

흰쥐의 내측 중격핵 손상이 MORRIS 수중미로과제의 학습에 미치는 효과*

정 봉 교, 윤 병 수, 박 순 권

영남대학교 심리학과

본 연구의 목적은 콜린성 중격해마체계에 속하는 내측 중격핵의 손상이 공간학습에 미치는 효과를 검토하는 것이다. 공간학습과제로는 Morris 수중미로가 사용되었다. 실험 1에서 colchicine 또는 kainic acid을 주입한 내측 중격핵의 손상은 표준적인 Morris 수중미로의 학습에 영향을 미치지 않았다. 그러나 자유수영검사에서서는 kainic acid 손상집단이 파지의 장애를 보였다. 실험 2에서도 실험 1과 동일한 공간과제를 사용하였는데, 국소마취제인 lidocaine의 혼련전 주입에 의한 손상은 공간학습을 방해하였다. 손상이 되지 않은 채로 실시된 자유수영검사에서서는 집단들간의 차이가 없었다. 실험 3에서는 작업기억 검증용 Morris 수중미로를 사용하였는데, colchicine을 주입한 내측 중격핵의 손상은 그 과제에서 결손을 초래하였다. 결과적으로 공간 준거기억 기능을 검증하는 표준적인 Morris 수중미로과제에서는, 내측 중격핵의 손상효과가 일관성이 적다는 선행연구들의 결과를 확인하였고, 수정된 공간 작업기억 검증과제에서는 내측중격핵 손상이 작업기억의 결손을 초래하였다. 따라서 해마에 대한 내측중격핵의 입력이 공간 작업기억에서 중요한 역할을 할 것으로 논의하였다.

학습과 기억의 생물학 초에 대한 대부분의 최근 연구들은 기저 전뇌의 구조들 특히 해마의 역할에 초점을 맞추었다. 내측 중격핵은 해마와의 밀접한 연결로 인해 중격해마체계(septohippocampal system)로 불리워진다. 이 체계가 설치류의 학습과 기억에서 중요한 역할을 한다는 설명은 상당한 증거들에 의해 지지되었다(Gray & McNaughton, 1983; Kesner, 1988; O'Keefe & Nadel, 1978; Olton, 1990).

근래의 연구들은 전뇌 콜린성 경로의 해부학에

대해 상당히 세부적으로 밝혔다(Fibiger, 1982). 대뇌 피질은 기부핵(nucleus basalis)영역에 위치한 세포체로부터 구심성 콜린성 섬유를 투사받는 반면에, 해마(hippocampus)는 내측 중격핵(medial septal nucleus)에 위치한 세포체로부터 구심성 섬유를 투사받는다(Johnston, McKinney & Coyle, 1979; Lehman, Nagy, Almadia & Fibiger, 1980). 내측 중격핵의 뉴런은 해마로 투사되는 것으로 알려져 있는데(Bigl, Woolf & Butcher, 1982; Swanson & Cowan, 1979), 이 뉴런들중 50%는 콜린성이며(Wainer, Levey, Rye, Mesulam & Mufson, 1985; Woolf, Eckenstein & Butcher, 1984), 내측중격핵의 손상은 해마의 콜린성 섬유의 표지(marker)를

* 이 연구는 1992년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구 조성비에 의하여 연구되었음.

감소시킨다는 사실이 많은 연구자들에 의해 확인되었다(Hagan, Salamone, Simpson, Iversen, & Morris, 1988; Kelsey & Landry, 1988; Miyamoto, Kato, Narumbi & Nagaoka, 1987; Nilsson, Strecker, Daszuta, & Bjorklund, 1988).

중격해마 콜린성 체계가 기억기능에서 중요한 역할을 한다는 제안은 기억과제에서 해마 콜린성 체계의 손상효과를 검토한 연구들(Blozovski, 1979; Blozovski & Hennocq, 1982; Chrobak, Hanin & Walsh, 1987)과 해마의 콜린성 활동과 기억과제 수행 사이의 상관을 검토한 연구들(Decker, Pellemounter & Gallagher, 1988; Galey, Toumane, Durkin & Jaffard, 1989; Symons, Davis & Marriott, 1988)에 의해 지지되었다. 또한 중격핵 손상동물과 해마 손상동물들에서 발견되는 장애의 유사성은 두 구조에 대한 손상이 동등한 효과를 나타낸다는 제안(Kesner, 1988; Olton, 1990)과 중격핵으로부터 해마에 대한 입력이 해마에 의해 중개되는 기억과제에 깊게 관여한다고 주장되었다.

내측 중격핵과 Broca 대각핵(digonal band of Broca)내의 뉴런에서 출발하여 해마로 투사되는 콜린성 입력의 기억기능은, 노인성 치매를 보이는 Alzheimer 증후에서 그 핵들이 파괴되었다는 관찰을 바탕으로, 특별한 관심을 받아왔다. 인간으로부터 얻어진 자료는 전뇌 콜린성 뉴런의 퇴화, 특히 Alzheimer 유형의 노인성 치매(senile dementia of Alzheimer's type: SDAT)의 사례에서, 인지 기능장애와 관계가 있다고 지적하였다(Whitehouse, Price, Strubie, Clerk, Coyle & DeLong, 1982). 따라서 동물의 기저 전뇌의 콜린성 체계의 손상에 의한 기억장애가 인간의 노인성 치매에 대한 동물실험 모델로 이용 가능하다고 제안되었다(Olton, 1990).

기저 전뇌 콜린성 체계의 구조들중 해마가 다양한 공간학습에 관여한다는 사실은 분명히 입증되었다. 해마가 손상된 흰쥐들은, 방사성 미로(radial-arm maze)와 Morris 수중미로(Morris water maze)와 같은, 공간 기억과제를 학습하는 능력의 장애를 보였다(Morris, 1983; Olton, 1983;

Sutherland & Rudy, 1988). 또한 중격핵과 해마 그리고 해마와 중격핵을 연결하는 구조들인 뇌궁-체(fimbria- fornix)의 파괴는 공간과제의 학습과 기억을 방해한다는 일관된 관찰에 의해(Becker, Walker, & Olton, 1980; Nilsson, Shapiro, Olton, Gage, & Bjorklund, 1987; Olton, Walker, & Gage, 1978; Sutherland & Rodriguez, 1989), 해마와 연결된 다른 구조들도 공간학습에 참여함이 밝혀졌다.

내측 중격핵 손상에 의한 공간학습 능력의 장애도 입증되어 왔는데, 그 손상은 방사성 미로과제(Crutcher, Kesner & Novak, 1983; Miyamoto et al., 1987; Decker, Radek, & Majchrzak, & Anderson, 1992)와 수중미로과제(Hagan, Salamone, Simpson, Iversen, & Morris, 1988; Kelsey & Landry, 1988; Miyamoto et al., 1987; Nilsson, Strecker, Daszuta, & Bjorklund, 1988)의 학습장애를 초래하였다. 그러나 수중미로과제에서 내측 중격핵 손상효과는 강력하지 못하였다. 예를 들면, Miyamoto 등(1987)은 수중미로과제와 방사성미로과제에서 중격핵 손상효과를 평가해 본 결과, 중격핵 손상동물들이 방사성 미로과제에서 보다 수중미로과제에서 장애를 덜 보인다는 점을 관찰하였다. 다른 연구자들은 수중미로과제에서 중격핵 손상효과를 관찰하는데 실패하였다(Barone, Nanry, Mundy, McGinty & Tilson, 1991; Boitano et al., 1990; Decker, Radek & Pellemounter, 1990; Decker, Radek, Majchrzak, & Andesson, 1992).

해마의 손상은 Morris 수중미로과제를 포함한 다양한 공간과제의 학습에 심한 장애를 초래한다는 사실로 인해, 해마의 기억기능에 관한 다양한 설명들이 제안되었다. 공간학습과제에서 내측중격핵 손상과 해마손상 효과는, Morris 수중미로과제를 사용한 경우, 같았적이었다. 따라서 내측 중격핵으로부터 해마에 대한 콜린성 입력이 공간학습에 대한 기여가 미약하거나 혹은 해마의 공간기억기능중 일부를 담당할 가능성이 시사된다. 본 연구는 내측 중격핵 손상효과에 대한 경험적 결과가 불일치하는 수중미로과제를 대상으로 하여, 손상방법과 과제를

수정하여 내측 중격핵 손상이 공간학습에 미치는 효과를 관찰해 보려고 한다.

실 험 1

이 실험에서 사용될 공간과제는 Morris 수중미로과제(Morris, 1981)인 데, 이 과제는 공간정보이외의 단서들을 통제하기가 쉽다. 이 과제에서는 동물들이 물로 채워진 커다란 수조(water tank)내에 숨겨진 도피대(escape platform)를 찾는 것을 학습한다. 동물들은 어떤 근접단서(proximal cue)도 이용할 수 없고, 냄새를 추적단서로 사용하는 것도 불가능하기 때문에, 검사환경에서 이용할 수 있는 단서들의 외형(configuration)내에서 자신의 위치를 학습하여, 즉 미로외의 원격단서(distal cue)를 이용하여, 숨겨진 도피대를 찾아야 한다. 수중미로내의 도피대 위치가 시행에 무관하게 일정한 이런 과제의 해결에는 공간준거(spatial reference)기억이 필요하다 한다.

내측 중격핵의 손상이 Morris 수중미로의 학습의 결손을 보인다는 결과를 얻은 연구들은, 전기분해적 손상(Kelsey & Landry, 1988; Miyamoto et al, 1987), 고주파 손상(Nilsson et al., 1988), 그리고 ibotenic acid(Hagan et al., 1988) 등과 같은 손상법들을 사용하여, 내측 중격핵을 경유하는 인접세포체 혹은 축색을 손상시키고, 뇌궁과 채를 경유하여 투사되는 다른 섬유들도 파괴하였다. 본 연구는 흥분성 독작용이 비교적 높은 신경독인 kainic acid를 주입하여 내측 중격핵을 손상시킨 경우와 흥분성 독작용이 없는 신경독인 colchicine을 내측 중격핵에 주입하여 콜린성 체계를 선택적으로 파괴한 경우(Baron et al., 1991; Peterson & McGinty, 1988)를 비교하여, 그 손상들이 수중미로과제의 수행에 미치는 효과를 검토하였다.

방 법

피험동물

출생후 5 - 6개월된 Sprague-Dawley 종의 흰 쥐 수컷 23마리를 피험동물로 사용하였다.

장 치

수중미로로 이용되는 수조는 직경이 180cm 높이가 50cm인 원형 통으로 온도가 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 되는 물이 30cm 높이로 채워졌다. 수중미로의 주변은 비디오 카메라, 실험대 그리고 실험대위에 있는 수온 조절용 장치 등 공간단서들을 일정하게 유지하였다. 도피대는 직경이 12cm인 원형 투명 아크릴에 받침대를 부착하였고, 수면보다 1.5cm 낮게 배치되었다. 수조내의 물은 무해한 흰색 수성페인트를 풀어, 도피대를 보이지 않게 하여 시각단서를 이용할 수 없게 하였다. 수중미로는 4개의 동일한 사분원으로 나누어져서 북동(NE), 북서(NW), 남동(SE), 그리고 남서(SW)로 구분되고 이중 북동 사분원의 중심부에 도피대가 놓여지고, 나머지중 하나가 출발위치로 사용되었다.

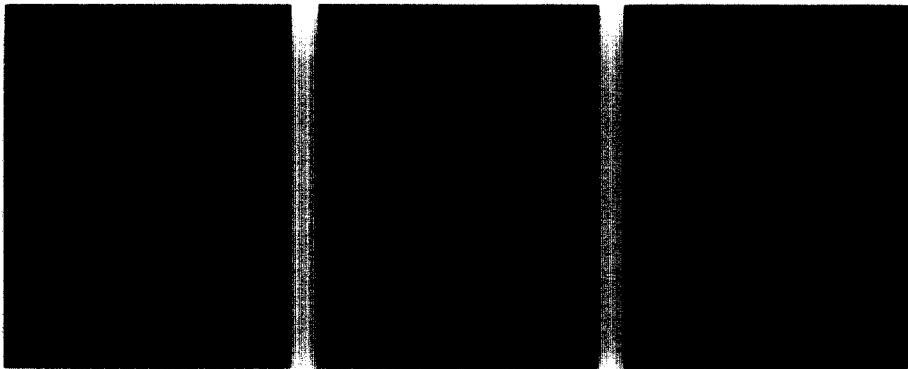
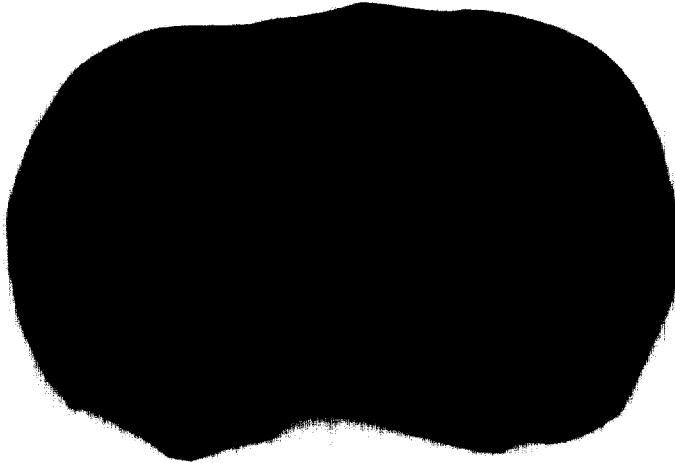
뇌수술

내측 중격핵(전정 전방: 0.3mm, 복측: 6.0mm, Paxinos & Watson, 1986)에 약물을 주입하기 위해, 표준적인 수술절차에 의해 약물을 주입하기 위한 소켓을 영구적으로 심었다. 수술시에 약물을 주입하지 않고 약물주입 소켓을 장치하여 약물을 주입한 이유는 약물의 역류에 의한 인접 조직의 손상을 최소화하기 위해서였다.

절 차

수술후 4일이 경과하면 동물들은 3 집단으로 무선 배정되어, saline($2\mu\text{l}$)통제군, colchicine($10\mu\text{g}/2\mu\text{l}$)손상군, 그리고 kainic acid($2\mu\text{g}/2\mu\text{l}$, NaOH로 pH 7.4)손상군으로 나누어졌다. 동물들은 마취되지 않은 상태에서 약물주입소켓을 통해서 해당되는 약물을 주입받았다. 약물주입에 의한 손상후 7일이 경과하면 수중미로 학습이 시작되었다.

수중미로과제의 학습시에 매 시행마다 동물들



saline

colchicine

kainic acid

그림 1. saline, colchicine 및 kainic acid 주입에 의해 손상된 내측중격핵의 조직 사진

은 사분원중 하나인 출발위치에서 벽면을 향해 물 속에 놓여졌다. 출발위치는 각 실험회기 4회 시행 중 2회는 도피대와 가까운 곳이고, 2회는 가장 먼 곳으로, 준 무선적으로 변동하였다. 동물들은 도피대를 찾아서, 올라갈 때까지 수영을 하는데, 출발에

서 성공적인 도피반응까지의 시간이 스톱위치에 의해 측정되었다. 60초 이내에 성공하지 못하면 실험자에 의해 도피대에 유도되어 올려지고 반응시간은 60초로 기록되었다. 동물들은 도피대위에 15초간 머문후에 끄집어 내어지는데, 2분간의 휴식후에 다

음 시행으로 들어갔다. 동물들은 하루에 4시씩 7일간 훈련을 받았다. 7일째 마지막 시행이 끝나면 자유수영 검사시행이 삽입되는데, 동물들은 도피대가 제거된 채로 60초간 수영을 하였다. 모든 동물들의 행동은 비디오 카메라로 녹화되는데, 훈련 시행에서는 출발에서부터 도피대에 올라가는데 걸린 시간을 측정하였고, 60초간의 검사시행에서는 훈련시에 도피대가 있었던 사분원에 머문시간이 측정되었다.

조직검사

마지막 시행을 끝마친 동물들을 chloral hydrate(1,200mg/kg)로 깊이 마취하고 생리식염수와 10% 포르말린으로 뇌조직을 고정하기 위해 환류시킨후 뇌조직을 적출하였다. 20 μ m두께의 조직절편을 만들어 약물주입관의 끝이 내측 중격핵에 위치하는지를 확인하고 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 그림 1에는 내측 중격핵에 colchicine 또는 kainic acid가 주입되어 손상된 뇌조직 표본중 대표적인 것을 제시하였다.

결과 및 논의

그림 2에는 통제집단, colchicine 손상군, 그리고 kainic acid 손상군의 미로과제 수행 결과가 회기별로 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 미로 훈련이 진행됨에 따라 도피반응시간이 감소하였으나 [$F(2, 15)=37.37, p<.01$], 손상집단 효과 그리고 훈련회기와 집단의 상호작용 효과는 유의미하지 않았다.

도피대가 제거된 후의 자유수영검사에서도(그림 3), 훈련시행중에 도피대가 있던 사분원에 머문 시간의 집단간 차이는 유의미하였다 [$F(2, 20)= 3.56, p<.05$]. 이 차이는 kainic acid 손상집단의 동물들이 수술통제집단의 동물들보다 도피대가 있었던 사분원에 머문시간이 감소하였기 때문이었다 [$t(20)=2.65, p<.05$, 양방검증].

이 결과는 내측 중격핵에 colchicine을 주입하여 콜린성 체계를 선택적으로 손상시킨 경우에는 Morris 수중미로과제의 학습을 방해하지 않음을 보여주었다. 그러나 kainic acid를 주입하여 내측 중격핵을 파괴한 경우에는 비록 통계적으로는 의미가 없지만 통제집단에 비해 훈련초기에 보여준 차이와 자유수영검사에서 보여준 장애를 바탕으로 보면, 내측 중격핵이 공간준거기억 정보의 조절에 어느 정도 관여할 가능성이 시사되었다.

실험 2

실험 1에서 내측 중격핵에 colchicine 또는 kainic acid를 주입하여 손상시킨 경우, 그 손상이 공간학습에 미치는 효과가 유의미하지는 않았다. 단지 kainic 집단의 동물들이 자유수영검사서 파지의 장애를 보여, 내측 중격핵이 어느 정도 수중미로 공간학습에 관여할 가능성이 시사된다. 이 실험은 내측 중격핵을 손상시키는 방법을 수정하여, 공간과제에서 내측 중격핵의 역할을 세부적으로 알아보고자 한다. 따라서 내측 중격핵의 활동을 전반적으로 억제하면서도, 역전가능한 손상을 시켜(정봉교, 1991), 내측 중격핵이 공간과제의 획득 및 저장에 미치는 효과를 검토한다. 특히 마지막 7일째 검사에서 내측 중격핵에 약물을 주입하지 않음으로써, 손상이 없이 수중미로 검사의 수행과 자유수영 검사에서의 탐색행동을 관찰할 수 있다는 장점을 갖는다.

본 연구와 상이한 공간학습 과제를 사용하였지만, 국소마취제를 사용하여 내측 중격핵에 대해 역전 가능한 손상을 한 경우, 그 손상은 해마의 θ 파를 제거하였고 그리고 공간학습의 획득을 방해하였다(Mizumori, Perez, Alvarado, Barnes, & McNaughton, 1990).

방법

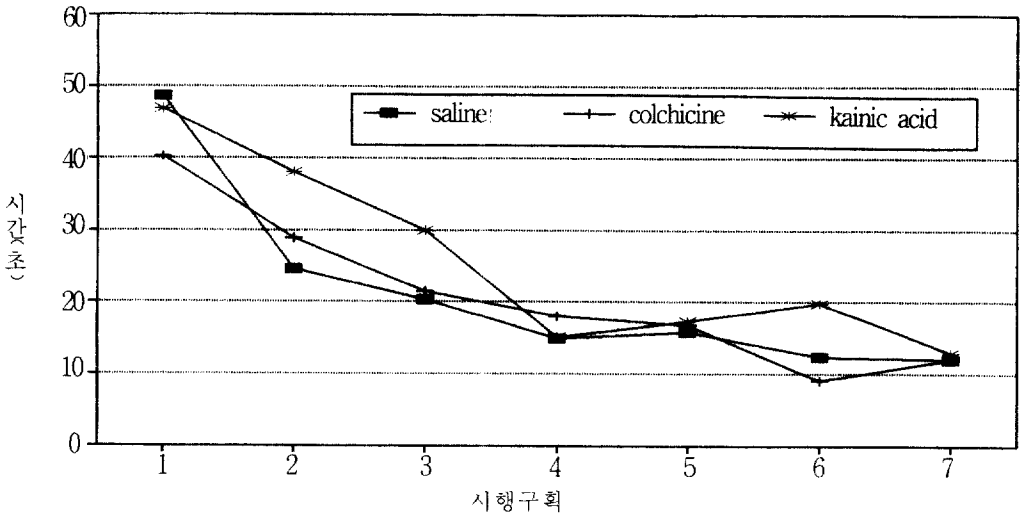


그림 2. Morris 수중미로과제에서 내측중격핵에 saline, colchicine 그리고 kainic acid가 주입된 동물들의 도피반응 시간

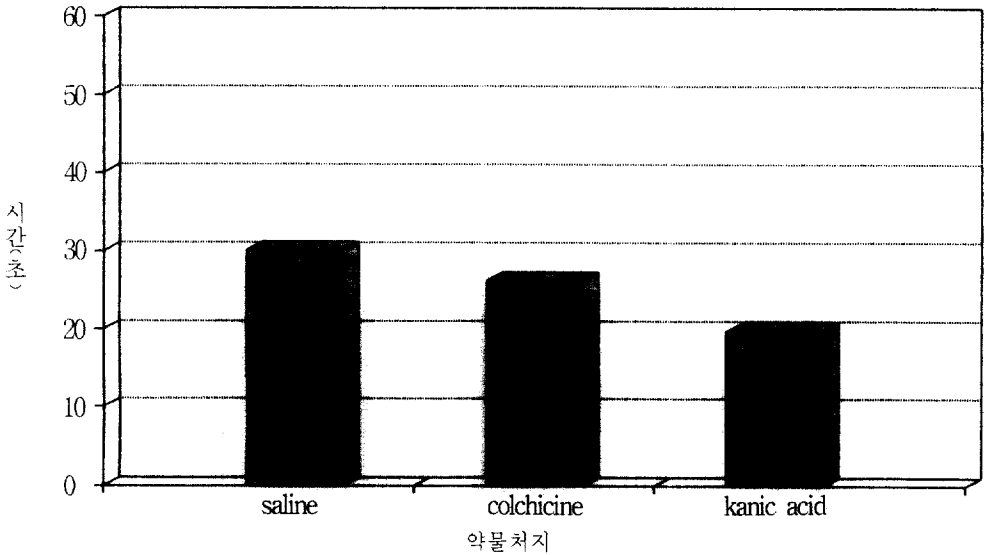


그림 3. 60초 동안의 자유수영 검사시행에 각 집단의 동물들이 도피대가 있었던 사분원에서 수영한 시간

피험동물, 실험장치 및 뇌수술

피험동물은 Sprague-Dawley 종 흰쥐 수컷 21 마리가 사용되었다. 실험장치와 뇌수술 절차는 실험 1과 동일하였다.

절차

피험동물들은 실험이 시작되기 15분전에 뇌에 장치된 소켓과 연결된 주사기를 통해서 saline 또는 lidocaine (2%, 1 μ l)을 5분동안 주입받았다. 약물이 주입되고 10분후에 동물들은 실험 1의 절차와 동일한 수중미로과제를 학습한다. 수중미로 과제시행이 끝난 후 saline 또는 lidocaine을 주입받았다. 따라서 피험동물은 saline 통제군(saline-saline), 훈련후 손상집단(saline-lidocaine), 그리고 훈련전 손상집단(lidocaine-saline)으로 나누어졌다. 마지막 7일 째에는 약물의 주입없이 공간과제를 학습하고 나서 60초간의 자유수영검사가 실시되었다.

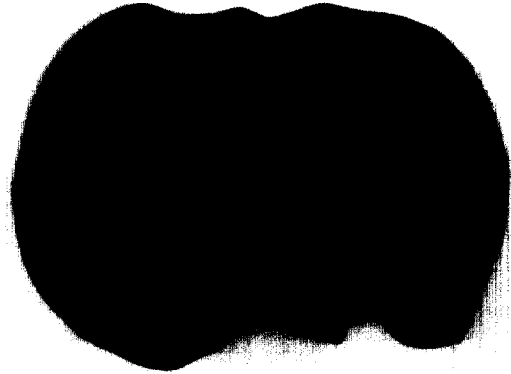


그림 4. 주입관의 끝이 내측중격핵에 위치하는 대표적인 뇌조직 절편

조직검사

실험1의 조직검사 절차에서 뇌조직 절편을 염색하는 과정을 제외한 나머지 과정과 동일하였다.

결과 및 논의

그림 5는 통제집단, 훈련후 내측 중격핵 손상 집단 그리고 훈련전 내측 중격핵 손상집단의 동물들의 수중미로 학습결과가 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 집단간 효과가 유의미하였고($F(2, 18) = 3.59; p < .05$), 훈련이 진행되어 감에 따라 도피반응시간이 감소되었다($F(6, 108) = 32.94, p < .01$). 집단간의 개별 비교를 살펴보면, 통제집단과 훈련후 손상집단간의 차이는 없고, 훈련전 손상집단의 동물들이 통제군에 비해 도피반응시간이 증가하였다($t(18) = 2.59, p < .05$, 양방검증). 자유수영검사에서 훈련시행중 도피대가 있었던 사본원에 머문시간은 집단간 차이가 없었다(그림 6).

훈련전 내측중격핵이 손상된 집단이 공간과제에서 장애를 보였다는 결과는 내측 중격핵의 손상이 공간과제의 획득에 영향을 미침을 보여준다. 그러나 이 효과도 통계적으로 간신히 탐지될 수 있는 차이였다. 또한 자유검사시행에서 집단간 차이가 없었다는 발견은 마지막 7일 훈련회기에서 어느 집단도 약물이 주입되지 않은데 기인할 것이다.

실험 3

내측 중격핵의 손상이 공간과제 즉 방사성 미로과제에서는 장애를 출현시키지만, 수중미로과제에는 영향을 미치지 않는다는 보고를 한 선행연구는(Decker et al., 1992), 내측 중격핵 손상효과과제의 정보처리 요구와 관계가 있다고 제안하였다. 즉 방사성 미로과제의 학습은, 기억해야할 정보가 시행의존적인, 공간적 작업기억(spatial working memory)을 요구하지만, 수중미로과제의 학습은 공간적 준거기억(spatial reference memory)을 필요로 한다는 것이다. 이 실험은 작업기억을 검토하기 위한 Morris(1981)의 수정된 수중미로과제를 사용하여, 내측 중격핵 손상이 공간적 작업기억을 방해할 가능성을 검토한다. 매일 도피대의 위치가 변경되

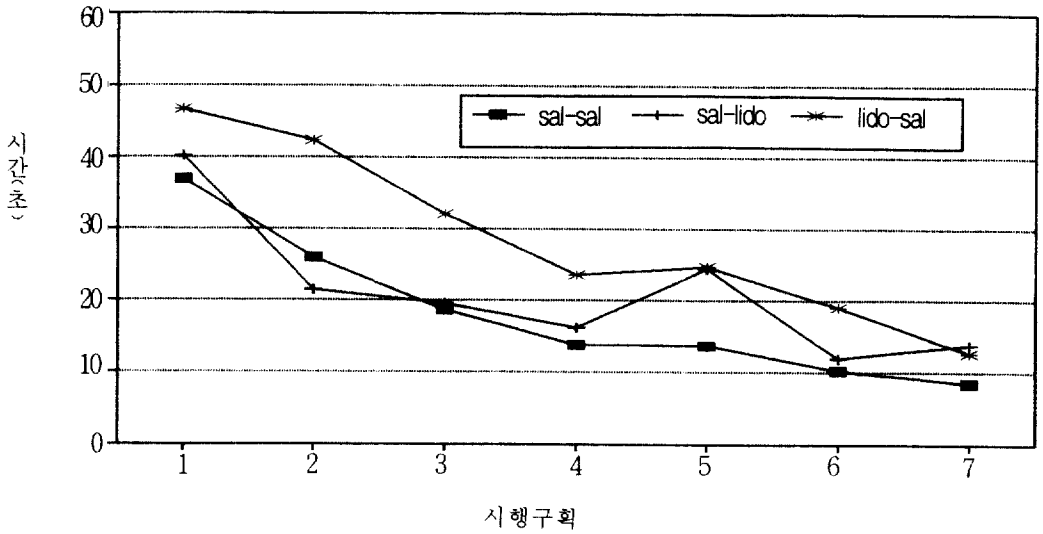


그림 5. 수중미로 과제에서 훈련전 혹은 훈련후 내측중격핵에 lidocaine을 주입받은 동물들의 도피반응 시간

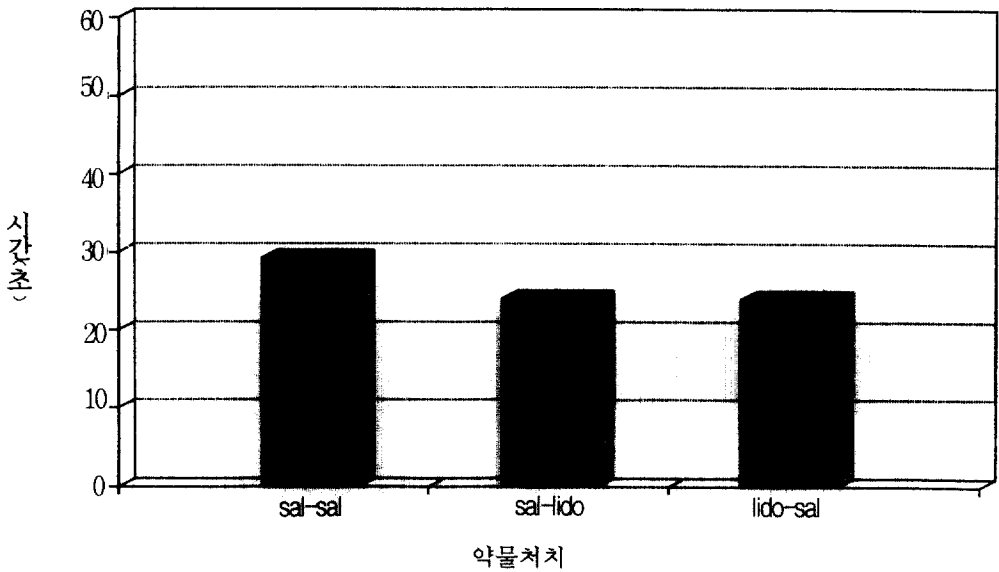


그림 6. 자유검사 시행에서 각 집단의 동물들이 도피대가 있었던 사분원에서 수영한 시간

며, 동물들이 훈련을 받는 4시행중 1시행과 3시행은 가시적 도피대(visible platform)가 놓여졌고, 2시행과 4시행은 숨겨진 도피대가 놓여졌다(Sutherland & Rudy, 1988). 이 과제에의 해결은 시행의존적인 가시적 도피대 단서에 의해 도피반응을 수행해야한다는 점에서 공간작업기억을 필요로 할 것이다.

이 실험에서는 실험 1에서 손상에 의한 표준적인 Morris 수중미로학습에 영향을 미치지 않았던, colchicine 손상을 사용하여 내측 중격핵의 콜린성 체계가 공간적 작업기억에 관여할 가능성을 검토하려 한다.

방법

피험동물, 실험장치 및 뇌수술

피험동물은 Sprague-Dawley 종의 흰쥐 수컷 13마리가 사용되었다. 수중미로는 앞의 실험과 동일하였고, 이 실험에서 가시적 도피대를 설치하기 위해서 도피대의 높낮이를 가변적으로 조절할 수 있도록 수정하였다. 뇌수술 절차는 앞의 실험과 동일하였다.

절차

실험 1의 절차와 동일하게 내측 중격핵에 saline을 주입한 통제집단과 colchicine을 주입한 손상집단이 사용되었다. 동물을 미로에 넣고 도피반응시간을 측정하는 것은 앞의 실험과 동일하였다. 그러나 도피대는 하루 4시행 동안은 동일한 사분원에 놓였지만, 6일 동안의 훈련회기마다, 매일 상이한 사분원으로 준 무선적으로 이동되었다. 1회기 4시행중에서 1시행과 3시행은 가시적인 도피대가 수중미로속에 놓였고, 2시행과 4시행은 숨겨진 도피대가 놓였다. 시행간 간격은 2분이었다. 7일째인 7회기 중에는 도피대는 북동(NE) 사분원의 중심에 놓인 채로 전과 동일한 방식으로 훈련을 받았다. 그러나 마지막 4시행에서는 숨겨진 도피대를

대각선으로 반대되는 남서(SW) 사분원의 중심으로 이동시켰다. 그리고 나서 북동(NE) 사분원에서 동물을 출발시키고 도피반응시간을 측정하였다.

조직검사

조직검사의 절차는 실험1과 동일하다. colchicine에 의한 손상조직의 사진제시는 그림1로 대체한다.

결과 및 논의

그림 7은 수술 통제집단과 내측 중격핵 손상동물들이 가시적 도피대, 숨겨진 도피대 그리고 위치가 반대 사분원으로 변경된 도피대 과제에서 보여준 도피반응시간을 제시하고 있다. 이 결과를 분석해 보면 가시적 도피대 시행에서는 두 집단간의 차이가 없었다. 그러나 손상집단별로 첫번째 숨겨진 도피대(2시행)와 두번째 숨겨진 도피대(4시행)의 도피반응시간의 평균을 비교해 보면, 손상집단이 통제집단에 비해 도피반응시간이 느렸고($F(1, 11)=6.53, p<.05$), 두번째 숨겨진 도피대 시행구획의 평균 도피반응시간이 첫번째 숨겨진 도피대 시행구획에서 보다 감소하였다($F(1, 11)= 17.99, p<.01$). 손상집단과 시행구획간의 상호작용효과가 없었으므로, 두 시행구획내의 각기 집단간 차이는 유의미한 것으로 확인되었다.

내측 중격핵의 콜린성 체계가 손상된 동물들의 도피반응 시간이 첫번째 숨겨진 도피대 시행구획에서 보다 두번째 시행구획에서 감소한다는 사실은 그 손상동물들이 도피대의 위치에 관한 어떤 정보를 학습할 수 있음을 시사한다. 이런 점에서 마지막 7회기 내의 숨겨진 도피대의 위치를 반대로 이동하였던 4시행에서의 집단간 도피반응시간을 비교할 필요성이 대두된다. 이 시행에서의 집단간 차이를 비교해 보면 내측 중격핵이 손상된 집단의 도피반응시간이 통제집단보다 빨랐다($F(1,11)= 36.79, p<.01$). 이 시행에서의 도피반응시간과 앞의



그림 7. 가시적 도피대, 숨겨진 도피대, 그리고 가시적 도피대가 있었던 위치의 반대 사분원으로 이동된 숨겨진 도피대 시행들에서 내측중격핵에 colchicine이 주입된 동물이 보여준 평균 도피반응 시간

6회기 동안의 두번 째 숨겨진 도피대에서의 도피반응을 추가적으로 분석해 보면, 집단간 차이는 없었고, 집단과 도피반응 구획간의 상호작용이 유의미하였다 [$F(1, 11) = 29.52, p < .01$]. 즉 두번째 숨겨진 도피대에서의 도피반응시간은 통제집단이 빨랐던 반면에, 도피대의 위치가 반대로 변경된 경우에는 손상군의 반응시간이 빨랐다.

이 결과를 종합해 보면, 숨겨진 도피대 시행에서 내측 중격핵의 콜린성 체계가 손상된 동물들이 수술통제집단의 동물보다 도피반응 시간이 길었다는 사실은 손상동물들이 공간적 작업기억의 장애를 보였다고 해석할 수 있다. 수술통제군의 동물들이 도피대가 역전된 시행에서 도피반응시간의 증가를 보였다는 사실은 그들이 도피대의 위치에 관한 정보를 갖고 있음을 시사한다. 그러나 내측 중격핵이 손상된 동물에서는 오히려 감소된 도피반응시간을 보였다. 따라서 내측 중격핵이 손상된 동물들이 두번 째 숨겨진 도피대 시행구획에서의 도피반응시간이 첫번 째 숨겨진 도피대 시행구획에서 보다 김

소하였다는 결과는 그 동물들이 도피대의 위치정보를 갖고 있다기 보다는 이와 무관한 요인의 영향을 받고 있을 가능성을 반영한다.

총 합 논 의

본 연구의 결과를 요약하면, 실험 1에서 내측 중격핵에 colchicine 또는 kainic acid를 주입한 손상은 표준적인 Morris 수중미로학습에 영향을 미치지 않았다. 그러나 자유수영검사에서 kainic acid 손상군이 통제군의 동물보다 도피대가 있었던 사분원에 머문 시간이 감소하였다. 실험 2에서는 국소 마취제인 lidocaine을 주입하여 내측 중격핵을 손상시켰는데, 훈련전 손상집단의 동물들이 수중미로학습의 결손을 보였다. 그러나 자유수영검사에서는 통제동물과 차이가 없었다. 실험 3에서 colchicine이 주입되어 내측 중격핵이 손상된 동물들은 Morris 수중미로의 작업기억 검사에서 학습의 장

어를 나타내었다.

본 연구의 실험 1은 내측 중격핵의 손상이 Morris 수중미로학습에 영향을 미치지 않는다는 선행연구들을 지지하였고(Barone et al., 1991; Boitano et al., 1990; Decker et al., 1990, 1992), 실험 2에서는 그 손상이 수중미로학습의 결손을 초래한다는 선행연구들과 일치하였다(Hagan et al., 1988; Kelsey & Landry, 1988; Miyamoto et al., 1987; Nilsson et al., 1988). 따라서 선행연구들의 불일치되는 경험적 결과들이 반복되었다.

이런 갈등적 결과가 나타난 것은 손상방법에 의한 차이에 기인한다고 볼 수 있다. 본 연구에서와 같이 colchicine을 내측중격핵에 주입한 콜린성 체계의 선택적 손상(Barone et al., 1991)은 수중미로과제 학습에 영향을 미치지 않았고, 측뇌실에 주입한 경우 수중미로과제의 결손을 초래하였다. 그러나 본 연구에서 사용한 kainic acid와 동일한 glutamate 수용기의 효능제로 작용하는 흥분성 신경독인 ibotenic acid를 사용하여 내측 중격핵을 손상시킨 선행연구(Hagan et al., 1988)에서 그 손상이 수중미로 학습의 결손을 초래하였다는 결과는 본 연구의 kainic acid 수중미로학습 결과와 일치하지 않았다. 이런 결과는 내측 중격핵에 대한 ibotenic acid 또는 kainic acid 주입의상이한 손상 효과에 기인하는 것으로 볼 수 있다. 중추의 신경세포들이 신경독에 대해 상이한 손상효과를 보이고(Schwarcz & Kohler, 1983; Wenk, Markowska, & Olton, 1989), 특히 내측 중격핵에 있는 세포집단들이 ibotenic acid에 대해서 보다는 kainic acid에 대해 저항이 높다는 관찰이 있었다(Kohler & Schwarcz, 1983). 따라서 colchicine에 의한 내측 중격핵 콜린성 체계의 선택적 손상이나 kainic acid에 의한 내측 중격핵의 낮은 손상 효과가 수중미로과제학습의 결손을 초래하기에 불충분하였다고 해석할 수 있다.

내측 중격핵에 lidocaine을 주입한 경우 공간학습의 결손을 초래하였다는 결과는 내측 중격핵이 공간정보의 획득에 관여하고, 그 손상이 공간학습

의 결손을 초래할 정도로 충분하였다고 볼 수 있다(Hagan et al., 1988; Kelsey & Landry, 1988; Miyamoto et al., 1987; Nilsson et al., 1988).

내측 중격핵의 훈련전 손상이 수중미로학습의 결손을 초래하였는데, 이 결과와 직접 비교할 선행 연구를 찾아 볼 수는 없었다. 내측 중격핵의 훈련전 손상이 방사성 미로과제에서 공간학습을 방해하였다는 선행의 증거와는 일치하나(Mizumori et al., 1990), 그 연구에서 사용한 절차가 공간작업기억의 평가를 목적으로 하였다는 점에서 서로 다르다. 수중미로과제에서 콜린성 신경전달을 방해하는 약물 주입의 효과를 검토한 연구는 그 약물들의 효과가 기억의 획득과정에는 영향을 미치지 않지만 저장과정에는 영향을 미치지 못하였다는 보고(Beatty & Bierley, 1986)와 내측 중격핵이 학습된 행동의 저장에 관여한다는 증거를 찾을 수 없다는 점에서 자연스런 결과일 것으로 추측된다. 또한 실험 2에서 7일의 마지막 훈련회기에서 손상이 없는 경우에, 훈련전 손상이 되었던 동물들이 정상적인 도피반응을 보였고, 자유수영검사에서 차이를 보이지 않았다는 결과에서도 내측 중격핵이 공간준거기억의 저장에 관여할 가능성이 배제된다.

실험 1의 결과와는 달리 내측 중격핵의 일시적 손상이 수중미로과제의 학습을 방해한 이유에 대해 이 연구는 해답을 제공해 주지는 못하지만, 다음과 같은 가능성이 제안될 수 있다. 첫째로 내측 중격핵에 주입된 lidocaine이 해마에 확산되었을 가능성이 있다. 그러나 내측 중격핵에 국소 마취제를 주입한 선행 연구에 의해 이런 가능성은 반박되었다(Mizumori et al., 1990), 둘째로 해마로 들어가는 내측 중격핵의 구심성 입력에 대한 영구적인 손상 보다는 일시적 손상이 더 큰 파괴효과를 나타내었을 가능성이 있다. 즉 내측 중격핵의 일시적 손상이, 지각(subiculum)에 대한 중격핵의 구심성 입력을 방해하여, 내후피질(entorhinal cortex)로부터 해마로의 정보 흐름을 차단함으로써 해마와 피질을 격리시켰을 가능성이 있다.

실험 2에서 내측 중격핵의 손상이 표준적인

Morris 수중미로학습의 결손을 초래하였다는 결과에 의해 이 핵이 공간정보의 획득에 어느 정도 역할을 한다는 점은 시사된다. 그러나 실험 1에서의 손상 효과가 없었다는 점과 실험 2에서도 그 손상 효과가 훈련회기의 증가에 따라 약화된다는 사실로 인해, 내측 중격핵이 공간 준거기억 즉 해마와 같이 공간지도화 기능(O'Keefe & Nadel, 1978)에 기여하는 역할이 중요하지 않을 수가 있다. 내측 중격핵 손상이 수중미로과제의 학습에 장애를 초래한다고 보고한 선행 연구들에서도 그 효과의 크기가 해마 손상(Morris, 1983), 채-뇌궁의 손상(Segal, Greenberger, & Pearl, 1989; Sutherland & Rodriguez, 1989) 그리고 기부핵의 손상(Miyamoto et al., 1987; Riekkinen et al., 1989)들에 비해 미약하였다. 따라서 내측 중격핵이 공간기억에는 관여하되, 공간준거기억과는 별개의 기억과정에 관여한다고 생각해 볼 수 있다.

본 연구의 실험 3은 표준적인 Morris 수중미로과제를 수정하여 공간적 작업기억을 검사할 수 있도록 한 과제(Morris, 1981)를 사용하여 내측 중격핵 손상효과를 검증한 결과 내측 중격핵이 공간 작업기억에 관여한다는 긍정적인 증거를 얻었다. 내측 중격핵이 공간준거기억보다는 공간작업기억에 관여한다는 주장은, 그 손상이 표준적인 Morris 수중미로과제에는 영향을 미치지 않지만 방사성 미로과제에는 심한 결손을 초래한다는 증거에 바탕을 두었다(Decker et al., 1992; Miyamoto et al., 1987). 비록 Y형 미로와 같은 상이한 과제를 이용하였지만, 내측 중격핵의 손상이 공간작업기억과제에는 결손을 초래하지만 비공간작업기억에는 영향을 미치지 않는다는 결과(Kelsey & Vargas, 1993)도 이 핵이 공간정보처리에 관여함을 지지하였다.

실험 3의 내측 중격핵 손상효과는 이와 유사한 절차를 사용한 해마의 손상효과(Sutherland & Rudy, 1988)와 동일하였다는 점이 주목할 만하다. 해마는 모든 형태의 공간기억에 중요하다는 주장들이 있는 반면에(Morris, 1983; Nadel & MacDonald, 1980), Olton(1983)은 작업기억에 결정적이라고 주

장하였다. 내측 중격핵 손상이 공간작업기억을 방해한다는 본 연구의 결과와 선행의 결과들(Decker et al., 1992; Kelsey & Vargas, 1993)을 놓고 보면, 해마에 대한 중격핵의 입력이 공간 준거기억과제에서 보다는 공간작업기억과제에서 더욱 중요할 가능성이 있다.

본 연구는 전뇌 기저 콜린성체계의 손상이 노인성 치매를 보이는 Alzheimer 증후의 동물실험 모델로 이용가능하다는 제안(Olton, 1990)을 바탕으로 하여, 이 체계의 한 구조인 내측 중격핵의 손상이 동물의 공간학습에 미치는 효과를 검토하였다. 그러나 본 연구를 바탕으로 보면, 콜린성 체계만의 손상에 의한 결론 또는 그 체계에 속하는 모든 구조들이 단일한 기억기능에 관여한다는 결론은 오류일 것이다. 특히 인지기능에서 중격핵해마체계의 신경화학적 기제를 규명하기 위해서는 콜린성 체계에 대한 GABA 체계의 억제적 상호작용이 중요한 후보기제로 대두된다(Sarter, Bruno, & Dudchenko, 1990 개관 참조).

끝으로, 내측 중격핵의 입력은 해마의 모든 기억기능들에 동등하게 중요하지는 않은 것 같다. 본 연구의 결과는 공간준거기억의 능력을 검증하는 표준적인 Morris 공간학습과제에서 내측 중격핵 손상효과가, 해마 손상효과에 비해 현저하지 않고, 특히 훈련회기가 증가함에 따라 감소함을 보여주었다. 그러나 공간작업기억과제에서는 선행연구의 해마 손상효과와 본 연구의 내측 중격핵 손상효과가 일치함으로써, 해마의 기억처리 과정중 어떤 측면에 내측 중격핵이 관여함을 시사한다. 해마에 도달하는 공간과제해결에 적절한 감각정보는, 대부분의 신경피질 영역으로 부터 입력을 받아 해마에 가장 대규모의 구심성 투사를 하는 내후피질을 경유할 가능성이 많다(Kohler, 1986). 중격핵이 해마의 정보처리에 대해 상당한 통제를 가하는 전략적인 위치에 존재하고 있다고는 하지만(Frotscher & Leranth, 1985), 내후피질보다는 상대적으로 적은 입력체계이므로, 해마의 공간기억 기능에서의 역할은 축소될 수밖에 없을 것이다. 따라서 추후의 연

구는 상이한 형태의 기억에서 증격해마체계의 상대적 중요성을 규명하고 그리고 증격핵의 기억조절적 역할(memory-modulatory role)을 상세하게 다루어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 정 봉 교 (1991). 내측 증격핵 손상이 흰쥐의 무기력 행동에 미치는 영향. *서울대학교 박사학위 청구논문*.
- Barone, S., Jr., Nanry, K. P., Mundy, W. R., McGinty, J. F., & Tilson, H. A. (1991). Spatial learning deficits are not solely due to cholinergic deficits following medial septal lesions with colchicine. *Psychobiology*, 19, 41-50.
- Beatty, W. W. & Bierley, R. A. (1986). Scopolamine impairs encoding and retrieval of spatial working memory in rats. *Physiological Psychology*, 14, 82-86.
- Becker, J. T., Walker, J. A., & Olton, D. S. (1980). Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307-320.
- Bigl, V., Woolf, N. J., & Butcher, L. L. (1982). Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices combined fluorescent traces and acetylcholinesterase analysis. *Brain Research Bulletin*, 8, 727-749.
- Blozovski, D. (1979). PA-Learning in young rats with dorsal hippocampal and hippocamp-entorhinal atropine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 10, 369-372.
- Blozovski, D. & Hennocq, N. (1982). Effects of antimuscarinic cholinergic drugs injected systemically or into the hippocamp-entorhinal area upon passive avoidance learning in young rats. *Psychopharmacology*, 76, 351-358.
- Chrobak, J. J., Hanin, I., & Walsh, T. J. (1987). AF64A(ethylcholine aziridinium ion), a cholinergic neurotoxin, selectively impairs working memory in a multiple component T-maze task. *Brain Research*, 414, 15-21.
- Crutcher, K. A., Kesner, R. P., & Novak, J. M. (1983). Medial septal lesions, radial arm maze performance, and sympathetic sprouting : A study of recovery of function. *Brain Research*, 262, 91-98.
- Boitano, J. J., Dolka, C. P. J., Parker, S., Stalzer, K., Norelli, N., & Fiorini, M. (1990). Effects of medial septal lesions on activity and water maze performance. *Society for Neuroscience Abstract*, 16, 1248.
- Decker, M. W., Pellemounter, M. A., & Gallagher, M. (1988). Effects of training on a spatial memory task on high affinity choline uptake in hippocampus and cortex in young adult and aged rats. *Journal of Neuroscience*, 8, 90-99.
- Decker, M. W., Radek, R. J., Majchrzak, M. J., & Anderson, D. J. (1992). Differential effects of medial septal lesions on spatial memory tasks. *Psychobiology*, 20, 9-17.
- Decker, M. W., Radek, R. J., & Pellymounter, M. A. (1990). Differential effects of medial septal lesions on acquisition in two spatial tasks. *Society for Neuroscience Abstract*, 16, 1246.
- Fibiger, H. C. (1982). The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Research Review*, 4, 327-388.
- Frotscher, M. & Leranth, C. (1985). Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase

- immunocytochemistry : A combined light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 239, 237-246.
- Galey, D., Toumane, A., Durkin, T., & Jaffard, R. (1989). In vivo modulation of septohippocampal cholinergic in mice: Relationships with spatial reference and working memory performance. *Behavioral Brain Research*, 32, 163-172.
- Gray, J. A. & McNaughton, N. (1982). Comparison between the behavioral effects of septal and hippocampal lesions: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 7, 119-188.
- Hagan, J. J., Salamone, J. D., Simpson, J., Iverson, S. D., & Morris, R. G. M. (1988). Place navigation in rats is impaired by lesions of medial septum and diagonal band but not nucleus basalis magnocellularis. *Behavioral Brain Research*, 27, 9-20.
- Johnston, M., McKinney, M., & Coyle, J. (1979). Evidence for a cholinergic projection to neocortex from neurons in basal forebrain. *Proceedings of the National Academy of Science*, 76, 5392-5396.
- Kelsey, J. E. & Landry, B. A. (1988). Medial septal lesions disrupt spatial mapping ability in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102, 289-293.
- Kelsey, J. E. & Vargas, H. (1993). Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behavioral Neuroscience*, 107, 565-574.
- Kesner, R. P. (1988). Reevaluation of the contribution of the basal forebrain cholinergic system to memory. *Neurobiology of Aging*, 9, 609-616.
- Kohler, C. (1986). Intrinsic connections of the retrohippocampal region in the rat brain. II. The medial entorhinal area. *Journal of Comparative Neurology*, 246, 149-169.
- Kohler, C. & Schwarcz, R. (1983). Comparison of Ibotenate and kainate neurotoxicity in rat brain: A histological study. *Neuroscience*, 8, 819-835.
- Miyamoto, M., Kato, J., Narumi, S., & Nagaoka, A. (1987). Characteristics of memory impairment following lesioning of the basal forebrain and medial septal nucleus in rats. *Brain Research*, 419, 19-31.
- Mizumori, S. J. Y., Perez, G. M., Alvarado, M. C., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1990). Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Research*, 528, 12-20.
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12, 239-260.
- Morris, R. G. M. (1983). An attempt to dissociate "spatial-mapping" and "working-memory" theories of hippocampal function. In W. Seifert (Ed.), *Neurobiology of the hippocampus* (pp.405-432). London: Academic Press.
- Nadel, L. & MacDonald, L. (1980). Hippocampus: cognitive map or working memory? *Behavioral and Neural Biology*, 29, 405-409.
- Nilsson, O. G., Shapiro, M. L., Olton, D. S., Gage, F. H., & Bjorklund, A. (1987). Spatial learning and memory following fimbria-fornix transection and grafting of fetal septal neurons to hippocampus. *Experimental Brain Research*, 67, 195-215.
- Nilsson, O. G., Strecker, R. E., Daszuta, A., & Bjorklund, A. (1988). Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in spatial learning task in the rats. *Brain Research*, 453,

- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Olton, D. S. (1983). Memory function and the hippocampus. In W. Seifert(Ed), *Neurobiology of the hippocampus*(pp. 335-373). London: Academic Press.
- Olton, D. S. (1990). Dementia: Animal models of the cognitive impairments following damage to the basal forebrain cholinergic system. *Brain Research Bulletin*, 25, 499-502.
- Olton, D. S., Walker, J. A., & Gage, F. H. (1978). Hippocampal connection and spatial discrimination. *Brain Research*, 139, 295-308.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Peterson, G. M. & McGinty, J. F. (1988). Direct neurotoxic effects of colchicine on cholinergic neurons in medial septum and striatum. *Neuroscience letter*, 94, 46-51.
- Riekkinen, P. Jr., Sirvio, J., & Riekkinen, P. (1990). Similar memory impairments found in medial septal-vertical diagonal band of Broca and nucleus basalis lesioned rats: Are memory defects induced by nucleus basalis lesions related to the degree of nonspecific subcortical cell loss? *Behavioral Brain Research*, 37, 83-88.
- Sarter, M., Bruno, J. P., & Dudchenko, P. (1990). Activating the damaged basal forebrain cholinergic system: tonic stimulation versus signal amplification. *Psychopharmacology*, 101, 1-17.
- Schwarcz, R. & Kohler, C. (1983). Differential vulnerability of central neurons of the rat to quinolinic acid. *Neuroscience Letters*, 38, 85-90.
- Segal, M., Greenberger, V., & Pearl, E. (1989). Septal transplants ameliorate spatial deficits and restore cholinergic function in rats with a damaged septohippocampal connection. *Brain Research*, 500, 139-148.
- Sutherland, R. J. & Rodriguez, A. J. (1989). The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behavioral Brain Research*, 32, 265-277.
- Swanson, L. W. & Cowan, W. M. (1979). The connections of the septal region in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 186, 621-656.
- Symons, J. P., Davis, R. E., & Marriott, J. G. (1988). Water-maze learning and effects of cholinergic drugs in mouse strains with high and low hippocampal pyramidal cell counts. *Life Science*, 42, 375-383.
- Wainer, B. H., Levey, A. I., Rye, D. B., Mesulam, M., & Mufson, E. J. (1985) Cholinergic and noncholinergic septohippocampal pathways. *Neuroscience Letter*, 54, 45-52.
- Wenk, G. L., Markowska, A. L., & Olton, D. S. (1989). Basal forebrain lesions and memory alterations in neurotension, not acetylcholine, may cause amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 103, 765-769.
- Whitehouse, P. J., Price, D. L., Strubie, R. G., Clerk, A. W., Coyle, J. T., & Delong, M. R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Wolf, N. J., Eckenstein, F., & Butcher, L. L. (1984). Cholinergic systems in the rat brain: I. Projections to the limbic telencephalon. *Brain Research Bulletin*, 13, 751-784.

EFFECTS of MEDIAL SEPTAL LESIONS on MORRIS WATER MAZE LEARNING in RATS

Bong-Kyo Chung, Byung-Soo Yoon and Soon-Kwon Park

Yeungnam university

This study was conducted to examine the effects of medial septal lesions on the spatial learning in rats. A standard Morris water maze task was used in both Experiment 1 and 2. In Experiment 3, a modified spatial working memory version of the Morris water maze task was used. In Experiment 1, colchicine or kainic acid(KA) lesions of the medial septal area were made in rats. Both colchicine and KA rats learned to find the hidden platform as quickly as sham-operated rats in the water maze, but KA rats spent somewhat less time in the training quadrant than did sham-operated rats in a probe trial. In Experiment 2, rats with pretraining infusion of lidocaine into medial septum showed impairment on acquisition of the water maze, but they could retain place information as much as sham-operated rats in a probe trial. In Experiment 3, Animals were trained to swim directly to a visible platform in one of four quadrant and subsequently probed a hidden platform in the same location. Each day the platform was placed in a different quadrant. In the task, rats with colchicine-induced lesions to medial septum were significantly impaired relative to control animals. In summary, medial septal lesions did not consistently interfere with the acquisition of the standard Morris water maze task, but impaired the performance in a spatial working memory version of the water maze task. These results indicate that damage to the medial septum disrupts spatial working memory more than it disrupts cognitive mapping ability.