

# 공간기억의 습득에 있어서 해마와 두정엽후위의 역할

## The role of hippocampus and posterior parietal cortex in acquisition of spatial learning

심 범<sup>1,2</sup>    임 중 우<sup>1,2,3</sup>    남 택 상<sup>3</sup>  
(Beom Shim) (Joong-Woo Leem) (Taick-Sang Nam)

백 광 세<sup>3</sup>    이 배 환<sup>2,4</sup>    박 용 구<sup>2,5</sup>  
(Kwang-Se Paik) (Bae-Hwan Lee) (Yong-Gou Park)

**요약** 해마가 공간기억에서 중요한 기능을 담당하는 해부학적 구조임은 잘 알려져 있는 사실이다. 최근에는 두정엽후위도 공간기억에서 중요한 역할을 할 것임을 시사하는 연구 결과가 보고되었다. 지금까지의 연구결과로는 두정엽후위가 공간학습의 작업기억에 중요한지, 참조기억에 중요한지는 확실치 않다. 본 연구는 이들 두 뇌구조물이 공간학습에서 작업기억과 참조기억의 습득에 공헌하는지를 알아보기 위하여 방사미로를 통한 쥐의 학습에 각 뇌구조물의 손상이 미치는 영향을 조사하였다. 여덟 개의 방사형 미로를 이용한 쥐의 공간학습에서 작업기억과 참조기억은 각각 8개의 미로 모두에 물이 존재할 때와 4개의 미로에만 물이 존재할 때, 쥐가 물이 존재하는 미로의 위치를 기억하여 찾는 능력을 측정하였다. 기억의 습득에서 해마나 두정엽후위의 관련여부를 알아보기 위해서 이들 부위의 손상이 방사미로 학습에 미치는 영향을 조사하였다. 방사미로 학습에서 작업기억은 해마손상에 의하여 저하되었으며 두정엽후위 손상에 의해서도 영향을 받지 않았다. 한편 참조기억의 습득은 해마손상뿐만 아니라 두정엽후위 손상에 의해서도 저하되었다. 이상의 결과는 공간학습에서 작업기억에는 해마가, 참조기억의 습득과정에는 해마와 두정엽후위가 모두 관여할 것임을 시사한다.

**주제어** 공간학습, 해마, 두정엽후위, 방사미로, 작업기억, 참조기억, 습득

**Abstract** It is widely known that the hippocampus plays an important role in spatial memory. Recent studies have suggested that the posterior parietal cortex (PPC) is involved in spatial memory. However, it is unclear whether the PPC is involved in working memory or reference memory of spatial learning. The purpose of the present study was to determine contribution of the hippocampus and the PPC to spatial working memory and acquisition of reference memory. Using an eight-arm radial maze in which each arm was baited, working memory was tested by measuring rat's ability to remember arms they had visited. Reference memory was tested by measuring rat's ability to avoid visiting four consistently unbaited arms. Effects of hippocampal or PPC lesion on working memory or acquisition of reference memory in radial-arm maze learning were investigated. Working memory was impaired by hippocampal lesion whereas not affected by PPC lesion. Acquisition of reference memory was impaired by lesion in either site. The results suggest that the hippocampus plays an important role in the spatial working memory while both the hippocampus and the PPC contribute to the acquisition of spatial reference memory.

**Keywords** spatial learning, hippocampus, posterior parietal cortex, radial arm maze, working memory, reference memory, acquisition

1. 연세대학교 대학원 인지과학  
2. 연세대학교 인지과학 연구소  
3. 연세대학교 의과대학 생리학교실  
4. 연세대학교 의과대학 임상의학연구소  
5. 연세대학교 의과대학 신경외과학교실

서신저자 주소 : 임중우  
서울시 서대문구 신촌동 134 우편번호 : 120-752  
연세대학교 의과대학 생리학교실  
전화 : (02) 361-5195  
Fax : (02) 393-0203  
E-mail : jwleem@yumc.yonsei.ac.kr

## 1. 서론

공간기억의 습득(acquisition)은 외부시각단서와 공간적 위치를 연합(association)시키고 강화해 나가는 것을 말한다. 사물의 위치와 관계된 기억의 저장에 뇌의 해마(hippocampus) 부위가 중요할 것임이 보고된바 있다(1). 쥐를 대상으로 실시한 실험에서 해마가 손상된 쥐는 미로학습에서 외부시각단서와 위치정보 간의 연합학습능력을 상실하게 되어 시간적, 공간적인 위치를 포함하는 상이한 맥락 사이를 구별하지 못함이 관찰되었는데, 이는 해마가 공간에 대한 표상(cognitive map)이 이루어지는 해부학적 장소임을 시사한다(2). O'Keefe와 Dostrovsky는 미로를 돌아다니고 있는 쥐의 해마에서 개별 추체세포(pyramidal cell)의 신경활동을 기록하여, 쥐가 특정 위치에 있을 때에만 고주파수로 발화하는 뉴런을 발견하였으며, 각 뉴런은 각기 다른 공간수용야(spatial receptive field)를 갖는다는 것을 밝혔다(3). 이러한 세포를 장소세포(place cell)라고 하는데, 쥐가 방사미로(radial arm maze)를 탐색하는 경우, 해마의 장소세포는 방사미로 바깥에 있는 물건들(예를 들면 조명장치, 캐비넷, 선반 등)과의 관계 속에서 정의되는 장소에 반응을 하게 된다. 미로 밖의 물건들의 위치가 변하면 쥐가 미로를 찾는 능력뿐만 아니라 해마의 장소세포가 발화하는 데에도 영향을 주게 된다. 해마의 장소세포는 외부시각단서를 지표로 삼는 것뿐만 아니라 내적으로 생성되는 자극에 대해서도 수용적이다. Hill과 Best는 쥐의 귀를 멀게 하고 눈을 가린 경우에도, 대부분 장소세포의 수용야가 방사미로를 회전시켜도 일정하게 유지됨을 발견하고(4), 쥐가 미로 내에서 출발점과 좌회전, 우회전 등의 이동경로를 유지할 수 있음은 자기수용적 단서로부터 해마로 입력되는 되먹임을 통해 공간표상의 재설정이 가능하기 때문일 것으로 설명하였다. 해마로의 입력과 같은 공간학습의 복잡하고 다양한 양상은 공간정보 처리에 또 다른 대뇌구조물의 역할을 시사한다.

최근의 연구에서 두정엽후위(posterior parietal cortex)가 쥐의 공간정보 처리에 있어서 특별한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다(5)(6)(7). 두정엽후위는 해부학적으로 시각 및 체성감각피질, 측두엽, 전두엽과 같은 다양한 대뇌피질영역으로부터 입력을 받기 때문에 다양한 감각양상의 연합을 수행하는 장소로 제안되었고(8), 기능적으로는 쥐가 미로에서 움직일 때 필요한 시각적 정보와 움직임(locomotion)에 의해 발

생하는 정보(kinesthetic information)간의 연합학습을 담당하는 부위로서 제시된바 있다(9). 두정엽후위에 존재하는 연합영역은 감각적 공간 속에서 대상들을 위치시키고 환경에 대한 내적인 공간표상을 유지시키는 데에 중요한 역할을 한다. McNaughton 등은, 방사미로의 바깥에 있는 어떠한 외부시각단서도 보지 못하는 쥐가 어떻게 미로속에서의 상대적 위치를 유지할 수가 있는지에 대해 해마가 후내피질(entorhinal cortex)의 중계를 거쳐 두정엽후위로부터 필요한 정보를 받아들인다는 증거를 얻었다(10). 또한 이들은 두정피질의 단일 뉴런 활동을 기록한 연구에서, 뉴런의 반응이 쥐가 수행한 운동에 의해서 제공되는 다양한 공간정보를 부호화 한다는 것을 발견하였다. 즉 어떤 세포는 쥐가 좌회전 또는 우회전을 할 때 반응하였고, 다른 세포는 쥐가 중심을 향해 움직일 때 또는 방사미로의 바깥쪽으로 움직일 때 반응하였다. 이 결과는 방사미로 속에서 이동하고 있는 쥐가 외부의 시각단서가 보이지 않을 때, 상대적 위치를 유지하기 위하여 두정엽후위가 처리하는 공간정보를 사용할 것임을 시사한다.

쥐의 공간기억에서 해마와 두정엽후위는 매우 독특한 역할을 담당할 것으로 생각하고 있다. 해마는 주위환경과 공간과의 관계를 기억하는데 있어서 매우 빠른 관계학습이 이루어지는 장소로 작업기억을 담당하며 두정엽후위는 쥐들이 움직이는 동안 수집하게 되는 측량적 공간정보를 보다 추상적으로 처리하는 참조기억을 담당하는 장소일 것이라는 가설은 여러 실험자료에 의해 뒷받침되어 지고 있다(11). 그러나 공간기억에서 해마와 두정엽후위의 상호작용적 기능에 대한 연구에 관해서는 그 결과가 일관성 있게 나타나지 못하고 있다(9). 또한 지금까지 두정엽후위의 손상이 공간기억에 미치는 영향을 직접적으로 보여주는 연구는 극히 드물었으며(5), 두정엽후위의 기능을 수중미로(water maze)를 사용한 실험으로 평가함으로써(12), 공간학습에서 작업기억과 참조기억과의 수행정도를 효과적으로 비교할 수 없었다. 방사미로 학습은 쥐가 학습하는 동안 미로들 사이의 공간관계를 규정하는 심적 표상인 공간표상을 획득하기 때문에 공간기억을 평가하는데 적합한 행동학적인 검사방법이며, 수중미로학습과는 달리 공간학습에 있어서 작업기억과 참조기억의 성질에 대한 정보를 독립적으로 제공해 줄 수 있는 장점을 가지고 있다. 본 연구에서는 방사미로를 통한 공간학습에서 해마와 두정엽후위가 공간작업기억(spatial working memory)과

공간참조기억(spatial reference memory)의 습득에 어떻게 공헌하는지를 알아보기 위하여 각 부위의 손상이 각 공간기억에 미치는 영향을 조사하였다.

## 2. 방법

### 실험대상

실험 시작 시 평균체중이 약 250-350g정도 되는 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 사용하였다. 실험기간 동안 집단 사육장 하나에 5마리씩 사육하였으며, 먹이는 자유롭게 먹게 하되 물은 매일 실험이 끝난 직후 30분간 제한적으로 주었다. 사육실의 광선주기는 06:00-18:00까지를 낮 주기로 인위적으로 조절하였다.

### 방사형 미로 제작

여덟 개의 미로(arm)를 가진 투명한 아크릴 재질의 방사형 미로(radial arm maze)를 사용하였다. 방사형 미로는 직경이 40 cm, 높이는 30 cm이고, 한 변의 길이가 15 cm인 8각형의 중앙 플랫폼(central platform)을 가지고 있으며, 이를 중심으로 길이가 70 cm이고 넓이 9 cm, 높이 8 cm의 공간을 지닌 8개의 미로가 방사형으로 뻗어 있는 형태로 제작하였다. 중앙 플랫폼과 미로사이에는 개폐 할 수 있는 문이 있으며 이 미로의 종착지점에는 보상을 제공하는 음식접시(5 cm × 5 cm × 2.5 cm)를 움직이지 않도록 고정시켜놓았다. 음식접시는 불투명하고 깊이가 있어 중앙 플랫폼에서는 보상으로 제공되는 물의 유무가 보이지 않도록 하였다. 방사미로의 주위에는 시각단서가 될만한 실험대, 창, 쓰레기통, 냉방기 등의 위치를 고정적으로 유지하였다. 실험자 또한 시각단서가 되므로 항상 일정한 위치에서 실험을 실시하였다.

### 수술

전신마취제인 펜토바비탈 나트륨(Pentobarbital Sodium; 50 mg/kg)을 복강 주사하여 마취시킨 후, 원활한 호흡(기도유지)을 위해 황산 아트로핀(atropine sulfate; 0.08 mg/kg)을 근육 주사하였다. 마취된 동물의 시술부위인 머리털을 면도한 후, 입체정위(stereotaxic) 시술기구에 고정시켰다. 고정시킨 후, 두개골을 수평으로 맞춰 브레그마(bregma)와 람다(lambda)가 수평이 되도록 하여 브레그마 영점을 잡았다. 손상 줄 뇌부위를 Paxinos와

Watson(13)의 입체정위 뇌도감을 참고해 결정된 뒤, 브레그마와 람다가 여유 있게 드러나도록 절개하였다.

해마손상은 DC lesion기(UGO BASIL, 3500 Lesion Making Device: ITALY)를 이용해 해마의 여섯 부위에 전류를 가해주어 실시하였다. 즉 브레그마를 영점으로 하여 뒤쪽으로 2.8 mm이고 좌우외측으로  $\pm 1.6$  mm이면서 깊이 3.6 mm되는 곳에 두 곳, 뒤쪽으로 3.8 mm이며 좌우외측으로  $\pm 2$  mm이면서 깊이 3.5 mm되는 곳에 두 곳, 그리고 뒤쪽으로 4.8 mm이며 좌우외측으로  $\pm 3$  mm이면서 깊이 3.5 mm되는 곳에 두 곳을 택하였다. 이 여섯 부위에 손상전극을 삽입시킬 수 있도록 치과용 드릴로 두개골에 구멍을 뚫은 후, dura를 벗겨냈다. 손상용 전극은 스테인레스(stainless steel) 곤충용핀 00번(insect pin, #00)을 에폭시로 절연한 것으로 핀의 끝 부분만 0.5 mm노출시켜 사용하였다. 이 손상용 전극을 위에서 언급한 여섯 부위에 삽입시키고 각 전극에 양극(active)단자를 연결하고, 각 단자에 1.2 mA의 전류를 10초 동안 가해주었다. 이때 reference 단자는 꼬리에 꽂아주었다. 손상 전류를 가해준 후 각 구멍에는 젤폼(gelfoam)을 넣어 손상으로 인한 출혈을 막아주었다. 이후 두피를 봉합하였다.

두정엽후위의 손상은 vacuum을 이용한 흡입손상을 실시하였다. 손상부위는 브레그마를 영점으로 하여 뒤쪽으로 1.3 mm에서 4.3 mm까지, 그리고 좌우외측은  $\pm 3.5$  mm에서  $\pm 7$  mm까지를 좌표로 삼았다. 손상부위는 치과용 드릴을 사용하여 두개골을 절개해 노출시켰으며, 손상은 vacuum이 연결된 pasteur pipette으로 손상 대상 부위를 흡입함으로써 실시하였다. 손상부위의 빈 공간에는 젤폼(gelfoam)을 넣어 출혈을 막아줌과 동시에 주위조직이 밀려드는 것을 막아주었으며 이후 두피를 봉합하였다. 봉합한 부위는 betadine으로 소독을 해주었다. 수술 후 학습에 이르기까지 7일에서 10일간의 회복기간을 두어 수술로 인한 피로가 학습에 영향을 주는 것을 방지하였다.

### 실험과정

해마와 두정엽후위가 공간학습의 습득에 미치는 영향을 알아보기 위해, 정상집단과 해마 손상집단, 두정엽후위손상집단으로 나누어 방사미로학습을 실시하였다. 작업기억에 의한 학습은 방사미로의 모든 미로(8개)에 있는 물을 찾아먹는 시간과 시행마다의 오류횟

수로 측정을 하였고, 참조기억의 학습은 4개의 미로에만 물을 놓아두고 학습을 시켜 미로의 물을 모두 찾아먹는 시간과 시행마다의 오류횟수로 측정하였다.

첫 실험 대상 쥐의 경우 실험 시작 30시간 전부터 물을 박탈하여 갈증을 유발시켰으며 실험 첫 날에는 8개의 미로로 통하는 통로를 차단한 채 동물을 중앙 플랫폼에 5분간 넣어 두어 실험상황에 적응하도록 하였다. 다음날부터 학습을 시작하였으며, 실험시작 15분전에 사육실에서 행동관찰실로 옮겨 급박한 이동에 따르는 쥐의 제반 변화를 방지하였다. 매일 1회 시행의 학습 후에는 쥐를 사육실로 되돌려 넣고 30분간 물을 준 후 다음날 시행까지 물을 박탈하였다.

**작업기억의 학습절차** : 작업기억을 이용한 학습은 각 미로의 종착지점에 있는 8개의 음식점시 모두에 0.1ml의 물을 놓아두고 미로의 문이 닫힌 상태에서 흰쥐를 중앙 플랫폼에 위치시켜 약 1분간 방사형 미로에 적응시킨 후 8개의 미로의 문을 동시에 열어 흰쥐가 자유롭게 돌아다닐 수 있게 하였다(그림 1). 쥐가 8개의 미로를 1번씩 방문하여 미로에서 물을 모두 섭취하였거나, 제한시간 5분을 초과하면 한 시행을 종료하였다. 매 시행마다 물은 1회에 한정하여 공급하였다. 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 않았거나, 쥐가 한번 방문해서 물을 섭취한 미로를 2회 이상 방문하면 오류를 범하는 것으로 간주하여 그 횟수를 기록하였고, 8개의 미로를 모두 방문해서 물을 모두 섭취하기까지의 시간도 함께 기록하였다. 이때 오류율은, 이미 방문한 미로에 다시 방문한 수와 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 못한 횟수를 총 방문한 미로의 수로 나누어 백분율로 표시하였다.

즉,

$$E_w = \frac{E_1 + E_2}{T} \times 100$$

$E_w$  : 작업기억의 오류율(%)

$E_1$  : 이미 방문한 미로에 다시 방문한 수

$E_2$  : 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 못한 횟수

$T$  : 총 방문한 미로의 수

이 과제에서는 제한시간 5분 안에 각 미로를 1회씩 방문하여 총 8회의 방문만에 물을 모두 섭취하는 것이 가장 효율적인 수행이 된다. 오류율이 5%이하로 떨어지면 학습이 종료된 것으로 간주하고 실험을 종료하였다.

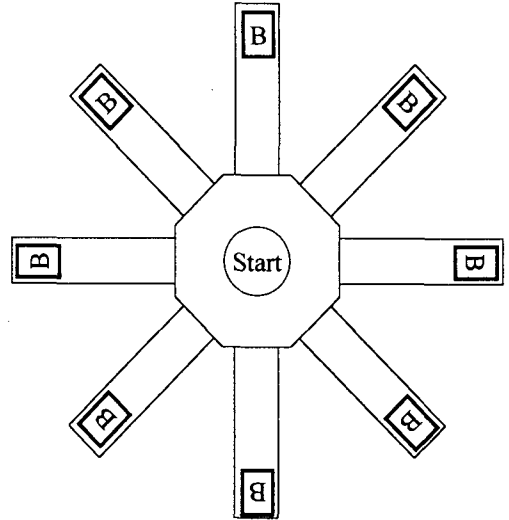


그림 1. 작업기억을 이용한 공간학습을 시험하기 위한 방사형 미로의 모식도. 쥐는 중앙부위(start)에 놓여졌으며 여덟 개의 미로의 각 미로를 한번씩 방문하여 미로 끝(B)에 존재하는 물을 총 8회의 방문만에 모두 섭취하면 학습이 완료되는 것으로 간주하였다.

**참조기억의 학습절차** : 참조기억을 이용한 학습은 각 미로의 종착지점이 있는 8개의 음식점시 중 특정 4개의 음식점시에만 0.1ml의 물을 놓아두고 미로의 문이 닫힌 상태에서 흰쥐를 중앙 플랫폼에 위치시켜 약 1분간 방사형 미로에 적응시킨 후 8개의 미로의 문을 동시에 열어 흰쥐가 자유롭게 돌아다닐 수 있게 하였다(그림 2). 쥐가 물이 있는 특정 4개의 미로를 방문하여 물을 모두 섭취하였거나, 제한시간 5분을 초과하면 한 시행을 종료하였다. 매 시행마다 물은 1회에 한정하여 공급하였고 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 않았거나, 물이 없는 미로를 방문하면 오류를 범하는 것으로 간주하여 그 횟수를 기록하였고, 물이 있는 4개의 미로를 모두 방문해서 물을 모두 섭취하기까지의 시간도 함께 기록하였다. 오류율은 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 못했거나, 물이 없는 미로를 방문한 수를 총 방문한 미로의 수로 나누어 백분율로 표시하였다. 즉,

$$E_R = \frac{E_2 + E_3}{T} \times 100$$

$E_R$  : 참조기억의 오류율(%)

$E_2$  : 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 못한 횟수

$E_3$  : 물이 없는 미로를 방문한 수

$T$  : 총 방문한 미로의 수

이 과제에서는 제한시간 5분 안에 물이 있는 4개의 미로만을 1회씩 방문하여 총 4회의 방문만에 물을 모두 섭취하는 것이 가장 효율적인 수행이 된다. 오류율이 5%이하로 떨어지면 학습이 종료된 것으로 간주하고 실험을 종료하였다.

실험 1에서는 정상적인 쥐와 해마나 두정엽후위에 손상을 받은 쥐를 대상으로 작업기억을 사용한 방사미로학습을 시켜 학습시간 및 오류횟수로 공간학습능력을 측정하였다. 실험 2에서는 정상적인 쥐와 해마나 두정엽후위에 손상을 받은 쥐를 대상으로 참조기억을 사용한 방사미로학습을 시켜 학습시간 및 오류횟수로 공간학습능력을 측정하였다.

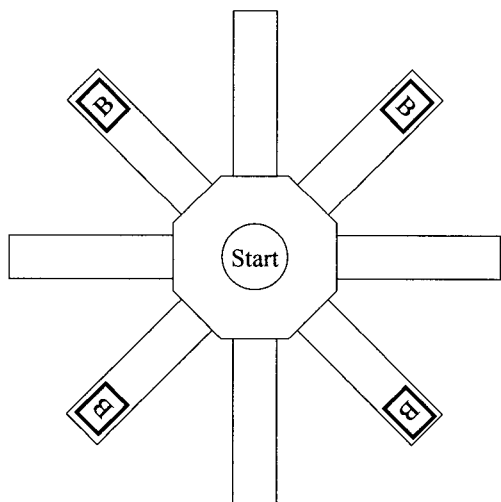


그림 2. 참조기억을 이용한 공간학습을 시험하기 위한 방사미로의 모식도. 전반적인 내용은 그림 1의 경우와 같으나 이 경우에는 여덟 개의 미로 중 네 개의 미로 끝에만 물을 놓았는데 물이 있는 미로만을 1회 방문하여 총 4회의 방문만에 물을 모두 섭취하면 학습이 완료되는 것으로 간주하였다.

### 조직검사

마지막 학습이 끝난 피험동물은 chloral hydrate(1.2 g/kg)를 정맥주사 해 깊히 마취시킨 뒤 심장의 상대 동맥을 통해 0.9%의 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 주입하여 환류시켰다. 환류 후 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 수일간 담가두었다가 바이브라툼(vibratome)을 사용해 20  $\mu$ m씩 절편을 내면서 목표부위에 접근하였다. 손상부위가 나타나기 시작하면 뇌도감과 비교해 정확한 손상이 주어졌는지

확인하였다(그림 3). 절편의 염색은 Hematoxylin-eosin 염색 및 Cresyl violet 염색을 실시하여 커버그라스로 덮어 보관하였다(13)(14).

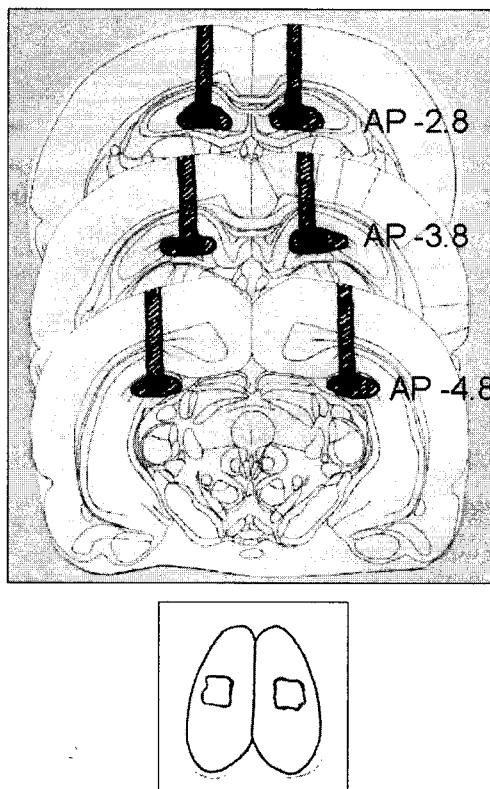


그림 3. 해마와 두정엽후위의 손상. 위의 그림은 DC lesion에 의한 해마의 손상을 아래의 그림은 흡입손상에 의한 두정엽후위의 손상을 나타낸다.

### 통계분석

매 시행마다 정상집단과 해마손상집단, 두정엽후위 손상집단의 평균오류율과 평균소요시간을 구한 후, 세 집단의 차이가 유의미한지 알아보기 위해서 작업기억의 경우는 학습종료전 3일, 참조기억의 경우는 학습종료전 7일 동안의 측정값을 반복측정변량분석방법으로 비교하였다. 각 집단간의 평균오류율과 평균소요시간의 차이가 유의미한지는 Scheffe통계량으로 사후검증을 실시하여 알아보았다. P 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의미하다고 판단하였다.

### 3. 결과

#### 실험 1. 해마와 두정엽후위가 작업기억을 사용한 공간학습에 미치는 영향

본 실험에서는 해마와 두정엽후위가 쥐의 작업기억을 사용한 공간학습에 미치는 영향을 알아보았다. 정상집단과 해마를 손상시킨 집단, 두정엽후위를 손상시킨 집단으로 나누어 작업기억을 사용한 방사미로학습을 시켜 학습시간 및 오류횟수의 감소추이를 조사하였다. 각 집단이 작업기억을 이용한 공간학습능력을 그림 4에 나타내었다.

**정상집단의 작업기억을 사용한 공간학습 :** 정상집단의 작업기억을 사용한 공간학습에는 8일이 소요되었다. 학습 개시일(Day-1)에는 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 55%이었다. 이후 8일간의 시행동안 점차 감소하여 오류율이 5% 이하로 내려간 학습 최종일(Day-8)에 측정된 전체 쥐들(N=9)이 8개의 미로를 모두 방문해서 물을 모두 섭취하기까지의 평균 소요시간은 110.1초이었고, 오류율은 3.5%이었다. 학습종료전 3일간의 학습기간 동안 측정된 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 5.8%와 115.7초이었다.

**해마손상이 작업기억을 사용한 공간학습에 미치는 영향 :** 해마손상 후 작업기억을 이용한 공간학습을 학습종료전 3일간 측정된 해마손상집단(N=5)의 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 23.8%와 209.5초로 정상집단에서 구한 값에 비해 각각 18.0% point와 93.8초 씩 증가하였다. 학습 개시일(Day-1)에는 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 57.0%이었다. 이후 8일간의 시행동안 오류율과 소요시간의 최저치는 각각 17.6%와 190.2초이었다.

**두정엽후위손상이 작업기억을 사용한 공간학습에 미치는 영향 :** 두정엽후위손상 후 작업기억을 이용한 공간학습을 학습종료전 3일간 측정된 두정엽후위손상 집단(N=5)의 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 7.0%와 157.3초로 정상집단에서 구한 값에 비해 각각 1.2% point와 41.6초 씩 증가하였다. 학습 개시일(Day-1)에는 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 71.3%이었다. 이후 8일간의 시행동안 오류율과 소요시간의 최저치는 각각 0%와 131.2초이었다.

**작업기억을 사용한 공간학습에서 각 집단간의 차이 분석 :** 작업기억을 사용한 공간학습에서 각 집단의

학습종료전 3일간의 평균 소요시간과 평균 오류율은 정상집단(N=9)이 115.7초와 5.8%이었고, 해마손상 집단(N=5)은 209.5초와 23.8%이었으며, 두정엽후위손상집단(N=5)은 157.3초와 7.0%이었다. 정상집단, 해마손상집단, 두정엽후위손상집단의 평균을 반복측정변량분석으로 비교한 결과 소요시간 ( $F_{(2,48)}=23.295, p<0.001$ )과 오류율( $F_{(2,48)}=12.602, p<0.001$ )에서 세 집단의 평균간의 차이가 유의미하였다. 각 집단간의 사후검증을 Scheffe통계량으로 분석한 결과, 기억의 지표로 삼을 수 있는 오류율에서는 정상집단과 해마손상집단간, 두정엽후위손상집단과 해마손상집단의 차이가 유의미하였고, 정상집단과 두정엽후위손상집단간에는 차이가 유의미하지 않았다. 한편 소요시간에서는 정상집단과 해마손상집단, 정상집단과 두정엽후위손상집단, 해마손상집단과 두정엽후위손상집단간의 차이가 모두 유의미하였다.

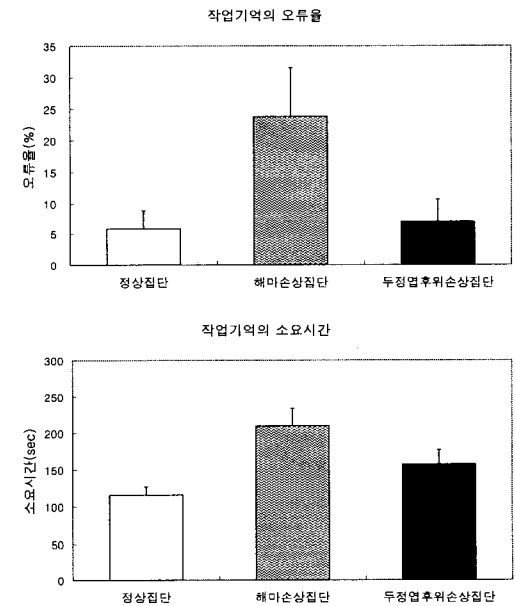


그림 4. 작업기억을 이용한 공간학습의 집단별 비교. 정상집단(N=9), 해마손상집단(N=5), 두정엽후위손상집단(N=5)의 세 집단으로 나누어, 학습종료전 3일간 측정된 여덟 개의 미로 모두에 존재하는 물을 찾아먹기까지의 평균 오류율과 평균 소요시간을 나타내었다. 위의 그림은 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 않거나 한번 방문해서 물을 섭취한 미로를 2회 이상 방문하면 오류를 범한 것으로 간주하여 그 오류 횟수를 총 방문 횟수로 나누어 오류율(y-축)을 구하여 막대그래프로 나타내었다. 아래의 그림은 8개 미로를 방문하여 물을 모두 섭취하기까지에 걸리는 총 소요시간(y-축)을 측정하여 막대그래프로 나타내었다.

**실험 2. 해마와 두정엽후위가 참조기억을 사용한 공간학습의 습득에 미치는 영향**

본 실험에서는 해마와 두정엽후위가 쥐의 참조기억을 사용한 공간학습에 미치는 영향을 알아보았다. 정상집단과 해마를 손상시킨 집단, 두정엽후위를 손상시킨 집단으로 나누어 참조기억을 사용한 방사미로학습을 시켜 학습시간 및 오류횟수의 감소추이를 조사하였다. 각 집단이 참조기억을 이용한 공간학습능력을 그림 5에 나타내었다.

**정상집단의 참조기억을 사용한 공간학습의 습득 :** 정상집단의 참조기억을 사용한 공간학습에는 24일이 소요되었다. 학습 개시일(Day-1)에는 한 마리(255초)를 제외한 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 45.1% 이었다. 이후 24일간의 시행동안 평균 오류율과 평균 소요시간이 점차 감소하여 오류율이 5% 이하로 내려간 학습 최종일(Day-24)에 측정된 전체 쥐들(N=10)이 물이 있는 4개의 미로를 모두 방문해서 물을 모두 섭취하기까지의 평균 소요시간은 52.6초이였으며, 평균 오류율은 2.6%이었다. 학습종료전 7일간의 학습기간 동안 측정된 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 10.2%와 57.9초이었다.

**해마손상이 참조기억을 사용한 공간학습의 습득에 미치는 영향 :** 해마손상 후 참조기억을 이용한 공간학습을 학습종료전 7일간 측정된 해마손상집단(N=5)의 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 27.2%와 92.5초로 정상집단에서 구한 값에 비해 각각 17.0% point와 34.6초 씩 증가하였다. 학습 개시일(Day-1)에는 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 51.7%이었다. 이후 24일간의 시행동안 오류율과 소요시간의 최저치는 각각 9.1%와 62.8초 이었다.

**두정엽후위손상이 참조기억을 사용한 공간학습의 습득에 미치는 영향 :** 두정엽후위손상 후 참조기억을 이용한 공간학습을 학습종료전 7일간 측정된 두정엽후위손상집단(N=5)의 평균 오류율과 평균 소요시간은 각각 20.0%와 73.5초로 정상집단에서 구한 값에 비해 각각 9.8% point와 15.6초 씩 증가하였다. 학습 개시일(Day-1)에는 모든 쥐들이 제한시간 5분을 초과하였으며, 평균 오류율은 38.3%이었다. 이후 24일간의 시행동안 오류율과 소요시간의 최저치는 각각 16.7%와 63.6초이었다.

**참조기억을 사용한 공간학습의 습득에서 각 집단간**

**의 차이 분석 :** 참조기억의 습득에서 각 집단의 학습 종료전 7일간의 평균 소요시간과 평균 오류율은 정상집단이 57.9초와 10.2%이었고, 해마손상집단은 92.5초와 27.2%이었으며, 두정엽후위손상집단은 73.5초와 20.0%이었다. 정상집단, 해마손상집단, 두정엽후위손상집단의 평균을 반복측정변량분석으로 비교한 결과 소요시간( $F_{(2,119)}=22.316, p<(0.001)$ )과 오류율( $F_{(2,119)}=15.403, p<(0.001)$ )에서 세 집단의 평균간의 차이가 유의미하였다. 각 집단간의 사후검증을 Scheffe통계량으로 분석한 결과, 기억 습득의 지표로 삼을 수 있는 오류율에서는 정상집단과 해마손상집단 그리고 정상집단과 두정엽후위손상집단간의 차이가 유의미하였으며, 해마손상집단과 두정엽후위손상집단 간에는 차이가 유의미하지 않았다. 한편 소요시간에서는 정상집단과 해마손상집단, 정상집단과 두정엽후위손상집단, 해마손상집단과 두정엽후위손상집단간의 차이가 모두 유의미하였다.

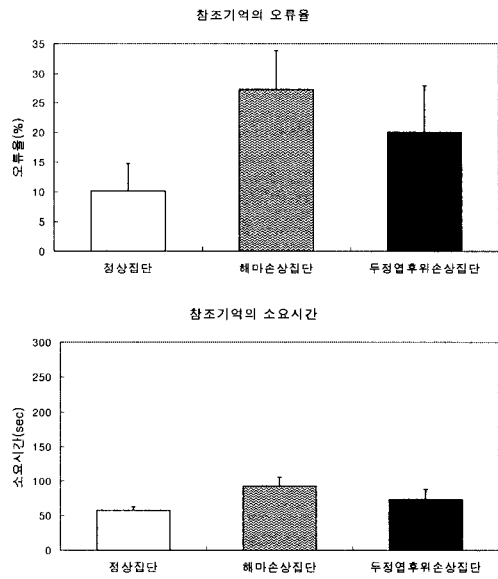


그림 5. 참조기억을 이용한 공간학습의 집단별 비교. 정상집단(N=10), 해마손상집단(N=5), 두정엽후위손상집단(N=5)의 세 집단으로 나누어, 학습종료전 7일간 측정된 여덟 개의 미로 중 일정한 네 개의 미로에만 존재하는 물을 찾아먹기까지의 평균 오류율과 평균 소요시간을 나타내었다. 위의 그림은 물이 있는 미로에 들어가서도 물을 섭취하지 않거나, 물이 없는 미로를 방문한 횟수를 총 방문 횟수로 나누어 오류율(y-축)을 구하여 막대그래프로 나타내었다. 아래의 그림은 8개 미로중 물이 있는 4개의 미로를 방문하여 물을 모두 섭취하기까지 걸리는 총 소요시간(y-축)을 측정하여 막대그래프로 나타내었다.

#### 4. 고찰

본 연구에서는 여덟 개의 방사미로 끝에 모두 물을 공급하여 쥐가 매 시행마다 독립적으로 그 시행 내에서 이미 방문했던 미로를 기억하며 물이 남아있는 미로만을 찾아가는 데 사용하는 작업기억을 측정하였고, 이 작업기억이 비교적 단기간에 학습됨을 알 수 있었다. 한편 여덟 개 방사미로 중 매 시행마다 동일한 위치의 4개의 미로에만 물을 공급하여 쥐가 반복되는 시행을 통해서 물이 존재하는 미로의 위치를 미로 주변의 공간 배치물과 연합하여 기억하는데 사용하는 참조기억을 측정하였으며, 이 참조기억은 비교적 장기간에 걸쳐서 학습되는 것을 알 수 있었다. 이 결과는 공간학습에서도 작업기억과 참조기억에 의한 학습수행의 구분이 가능하고, 본 연구에서 사용한 방사형미로학습 검사방법이 매 시행에서 잠정적으로 활동하는 작업기억과, 작업기억 내에 있던 미로 주변의 공간 배치물에 대한 정보가 능동적인 구성과 부호화 과정을 거쳐 영구적으로 저장된 참조기억을 이용한 공간학습을 분리하여 독립적으로 측정하고 평가하는데 적합함을 의미한다.

공간학습의 습득정도를 나타내는 지표로서의 미로 속에 존재하는 물을 찾아가는데 발생하는 오류율은 해마가 손상되었을 경우 작업기억 뿐 아니라 참조기억에 의한 공간학습의 습득 모두에서 증가함을 관찰하였다. 이러한 결과는 O'Keef와 Nadel이 해마가 공간에 대한 표상이 이루어지는 해부학적 장소라고 한 주장과 부합되는 것이다[2]. 작업기억을 사용한 공간 학습에 해마의 손상이 영향을 준다는 것은 해마가 작업기억의 주된 해부학적 장소임을 직접적으로 입증하는 것이다[15][16][17]. 작업기억을 담당하는 해마의 손상이 참조기억을 사용한 공간학습의 습득에 영향을 미치는 결과는 참조기억의 형성 과정에 해마를 통한 학습 과정이 필요함을 보여주는 것이다. 공간 학습을 통해 형성된 작업기억이 담고 있던 정보내용을 참조기억으로 전환한다는 설명은 기억 과정을 정보처리적 관점에서 설명하려는 시도와도 일치하는 것이다.

두정엽후위가 손상되었을 경우에 오류율은 작업기억에 의한 공간 학습에서는 변화가 없었으나 참조기억에 의한 공간 학습 습득에서는 증가하였다. 이 결과는 두정엽후위가 공간 학습에서 작업기억에는 영향을 주지 않으며 참조기억을 이용한 습득에 중요한 역할을 할 것임을 암시한다[18][19]. 이것은 Soblosky 등[20]이 미리 공간 학습을 시킨 후, 우측 두정엽피질의 운동영역

역대부분과 우측 두정엽후위의 일부를 손상시켜 학습한 작업기억과 참조기억의 내용의 유지 여부를 알아본 실험에서 보고한 결과와도 흡사하다. Soblosky 등은 우측 두정엽의 대부분을 손상시켰지만, 본 연구에서는 두정엽후위만을 제한적으로 손상시킨 점과 우측이 아닌, 양측 모두의 손상, 그리고 손상이전의 학습내용에 미치는 영향이 아닌, 손상 이후의 학습에 미치는 영향을 알아본 점에서 차이가 있다. Soblosky 등의 실험에서는 쥐들이 물이 있는 미로의 위치를 학습하는데 있어서 외부의 시각적 단서가 아닌 들어갔던 미로에서 나와 바로 인접한 옆의 미로로 들어가는 등의 특정 strategy를 사용하는 경우에도 두정엽의 손상에 의해서 그 양상이 변화하는 결과를 보고하기도 하였다. 하지만 우측 두정엽의 손상은 그 대측(좌측)의 시각적 정보와 움직임에 의해 발생하는 정보의 사용을 제한하므로 들어갔던 미로에서 나와 바로 옆의 우측 미로로 들어가는 편향된 방향성이 두정엽의 손상에 따른 특정 strategy의 변화에 의한 결과라고 해석하기보다는 Bisiach 등[21]의 단측 무시증(unilateral neglect)에 의한 결과로 보아야 할 것이다.

두정엽후위의 손상이 참조기억에 의한 공간 학습 습득에서 오류율에 영향을 주는 결과를 앞의 해마 손상 시 오류율의 결과와 함께 생각한다면, 공간 학습에서 작업기억에는 해마가 중요하며 작업기억에 있던 정보가 참조기억으로 전환되는 데에는 두정엽후위가 관련된다고 설명할 수 있다. 따라서 작업기억에는 해마의 손상만이 영향을 미치게 되며 참조기억의 습득에는 해마뿐만 아니라 두정엽후위의 손상이 모두 영향을 미치게 된다고 생각할 수 있다[22].

미로 속에 존재하는 물을 성공적으로 찾아가는데 소요되는 시간의 측정값의 경우는 오류율의 결과와 다른 양상을 관찰하였다. 즉 두정엽후위가 손상되었을 때는 작업기억에서의 소요 시간과 참조기억의 습득 과정에서의 소요 시간이 모두 증가하였다. 이는 기존의 연구에서 보고된 바가 없는 특이한 결과로서, 소요 시간의 증가가 탐색 시간의 증가를 의미한다고 가정한다면 기억의 습득에 탐색 시간이 고려되어야 할 것이며 이러한 측면에서는 두정엽후위도 어떤 형태로든 작업기억에 관여할 수도 있을 것이라는 해석을 가능하게 한다. 특히 두정엽후위의 손상이 작업기억을 사용한 공간 학습에서 소요 시간을 증가시키는 결과는 두정엽후위로부터 작업기억에 관여하는 해마로 주변 공간 구조물을 탐색하는데 필요한 정보가 두정엽후위의 손상으로 차단되었기 때문일 것으로 설명되어질 수



있다. 즉 Kolb와 Walkey에 의하면 두정엽후위는 여러 피질영역으로부터 다양한 형태의 정보를 입력받고 이 정보들간의 연합이 이루어지는 장소이며(8), 이렇게 처리된 정보는 McNaughton 등(10)이 보고한 것처럼 후내피질의 중개를 거쳐 해마로 전달되게 된다. 따라서 작업기억에서 두정엽후위의 손상에 따른 소요시간의 증가는 쥐들이 방사미로 내에서 현재의 위치를 파악할 수 있는 여러 감각정보를 적절히 처리하는데 실패하거나, 처리시간의 증가로 인해 미로 밖의 여러 물건들과의 상대적인 관계를 적절히 파악하는데 보다 많은 시간이 걸리기 때문이라고 생각할 수 있다(23).

참조기억의 습득에서 두정엽후위의 손상에도 불구하고 소요시간이 해마손상집단보다 짧은 결과는 두정엽후위의 손상으로 인해 방사미로 밖의 여러 공간정보를 수집하고, 이를 통해 현재의 위치를 파악하는 능력을 상실한 쥐들이 방사미로 내에서 공간학습을 수행하는 동안 탐색의 과정을 생략하는 경우로 설명할 수 있을 것이다. 실제로 두정엽후위가 손상된 쥐들은 미로에 들어갔다가 미로중앙의 플랫폼으로 나온 후 다른 미로로 들어가기 전까지 걸리는 시간이 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.

결론적으로 공간학습에서 작업기억에는 해마가, 참조기억의 습득과정에는 해마와 두정엽후위가 모두 관여할 것임을 알 수 있었으며, 이들 두 다른 형태의 기억에는 두정엽후위로부터 해마로의 공간정보에 관한 입력이 중요하게 관련되어 있을 것임을 알 수 있었다.

## 5. 참고문헌

- [1] Olton, D. S.(1977). Spatial memory. *Scientific American*, June, 82-89.
- [2] O'Keefe, J., & Nadel, L.(1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, England: Oxford University Press.
- [3] O'Keefe, J., & Dostrovsky, T.(1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research*, 34, 171-175.
- [4] Hill, A. J., & Best, P. J.(1981). Effect of deafness and blindness on the spatial correlates of hippocampal unit activity in the rat. *Experimental Neurology*, 74, 204-217.
- [5] Save, E., & Moghaddam, M.(1996). Effect of lesions of the associative parietal cortex on the acquisition and use of spatial memory in egocentric and allocentric navigation. *Behavioral Neuroscience*, 110(1), 74-85.
- [6] Cho, Y.H., & Kesner, R.P.(1996). Involvement of entorhinal cortex or parietal cortex in long-term spatial discrimination memory in rats: retrograde amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 110(3), 436-442.
- [7] Long, J.M., & Kesner, R.P.(1998). Effect of hippocampal and parietal cortex lesions on memory for egocentric distance and spatial location information in rats. *Behavioral Neuroscience*, 112(3), 480-495.
- [8] Kolb, B., & Walkey J.(1987). Behavioral and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. *Behavioural Brain Research*, 23, 127-145.
- [9] Kolb, B.(1990). Posterior and temporal association cortex. In B. Kolb & R. C. Tees(Eds.), *The cerebral cortex of the rat*. Cambridge, MA: MIT Press.
- [10] McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Rao, G., Baldwin, J., & Rasmussen, M.(1986). Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and acquisition of spatial information. *Journal of Neuroscience*, 6, 565-571
- [11] Poucet, B., and Benhamou S.(1997). The neuropsychology of spatial cognition in the rat. *Critical Reviews in Neurobiology*, 11(2-3), 101-120.
- [12] Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., & O'Keefe, J.(1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-683.
- [13] Paxinos, G., & Watson, C.(1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (2nd ed.). San Diego, CA: Academic Press.
- [14] Humason, G.L.(1977). *Animal tissue techniques* (3rd ed.). New York: W. H. Freeman and Company.
- [15] Long, J.M., & Kesner, R.P.(1996). The effects

- of dorsal versus ventral hippocampal, total hippocampal, and parietal cortex lesions on memory for allocentric distance in rats. *Behavioral Neuroscience*, 110(5), 922-932.
- [16] Jackson-Smith, P., Kesner, R.P., & Chiba, A.A.(1993). Continuous recognition of spatial and nonspatial stimuli in hippocampal lesioned rats. *Behavioral and Neural Biology*, 59, 107-119.
- [17] Olton, D.S., & Papas, B.(1979). Spatial memory and hippocampal system function. *Neuropsychologia*, 17, 669-681.
- [18] DiMattia, B., & Kesner, R.P.(1988). Spatial cognitive maps: Differential role of parietal cortex and hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, 102, 471-480.
- [19] Kesner, R.P., Farnsworth, G., & Kametani, H. (1991). Role of parietal cortex and hippocampus in representing spatial information. *Cerebral Cortex*, 1, 367-373.
- [20] Soblosky, J.S., Tabor, S.L., Matthews, M.A., Davidson, J.F., Chorney, D.A., & Carey, M.E. (1996). Reference memory and allocentric spatial localization deficits after unilateral cortical brain injury in rat. *Behavioural Brain Research*, 80, 185-194.
- [21] Bisach, E., & Luzzatti, C.(1978). Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 14, 129 -133.
- [22] Save, E., Buhot, M.-C., Foreman, N., & Thinus-Blanc, C. (1992). Exploratory activity and response to a spatial change in rats with hippocampal or parietal cortical lesions. *Behavioural Brain Research*, 47, 113-127.
- [23] DeCoteau, W.E., & Kesner, R.P.(1998). Effects of hippocampal and parietal cortex lesions on the processing of multiple-object scenes. *Behavioral Neuroscience*, 112(1), 68-82.