

토끼의 고전적 순막 조건화 중에 가한 내측 중격의 전기자극이 조건화 및 해마 치상회의 유발전위에 미치는 효과¹⁾

민선식*, 이민수*, 이두현**, 김현택*

*고려대학교 심리학과, **University of Texas Medical Branch at Galveston

해마에서 관찰되는 장기상승작용(long-term potentiation:LTP)현상은 학습과 기억의 유력한 세포적 기전으로 제안되고 있다. 하지만 현재까지 LTP와 학습의 관계를 직접 조사한 연구는 소수에 불과하고 그 결과도 일치되지 않고 있다. 이에 본 연구는 토끼의 순막조건화를 이용하여 LTP현상과 조건화의 관계를 조사하였다. 본 실험은 1) 순막조건화에 의해서 해마 LTP가 유도되는지, 2) 해마에 입력하는 내측중격(medial septum:MS)를 자극하는 것이 조건화와 해마(hippocampus)의 LTP 유도에 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다. 이를 위해서 흔적조건화를 사용하였으며 해마의 또 다른 입력구조물인 관통로(perforant path:PP)에 검사자극을 가하여 해마 치상회(dentate gyrus)에서 LTP 발생 여부를 측정하였다. 동물들을 CS-US 배쌍집단, MS자극을 받는 CS-US 배쌍 집단, CS-US 비배쌍 집단 그리고 관통로의 검사자극이 없는 CS-US 배쌍 집단에 무선배정 하였다. 실험결과, 배쌍집단에서는 LTP가 유도되었으나 비배쌍 집단에서는 LTP가 유도되지 않았다. MS를 자극한 집단은 그렇지 않은 집단에 비해 조건화의 촉진에 나타났다. 하지만 관통로에 가한 검사자극에 대한 해마치상회의 반응성에서는 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과는 관통로를 통해 입력된 학습관련 정보들이 해마의 LTP를 유도할 가능성을 나타내고 있으며, LTP가 학습의 신경적 기전의 하나임을 시사하고 있다. 한편, 순막 조건화 동안 내측중격을 통해 해마로 들어오는 정보는 조건화에 조절적 역할을 할 가능성을 나타내고 있으며, 이 기전은 후내피질(entorhinal cortex)에서 관통로를 통해 해마로 들어오는 학습관련 정보의 처리에 관한 세포적 기전과는 독립적임을 시사한다.

장기상승작용(long-term potentiation : LTP)은 현재 학습과 기억의 유력한 세포적 기전이라 제안되며, 이 현상은 대뇌피질, 편도체(amygdala), 해마 등 여러 신경구조물들에서 관찰가능하다. LTP는 주로 Hebb(1984) 법칙과 유사한 시냅스의 효율성의 증가로 유도되는 것으로 생각된다(Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Bliss & Lømo, 1973).

Lømo(1966)는, 해마의 주요한 입력로 중 하나인 후내피질에서 치상회로 가는 축색인 관통로에

강한 전기자극을 주면, 시냅스후 세포에서 흥분성 시냅스후 전위의 크기가 장기간 증가한다는 것을 발견하였다. 그 후, LTP와 학습과 기억간의 연관성을 밝혀 내려는 연구들이 시도되었지만 일관된 결과를 얻지 못하고 있다(Moser, Krobort, Moser, Morris, 1998; Berger, 1984; Rogan, Staubli, & LeDoux 1997; Ishihara, Mitsuno, Ishikawa, & Sasa, 1997; McNaughton, Barnes, Rao, Baldwin, & Rasmussen, 1986; Rioux & Robinson, 1995; Jeffery, 1995). Berger(1984)는 LTP가 학습을 촉진시킨다는 보고를 하였지만, 다른 실험에서는 LTP가 학습을

1) 본 연구는 한국과학재단 핵심전문연구(과제 번호: 951-0707-002-2)로 이루어졌음.

저해시킨다고 보고하였다(McNaughton 등, 1986).

한편, 토끼의 순막조건화에서 단순지연조건화(simple delayed conditioning) 도중에 해마치상회의 반응성이 증가한다는 보고도 있다(Weisz, Clark, Yank, Thompson, & Solomon, 1984). 이 실험 역시 LTP가 생체내에서 학습과 기억의 분자적 매개체일 가능성을 시사하지만 다른 실험에서는 이와 유사한 결과를 얻지 못했다(Rioux & Robinson, 1995).

여러 연구에서 이러한 불일치한 결과들을 얻게 되는 한가지 가능한 원인은 각 연구에서 사용된 학습 파라다임의 해마-의존 정도와 방식에 있을 수 있다. 예를들어, Weisz 등(1984)의 실험은 조건화 파라다임으로 단순지연조건화를 사용하였는데, 해마는 단순지연조건화에 필수적으로 관여하는 신경구조물이 아니라는 사실이 여러 연구들에 의해 밝혀졌다. 단순지연조건화에서 해마, 또는 해마를 포함한 모든 대뇌피질을 제거해도 정상적인 순막조건화가 가능했다는 보고(Schmaltz & Theios, 1972; Enser, 1976; Oakley & Russel, 1977)는 단순지연조건화시 해마에서 관찰된 반응성의 증가가 학습에 필수적이지 않은 것일 수도 있다는 것을 나타내 주는 것이다.

이에반해, 흔적조건화(trace conditioning)에는 해마가 필수적으로 관여하는데, 흔적조건화에서 해마의 손상은 시행간 간격, 무조건 자극의 유형과 같은 실험 상수의 변화에 따라 조건화에 큰 영향을 미친다는 보고(Port, Romano, Steinmetz, Mikhail, & Patterson, 1986; Ryou & Kim, 1997; Ryou, Cho, & Kim, 1998; Schmajuk & DiCarlo, 1991)가 있다. 이에 본 실험에서는 해마의 의존적이라고 인정되는 흔적조건화를 사용하여 조건화 도중에 LTP의 유도여부를 관찰하여 학습과 LTP의 연관성을 더욱 명확히 하고자 한다.

해마의 입력구조 중의 하나인 내측중격(medial septum: MS)은 일반적 각성(이두현·김현택·류재욱·김기석, 1990; Berry & Swain, 1989; Urban & Wied, 1976; Vanderwolf, 1975), 감각의 처리(Brandner, Schenk, 1998; Deadwiler, West, & Robinson, 1981; Teyler

& DiScenna, 1984; Hoesen & Pandya, 1972)에 관여함으로써 해마의 활동에 영향을 미친다고 알려져 있다. 또한 MS의 손상은 해마에서 θ 파를 붕괴시키고 토끼 순막반응의 고전적 지연조건화의 습득을 지체시켰다(Berry & Thompson, 1979). 이러한 MS의 활동이 해마의 활동에 영향을 미치기 때문에 해마에서 생성되는 LTP에도 영향을 미칠 가능성을 알아보기 위해서 본 실험은 또한 MS에 전기적 자극을 가하고 그것이 해마치상회의 유발전위(evoked potential)와 조건화에 미치는 영향도 동시에 살펴보았다. 그리하여 학습과 기억에서 해마, 관통로, 내측중격을 포함하는 신경회로망의 역할에 대한 이해를 얻으려 한다.

방법

피험동물

백색종 뉴질랜드산 토끼로서 시술시 체중이 1.8Kg-2.4Kg인 수컷 25 마리를 피험동물로 사용하였다. 동물들을 조건자극(conditioned stimulus: CS)-무조건자극(unconditioned stimulus: US) 배쌍집단(n=6), MS자극집단(n=8), CS-US 비배쌍집단(n=7), 그리고 관통로의 검사자극이 없는 통제집단(n=4)에 무선배정 하였다. CS-US 배쌍집단과 CS-US 비배쌍집단은 고전적 순막조건화가 해마 치상회의 LTP 유도에 미치는 영향을 알아보기 위해서, 그리고 MS자극집단은 MS의 자극이 순막조건화와 관통로의 검사자극을 통해 유발시킨 해마치상회의 유발반응에 미치는 효과를 살펴보기 위해 사용되었다. 마지막으로 고전적 순막조건화 중에 관통로에 가한 검사자극 자체가 순막조건화에 미칠 수 있는 영향을 통제하기 위해 무검사자극 통제집단을 사용하였다.

시술

시술 24시간 전에 물과 먹이를 박탈시켰다. 그리고 마취 한 시간 전에 진정제인 아세프로마진(acepromazine, 0.5ml/kg)을 근육주사하고 30분 후 기도유지를 위해 부교감신경차단제인 아트로핀(atropine, 1mg)을 피하주사하였다. 아트로핀주사

30분 후 자일라진(xylazine, 0.3ml/kg), 케타민(ketamine, 1ml/kg), 아세프로마진(acepromazine, 0.1ml/kg)을 혼합하여 만든 마취제를 근육주사하였다. 수술할 부위의 머리털을 깨끗이 면도한 후 토끼를 뇌정위기구(stereotaxic instrument)에 고정시켰다. 그 후 두피를 절개하고 두개골을 노출시켜 정중선 및 수평을 맞추고 전정(bregma)이 람다(lambda)보다 1.5mm 높도록 조정하였다. 기록용 전극과 자극용 전극을 심기 위해서 치과용 드릴로 목표부위의 두개골에 구멍을 내었다. 또한, 접지용 선을 연결하기 위한 구멍을 뚫고 접지용 나사를 끼워 접지용 선을 연결하였다. 전극은 에폭시로 절연시킨 곤충 채집용 00핀을 사용하였는데 기록용 전극은 끝이 자연 노출된 것이었으며, 임피던스는 100-500K Ω 이었다. 임피던스의 측정은 전극 임피던스 측정기(IMP-1, BAK ELECTRONICS, INC)를 사용하였다. 자극용 전극은 전극의 침단이 350 μ m 벗겨진 양극전극(bipolar)을 사용하였으며, 두 침단간 간격은 1mm였다.

네 집단 모두 해마에 기록용 전극을, 관통로에 검사자극용 전극을 심고 치과용 시멘트로 고정한 후 MS에 자극용 전극을 심었다. 기록용 전극은 전정 기준으로 AP(anterior-posterior)4.0mm, ML (midline-lateral) 4.5mm 지점의 해마치상회에 심었고, 자극용 전극은 전정 기준으로 AP 9.2mm, ML 7.0mm로 관통로에 심었다. 각각의 DV (Dorsal-Ventral)는 오실로스코프상에 나타나는 뉴런활동의 층판 특성(laminar profile)을 참조하여 결정하였다.

MS 전극 좌표는 AP 1.96mm, DV 9.0mm이었다. 정중선에는 시상정맥동(sagittal sinus)이 있기 때문에 전극을 10° 기울여 우외측 1.54mm지점에 전극을 삽입하였다. MS에 전극을 심고 나서 6핀 소켓에 연결한 후에 치과용 시멘트로 고정하였다. 시멘트가 완전히 굳은 후 절개 부위를 봉합하고 감염을 막기 위해 가나마이신(25mg/Kg)을 주사하였다. 수술 후 최소 1주일간의 회복기간을 둔 후 왼쪽 눈의 순막에 명주실로 직경 1mm의 고리를 만들어 조건화를 실시하였다.

조건화 장치 및 조건화 훈련

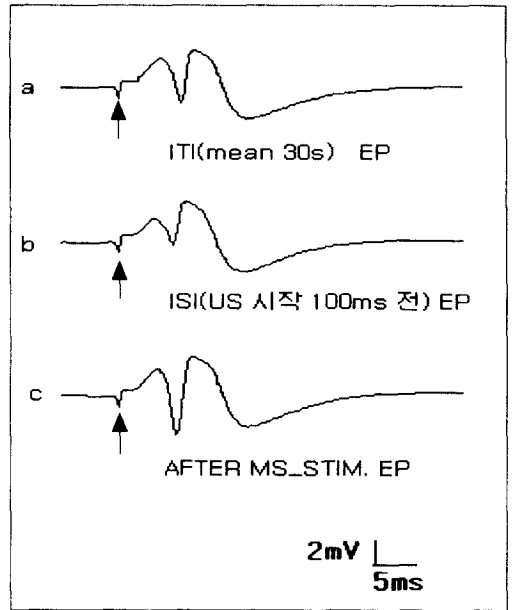


그림 1. 관통로의 검사자극에 대한 시행간 간격(ITI, a), 자극간 간격(ISI, b), 내측중격자극 직후(c)의 해마 치상회 유발전위. (↑:통로 자극시점)

이두현과 김기석(1986)이 제작한 토끼고정장치를 개량하여 사용하였으며 순막반응의 측정은 김현택과 김기석(1986)에 자세히 기술되어있다. CS-US 배쌍집단, MS 자극집단, 무검사자극집단의 경우 CS:1000Hz, 85dB, 150ms), 자극간 간격(inter-stimulus interval: ISI : 550ms), US (공기분사, 210mg/cm², 100ms)인 혼적조건화를 실시하였으며, 하루에 60시행을 12일 동안 훈련시켰다. CS-US 비배쌍 통제집단의 경우는 60회의 CS와 60회의 US가 준무선(pseudorandom)으로 제시되게 하여 한 시행에서 CS와 US가 짝지워 제시되지 않도록 하였다. 네 집단 모두 같은 수의 CS와 US를 제시받았다. CS와 US를 짝지워 제시받은 세 집단의 경우 각 시행의 시행간 평균간격(inter-trial interval: ITI)은 30초가 되도록 20-40초 사이에서 무선으로 제시하였다. 그림 1에서 보듯이 LTP 발생여부를 관찰하기 위해 관통로에 준 검사자극들은 ITI, US 개시전 100ms(CS 종지후 350ms), US 종지 5초후(MS자극이 끝나

는 시점)에 가하여졌으며, 그 자극들에 대해 해마 치상회에서 유발반응들이 측정되었다. 검사자극의 강도는 해마 치상회에서 유발되는 장전위의 최대 반응의 30% 크기가 나올 때의 자극 강도를 검사 자극강도로 정하였는데, 본 실험에서 사용된 전기 자극강도는 3V~8V(0.1ms 펄스지속기간, 사각파) 사이였다. 전기 자극은 정전압 자극기(Grass S48 stimulator & isolator)로 가하였다. 정전압 자극장치와 유발전위 기록장치는 조건화 기록장치와 연계되어 작동하게 하였다.

MS자극집단은 CS 개시 5초전부터 US종료 후 5초까지 정전류 전기자극(8Hz, 0.3ms 펄스지속기간, 80~160 μ A)을 받았다. 자극 전류를 결정하기 위해 오실로스코프로 해마의 θ 파를 관찰하면서 내측중격 자극전류를 50 μ A부터 시작하여 θ 파가 가장 잘 유발될 때까지 전류의 강도를 올려 자극 상수를 결정하고 이 자극상수를 조건화동안 사용하였다.

이상의 조건자극과 무조건자극의 제시시간과 간격, 그리고 MS의 전기자극은 solenoid식 개폐조절기를 통하여 컴퓨터로 통제하였으며, 자료 수집과 통제 프로그램은 자체적으로²⁾ 제작하였다.

결 과

조직검사결과

12회기의 조건화 훈련이 끝난 25마리의 토기를 조직검사하였으며, 각 피험동물에 삽입된 전극의 위치는 확대인화한 뇌절편 사진과 염색절편의 현미경 관찰을 통해서 확인하였다. 그림 2는 MS에 삽입된 자극전극의 위치를 도식화하여 나타낸 것이다. MS 자극집단(n=8), CS-US 배쌍집단(n=6) 모두 전극이 목표위치에 삽입되었음이 확인되었다. 그림 3은 MS자극집단과 CS-US 배쌍

집단의 해마치상회에 삽입된 기록전극의 위치를 나타낸 것이다. 오실로스코프로상에 나타난 해마 치상회의 층판 특성을 참조하면서 기록전극을 심었기 때문에 대부분의 전극이 해마치상회에 정확히 위치할 수 있었다. 그림 4와 5는 해마 치상회와 MS에 삽입된 전극의 위치를 보여주는 대표적인 조직절편사진이다. 그림 6은 관통로에 삽입된 자극전극의 위치를 보여주고 있으며, MS자극집단(n=8)과 CS-US배쌍집단(n=6) 모두 정확히 삽입되었음을 볼 수 있다.

행동반응결과

전체 12회기에 대해 각 집단의 동물이 수행한 조건반응을 반복측정에 의한 변량분석을 하였다. 분석결과 집단간효과($F(3,21)=42.86, p(0.01)$), 회기효과($F(11,23)=92.28, p(0.01)$), 집단과 회기의 상호작용효과($F(33,23)=13.03, p(0.01)$) 모두 유의미하게 나왔다. 상호작용효과가 유의미하게 나온 주 이유는 CS와 US를 짝지워 훈련을 받은 세 집단은 회기가 진행됨에 따라 조건화가 되었지만 비배쌍집단은 조건화가 일어나지 않았기 때문이다. 그림 7은 전체 조건화회기에서 배쌍집단, 무검사자극집단, MS자극집단, 비배쌍집단의 조건반응률을 나타낸 것이다. 회기별 집단간 차이를 알아보기 위한 사후검증(Fisher's least significant difference: LSD, $p(0.05)$) 결과 1, 2회기를 제외한 모든 회기에서 비배쌍집단은 배쌍훈련을 받은 세 집단과 유의미한 차이가 있었다. 이것은 비배쌍집단은 조건화가 이루어지지 않았음을 의미한다. MS자극집단과 무검사집단과의 차이는 3, 5, 8, 11, 12회기에서 유의미하였는데, 즉 MS자극집단이 무검사집단보다 평균 조건반응(conditioned response:CR) %가 더 높았다. 그리고 11, 12회기에서 MS자극집단이 배쌍집단보다 평균 CR%가 높았다. 배쌍집단과 무검사집단과의 차이는 어느 회기에서도 발견되지 않았다. 이는 관통로에 가한 검사자극이 순막조건화에 영향을 미치지 않았음을 의미한다.

2) 자료수집과 통제프로그램, 그리고 자료분석 프로그램은 모두 C-언어를 이용해 실시간으로 이루어지도록 작성하였다. 자료수집과 통제프로그램은 이두현이 작성하였으며, 이후 류재욱, 조선영, 이민수가 수정보완하여 작성하였다. 자료분석프로그램은 이민수가 작성하였다. 프로그램을 작성해준 분들에게 감사를 드린다.

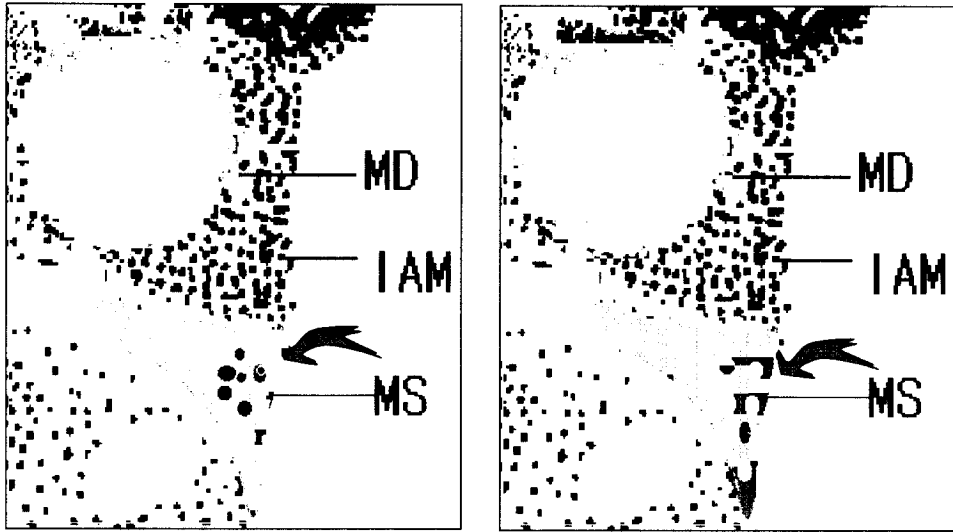


그림 2. MS에 삽입된 전극의 위치(화살표가 가리키는 부분의 원). 왼쪽그림은 MS 자극집단(n=8)에 삽입된 자극전극의 위치를 표시한 그림이며, 오른쪽 그림은 배상집단(n=6)의 유사시술 전극 위치를 도식화한 그림이다. (IAM:nucleus inter-antero-medialis, MD: nucleus medio-dorsalis, MS: medial septum)

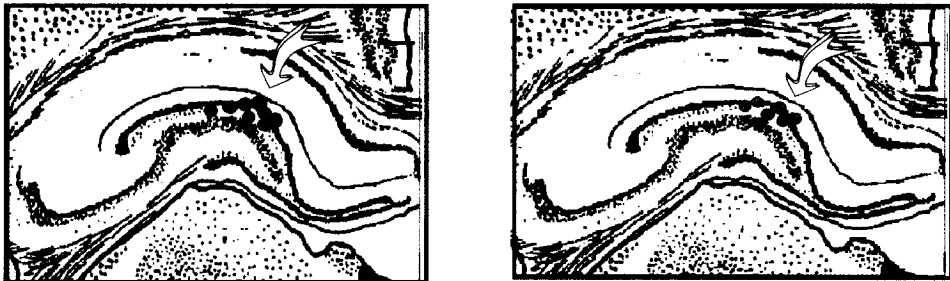


그림 3. 기록전극의 위치. 왼쪽그림과 오른쪽 그림은 각각 MS 자극집단과 배상집단의 해마치상회에 삽입된 기록전극의 위치(화살표가 가리키는 부분의 원)를 나타낸 것이다.



그림 4. 해마의 조직 절편. 화살표는 해마 치상회의 기록 전극의 위치를 나타낸다.

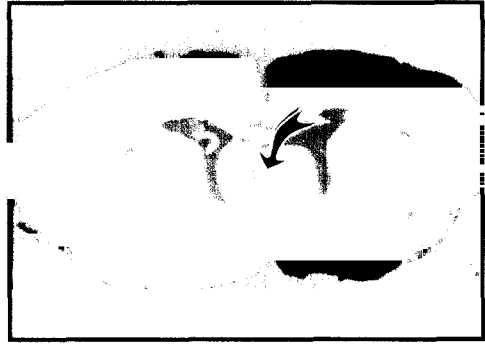


그림 5. 내측중격의 조직절편. 화살표는 내측중격에 삽입된 자극전극의 위치를 나타낸다.

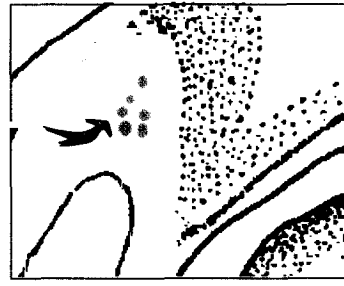
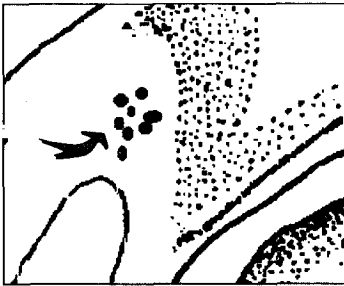


그림 6. 관통로에 삽입된 검사자극전극의 위치(화살표가 가르키는 부분의 점). 왼쪽 그림은 MS 자극집단의 관통로 전극삽입 위치를 나타낸 것이고 오른쪽 그림은 배쌍집단의 관통로 전극삽입 위치를 도식적으로 나타낸 것이다.

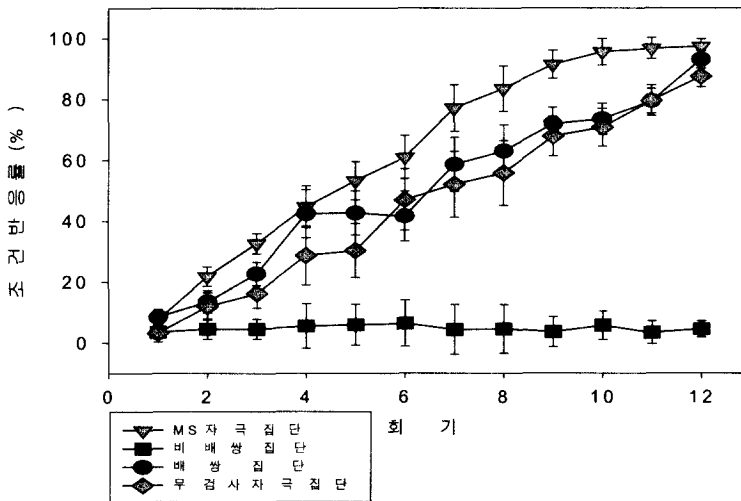


그림 7. 전체 조건화회기에서 배쌍집단(검정색 원), MS 자극집단(역삼각형), 무검사자극집단(마름모), 비배쌍 집단(사각형)의 조건반응율(%). (평균±표준오차)

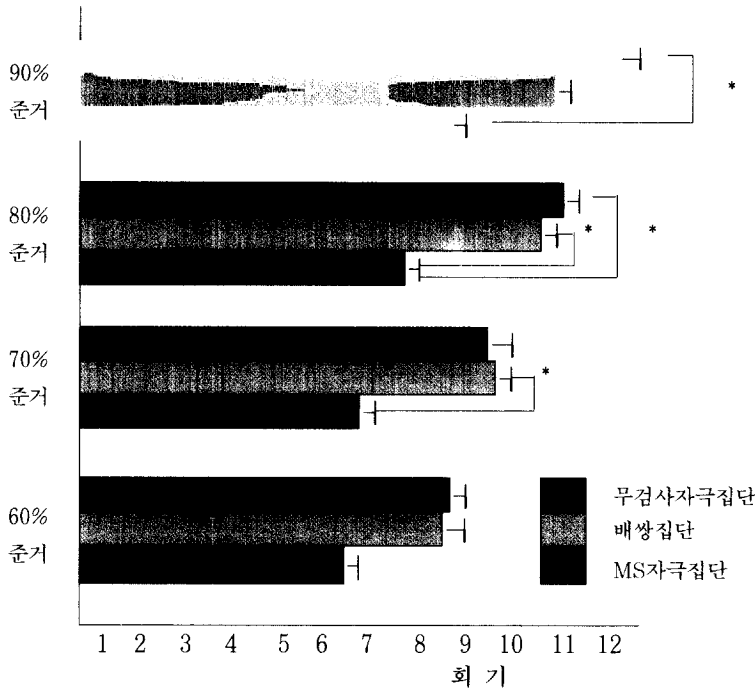


그림 8. MS자극집단, CS-US배쌍집단, 비검사자극집단이 60%, 70%, 80%, 90%CR에 이르기 까지 걸린 회기. (* p(0.05), (평균±표준오차))

MS자극집단이 80%이상의 CR을 보인 평균 회기는 7.38(±.56; 표준오차)회기이며, 배쌍집단과 무검사자극집단이 80%이상의 CR을 보인 평균 회기는 각각 10.33(±1.05), 11.5(±.64)회기이다 [F(3,15)=6.09, p<0.01]. 학습준거를, 한 회기에서 90%이상 CR을 보인 회기로 잡을 경우 MS자극집단은 평균 8.25(±.77)회기에, 배쌍집단과 무검사자극집단은 각각 평균 10.83(±1.08), 12.0(±.41)회기에서 학습준거에 도달했다[F(3,15)=3.08, p<0.05]. 이는 조건화중에 MS에 대한 전기자극이 조건화를 촉진시켰다는 것을 의미한다.

전기생리학적 결과

시냅스 가소성(plasticity)의 변화를 직접적으로 반영하는 EPSP는 본 실험에서 개체간 차이와 개체내에서도 안정적인 측정이 힘들었기 때문에 자료분석에서 관통로를 통한 해마치상회의 유발전위만을 가지고 분석하였다. 관통로를 통한 해마치상회의 유발전위의 크기는 모든 회기를 첫회기에 대

한 비율로 변환한 후 12회기에 대한 기간들을 반복측정에 의한 변량분석을 사용하여 분석하였다. 먼저 시행간 간격 동안의 유발전위를 분석하면 다음과 같다.

유발전위는 회기에 따른 차이[F(11,19)=1.88, p<0.05], 집단간 차이[F(2,18)=3.99, p<0.05], 집단과 회기의 상호작용효과 [(F22, 19)=1.88, p<0.01]가 있었다. 집단효과에 대한 사후분석(LSD, p<0.05)을 하였을 때 4, 5, 6, 7, 9회기에서 MS자극집단과 비배쌍집단의 유발전위(%)의 차이가 있었다. 배쌍집단과 비배쌍집단간의 유발전위(%)의 차이는 5, 6, 8, 9, 10, 회기에서 차이가 있었다. 반면 배쌍집단과 MS자극집단과의 차이는 어느 회기에서도 나타나지 않았다. 비배쌍집단의 유발전위는 회기가 진행됨에 따라 감소되는 경향을 보였다.

ISI 동안의 해마 치상회의 유발전위에 대한 분석도 반복측정 변량분석법을 사용하여 분석하였다. 분석결과 회기 효과[F(11,19)=2.25, p<0.13],

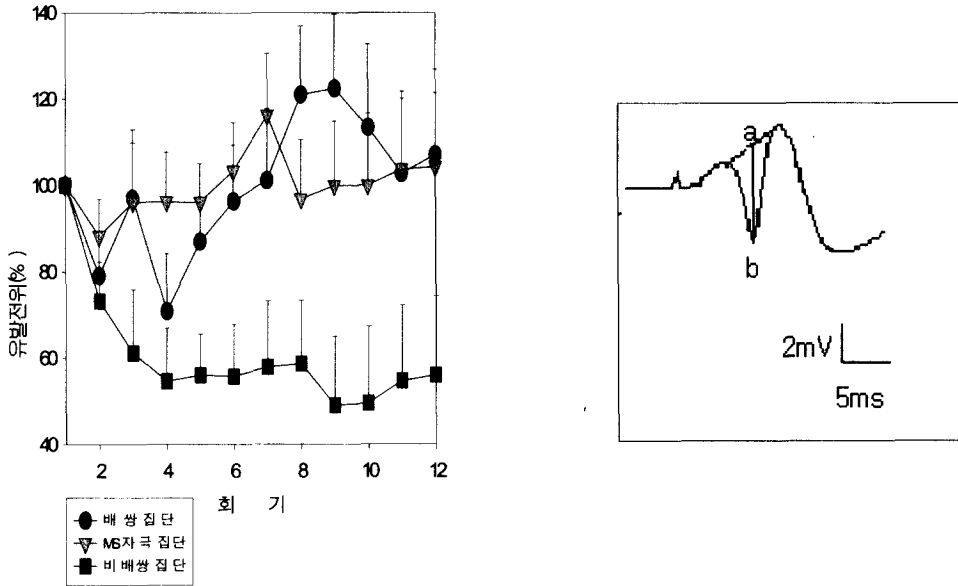


그림 9. 전체훈련회기에서 배쌍집단(검정색 원), MS자극집단(역삼각형), 비배쌍집단(사각형)의 시행간간격(ITI)동안 해마치상회의 유발전위의 변화(%). 오른쪽 그림에서 해마치상회의 유발전위의 크기에 대한 지표볼 볼 수 있는데, 이 크기는 부정 정점 b 에서 두 정적인 정점을 지나는 직선과 만나는 점 a 사이의 거리로 측정하였다. (평균±표준오차)

집단간효과($F(2,18)=5.52, p=0.05$), 회기와 집단의 상호작용효과($F(22,19)=2.69, p(0.01)$) 모두 있었다. MS 자극집단과 비배쌍집단간의 차이는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회기에서 나타났으며, 배쌍집단과 비배쌍집단간의 차이는 7, 8, 9, 10, 11, 12회기에서 나타났다. 배쌍집단과 MS 자극집단간의 차이는 4회기에서 나타났다.

US종지후 5초후의 해마치상회의 유발전위에 대한 분석도 반복측정 변량분석을 사용하였다. 집단간효과($F(2,18)=7.46, p(0.01)$), 집단과 회기의 상호작용효과($F(22, 19)=2.66, p(0.01)$)는 유의하였지만 회기효과($F(11,19)=1.82, n.s$)는 없었다. 사후분석(LSD, $p(0.05)$) 결과 내측중격자극집단과 비배쌍집단간의 차이는 2, 4, 6, 7, 9, 12회기에서 나타났으며, 배쌍집단과 비배쌍집단간의 차이는 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12회기에서 나타났다. 배쌍집단과 내측중격자극집단간의 차이는 어느 회기에서도 나타나지 않았다.

논의

본 실험의 결과를 1) 학습과 LTP의 측면에서, 그리고 2) MS 자극이 LTP유도에 미치는 영향, 3) MS 자극이 학습에 미치는 영향에 대하여 정리하면 다음과 같다. 우선, 단순자연조건화를 사용한 Weisz 등(1984)의 연구는 조건화가 진행됨에 따라 해마치상회의 유발전위의 크기가 증가됨을 보고하였는데 본 실험의 CS-US 배쌍집단에서도 이와 유사한 결과를 보여주었다. 그리고, CS-US 배쌍집단 및 MS 자극집단은 조건화가 진행되면서 관통로를 통해 유발된 해마치상회의 반응성이 학습률에 비례하여 증가되었으나, CS-US 비배쌍집단에서는 오히려 해마치상회의 반응성이 줄어들었다. 둘째, 학습중 MS자극을 받은 집단의 치상회의 반응성의 변화는 CS-US 배쌍집단과 아무런 차이가 없었다. 셋째, MS 자극을 받은 집단의 동물들은 그렇지 않은 집단에 비해 더 빨리 학습준거에 도달했다. 마지막으로, 관통로에 가한 검사자극은 조건화에 영향을 미치지 않았다.

배쌍집단동물의 치상회 반응성의 증가는 조건화

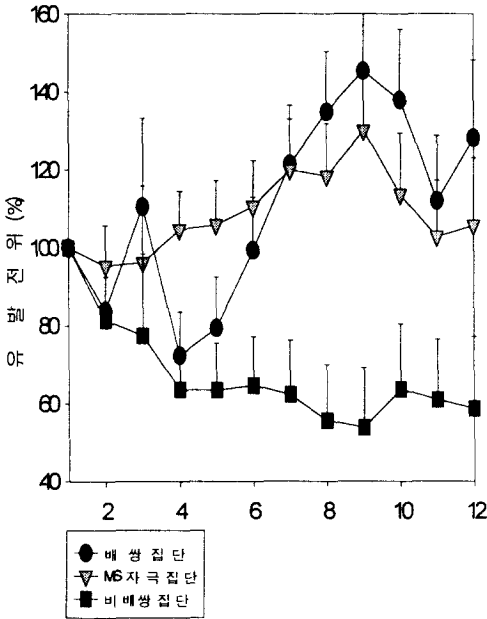


그림 10. 전체훈련회기에서 배쌍집단(검정색 원), MS 자극집단(역삼각형), 비배쌍집단(사각형)의 자극간간격 (ISI)동안 해마치상회의 유발전위의 변화(%) (평균 ±표준오차)

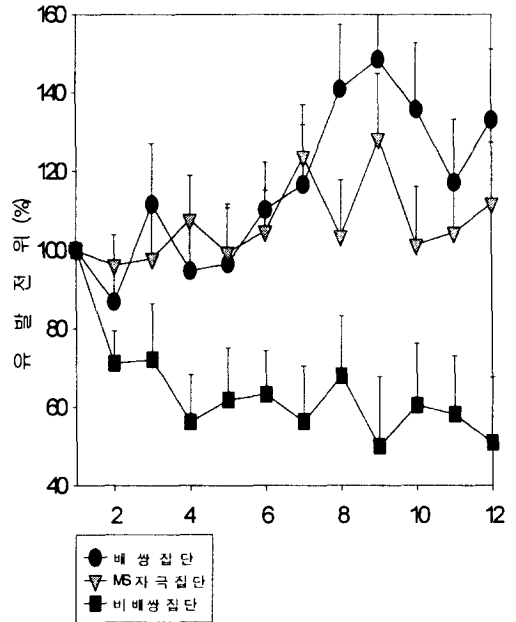


그림 11. 전체훈련회기에서 배쌍집단(검정색 원), MS 자극집단(역삼각형), 비배쌍집단(사각형)의 US중지 5초후 (MS자극중지)때 해마치상회의 유발전위의 변화(%) (평균±표준오차)

결과로 관통로 연결의 시냅스 효율성의 변화를 반영하거나(Berger et al., 1980), 다른 구심성 연결 중의 하나가 관통로에서 해마로의 입력을 강하게 되도록 조절했기 때문일 수 있다. 두 경우는 모두 해마가 순막 조건화 동안 학습으로 인한 가소성이 일어나는 장소일 가능성을 나타낸다. 즉, 순막조건화동안 후내피질의 단위 반응은 관통로를 통해 치상회로 중계되어서(Ryou & Kim, 1997), 관통로-치상회 시냅스에서의 정보전달이 반복적인 후내피질의 입력의 결과로 촉진되어 해마 치상회에서의 반응성의 크기 증가로 나타났다고 가정할 수 있다. 이와 같은 설명은 고주파의 전기자극이 관통로에 가해지는 경우에 보이는 인위적 LTP현상에서 유추해 볼 수 있다(Bliss & Gardner-Medwin, 1973).

그리고 비배쌍집단의 해마치상회의 반응성이 회기에 따라 감소되는 경향을 보이는데, 이것은 위에서 언급한 관통로-치상회 시냅스에서의 효율성

변화나 해마로 입력되는 다른 구심성 연결이 관통로에서 해마로의 입력을 저하시키는 방향으로 조절했기 때문일 수 있다. 비배쌍집단의 경우, 배쌍집단이나 MS 자극집단과는 달리, CS-US의 연합과 관련된 정보가 아닌 단순한 CS, US와 관련된 정보가 무선적으로 처리된 결과 습관화(habituation)가 일어났기 때문일 수 있다.

본 실험에서 학습중 MS에 대한 자극이 해마치상회의 반응성에 영향을 미치지 않은 것은 후내피질에서 해마로 전달되는 학습관련정보와 MS에서 해마로 전달되는 학습관련정보가 독립적임을 시사한다. 이는 고전적순막조건화에서 후내피질은 순막반응의 형태와 유사한 신경활동의 증가를 보여주지만(Berger, Clark, & Thompson, 1980), MS의 MUA는 CS와 US 개시 때에 유발반응성 신경활동의 증가를 보여준다는 결과에 의해서도 지지된다(Berger, et al., 1978; Berger, et al., 1980).

새로운 기억을 형성하는 것과 이미 있는 기억을 회상하는 것은 별개의 기억 과정으로, 연구자들은 해마의 주요한 입력구조물인 MS의 역할을 이러한 양자의 기능과 관련지어 연구하였다. 즉, MS는 해마가 새로운 기억을 형성하는데 관여할 기간을 신호해 주고, 그 기억이 이후에 회상되거나 피질에 저장되는 기간과 구분하도록 해줄 수 있다는 것이다. 신경해부학적으로 MS와 해마의 연결에는 콜린성투사와 GABA성 투사가 있음이 밝혀졌다 (Apartis, Poindessous-Jazat, Lamour, & Bassant, 1998; Brazhnik, Vinogradova, Stafekhina, & Kitchigina, 1993; Freund, & Antal, 1988). Buzsaki(1989)는 이러한 두 화학적 체계가 앞에서 언급한 MS의 역할에 관여한다고 제안하고, θ 파가 출현하는 시기를 해마의 저장 단계로, 그렇지 않은 시기를 해마의 기억응고화(consolidation)단계로 구분할 수 있다고 가정하였다. 이와는 달리 또 다른 연구자들은 MS가 주의, 각성과 같은 비특정적 활성화와 연관된다고 가정하는데, MS 손상은 바로 이러한 기능을 손상시켜 학습의 지체를 일으키게 된다고 가정하였다 (Brandner, Schenk, 1998; Solomon, Gottfried, 1981).

본 연구에서 내측중격을 활성화시키는 전기자극은 학습의 촉진을 가져왔다. 이러한 결과는 내측중격이 기억의 저장 및 인출에 관여한다는 기존의 제안과 부합되는 것이다. 하지만, MS의 기능적 특성이 비특정적 활성화라면 지나친 활성화나 시간적으로 부적절한 활성화로 말미암아 해마치상회의 유발전위에 영향을 미치지 못하였을 수도 있을 것이다. 본 연구에서 가한 자극이 어느 정도의 활성화를 일으켰는지, 보다 효율적인 활성화 자극 상수가 있는지는 후속연구의 과제이므로, 보다 정확한 결론은 활성화에 대한 연구가 다수 있고 난 다음에 내려야 할 것이다.

참고문헌

- 김현택·김기석(1986). 토끼 순막반응의 고전적 조건화에서의 초기 시행의 역할. *한국심리학회지*, 6(1), 87-97.
- 이두현·김기석(1986). 순막조건반응에서 배경변화가 잠재적 억제에 미치는 효과. *행동과학연구*, 8, 33-44.
- 이두현·김현택·류재욱·김기석(1990) 고전적 순막조건화 동안의 해마 뇌전도와 다단위 활동. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 69-78
- Apartis, E., Poindessous-Jazat, F.R., Lamour, Y. A., Bassant, M. H.(1998). Loss of rhythmically bursting neurons in rat medial septum following selective lesion of septohippocampal cholinergic system. *Journal of Neurophysiology*, 79(4), 1633-1642.
- Berger, J. W., and Thompson, R. F.(1978). Neuronal plasticity in the limbic system during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. II. *Septum and Mammillary bodies. Brain Research*, 156, 293-314.
- Berger, T. W.(1984). Long-term potentiation of hippocampal synaptic transmission accelerates behavioral learning. *Science*, 224, 627-630.
- Berger, T. W., Clark, G. A., and Thompson, R. F.(1980). Learning-dependent neuronal responses recorded from limbic system brain structures during classical conditioning. *Physiological Psychology*, Vol. 8(2), 155-167.
- Berger, T. W., Laham, R. I., and Thompson, R. F.(1980). Hippocampal unit-behavior correlations during classical conditioning. *Brain Research*, 193, 229-248.
- Berry, S. D., Swain, R. A.(1989). Water deprivation optimizes hippocampal activity and facilitates NM conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 71-76.
- Berry, S. D., Thompson, R. F.(1979). Medial septal lesions retarded classical conditioning of the nictitating membrane response. *Science*, 205, 209-211.
- Bliss, T. P., Gardner-Medwin A.R.(1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology(Lond)* 232, 357-374.
- Bliss, T. P., Lomo, T.(1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology. (Lond)* 232, 331-356.
- Brandner, C., Schenk, F.(1998). Septal lesions impair the acquisition of a cued place

- navigation task: attentional or memory deficit? *Neurobiological Learning and Memory*, 69(2), 106-125.
- Brazhnik, E., Vinogradova, O., Stafekhina, V., & Kichigina, V.(1993). Acetylcholine, theta-rhythm and activity of hippocampal neurons in the rabbit II: Septal input. *Neuroscience*, 53(4), 971-979.
- Buzsaki, G.(1989). Two-stage model of memory-trace formation: A role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551-570.
- Deadwyler, S. A., West, M. O., & Robinson, J. H.(1981). Entorhinal and septal inputs differentially control sensory-evoked responses in the rat dentate gyrus. *Science*, 211, 1181-1183.
- Enser, L. D. (1976). *A study of classical nictitating membrane conditioning in neocorticate, hemicorticate, and thalamic rabbits*. Ph. D. thesis, University of Iowa.
- Freund, T., & Antal, M.(1988). GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336, 170-173.
- Hebb, D.O.(1949). The first stage of perception: growth of the assembly. In *The organization of behavior*, New York:Wiely.
- Hoesen, G.W., and Pandya, D.N.(1972). Cortical afferents to the entorhinal cortex of the rhesus monkey. *Science*, 175, 1471-1473.
- Ishihara, K., Mitsuno, K., Ishikawa, M., Sasa, M.(1997). Behavioral LTP during learning in rat hippocampal CA3. *Behavioral Brain Reserch*, 83, 235-238.
- Jeffery, K.J.(1995). Paradoxical enhancement of long-term potentiation in poor-learning rats at low test stimulus intensities. *Experimental Brain Reserch*, 104(1), 55-69.
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Rao, G., Baldwin, J., and Rasmussen, M.(1986). Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *Journal of Neuroscience*, 6, 563-571.
- Moser, E. I., Krobort, K. A., Moser, M. B., Morris, R. G.(1998). Impaired spatial learning after saturation of long-ter potentiation. *Science*, 281, 2038-2042.
- Oakley, D. A., and Russell, I. S.(1977). Subcortical storage of pavlovian conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 1, 931-937.
- Port, R. L., Romano, A. G., and Patterson, M. M.(1986). Stimulus duration discrimination in the rabbit: Effects of hippocampectomy on discrimination and reversal learning. *Physiological Psychology*, Vol. 14(3 and 4), 124-129.
- Rioux, G. F. and Robinson, G. B.(1995). Hippocampal long-term potentiation does not affect either discrimination learning or reversal learning of the rabbit nictitating membrane response. *Hippocampus* 5, 165-170.
- Rogan, M. T., Staubli U. V., LeDoux J. E.(1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390(6660), 604-607.
- Ryou, J.W., Cho, S.Y, and Kim, H.T. (1998). Lesion of the cerebellar interpositus nucleus or the red nucleus affects classically conditioned neuronal activity in the hippocampus. *Progress Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 22, 169-185.
- Ryou, J.W. and Kim, H.T. (1997). Lesion of enthorhinal cortex affects learning-related multiple unit activities in the hippocampus. *Society for Neuroscience Abstracts*, 23, 779.
- Schmajuk, N. A., and DiCarlo, J. (1991). A neural network approach to hippocampal function in classical conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 105, 1, 82-110
- Schmaltz, L. W., and Theios, J.(1972). Acquisition and extinction of a classically conditioned response in hippocampectomized rabbits (*oryctolagus cuniculus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 79(2), 328-333.
- Solomon, P., & Gottfried, K.(1981). The septohippocampal cholinergic system and classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96(2), 322-330.
- Teyler, T.J., and DiScenna, P.(1984). The topological anatomy of the hippocampus: A clue to its function. *Brain Research Bulletin*, 12, 711-719.
- Urban, I., Wied, D.(1976). Changes in excitability of the theta activity generating substrate by ACTH 4-10 in the rat. *Experimental Brain Research*, 24, 325-334.

- Vanderwolf, C.H.(1975). Neocortical and hippocampal activation in relation to behavior: effects of atropine, eserine, phenothiazines, and amphetamin. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88(1), 300-323.
- Weisz, D.W., Clark, G.A., and Thompson, R.F.(1984). Increase responsivity of dentate granule cells during nictitating membrane response conditioning in rabbit. *Behavioral Brain Research*, 12, 145-154.
- Weisz, D.W., Clark, G.A., Yank, B., Thompson, R.F. and Solomon,P.R.(1982) Activity of dentate gyrus during NM conditioning in rabbit. *In conditioning: Representation of involved neural functions, edited by C.D. Woody*. N.Y.:Plenum Press.

The effects of electrical stimulation of medial septum on acquisition and evoked potential of the hippocampal dentate gyrus during classical conditioning of nictitating membrane response

S. S. Min*, M. S. Lee*, D. H. Lee, H.T. Kim***

*Department of Psychology, Korea University

**University of Texas Medical Branch at Galveston

Long-term potentiation (LTP) of hippocampal synapses has been suggested to be a cellular mechanism for the learning and memory. However, few studies have reported a relationship between LTP and the behavioral index and the results have often been inconsistent with each other. The present study was conducted to see: 1) if LTP develops in the hippocampal dentate gyrus during classical conditioning of rabbit's nictitating membrane response (NMR) and 2) if stimulation of the medial septum, which is known to be an afferent structure, affects the induction of the LTP and the classical conditioning. Animals were pseudorandomly assigned to one of four following experimental conditions: 1) CS(conditioned stimulus)-US(unconditioned stimulus), 2) CS-US with the electrical stimulation of medial septum, 3) unpaired presentation of CS and US 4) CS-US without test pulse to the perforant path. The results revealed that the three paired groups showed the robust acquisition compared with the unpaired group. The amplitude of evoked potential at hippocampal dentate gyrus to the test pulse of the perforant path during the acquisition was significantly increased in two paired groups with the test pulse, but not in the unpaired group. The electrical stimulation of the medial septum facilitated the behavioral acquisition without a change in evoked potential of dentate gyrus. The results of this study suggest that learning-related information from the entorhinal cortex carried via perforant path induces LTP at hippocampus, and information to hippocampus carried via the medial septum modulates acquisition in conditioning of NMR, which can be independent of the induction mechanism of LTP.