

Rat의 행동성향에 따른 학습 및 기억 능력 차이와 약물 효과 반응에 대한 연구

정희금, 신기영, 서유현.
서울의대 약리학 교실, 과기부 치매정복 창의연구단

Differences in rat's behavioral propensity about learning and memory or drug effect.

Jung Hoi-Kum, Shin Ki-Young, Suh Yoo-Hun

Department of Pharmacology, College of Medicine, National Creative Research Initiative Centre for Alzheimer's Dementia and Neuroscience Research Institute. Seoul National University.

요 약

사람에게 행동의 개인차가 있듯이 rat이나 mouse에 있어서도 행동의 차이를 발견할 수 있다. Rat의 행동성향에 따른 ①학습 및 기억 능력의 차이, ②기억과 해마의 관계, ③치매유발단백질의 하나로 알려진 아밀로이드 베타(A β) 및 수종의 항 치매 약물효과를 알아보는 것이 본 실험의 목적이다.

Rat의 행동관찰을 통해 두 가지 행동패턴을 관찰할 수 있었는데, 이러한 rat의 행동 특성은 심리학자 Jung이 심리유형으로 설명하고 있는 extraversion, introversion의 행동성향과 유사할 것이라는 가정 하에 실험을 계획, 실시하였다. Rat에 water maze test를 실시하여 공간 기억의 단기, 장기 기억을 분석하였는데 그 결과 두 가지 행동성향을 가진 rat은 서로 다른 학습 및 기억 능력의 특성을 보였다. 즉, extraversion은 단기 기억의 향상을 보인 반면에, introversion은 장기 기억의 향상을 보였다. Rat을 대상으로 water maze test 외에 Y-maze, passive avoidance test를 실시하여 공간 기억(spatial memory), 작동 기억(working memory), passive avoidance memory, 그리고 단기, 장기 기억의 관계를 종합적으로 분석해 보았다. 그 결과 두 가지 행동성향에 따라 서로 영향을 미치는 기억의 종류 및 관계에 차이가 있음을 발견할 수 있었다. 또한 두 가지 행동성향을 가진 rat에 약물을 투여했을 때, 서로 다른 약물 효과를 보였으며, A β 를 주입했을 때, 기억(memory) 및 해마(hippocampus) 세포 사멸(cell death)에 서로 상반된 결과를 보여주었다.

이러한 연구 결과는 개체의 행동성향에 따라 학습 및 기억의 효과가 다를 수 있음을 보여주는 결과라 할 수 있고, 개인의 적성과 소질의 인식 및 개발의 중요성에 시사하는 바가 크다. 또한 개개의 행동과 학습 및 기억 능력의 차이를 두뇌과학적으로 이해하여, 두뇌의 장점은 살리고 단점을 보완할 수 있는 이론적 토대를 세우는데 이러한 동물실험이 그 기초를 제공해 줄 수 있을 것이다. 또한 행동성향 및 기억의 종류에 따른 약물효과의 차이는 기억과 관련된 질병인 알츠하이머 환자에 있어 개개인에게 맞는 적절한 특징적인 치료약물이 존재할 것이라는 가능성을 제공해줄 뿐만 아니라 학습과 기억력 증진 효과를 기대해 볼 수 있을 것이라고 생각된다.

서 론

사람에게 행동의 개인차가 있듯이 rat이나 mouse에 있어서도 행동의 차이를 발견할 수 있다. 이러한 행동의 차이는 두뇌 및 기억 능력의 차이와 관계가 있고,

두뇌와 기억 능력의 문제는 치매와 같은 퇴행성 뇌질환과 관련이 있기 때문에 행동에 대한 연구는 질병 치료 연구의 기본이 될 수 있을 것이다. 그러나 지금까지의 연구는 개체의 행동의 차이를 고려하지 않은 채 또는 행동의 차이를 구별할 방법이 모호하기 때문에 같은 중

은 모두 동일할 것이라는 가정 하에 동물실험을 수행해 온 것이 사실이다. 예를 들어 기억에 좋은, 항 치매 효과가 있는 약물을 투여했을 때 왜 모든 실험 대상 동물의 기억력이 좋아지지 않는 것일까? 심지어 어느 경우에는 좋은 약물을 투여했음에도 불구하고 약물을 투여하지 않은 동물에 비해 기억력이 떨어지는 것은 어떻게 설명할 수 있을까? 또한 똑같은 내용을 똑같은 방법으로 경험한 학습에 대해 기억하는 능력은 왜 개체마다 다를까? 이러한 현상은 동물실험뿐만 아니라 사람을 대상으로 해도 마찬가지로 의문이 드는 것이 사실이다. 따라서 동물실험을 통해 인간을 이해하고 인간을 이롭게 하는 것이 실험의 목적이라면 동물의 행동관찰을 통해 인간과 유사한 점을 발견할 수 있다면 인간과 유사한 두뇌의 구조와 기능을 가지고 있는 동물의 행동특성을 과학적 방법으로 측정하고 구분하여 분석하는 것은 향후 두뇌의 구조 및 기능의 개인차를 이해하고 항 치매 약물효과를 규명하는 데 바람직한 연구라 할 수 있겠다.

본 연구는 기존의 유사한 연구들이 목표로 하는 기억의 매커니즘 및 치매유발과 질병 치료에 대한 연구를 목적으로 한다는 점에서 방향은 같으나 접근 방법이 획기적이고 새롭다. 즉 rat의 행동성향에 따른 기억과 해마, Aβ 및 약물효과 등의 실험을 통해 나온 대조적인 결과에 주목하였다. 두 가지 행동성향에 따른 일관적인 상반된 결과는 그 가정이 결코 엉뚱하거나 허무맹랑하지 않음을 증명해 주고 있다.

연구 방법

1. 두 가지 행동 성향 관찰 및 측정

사람이나 동물은 새로운 상황이나 장소에서 새로운 것을 인지하고 적응하며 학습과 기억을 통해 생존하는 능력을 가지고 있다. rat은 새로운 환경이나 상황에서 어떠한 행동반응을 보일 것이다. 이러한 가정을 실제로 관찰하기 위한 방법은 다음과 같다.

Passive avoidance test를 실시하는 기계장치는 두 칸의 방으로 이루어져 있고 두 방 사이에는 자동여닫이 문이 설치되어 있다. 첫 번째 방은 불이 켜지도록 계획되어 있고 두 번째 방은 어두운 공간이다. 첫 번째 방에 불이 켜지면서 동시에 자동문이 열린다. 그때 rat은 어떠한 행동 반응을 보일 것인가? 태어나 처음 들어가 보는 공간에서 불이 켜진다. 그리고 불빛을 회피할 수

있는 방으로 통하는 문이 열릴 때, 본능적으로 rat은 어두운 곳을 선호하므로, 문을 통하여 어두운 방으로 이동할 것이다.

모든 rat들이 문이 열리자마자 곧바로 어두운 방으로 이동할 것인가? 아니면, 똑같은 시간동안 기다렸다가, 예를 들면 10초 후에 모두 똑같이 이동할 것인가? 모든 rat들이 똑같은 행동성향을 보일 것인가? 모든 rat이 어두운 방으로 이동하지만 그 시간이 모두 일치하지는 않는다. 다양한 rat이 시간적인 행동반응의 차이를 보이지만, 모두 어두운 곳을 선호할 것이라는 보편적인 추측이 가능한 것처럼, 무질서한 자연현상 속에서 질서를 찾아내는 것이 과학이라면 행동관찰을 통해 rat의 공통된 행동특성을 추론하는 것은 지극히 과학적인 활동이라 할 수 있을 것이다. rat의 무질서한 시간차 행동성향 속에서 일관된 시간 패턴을 찾을 수 있었고 그러한 행동특성을 두 가지로 구분해 볼 수 있었다.

불이 켜진 방에서 어두운 방으로 이동하는 데 걸리는 시간(초)을 연달아 두 번 측정하였다. 첫 번째 행동성향은 '처음에 빨리 이동하고 두 번째는 늦게 이동하는 rat'이다. rat이 처음 접하는 환경과 상황에서 문이 열리자 빨리 이동한다. 그리고 두 번째 똑같은 상황에서 처음보다는 상대적으로 늦게 어두운 방으로 이동한다. 이러한 rat은 심리학자 Jung이 심리유형으로 설명하고 있는 extraversion의 행동특성과 유사하여 그와 똑같은 용어를 사용하였다. 두 번째 행동성향은 '처음에 늦게 이동하고 두 번째는 빨리 이동하는 rat'이다. 이것은 심리행동유형이 introversion의 성향과 유사하여 똑같은 용어를 사용하기로 한다.

행동성향의 정도를 연속점수로 나타내는 방법은 다음과 같다. 첫 번째로 이동한 시간(초)에서 두 번째로 이동한 시간(초)을 빼면 행동성향에 대한 점수가 수치로 나온다. 예를 들어, 처음에 이동한 시간이 20초이고 두 번째로 이동한 시간이 12초라면 $20-12=8$ 이라는 점수가 나온다. 양의 수는 introversion의 행동성향을 나타내고 그 수가 크면 클수록 introversion의 행동성향이 높은 것으로 해석한다. 반대로 처음에 이동한 시간이 20초이고 두 번째로 이동한 시간이 33초라면 $20-33=-13$ 이라는 점수가 나온다. 음의 수는 extraversion의 행동성향을 나타내고 그 수가 크면 클수록 extraversion의 행동성향이 높은 것으로 해석한다. 따라서 0을 중심으로 음의 수일수록 extraversion의 행동성향이 높고 양의 수일수록 introversion의 행동성향이 높다.

2. 다양한 기억 실험을 통한 기억의 종류 및 통계적 분석방법

Rat와 mouse을 대상으로 다양한 기억능력을 실험하였다. 동일한 개체를 대상으로 water maze test, passive avoidance test, Y-maze test를 시간 간격을 두고 모두 실시하였다. 위의 다양한 기억 측정결과를 rat의 행동성향 및 기억의 종류에 따라 종합적으로 비교분석하였다.

1) Water maze test

Water maze test는 단기 기억(초), 장기 기억(초), 공간 기억(초), 공간 기억(PF에 머문 횟수)의 기억으로 나누어 결과를 분석하였는데 이와 같이 나눈 근거와 방법은 다음과 같다.

① 단기 기억 (초) : rat은 수영을 통해 우연히 물에서 안전한 곳인 platform(PF)을 찾게 된다. 반복된 학습을 통해 PF의 위치를 기억하게 되고, PF에 빨리 도달할수록 기억이 좋은 것으로 측정한다. water maze training 5일 동안 하루에 30

초 간격으로 출발 위치를 달리하여 4번의 training을 실시하였다. 이때 맨 첫 번째의 training은 제외하고, 두 번째부터 30초 정도의 간격으로 실시한 training 결과를 단기 기억으로 보았다. rat이 반복된 학습을 통해 기억한

platform(PF)을 찾아가는데 걸리는 시간을 초로 측정하여 평균을 구한 것을 단기 기억(초)으로 분석하였다. 따라서 PF에 도달하는 시간이 빠르면 빠를수록 단기 기억 능력이 좋은 것으로 판단하며, 그래프에서 단기 기억(초)의 수치가 높으면 단기 기억능력이 낮은 것으로 해석할 수 있겠다.

② 장기 기억 (초) : 기억 능력을 측정하고 해석하는 방법이 단기 기억과 유사하다. 하루에 맨 처음으로 training 한 결과를 장기 기억으로 측정한다. 그 전날과 다음날 사이에 24시간이라는 기간 동안 전날 학습한 것을 기억하고 있는지를 측정한다는 점에서 장기 기억으로 구분하였다. 이것도 또한 PF에 도달하는 시간이 빠르면 빠를수록 장기 기억 능력이 좋은 것으로 판단하며, 그래프에서 장기 기억(초)의 수치가 높으면 장기 기억 능력이 낮은 것으로 해석한다. 단기 기억과 장기 기억의 구분은 단순히 시간 간격의 길고 짧음을 기준으로 구별한 것이 아니라, 이론적으로도 타당한 구분이다. 즉, 장기 기억은 단기 기억과 달리 새로운 유전자의 발현과 단백질의 전사, 세포 구조의 변화 등이 동반되어야 한다고 알려져 있다. 기억은 그 유지되는 시간에 따라 수초에서 두 세 시간 지속되는 단기 기억과

최소 24시간 이상 길게는 평생 동안 지속되는 장기 기억으로 나눌 수 있다.

따라서 본 연구에서 구분한 단기 기억과 장기 기억의 개념은 이론적으로나 실험적으로 타당한 측정이라 할 수 있겠다.

③ 공간 기억 (초) : 실제 water maze에서 test하고자 하는 기억 능력이다. 특히 이 경우, PF가 제거된 상태에서 PF가 있었던 영역에 얼마나 오래 동안 머물러 있느냐(초)를 측정하기 때문에 공간 기억(초)의 수치가 높아지면 공간 기억능력이 높은 것으로 해석한다.

④ 공간 기억 (PF에 머문 횟수) : 공간 기억능력을 측정하는 test에서 PF가 있었던 영역에 머문 시간이 아닌 실제 PF가 놓여 있었던 정확한 지점에 머문 횟수를 측정하여 공간 기억능력을 평가하였다. PF에 머문 횟수가 많을수록 공간 기억 능력이 높은 것으로 해석한다.

2) Y-maze test

Y-maze 실험을 통해 작동 기억을 측정하였다. 작동 기억(수)의 수치가 높으면 작동 기억 능력이 높은 것으로 해석한다.

3) Passive avoidance test

passive avoidance test는 전기 쇼크에 대한 경험을 기억하여 얼마나 회피하는가를 시간으로 측정하여 기억 능력을 평가한다. Passive avoidance memory(초)의 수치가 높으면 기억 능력이 높은 것으로 판단한다.

통계방법은 연구목적에 따라 t-test, 상관분석, 회귀 분석, paired t-test를 사용하였다.

3. 해마(Hippocampus)의 세포 사멸(cell death) 측정

Rat을 대상으로 행동관찰 및 기억력 test 실시 후 해마의 세포 사멸(cell death)를 관찰하기 위해 H&E staining을 하였다. 그리고 좌,우측 해마의 세포 사멸(cell death)의 수를 세어 여러 종류의 기억(memory)과 어떠한 관계가 있는지, 행동성향에 따라 해마의 세포 사멸에 차이가 있는지를 알아보았다.

4. Aβ 주입(infusion) 및 약물 투여

Rat 두뇌의 우측 뇌실(ventricle)에 Aβ 를 주입(infusion)하였다. Aβ 주입(infusion) 후,

DHED, Minocycline, mefenamic acid의 약물을 3주 동안 경구 투여하였다. 그리고 water maze, passive avoidance, Y-maze test를 실시하였다. 행

동성향에 따라 다양한 기억이 어떻게 관련되고 기억 능력 향상에 약물이 어떠한 영향을 미치는지를 알아보았다. 또한 행동성향에 따른 Aβ의 효과에 대한 분석을 위해 해마 dentate gyrus (DG)의 세포 사멸(cell death)을 관찰하여 기억능력과 의 관계를 알아보았다.

연구 결과

1. 행동성향에 따른 학습 및 기억(learning and memory) 효과

Rat의 공간 기억을 측정하기 위해 water maze test를 실시하였다. Water maze test(실험 1, Fig.1,2) 후 platform이 놓인 위치를 바꾸어 두 번째로 water maze test(실험 2, Fig. 3,4)를 실시하였다. 그 결과 rat의 행동성향에 따라 학습 및 기억(learning and memory)의 향상에 차이를 보였다. Extraversion의 경우 단기 기억(short-term memory)의 향상(Fig. 3, $p < .05$)을 보인 반면, introversion은 장기기억(long-term memory)의 향상(Fig. 4, $p < .05$)을 보였다.

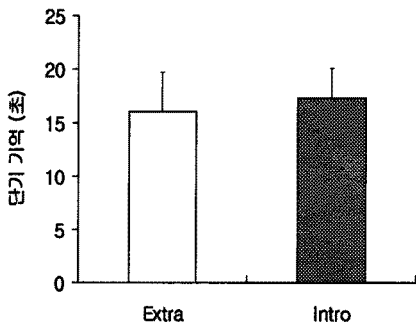


Fig. 1. 행동성향에 따른 단기 기억

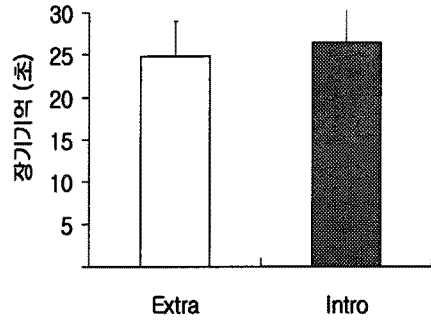


Fig. 2. 행동성향에 따른 장기 기억

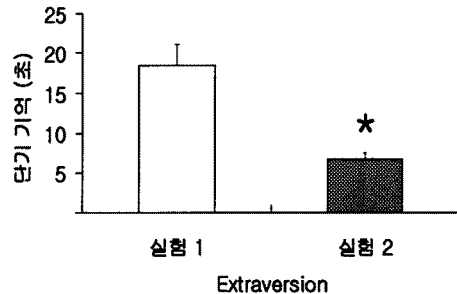


Fig. 3. Extraversion의 단기 기억

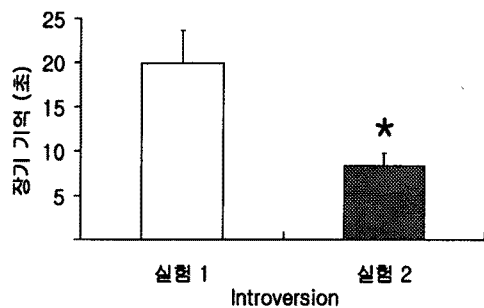


Fig. 4. Introversion의 장기기억

2. 행동성향에 따른 다양한 기억의 관계

1) 행동성향에 따른 공간 기억에 영향을 미치는

요인

(1) Extraversion

전체적으로 작동 기억과 공간 기억은 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=.552$).

그러나 introversion의 경우, 작동 기억과 공간 기억은 상관관계를 보이지 않은 반면에,

extraversion의 경우, 작동 기억과 공간 기억(spatial memory)의 상관관계가 매우 높았다($r=.754, p<.05$).

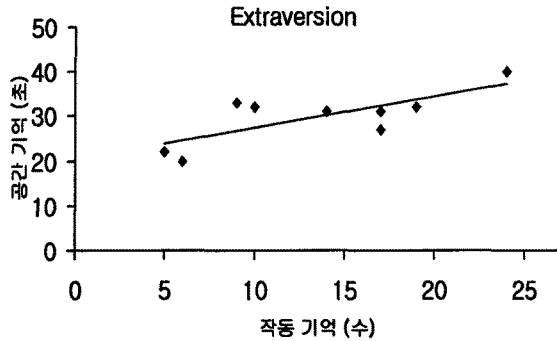


Fig. 5. Extraversion의 작동기억과 공간기억의 관계

(2) Introversion

전기 쇼크에 대한 기억(passive avoidance memory)과 공간 기억의 관계에 있어서, extraversion의 경우 어떠한 상관관계를 찾아볼 수 없었으나, introversion의 경우 passive avoidance memory와 공간 기억이 통계적으로 유의한 관계가 있었다. 즉, passive avoidance memory에 대한 기억이 높을수록 공간 기억이 높게 나타났다($p<.05$).

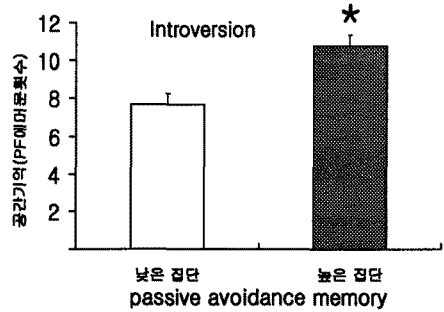


Fig. 6. Introversion의 passive avoidance memory와 공간 기억의 관계

2) 행동성향에 따른 단기, 장기 기억과 공간 기억 (spatial memory)의 관계

학습의 시간 간격에 따라 공간 기억에 미치는 영향에 차이가 있었다. Extraversion의 경우, 단기 기억 능력이 좋을수록 공간 기억 능력이 높게 나타났다(Fig. 7, $r=.790, p<.05$). 반면에

introversion의 경우, 장기 기억 능력이 좋을수록 공간 기억 능력이 높게 나타났다(Fig. 8, $r=.438, p<.117$). Introversion의 경우 통계적 유의성이 약간 못 미치는 결과이지만 행동성향에 따른 상대되는 경향성을 발견할 수 있었고 공간 기억과 관계된 기억이 다르게 영향을 미치고 있음을 추측해 볼 수 있었다.

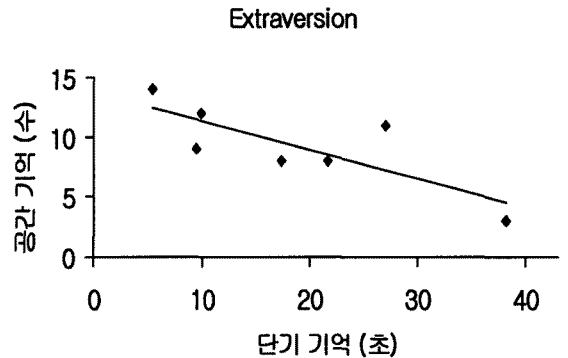


Fig. 7. Extraversion의 단기 기억과 공간 기억의 관계

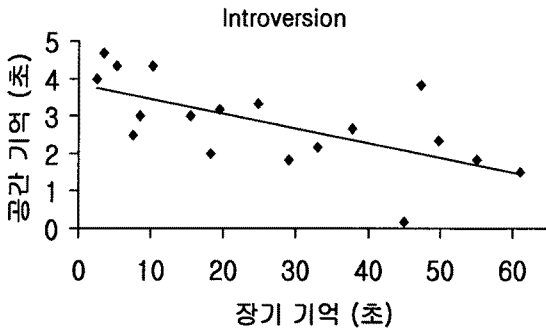


Fig. 8. Introversion의 장기 기억과 공간 기억의 관계

3) 행동성향에 따른 공간 기억 능력 (rat과 human의 연구 결과에서의 공통점)

Extraversion일수록 공간 기억 능력이 높고 반면에 introversion일수록 공간 기억 능력이 낮아짐을 볼 수 있다(Fig. 9, $p < .05$).

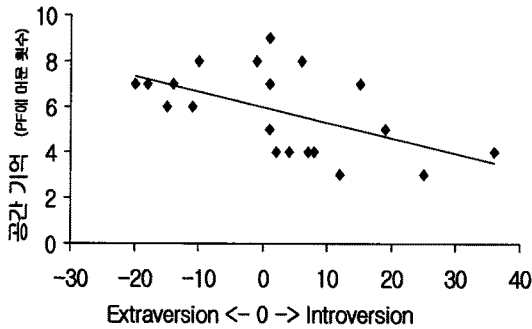
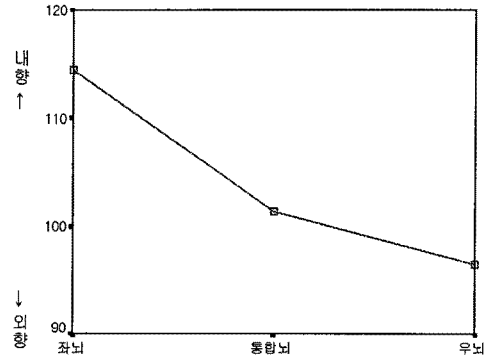


Fig. 9. 행동성향과 공간기억의 관계 ($r = - .540, p < .05$)

위의 결과는 다음과 같은 추론을 이끌 수 있을 것이다. 즉, extraversion일수록 공간기억능력이 높다. 공간 기억능력은 우뇌의 기능과 관련 있다. 그러므로 extraversion은 우뇌 기능이 상대적으로 높을 것이다. 이러한 동물실험의 결과는 심리유형과 좌우뇌선호도의 관계(정희금, 2003)의 연구(Fig. 10)와 일치하는 결과라 할 수 있겠다.



좌우뇌선호도 ($4.00 \leq \text{통합뇌} < 6.00$)
Fig. 10. 심리선호와 좌우뇌선호도의 관계 ($p < .05, n = 211$)

대학생을 대상으로 심리선호유형과 좌우뇌선호도의 관계를 알아보았을 때, extraversion은 우뇌, Introversion은 좌뇌를 선호하는 경향이 있었다. 이는 Fig. 9에서 볼 수 있듯이 extraversion이 공간 기억 능력(우뇌)이 높은 것과 비슷한 결과를 알 수 있고 rat과 사람을 대상으로 한 연구 결과에서 공통점을 찾아 볼 수 있었다. Lenore Thomson(1998)은 내향적 감각형과 내향적 직관형이 좌반구 영역에서, 외향적 감각형과 외향적 직관형이 우반구 영역에서 활발하다고 보고하였다. 따라서 사람의 심리선호유형을 근거로 추론한 rat의 행동성향에 따른 구분이 결코 엉뚱한 상상력이 아닌 어떤 과학적 공통점을 찾아 볼 수 있는 근거 자료가 될 수 있음을 보여주는 결과라 할 수 있겠다.

3. 행동성향과 해마(hippocampus) CA1 영역의 관계

행동성향에 따라 해마 CA1 영역의 세포 사멸(cell death)에 차이가 있었다. Extraversion일수록 CA1의 세포 사멸이 적었고, introversion의 성향이 클수록 CA1의 세포 사멸이 많았다.

CA1은 공간 기억과 관계가 있다는 기존 연구 결과의 관점에서 볼 때, extraversion은 CA1 영역이 상대적으로 세포 사멸이 적고(Fig. 11), 따라서 공간 기억 능력이 높을 것(Fig. 9)이라는 추론을 가능하게 한다. 이 결과도 또한 rat의 행동성향에 따른 extraversion과 introversion의 구분이 통계적 결과와 이론에 부합하는 결과라 할 수 있을 것이다.

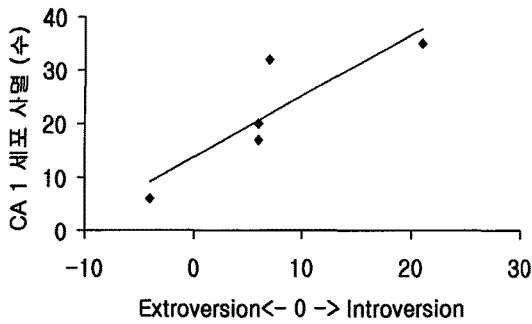
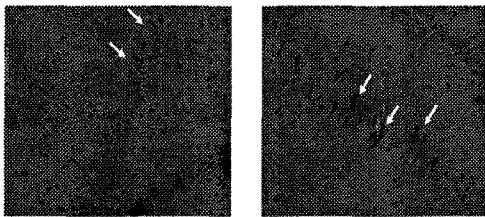


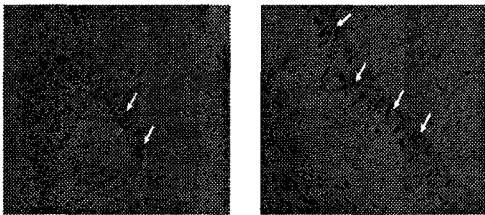
Fig. 11. 행동성향과 CA1과의 관계
($r=.869, p<.056$)

4. 기억과 좌,우측 해마(hippocampus)의 관계

다양한 기억이 해마와 어떠한 관계가 있는지 알아보기 위해 해마의 좌,우측의 세포 사멸(cell death)을 관찰하였다. 다음은 우측 해마의 DG와 CA1, 좌측 해마의 DG와 CA1의 사진이다. 정상의 rat에서도 세포 사멸을 관찰할 수 있었고 세포 사멸의 정도에 따라 기억 능력에서 차이가 있었다. 모든 rat의 좌, 우측 해마의 DG, CA3, CA1의 사진을 제시할 수 없어 세포 사멸을 확인해 볼 수 있는 극히 일부만의 사진을 제시하였다.



DG CA 1
Fig. 12. 우측 해마의 세포 사멸
(세포 사멸 : 흰색 화살표)



DG CA 1
Fig. 13. 좌측 해마의 세포 사멸
(세포 사멸 : 흰색 화살표)

좌,우측 해마의 DG, CA3, CA1의 세포 사멸(cell

death)의 수를 세어 기억능력과의 관계를 알아보기 위해 상관분석을 실시하였다. 우측 해마의 세포 사멸이 많을수록 공간 기억능력이 떨어짐을 알 수 있었는데 (Fig. 14), 이는 우뇌(우측 해마)가 공간 기억과 관계있다는 이론에 부합하는 결과라 할 수 있겠다. 반면에 좌측 해마의 세포가 많이 죽을수록 장기 기억 능력이 떨어짐을 관찰할 수 있었다(Fig, 15).

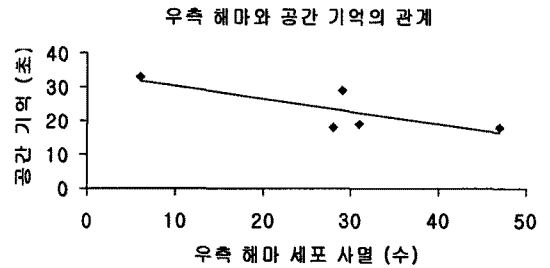


Fig. 14. 우측 해마와 공간 기억의 관계 ($r=-.775$)

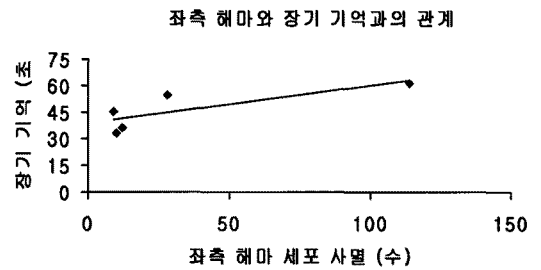


Fig. 15. 좌측 해마와 장기 기억의 관계 ($r=.796$)

위의 상관분석 결과를 근거로 좌,우측 해마와 다양한 기억의 관계를 알아보기 위해 추가적으로 회귀분석을 실시하였다. 그 결과 좌, 우측 해마는 추가적으로 작동 기억과 관계가 있음을 찾을 수 있었는데, 특히 작동 기억은 좌,우측 해마와 서로 반대로 관계가 있었다. 좌측 해마는 Y-maze와 water maze test 결과와 관계가 있었다. 즉 좌측 해마가 좋을수록 작동 기억 능력은 떨어지고 장기 기억 능력은 증가할 것으로 추측해 볼 수 있을 것이다. 반면에 우측 해마의 상태가 좋을수록 작동 기억과 공간 기억능력이 높을 것이라는 추측을 해 볼 수 있겠다. 다음은 회귀분석 결과를 표로 작성하여 보았다. 비록 유의확률 값이 약간 유의수준에 미치지 못하나 상관계수 및 결정계수 값을 통해 유의성을 추론해 볼 수 있을 것이다

Table 1. 좌,우측 해마와 기억의 관계

	우측 해마(right hippocampus)	좌측 해마(left hippocampus)
관계 되는 기억	작동 기억 (working memory) 공간 기억 (spatial memory)	작동 기억 (working memory) 장기 기억 (long term memory)
회귀 방정식	우측 해마의 세포 사멸 = -3.544작동기억-2.358 공간기억+113.861	좌측 해마의 세포 사멸 = 9.176작동기억-3.845 장기기억-221.174
결정 계수 및 유의 확률	r=.945 r ² =.893 p<.107	r=.941 r ² =.886 p<.114

5. 약물효과의 차이(in vivo)

행동성향에 따라 그리고 다양한 기억에 따라 똑같은 약물이 어떻게 다르게 작용하는지 동물실험을 통해 알아보았다.

1) 작동 기억(working memory)에 영향을 미치는 약물

DHED를 투여한 mouse에 있어서, extraversion의 성향이 높을수록 작동 기억 능력이 높게 나타났다(r=.931). Rat에 Minocycline을 투여했을 때, introversion의 경우 작동기억이 높을수록 장기 기억이 높게 나타났다(r=.751).

2) Passive avoidance memory에 영향을 미치는 약물

Mouse에 DHED를 투여했을 때, introversion의 성향이 높을수록 passive avoidance memory 능력이 높게 나타났다(r=.715). 또한 rat에 PC-DHA + BT11을 투여했을 때, introversion의 성향이 높을수록 passive avoidance memory능력이 높게 나타났다(r=.817, p<.05). Rat에 Mefenamic acid를 투여했을 때, introversion일수록 passive avoidance memory가 높게 나타났다(r=.944, p<.05).

3) 공간 기억(spatial memory)에 영향을 미치는 약물

Rat에 DHED를 투여했을 때, passive avoidance

memory가 높을수록 공간 기억 능력이 높게 나타났다(Fig. 16, r=.911, p<.05)

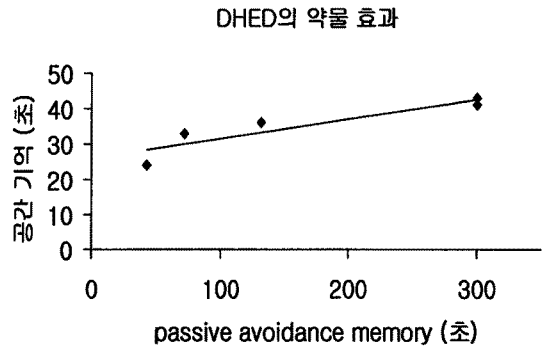


Fig. 16. DHED의 기억에 대한 약물 효과

또한 rat의 두뇌에 Aβ infusion 후 DHED 및 Mefenamic acid를 투여했을 때, extraversion의 경우 단기 기억(short-term memory)능력의 향상 을 보였다(Fig. 17).

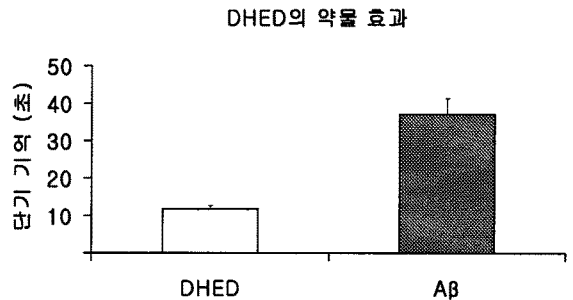


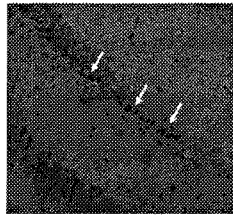
Fig. 17. 단기 기억에 대한 DHED의 약물 효과

6. 행동성향에 따른 Aβ의 효과

Rat의 두뇌에 Aβ 주입(infusion) 후 행동성향에 따른 해마(hippocampus)의 세포 사멸의 정도를 관찰하였다. 그 결과 dentate gyrus(DG)의 세포 사멸의 수에 차이가 있었다. DG의 세포 사멸의 상반된 결과와 함께 장기 기억(long-term memory)능력에서도 상반된 결과를 보였다. 통계적 유의확률 값이 유의성에 약간 미치지 못하는 값이 나왔으나, 그 평균차이나 경향성이 서로 대조를 이루는 결과를 보이고 있기 때문에 행동성향에 따라 Aβ의 작용 및 효과가 다를 것이라는 가능성을 제공해주고 있다. 추후 더 많은 수의 rat을 대상으로 추가적인 실험이 필요할 것이다.

1) Extraversion

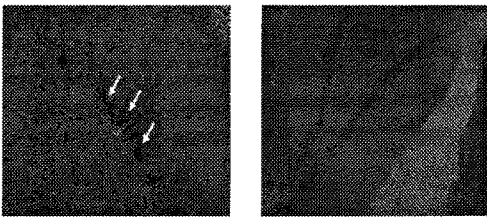
정상 rat의 경우, extraversion은 introversion에 비해 DG의 세포 사멸(cell death)의 수가 상대적으로 적었다. 그러나 Aβ 주입(infusion) 후 DG의 세포 사멸이 현저히 증가하였다. 동시에 Aβ 주입(infusion) 후 장기 기억(long-term memory) 능력이 떨어짐을 관찰할 수 있었다.



Aβ 전 Aβ 후
 Fig. 18. Extraversion의 Aβ 후 DG의 세포 사멸 증가
 (세포 사멸 : 흰색 화살표)

2) Introversion

Introversion의 경우, extraversion에 비해 DG의 세포 사멸(cell death)의 수가 상대적으로 더 많았다. 그러나 Aβ 주입(infusion) 후 DG의 세포 사멸이 오히려 현저히 감소하였다. 동시에 Aβ 주입 후 장기 기억(long-term memory) 능력이 extraversion의 경우와 반대로 높아졌다.



Aβ 전 Aβ 후
 Fig. 19. Introversion의 Aβ 후 DG의 세포 사멸 감소
 (세포 사멸 : 흰색 화살표)

논의 및 결론

본 연구는 기존 연구와 달리 동일한 종의 동물이라 하더라도 하나의 개체는 다른 동물과 구별되는 고유한 특성을 가지고 있을 것이라는 전제로 시작하였다. 또한 그러한 구별되는 개체의 행동성향은 두뇌의 차이에서

비롯되며(2003) 공통된 행동성향을 찾아 구분할 수 있다면 그 차이를 만들어 내는 두뇌적인 메커니즘도 다를 것이다. 분자생물학적 연구의 기초가 되는 연구라 할 수 있을 것이다.

행동성향에 따라 학습 효과 및 기억능력에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. Extraversion은 단기 기억에서, introversion은 장기 기억에서 학습 및 기억 증진 효과가 있었다. 이러한 결과는 똑같은 양의 학습은 개체별로 다른 효과를 가져 올 수 있음을 시사해주며, 사람을 대상으로 하는 학습에 적용해 볼 때, 개개인에게 맞는 효율적인 학습 방법이 다르다는 주장에 상응하는 결과라 할 수 있을 것이다.

어떤 하나의 기억은 다른 형태의 기억과 매우 다양한 관계가 있으며 서로 밀접하게 영향을 미치고 있음을 알 수 있었는데, 행동성향에 따라 공간 기억(spatial memory)에 영향을 미치는 요인이 다르게 나타났다. Extraversion의 경우 작동 기억과 단기 기억이 높을수록 공간 기억 능력이 높게 나타났고, introversion의 경우,

passive avoidance memory와 장기 기억이 높을수록 공간 기억 능력이 높게 나타났다 이러한 결과로 볼 때, 공간 기억 능력에 영향을 미치는 요인들이 행동성향에 따라 다르며, 똑같은 장소를 기억하여 그곳으로 가는 똑같은 행동을 보일 때조차도 두뇌 안에서의 기억의 메커니즘이 행동성향에 따라 다르게 작용할 것이라는 추론을 가능하게 한다.

행동성향에 따라 CA1 영역의 세포 사멸의 차이를 볼 수 있었는데, 이를 통해 행동성향에 따른 기억 능력의 차이가 해마(hippocampus)의 세포 수준의 차이와 관계가 있음을 보여주는 결과이며, 특히 행동성향에 따라 해마(hippocampus)의 하위 영역 및 기억의 메커니즘에 흥미로운 차이가 있을 것이라는 추론을 할 수 있게 해준다.

기억과 좌, 우 해마의 관계를 분석한 결과, 공간 기억은 우측 해마와, 장기 기억은 좌측 해마와 관계가 있었고 작동 기억은 좌, 우 서로 상반되는 결과를 보였는데, 이것은 공간 기억과 우뇌의 관련성을 고려해 볼 때 의미 있는 결과이며, 두뇌의 기능 분화 연구와 관련하여 계속해서 추가적인 연구가 필요로 되는 부분이기도 하다.

행동성향에 따라 그리고 기억의 종류에 따라 약물의 효과가 다르게 작용하고 있음을 알 수 있었는데, 향후 알츠하이머병 치료뿐만 아니라 예방을 위한 연구에 새로운 시각을 제공해 줄 수 있을 것이다 똑같은 질병이라 하더라도 환자마다 증상과 예후가 다르고, 한 종류

의 약물이 모든 환자에게 효과가 있다고 볼 수 없다. 따라서 같은 알츠하이머병이라 하더라도 환자마다의 증상을 잘 진단하여 그에 맞는 차별적인 약물이 필요하다. 이를 위해 다양한 기억의 매커니즘에 대한 연구 및 여러 종류의 약물의 다양한 효과를 찾아내고자 하는 실험은 매우 중요한 의의를 가진다고 할 수 있겠다.

치매유발 단백질의 하나로 알려진 A β 를 뇌에 투여했을 때, 행동성향에 따라 A β 의 효과가 다르게 나타났다. 이는 행동성향에 따라 A β 의 작용이 다를 수 있으며, 이에 따라 A β 의 기억 증진 및 감퇴 효과도 다르게 나타날 수 있음을 보여주는 결과라 할 수 있다. 그러나 이 결과는 앞으로 추가적인 실험으로 더 깊이 있는 실험과 확증이 필요하기 때문에 속단이나 확대해석하는 오류에 빠지지 말아야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 Jung의 심리유형에서 말하는 extraversion, introversion의 개념을 실제 동물의 행동성향에 직접 적용할 수 있는 근거가 부족하다는 점이다. 그러나 몇몇 실험결과를 이러한 적용에 과학적 근거를 제공해 주고 있다. 즉, 행동성향에 따라 extraversion과 introversion의 상반된 경향성을 보이는 통계적으로 유의한 실험결과를 보이고 있다는 점이다. 또한 rat의 행동관찰을 통한 행동성향의 차이, extraversion의 공간 기억 및 우뇌와의 관계, extraversion과 CA1의 공간 기억 능력과의 의미 있는 관계에서 과학적 근거를 찾아볼 수 있을 것이다. 또 하나의 제한점은 단기 기억과 장기 기억을 구분할 때, 공간 기억 실험을 근거로 나누었다는 점이다. 따라서 다른 종류의 기억에서도 단기 기억, 장기 기억을 구분할 수 있다는 점을 고려하여 기억의 종류와 두뇌에 대한 종합적인 연구와 이해가 필요하다고 할 수 있겠다.

행동성향에 따라 여러 가지 실험결과가 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 이런 접근은 시작단계이고 앞으로 지속적인 추가실험을 통한 확증이 필요하다. 특히 해마와 기억의 매커니즘에 대한 분자생물학적 연구가 지속될 것이며 또한 행동성향에 따른 A β 및 약물효과에 대한 실험연구도 계속될 것이다.

따라서 지금까지의 연구에 새로운 과학적 상상력과 학

문의 통합적 이해가 필요한 때라 할 수 있겠다.

References

- 정희금(2003), 좌우뇌기능분화와 좌우뇌선도도가 MBTI심리유형에 미치는 영향, 석사학위논문, 연세대학교대학원.
- Colombo PJ, Gallagher M(2002): Individual differences in spatial memory among aged rats are related to hippocampal PKC γ immunoreactivity. *Hippocampus*, 12(2): 285-9
- Ji JZ, Zhang XH, Li BM(2003) : Deficient spatial memory induced by blockade of beta-adrenoceptors in the hippocampal CA1 region. *Neurosci. Dec*;117(6):1378-84.
- Lu L, Bao G, Chen H, Xia P, Fan X, Zhang J, Pei G, Ma L(2003) : Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp Neurol*. Oct;183(2):600-9.
- Okada T, Yamada N, Tsuzuki K, Horikawa HP, Tanaka K, Ozawa S(2003) : Long-term potentiation in the hippocampal CA1 area and dentate gyrus plays different roles in spatial learning. *Eur J Neurosci*. Jan;17(2):341-9.
- Park EJ, Suh YH, Kim JY, Choi S, Lee CJ(2003). : Long-lasting facilitation by dehydroevodiamine, HCl of synaptic responses evoked in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neuroreport*. 3:14(3):399-403.
- Park CH, Choi SH, Koo JW, Seo JH, Kim HS, Jeong SJ, Suh YH(2002) : Novel cognitive improving and neuroprotective activities of Polygala tenuifolia Willdenow extract, BT-11. *J Neurosci Res*. Nov 1;70(3):484-92.
- Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Ji Y, Quartermain D, Jensen CH, Duff K, Nixon RA, Gruen RJ, Wisniewski T(2004) : Amyloid-beta deposition is associated with decreased hippocampal glucose metabolism and spatial memory impairment in APP/PS1 mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. May;63(5):418-28.