

학습과 기억의 생물학적 기초(Ⅱ): 실험동물 모델체계를 사용한 연구들의 개관

The Biological Base of Learning and Memory(Ⅱ): A Review of the
Studies Employing Animal Model Systems

문 양 호†

Yang-Ho Moon

요약

생물심리학적 관점에서, 학습은 우리가 환경으로부터 얻은 정보를 뇌내 신경세포의 회로망으로 전이시키는 과정이라 할 수 있다. 학습과 기억의 생물학적 실체를 찾고자 하는 연구들에는, 기억 또는 정보의 저장이 신경계내 시냅스 수정의 방식으로 이루어진다는 가정하에, 특정 유형의 학습과 관련된 신경회로를 규명하고 신경가소성의 기초를 밝히려는 노력들이 있었다. 이와는 달리 신경계내 뉴런들로 연결된 복잡한 신경망의 형태들이 특정 정보를 표상한다고 보고, 학습과 기억에 관련된 신경구조물들의 상호작용 기초를 분석하려는 노력들이 있었다. 본 연구는, 전자의 입장에서, 학습과 기억에 필수적인 엔그램의 부위를 찾기 위하여 사용되는 연구방법과 주요 실험동물 모델체계들의 특성, 그리고 이러한 모델체계들을 사용한 연구결과들을 개관하였다. 즉, 본 논고는 실험동물 모델체계를 사용하여 학습과 기억에 필수적으로 관여하는 기억흔적회로를 찾아내고, 그 신경회로내에서 학습과 기억에 결정적인 신경의 가소적 변화가 일어나는 부위를 규명하며, 학습과정중에 신경수준에서 일어나는 시냅스의 수정에 대한 신경생리적, 생화학적 기제를 밝히고자 한 연구들을 개관하였다.

주제어 학습, 연합학습, 고전적 조건화, 기억, 신경 가소성

† 육군사관학교 심리학과 교수

Department of Psychology,

Korea Military Academy,

Nowanku, Gongleungdong, P.O.Box 77,

Seoul, Korea 139-799

ABSTRACT

From the biopsychological point of view, learning could be defined as the processes to transfer the information that we obtain from environment to the neural circuits in the brain. In the studies to determine the biological substrates of learning and memory, there was a remarkable effort to identify neural circuits related with a specific type of learning and to describe the mechanism of neural plasticity of learning and memory, under the assumption that the memory or information may be stored as a modification of neural synapses in the central nervous system. On the other hand, there was a different kind of tendency to analyze the mechanism of interactions between neural substrates involved in learning and memory, under the assumption that a specific information may be represented in the patterns of complex neural network of the central nervous system. The present review, in the former position, focused on the research methods and the characteristics and findings of the investigations employing animal model systems to identify the essential site of engram for learning and memory. Specifically, the review presents major advances in our understandings of the memory trace circuit for a specific type of learning, with the use of animal model systems, the determination of the critical loci of neural plastic changes in learning and memory, and the neurophysiological and biochemical mechanisms of the neural modification induced by learning.

Keyword learning, associative learning, classical conditioning, memory, neural plasticity

1. 서언

학습과 기억의 생물학적 기제를 밝히고자 하는 것은 현대 신경과학분야의 도전적 과제중의 하나일 뿐만 아니라, 인지적 기능에 대한 신경수준에서의 설명을 추구한다는 점에서 신경과학과 인지과학이 공유하는 목표이기도 하다. 기억과 학습이 가능하기 위해서는 신경계 수준에서의 어떤 변화가 있어야 한다. 즉, 인간을 포함한 유기체가 어떤 것을 학습하고 기

억한다고 할 때, 중추신경계 내에서는 신경세포끼리의 접속방식이나 정보전달 양식에 어떤 변화가 있어야만 하는 것이다. 이러한 변화는 학습된 경험을 기록하는 생물학적 수단이며 기억에 물리적 실체성을 제공하는 것이다. 즉, 환경으로부터 얻은 정보를 전달, 변환, 그리고 저장하기 위해서는 중추신경계 내에서의 정보처리 과정중에 신경세포 수준에서 일어나는 가소적 변화의 단계들을 거쳐야 하며, 이러한 과정이나 체계에 혼란이 생길 경우 학습과 기

억과정이 방해되거나 지체되게 된다. 기억상 실증이나 치매 등은 이러한 과정들에 혼란이 초래되었을 때 일어나는 대표적인 증상이다. 그러므로 인간을 포함한 유기체가 행동으로 표출된 정보를 저장하고, 저장된 정보를 인출하는 방식을 이해하기 위해서는, 학습으로 유도된 중추신경계에서의 구조적인 변화, 즉 학습과 기억의 생물학적 기제에 대한 통찰을 필요로 한다.

지난 30년 동안 신경과학 분야의 많은 연구자들은 학습과 기억의 생물학적 실체를 규명하기 위해 많은 노력을 기울였다. 그 결과, 이 분야의 연구에 커다란 진전이 있었으며 많은 흥미로운 가설들이 제안되었다. 본 논고에서는 학습과 기억의 생물학적 기제에 대한 연구를 위해 사용되는 주요 연구방법과 실험동물 모델체계들의 특성을 소개하고, 이러한 모델체계를 사용한 연구결과들을 개관하였다. 특히, 본 논고는 실험동물 모델체계를 사용하여, 학습으로 인한 신경의 가소적 변화가 일어나는 뇌부위를 규명하며, 신경가소성의 신경생리적, 생화학적 기제를 밝히고자 한 연구결과들을 소개하였다. 지금까지의 연구결과들은 학습과 기억이 뇌구조의 영구적인 변화를 포함한다는 데에는 대체로 합의를 보이고 있지만, 그 변화의 본질에 대해서는 아직도 많은 연구가 필요하다.

2. 학습과 기억의 생물학적 기제에 대한 연구

이 주제에 대한 접근은 학습으로 인하여 신경계에서 일어나는 구조적인 변화의 본질이 무엇인가를 설명하고자 하는 것이다(1). 즉, 행동적인 변화의 특성들을 신경계 내에서 일어나는 뉴런들의 반응양식의 변화로 설명하려는 것이다. 그것은 이전에 중립적이었던 자극이 특정 행동반응을 유발하거나 변화시키게 된 원인을 생리적 수준에서 찾고자 하는 것으로서, 학습의 결과로 인하여 중추신경계 내에서 뉴런끼리의 접속방식이나 정보전달 양식에 있어서의 상대적으로 영속적인 변화가 일어나는 기제를 신경생리적, 생화학적 측면에서 기술하는 것이다.

이러한 연구들은 다음과 같은 질문에 대한 답을 구하고자 하는 것이다. 첫째, 중추신경계 내에서 학습과 기억과정에 관여하는 해부학적 신경구조물들은 어떤 것들이며, 그 신경구조물들이 상호작용하는 방식은 무엇인가? 둘째, 학습과 기억을 가능하게 하는 신경의 가소적 변화(neural plastic change)가 일어나는 엔그램(engram)의 부위는 어디인가? 셋째, 특정 과제의 학습과정중에 발생하는 신경가소성의 생화학적, 신경생리적 기제는 무엇인가?

이러한 질문들에 대한 해답을 찾기 위해서는 우선 신경계 내에서의 정보처리 방식을 이해해야 하지만, 너무 일반적이고 광범위한 것이

기 때문에 여기서는 소개하지 않기로 한다. 다만, 학습과 기억의 생물학적 기제에 관한 연구가 과연 무엇을 하고자 하는 것인가에 대하여 좀더 구체적으로 소개하고자 한다. 한마디로 말해서 그것은 학습과정 중에 발생하는 생리적 변화를 밝히고자 하는 것이다. 학습의 결과로 신경세포 수준에서 일어나는 변화에 대해서는 두 가지 가능성이 있는데, 하나는 뉴런들이 축색들을 뺏쳐서 다른 뉴런과 새로운 시냅스를 형성해 나간다는 것이고, 다른 하나는 이미 존재하는 시냅스의 연결강도를 변화시키는 어떤 변화가 일어난다는 것이다. 전자의 가설에 대한 증거는 각기 다른 환경에서 성장한 동물들의 뇌를 비교한 연구들에서 나오는데, 생의 초기에 '풍요한' 환경 즉, 사닥다리, 바퀴, 단상, 미로 등과 같은 환경자극들이 풍부하여 동물들로 하여금 놀이나 탐색활동을 자극하는 환경에서 성장한 동물은, '궁핍한' 환경 즉, 혼자 고립된 채 아무것도 없는 상자에서 성장한 동물에 비해, 뇌의 전체 무게가 더 무거우며, 뇌내의 뉴런들이 길고 많은 수상돌기를 가지고 있어서 광범위한 영역의 많은 뉴런들과 시냅스를 형성하고 있음이 확인되었다(2). 학습과제를 구체화시킨 다른 연구에서는 보다 국소화된 부위에서 유발되는 세포적 변화가 관찰되었다. 즉, 어린 고양이로 하여금 전기쇼크가 가해지는 한 앞발을 들도록 하는 회피학습을 시킨 후 뇌의 체감각 피질을 검사한 결과,

훈련받은 발쪽의 뇌의 피질에서 자극에 대한 뉴런들의 반응성이 증가하였고, 시냅스 연결의 수가 증가하여 보다 복잡한 연결망을 형성하였다(3).

학습과정중에 신경세포 수준에서 일어나는 변화의 두 번째 가능성은, 새로운 시냅스가 형성되는 것이 아니라, 이미 존재하는 시냅스에서 어떤 화학적 변화가 발생하여 뉴런들 간의 연결강도가 장기간 증가하는 현상이 발생한다는 것이다. 뇌의 어떤 뉴런에 반복적으로 자극을 가하면 시냅스의 정보전달 효율이 수 주 또는 수 개월 동안 증가하는 현상을 장기증강(Long-term potentiation)이라 하는데, 여러 연구자들이 이를 학습경험에 의한 뇌의 생리적 변화의 하나로 고려하기 때문에 뒤에서 좀더 자세히 언급할 것이다(4). 그러면 뉴런간의 연결강도를 변화시키는 화학적 변화의 본질은 무엇인가? 한 가지 가능성은 시냅스 전 뉴런의 축색종말이 단일 활동전위 동안, 보다 많은 양의 신경전달물질이 방출되도록 변화된다는 것이고, 다른 가능성은 시냅스 후 뉴런의 세포막이 신경전달물질에 대하여 보다 민감해져서 동일한 양의 전달물질에도 반응의 강도가 커진다는 것이다. 장기증강의 실험에서는 시냅스 전 뉴런과 시냅스 후 뉴런 모두에서 변화가 일어남을 관찰하였다(5). 최근의 연구들은 학습으로 인해 뉴런들간의 연결강도가 변화하는데에 여러 가지 신경전달물질들이 개입함을

밝히고 있다.

학습과 기억의 생물학적 기제를 밝히기 위해서는 먼저 학습과 기억의 앵그램이 뇌의 어느 부위에서 형성되는지를 규명해야 하고, 이를 바탕으로 신경가소성의 세포적, 분자적 기초를 밝혀야 한다.

3. 전형적 모델체계와 연구방법

학습과 기억의 연구에서 어려운 점중의 하나는 행동의 변화, 특히 특정 학습과제의 수행상의 변화를 어떻게 신경계의 세포 및 분자수준에서의 변화와 연결시키느냐 하는 것이다. 이러한 연구를 위해서는 전형적 모델체계를 개발하는 것이 필수적이다. 여기서 전형적 모델체계란 학습현상을 구체적인 행동반응 차원에서 기술할 수 있어야 할 뿐 아니라, 그 반응의 학습과정에 관여하는 신경회로의 분석이 가능한 것이어야 한다. 즉, 행동적 수준에서 학습을 정의하는 조건들은 신경계의 뉴런수준에서도 의미를 가져야만 하는 것이다.

지금까지 인간의 학습과 기억의 신경실체를 규명하기 위하여 많은 연구자들은 바다에 사는 연체동물과 같은 무척추동물에서부터 고등 척추동물, 그리고 인간피험자에(주로 뇌 손상 환자들을 대상으로) 이르기까지 다양한 실험대상을 사용하였다.

궁극적으로는 인간의 학습과 기억을 이해하

기 위한 것임에도 불구하고, 연구자들이 실험동물을 사용하는 이유는 다음과 같다. 첫째는, 동물실험에서 얻은 연구결과는 인간의 학습과 기억의 생물학적 기제를 이해하는데 통찰을 제공해 줄 것이라는 것이다. 이는 정보를 처리하고 통합함에 있어서 하등동물과 고등동물 사이에 차이가 존재하지만, 다양한 종들의 신경계 내에는 종간에 공통적인 생물학적 기제가 존재할 것이라는 가정에 기초한다. 구체적으로, 인간의 뇌는 하등동물에게는 존재하지 않는 기능들, 예를 들어, 언어의 사용이나 추상적 사고와 같은 기능들을 가지고 있다. 하지만, 특정 유형의 학습과정중에 신경계 내에서 일어나는 생리학적 현상은 종간에 많은 유사성이 있음이 관찰되었다. 예를 들어, 연합학습의 기본적 형태인 고전적 조건화가 확립된 후 뉴런의 막에서 관찰되는 칼륨과 칼슘전류가 감소하는 현상은 연체 동물인 *Hermissenda* 와 포유동물인 토끼의 신경계에서 공통적으로 관찰된다(1). 또한 혐오사태를 다루는 적응반응의 전형적 형태인 눈꺼풀 반응의 고전적 조건화에 있어서, 뇌의 특정 부위의 손상이 조건반응의 습득과 파지에 미치는 영향에서도 인간과 토끼 사이에 대단히 유사하다는 사실이 관찰되었다(6).

인간의 학습과 기억을 이해하기 위한 연구에서 실험동물을 사용하는 두 번째 이유는, 손상, 신경활동 기록, 미세전기자극 등 연구를

위한 뇌의 조작이 가능하다는 점이다. 학습과 기억의 생물학적 기제를 규명하기 위하여 사용하는 연구방법중 가장 일반적인 것은 뇌의 특정 부위에 대한 손상과 학습 및 기억과제의 수행사이에 어떤 상관관계가 있는가를 밝히는 것이다. 이를 위하여 사고나 질병으로 인하여 자연적으로 발생하는 인간 뇌손상 환자를 대상으로, 특정 유형의 과제를 학습하고 기억하는 데 유발되는 결함을 측정하여 정상인과 비교할 수 있다. 한편, 인간피험자의 뇌에서 어느 부위가 손상되었는가를 평가하기 위해서는 컴퓨터 단층촬영술 (computerized tomography, CT), 자기공명법(magnetic resonance imaging, MRI), 양전자방출 단층촬영술(positron emission tomography, PET) 등의 뇌영상 기법을 사용하거나, 사후에 환자의 뇌를 해부하여 손상된 부위를 확인할 수 있다.

물론 인간을 이해하기 위한 연구에 인간피험자를 대상으로 하는 것이 가장 이상적인 것이겠지만, 자연적으로 발생하는 인간의 뇌손상 사례는 제한되어 있으며, 더우기 인간의 뇌를 실험적으로 조작할 수도 없다. 뿐만 아니라, 특정 부위의 뇌손상이 학습에 미치는 영향을 체계적으로 평가하는데 있어서도 한계점이 있다. 예를 들어, 순수한 학습에 대한 뇌손상의 영향을 자극정보의 처리나 주의(attention)와 같은 요소들의 영향으로부터 분리하기는 쉽지

않다. 또한 뇌손상으로 인한 과제 수행상의 결함을 학습(learning)과 수행(performance)상의 효과로 구분하는 것도 쉽지 않다. 이에 비하여 실험동물을 활용할 경우, 뇌의 특정 부위를 인위적으로 손상한 후 학습과제의 수행에 미치는 영향을 보다 체계적으로 평가할 수 있으며, 실험 후 뇌를 조직검사함으로써 손상된 뇌부위를 상세히 확인할 수 있다. 또한 뒤에서 소개될 토끼 손막반응의 고전적 조건화 패러다임의 경우, 연합 학습에 필요한 자극정보들의 입력과 표적반응의 출력에 관여하는 신경로가 상세히 밝혀져 있기 때문에, 학습에의 효과를 비연합적 반응, 감각자극의 처리과정, 또는 운동계에서의 반응출력에의 효과 등으로부터 분리하여 측정할 수가 있다[7].

실험동물을 대상으로 학습과 기억의 생물학적 기제를 규명하기 위해 사용하는 가장 일반적인 연구방법은 뇌의 특정 부위를 손상하고 이것이 학습 및 기억과제의 수행에 어떤 영향을 미치는가를 평가하는 것이다. 뇌손상을 유발하기 위해서는, 짧은 시간 동안 전류를 목표 부위에 흘려서 국소적인 뇌손상을 유발하는 기법, 뇌의 일정 부위를 흡입하는 방법, 그리고 뇌세포를 손상시키는 독성 약물을 미세주입하는 방법 등이 사용된다. 손상연구에서 특히 유의해야 할 점은 손상부위의 뉴런이 손상하려는 부위를 통과하는 축색을 포함하여 무차별적으로 영향을 받는다는 점과 손상에 따

른 신경섬유의 변성(degeneration)으로 인한 문제이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 지나가는 축삭은 손상시키지 않고 세포체만을 선택적으로 파괴시키는 글루타민산(glutamic acid)의 유사물질인 카이닌산(kainic acid)을 사용하기도 한다. 최근에는, 특정 뇌부위의 손상이 학습 자체를 불가능하게 하였는지 아니면 수행 즉, 학습된 반응의 산출과 관련된 운동계에서의 신경활동을 방해하였는가를 보다 체계적으로 평가하기 위하여, 특정 부위의 뇌세포의 기능을 일시적으로 방해한 상태에서 행동상의 결함여부를 측정하고, 다시 뇌세포의 기능을 정상으로 회복시킨 후 재평가하는 회복가능한 손상법을 사용하기도 한다. 이를 위하여 신경계내 목표 부위에 국소마취제를 주사하거나 차게 얼리는 방법이 사용된다.

실험동물 대상 연구에 사용하는 또 다른 방법은, 뇌의 특정 부위에 전극을 삽입하여 학습과정 동안 일어나는 뉴런들의 활동을 기록하여 행동상의 변화와의 관련성을 분석하는 것이다. 또한, 뇌의 특정 부위에 삽입된 전극을 통하여 미세한 전기 자극을 가해 신경활동을 유발한 후 학습과제의 수행과의 연관성을 관찰할 수 있다. 예를 들어, 특정 자극정보를 전달하는 신경로상의 뇌부위를 체계적으로 자극하여 학습과제의 수행결과와 비교, 분석함으로써 관련 신경구조물들의 기능을 평가할 수 있다. 마지막으로, 학습과 기억과정에 관여하

는 것으로 보이는 어떤 신경전달물질의 효능제나 억제제를 주입하여 학습과정에 미치는 효과를 평가함으로써 학습의 생화학적 기제를 규명하기도 한다. 이러한 연구방법들은 각각 독특한 장점과 함께 한계점도 있으므로 상호 보완적으로 사용하는 것이 필요하다.

학습의 신경실체를 규명하기 위한 연구에서 사용하는 학습 패러다임에 있어서는, 반응이 단순하여 분석이 용이하다는 이유로 습관화(habituation)와 민감화(sensitization)로 대표되는 단일자극 학습(single stimulus learning)과(8), 두 가지 또는 그 이상의, 자극과 자극, 자극과 반응, 또는 반응과 사태 사이의 관련성을 추정해야 하는 연합학습(associative learning) 패러다임이 주로 사용되었다(9, 10). 단일자극 학습의 경우, 한 자극의 반복제시에 의한 행동의 변화를 매개하는 신경기제를 규명하기 위해 연체동물인 군소(aplysia)의 후퇴반사와 같이 주로 무척추동물의 반사반응이 모델체계로 사용되었다. 연합학습에 관여하는 신경구조물과 그 과정을 밝히기 위해서는 군소의 아가미 철회반응의 고전적 조건화, Hermissenda의 촉각 수축반응의 고전적 조건화, 그리고 토끼의 순막반응의 고전적 조건화와 같이, 표적반응의 학습과정에 관여하는 신경회로의 규명이 용이한 모델체계가 사용되었다(10, 11). 그 외에도 달팽이류의 일종인 Limax(12),

Pleurobranchaea[13] 등이 학습과 기억의 생물학적 기제를 연구하기 위한 목적으로 사용되었다.

학습과 기억의 생물학적 기제에 관한 연구에서 어떤 실험대상과 학습패러다임을 도입하느냐 하는 문제는 연구의 목적에 비추어 결정될 문제이다. 다만 도입된 실험대상물이 확실한 형태의 행동적 가소성을 보여주며, 학습된 반응의 신경로에 대한 분석이 가능한 것이라야 한다.

4. 습관화와 민감화

학습과 기억의 생물학적 기제에 관한 가장 현저한 업적은 무척추동물의 신경계에서 단순 반사행동을 모델체계로 사용함으로써 이루어졌다. 무척추동물의 단순반사 반응이 학습의 생리적 기제의 연구에 도입된 이유는, 표적반응이 비교적 크기가 크고 소수의 뉴런들로 구성된 단순한 신경계에 의해 통제되는 반사행동들로 구성되어 있기 때문에, 경험에 의해 수정되는 단순 반사행동에 대한 신경로의 분석이 고등척추동물에 비해 상대적으로 용이하기 때문이다.

무척추동물 모델체계를 사용하여 학습에 관한 신경기제를 분석한 대표적인 예는 습관화와 민감화이다. 습관화란 특정자극을 유발하는 단일자극을 반복적으로 제시하면 그 반응

의 강도가 감소하는 현상을 말한다. 습관화는 단순한 무척추체계와 척추반사에서도 인간의 정향반응에 이르기까지 광범위한 행동에서 관찰되며, 행동적 가소성에 대한 가장 원시적인 예이다[14]. 예를 들어, 우리는 주변에 어떤 잡음이 있을 경우 처음에는 민감하게 반응하다가도 점차 익숙해져서 나중에는 특별한 주의를 기울이지 않게 된다.

Kandel[15]은 군소의 아가미 철회반사를 대상으로 습관화가 일어나는 동안 신경세포 수준에서 유발되는 변화를 자세히 기술하였다. 그는 군소의 아가미 반사 신경회로가 전기 자극에 의해 수정될 수 있음을 보임으로써 학습이 세포수준에서의 변화를 야기함을 밝혔다. 군소는 반사적으로 통제되는 아가미와 수관(siphon)을 가지고 있다. 수관은 아가미의 바로 윗부분에 있는데, 수관 주변에 가벼운 자극을 가하면 군소는 아가미와 수관을 철회하여 오므리는 무조건반사 반응을 보인다. 아가미 철회반사를 매개하는 신경회로는 13개의 중추 운동뉴런과 30개의 말초 운동뉴런들로 구성된다. 중추 운동뉴런은 아가미와 수관에 있는 약 48개의 감각뉴런으로부터 정보를 받으며, 말초 운동뉴런은 반사반응을 유발하는 근육으로 직접 투사한다. 따라서 감각 뉴런으로부터 운동뉴런과 개재뉴런으로의 흥분성 정보입력이 반사반응을 유발한다.

군소에서의 습관화는 수관이 반복적으로 자

극됨으로써 아가미 철회반응의 강도가 점차로 약해지는 현상이다. 이 습관화는 수관에 있는 감각뉴런의 시냅스 전 축색종말에 유입되는 칼슘이온(Ca^{2+})의 수가 감소함으로써 일어나는 시냅스 억제제의 결과로 보인다. 축색종말에 유입되는 칼슘이온의 수가 감소하면 활동전위에 의해 방출되는 신경전달물질의 양이 감소되게 된다. 습관화 현상의 지속기간은 자극량에 달려있다(16).

민감화는, 습관화와 달리 강한 자극을 반복해서 제시할 경우 약한 자극에 대한 반응의 강도가 증가하는 현상을 말한다. 군소의 꼬리 부분을 반복해서 자극하면 아가미 철회반응의 강도가 오히려 수시간 또는 수일 동안 증대되는 민감화가 일어난다. 군소의 아가미 철회반응의 경우 습관화가 일어나는 시냅스에서 민감화도 일어난다. 다만, 습관화가 시냅스 억제의 결과임에 반하여, 민감화는 감각뉴런에서 분비되는 신경전달물질의 양이 증가함에 따른 시냅스 축진의 결과이다(8). 시냅스 축진을 유발하는 신경전달물질중의 하나는 세로토닌(serotonin, 5-HT)이다. 세로토닌은 감각뉴런의 축색종말에 있는 효소(adenylate cyclase)를 활성화시키고, 이 효소는 cAMP 수준을 증가시킴으로써 또 다른 효소(a protein kinase)를 활성화시키며, 이것이 활동전위의 후반부에 열리는 칼륨이온(K^+) 통로의 수를 감소시켜서, 결국 활동전위의 지속기간을 연장시킨

다.

연구자들 사이에 습관화와 민감화가 갖는 학습에서의 의미에 대하여 논쟁이 있었다. 예를 들어, 위에서 소개한 Kandel의 연구에 대하여 Alkon(17)은 습관화와 민감화가 연합학습과는 본질적으로 다른 것이라고 주장하였다. Kandel의 실험에서 습관화는 이미 존재하던 반응의 강도만이 변화되었으나, 학습은 "새로운" 행동의 습득을 포함해야 한다는 것이다. 이에 반하여, 습관화와 민감화도 학습의 특성을 반영한다는 견해도 있다(14). 즉 습관화는 변화된 반응양식이 수일 이상을 지속한다는 점에서 운동계의 피로효과와는 구분된다. 또한 어떤 자극을 반복해서 제시하는 것은, 고전적 조건화에서 유기체로 하여금 그 자극을 무조건자극과 연합시키는 데에 영향을 미치거나, 도구적 조건화에서 그 자극을 반응을 하기 위한 신호로 사용하려는 유기체의 준비성에 영향을 미칠 수 있다(18). 이러한 현상을 잠재적 억제(latent inhibition)라 하는데, 이 효과도 수일 이상 지속된다는 점에서 어떤 장기적 학습이 일어남을 반영한다고 볼 수 있다. 연합 학습 이론가들이 습관화나 잠재적 억제가 일어나는 이유를 설명하는 데는 두가지 이론이 있는데, 하나는 특정 자극과 그 자극이 반복적으로 제시되었던 맥락 사이에 연합이 형성되었다는 것이고, 다른 하나는 특정 자극과 그 자극 제시 후 아무런 결과가 뒤따르지 아니하

는 그 상태 자체가 연합되었다는 것이다[19]. 따라서 이러한 관점에서는 습관화나 민감화도 광의의 개념에서는 연합학습의 한 형태로 간주되어야 한다는 것이다.

5. 연합학습

5.1. 군소의 아가미 철회반응의 고전적 조건화

군소의 아가미 철회반응 모델체계를 사용하여 습관화와 민감화에 대한 연구뿐만 아니라 연합학습의 신경기체에 대한 연구도 진행되었다. Carew등[20]은 자유롭게 수영하는 군소의 아가미와 수관 주변에 붓과 같은 것으로 제시하는 촉각자극을 조건자극으로 제시한 후, 꼬리부분에 가하는 전기쇼크를 무조건자극으로 제시하여 고전적 조건화를 실시하였다. 조건화 이전에는 조건자극의 단독제시가 약한 아가미 철회반응을 유발하지만, 조건화절차를 통하여 조건자극에 대한 반응의 강도가 강해진다.

군소의 아가미 철회반응의 고전적 조건화의 세포적 기체에 관한 연구결과들은, 조건화 시행 동안 칼슘이온 유입의 변화지표로 사용되는 활동전위의 진폭이 조건화 시행 수와 더불어 증가됨을 관찰하였다. 그러나 조건화로 유발된 활동전위의 진폭이 왜 증가하는가에 대한 세포생리학적 기전은 아직 분명치 않다. 한가지 가능성은 세로토닌이 cAMP 수준에 영

향을 미쳐서 감각뉴런의 축색종말에서 유입되는 칼슘이온(Ca^{2+})의 양을 증가시키는 것이다.

5.2. Hermissenda의 촉각 수축반응의

고전적 조건화

또 다른 종류의 연체동물인 Hermissenda가 고전적 조건화의 신경실체 연구에 사용되었다. Hermissenda의 고전적 조건화는 획득, 파지, 소거 등 여러면에서 고등포유동물에게서 관찰되는 조건화와 유사하다. 바다 밑에 사는 Hermissenda는 빛을 향해서 움직이는 경향이 있으며, 해수의 유동에 대하여는 발을 수축하여 바닥에 달라붙는 반응을 한다. 즉, 빛 자극은 단일 운동기관인 촉각근육을 신장시키고 회전자극은 촉각근육의 반사적 수축을 이끌어낸다. 고전적 조건화 패러다임에서 빛을 조건자극으로 회전자극을 무조건자극으로 배쌍제시하여 조건반응이 확립되면, 조건자극의 제시만으로 새로운 근육의 수축반응이 유발되는데, 이는 완전히 새로운 반응의 학습이 이루어지는 것이다[17, 21]. Hermissenda의 고전적 조건화 패러다임은 조건자극이 비협오적 감각입력이고 무조건자극은 그 특성상 혐오적이라는 점에서, 뒤에서 논의할 토끼의 순막반응의 고전적 조건화 패러다임과 유사하다.

Hermissenda의 촉각 수축반응의 고전적 조건화에서 조건자극과 무조건자극이 수렴되어 연합학습을 가능하게 하는 신경회로는 다음

과 같다(22, 23). Hermissenda의 각 안구에는 두 개의 A형과 세 개의 B형 광수용기가 있으며, 각 시신경절에는 13개의 시각 뉴런들이 있고, 각 평형포에는 12개의 모세포가 있다. 빛 자극은 안구의 광수용기를 활성화하여 개재뉴런, 운동뉴런, 그리고 근육으로 전달된다. 회전자극은 섬모에 의해 신경흥분으로 변환되어 역시 개재뉴런, 운동뉴런, 그리고 근육으로 전달된다. 두부에 있는 일부 모세포의 축삭이 B형 광수용기에 연결하며, A형 광수용기는 촉각수축과 운동을 통제하는 운동신경에 대하여 흥분성 시냅스를 형성하는데, B형 광수용기가 A형 광수용기에 억제성 시냅스를 형성한다.

연합학습과 관련된 세포수준에서의 신경활동에 대한 실질적인 기록은 고전적 조건화에 관여하는 것으로 보이는 Hermissenda의 B형 광수용기에서 최초로 이루어졌다. 빛 자극의 제시는, 세포 수준에서, B형 광수용기에 대해 과분극을 유발하고, 이어서 칼륨이온(K^+)의 유출과 저항의 증가로 인한 일시적인 감분극을 유발하는데, 이것이 세포의 흥분성을 증대시킨다(17, 22). 조건화 동안 세포 내에 축적되는 칼슘(Ca^{2+})은 세포막 단백질의 특성을 변화시키는 효소를 활성화하고, 세포막 단백질의 변화가 칼슘과 칼륨의 이온들이 흐르는 채널을 통제한다.

행동 반응면에서, 연합학습은 빛과 회전자극

의 배쌍제시에 따른 실행의 함수로 증가한다. 세포수준에서의 학습은 빛과 회전자극의 배쌍제시에 따라 B형세포에서 발생하는 저항의 증가와 축적된 감분극의 결과이다. 조건화는 protein kinase C(PKC) 효소를 세포체로부터 수상돌기로 이동시키고, 여기서 PKC는 칼륨 채널을 개방하여 B형 세포에서의 변화를 유발한다. 학습된 연합의 파지, 즉 조건화 획득 시행 후 수일 동안 지속적으로 관찰되는 기억에 대한 세포수준에서의 설명은 다음과 같다. 학습시행이 종료되면 B형 광수용기의 막전위는 조건화 전 안정시의 수준을 회복하지만, 저항은 증가된 채로 유지된다. 따라서 조건반응이 확립된 이후에 B형 광수용기는 보다 큰 흥분성을 갖게 되며, 이는 세포막을 통과한 전류가 이전보다 더 큰 전압변화를 일으킬 수 있게 하는 것이다(1). 따라서 빛자극의 제시는 B형 광수용기에서 학습시행 이전에 비해 더 큰 감분극을 유발하게 되고, 특정 개재뉴런과 운동뉴런에 영향을 미쳐 결과적으로 빛 자극에 대한 운동을 감소시킨다. 따라서 행동적 수준에서의 학습된 연합의 파지는 B형 광수용기에서의 저항의 증가와 세포수준에서의 흥분성의 증가로 나타나는 것이다.

5.3. 토끼 순막반응의 고전적 조건화

일반적으로, 학습과 기억의 기초에 대한 구체적인 신경생리적, 생화학적 분석은 일반 포

유동물의 신경계에서는 어렵다. 왜냐하면, 복잡한 포유동물의 신경계에서는 학습의 지표로 평가되는 표적반응에 감각계, 운동계 등 여러 가지 신경구조물들이 관여하므로, 신경계내 어느 부위에서 학습에 결정적인 신경의 가소적 변화가 발생하는지를 분리하기가 어렵기 때문이다. 그러므로 이 분야에서의 과학적 연구의 진척을 위해서는, 포유동물중에서도 표적반응이 비교적 단순하여 학습과정에 관여하는 신경로의 분석이 용이한 단순한 모델체계를 발전시키는 것이 중요하다. 이러한 점에서 토끼의 눈꺼풀/순막반응의 고전적 조건화 패러다임은 연합학습에 대한 신경기체의 연구를 위해 최적으로 간주되며, 가장 광범위하게 도입된 모델체계이다.

토끼의 안구 주위에 공기분사나 전기쇼크를 가하여 각막을 자극하면 안구가 들어가고 순막이 팽창하며 눈꺼풀이 닫히는 일련의 반사운동이 일어난다[24]. 이 순막반응을 유발하는 무조건자극인 공기분사나 전기쇼크에 소리나 빛과 같은 조건자극을 배쌍제시함으로써 매우 신뢰로운 조건반응의 확립이 가능하다. 연합학습의 기본 형태인 순막반응의 고전적 조건화는 혐오적인 자극을 처리하는 효과적인 적응반응이며, 숙련된 운동학습의 전형적인 예이다. 이러한 혐오적 환경자극에 대한 적응반응의 학습은 인간과 동물에게서 광범위하게 일어난다[25]. 순막반응과 눈꺼풀 반응은 동

일 운동계에서 일어나며, 토끼와 인간에게서 이러한 과제의 학습과 파지를 비교한 결과, 두 종간에 대단히 유사함을 보였다[24, 6, 26]. 행동의 학습과정 측면에서, 순막반응의 고전적 조건화 패러다임은 단순변별 및 조건변별, 자극일반화, 잠재학습, 소거 및 조건억제와 같은 연합학습의 모든 현상들을 보여주므로 [27], 연합학습의 특성을 규명하기 위해 널리 도입되었다.

순막반응의 고전적 조건화는 학습과 기억의 생물학적 기제를 밝히고자 하는 연구에도 독특한 잇점들을 제공한다[28, 27]. 첫째, 조건반응의 획득에 관여하는 자극조건들을 분명히 기술할 수 있다. 둘째, 조건자극으로 사용되는 소리나 빛 자극에 대하여 무조건 반응(alpha response)이 유발되지 않으므로, 비연합적 현상이 학습된 조건반응의 측정치에 혼입되지 않는다. 셋째, 무조건자극을 반복제시하여도 조건자극에 대하여 허구조건반응(pseudoconditioned response)을 유발하지 않는다. 넷째, 조건반응이 단일 학습시행 내에 획득될 수는 있지만, 완전한 조건반응의 확립을 위해서는 충분한 학습시행을 필요로 한다. 따라서 조건화 시행 동안 신경계에서 일어나는 점진적인 변화의 과정을 체계적으로 관찰할 수 있다. 다섯째, 조건자극과 무조건자극의 강도, 시행과 자극들 간의 간격 등과 같은 변인들이 조건반응의 획득에 미치는 효과가 많

은 경험적 연구들에 의해 상세히 밝혀졌으므로, 이러한 변인들이 연합과정에 미치는 영향을 신경계 수준에서도 분석할 수가 있다. 마지막으로, 조건반응이 확연하여 반응의 잠재기와 진폭의 변화를 쉽게 측정할 수 있으므로, 조건화 시행 동안 행동반응과 생리적 반응의 변화를 비교, 분석할 수 있다. 이러한 잇점들 때문에 토끼 순막반응의 고전적 조건화 패러다임은 학습의 신경실체를 규명하기 위한 연구에 가장 광범위하게 사용되었다.

연합학습의 신경실체를 규명하기 위하여 먼저 순막반응의 고전적 조건화에 필수적인 신경회로를 규명하기 위한 연구들이 활발하게 진행되었다. 기억흔적이 형성되는 국소화된 엔그램의 부위를 찾기 위해서는 일차적으로 중추신경계 내에서 조건화에 필수적인 신경회로를 규명하여야 하기 때문이다. 이를 위하여 국소손상법, 신경활동 기록법, 미세전기자극법 등 다양한 뇌조작 방법들과 해부학적 기법들이 도입되었으며, 이러한 연구결과들은 순막조건화에 필수적인 신경회로가 소뇌와 뇌간에 걸쳐 존재함을 밝혔는 바, 순막조건화 신경회로를 간략히 요약하면 다음과 같다[28, 29, 30]. 고전적 순막조건화에서 무조건 자극인 각막부위에 제시되는 체감각 자극은 삼차신경(trigeminal nucleus)을 지나 대측의 하 올리브핵(inferior olive)에 이르고, 여기에서 기사하는 등상섬유(climbing fiber)를 통해 동

측 소뇌피질 단소엽(cerebellar cortex, hemispherical lobule VI)으로 투사하여 퍼킨지세포(Purkinje cell)와 연결한다. 순막조건화에서 조건자극으로 주로 사용되는 청각자극 정보는 배외측 와우핵(ventral cochlear nucleus)을 지나 연수의 교핵(pontine nuclei)에 이르고, 여기에서 기사하는 대상섬유(mossy fiber)를 통해 소뇌피질 단소엽으로 투사되어 과립세포(granule cell)를 거쳐 퍼킨지세포와 연결한다. 소뇌피질에서 등상섬유는 퍼킨지세포에 강력한 흥분적 시냅스를 형성하는 한편, 대상섬유의 신경충동은 과립세포를 자극하고 과립세포의 축색인 평행섬유(parallel fiber)가 퍼킨지세포에 흥분성 시냅스를 형성한다. 그러므로 조건자극과 무조건 자극에 대한 정보는 소뇌피질의 퍼킨지세포에서 수렴되는 것이다.

한편 하 올리브에서 기사하는 등상섬유와 교핵에서 기사하는 대상섬유는 각각 무조건자극과 조건자극에 관한 신경정보를 소뇌피질로 입력시킬 뿐만 아니라 각각의 축부지를 통해 소뇌중간핵(cerebellar interpositus nucleus)으로도 투사한다. 따라서 고전적 순막조건화에 필요한 조건자극과 무조건자극 정보는 소뇌내의 두 신경구조물, 즉 소뇌피질과 소뇌중간핵에서 수렴된다. 한편, 소뇌피질로부터의 유일한 출력로는 퍼킨지세포의 축색으로부터 소뇌중간핵에 있는 뉴런과의 연결이다. 조건

반응을 유발하는 소뇌 원심성 정보는 소뇌중간핵에서 상소뇌각(superior cerebellar peduncle)을 통해 대측의 적핵(red nucleus)에 투사되고, 다시 동측의 부외전신경핵(accessory abducens nucleus)에 투사되어, 최종적으로 순막조건반응을 일으킨다(28, 29, 31).

순막반응과 같이 혐오적 사태를 다루는 순응적 운동반응을 학습하고 기억하는 데에 필수적인 신경회로가 소뇌에 존재한다는 사실은 운동학습에서의 소뇌의 역할에 대한 초기의 이론들과 일치한다(32, 33, 34, 35). 운동학습의 이론적 모델들은 대상섬유와 등상섬유에서 소뇌피질로의 입력이 운동기술의 습득, 조직화 및 파지를 위한 연합학습에 필수적인 자극수렴을 가능하게 한다는 것이다. 그러므로 이러한 유형의 학습과 기억을 위한 신경 가소성의 부위를 탐색하는데 있어서는, 고전적 순막조건화에 필요한 조건자극과 무조건자극에 대한 신경정보가 수렴되는 소뇌피질과 소뇌중간핵이 가장 주목받는 부위였다.

그러나 신경가소성의 부위를 규명하기 위해서 소뇌피질을 손상한 연구결과의 해석에 대하여는 서로 다른 견해들이 존재한다. 예를 들어, 소뇌피질 손상으로 인해 조건반응의 학습과 파지가 영구적으로 불가능하였고(36, 37, 38), 소뇌피질의 국소적 손상은 조건반응을 폐지하였지만 무조건반응에는 영향을 미치지 않

았다(39, 40). 한편, 소뇌피질의 손상이 학습된 조건반응을 폐지하였으나 재학습에 의해 회복이 가능하였음이 보고되기도 하였다(41, 42). 따라서, 이러한 연구자들은 소뇌피질이 순막조건화에 필수적인 신경구조물이라고 보았으며, 과립세포의 축색인 평행섬유와 퍼킨지세포 수상돌기간의 시냅스가 하올리브로부터 들어오는 등상섬유의 활성화에 의해서 수정될 수 있다고 제안하였다(35). 반면에, 다른 연구자들은 조건화의 기억흔적이 소뇌중간핵에서 일어나며 소뇌피질은 조건화에 중요한 기능을 수행하지만 필수적인 것은 아니라고 하였다.

국소적 뇌손상기법은 필수적인 기억흔적 회로를 찾는 데는 사용될 수 있으나, 그 방법만으로 국소화된 엔그램의 부위를 규명하는 데는 한계점이 있다. 특히 소뇌의 해부학적인 구조로 인하여, 소뇌중간핵은 전혀 손상되지 않으면서 소뇌피질만을 손상하기는 실험적으로 대단히 어려우므로, 소뇌피질을 손상할 때 소뇌중간핵도 부분적으로 손상되었을 가능성이 있는 것이다. 또한, 소뇌피질로부터의 유일한 출력로가 퍼킨지세포를 통한 소뇌중간핵으로의 투사이기 때문에, 소뇌중간핵의 손상은 그 부위에서의 신경의 가소적 변화를 방해하였을 가능성과 함께, 조건반응과 관련된 소뇌 원심성 정보를 소뇌피질로부터 적핵으로 출력하는 것을 방해하였을 가능성을 함께 가지고 있는

것이다.

이러한 손상기법의 방법론적 한계를 극복하기 위하여, 연구자들은 학습과정 동안 소뇌중간핵, 소뇌피질의 퍼킨지세포, 그리고 적핵 등에서 신경활동을 미세기록하였다(43, 44). 또한, 국소마취제인 lidocaine이나 억제성 신경전달물질인 GABA의 효능제인 muscimol을 미세주입하거나, 뇌의 표적부위를 국소적으로 냉동함으로써 일시적으로 신경활동을 억제하는 기법을 도입하기도 하였다(45, 46, 29). 예를 들어, 체감각 자극 대신에 대상섬유의 미세전기자극을 조건자극으로, 등상섬유의 자극을 무조건자극으로 배쌍제시하였을 때도 체감각 자극을 사용했을 때와 유사한 조건화를 관찰할 수 있었다(47). 이러한 연구결과들을 종합하면, 소뇌피질과 소뇌중간핵은 고전적 순막조건화에 필수적인 신경구조물이며, 조건반응의 학습과 파지에 필수적인 신경의 가소적 변화가 일어나는 데에 결정적인 역할을 함을 시사한다.

소뇌에서의 시냅스 가소성의 분자적 기제로서는, 아직 충분히 밝혀진 것은 아니지만, 장기억제(long-term depression)가설이 제안되었다(48, 49, 50, 51, 52). 경험에 의한 학습이나 적응의 결과로 소뇌에서 발생하는 시냅스 수정의 중심부위는 평행섬유와 퍼킨지세포 간의 시냅스이다. 장기억제란 평행섬유만을 자극하면 퍼킨지세포와의 시냅스가 일시적으

로(30분 정도) 강화되지만, 평행섬유와 등상섬유가 함께 자극되면 퍼킨지세포에 대한 평행섬유 시냅스의 유효성이 선택적으로 감소되고, 이 효과는 수 시간 이상 지속되는 현상이다. 퍼킨지세포는 소뇌중간핵에 억제성 시냅스를 형성하므로, 두 자극의 배쌍입력으로 인한 퍼킨지세포의 억제된 활동은 소뇌중간핵의 활성화 증대로 나타난다. 장기억제는 흥분성 아미노산 수용기의 한 하위 유형인 AMPA수용기의 민감도가 떨어진 결과로 보이지만 그 발생기제는 아직 충분히 밝혀지지 못했다. 이 가설이 학습과 기억의 신경 생리적 기제로 받아들여지기 위해서는 학습된 행동반응과의 연관성을 체계적으로 규명하는 충분한 연구가 이루어져야 할 것이다.

6. 해마 기억의 생물학적 기제

간질발작 치료를 위해 측두엽이 절제된 H.M.이라는 환자로 인해 해마기억에 대한 연구가 본격화되었다. H.M.은 좌우측 측두엽의 중앙부분을 제거하는 수술을 받았다. 이 부위는 측두엽의 전측 8cm를 포함하는데, 해마의 약 3분의 2와 모든 편도체가 제거된 것이다. 이로 인하여 그는 약간의 후행성 기억상실증(retrograde amnesia)과 심각한 전진성 기억상실증(anterograde amnesia)을 보였다. 이 보고 이후, 같은 부위에 뇌손상을 입은 인간과

협지는 물론, 쥐, 고양이, 토끼 등의 실험동물을 사용한 많은 해마손상 연구가 활발하게 이루어졌으며, 주로 해마의 특정 부위의 손상과 학습과제 수행에서의 결함 사이의 관계성을 검증하고자 하였다(53, 54).

해마에서의 학습과 기억에 관한 연구들은 해마가 장기 외현기억(declarative memory)을 형성하는데 중요한 역할을 함을 밝혔다. 해마에서의 학습과 기억에 관련된 생리적 기제로서는 장기증강(long-term potentiation)가설이 제안되었다(55). 해마체의 CA3 영역에 있는 추체세포들은 치상회의 등상섬유로부터 입력을 받아 CA1 영역의 추체세포에 시냅스를 형성한다. 장기증강은 해마의 CA1 추체세포들에서 보이는 시냅스 유효성의 장기적 변화이다. 즉, 치상회의 등상섬유나 CA3 추체세포의 축삭을 높은 빈도로 반복적인 자극을 가하면 CA1 추체세포들의 흥분성 시냅스 반응이 뚜렷이 증가한다. 이러한 방식의 장기증강은 비연합적이며 단지 입력자극의 강도에만 영향을 받는다. 장기증강은 연합적 방식으로도 유도될 수 있다. 해마 추체세포의 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용기는 마그네슘에 의해 방해되어 비활성화 된다. 그러나 높은 빈도의 자극을 가하면 나트륨이온(Na^+)과 칼슘이온(Ca^{2+})이 세포내로 유입되어 감분극을 유발한다. 이와같이 신경전달물질(glutamate)과 세포막의 감분극을 통제함으로써 NMDA

수용기가 열리게 된다.

장기증강에는 흥분성 아미노산인 글루타민(glutamine) 수용기인 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용기가 관여하는 것으로 보인다. 즉, 해마의 CA1 뉴런에서 NMDA 수용기를 통해 칼슘이온이 유입되면 연접 후 세포내의 칼슘-의존성 2차전달체계가 활성화되게 되는데, 이것이 시냅스 전위를 장기간 지속적으로 증가시키게 된다. 연접전위의 진폭이 증가하는 이유는 시냅스 후 뉴런에서 신경전달물질에 대한 민감도가 증가하는 것과, 시냅스 전 종말공에 작용하여 신경전달물질을 장시간 지속적으로 방출시키게 하는 어떤 후행성 전달자(retrograde messenger)를 생성하기 때문이다. 칼슘이온(Ca^{2+})은 장기증강을 유발하는데도 중요한 역할을 한다. 만약 칼슘의 유입이 방해되면 장기증강은 일어나지 않는데, 이는 칼슘이 칼슘-의존성 단백질 활성화에 의해 활성화되는 시냅스 활동을 촉진하기 때문으로 보인다. NMDA 수용기의 활성화를 방해하는 약물인 AP5를 외측 뇌실에 주입하면 장기증강이 방해되고, 공간지각이 요구되는 학습과제의 수행 역시 방해된다(56).

한가지 흥미로운 사실은, 고전적 조건화 시행 동안 토끼 해마의 CA1 추체세포와 Hermissenda의 B형 광수용기에서 보이는 생물리적 현상에 많은 유사성이 존재한다는 점이다. 예를 들어, 두 종류의 세포에서 공통적

으로 보이는, PKC의 활성화에 따른 칼륨전류의 변화가 연합학습에 관련된 신경적 수정의 일반적 기제에 공통점이 있음을 시사한다 [57].

7. 결어

학습과 기억의 생물학적 기제를 밝히려는 연구들은 연체동물에서 인간피험자에 이르기까지 다양한 동물들을 대상으로 하여, 습관화와 민감화, 그리고 연합학습 등 여러 가지 학습패러다임들을 모델체계로 사용하였다. 이러한 모델체계는 학습현상을 구체적인 행동반응의 차원에서 기술할 수 있고, 표적 반응의 학습을 위한 자극정보를 입력하고 반응을 유발하는 신경정보의 출력과 관련된 구심성, 원심성 신경로의 분석이 가능하다는 점에서, 학습의 생리적 기제의 규명에 유용한 수단을 제공하였다. 특히 연체동물들을 대상으로 한 연구들에서는 반사반응을 매개하는 신경계가 비교적 단순하기 때문에, 습관화와 민감화, 그리고 고전적 조건화의 생리적 기제를 세포적, 분자적 수준에서 분석할 수 있었다.

고전적 순막조건화 패러다임을 사용한 연구들은, 조건반응의 학습과 파지를 위해 필수적인 신경회로가 소뇌와 뇌간에 존재함을 밝혔다. 이 유형의 학습과 기억에 관련된 신경가소성의 부위가 소뇌 중간핵인가, 소뇌피질인가,

아니면 두 신경구조물 모두인가에 대해 논쟁이 존재하지만, 가장 가능성이 큰 엔그램의 부위는 소뇌피질의 퍼킨지 뉴런과 관련된다. 이러한 연구들은 중추신경계 내에서 학습과 기억-특히 혐오적 사태를 처리하는 적응적 행동반응의 학습과 기억에 필수적인 신경가소성이 일어나는 부위가 뇌내에 고도로 국소화되어 있다는 가설을 지지한다.

학습과 기억의 생물학적 기제에 관한 연구에서, 주요 논쟁점 중의 하나는 기억흔적이 뇌내 특정 시냅스에 국소화되어 있는가, 아니면 수많은 뉴런들과 각 뉴런들의 시냅스가 복잡하게 연결된 하나의 신경망으로 보아야 하는가 하는 것이다. 전자의 입장은 기억 또는 정보의 저장에 시냅스 수정이라는 형태로 저장된다는 Hebb[58]의 신경가소성 가설에 바탕을 두고, 신경의 가소적 변화가 일어나는 엔그램의 부위를 탐색하고, 그 신경생리적, 생화학적 기초를 규명하고자 하는 것이었다. 앞에서 개관한 연구들은 학습과 기억에 필수적인 신경실체가 뇌에서 고도로 국소화되어 있다는 가설을 지지한다.

후자의 입장은 학습과 기억의 생물학적 실체를 신경망적 관점에서 파악하려고 하며, 중추신경계내 다양한 신경망의 형태들이 각각 특정 정보를 표상하고 있다는 가정하에, 관련 신경구조물들의 해부학적 연결과 상호작용 기제를 규명하고자 하였다[59]. 이러한 연구들은 학습

과 기억에 관련된 가장 중요한 구조물들로 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 내측 중격(medial septum), 그리고 신피질(neocortex) 등에 초점을 맞추었다.

그러나, 앞에서 살펴본 바와 같이, 해마, 내측 중격, 그리고 신피질 등은 고전적 순막 조건화 패러다임에 있어서는 조건반응의 획득과 파지에 중요한 역할을 수행하는 것으로 보이지만(60, 61, 62, 63, 56), 이러한 신경구조물들이 제거된 상태에서도 조건반응의 획득과 파지가 가능하다는 점에서 조건화에 필수적인 신경구조물은 아니다(64). 고전적 순막조건화 학습과정중 해마에서 관찰되는 신경활동을 기록한 연구들은, 해마가 이러한 유형의 학습과 기억흔적의 형성에 밀접히 관여한다는 가설을 지지한다(65). 그러나 순막조건화와 같이 중립적인 조건자극과 적응적 행동반응간의 연합을 학습하는 데에는 해마가 필수적인 앵그램의 부위는 아니라는 것이다.

근래에는, 인간의 장기기억체계를 두 가지 유형, 즉 외현기억(explicit or declarative memory)과 암묵기억(implicit or procedural memory)으로 분류하기도 한다(66). 외현기억은 의식적 주의를 필요로 하며, 사태나 사실들에 대한 정보를 획득하고 파지하는 것으로서, 회상이나 재인검사로 그 정확성을 측정할 수 있다. 반면, 암묵기억은 의식적인 주의가 없이도 학습가능한 것인데, 운동기술과 같이

수행상의 변화로써 측정될 수 있다. 앞에서 개관했던 실험동물을 대상으로 연합학습 패러다임에서 사용한 학습과제들은 환경에서의 혐오 자극에 대한 적응적 반응을 학습하는 것으로 암묵기억의 한 예로 분류하기도 한다(65). 그리하여, 가설적 수준에서, 암묵기억에 대한 필수적인 기억흔적은 소뇌와 같이 뉴런수준에 국소화되어 있는 반면, 외현기억에 관여하는 신경구조물은 측두엽, 해마, 중격 등에 광범위하게 분포되어 있을 가능성이 있다고 제안되기도 하였다.

앞으로의 연구들은 뇌내에 국소화되어 있는 것으로 밝혀진 기억흔적회로에 대한 미시적 분석과 함께 행동반응의 학습을 매개하는 신경의 가소적 변화에 대한 분자적 기제를 보다 구체적으로 규명해야 할 것이다.

참고문헌

- [1] Alkon, D. L. (1987), *Memory trace in the brain*. Cambridge University Press, Cambridge.
- [2] Rosenzweig, M. R. (1984), Experience and the brain. *American Psychologist*, 39, 365-376.
- [3] Spinelli, D. H., Jensen, F. F., & DiPrisco, G. V. (1980), Early experience effect on dendritic branching in normally reared

- kittens. *Experimental Neurology*, 62, 1-11.
- [4] Bliss, T. V. P. & Lomo, T. (1993), Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- [5] Davies, S. N., Lester, R. A. J., Reymann, K. G., & Collingridge, G. L. (1989), Temporally distinct pre- and post-synaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature*, 338, 500-503.
- [6] Woodruff-Pak, D. S. (1988), Aging and classical conditioning: Parallel studies in rabbits and humans. *Neurobiology of Aging*, 9, 511-522.
- [7] Moon, Y., Ghoneim, M. M., & Gormezano, I. (1994), Nitrous Oxide: Sensory, motor, associative, and behavioral tolerance effects in classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Pharmacology biochemistry and behavior*, 47, 523-529.
- [8] Castellucci, V. F., & Kandel, E. R. (1976), Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science*, 194, 1176-1178.
- [9] Berger, T. W., Alger, B. E., & Thompson, R. F. (1976), Neuronal substrates of classical conditioning in the hippocampus. *Science*, 192, 483-485.
- [10] Cohen, D. H. (1980), The functional neuroanatomy of a conditioned response. In R. F. Thompson, L. H. Hicks, & V. B. Shvyrkov, (Eds.), *Neural mechanism of goal-directed behavior and learning* (pp. 283-302). Academic Press, New York.
- [11] Gormezano, I. (1972), Investigations of defense and reward conditioning in the rabbit. In A. H. Black & W. F. Sidowski (Eds.), *Classical conditioning II: Current research and theory* (pp. 151-181). Appleton, New York.
- [12] Sahley, C., Rudy, J. W., & Gelperin, A. (1984), Associative learning in a mollusk: A comparative analysis. In D. L. Alkon & J. Farley (Eds.), *Primary neural substrates of learning and behavior change*(pp. 243-258). Cambridge University Press, New York.
- [13] Davis, W. J., Villet, J., Lee, D., Rigler, M., Gillette, R., Prince, E. (1980), Selective and differential avoidance learning in the feeding and withdrawal behavior of *Pleurobranchaea californica*.

- Journal of Comparative Physiology*, 138, 157-165.
- [14] Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966), Habituation: A model phenomenon for the study of neural substrates of behavior. *Psychological Review*, 73, 16-43.
- [15] Kandel, E. R. (1976), *Cerebellar analysis of behavior*. Freeman, San Francisco.
- [16] Castellucci, V. F., Pinsker, H., Kupfermann, H. I., & Kandel, E. R. (1970), Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex. *Science*, 167, 1745-1748.
- [17] Alkon, D. L. (1983), Learning in a marine snail. *Scientific American*, 249, 70-84.
- [18] Lubow, R. E. (1973), Latent inhibition. *Psychological Bulletin*, 79, 398-407.
- [19] Wagner, A. R. (1981), SOP: A model of automatic memory processing in animal behavior. In N. E. Spear & R. R. Miller (Eds.), *Information processing in animals: Memory mechanisms*. Erlbaum, New Jersey.
- [20] Carew, T. J., Hawkins, R. D., & Kendel, E. R. (1983), Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*, 219, 397-400.
- [21] Lederhendler, I., Gart, S., & Alkon, D. L. (1986), Classical conditioning of *Hermissenda*: Origin of a new response. *Journal of Neuroscience*, 85, 1204-1211.
- [22] Alkon, D. L. (1984), Changes of membrane currents during learning. *Journal of Experimental Biology*, 112, 95-112.
- [23] Alkon, D. L. (1989), Memory storage and neural systems. *Scientific American*, July, 42-50.
- [24] Gormezano, I. (1966), Classical conditioning. In J. B. Sidowski (Ed.), *Experimental methods and instrumentation in psychology* (pp. 385-420). McGraw-Hill, New York.
- [25] Gormezano, I., & Coleman, S. R. (1973), The law of effect and CR contingent modification of the UCS. *Conditioned Reflex*, 8, 41-56.
- [26] Woodruff-Pak, D. S. (1993), Eyeblink classical conditioning in H.M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience*, 107, 911-925.
- [27] Gormezano, I., Keheo, E. J., &

- Marshall, B. (1983), Twenty years of classical conditioning research with the rabbit. In J. M. Sprague & A. N. Epstein (Eds.), *Progress in psychobiology and physiological psychology*, Vol. 11 (pp. 197-275). Academic Press, New York.
- [28] Thompson, R. F. (1986), The neurobiology of learning. *Science*, 233, 941-947.
- [29] Clark, R. E., & Lavond, D. G. (1993), Reversible lesions of the red nucleus during acquisition and retention of a classically conditioned behavior in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 107, 264-270.
- [30] Thompson, R. F., & Krupa, D. J. (1994), Organization of memory traces in the mammalian brain. *Annual Review of Neurosciences*, 17, 519-549.
- [31] 김현택(1991), 순막조건화에서의 적핵과 중간핵 및 소뇌피질 단소엽의 기능. 고려대학교 박사학위 청구논문.
- [32] Marr, D. (1969), A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology (London)*, 202, 437-470.
- [33] Albus, J. S. (1971), A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 10, 25-61.
- [34] Eccles, J. C. (1967), *The cerebellum as a neuronal machine*. Springer-Verlag, New York.
- [35] Ito, M. (1970), Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system. *International Journal of Neurology*, 7, 162-176.
- [36] Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M. (1985), Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. II. Lesions of the cerebellar cortex. *Experimental Brain Research*, 60, 99-113.
- [37] Perrett, S. P., Ruiz, B. P., & Mauk, M. D. (1993), Cerebellar cortex lesions disrupt the timing of conditioned eyelid responses. *Journal of Neuroscience*, 13, 1708-1718.
- [38] Yeo, C. H. & Hardiman, M. J. (1992), Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: A reexamination. *Experimental Brain Research*, 88, 623-638.
- [39] Moore, J. W., & Berthier, N. E. (1987), Purkinje cell activity and the conditioned nictitating membrane response. In M. Glickstein, C. Yeo, & J. Stein (Eds.), *Cerebellum and neural plasticity*, Plenum,

- New York.
- [40] 문양호, 김기석(1989), Kinic acid를 사용한 소뇌피질 단소엽의 손상이 고전적 순막조건화에 미치는 효과. 한국심리학회지: 생물 및 생리, 1(1), 1-9.
- [41] Lavond, D. G., Steinmetz, J. E., Yokaitis, M. H., & Thompson, R. F. (1987), Reacquisition of classical conditioning after removal of cerebellar cortex. *Experimental Brain Research*, 67, 569-593.
- [42] Woodruff-Pak, D. S., Lavond, D. G., & Thompson, R. F. (1985), Trace conditioning: Abolished by cerebellar nuclear lesions but not lateral cerebellar cortex aspirations. *Brain Research*, 348, 249-260.
- [43] Berthier, N. W., & Moore, J. W. (1986), Cerebellar Purkinje cell activity related to the classically conditioned nictitating membrane response. *Experimental Brain Research*, 63, 341-350.
- [44] Yang, B-Y., & Weisz, D. J. (1992), An auditory conditioned stimulus modulates unconditioned stimulus-elicited neuronal activity in the cerebellar anterior interpositus and dentate nuclei during nictitating membrane response conditioning in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 106, 889-899.
- [45] Clark, R. E., Zhang, A. A., & Lavond, D. G. (1992), Reversible lesions of the cerebellar interpositus nucleus during acquisition and retention of a classically conditioned behavior. *Behavioral Neuroscience*, 106, 879-888.
- [46] Krupa, D. J., Thompson, J. K., & Thompson, R. F. (1993), Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science*, 260, 989-991.
- [47] Steinmetz, J. E., Lavond, D. G., & Thompson, R. F. (1989), Classical conditioning in rabbits using pontine nucleus stimulation as a conditioned stimulus and inferior olive stimulation as an unconditioned stimulus. *Synapse*, 3, 225-232.
- [48] Ito, M. (1984a), *The cerebellum and neural control*. Raven Press, New York.
- [49] Ito, M. (1984b), Cerebellar plasticity and motor learning. In O. Creutzfeldt, R. F. Schmidt, & W. D. Willis (Eds.), *Sensory-motor integration in the nervous system* (pp. 165-169), Springer-Verlag, New York.
- [50] Ito, M. (1989), Long-term depression.

- Annual Review of Neuroscience*, 12, 85-102.
- [51] Ito, M. (1993). Long-term depression (LTD). In B. Smith & G. Adelman (Eds.), *Neuroscience year: Supplement 3 to the encyclopedia of neuroscience* (pp. 85-87). Birkhauser, Boston.
- [52] Batchelor, A. M., & Garthwaite, J. (1993). Cerebellum, messenger molecules. In B. Smith & G. Adelman (Eds.), *Neuroscience year: Supplement 3 to the encyclopedia of neuroscience* (pp. 27-29). Birkhauser, Boston.
- [53] Kimble, D. P. (1968). Hippocampus and internal inhibition. *Psychological Bulletin*, 70, 285-295.
- [54] 윤영화, 김기석(1987). 해마 CA3 영역의 선택적 손상이 저지 및 잠재적 억제에 미치는 영향. *한국심리학회지*, 6(1), 51-64.
- [55] Smith, S. J. (1987). Progress on LTP at hippocampal synapses: A postsynaptic Ca^{2+} trigger for memory storage. *Trends in Neuroscience*, 10, 142-146.
- [56] 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.
- [57] LoTurco, J. L., Olds, J. L., Bank, B., & Alkon, D. L. (1992). Biophysical and biochemical records of associative memory in Rabbit CA1 pyramidal neurons and Hermisenda B cells. In I. Gormezano & E. A. Wasserman (Eds.), *Learning and memory: The behavioral and biological substrates*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.
- [58] Hebb, D. O. (1949), *The organization of behavior*. Willy, New York.
- [59] Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1984). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, 100, 147-154.
- [60] Berger, T. W., Rinaldi, P., Weisz, D. J., & Thompson, R. F. (1983). Single unit analysis of different hippocampal cell types during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Journal of Neurophysiology*, 450, 1197-1219.
- [61] Berry, S. D., & Thompson, R. F. (1979). Medial septal lesions retarded classical conditioning of the nictitating membrane response. *Science*, 205, 209-211.
- [62] Mishkin, M. (1978), Memory in

monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273, 297-298.

- [63] 이 두현(1991), 내측중격의 손상과 자극이 해마 θ 파, 해마 다단위활동 및 고전적 순 막 조건 반응의 소거에 미치는 효과. 고려대학교 박사학위 청구논문.
- [64] Thompson, R. F., & Steinmetz, J. E. (1992), The essential memory trace circuit for a basic form of associative learning. In I. Gormezano & E. A. Wasserman (Eds.), *Learning and memory: The behavioral and biological substrates*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.
- [65] Thompson, R. F., Berger, T. W., & Madden, J., IV (1983), Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. *Annual Review of Neuroscience*, 6, 447-491.
- [66] Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980), Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of "knowing how" and "knowing that." *Science*, 210, 207-209.