, 2006). 한편, 최근 인간 피험자를 대상으로 한 연구에 따르면, IED는 공포의 습득과 소거 기억 간에 사건 경계(event boundary)가 명확할 때는 나타나지 않았던

\* 본 연구는 2019년도 한국연구재단과 한국여성과학기술인지원센터(과학기술정보통신부 여성과학기술인 R&D 경력복귀 지원사업)의 지원 및 2015-2020년 과학기술정보통신부와 한국연구재단의 지원(뇌과학원 천기술개발사업, NRF-2015M3C7A1031395)을 받아 수행되었습니다.

† 교신저자: 최준식, 고려대학교 심리학과, (02841) 서울특별시 성북구 안암동 안암로 145, E-mail: j-schoi@korea.ac.kr

반면(Dunsmoor et al., 2018), 동물 연구에서는 event boundary의 존재 여부에 관계없이 IED가 나타난다고 보고 하였다(Totty, Payne, & Maren, 2019). 이와 같이, 즉각 소거 학습을 조절하는 행동적 및 신경과학적 결정요인에 대해서는 논쟁이 계속되고 있다. 그러나 US의 강도에 초점을 맞추어 강도에 따른 효과를 직접 비교한 연구는 아직까지 시도된 바가 없다.

이러한 IED는 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex; mPFC)중 특히, 변연계 아래 피질(infra limbic cortex; IL)의 활성화와 관련이 있다. IL은 소거 기억의 저장에 필수적으로 관여하는 뇌 구조물이며, 이는 IL의 뉴런들이 소거학습 다음날 CS에 대해 증가된 반응을 보이므로(Milad & Quirk, 2002; Milad, Vidal-Gonzalez, & Quirk, 2004), IL이 손상될 경우 소거 기억의 회상이 방해되어 공포반응이 증가한다는 결과들에 의해 지지된다(Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000). 그러나, 즉각소거 학습 동안에는 IL의 활성화가 일어나지 않는다. 일반적으로 사용되는 지연소거 절차, 즉 조건화와 소거 회기 사이에 수시간~24시간의 간격이 있는 경우 전전두피질에서 Fos 단백질의 발현 정도가 유의미하게 증가하는 반면 짧은 소거 간격에서는 거의 나타나지 않았다. 이러한 IL의 불활성화를 설명하는 한 가지 가설은 스트레스 효과에 기반한 것이다. 즉 즉각적인 소거 세션에서는 전기충격 US로 인한 스트레스의 영향으로 IL이 활성화될 수 없어서 소거기억이 형성되지 못한다고 가정할 수 있다. 이를 지지하는 결과로 즉각소거 학습을 하는 동안 IL 영역을 전기적으로 자극(stimulating)하자 소거학습의 효과가 향상되었다는 선행연구가 있다(Kim et al., 2010). 따라서 여러 연구 결

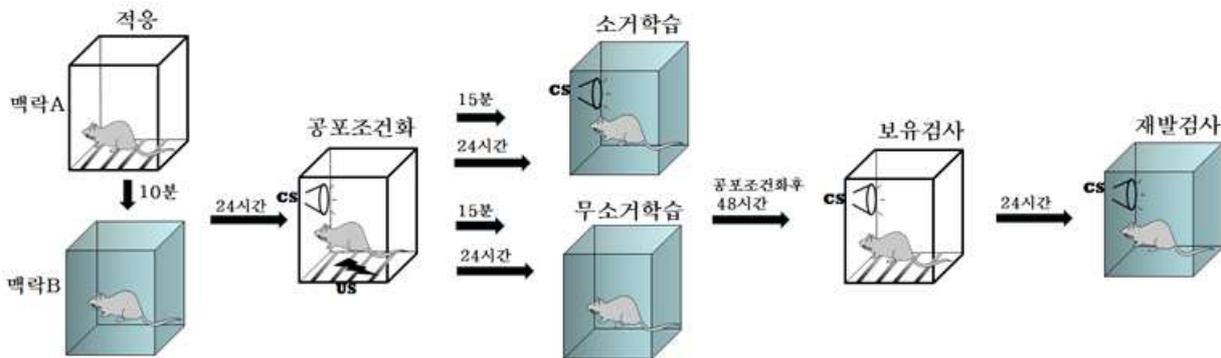
과에서 IED가 강한 US에서 비교적 일관된 현상으로 나타났지만(Chang, Berke, & Maren, 2010; Kim et al., 2010; Maren & Chang, 2006), 상대적으로 약한 US를 사용한 경우 IED가 불분명했던 연구(Myers et al., 2006) 역시 스트레스에 의한 IL 불활성화 가설을 지지한다. 그러므로, IED가 다양한 강도의 US에서 일관되게 나타나는 현상인지 아니면 US 강도에 따라 상반된 효과를 가져올 수 있는지를 확인할 필요가 있다.

이를 위하여, 본 연구에서는 쥐(rat)를 사용하여 두 가지 강도(0.4mA 또는 1.0mA)의 발바닥 전기 충격(footshock) US로 각각 공포 학습을 시켰다. 이후, 각 집단의 쥐들은 소거학습의 개입 시점에 따라 각각 4 집단으로 나뉘어 새로운 환경에서 즉각 혹은 지연소거 학습을 받거나 동일시간 동안 CS없이 맥락에 노출되었다. 다음날 소거학습을 받은 맥락에서 집단별 공포의 보유 정도를 비교해 보았다(retention test). 실험 마지막 날 소거학습을 받지 않은 맥락에서 공포의 재발 효과를 비교해 보았다(renewal test).

## 방 법

### 피험동물

연구에 사용된 동물은 수컷 Sprague-Dawley 혈통의 흰쥐로 실험 시작 당시 몸무게 230~250g이었다(♂오리엔트 바이오). 동물은 온도(22~24℃)와 습도(50%)가 일정하게 유지되고 주야를 인위적으로 반전시킨(밤 주기: 9:00 ~ 21:00) 사육실에서 사육되었고, 먹이와 물은 매일 충분히 공급되었다. 실험 전 3일 동안 매일 하루에 10분 동안 핸들링(handling)



**Figure 1.** Experimental procedure for testing immediate extinction renewal deficit (IRD)

On the first day of experiment, all rats were habituated to both context A and B for 10 min. Twenty four hours later, they received five paired presentations of the CS and US in Context A. After conditioning, the rats were returned to their home cage in the colony room. Either 10 min or 24 h after conditioning, the rats in the extinction group were given extinction training composed of 30 CS-only trials in context B. Control groups were subjected to context B for the same time without the CS presentation. Forty eight hours after conditioning, all groups received a extinction retention test with 10 CS-only presentations. On the following day, they received a renewal test with 10 CS-only presentations in Context A.

하였다.

## 장비

공포의 조건화와 소거를 위해 두 개의 변별적인 맥락(맥락 A와 맥락 B)이 사용되었다. 조건화 맥락 A는 26 x 28 x 40cm의 직육면체 검은색 아크릴 상자, 푸른색 조명을 사용하였다. 상자 바닥은 스테인리스스틸 그리드(직경 0.5cm)로 이루어졌고, 그리드는 상자 밖 전기 쇼크 발생기와 연결되어 발바닥 전기 충격 US를 제공하였다. US의 강도는 1.0mA(실험1)와 0.4mA(실험2)로 각각 설정되었다. 맥락 B는 동일 규격의 상자에 붉은 조명을 사용하였다. 상자 바닥에는 그리드 대신 평평한 플라스틱판을 바닥에 놓고 동물용 깔짚(ASPAN)을 깔았다. 각 상자의 윗면에는 CS인 소리를 제시하기 위해 스피커를 설치하였고, 행동 측정을 위한 비디오 카메라가 부착되어 있었으며, 비디오 레코더를 통해 동물의 움직임을 관찰하고 기록하였다. 모든 실험에서 백색 잡음(75dB)을 배경으로 제시하여 외부 잡음을 차폐하였다. 시행이 끝나고 실험 개체가 바뀔 때마다 상자를 70%의 에틸알코올로 청소를 하여 냄새를 제거하였다. 각 상자는 외부의 잡음이 들어가지 않도록 58 x 58 x 68cm의 방음 상자 안에 넣어두었다.

## 행동실험절차

**적응.** 행동 실험 하루 전날, 실험동물을 맥락 A에 넣고 10분 동안 맥락을 탐색하고 적응하도록 두었다. 10분 후 동물을 꺼내어 사육실로 돌려보낸 후, 1시간 후에 동물을 맥락 B에 넣고 10분 동안 같은 방식으로 맥락에 적응시켰다.

## 훈련 및 검사.

**실험 1:** 모든 훈련 및 검사는 동물들의 맥락 탐색 및 적응을 위하여, 동물들이 맥락에 들어간 지 3분이 지난 후 첫 시행을 시작하였고, 각 단계마다 실험동물들의 CS에 대한 동결반응을 측정하였다. 실험 첫째 날, 실험동물들은 맥락 A에서 중성적인 소리로 구성된 조건 자극(conditioned stimulus; CS, 5kHz, 80dB, 10s)과 강한 발바닥 전기충격으로 구성된 혐오적인 무조건 자극(US, 1.0mA, 0.5s)으로 공포 조건화 학습을 받았다. CS를 US에 앞서 제시하고 동시에 철회하는 공포 조건화 방법의 한 가지인 지연 조건 형성(delay conditioning)을 5회 실시하였다. 이때, 각 회기의 시행 간격은 45초에서 75초 사이이다. 실험 1에서는 총 37마리의 실험동물이 사용되었고, 소거학습 시점 및 자극 제시 여부에 따라 4 집단으로 나뉘었다: 즉각소거 집단(immediate

extinction; IE, n=10), 지연소거 집단(delayed extinction; DE, n=10), 즉각무소거 집단(immediate no-extinction; IE\_NO, n=7), 지연무소거 집단(delayed no-extinction; DE\_NO, n=10). 맥락 B에서 동물들은 서로 다른 시점에서 총 30회의 CS(5kHz, 80dB, 10s)에만 노출되는 소거학습을 받거나(extinction), 동일시간 동안 CS없이 맥락에만 노출되었다(no extinction). 즉, 즉각소거 집단은 공포 조건화 후 10분 후에 소거학습을 받았고, 지연소거 집단은 공포 조건화 후 24시간 후에 소거학습을 받았다. 또한, 즉각무소거 집단과 지연무소거 집단은 동일한 시간 동안 CS 제시 없이 맥락에만 노출되었다. 실험동물이 공포 조건화 학습을 받은 지 48시간 후, 모든 집단을 맥락 B에 넣고 CS(5kHz, 80dB, 10s)에 대한 동결반응을 총 10회에 걸쳐 측정하는 보유검사를 실시하였다. 보유검사 24시간 후, 맥락 A에서 모든 집단의 CS(5kHz, 80dB, 10s)에 대한 동결반응을 총 10회에 걸쳐 측정하는 재발검사를 실시하였다. 본 실험에서, 동결반응이란 동물이 웅크린 자세로 네발을 모두 바닥에 붙인 채, 호흡을 제외한 일체의 움직임이 없는 행동으로 정의하였다. 실험에서 모든 동결반응은 CS(10s) 혹은 그에 상응하는 시간 동안 측정하였고(무소거 집단의 경우 맥락상자 밖에 설치된 CS에 해당하는 시간 동안 켜지는 표시등을 통해 CS 시간을 확인하였다), 비디오를 이용하여 본 실험에 이해관계가 없는 연구자를 포함한 2명의 연구자가 동결반응 시간을 측정하였다(double-check).

**실험 2:** 실험 2에서는 실험 1의 집단보다는 다소 약한 공포 자극인 0.4mA 강도의 무조건 자극으로 공포 조건화 학습을 시행하였다. US의 강도 외에 모든 훈련 및 검사는 실험 1에서와 동일한 조건 및 방법으로 시행하였다. 실험 2에서는 총 34마리의 실험동물이 사용되었고, 소거학습 시점 및 자극 제시 여부에 따라 4 집단으로 나뉘었다: 즉각소거 집단(immediate extinction; IE, n=10), 지연소거 집단(delayed extinction; DE, n=10), 즉각무소거 집단(immediate no-extinction; IE\_NO, n=6), 지연무소거 집단(delayed no-extinction; DE\_NO, n=8).

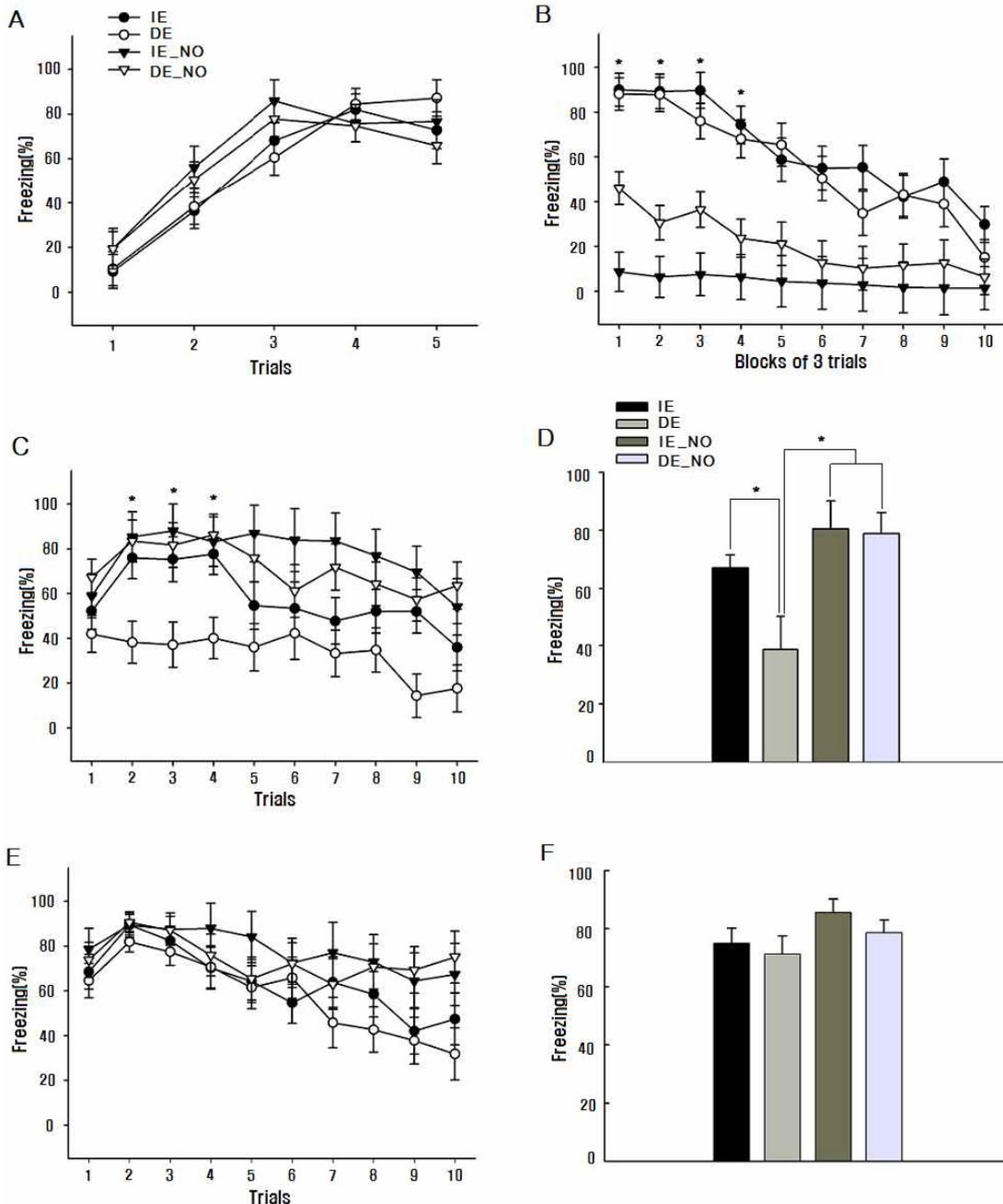
## 통계분석

본 연구의 결과분석은 통계분석 프로그램(SPSS)을 이용하여 분석하였다. 집단-간 변인인 소거학습 시점 및 자극 제시 여부에 따라 나뉜 4개의 집단과 집단-내 변인인 시행(trials)의 주효과 및 상호작용 효과를 확인하기 위하여 반복측정 변량 분석을 실시하였다. 또한, 추가분석이 필요한 경우 본페로니

(Bonferroni) 수정을 가하여 사후검증을 하였다. 모든 분석에서  $p$  값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의미하다고 판단하였다.

## 결 과

실험 1에서 실험동물들을 맥락 A에서 1.0mA 강도의 US로 총 5번의 공포 조건화 학습을 받았다. 그 결과 Fig.2A에서



**Figure 2.** Immediate and delayed extinction after fear conditioning with strong footshock.

(A) Fear conditioning. All four groups showed a similar freezing level across five acquisition trials.

(B) Extinction across blocks of 3 trials. Both IE and DE showed high levels of freezing in the beginning of extinction, which then gradually declined. No extinction groups showed no freezing. (C) Retention test.

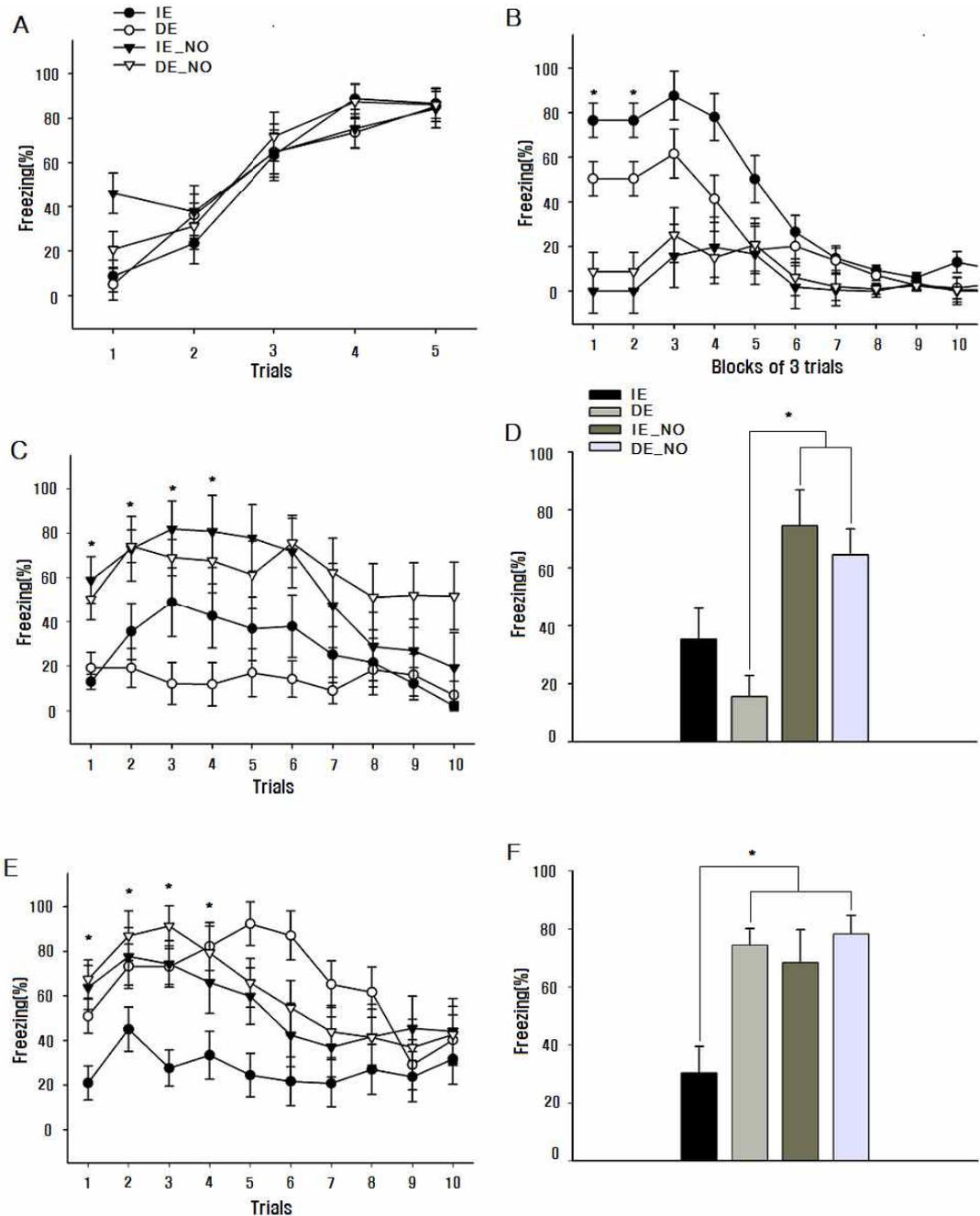
(D) Retention test averaged over the first five trials. Only DE showed a significant reduction in freezing compared to other groups. The freezing level in IE was not significantly different from those of the control groups. (E) Renewal test. (F) Renewal test averaged

over the first five trials. Both IE and DE showed high levels of freezing, indistinguishable from those of the no extinction groups in the renewed context. **Abbreviations:** IE, immediate extinction; DE, delayed extinction; IE\_NO, Immediate no extinction; DE\_NO, delayed no extinction. Error bars indicate  $\pm$ SEM.

모든 집단은 유사한 패턴으로 동결반응을 보였고, 이는 모든 동물이 통계적으로 차이가 없이 공포를 습득하였음을 의미한다 [ $F(3,33)=0.571, p>.05$ ]. 그러나, 소거학습을 받는 동안 각 집단은 각기 다른 양상을 보였다. Fig.2B는 총 30회의 소거 시행을 3회씩 짝지은 번들의 평균값을 그래프로 나타낸 것이다. 사후검증 결과 소거학습 초반인 4번째 번들까지 IE 집단과 DE 집단은 통제집단인 IE\_NO 집단, DE\_NO 집단과 비교하였을 때 통계적으로 유의미하게 높은 공포반응을 보였으나 [ $F(3,33)=18.248, *p<.01$ ], 총 30회의 소거 시행을 거치면서 CS에 대한 동결반응이 현저히 줄어들어 시행 후반에는 집단 간 통계적 차이를 보이지 않았다 [ $p>.05$ ]. 두 통제집단인 IE\_NO 집단과 DE\_NO 집단은 CS없이 새로운 맥락에만 노출되어 소거 첫 시행을 제외하고는 전반에 걸쳐 낮은 동결반응을 보였다. 사후검증 결과 소거 첫 시행에서부터 시작하여 소거 시행 중반까지 DE\_NO 집단이 IE\_NO 집단과 비교하여 통계적으로 유의미하지는 않지만 다소 높은 동결반응을 보였다 [ $p>.05$ ]. 이는 1.0mA 강도의 US로 공포 조건화를 시킨 실험 1에서만 나타났다. DE\_NO 집단의 경우, 고강도의 공포 조건화 학습을 받은 후 24시간 후에 새로운 맥락에 노출된 상태라, 공포 조건화를 받은 후 15분 후에 새로운 맥락에 노출된 IE\_NO 집단보다 공포 조건화에 의한 전반적인 공포의 수치가 다소 높았다. Fig.2C는 공포 조건화 학습을 받은 지 48시간 후, 모든 집단을 소거 학습을 받았던 맥락 B에 넣고 CS에 대한 동결반응을 총 10회에 걸쳐 측정된 보유검사 결과이다. 첫 번째 시행에서 모든 집단은 CS에 대한 동결반응이 비슷한 수준이었으나 두 번째 시행부터 DE 집단을 제외한 나머지 집단은 통계적으로 유의미하게 높은 수준의 동결반응을 보였다 [ $F(3,33)=5.911, *p<.01$ ]. 사후검증 결과 IE 집단은 보유검사 5번째 시행부터 CS에 대한 동결반응이 줄어 나머지 집단들과의 비교에서 통계적 차이를 보이지 않았다 [ $p>.05$ ]. 이는 IE 집단이 DE 집단과 비교하여 소거학습의 효과가 잘 나타나지 않았음을 의미한다. 이러한 결과는 Fig.2D의 초반 다섯 번의 보유검사에서의 동결반응 평균값을 비교한 막대그래프에 잘 나타나 있다. 각 검사의 초반부에서의 실험동물들의 반응이 중요하여, 이해를 돕기 위해 Fig.2D, F로 따로 제시하였다. 집단 간 비교에서 DE 집단은 나머지 세 집단 비교 시, 통계적으로 유의미하게 동결반응이 낮았다 [ $*p<.01$ ]. Fig.2E는 보유검사 24시간 후, 맥락 A에서 모든 집단의 CS에 대한 동결반응을 총 10회에 걸쳐 측정하는 재발검사의 결과이며, 집단 간 비교에서 모든 집단은 통계적 차이 없이 유사한 수준으로 높은 동결반응을 보였다 [ $F(3,33)=1.988, p>.05$ ]. 이는 재발검사 초반 다섯 번의 시행

결과의 평균값을 비교한 막대그래프 Fig.2F에도 잘 나타나 있다 [ $p>.05$ ].

실험 2에서 공포 조건화를 위한 최소한의 US 강도로서 0.4mA 발바닥 전기 충격을 사용하였다. 최적의 US 강도를 결정하기 위해 사전에 0.3mA를 US로 사용하여 파일럿 실험을 진행하였으나 일관된 조건반응이 나타나지 않았고 따라서 0.4mA로 설정하였다. 동물들은 0.4mA 강도의 US로 총 5번의 공포 조건화 학습을 받았고, 그 결과 Fig.3A에서 모든 집단은 유사한 패턴으로 동결반응을 보였고, 이는 모든 동물이 통계적으로 차이가 없이 공포를 습득하였음을 의미한다 [ $F(3,30)=0.564, p>.05$ ]. Fig.3B에서 소거 학습 초반에 소거 집단인 IE 집단과 DE 집단은 모두 높은 수준의 동결반응을 보였다가, 30번의 소거 시행을 거치면서 점차 낮은 동결반응을 보였다 [ $F(3,30)=8.260, p<.01$ ]. 사후 분석 결과 IE 집단은 두 통제집단인 IE\_NO 집단, DE\_NO 집단과 비교하였을 때, 소거 시행 초반에는 CS에 대해 통계적으로 유의미하게 높은 수치의 동결반응을 보였다가 [ $*p<.01$ ] 점차 그 수치가 낮아졌다. 하지만 DE 집단은 두 통제집단과 비교 시 통계적으로 유의미한 결과를 보이지는 않았다 [ $p>.05$ ]. Fig.3C는 공포 조건화 학습을 받은 지 48시간 후, 모든 집단을 소거 학습을 받았던 맥락 B에 넣고 CS에 대한 동결반응을 총 10회에 걸쳐 측정된 보유검사 결과이다. 그 결과, DE 집단만이 통제집단인 IE\_NO 집단, DE\_NO 집단과 비교하여 통계적으로 유의미하게 낮은 동결반응을 보였다 [ $F(3,29)=5.423, *p<.01$ ]. 사후검증 결과 IE 집단은 첫 번째 CS에 대해서는 DE 집단과 유사한 수준의 동결반응을 보였으나 이후 점차 높은 수치의 동결반응을 보임으로서 통제집단과 통계적으로 유의미한 차이를 나타내지 못하였다 [ $p>.05$ ]. 이러한 결과는 Fig.3D의 초반 다섯 번의 보유검사에서의 동결반응 평균값을 비교한 막대그래프에 잘 나타나 있다 [ $*p<.01$ ]. 실험 1의 결과에서와 마찬가지로, 각 검사의 초반부에서의 실험동물들의 반응이 중요하여, 이해를 돕기 위해 Fig.3D, F로 따로 제시하였다. Fig.3E에서 보유검사 시 보였던 DE 집단의 낮은 동결반응이 보유검사 24시간 후 실시된 재발검사에서 통제집단과 같은 높은 수준으로 회복되어 높은 수준의 동결반응을 보였다 [ $p>.05$ ]. 반면, 사후검증 결과 IE 집단은 공포반응의 회복이 이루어지지 않았고, 재발검사 전반에 걸쳐 낮은 동결반응을 보였으며, 특히 재발검사 시행 4번째까지, 나머지 세 집단과 통계적으로 유의미하게 차이나는 낮은 동결반응을 보였다 [ $F(3,30)=4.981, *p<.01$ ]. 이는 재발검사 초반 다섯 번의 시행 결과의 평균값을 비교한 막대그래프 Fig.3F에 잘 나타나 있다 [ $*p<.01$ ].



**Figure 3.** Immediate and delayed extinction after fear conditioning with mild footshock.

(A) Fear conditioning. All four groups showed a similar freezing level across five acquisition trials.

(B) Extinction across blocks of 3 trials. Both IE and DE showed high levels of freezing in the beginning of extinction, which then gradually declined. No extinction control groups showed no freezing. (C) Retention test. (D) Retention test averaged over the first five trials. Only DE showed a significant reduction in freezing compared to the no extinction groups. (E) Renewal test. (F) Renewal test averaged over the first five trials. Freezing was significantly lower in IE than other groups. Only DE showed increased freezing to the CS in the renewed context.

**Abbreviations:** IE, immediate extinction; DE, delayed extinction; IE\_NO, Immediate no extinction; DE\_NO, delayed no extinction. Error bars indicate  $\pm$ SEM.

**논 의**

실험 1에서는 IED에 관한 이전 연구 결과를 다시 한 번 확

인하였다. 즉, 강한 US(1.0mA, 발바닥전기충격)로 공포 조건화를 시킨 후 실시한 즉각소거 학습은 CS에 대한 조건반응(conditioned response; CR)의 감소를 유발하지 않았다(Kim

et al., 2010; Maren & Chang, 2006). 그러나, 실험 2에서 약한 US(0.4mA, 발바닥전기충격)로 공포 조건화를 시켰을 때, 즉각소거 학습 집단에서도 통계적으로 유의미하지 않지만 CR이 일정 수준 감소했다. 무엇보다, 소거학습이 진행된 환경이 아닌 새로운 맥락에서 CS에 대한 공포반응의 재발검사를 실시하였을 때 소거된 공포반응이 소거된 상태로 유지되었다. 이는 약한 US로 공포 조건화 후 즉각적인 소거 시행이 주어질 경우 재발이 일어나기 어렵다는 사실을 의미하며 이를 즉각소거 후 재발결함(immediate extinction renewal deficit; IRD)으로 부르려 한다. IRD가 초래된 이유는 US의 강도가 약해서 공포기억이 소멸되었기 때문일 수 있다. 그러나 동일한 강도의 US를 사용한 DE 집단에서는 CR이 다시 나타났기 때문에, IE 집단에서 보여진 IRD가 약한 US로 인한 공포반응의 일반적인 감소에서 비롯된 현상이라고 단정 지을 수는 없다.

IRD에 대한 한 가지 설명은 공포 조건화 직후에 소거가 진행될 경우 스트레스에 의하여 IL 기능의 손상이 일어나기 때문이라고 제안한다. IRD가 어떤 신경계 메커니즘에 의해 발생하는지는 추후 연구가 필요하지만, 한 가지 가능한 설명은 즉각적인 소거 시행이 이루어질 경우 공포기억이 응고화(consolidation) 되기 전에 공포 자극에 대해 새로운 안전 기억(safe memory)이 형성될 가능성에 기반한다. 초기의 공포 학습에 의해 저장된 기억은 응고화 되기 전 다른 자극으로부터 교란되기 쉬운 변화 가능한 상태이며, 이러한 기억을 안정적으로 만드는 과정을 기억의 응고화라고 한다. 쥐의 공포 조건화 연구에서 공포기억의 응고화에 필요한 시간은 최소 6시간이었고, 최소한의 시간이 유지되지 못하고 6시간 내에 다른 요소에 의하여 방해될 때 실험동물은 공포 기억을 유지할 수 없었다(McGaugh, 2000; Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Nader & Einarsson, 2010). 즉 공포기억이 응고화 되기 전에 혹은 재응고화 되기 전에 소거 훈련을 받을 경우 공포기억이 안전 기억으로 저장될 수 있다는 주장이 존재한다(Monfils et al., 2009). 본 연구에서도 약한 전기 충격을 사용했지만 공포기억이 응고화 될 수 있는 충분한 시간 간격(24시간)을 허용한 DE 집단의 경우 소거 훈련이 공포기억을 완전히 대체하지는 못했고 따라서 재발 검사에서 공포반응이 증가하였다. 반면에 IE 집단의 경우는 재발검사에서도 지속적으로 공포반응이 억제되는 결과를 보였다.

반면에 강한 US로 공포 조건화를 받은 동물들의 경우, 공포 조건화 직후 스트레스의 강도가 매우 높은 상태이고, 이러한 고강도의 스트레스는 IL 기능의 손상을 유발할 수 있

다. 이를 뒷받침하는 증거로, 공포 조건화 후 첫 10분 이내에 IL 뉴런에서의 자발적 발화(spontaneous firing)의 억제가 극대화된다는 결과가 있다(Fitzgerald, Giustino, Seemann, & Maren, 2015). 쥐를 사용한 대부분의 IED 연구에서는 상대적으로 강한 US(1.0mA)를 사용했기에 공포기억의 억제 현상이 발생하지 않는 반면(Totty et al., 2019), 상대적으로 약한 US를 사용한 인간 연구(불쾌하지만 고통스럽지 않은 강도로 손목 전기 충격 정도를 피험자 스스로 결정)에서는 IED가 발생하지 않았다는 점도 이러한 설명을 지지한다(Dunsmoor et al., 2018). 흥미롭게도 IED가 관찰되지 않은 유일한 동물 연구에서도 역시 약한 발바닥 전기 충격(0.4mA)을 사용하였다(Myers et al., 2006). 본 연구에서 사용한 두 집단의 US 강도 역시 1.0mA와 0.4mA로서 두 가지 상반된 연구 결과들과 일관된 결과이다.

또, 한 가지 설명은 약한 US(0.4mA)로 공포 조건화된 후 IE를 거치게 되면 공포기억이 삭제(erasure 혹은 unlearning)된다는 주장이다(Myers et al., 2006). 이러한 “삭제” 이론은 편도체 내에서 강화되었던 시냅스의 약화(depottentiation) 과정으로 설명될 수 있다. 공포 조건화 후 10분 이내에 저주파 자극(low frequency stimulation; LFS)을 통한 편도체 내의 시냅스 약화 현상이 유발된 실험동물은 24시간 경과 후 실시한 공포의 재발검사에서 공포반응을 나타내지 않았다. 이러한 효과는 소거, 특히 약한 공포 상황에서 시행되는 즉각적 소거의 형태와 유사하다(Lin, Lee, & Gean, 2003; Myers et al., 2006). 하지만 본 연구를 비롯한 여타 연구에서도 즉각적 소거 후에 편도체 가소성이나 그와 관련된 기제를 본 연구가 없기에 과연 IRD가 편도체 내의 공포기억을 삭제하는가는 추후 검증이 되어야 할 가설이다.

또한, 여러 연구들마다 사용된 실험 개체들의 차이(ex, Long-Evans vs. Sprague-Dawley)에 따라 혹은 전기 충격 발생기 종류(shock generator; ex, LeHigh Valley vs. Coldbourn)에 따라 실험동물들이 체감하는 US 전기 충격의 강도가 달라서 상반된 실험 결과들이 나올 수도 있을 것이다. 이와 관련하여 몇몇 인간 환자 대상으로 한 연구들에서도 공포 경험 후에 즉각적으로 이뤄지는 치료가 외상 후 스트레스 장애 증상(posttraumatic stress disorder symptom; PTSD)을 완화하는데 효과적이라는(Campfield & Hills, 2001) 반면, 초기 개입이 오히려 정신적 외상(trauma)을 악화시킨다는 상반된 보고들이 있다(Bisson, Jenkins, Alexander, & Bannister, 1997; Gray & Litz, 2005). 즉 인간이 경험한 공포의 강도나 환경, 개인차에 따라 치료의 개입 시점이 다른 효과를 낼 수 있음을 시사하고 있다. 따라서

추후의 공포 관련 정신질환의 치료법은 개인이 경험하는 트라우마의 심각성에 따라 개입 시기를 섬세하게 조절할 수 있도록 개발되어야 하고 이러한 결정을 뒷받침할 수 있는 기초 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것이다.

## References

- Baldi, E., Lorenzini, C. A., & Bucherelli, C. (2004). Footshock intensity and generalization in contextual and auditory-cued fear conditioning in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory, 81*, 162-166.
- Bisson, J. I., Jenkins, P. L., Alexander, J., & Bannister, C. (1997). Randomised controlled trial of psychological debriefing for victims of acute burn trauma. *The British Journal of Psychiatry, 171*, 78-81.
- Campfield, K. M., & Hills, A. M. (2001). Effect of timing of critical incident stress debriefing (CISD) on posttraumatic symptoms. *Journal of Traumatic Stress, 14*, 327-340.
- Chang, C. H., Berke, J. D., & Maren, S. (2010). Single-unit activity in the medial prefrontal cortex during immediate and delayed extinction of fear in rats. *PLoS One, 5*(8), e11971.
- Dunsmoor, J. E., Kroes, M. C. W., Moscatelli, C. M., Evans, M. D., Davachi, L., & Phelps, E. A. (2018). Event segmentation protects emotional memories from competing experiences encoded close in time. *Nature Human Behaviour, 2*, 291-299.
- Fitzgerald, P. J., Giustino, T. F., Seemann, J. R., & Maren, S. (2015). Noradrenergic blockade stabilizes prefrontal activity and enables fear extinction under stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 112*, E3729-3737.
- Gray, M. J., & Litz, B. T. (2005). Behavioral interventions for recent trauma: empirically informed practice guidelines. *Behavior Modification, 29*, 189-215.
- Kim, S. C., Jo, Y. S., Kim, I. H., Kim, H., & Choi, J. S. (2010). Lack of medial prefrontal cortex activation underlies the immediate extinction deficit. *Journal of Neuroscience, 30*, 832-837.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 155-184.
- Lin, C. H., Lee, C. C., & Gean, P. W. (2003). Involvement of a calcineurin cascade in amygdala depotentiation and quenching of fear memory. *Molecular Pharmacology, 63*, 44-52.
- Maren, S., & Chang, C. H. (2006). Recent fear is resistant to extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*, 18020-18025.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science, 287*, 248-251.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature, 420*, 70-74.
- Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2004). Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral Neuroscience, 118*, 389-394.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*, 951-955.
- Myers, K. M., Ressler, K. J., & Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learning & Memory, 13*, 216-223.
- Nader, K., & Einarsson, E. O. (2010). Memory reconsolidation: An update. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1191*, 27-41.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *Journal of Neuroscience, 20*, 6225-6231.
- Totty, M. S., Payne, M. R., & Maren, S. (2019). Event boundaries do not cause the immediate extinction deficit after Pavlovian fear conditioning in rats. *Scientific Reports, 9*, 9459.

# 무조건 자극의 강도가 파블로프 공포 조건화의 즉각소거 후 재발결함에 미치는 영향

조경임<sup>1</sup>, 최준식<sup>1</sup>

<sup>1</sup>고려대학교 심리학과

파블로프 공포 조건화의 소거에 영향을 미치는 여러 요인 중 학습-소거간 간격의 효과에 대한 연구가 주목을 받아왔다. 특히 학습-소거 간 간격이 짧을 경우 소거 학습에서의 결함, 즉 즉각소거 결함(immediate extinction deficit; IED)이 일어난다. 한편, IED를 조절하는 요인들 특히, 무조건 자극(unconditioned stimulus; US)의 강도에 관한 연구는 초기 단계이다. 본 연구에서는 US 강도에 따른 IED 효과를 검증하고자 소거된 반응이 다른 맥락에서 다시 나타나는 재발(renewal)현상을 중심으로 실험 결과를 얻었다. 실험 1에서, 실험동물들은 소리 조건 자극(conditioned stimulus; CS)과 강한(1mA) 발바닥 전기 충격 무조건 자극(unconditioned stimulus; US)으로 공포 조건화 학습을 받았다. 이후, 실험동물들은 소거학습 시점 및 자극 제시 여부에 따라 4집단으로 나뉘었다: 즉각소거 집단(immediate extinction; IE), 지연소거 집단(delayed extinction; DE), 즉각무소거 집단(immediate no-extinction; IE\_NO), 지연무소거 집단(delayed no-extinction; DE\_NO). IE 집단과 DE 집단은 공포 조건화 학습 후, 10분 혹은 24시간 후에 새로운 맥락에서 CS에 30차례 노출되었고 IE\_NO 집단과 DE\_NO 집단은 CS없이 맥락에만 노출되었다. 공포조건화 학습 48시간 후 CS에 대한 공포 반응을 측정하는 보유(retention test)검사를 받았다. 보유 검사를 받은 지 24시간 후, 맥락을 바꾸어 CS에 대한 공포반응을 측정하는 재발검사를 받았다. 실험 결과 오직 DE 집단만이 공포의 소거 및 재발을 보여주었고 IE 집단에서는 소거가 이루어지지 않았다. 실험 2에서는 실험 1과 동일한 실험 패러다임을 사용하되 약한 US(0.4mA)를 사용하였다. 실험1에서의 결과와 다르게, IE 집단과 DE 집단 모두 새로운 환경에서 CS에 대한 공포기억의 소거가 이루어졌다. 흥미롭게도 DE 집단은 소거된 공포의 재발을 보였으나 IE 집단은 소거된 공포의 재발이 나타나지 않았다. 즉각소거 후 재발결함(immediate extinction renewal deficit; IRD)이 나타났다. 이 결과는 IRD는 US의 강도에 따라 소거 기억이 저장되는 신경생물학적 메커니즘이 다를 수 있음을 시사한다.

**주제어:** 즉각소거 결함, 무조건 자극 강도, 즉각소거 후 재발결함