

편도체 기저외측핵의 AP5 투여가 상승된 경악반응의 습득에 미치는 영향

서미숙, 조소현, 김기석, 이만영

고려대학교 심리학과

본 연구는 고전적 공포조건화에 관여하는 장소로 알려진 편도체의 기저 외측핵에 장기상승작용(Long-Term Potentiation : LTP)의 생성을 차단하는 약물인 MNDA (N-methyl-D-aspartate)길항제 AP5를 미세주입함으로써 시각적 조건자극(CS)을 사용한 경우에, 상승된 경악 반응의 습득이 차단되는지를 보고자 하였다. 동물은 AP5-AP5, AP5-식염수, 식염수-AP5, 식염수-식염수 집단으로 나누어서 CS-US 배향 직전에 AP5나 식염수를 주입한 후 훈련시켰고 다시 검사직전에 AP5 혹은 식염수를 주입하였다. AP5-AP5 집단과 AP5-식염수집단은 상승된 경악반응을 보이지 않았고, 식염수-AP5, 식염수-식염수 집단은 상승된 경악반응을 보였다. CS-US배향 직전에 주입한 AP5는 상승된 경악반응을 차단하였고, 검사직전에 주입한 AP5는 상승된 경악반응을 차단하지 않은 결과는 AP5가 습득을 차단했으며 그 표현에는 영향을 미치지 않았다고 해석된다. 그리고 AP5-AP5, AP5-식염수 집단이 상승률에서 유의미한 차이를 보이지 않았으므로, 상승된 경악반응의 차단이 상태 의존적 인출 실패에 기인한 것이 아니고, AP5 자체의 약효 때문임을 알 수 있다.

Pavlov의 고전적 조건화는 소수의 신경세포만을 가지고 있는, 바다 달팽이류인 *Aplysia*에서부터 인간의 고등 학습 과정에 까지 다양하게 나타나는 중요한 연합법칙이다. 생리 심리학자들은 이러한 연합 학습이 뇌의 어느 영역에서 이루어질까 라는 의문을 끊임없이 제기해 왔었다. 1900년대 초에 Pavlov가 대뇌 피질설을 제안한 이래로 많은 연구가 이루어져 이제는 Konorski(1967)가 고전적 조건화를 완료 조건화(consummatory conditioning)와 정서 조건화(emotional conditioning)로 나눈 것처럼, 뇌에서도 완료 조건화와 정서 조건화를 담당하는 영역이 특정지어졌다. 완료 조건화의 경우는 Thompson등(McCormick, Lavond, & Thompson, 1982; McCormick

& Thompson, 1983 ; Rosenfield, Dovydas, & Moore, 1985)의 연구에 의해, 소뇌가 완료 조건화의 한 형태인 순막 조건화의 결정적인 부위임이 밝혀졌으며, 정서적 조건화의 경우에는 공포 조건화(fear conditioning)의 신경 실체로서 편도체(amygdala)가 끊임없는 주목을 받아왔다.

편도체가 공포학습의 신경실체라는 관점은 해부학적으로 추정할 수 있다. 편도체 중심핵(central nucleus)으로부터 외측상하부(lateral hypothalamus)와 미주신경의 배측운동핵(dorsal motor nucleus of the vagus)으로 가는 통로는 심박률이나 혈압과 같은 공포의 자율신경반응을 매개하고 편도체 중심핵으로부터 중뇌중심 회백질로 가는 통로는 동결반응

(freezing)을 매개한다(Ledoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988). 상승된 경악반응은 조건자극에 의해 편도체 중심핵이 활성화되면 미추고 망상핵의 복내측에 투사함으로써 일어난다(Hitchcock & Davis, 1991). 또한 편도체 중심핵이 조건화된 공포에 관여함은 널리 알려진 사실이다. 편도체 중심핵의 손상은 조건화된 공포를 차단시키며 (윤영화·한정수·김기석, 1986; Hitchcock & Davis, 1986 ; Iwata, Ledoux, Meely, Americ, & Reis, 1986). 전기적 화학적 자극은 조건화된 공포반응과 유사한 반응을 유발시켰다(Applegate, Kapp, Underwood, & McNall, 1983 ; Iwata, Chida, & Ledoux, 1987).

최근에 편도체 외측핵(lateral nucleus) 혹은 기저외측핵(baso-lateral nucleus)이 공포의 습득(acquisition)을 담당하는 가소성의 부위라는 것을 시사하는 연구들이 행해지고 있다. 학습이 이루어지는 가소성의 후보지로서의 요건은 CS자극과 US자극이 수렴되어지는 곳이어야 할 것이다. 편도체는 시각 CS 입력을 도피질(insular cortex)을 통해서 받고 (Turner & Zimmer, 1984). 청각 CS 입력은 하구에서 내측슬상핵의 내측부위(mMGN)을 거쳐 받는다 (Ledoux, Farb, & Ruggiero, 1990b). US의 체감각입력은 3가지 통로를 따라서 편도체로 입력되는데, 첫째는 외측척수 시상로 - 내측슬상핵 - 편도체 중심핵 (Lund & Webster, 1967 ; Ledoux, Ruggiero, & Reis, 1985). 둘째통로는 척수시상로 - 시상의 복측후외측핵 - 체감각피질 I, II - 도피질 - 편도체 중심핵 (Turner & Zimmer, 1984). 세번째는 척수망상로 - 외측외개 - 청반 - 편도체 중심핵 (Guyenet & Byrum, 1985)의 통로이다. 대부분의 감각정보는 편도체 외측핵과 기저외측핵을 통해서 편도체로 들어가며 (Amaral, 1987; Ledoux, Cicchetti, Xagoraris, & Romanski, 1990 ; Ottersen, 1980) 그 다음에는 편도체 중심핵으로 투사한다 (Aggleton, 1985 ; Amaral, 1987 ; Smith & Millhouse, 1985). 시각정보인 경우에 외측핵과 기저외측핵은 2차, 3차 시각피질에서 정보를 받아서 중심핵으로 투사하고(Amaral, 1987). 청각정보인 경우에는, 내측슬상핵에서 직접 투사를 받아서 외측핵을 통

해서 중심핵으로 전달된다 (Ledoux et al., 1990 a). 또한 기저외측핵의 전면부(anterior part)를 손상시 쇼크 민감화가 일어나지 않는다는 연구결과(Sananes & Davis, 1992)는 이 영역이 US인 쇼크의 통로임을 시사해 준다.

이처럼 편도체외측핵 및 기저외측핵은 해부학적으로 CS자극과 US자극이 수렴되는 장소일 뿐 아니라 장기상승작용(long-term potentiation ; LTP)을 일으키는 NMDA 수용기가 풍부하게 존재하기 때문에 (Monaghan & Cotman, 1985) 공포학습에서 연합이 이루어지는 장소로서 생각되어져 왔다. 실제로, Chapman, Kairiss, Keenan, & Brown(1990)은 외포(external capsule)의 자극에 의해 편도체기저외측핵의 뇌절편에서 LTP가 발생한 실험을 보고했으며, Clugnet와 Ledoux(1990)는 내측슬상핵을 강추자극한 이후에 외측핵에서 LTP가 발생함을 보고했다.

LTP는 구심성통로의 짧은 강추자극에 의한 시냅스효율성의 장기적 증가로 정의되어지는, 기억의 신경생물학적 기제로 인정되고 있다 (Collingridge, 1989 ; Lynch & Baudry, 1984 ; Teyler & Discenna, 1984)이 LTP의 생성에는 NMDA 수용기가 중요한 역할을 하는 것으로 보인다 (Collingridge, 1985 ; Muller, Joly, & Lynch, 1988). NMDA 길항제들은 LTP의 유도(induction)를 막는 것으로 알려져 있으나 이미 형성된 LTP의 표현(expression)에는 영향을 미치지 않고 또 일반적인 시냅스전달도 차단하지 못한다 (Harris, Ganong, & Cotman, 1984 Muller et al, 1988). NMDA길항제를 가지고 LTP와 공간학습과의 관계를 수립해 보려는 연구들이 있었다 (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986 ; Tonkiss, Morris & Rawling, 1988). 최근의 경향은 NMDA 길항제가 학습의 습득에는 영향을 미치지만 표현에는 영향을 미치지 않음을 보고하고 있다 (Kim, DeCola, Fernandez, & Fanselow, 1991 ; Staubli, Thibault, DiLorenzo, & Lynch, 1989)

Miserendio, Melia, Sananes, 그리고 Davis (1990)는 편도체의 기저외측핵에 AP5를 주입했을 때, 상승된 경악반응의 습득은 차뒀되었지만, 표현에는

영향을 주지 않는다는 연구결과를 발표한 바 있다. 이 실험은 다양한 농도의 AP5가 습득을 차단하는지를 보고자 하였으나, 상태의존적인 학습효과를 배제하지 못했다. 다시 말하면 AP5에 의해 습득이 저지되었다고 해도, 이것이 AP5의 효과인지 아니면 상태의존적 인출실패에 기인한 것인지 판명하기 힘들다. 약물실험에서는 어떤 약을 학습 시에만 주었다고 하면, 이후의 수행시의 인출실패가 습득과 수행시점에서의 자극특성의 변화에 기인한 것이 아니라는 확신을 가질 수 있어야 한다. 실제로 위 실험에서 습득시 AP5를 제시하고, 이후에 검사를 하였을 때 상승된 경악반응이 나타나지 않은 것은 AP5의 효과로 볼 수도 있고, 상태 의존적 인출실패에 기인할 가능성을 배제하지 못한다. 그래서 본 실험은 AP5의 효과에 대한 확신을 갖기 위해 가장 효과적인 농도로 밝혀진 50nmol의 AP5를 습득과 검사 시에 모두 제시한 집단, 습득 시에만 제시하고 검사 시에는 생리식염수만 제시한 집단, 습득 시에는 식염수, 검사 시에 AP5 제시한 집단, 습득과 검사 시에 모두 식염수를 제시한 집단으로 분류하여, 상태 의존적인 인출실패 효과를 검증함으로써, 순수한 AP5의 효과를 보고자 하였다.

방 법

피험 동물

Sprague - Dawley종 수컷 흰쥐 39마리를 피험 동물로 사용하였다. 시술하기 이틀 전에 개별 상자로 옮겨놓고, 시술하루전에는 먹이박탈을 시켰으며, 나머지 회복기간에는 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 하였다. 사육실은 밤 주기를 09:00 - 21:00로 인위적으로 조절하였으며, 실험시작 당시의 피험동물 체중은 250 - 350g이었다.

실험기구 및 장치

<조건화 기구> : 조건자극으로 청각신호와 불빛 신호를 제시할 수 있으며, 무조건자극으로는 발바닥

전기속을 제시할 수 있는 4개의 스키너 상자를 사용하였다. 스키너 상자는 두 옆면과 뒷면은 알루미늄 판으로 되어있으며, 앞면은 투명 아크릴 판으로 열고 닫을 수 있게 장치하였다. 바닥은 10mm 간격으로 떨어진 직경 4.8mm 스테인레스 스틸 격자막대를 사용하여 발바닥에 전기속을 줄 수 있도록 하였다. 이 스키너 상자는 크기가 27.5×24×19로서 상단에 2개, 하단에 2개씩, 4개의 방(60×70×50cm)으로 이루어진 방음상자안에 놓였으며 이 방에는 환기팬이 설치되어 있다. 조건자극은 스키너 상자에서 20cm 떨어진 측면에 설치된 8W 백열전구의 불빛으로 제시하였다. 이 방음상자는 빛이 켜질 때를 제외하고는 어두웠다. 무조건자극은 280kΩ의 저항이 직렬로 연결되어 있는 A.C. 가변전원 속 발생기로 제시하였는데 전류는 1.0 mA였다.

<상승된 경악반응 측정기구> : Parreo, Saraz, Subero(1985)가 개발한 장치를 한국적 상황에 맞추어서 만든 것으로, 한정수, 김현택(1991)의 논문에서 자세히 기술되어 있다. 개략하면, 지름이 17cm인 스피커를 큰 부분이 위로 향하도록 한 다음, 그 위에 지름이 17cm이며, 높이 3.5cm인 원형의 구리접시를 부착하였다. 동물을 그 접시위에 얹은후, 지름이 17cm 높이 20cm가 되는 원형통 쇠그물망을 씌웠다. 청각 경악자극에 의해 동물이 움직이면 스피커콘이 상하로 움직여서 스피커의 보이스코일에 전압이 발생한다. 이 전압은 차등증폭기(differential amplifier)에 의해 4배 증폭되어서 A/D 변환기를 거쳐서 컴퓨터에 전달되었다. 이 장치는 스키너 상자가 들어있는 동일한 방에 두었다.

모든 자극통제, 반응기록 분석은 APPLE II 컴퓨터를 사용하였는데 이 컴퓨터는 2msec마다 반응을 표집하였고, 경악자극 제시전 200msec에서부터 경악 자극 제시후 200 msec동안에 가장 큰 전압치로 규정하였다. 경악자극은 경악반응을 측정하는 장치로부터 10cm 떨어진 곳에 위치한 고음스피커 (tweater)로부터 발생시켰는데, 백색잡음 (white noise)을 가중추파수로 증폭시킨 후 고역여파기를 통과(4000Hz 이상만) 시켜 50msec동안 제시하였다. 그리고 평상시에는 팬

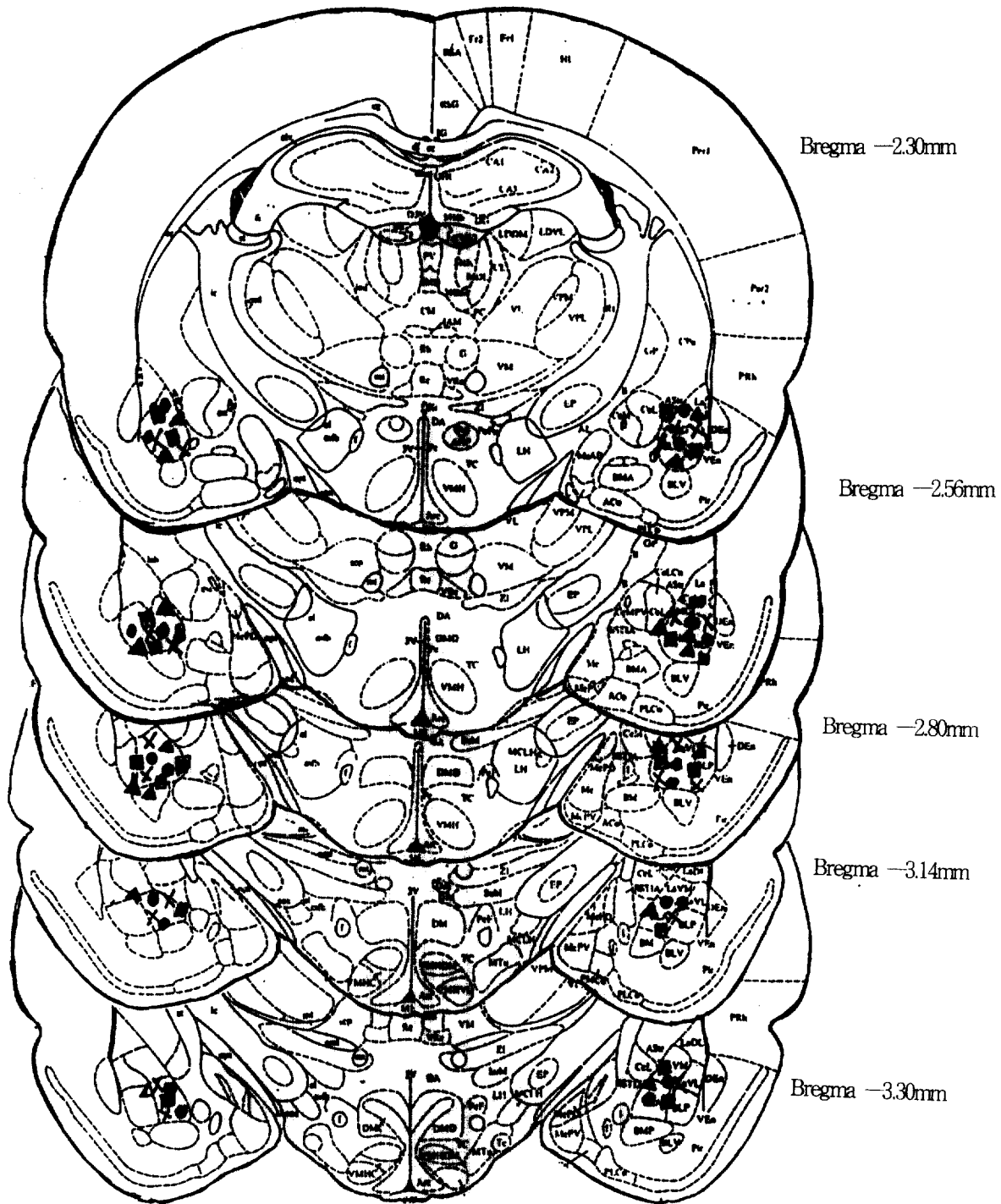


그림 1. 각 집단의 약물 주입 지점

■ saline-saline 집단 : ▲ saline-AP5 집단 : ● AP5-AP5 집단 : × AP5-saline 집단

에 의한 약간의 소음이 있었다(60dB:C 척도)

조건화 절차 및 경악반응 측정절차

<집단할당> : 시술 하루 전에 경악반응을 측정하는 장치에 쥐를 올려놓고 5분후에 경악자극을 세 가지 강도(105dB, 110dB, 115dB:C 척도)로 10번씩해서 총 30번이 되도록 무선적으로 제시했다. 얻어진 반응크기를 기초로 해서 집단마다 변산이 너무 크지 않도록 골고루 할당하였다. 이때 경악반응의 크기가 너무 작은 동물은 제외 시켰다. 본 실험의 집단은 조건화습득 직전과 검사직전에 투여한 약물의 종류에 따라 AP5-AP5 집단, AP5-식염수 집단, 식염수-AP5 집단, 식염수-식염수 집단으로 나누었다.

시술

시술 하루 전에 물과 먹이를 박탈시켰다. 황산아트로핀 0.5ml(0.5mg/ml)을 복강주사하고 30분후에 소디움치오펜탈(50mg/kg)을 복강주사하여 마취시켰다. 마취된 쥐의 두개골을 스테레오택식 기구에 고정시키고, 두피를 절개한 다음, 머리뼈의 전정(bregma)를 원점으로 하여, 후측-2.80mm 좌우 ±4.9mm 되는 지점에 구멍을 뚫었다. 이때 좌표는 Paxinos와 Watson (1982)의 뇌해부도를 참조하였다. 그리고 나서 안내관(guide canulae)를 지지해줄 수 있는 나사를 3군데에 박았다. 뚫린 구멍사이로 26gauge 스테인레스스틸 안내관을 복측으로 7.6mm 되는 지점에 내린 이후에 치과용 세멘트로 고정시켰다. 마지막으로 염증을 방지하기 위해 황산가나마이신 0.3CC를 근육주사했다. 시술후 약 일주일의 회복기간을 둔 다음에 조건화시행을 실시하였다.

조건화 절차

피험동물을 스키너 상자에 넣기 직전에 10 μ l 해밀턴 실린지와 폴리에틸렌관(polyethylene tube : PE 20) 으로 연결된 33gauge 스테인레스스틸 주입관(injection canulae)을 통해 한쪽에 0.5 μ l씩 50nmol의 AP를 양쪽 안내관에 주입하였다. AP5는 생리식염수에 정량배합한 이후에 고온에 놓아두어서 완전히 다

녹은 것을 확인하고 수산화나트륨(NaOH)을 첨가하여 PH를 7.4로 조정하였다. 주입시 약물의 압력에 의한 손상을 배제하기 위해 0.1 μ l당 30초의 속도로 느리게 주입하였다. 주입후 약물이 확산될 수 있도록 약 1분간은 그대로 두었다. 그 다음에 안내관에 스타일렛을 씌운후에 피험동물을 스키너상자에 넣고 약 5분간의 순응기간이 지나면 빛과 속을 평균 4분(3-5분)간의 간격으로 10번씩 배쌍 제시하는 절차를 이틀간 시행하였다. CS 기간은 3700msec였고 US기간은 500msec였으며 CS와 US가 동시에 종결하는 지연조건화(delayed conditioning) 절차를 사용하였다.

검사시행

두번의 조건화 절차를 실시하고 3일째 되는날 상승된 경악반응의 정도로서 조건화 여부를 검사하였다. 검사직전에 동물에게, 조건화 직전에 주입한 것과 마찬가지로 방법으로 AP5나 식염수를 주입하였다. 그리고 나서 동물을 경악반응 측정장치에 올려놓은 다음, 검사초기에 나타나는 매우 높은 경악반응을 없애기 위해 먼저 10번의 경악자극(105, 110, 115dB)만을 제시하고, 이후에 3700msec의 시각 CS를 짝지우거나 혹은 경악자극만을 제시하는데, 그 순서는 무선적으로 60번 제시하였다. 상승된 경악반응율은 CS와 경악자극을 짝지워 제시할 때의 상승된 경악반응 정도에서 경악자극만을 제시할 때의 경악반응 정도의 차이값을 경악반응 크기값으로 나누어서 계산하였다.

결과

조직검사 결과

검사가 끝난후에 chloral hydrate(400mg /kg)를 과량주사하여 깊이 마취시킨 후 약물이 원하는 위치에 들어갔는지를 확인하기 위해 AP5 용액에 블루(blue)라는 표시용 물감을 섞어서 조건화와 검사 시에 주입한 것과 동일한 양식으로 주입하였다. 이어서 심장의 상대동맥을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 주입해 환류하여 뇌를 적출 하였다.

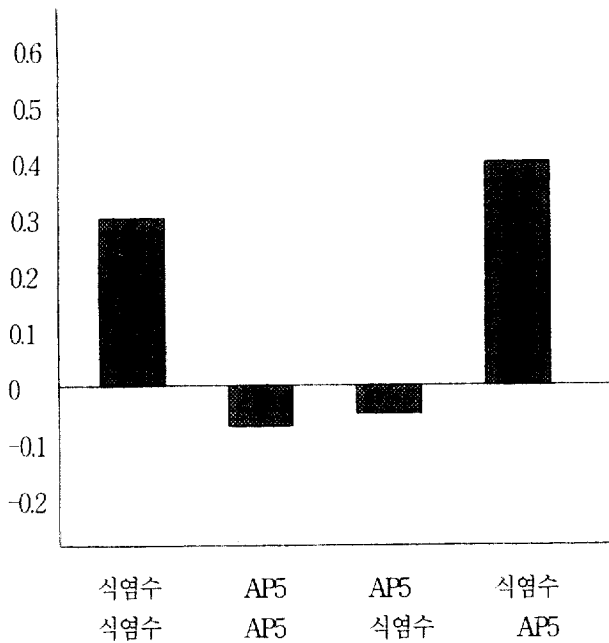
<표 1> 경악반응크기과 상승된 경악반응크기

()는 표준편차

집 단	사례수	경 악 반 응	상승된 경악반응
식염수 - 식염수	10	35.88(21.76)	46.67(29.53)
AP5 - AP5	9	52.48(26.24)	51.25(28.46)
AP5 - 식염수	10	48.27(25.04)	47.43(25.30)
식염수 - AP5	10	48.20(20.20)	61.50(24.01)

경악반응 : 경악자극(US)만 제시

상승된 경악반응 : 불빛(CS) + 경악자극(US)제시



$$\text{경악반응 상승률} = \frac{\text{상승된 경악반응} - \text{경악반응}}{\text{경악반응}}$$

<그림 2> 각 집단의 경악반응 상승률

적출한 뇌는 10% 포르말린 용액에 7일 이상 담가두었다가 조직검사 하루 전에 10%의 자당(sucrose)용액에 담구었다. 다음 냉동절편기 (Leitz cryostat 1720)로 손상부위에서 50 μ m 두께의 절편들을 얻었다. 각 절편의 안내관의 위치를 Paxinos와 Watson(1982)의 뇌 해부도를 복사한 그림에 표시하였다. 그림 1은 각 피험동물의 안내관의 위치를 표시한 것이다.

행동검사 결과

조직검사 결과 안내관이 잘못 들어간 동물은 자료에서 배제하였기 때문에 자료에 포함시킨 동물은 AP5-AP5 집단 9마리, AP5-식염수 집단 10마리, 식염수-AP5 집단 10마리, 식염수-식염수 집단 10마리였다. 표1은 각 집단의 경악반응크기와 상승된 경악반응크기를 나타내며 그림 2는 각 집단의 경악반응 상승률을 막대 그래프로 나타낸 것이다. 각 집단의 상승률을 일원변량분석해 보았더니 집단간에 유의미한 차이가 있었다 ($F(3,35) = 10.27, P < .0001$). 어떤 집단간에 차이가 있는지를 알아보기 위해 Tukey의 사후 검증을 해보았다 ($P < .05$). 식염수-식염수 집단과 식염수-AP5 집단은 AP5-식염수 집단과 AP5-AP5 집단과 비교하여 5% 수준에서 유의미한 차이를 보였고, AP5-식염수 집단과 AP5-AP5 집단은 유의미한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 조건화 직전에 제시한 AP5는 검사 시에 식염수를 제시했던 AP5를 제시했던지와는 상관없이 상승된 경악반응을 차단한다는 본 연구결과를 미루어, 편도체 기저외측핵에 주입한 AP5는 조건화와 검사시의 상태가 달라서 생기는 상태 의존적 인출실패에 의한 것이 아니고, AP5자체의 약효에 의해 습득을 방해한 것임이 명료해졌으며, 검사 시에 주입한 AP5가 상승된 경악반응을 차단하지 않았으므로 AP5는 학습된 반응의 표현에는 영향을 미치지 않음도 다시 확인하게 되었다.

논 의

본 실험은 편도체 기저외측핵에 AP5를 주입했을

때, CS-US 조건학습의 습득은 차단하되 CS-US 조건학습의 표현은 차단하지 않는 결과를 보였다. AP5는 NMDA 수용기 길항제중의 하나로서 LTP의 생성을 방해하지만 이미 형성된 LTP가 표현되는 것은 방해하지 않는다고 한다 (Collingridge, Kehrl, & Mc Lennan, H., 1983; Harris et al. 1984; Muller et al., 1988). LTP가 학습과 기억의 생리적 기제로 제안되어왔기 때문에 (Bliss & Lomo, 1973; Lynch & Baudary, 1984) AP5가 LTP생성을 막는다면 실제 학습상황에서는 습득을 막는다고 보는 것이 타당하다 할 것이다. 이러한 추론에 따라 행해진 실험들을 살펴보면 MK-801, Ketamine, 그리고 Phencyclidine (PCP)와 같은 noncompetitive NMDA 길항제나 AP5와 같은 competitive NMDA 길항제 투여시, 후각변별과제(Staubli et al.), 억제적 회피학습(Venable & Kelly, 1990), 공포조건화(Kim et al., 1991), 상승된 경악반응 (Miserendino et al., 1990)에서, 본 실험의 결과와 마찬가지로 습득을 차단하되 일단 습득된 학습의 표현은 방해하지 않는 결과를 보였다.

LTP는 시냅스전(presynaptic)막과 시냅스후(postsynaptic)막이 동시에 활성화되면 생기는데, 그것은 학습에 대한 Hebb 법칙에 일반적으로 일치된다 (Wigstrom, Gustafss Huang, 1988; Kelso, Ganong, and Brown, 1986). Hebb 법칙이란 '축색 A가 축색 B를 활성화시킬 수 있을 정도로 충분히 가까이 있어서 지속적으로 B섬유가 격발할 때 같이 격발되면, B를 격발시키는 세포들 하나인 A는 성장과정과 대수율의 변화에 의해 그 효능성이 증가된다 (Hebb, 1949)'것으로 이러한 Hebb 기체는 연합적(associative) LTP의 특징과 유사하다. 동물이 학습시 발생하는 LTP는 약한 시냅스가 독립적이고 강한 시냅스와 동시에 활성화될 때 상승(potentiation) 된다 (Brown, Chapman, Karris, & Keenan, 1988 ; Kelso & Brown, 1986). 또한 연합적 LTP를 생성하는데 필요한 시간은 연합학습을 일으키는데 필요한 시간과 유사하다 (Levy & Steward, 1983). 본 실험에서 사용한 고전적 공포조건학습은 다음과 같은 가정으로 일어난다고 할 수 있다. CS는 NMDA와 non NMDA

참 고 문 헌

수용기를 가지고 있는 시냅스 후 세포에 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)을 분비케 한다. 초기에 CS만 제시했을 때는 NMDA 수용기에서의 활동은 아직 약하다. 보통 때의 NMDA 수용기는 세포막 외에 있는 Mg^{2+} 이온에 의해 차단되어 있으며, 충분히 감분극될 때만 Ca^{2+} 이온을 통과시킨다(Mayer, Westbrook, & Guthrie, 1984; Nowak, Bregestovski, Archer, Herbet, & Prochiantz, 1984). 이제 US가 제시되어 CS만 제시되어있을 때는 차단되어 있던 세포가 Mg^{2+} 이온을 제거할 수 있을 만큼 충분히 탈분극되면, 시냅스후막에 있던 NMDA 수용기는 Ca^{2+} 을 유입시키고 그러면 LTP가 발생하게 된다(Monaghan, Bridges, & Cotman, 1989). LTP가 발생하면 이제 CS 뉴런이 강화되어서 CS만으로도 CR이 생기게 되는 것이다. 이 실험에서는 바로 조건자극인 불빛에 의해 공포가 생겨서 상승된 경악반응이 일어났다.

이렇게 유도되어진 LTP는 non-NMDA 수용기에 의해 표현되는 것처럼 보인다(Davis, Lester, Reymann, & Collingridge, 1989; Muller et al., 1988). NMDA와 non-NMDA 수용기는 LTP에서 각기 다른 역할을 하는 듯 한다. NMDA 수용기는 상승을 일으키는 역할을 하지만, 이 수용기의 활동 자체가 상승되지는 않는다(Collingridge et al., 1983; Muller et al., 1988). 하지만 non-NMDA 수용기는 그 자체가 상승되지만 상승을 일으키지는 않는다(Muller et al., 1988). 즉 NMDA 수용기는 LTP를 생성시키는 역할을 하지만 표현에는 영향을 미치지 않고, non-NMDA 수용기는 표현에는 영향을 미치지만 LTP의 생성에는 영향을 미치지 않는다. 앞에서 실제로 NMDA 길항제들이 습득은 손상시키지만 표현에는 영향을 미치지 않는 실험실 연구들을 살펴본 바 있다.

NMDA 길항제를 사용해서 학습이 습득과정에 미치는 영향을 살펴본 연구들은 많이 있었지만 학습의 표현과정에서 non-NMDA의 영향을 살펴본 연구들은 없었다. 추후 non-NMDA 수용기와 LTP의 표현과의 관련성을 동물학습 상황에서 검토해 보는 연구가 이루어지는 것이 바람직하다고 하겠다.

- 윤영화, 한정수, 김기석(1988). 심박조건화와 순막조건화에 미치는 편도체 손상효과. **한국심리학회지**, 7(2), 118-126.
- 한정수, 김현택(1991). 경악반응 측정법. **한국심리학회지:생물및생리**, 3, 162-168.
- Aggleton, J.P. (1985). A description of intraamygdaloid connections in the old world monkeys. *Experimental Brain Research*, 57, 390-399.
- Amaral, D. (1987). Memory: Anatomical organization of candidate brain region. In F. Plum (Ed.), *Handbook of physiology*. Sec. 1. Neurophysiology: Vol 5. American Physiological Society.
- Applegate, C.D., Kapp, B.S., Underwood, M. D., & McNall, C.L. (1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N, stimulation in awake rabbits. *Physiology & Behavior*, 31, 353-360.
- Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of longterm potentiation by an N methyl D-aspartate receptor antagonist. AP5. *Nature*, 319, 774-776.
- Bliss, T.V.P., & Lomo, T. (1973). Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- Brown, T.H., Chapman, P.K., Kairiss, E.W., & Keenan, C.L. (1988). Long-term synaptic potentiation. *Science*, 242, 724-728.
- Chapman, P.F., Kairiss, E.W., Keenan, C.L., & Brown, T.H. (1990). Long-term synaptic potentiation in the amygdala. *Synapse*, 6, 271-278.
- Clugnet, M.C. & Ledoux, J.E. (1990). Synaptic plasticity in fear conditioning circuit: Induction of LTP in the lateral nucleus of

- the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience*, 10, 2818-2.
- Collingridge, G.L. (1985). Long - term potentiation in the hippocampus : Mechanisms initiation and modulation by neurotransmitters. *Trends in Pharmacological Sciences*, 6, 407-411.
- Collingridge, G.L. (1989). Synaptic function of N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus. Chanpalay and C.Kohler(eds) : *The Hippocampus - New Vistas*, (pp.329-345). New York
- Collingridge, G.L., Kehl, S.J., & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral commissural pathway of the rat hippocampus. *Journal of physiology*, 334, 33-46.
- Davies, S. N., Lester, R.A. J.,Reymann, K.G., & Collongridge, G.L. (1989). Temporally distinct pre -and post - synaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature*, 338, 500-503.
- Guyenet, P.G., & Byrum, C.E. (1985). Comparative effects of sciatic nerve stimulations, blood pressure, and morphine on the activity of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Brain Research*, 327, 191-201.
- Harris, E.W., Ganong, A.H., & Cotman, C.W. (1984). Long - term potentiation in the hippocampus involves activation of N-Methyl-D-aspartate receptors. *Brain Research*, 323, 132-137.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of Behavior*, New York : Wiley-Interscience.
- Hitchcock, J.M., & Davis, M. (1990). Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated Startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 105, 826- 842.
- Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1986). Lesions of the amygdala but not of the cerebellum or the red nucleus, block conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral neuroscience*, 100, 11-12.
- Iwata, J., Ledoux, J.E., Meeley, M.P., Americ,S., & Reis, D.J. (1986). Intrinsic neurons in the amygdala field projected to the medial geniculate body mediate emotional response conditioned to acoustic stimuli. *Brain Research*, 418, 183-188.
- Keenan, C.L. (1988). Long - term synaptic potentiation. *Science*, 242, 724-728.
- Kelso, S.R., & Brown, T.H (1986). Differential conditioning of associative synaptic enhancement in hippocampal brain slices. *Science*, 232, 85-87.
- Kelso, S.R., A.H. Ganong, and T.H. Brown(1986). Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Nat Acad Sci* 83 : 5326-5330.
- Kim, J.J., DeCola, J.P., Landeira - Fernandez, J., & Fanselow, M. S. (1991).N - methyl - D-aspartate receptor antagonist AP-5 blocks acquisition but not expression of fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 105, 126-133.
- Konorski, J. (1967). *Integrative activity of the brain*. University of Chicago Press.
- Ledoux, J.E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L.M. (1990a).The lateral amygdaloid nucleus : Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 10, 1062-1069.
- Ledoux, J.E., Farb,C., & Ruggiero, D.A. (1990b). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *The journal of Neuroscience*, 10(4), 1043-1054.
- Ledoux, J.E., Ruggiero, D.A., & Reis, D.J. (1985). Projections to the subcortical forebrain from

- anatomically defined regions of medial geniculate body in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 242, 182-213.
- Levy, W.B., & Steward, O. (1983). Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience*, 8, 781-797.
- Lund, R.D., & Webster, K.E. (1967). Thalamic afferent from the spinal cord and trigeminal nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 130, 313-328.
- Lynch, G., & Baudry, M. (1984). The biochemistry of memory : A new and specific hypothesis. *Science*, 224, 1057-1063.
- Mayer, M.L., Westbrook, G.L., & Guthrie, P.B. (1984). Voltage - dependent block by Mg^{2+} on NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature*, 309, 261-263.
- McCormick, D.A., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1982). Concomitant classical conditioning of the rabbit nictitating membrane and eyelid response correlation and implication. *Physiology and Behavior*, 28, 769-775.
- McCormick, D.A., & Thompson, R.F. (1983). Possible neuronal substrates of classical conditioning within the mammalian CNS : Dentate and interpositus nuclei : *Neuroscience Abstracts*, 9, 643.
- Miserendino, M.J.D., Melia, K.R., Sananes, C.B., & Davis, M. (1990). Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345, 716-718.
- Monaghan, D.T., Bridges, R. J., & Cotman, C.W. (1989). The excitatory amino acid receptors : Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review in Pharmacology and Toxicology*, 29, 365-402.
- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319, 774-776.
- Muller, D., Joly, M., & Lynch, G. (1988). Contributions of quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science*, 242, 1964-1967.
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate - activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307, 462-465.
- Ottersen, O.P. (1980). Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat and cat : II. Afferents from the hypothalamus and the basal telencephalon. *Journal of Comparative Neurology*, 194, 267-289.
- Rosenfield, M.E., Dovydaitis, A., & Moore, J. W. (1985). Brachium conjunctivum and rubrobulbar tract : Brainstem projections of red nucleus essential for the conditioned nictitating response. *Physiology and Behavior*, 34, 751-759.
- Sananes, C.B., & Davis, M. (1992). N - methyl - D- aspartate lesion of the lateral and basolateral nuclei of the amygdala blocks fear potentiated startle and shock sensitization of startle. *Behavioral Neuroscience*, 106, 72-80.
- Sananes, C.B., & Davis, M. (1992). N - Methyl - D- aspartate - sensitive L - [3H] Glutamate - binding site in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, 5, 2909-2919.
- Smith, B.S., & Millhouse, O.E. (1985). The connections between basolateral and central nuclei. *Neuroscience Letters*, 56, 307-309.
- Taylor, T.J., & Discenna, P. (1987). Long - term potentiation. *Annual Review in Neuroscience*,

10, 131-161.

- Tonkiss, J., Morris, R.G.M., & Rawling, J.N.P. (1988). Intraventricular infusion of the NMDA antagonist APV impairs performance on a nonspatial operant DRL task in the rat. *Experimental Brain Research*, 73, 181-188.
- Turner, B.H., & Zimmer, J. (1984). The architecture and some of the interconnections of the rat's amygdala and lateral periallocortex.
- Venable, N., & Kelly, P. H. (1990). Effects of NMDA receptor antagonist on passive avoidance learning and retrieval in rat and mice. *Psychopharmacology*, 100, 200-215.
- Wigstrom, H.B. Gustafsson, and Y-Y. Huang (1988). Long - term potentiation of synaptic transmission in the hippocampus obeys Hebb's rule for synaptic modification. In C. D. Woody, D. L. Allon, and J. L. McGaugh (eds) : *Cellular Mechanisms of Conditioning and Behavioral Plasticity*. New York : Plenum Press, pp.47-52

Effects of AP5 Injection to the Basolateral Nucleus of Amygdala on Acquisition of Potentiated Startle Responses

Mi-Sook Seo, So-Hyun Jo, Ki-Suk kim and Mahn-young Lee

Korea University

It has been known that the amygdala is the neural substrate for conditioned fear as well as unconditioned fear. Among the substructures of amygdala, the basolateral nucleus where CS and US inputs converge and LTP occurs, contains high densities of NMDA receptors and so seems to have a critical role in synaptoplasticity. NMDA antagonist, AP5 prevent induction of Long-term potentiation, but not expression of LTP. LTP is an activity dependent enhancement of synaptic efficacy and is regarded the physiological mechanisms that might underlie learning and memory.

So this experiment was done to investigate what effect AP5 injection to the basolateral amygdala on the acquisition and expression of the fear conditioning, using the fear potentiated Startle paradigm. Animals were allocated to AP5-AP5, AP5-saline, saline-AP5, saline-saline groups. AP5 or saline was injected just before conditioning and testing. The result is that AP5-AP5, AP5-saline group didn't show the potentiated startle, comparative to the saline-AP5, saline-saline group, and AP5-AP5 group is not significantly different from AP5-saline. So we conclude that AP5 blocked the acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle and convince that the blocking is not due to state-dependent retrieval failure.