

콜린성 기저전뇌핵 손상 흰쥐를 이용한 두 가지 모리스 수중미로 기억검사 비교*

박 순 권 김 병 훈** 김 현 택†

고려대학교 BK21 의과학사업단

고려대학교 심리학과

본 연구는 기존에 사용되던 Morris 수중미로의 기억측정법의 문제점을 진단하고, 그 대안적 측정법을 제안하기 위해서 수행되었다. 연구 결과 공간기억의 파지검사로 널리 이용되어온 측정치인 훈련시행 중 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간 측정은 기저전뇌핵 손상에 따른 수중미로의 공간기억 장애를 탐지하는 데 민감하지 않은 반면에, 도피대를 중심으로 한 지름 40cm의 영역 내에 머문 시간의 측정은 그 손상 효과를 효율적으로 드러내 주었다. 이 결과는 학습 및 기억과 관련된다고 추측되는 국소 뇌영역이 손상된 동물을 대상으로 기억기능을 연구할 때, 동일 과제에서도 다양한 기억 측정법을 도입할 필요성을 강조한다.

20년 전 동물의 공간학습 및 기억 능력을 측정하기 위한 하나의 과제가 Morris라는 과학자에 의해 정형화되었다(Morris, 1981). Morris 수중미로 (water maze)로 명명된 이 과제에 사용되는 장치는 불투명한 물이 채워진 큰 원형 수조와 그 내부의 수면 아래에 설치되는 작은 도피대로 구성

* 본 연구는 2001년 고려대학교 교수특별연구비 지원으로 수행되었음.

† 교신저자 : 김 현 택 / 136-701 서울 성북구 안암동 5가 1 고려대학교 심리학과 / neurolab@korea.ac.kr

** 김병훈의 현재 소속은 아리조나 주립대학교 심리학과임.

된다. 동물이 수조의 외부에 존재하는 원격단서를 이용하여 보이지 않는 도피대를 찾아가야 하는 이 과제는 오늘날 행동신경과학 분야에서 가장 널리 사용되는 학습 및 기억과제가 되었다.

실험장치가 비교적 간단하다는 것 외에도 이 과제에는 몇 가지 장점이 있다. 다른 미로학습 과제와는 달리 동물의 체취가 동물이 돌아다니는 경로에 그대로 남지 않는다. 이전 시행에서 동물이 남긴 이 체취는 다음 시행의 수행 또는 다른 동물의 행동에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 다른 미로과제에서는 동물의 동기를 유발하기 위해서 먹이 또는 물을 박탈하는 절차가 사용된다. 이런 음식물 박탈 절차는 그 자체로 행동에 영향을 미칠 수 있고, 동물에 따라서 박탈에 의한 동기 유발 수준이 서로 다를 수 있기 때문에 결과의 해석에 어려움이 많았다. 그러나 Morris가 개발한 수중미로 학습 과제에서는 음식물 박탈이 필요하지 않아 이와 관련된 동기 요인이 동물의 학습 또는 기억과 상호 작용할 수 있는 가능성이 배제된다는 면에서 우수한 동물 학습과제로 평가된다. 그리고 이 과제에 노출된 동물은 도피대를 찾기 위해 수영하는 행동 이외의 다른 행동을 거의 보여주지 않기 때문에 측정치의 변산이 비교적 작다는 장점도 있다. Morris 수중미로가 가지고 있는 여러 장점 때문에 다양한 분야의 연구자들이 이 과제를 사용하여 학습 또는 기억을 탐구하고 있다. 연령에 따른 공간학습 능력의 변화에 관한 연구(Gallagher & Nicole, 1993; Geinisman, Detolledo-Morrell, Morell, & Heller, 1995; Grower & Lamberty, 1993), 스트레스와 인지 기능에 관한 연구(de Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998; Sandi, 1998), 그리고 영양 상태가 학습 및 기억에 미치는 영향에 관한 연구(Bedi, 1992; Joseph, Shukitt-Hale, Denisova, Bielinski, Martin, McEwen, & Bickford, 1999) 등에서 이 과제

가 효율적으로 사용되었다. 또한 이 과제는 공간 학습에 미치는 다양한 약물의 효과를 검증하는 연구(Barnes, Danysz, & Parsons, 1996; Kant, Wylie, Vasilakis, & Ghosh, 1996; Itoh, Takashima, & Morimoto, 1994)에도 널리 이용되었다.

수중미로 과제는 두 단계로 나뉘어 실시되고 단계별로 각기 다른 행동이 측정된다. 하나는 훈련기 동안의 습득 성적이고, 다른 하나는 습득 곡선이 점근선에 이른 다음에 실시되는 기억 검사(transfer 또는 probe test)이다. 습득 동안에는 동물이 도피대를 찾아가는데 소요된 시간, 즉 도피잠재기(escape latency)를 측정하여 학습 성적으로 삼고, 도피대를 제거하고 실시하는 기억 검사에서는 대부분의 연구자들이 학습 동안에 도피대가 설치되어 있었던 사분면에 머문 시간을 측정한다. 다른 몇 가지 학습 또는 기억의 지표가 소개되었으나(Shagal, 1993) 실제로 거의 사용되지 않았으며, 측정치들 간의 차이에 대한 실험적 검토도 이루어진 바가 없다.

본 연구자들은 사분면에 머문 시간을 기억에 대한 지표로 측정하는 실험을 하는 도중에 반복해서 한 가지 문제점에 직면하였다. 동물이 처음 이 과제에 노출될 때 나타내는 전형적인 행동은 물에서 벗어나기 위한 노력의 일환으로 수조의 벽을 따라 수영하는 것이다. 학습 시행이 진행됨에 따라 벽을 따라 도는 이 행동이 감소되는 반면에 도피대 주변에서 수영하는 시간은 점차 증가한다. 학습이 지나치게 저조한 일부 동물들은 학습 후반기에 접어들어도 벽을 따라 수영하는 행동을 보이는 경우가 있고, 이런 행동 유형은 기억 검사에서도 그대로 관찰된다. 이런 동물의 경우 공간학습을 거의 하지 못했음에도 불구하고 기억 검사에서는 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간이 거의 25%(우연 수준)로 측정되어 어느 정도의 학습이 이루어져 그것을 파지하고 있

는 것으로 평가된다. 최근에는 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간과 마주보는 반대쪽 사분면에 머문 시간을 고려하여 기억 성적으로 삼는 연구(Guzowski, Lyford, Stevenson, Houston, McGaugh, Worley, & Barnes, 2000)가 보고되었으나, 이 경우에도 학습된 행동과는 무관하게 벽을 따라 수영하는 것이 파지에 의한 행동으로 평가되는 근본적인 문제점은 피할 수가 없다. 또한 도피대 사분면과 반대쪽 사분면에서 동물이 벽을 따라 수영하는 시간이 동일하지 않으면 기억 성적은 그만큼 왜곡될 수밖에 없다. 그밖에 Decker 등(Decker, Gill, & McGaugh, 1990)은 파지점사에서 도피대가 있었던 영역의 중앙에 12×14cm 크기의 영역을 설정하고, 동물이 이 영역을 지나간 횟수를 측정하여 기억에 대한 지표로 사용하기도 하였다. 그러나 이 연구자들도 파지점사에서 도피대가 있었던 사분면이 아닌 제한된 영역을 사용한 이유나 영역의 크기를 결정한 배경 등에 대한 언급을 하지 않았고, 주로 사용되는 사분면에 머문 시간을 측정하는 방법과 자신들이 사용한 방법에 의해 측정된 결과가 어떻게 다른지에 관한 설명을 하지 않았기 때문에 각 측정치의 장단점을 알 수 없었다.

본 연구에서는 사분면에 머문 시간을 수중미로의 기억 성적으로 사용할 때 어떤 문제점이 있는지를 살펴보고, 이에 대한 대안을 모색하고자 하였다. 이를 위해 사분면 자료와 비교하기 위해서 도피대(10cm)가 있었던 영역을 중심으로 동물의 몸통 길이(15cm)를 합한 크기의 원(지름 40cm)을 그리고 동물이 그 원 속에 머문 시간을 측정하였다(그림 1). 또한 학습과 기억 능력이 저조한 동물을 얻기 위해서 인지적 장애를 일으킬 수 있는 뇌 손상법이 사용되었다. 뇌 손상 부위는 기억과 관련되는 것으로 알려져 있는 콜린성 신경핵인 기저전뇌핵(basal nucleus of Meynert)이

었다(Rossner, 1997).

방 법

피험동물

연구에 사용된 동물은 수컷 Sprague-Dawley 혈통의 흰쥐로 실험이 시작될 당시 주령 7-8주였다(대한 바이오링크). 동물은 주야를 인위적으로 반전시킨 사육실에서 사육되었다(dark cycle: 10:00-2:00). 사육실의 실온(23℃)과 습도(50%)는 일정하게 유지되었고 먹이와 물은 충분히 공급되었다. 뇌 시술 직전에 동물을 무선적으로 실험군인 기저전뇌핵 손상군(13 마리) 또는 통제군인 모의손상군(14 마리)으로 배정하였다. 모든 실험절차는 흰쥐의 활동주기(12:00-20:00) 동안에 수행되었다.

뇌 시술 및 조직검사

미로학습에 들어가기 전에 기억장애를 유발시키기 위한 뇌 시술이 실시되었다. 기억 결함을 유발시키기 위한 수술 영역은 뇌 전체로 콜린성 투사를 하는 콜린성 신경계의 중심 영역인 기저전뇌핵(basal nucleus of Meynert: nbM)이었다. 뇌 시술을 위해 먼저 동물을 마취시키고(Nembutal, 50 mg/kg, 복강주사), 뇌해부도(Paxinos & Watson, 1998)를 참고하여 손상 부위의 좌표(브레그마에서 후측으로 1.4mm, 외측으로 ±2.5mm, 그리고 복측으로 7.1mm)를 결정하고 입체뇌수술장치에 동물의 뇌를 고정시켰다. 고정된 두개골에 치과용 드릴로 구멍을 내고, 끝 부분 0.5mm를 제외한 나머지를 에폭시로 절연시킨 손상용 전극(직경 0.5mm)을 목표 부위에 삽입하고 1mA의 직류전류를 10초간 흘려 양쪽의 기저전뇌핵을 손상시켰다. 손상후

절개 부위를 봉합하고 동물을 따뜻한 곳에 두었다가 회복이 된 다음 사육상자로 되돌렸다. 모의 손상군의 동물에게는 기저전뇌핵에 전류를 가하지 않는 것을 제외한 모든 절차를 동일하게 적용하였다.

행동 실험이 끝난 다음에 뇌 손상 부위를 확인하기 위해서 손상 부위를 중심으로 뇌조직 절편을 작성하였다. 먼저 마취제(Nembutal, 80mg/kg)를 복강 주사하여 동물을 깊이 마취시키고, 심장을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 차례로 순환시켜 환류시켰다. 환류 후 동물의 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에서 24시간 동안 고정시켰다. 고정된 뇌 조직을 냉동절편기로 40 μ m 두께로 자라 슬라이드글라스에 올리고 cresyl violet로 염색하였다. 염색 후 조직 사진을 촬영하여 손상 부위를 확인하였다.

Morris 수중미로 장치 및 실험절차

미로는 지름이 155cm, 높이가 60cm인 스테인리스 강판으로 만든 수조였다. 수조의 내부에 40cm 높이로 물이 채워졌고, 임의로 선택된 한 사분면에 도피대가 설치되었다.(높이 39cm, 직경 10cm). 도피대를 수면 1cm 아래에 두고 물에는 탈지분유를 풀어서 도피대가 보이지 않게 하였다.

뇌 시술 후 10일 동안의 회복기가 경과한 다음 미로학습이 시작되었다. 실험은 동물을 임의의 한 사분면 중앙의 벽에서 물에 넣는 것으로 시작되었다. 이때 동물의 시선이 수조의 벽을 향하게 하여 수조의 내부가 보이지 않도록 하였다. 이때부터 동물이 수영하여 도피대를 찾을 때까지의 도피잠재기(escape latency)를 측정하여 그 시행의 학습성적으로 삼았다. 동물이 도피대를 찾아 올라가면 그 때부터 15초의 시행간격이 주어졌다. 이런 시행이 매일 4개의 각 사분면에서

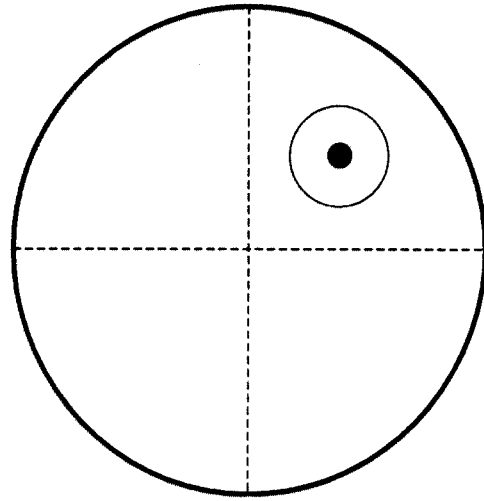


그림 1. Morris 수중미로의 평면도. 굵은 선으로 그려진 큰 원이 미로의 전체 영역이고, 이 원을 4등분하는 세로 및 가로 점선에 의해 영역이 사분면으로 나뉜다. 우측 상단의 사분면(Q)이 도피대(검은색 원, 지름 10 cm)가 설치되는 목표사분면이고, 도피대를 중심으로 하는 가는 실선의 원이 목표영역이다. 이 목표영역의 크기는 동물의 몸통의 길이를 15cm로 하였을 때, 동물이 도피대의 가장자리에 접촉할 수 있는 크기로 정했다. 따라서 이 영역은 도피대의 반경 5cm와 동물의 몸통 길이 15cm를 합친, 반경 20cm의 원이었다.

한번씩 5일간 실시되었다. 만약 동물이 60초가 경과되어도 도피대를 찾지 못하면 실험자가 동물을 도피대로 유도하여 그곳에 15초간 머물게 하였고, 이 때 학습성적은 60초로 기록하였다.

6일째 되는 날, 도피대를 제거한 다음 동물이 60초간 수조에서 수영하게 하고, 도피대가 있었던 목표사분면에 머문 시간(기존의 기억 지표)과 도피대를 중심으로 하는 도피대 영역에 머문 시간(대안적 기억 지표)을 측정하였다(그림 1). 모든 실험 절차는 비디오로 녹화하는 동시에 영상분석장치를 통해 컴퓨터로 입력하여 필요한 자료를 저장하였다.

자료분석

5일간의 학습회기에서 각 동물이 보여준 반응 잠재기를 분석하여 통제동물과 뇌 손상 동물의 학습 수행을 비교하였다. 그리고 6일 째에 실시한 기억검사의 성적을 두 가지 방식으로 산출하였다. 하나는 동물이 도피대가 있었던 “목표사분면”에 머물렀던 시간이고, 다른 하나는 동물이 도피대를 중심으로 하는 “목표영역”에 머물렀던 시간이었다. 학습회기에서 동물들이 보여준 5일째의 학습 성적과 기억검사에서 보여준 성적간의 관계성을 통해 두 가지 기억검사의 타당성을 알아보았다. 학습회기 중에서 마지막 5일째의 성적은 5일간 동물이 습득한 정보를 반영하므로 여기에서 높은 성적을 받은 동물은 다음날 실시되는 기억검사에서도 높은 성적을 기록할 것이므로 5일째의 학습 성적과 높은 상관관계를 보이는 기억검사일수록 타당성이 높은 검사가 될 것이다. 본 연구에서는 이런 비교를 통해서 어떤 기억검사 절차가 동물의 기억을 더 정확하게 반영하는지 알아보았다.

학습성적 분석에는 반복측정이 포함된 이원변량분석이 사용되었고, 필요시 단순주효과 분석으로 사후검증을 실시하였다. 기억검사 성적은 *t*-검정으로 분석하였다. 또한 학습성적과 기억검사에서 측정된 성적간의 관계성을 알아보기 위하여 각 기억성적에 대해서 단순회귀분석을 실시하였다. 모든 통계 분석에서 $p < .05$ 이 유의성을 판단하는 기준으로 사용되었다.

결 과

뇌 조직 검사

조직 사진을 판독한 결과 모든 손상동물에서

그림 2. 기전전뇌핵(nbM)이 손상된 뇌절편 사진. 확실표가 가리키는 흰색 영역이 손상된 부위임.

목표한 부위가 제대로 손상된 것으로 확인되었다(그림 2). 동물에 따라서 nbM의 배측에 위치하는 내포(internal capsule)의 일부가 손상에 포함된 경우가 있었으나 그 정도가 미약하였기 때문에 실험에 사용된 모든 동물이 자료 분석에 이용되었다.

학습성적

5일간의 학습 회기 동안 측정된 도피잠재기를 그림 3에 제시하였다. 그림에서 볼 수 있듯이 기저전뇌핵 손상군의 잠재기가 모의손상군에 비해 길었고, 이 차이는 통계적으로 유의미하였다($F(1, 25)=10.87, p < .01$). 학습 시행이 경과함에 따라 두 집단의 동물들은 유의미한 학습 수행 향상을 보여주었고($F(4, 100)=45.83, p < .01$), 집단과 회기간의 상호작용 또한 유의미하였다($F(4, 100)=2.58, p < .05$). 상호작용 효과가 통계적으로 유의미하였기 때문에 단순주효과 분석을 실시하였다. 그 결과 학습 전반기인 1일과 2일에서는 집단 차이가 발견되지 않았다. 그러나 후반기인 3일($F(1, 25)=11.10, p < .01$), 4일($F(1, 25)=7.93, p < .01$), 그리고 5일($F(1, 25)=11.99, p < .01$)의 도피반응 잠재기에서

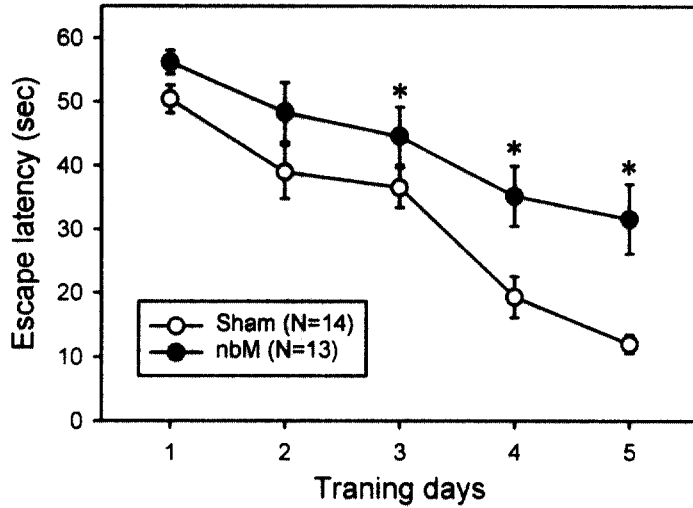


그림 3. 5일간의 학습성적. 도피대를 찾을 때까지의 반응잠재기에 있어서 유의미한 집단 차이는 학습 3일째부터 나타났다(* $p < .01$). 이 결과는 기저전뇌핵이 손상되면 Morris 수중미로의 학습에 결함이 생김을 보여준다. Sham: 모의손상군, nbM: 기저전뇌핵 손상군.

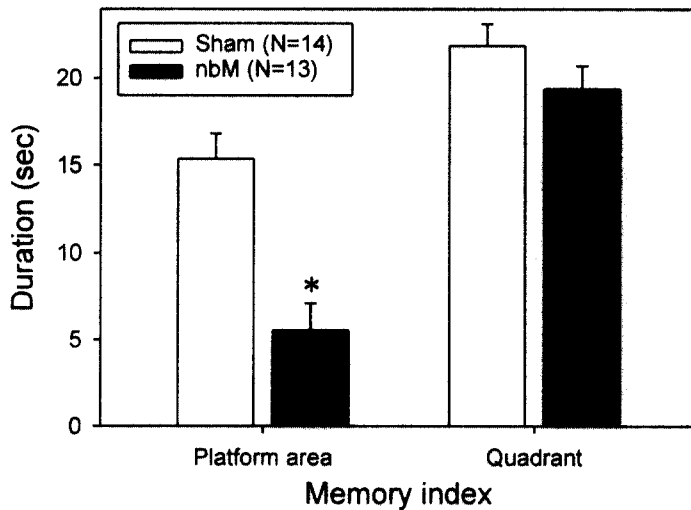


그림 4. 수조에서 도피대를 제거하고 실시한 파지검사에서 두 집단의 동물들이 보여준 기억성적. 왼쪽의 그래프는 도피대를 포함한 목표영역에 머문 시간에 대한 자료이고, 오른쪽의 그래프는 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간을 바탕으로 그린 것이다. 기존의 연구들에서 주로 사용되었는 사분면 자료에서는 집단 간의 차이가 없었으나, 목표영역에 머문 시간을 기억의 지표로 삼았을 때에는 집단 간의 차이가 유의미하였다(* $p < .01$). Sham: 모의손상군, nbM: 기저전뇌핵 손상군.

는 집단 차이가 유의하였다.

기억성적

5일 동안의 학습 회기가 끝난 다음 6일째에 실시한 파지검사에서 측정된 기억성적(그림 4)에서 두 가지 기억 지표의 차이가 뚜렷하게 나타났다. 그림 4에서 볼 수 있는 것과 마찬가지로 현재 많은 연구자들이 채택하고 있는 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간에서는 기저전뇌핵의 손상 효과가 나타나지 않았다($t=1.32, df=25, p=.189$). 그러나 도피대를 포함하는 40cm의 원, 즉 목표영역에 머문 시간에 있어서는 손상 효과가 있는 것으로 분석되었다($t=4.62, df=25, p<.01$).

학습성적과 기억성적 간의 관계성

파지검사에서 사용한 기억의 지표에 따라서 손상 효과가 다르게 나타났기 때문에(그림 5) 두 가지 지표 가운데 어느 것이 동물의 인지 기능을 더 잘 반영하는지를 알아보기 위해서 5일째의 학습성적과 기억성적을 사용하여 단순회귀분석을 실시하였다. 먼저 학습성적과 목표영역을 두 변인으로 하여 단순회귀분석을 실시한 결과 회귀선의 기울기는 $-.33$ 이었고($t=6.12, p<.0001$) 한 변인을 바탕으로 다른 하나의 변인을 예측할 수 있는 정도를 나타내는 결정계수는 $R^2=.60$ 이었다. 그리고 이를 두 변인간의 상관계수는 $r=.77$ 이었다(그림 5A). 다른 기억 지표인 사분면 자료와 학습성적간의 단순회귀분석에서 산출된 회귀선의 기울기는 $-.12$ 였고($t=3.47, p<.0209$), 결정계수는 $R^2=.20$ 이었으며, 두 변인간의 상관계수는 $r=.44$ 였다(그림 5B). 단순회귀분석 결과는 1) 두 기억 지표 모두 기억성적과 통계적으로 유의미한 관계를 가지고 있음과, 2) 학습성적을 바탕으

로 기억성적을 예측할 수 있는 정도(또는 그 반대)를 나타내는 결정계수의 크기에 있어서는 두 가지 기억 지표(.60과 .20)에 많은 차이가 있음을 보여주었다.

논 의

본 연구에서는 Morris 수중미로 과제의 파지검사에서 두 가지 기억 지표를 측정하여 어느 것이 더 타당한 것인가를 알아보았다. 측정된 학습 및 기억성적의 분포를 확대시켜 효율적인 비교를 하기 위해서 실험적으로 기억 기능에 결함을 유발시킨 기저전뇌핵 손상동물들 연구에 포함시켰다. 학습성적에서는 기저전뇌핵 손상 효과가 분명하게 관찰되었다. 특히, 학습 후반부에 손상동물의 학습수행이 모의손상군에 비해 현저히 낮았다. 그럼에도 불구하고 파지검사에서 관찰된 행동을 현재 널리 쓰이고 있는 기억 지표인 사분면 자료를 바탕으로 분석하였을 때에는 기저전뇌핵 손상 효과가 나타나지 않았다(그림 4). 학습 시행에서 기저전뇌핵 손상군의 수행이 현저히 저조했음에도 불구하고 파지검사에서 기억의 결함이 발견되지 않았다는 것은 기억검사 방법에 문제점이 있었을 가능성을 시사한다. 기억에 대한 지표를 목표영역에 머문 시간으로 하였을 때, 뇌 손상이 심각한 기억장애를 일으킨 것으로 분석된 것은 바로 이런 사분면 자료가 시사하는 문제점이 가능성이 아니라 실제적인 것이었음을 보여준다. 학습성적과 기억성적간의 관계성을 보다 자세하게 알아보기 위해서 실시한 단순회귀분석에서도 사분면 자료보다는 목표영역 자료가 학습성적과 더 높은 상관을 보여주었고, 한 변인을 가지고 다른 한 변인을 설명하는 설명력, 또는 예측력에 있어서도 목표영역에서 측정한 기

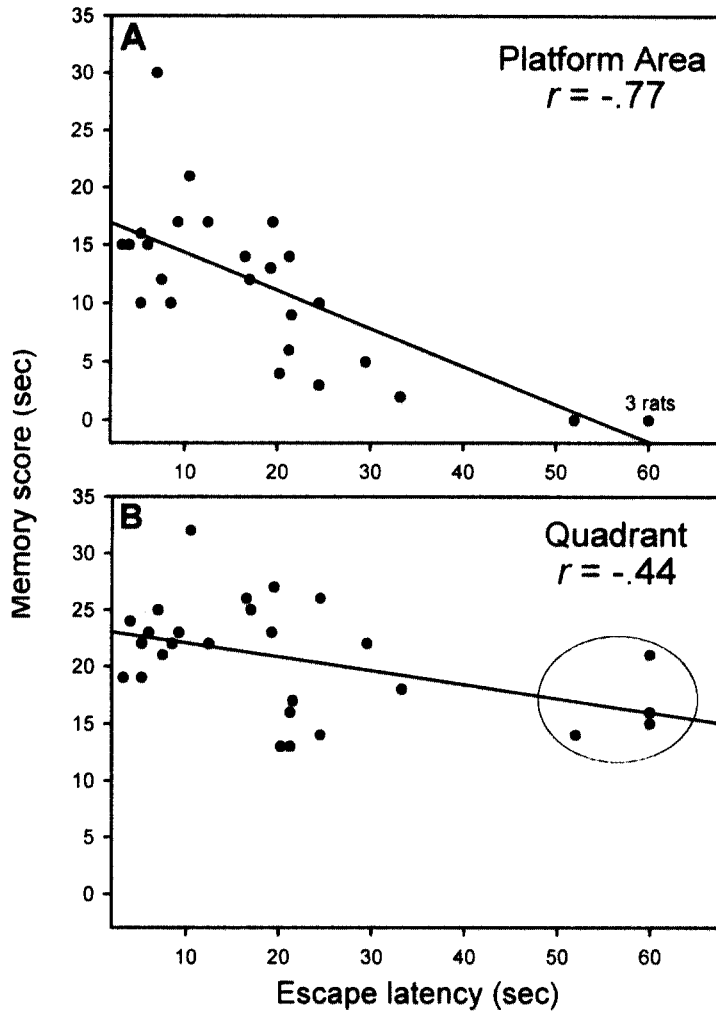


그림 5. 두 가지 기억 지표와 학습 5일째의 학습성적을 사용하여 단순회귀분석을 실시하여 회귀선을 작성하였다. A. 목표영역 자료와 학습성적 간의 관계성. B. 사분면 자료와 학습성적 간의 관계. 그림 A의 우측 하단에 있는 "3 rats"는 한 점에 3마리의 성적이 중첩된 것을 나타낸다. 그림 B의 원으로 둘러싸인 4개의 점들이 보여주는 기억성적이 왼쪽에 표시된 다른 점들의 기억성적과 비슷하거나 오히려 더 높으나, 그림 A에서는 동일한 점들의 기억성적이 다른 어떤 점들보다 낮다. 이런 차이 때문에 회귀선의 기울기 또한 양 기억 지표에서 현저한 차이를 보여주고 있다.

억 지표가 더 우수한 것으로 나타났다. 학습 수행이 뛰어난 개체가 파지검사에서도 항상 더 나은 수행을 나타낼 것이라고 단언할

수는 없다. 고로 학습성적과 기억성적 간의 관계성을 기초로 파지검사 방법의 타당성을 언급한 본 연구의 접근법에는 오류가 있을 수도 있다.

그러나 학습과 기억이라는 인지적 측면이 서로 독립적인 것이라고 생각할 수 없고, 학습 시행에서 습득된 정보가 없을 때에는 파지검사에서도 인출될 것이 없는 것도 사실이다. 본 연구의 결과에서는 학습 시행에서 학습을 거의 하지 못했던 동물들이 사분면 자료에 의존하는 파지검사에서 학습이 다소 저조했던 다른 동물들과 유사한, 심지어는 더 나은 기억성적을 보여주었다(그림 5). 이런 결과는 사분면 자료가 가지고 있는 단점임이 분명하다. 뇌 손상 동물을 사용하는 연구에서는 본 실험에서와 마찬가지로 학습이 아주 저조한 동물이 포함되어 있을 가능성이 아주 높기 때문에 사분면 자료만으로 파지검사의 결과를 해석한다면 잘못된 결론을 내릴 가능성이 높다.

Morris가 수중미로 과제를 사용한 이후 수많은 행동신경과학들이 이 과제를 사용하여 동물의 인지 기능을 연구하고 있다. 연구자에 따라서 실험에 사용한 방법에 있어서 약간의 차이가 있었으나 근본적인 기조에 있어서는 그 동안에 별 변화가 없었고 그에 대한 평가도 거의 없었다. 최근 D'Hooge와 De Deyn(2001)이 그 동안 발표된 300편 이상의 논문을 개관하여 학습과 기억 연구에서 Morris 수중미로가 차지하는 중요성을 언급하였다. 여기에서 저자들은 피험동물의 성차, 종 및 혈통의 차이, 연령, 스트레스 등의 변인, 그리고 연구자들이 사용하는 장치의 차이가 그 결과 미치는 영향과 이 과제가 효율적으로 활용될 수 있는 연구 영역(관련 뇌 영역, 신경인지장애 등)을 설명하였으나 연구자들이 사용하는 측정 방법의 문제점에 관해서는 언급을 하지 않았다. 또한 이 과제를 사용하여 학습과 기억을 연구할 때 사용할 수 있는 다양한 행동 지표들이 소개되었으나(Shagal, 1993) 실제 연구에서는 많이 활용되지 못했다.

왜 이 과제를 사용했던 많은 연구들에서 기억에 대한 지표로 사분면 자료를 주로 사용했을까? 첫째, 다양한 측정치들이 갖는 장단점을 실험적으로 비교, 검토하려는 시도가 없었던 것이 한 이유가 될 것이다. 본 연구와 같은 시도가 많이 이루어진다면 연구자들은 자신의 실험에 가장 적절한 연구 방법을 선택할 수 있을 것이다. 둘째, 일부 연구(Guzowski & McGaugh, 1997)에서는 수중미로 과제의 학습성적만으로 학습과 기억을 모두 설명한다는 점이다. 이런 연구에서는 파지검사 자체가 배제되어 기억 지표에 대한 고려가 사전에 배제된다. 물론 Morris 수중미로의 학습성적에는 이전 시행에서 형성된 기억이 반영되는 것이 사실이지만 파지검사를 실시함으로써 기억 형성에 대한 더 구체적인 증거를 얻을 수 있다. 또 다른 이유로는 사분면에 머문 시간이 다른 측정치보다 측정하기가 용이하다는 점이다. 수동으로 실험을 할 때 사분면에 머문 시간은 실험을 하면서 현장에서 측정이 가능하지만 다른 측정치는 녹화된 영상을 바탕으로 사후에 측정해야 하는 번거로움이 있다. 최근에는 동물의 움직임을 추적하여 연구자가 필요로 하는 여러 측정치들을 자세하게 산출해주는 추적장치들이 개발되어 있어서 측정의 어려움에서 비롯되는 문제점은 해결되었다.

본 연구에서는 Morris 수중미로 과제의 파지검사에서 도피대가 있었던 사분면에 머문 시간을 측정하여 기억에 대한 행동적 지표로 사용하는 것보다 도피대가 있었던 목표영역에 머문 시간을 측정하는 것이 더 타당하다는 실험적 증거를 얻었다. 그러나 사분면 자료 역시 많은 연구자들이 오랫동안 사용되어왔고 연구의 성격에 따라서 실제의 기억을 잘 반영해 줄 수 있을 것이므로 차후 이 과제를 사용하여 기억을 연구할 때에는 두 가지 지표를 모두 측정하여 비교해보

는 것이 바람직할 것이다. 또한 본 연구에서는 목표영역에 대한 측정치만을 다루었으나 가능한 다른 행동적 지표를 찾아내어 더 효율적인 실험 방법을 제안하는 연구가 수행되기를 기대한다.

참고문헌

- Barnes, C. A., Danysz, W., and Parsons, C. G. (1996). Effect of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *European Journal of Neuroscience*, 8, 565-571.
- Bedi, K. S. (1992). Spatial learning ability of rats undernourished during early postnatal life. *Physiology and Behavior*, 51, 1001-1007.
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., and McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394, 787-790.
- Decker, M. W., Gill, T. M., and McGaugh, J. L. (1990). Concurrent muscarinic and β -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Research*, 513, 81-85.
- D'Hooge, R. & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, 36, 60-90.
- Gallagher, M. and Nicolle, M. M. (1993). Animal models of normal aging: relationship between cognitive decline and markers in hippocampal circuitry. *Behavioral Brain Research*, 57, 155-162.
- Geinisman, Y., Detoledo-Morrell, L., Morrell, F., and Heller, R. E. (1995). Hippocampal markers of aged-related memory dysfunction: behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 45, 223-252.
- Gower, A. J., and Lamberty, Y. (1993). The aged mouse as a model of cognitive decline with special emphasis on studies in NMRI mice. *Behavioral Brain Research*, 57, 163-173.
- Guzowski, J. F., Lyford, G. L., Stevenson, G. D., Houston, F. P., McGaugh, J. L., Worley, P. F., and Barnes, C. A. (2000). Inhibition of activity-dependent Arc protein expression in the rat hippocampus impairs the maintenance of long-term potentiation and the consolidation of long-term memory. *Journal of Neuroscience*, 20, 3993-4001.
- Guzowski, J. F. and McGaugh, J. L. (1997). Antisense oligodeoxynucleotide-mediated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94, 2693-2698.
- Itoh, S., Takashima, A., and Morimoto, T. (1994). Impaired spatial learning by vasoactive intestinal peptide in Morris water maze task in the rat. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 72, 25-29.
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Bielinski, D., Martin, A., McEwen, J. J., and Bickford, P. C. (1999). Reversal of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *Journal of Neuroscience*, 19,

- 8114-8121.
- Kant, G. J., Wylie, R. M., Vasilakis, A. A., and Ghosh, S. (1996). Effects of triazolam and diazepam on learning and memory as assessed using a water maze. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 53, 317-322.
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial location does not require the presence of local cue. *Learning and Motivation*, 12, 239-260.
- Paxinos, G. and Watson, C. (1998). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Avademic Press.
- Rossner, S. (1997). Cholinergic immunolesions by 192IgG-saporin--useful tool to simulate pathogenic aspects of Alzheimer's disease. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 15, 835-850.
- Sahgal, A. (1993). Behavioral Neuroscience: A practical approach. New York: IRL Press.
- Sandi, C. (1998). The role and mechanisms of action of glucocorticoid involvement in memory storage. *Neural Plasticity*, 6, 41-52.

Comparison of two memory indices in probe test of Morris water maze with basal nucleus of Meynert-lesioned Rats

Soonkwon Park

Brain Korea 21 Biomedical Sciences,
Korea University

Byunghoon Kim

Department of Psychology,
University of Arizona(present)

Hyuntaek Kim

Department of Psychology,
Korea University

Morris water maze is one of the most extensively used tasks to investigate spatial learning and memory in rodents. In the probe test of the task, most researchers have measured the time spent navigating in the previous "target quadrant" where the platform had been during training. We compared the target quadrant data with the time swum in a narrow "target area" that was defined as a diameter-40 cm circle round the center of the platform. The target quadrant data were liable to overestimate the memory of poor learners, in which the basal nucleus of Meynert, a key structure of cholinergic system, was destroyed. It was proved by a bivariate regression analysis that the target area data are more valid than the target quadrant data. The results suggest that the target area data should be gathered as a alternative memory index together with the target quadrant data in future studies using Morris water maze.