

# 중독성 약물에 의한 시냅스 가소성에서 AMPA 수용체의 역할

곽 명 지 · 김 정 훈

연세대학교 의과대학 생리학교실, BK21 Plus 의과학 사업단

## The Role of AMPA Receptors in Synaptic Plasticity by Drugs of Abuse

Myung Ji Kwak, BS and Jeong-Hoon Kim, PhD

Department of Physiology, Brain Korea 21 Plus Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Dopamine has long time considered as the main player in drug addiction. However, growing body of literature strongly supports a role for glutamate in addiction. 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors, one of the ionotropic glutamate receptors, are known to be involved in different forms of synaptic plasticity, and behaviors such as learning and memory. As drug addiction is a chronic brain disease with characteristics of craving and relapse, it is often considered as a maladapted form of drug-induced long-term memory. Experimental evidence strongly indicates that AMPA receptor has an important role in the development of drug addiction. Studies with animal models of drug addiction, such as behavioral sensitization and drug self-administration, demonstrate that AMPA receptor-mediated synaptic plasticity may underlie the neuronal mechanisms for such important characteristics of addiction as drug craving.

**Korean J Psychopharmacol 2014;25(4):149-154**

**Key Words** Addiction · AMPA · Synaptic plasticity · Nucleus accumbens · Behavioral sensitization · Drug self-administration.

Received: May 13, 2014 Revised: May 24, 2014 Accepted: June 3, 2014

Correspondence author: Jeong-Hoon Kim, PhD

Department of Physiology, Brain Korea 21 Plus Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1704, Fax: +82-2-2227-8005, E-mail: jkim1@yuhs.ac

## 서 론

약물 중독은 약물사용자가 약물을 강박적으로 반복 투여하고, 약물에 대한 강한 갈망과 의존성을 보이는 일종의 뇌질환이다. 특히 중독성 약물은 약물을 투여한 환경과 같은 단서자극(cue)과 짝지어져 연합 학습을 일으킬 수 있고, 이 경우 그 단서자극에 노출되는 것만으로도 중독 행동을 유발시킬 수 있다.<sup>1)</sup> 오랫동안 약물을 끊은 후에도 재발(relapse)이 쉽게 일어나는 것은 이와 관련이 있다.

시냅스 가소성(synaptic plasticity)은 시냅스가 어떤 자극에 대하여 그 반응의 크기를 변화시킬 수 있는 능력을 말한다. 이러한 시냅스 가소성은 학습과 기억을 매개하는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 약물 중독 또한 학습과 그로 인한 장기기억의 한 종류로 생각할 수 있고, 약물 중독으로 인한 행동 변화는 중독과 관련된 뇌 부위에서 나타나는 시냅스 가소성과 관련이 있다고 여겨지고 있다.<sup>3-5)</sup> 약물 중독은 중뇌의 복측피개영역(ventral tegmental area, 이하 VTA), 전뇌

의 중격측좌핵(nucleus accumbens, 이하 NAcc)과 전전두피질(prefrontal cortex) 등을 포함하는 대뇌 보상회로(brain reward circuit)라는 신경회로망을 통해서 매개되는데, 이러한 대뇌 구조에서 나타나는 중독성 약물에 의한 시냅스의 강한 변화가 그 기저에 자리하고 있다.<sup>6,7)</sup> 약물 중독의 초기 연구에서는 시냅스에서의 도파민(dopamine)의 역할만이 주목을 받았지만, 최근에 들어 오면서 점점 글루타메이트(glutamate)에 의한 신호전달의 중요성이 부각되고 있다.<sup>8,9)</sup>

본 논문에서는 이온성 글루타메이트 수용체인 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid(이하 AMPA) 수용체의 기능과 그 역할에 대해 정리해 보고, 특히 중독성 약물에 노출되었을 때 나타나는 시냅스 가소성에서 이러한 AMPA 수용체가 어떻게 변화하고, 또 그에 따른 역할은 무엇인지에 대해 고찰해보고자 한다. 특히 약물 중독에서 널리 쓰이는 2가지 동물 행동 모델인 행동과민반응(behavioral sensitization)과 약물 자가투여(drug self-administration)를 중심으로 이러한 내용들을 살펴보고자 한다.

## AMPA 수용체의 구조 및 종류

글루타메이트는 중추 신경계의 대표적인 흥분성 신경전달 물질로서, 크게 이온성(ionotropic)과 대사성(metabotropic) 2가지 종류의 수용체를 통해 신호가 전달된다. 이 가운데 이온성 글루타메이트 수용체는 AMPA, kainite, N-Methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA) 등의 아형이 알려져 있는데,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ 와 같은 이온을 직접 통과시키며, 시냅스후 뉴런(postsynaptic neuron)의 흥분성 탈분극을 일으키는 역할을 담당한다.<sup>10)</sup> 특히 속도가 빠른 대부분의 흥분성 신경전달은 AMPA 수용체를 통해 매개되고 있다.

AMPA 수용체는 GluR1에서 GluR4까지 4개의 서로 다른 소단위로 구성되어 있으며, 2개의 소단위가 결합한 2량체(dimer) 두 개가 다시 모여 4량체(tetramer)를 이루는 구조를 취하고 있다.<sup>10)</sup> 쥐를 이용한 해마(hippocampus)에서의 초기 연구는 AMPA 수용체의 대부분이 GluR1/2 또는 GluR2/3로 구성되어 있음을 밝히고 있다.<sup>11)</sup> 그 중에서도 GluR1/2 수용체가 차지하는 비율이 시냅스 AMPA 수용체의 81% 정도로 가장 많으며, GluR2/3 수용체는 약 16% 정도를 차지한다.<sup>12)</sup>

AMPA 수용체의 흥미로운 점은 GluR2 소단위에 의하여 이온 투과성이 결정된다는 것이다. GluR2 소단위를 포함하는 AMPA 수용체는 칼슘 이온을 통과시키지 못하는 특성을 가지지만(calcium-impermeable AMPA receptor, 이하 CI-AMPA), GluR2 소단위가 결합된 AMPA 수용체는 칼슘 이온에 대한 투과성을 가지게 된다(calcium-permeable AMPA receptor, 이하 CP-AMPA). 칼슘 이온에 투과적인 AMPA 수용체는 그렇지 않은 AMPA 수용체보다 채널 전도성이 높게 나타난다.<sup>13)</sup>

이와 같이 대부분의 AMPA 수용체가 보통 때는 칼슘 이온에 대하여 투과성이 떨어지는 구조를 가지고 있지만, 어떤 조건이 이르렀을 때 - 가령, 학습이 이루어질 때 - 투과성이 높은 구조를 가진 AMPA 수용체의 구성 비율에 전환이 이루어지는 점은 그만큼 signal-to-noise의 비율을 증가시키므로, 결국 특정 신호를 발견하여 그에 대한 적절한 대응을 하기에 유리한 점이 있다. 이온성 글루타메이트의 또 다른 종류인 NMDA 수용체도 칼슘을 투과시킬 수 있지만, NMDA는 보통의 경우 마그네슘 이온으로 그 통로가 막혀 있다가, 다른 원인으로 일어나는 시냅스의 탈분극이 글루타메이트에 의한 자극과 동시에 주어질 때만 칼슘 이온을 통과시킬 수 있다. 뿐만 아니라, NMDA 수용체를 통한 이온성 전류의 흐름은 CP-AMPA를 통한 전류의 흐름에 비하여 그 속도가 상대적으로 느리기 때문에, 보통 NMDA 수용체는 서로 다른 두 개 이상의 자극을 감별하여 시냅스 가소성의 문을 여는 역할

을 하는 반면, AMPA 수용체는 이를 보다 공고히 유지시키는 역할을 하는 것으로 이해될 수 있다.<sup>8-10)</sup>

## AMPA 수용체와 시냅스 가소성

어떤 자극에 대하여 시냅스의 반응 크기에 변화가 일어날 때, 이것과 관련하여 세포막에 존재하는 AMPA 수용체들의 분포는 역동적으로 변한다.<sup>14-16)</sup> 시냅스 가소성 가운데 대표적인 것으로 장기시냅스강화(long-term potentiation, 이하 LTP)와 장기시냅스억압(long-term depression, 이하 LTD)이 알려져 있다. LTP란 시냅스가 자극을 받은 후에 그 시냅스의 반응의 크기가 지속적으로 강화되어 나타나는 현상이고, LTD는 이와 반대로 특정 자극 이후 시냅스의 반응 크기가 지속적으로 저하되어 있는 현상을 말한다. LTP가 유도되는 과정을 살펴보면, 먼저 AMPA 수용체를 통해 나트륨 이온이 세포 내로 들어와 시냅스후 뉴런의 탈분극을 일으키고, 이로 인해 NMDA 수용체가 활성화되면 칼슘 이온이 세포 내로 유입된다. 칼슘에 의한 세포 내 신호전달은 몇 개의 단계를 거친 후 최종적으로 시냅스에 AMPA 수용체의 양적 증가를 일으키고, AMPA 수용체의 인산화 과정을 통해 AMPA 수용체 각각의 채널 전도성도 강화된다.<sup>17-19)</sup> 그 결과 시냅스는 이후에 오는 자극에 더 크고 강하게 반응하게 된다. 이처럼 AMPA 수용체의 수와 기능이 증진되는 것이 LTP의 초기 발현에 동반되는 주요한 현상으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> LTD에서는 이와 반대로 시냅스에서 AMPA 수용체의 양적 감소가 이뤄지며, 시냅스의 반응의 크기 또한 약화된다.

AMPA 수용체는 그를 구성하는 소단위의 인산화 수준에 따라 시냅스를 중심으로 세포 내에서 양방향으로의 이동(trafficking)이 조절된다. 가령 GluR1의 경우, 이를 포함한 AMPA 수용체가 시냅스로 이동하기 위해서는 845번째 위치한 아미노산인 serine(이하 S845)에 인산화가 이루어져야 하며, 이와는 반대로 시냅스에서 세포 내로 AMPA 수용체가 이동하기 위해서는 S845의 탈인산화가 필요하다. GluR1은 S845 이외에도 831번째, 그리고 818번째 아미노산인 serine의 인산화에 의해서도 세포 내 이동 방향에 영향을 받는 것으로 알려져 있지만, 그 역할은 S845만큼 명확하지는 않다.<sup>21,22)</sup> GluR2의 경우도, GluR1의 경우와 유사하게 880번째 아미노산인 serine(S880)에 인산화가 이루어지면 이를 포함하는 AMPA 수용체가 시냅스에서 세포내로 이동할 확률이 증가하게 된다.<sup>21)</sup> 이러한 사실은 AMPA 수용체를 구성하는 소단위인 GluR1이나 GluR2의 인산화 수준을 조절하여 결국 CP-AMPA(예, GluR1-GluR1) 혹은 CI-AMPA(예, GluR1-GluR2)를 시냅스 방향 혹은 그 반대 방향으로 역동적으로 이

동시키고 있음을 의미하며, 이와 같이 세포 내에서 이루어지는 AMPA 수용체 이동 조절 기전이 시냅스 가소성에도 매우 중요하게 작용하고 있음을 시사한다.

전기생리학적 연구를 통해 밝혀진 시냅스 가소성에서 AMPA 수용체의 중요성은 학습과 기억에 관련된 행동 실험들을 통해서도 확인되었다. 모리스 수조미로실험(Morris water maze test)은, 불투명한 물 속에 빠지지 않고 머무를 수 있는 안전한 장소인 플랫폼(platform)을 숨겨두고, 수조 주변 공간의 지형지물을 기억한 쥐가 이곳까지 물속을 헤엄쳐 도달하는 시간을 측정함으로써 공간기억을 테스트하는 행동실험 모델이다. 이 경우, 공간기억을 담당한다고 알려진 해마 내에 AMPA 수용체의 길항제(예, CNQX, LY326325)를 국소주입하여 주면, 쥐가 플랫폼의 위치를 찾아가는 데 걸리는 시간이 더 오래 걸린다. 반면에, 이미 플랫폼의 위치를 학습한 쥐의 해마에 길항제를 국소주입하면, 이미 형성된 플랫폼 위치 기억의 발현이 저해되었다.<sup>23,24)</sup> 한편, 방사성 미로(radial arm maze)와 T자형 미로(T-maze)와 같은 다른 형태의 행동실험에서, 해마를 포함한 전뇌 부분에서 GluR2 소단위가 결여된 생쥐는 보상이 주어지는 쪽과 그렇지 않은 쪽을 구별하여 학습하는 것에 장애가 생긴다.<sup>25)</sup> 반면에 GluR1 소단위가 결여된 생쥐(GluR1<sup>-/-</sup>)는 해마의 CA3-CA1 뉴런에서의 LTP가 손상되어 나타나며, 이들은 미로 행동실험에서 보상이 주어지는 쪽의 위치를 학습하는 데는 문제가 없지만, 보상이 주어지는 곳 중에 한 번 들어갔던 곳과 그렇지 않은 곳을 구분하지 못하였다.<sup>26,27)</sup> 이러한 결과들은 AMPA 수용체가 공간에 대한 학습과 기억에서 중요한 역할을 담당하고 있음을 보여준다.

이외에도 공포 학습, 수면/각성, 스트레스 등 다양한 종류의 경험에 동반하여 나타나는 시냅스 가소성에서 AMPA 수용체의 변화가 일어나며, 이것과 관련된 행동 변화에도 중요한 역할을 담당한다는 것이 연구되었다.<sup>28-30)</sup>

## 중독성 약물에 대한 행동과민반응과 AMPA 수용체의 변화

동물에게 중독성 약물을 반복적으로 투여하고, 일정기간 약물을 더 이상 제공하지 않는 금단(withdrawal) 기간을 거친 뒤, 동일한 약물에 다시 노출시키면 약물에 대한 행동반응이 처음보다 증가하여 나타나는데, 이러한 현상을 행동과민반응(behavioral sensitization)이라고 부르며, 약물중독의 발달을 이해하는 데 중요한 동물모델로 사용되고 있다.<sup>31,32)</sup> 행동과민반응을 알 수 있는 척도 중의 하나는 동물의 보행성 활동량(locomotor activity)을 측정하는 것이다. 보통 실험실

에서 많이 사용되는 쥐의 경우, 그 움직임을 감지할 수 있도록 적외선 센서가 부착되어 있는 상자 안에 쥐를 넣고 일정 시간 측정하면 쥐의 움직임의 빈도수를 알 수 있게 되는데, 과민반응이 유도된 쥐들은 같은 농도의 약물에 대하여 처음보다 증가된 보행성 활동량을 보인다. 중독성 약물에 의한 보행성 활동량의 유도(induction)는 VTA에서, 그 발현(expression)은 NAcc를 통해 각각 매개된다고 알려져 있다.<sup>33,34)</sup>

중독성 약물인 코카인은 빠른 시간 내에 VTA 내의 AMPA 수용체를 변화시킨다. 코카인에 한 번 노출된 쥐의 VTA에서 3~5시간 뒤 NMDA 수용체에 대한 AMPA 수용체의 비율(AMPA/NMDA ratio)이 증가하는 것이 확인되었다.<sup>35)</sup> 또한 코카인을 반복적으로 복강 주사한 뒤 금단 기간을 거쳤을 때도 AMPA/NMDA 비율이 금단 후 5일 내지 10일까지 증가되어 있고, GluR1 소단위의 세포막 발현 양 또한 함께 증가되어 나타난다.<sup>36)</sup> 이때 VTA에서 증가한 AMPA 수용체는 채널 전도성이 높은 CP-AMPA가 발현되었다.<sup>37,38)</sup>

코카인에 의해 행동과민반응이 유도된 쥐들의 경우, VTA에서 시작된 도파민 뉴런이 시냅스를 연결하는 부위인 NAcc에서 GluR1과 GluR2의 세포막 발현 양이 증가하여 나타나는데, 금단 기간 하루가 지난 후부터 1주일 사이에 시작되었다가 약 3주 후까지 지속적으로 나타난다.<sup>36)</sup> 또한 코카인에 의해 행동과민반응이 유도된 생쥐의 NAcc에서 금단 기간 약 2주 후에 AMPA/NMDA ratio가 40% 정도 증가하였다는 보고가 있는데, 이때 증가한 AMPAR은 대부분이 GluR2 소단위를 포함하는 CI-AMPA이다.<sup>38-40)</sup> 한편, 금단 기간이 지난 후 코카인을 재투여하는 challenge injection을 해주게 되면, NAcc 세포막에 증가해 있던 AMPA 수용체가 기저 수준보다 일시적으로(24시간 후에 관찰한 결과) 감소하는 현상을 보이지만,<sup>39,41)</sup> 시간이 더 지나면 AMPA 수용체는 원래의 증가하였던 상태로 다시 회복된다.<sup>40)</sup>

중독성 약물에 의해 보행성 활동량 과민반응이 유도된 쥐들은, 이후에 약물 자가투여할 수 있도록 훈련을 시켰을 때, 대조군에 비하여 지렛대를 눌러 약물을 찾는 행동(drug-seeking behavior)을 보다 빨리 학습하고 더 오래 유지한다는 것이 알려져 있다.<sup>32)</sup> 이러한 사실은 행동과민반응이 약물을 찾는 행동의 증가로 나타날 수 있음을 의미하며, 금단 기간 동안에 증가한 AMPA 수용체와도 관련이 있는 것으로 생각된다.<sup>42,43)</sup> 이를 뒷받침하는 실험 결과로 NAcc 내에 AMPA 수용체의 길항제를 국소주입하였을 때 약물을 찾는 행동이 감소하고, AMPA를 다시 넣어 주었을 때 회복된다는 결과가 있다.<sup>44,45)</sup>

## 중독성 약물 자가투여에서 나타나는 AMPA 수용체의 변화

## 결론

중독성 약물의 자가투여 모델은 지렛대가 들어 있는 상자 안에 동물을 넣어 주고, 지렛대를 누를 때마다 혈관으로 연결된 카테터(catheter)로 약물을 제공 받는 훈련을 통하여, 동물이 스스로 약물을 얻을 수 있도록 개발한 행동모델이다. 이 방법은 중독성 약물에 대한 갈망이나 동기를 연구하기에 적합한 모델로 널리 쓰이고 있다.<sup>46)</sup>

장기간(보통 하루에 6시간 이상 그리고 2주 이상의 훈련 기간을 의미) 약물 자가투여 훈련을 받은 쥐의 경우, 행동과민 반응 모델에서와 마찬가지로 AMPA 수용체의 세포막 발현에 차이가 나타난다. 가령, 약물 자가투여 훈련을 받은 쥐의 경우, 단순히 실험자의 약물투여에 의해 행동과민반응이 유도된 쥐들과 달리 AMPA 수용체의 발현이 더 오랜 기간 지속되어 나타날 뿐만 아니라, 그 종류도 CP-AMPA가 증가되어 나타난다. VTA에서는 코카인 자가투여 후에 CP-AMPA가 금단 37일까지 지속적으로 증가되어 나타나며,<sup>38,43,47)</sup> NAcc에서도 CP-AMPA가 증가되어 나타나는데, 금단 25일에서 30일 사이에 증가된 뒤 적어도 70일 이상 오랜 시간 그 상태가 지속되는 것이 생화학적, 전기생리학적 방법으로 확인되었다.<sup>48-50)</sup>

이와 같은 결과는 어떤 실험 방법을 택하는가에 따라서 AMPA 수용체의 변화도 달라질 수 있음을 보여주며, 실제로 실험자에 의해 코카인이 주어지는 경우(non-contingent drug administration)와 쥐가 훈련을 통해 스스로 코카인을 얻는 경우(contingent drug administration)에 있어서, 시냅스 가소성이 서로 다르게 일어남을 의미한다. 약물 자가투여 훈련을 마치고 비교적 오랜 시간의 금단 기간을 거친 후, NAcc 내에 채널 전도성이 높은 CP-AMPA가 증가되었다는 것은 NAcc 시냅스의 글루타메이트에 대한 반응성이 증가되고 그 반응의 크기가 더욱 강화되었다는 것을 의미하는데, 이것은 약물에 대한 갈망(craving)이 금단 기간 동안 점차적으로 강화되는 것과 관련이 있다고 여겨진다.<sup>43,51)</sup> 가령, 약물 자가투여 훈련을 마친 쥐를 금단 45일째에 다시금 약물과 짝지어졌던 단서자극에 노출시켜 주어, 코카인에 대한 재발(relapse) 실험을 하는 경우, 이때 테스트 전에 먼저 CP-AMPA의 저해제인 1-naphthylacetylsperimine을 NAcc에 국소주입하면 코카인과 짝지어졌던 레버를 눌러 코카인을 찾는 행동이 현저히 줄어드는 것으로 확인되었다.<sup>48)</sup>

약물 중독은 약물이 제공하는 즉각적인 보상 효과뿐만 아니라, 약물과 짝지어진 환경으로부터 오는 단서자극, 그리고 스트레스와 같은 개인적인 요인이 복합적으로 작용하여 나타나는 뇌질환이라고 볼 수 있다. 약물 중독과 관련하여 나타나는 제반 증상들은 중독성 약물이 뇌에 작용하여 일으키는 시냅스 가소성과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각되며, 특히 갈망이나 재발의 기전에는 약물을 중단하고 있는 금단 기간에도 중독 관련 뇌 부위에서 진행되는 역동적인 시냅스 가소성이 중요한 역할을 할 것이라고 생각된다. 그 중에서도 시냅스에서 약물의 투여, 중단, 재투여 등 약물의 진행경과 시간에 따라 다양하게 발현되는 AMPA 수용체가 그 중심 역할을 담당하고 있으며, 이러한 AMPA 수용체의 변화는 대표적인 두 동물모델인 행동과민반응과 자가투여모델을 통하여 그 중요성이 확인되었다. 특히 기존에 널리 알려진 도파민과 달리 AMPA 수용체를 통한 글루타메이트의 신호전달은 전전두엽, 해마, 편도체 등을 통해 들어오는 다양한 형태의 정보를 중독성 약물과 짝지어짐으로써 약물은 물론이고 그와 관련된 다양한 자극을 일종의 “매력적인(incenitive)” 자극으로 전환시키는 능력을 제공하고, 결국은 개체로 하여금 약물에 대한 갈망에 이르도록 하는 어떤 역할을 하고 있다고 생각된다.<sup>43)</sup> 따라서 중독성 약물에 의한 AMPA 수용체의 변화를 선택적으로 조절할 수 있도록 연구의 방향을 접근해 간다면, 약물 중독자들을 치료할 수 있는 새로운 통찰도 얻을 수 있을 것이라고 생각된다.

글루타메이트는 AMPA 수용체 이외에도 NMDA 수용체와 대사성 글루타메이트 수용체(mGluR)를 통해서도 신호를 전달한다. 따라서, 약물 중독과 관련하여 나타나는 시냅스 가소성에 이와 같은 다른 종류의 글루타메이트 신호전달이 어떻게 관여하는지, 그리고 도파민이나 gamma-amino-butyric acid와 같은 다른 종류의 신경전달물질과는 어떻게 상호작용을 하는지 등에 대하여는 아직 많은 부분이 숙제로 남아 있다.<sup>40)</sup> 앞으로의 연구를 통해 이러한 정보들이 많이 밝혀진다면, 약물 중독에 의해 일어나는 시냅스 가소성의 변화에 대하여 보다 더 통합적인 견해를 갖게 될 것이다.

## 요약

약물 중독에 관여하는 중심 물질로 도파민이 오랫동안 주목을 받아 왔다. 하지만, 많은 연구를 통하여 도파민과 함께 글루타메이트 또한 중독에 있어서 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌다. 글루타메이트 수용체는 크게 대사성과 이온성

수용체로 나누는데, 그 중에서도 특히 이온성 수용체의 하나인 AMPA 수용체는 다양한 형태의 시냅스 가소성 및 학습과 기억과 관련이 있음이 알려졌다. 갈망과 재발을 특징적으로 동반하는 약물중독은 대뇌에서 형성된 약물과 관련된 시냅스 가소성 및 장기기억과 연관이 있고, 이를 매개하는 데 AMPA 수용체가 또한 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀졌다.

**중심 단어:** 중독 · AMPA · 시냅스 가소성 · 중격축좌핵 · 행동과민반응 · 약물 자가투여.

## Acknowledgments

이 논문은 2012년도 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(과제번호: 2012R1A1A2009283).

## REFERENCES

- O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci* 1992;654:400-415.
- Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 2004;66:447-475.
- O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992;70:157-177.
- Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-1489.
- Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins TW, Everitt BJ. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res* 2009;199:89-102.
- Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2003;26:184-192.
- Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002;22:3312-3320.
- Kelley AE, Andrzejewski ME, Baldwin AE, Hernandez PJ, Pratt WE. Glutamate-mediated plasticity in corticostriatal networks: role in adaptive motor learning. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:159-168.
- Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol* 1998;54:679-720.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999;51:7-61.
- Wenthold RJ, Petralia RS, Blahos J II, Niedzielski AS. Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons. *J Neurosci* 1996;16:1982-1989.
- Lu W, Shi Y, Jackson AC, Bjorgan K, During MJ, Sprengel R, et al. Subunit composition of synaptic AMPA receptors revealed by a single-cell genetic approach. *Neuron* 2009;62:254-268.
- Isaac JT, Ashby MC, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007;54:859-871.
- Lüscher C, Xia H, Beattie EC, Carroll RC, von Zastrow M, Malenka RC, et al. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron* 1999;24:649-658.
- Barry MF, Ziff EB. Receptor trafficking and the plasticity of excitatory synapses. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:279-286.
- Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:103-126.
- Derkach V, Barria A, Soderling TR. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3269-3274.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;44:5-21.
- Kristensen AS, Jenkins MA, Banke TG, Schousboe A, Makino Y, Johnson RC, et al. Mechanism of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II regulation of AMPA receptor gating. *Nat Neurosci* 2011;14:727-735.
- Malinow R. AMPA receptor trafficking and long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:707-714.
- Kessels HW, Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 2009;61:340-350.
- Lee HK. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in homeostatic synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci* 2012;5:17.
- Micheau J, Riedel G, Roloff Ev, Inglis J, Morris RG. Reversible hippocampal inactivation partially dissociates how and where to search in the water maze. *Behav Neurosci* 2004;118:1022-1032.
- Riedel G, Micheau J, Lam AG, Roloff EL, Martin SJ, Bridge H, et al. Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nat Neurosci* 1999;2:898-905.
- Shimshak DR, Jensen V, Celikel T, Geng Y, Schupp B, Bus T, et al. Forebrain-specific glutamate receptor B deletion impairs spatial memory but not hippocampal field long-term potentiation. *J Neurosci* 2006;26:8428-8440.
- Reisel D, Bannerman DM, Schmitt WB, Deacon RM, Flint J, Borchardt T, et al. Spatial memory dissociations in mice lacking GluR1. *Nat Neurosci* 2002;5:868-873.
- Schmitt WB, Deacon RM, Seeburg PH, Rawlins JN, Bannerman DM. A within-subjects, within-task demonstration of intact spatial reference memory and impaired spatial working memory in glutamate receptor-A-deficient mice. *J Neurosci* 2003;23:3953-3959.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006;313:1093-1097.
- Humeau Y, Reisel D, Johnson AW, Borchardt T, Jensen V, Gebhardt C, et al. A pathway-specific function for different AMPA receptor subunits in amygdala long-term potentiation and fear conditioning. *J Neurosci* 2007;27:10947-10956.
- Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci* 2008;11:200-208.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993;18:247-291.
- Veza P. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27:827-839.
- Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev* 1991;16:223-244.
- Cador M, Bjijou Y, Stinus L. Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience* 1995;65:385-395.
- Argilli E, Sibley DR, Malenka RC, England PM, Bonci A. Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2008;28:9092-9100.
- Boudreau AC, Wolf ME. Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2005;25:9144-9151.

37. Borgland SL, Malenka RC, Bonci A. *Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: electrophysiological and behavioral correlates in individual rats.* *J Neurosci* 2004;24:7482-7490.
38. Mameli M, Halbout B, Creton C, Engblom D, Parkitna JR, Spanagel R, et al. *Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc.* *Nat Neurosci* 2009;12:1036-1041.
39. Boudreau AC, Reimers JM, Milovanovic M, Wolf ME. *Cell surface AMPA receptors in the rat nucleus accumbens increase during cocaine withdrawal but internalize after cocaine challenge in association with altered activation of mitogen-activated protein kinases.* *J Neurosci* 2007;27:10621-10635.
40. Wolf ME, Ferrario CR. *AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine.* *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:185-211.
41. Thomas MJ, Beurrier C, Bonci A, Malenka RC. *Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine.* *Nat Neurosci* 2001;4:1217-1223.
42. Pascoli V, Turiault M, Lüscher C. *Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour.* *Nature* 2011;481:71-75.
43. Wolf ME, Tseng KY. *Calcium-permeable AMPA receptors in the VTA and nucleus accumbens after cocaine exposure: when, how, and why?* *Front Mol Neurosci* 2012;5:72.
44. Suto N, Tanabe LM, Austin JD, Creekmore E, Pham CT, Vezina P. *Previous exposure to psychostimulants enhances the reinstatement of cocaine seeking by nucleus accumbens AMPA.* *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2149-2159.
45. Bäckström P, Hyttiä P. *Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonism attenuates cue-induced cocaine seeking.* *Neuropsychopharmacology* 2006;31:778-786.
46. Richardson NR, Roberts DC. *Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy.* *J Neurosci Methods* 1996;66:1-11.
47. Chen BT, Bowers MS, Martin M, Hopf FW, Guillory AM, Carelli RM, et al. *Cocaine but not natural reward self-administration nor passive cocaine infusion produces persistent LTP in the VTA.* *Neuron* 2008;59:288-297.
48. Conrad KL, Tseng KY, Uejima JL, Reimers JM, Heng LJ, Shaham Y, et al. *Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving.* *Nature* 2008;454:118-121.
49. Hollander JA, Carelli RM. *Abstinence from cocaine self-administration heightens neural encoding of goal-directed behaviors in the accumbens.* *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1464-1474.
50. Hollander JA, Carelli RM. *Cocaine-associated stimuli increase cocaine seeking and activate accumbens core neurons after abstinence.* *J Neurosci* 2007;27:3535-3539.
51. Pickens CL, Airavaara M, Theberge F, Fanous S, Hope BT, Shaham Y. *Neurobiology of the incubation of drug craving.* *Trends Neurosci* 2011;34:411-420.