Sleep Medicine and Psychophysiology
수면 · 정신생리 7(1): 10 - 17, 2000

학습과 기억에서 NMDA 수용체의 역할

The Role of NMDA Receptor in Learning and Memory

김 승 현[1] · 신 경 호[2]
Seung-Hyun Kim,[1] Kyung-Ho Shin[2]

■ **ABSTRACT**

To investigate the neurobiological bases of learning and memory is one of the ambitious goals of modern neuroscience. The progress in this field of recent years has not only brought us closer to understanding the molecular mechanism underlying long - lasting changes in synaptic strength, but it has also provided further evidence that these mechanisms are required for memory formation.

Since twenty years ago, several studies for the tests of the hypothesis that NMDA - dependent hippocampal long - term pot - entiation(LTP) underlies learning have been reported. Also, in the recent year, data from mutant mice showed that a potential role for NMDA - dependent LTP in hippocampal CA1 and spatial learning. Although the current evidence for the role of NMDA receptor in learning and memory is not still obvious, NMDA receptor seems to act as a critical switch for activation of a cascade of events that underlie synaptic plasticity. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2000 ; 7(1) : 10-17**

Key words: NMDA receptors · Excitatory amino acid neurotransmitters · Long - term potentiation · Memory · Learning.

서 론

Glutamatergic system은 중추신경계에서 흥분성 신경전달(excitatory synaptic transmission)의 가장 큰 비중을 차지하고 있지만, 1980년대 중반까지만 하여도 정신과영역에서 다른 신경전달계에 비하여 주목을 적게 받던 영역이었다. 그러나 최근 흥분성 아미노산 신경전달물질들(excita - tory amino acid neurotransmitters, 이하 EAANs)이 신경계의 발달과 분화, 신경가소성(synaptic plasticity), 신경세포의 사멸기전, 학습과 기억 등 뇌기능 전반에 걸쳐 미치는 영향이 매우 중요하고, 치매와 같은 신경퇴행성질환, 정신분열병 혹은 경련성 질환 등의 병리적 과정에서도 큰 역할을 할 수 있다는 연구결과들이 보고되면서 새로운 전환기를 맞고 있다. 현재까지 밝혀진 바로는 glutamate와 aspartate가 대부분의 포유동물의 뇌에서 가장 중요한 EAANs으로 여러 다른 수용체 아형에 작용하여 각각 다른 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다(1). 그리고 EAANs이 지니고 있는 여러 생리적 작용들 중에서 중추신경계의 운동조절, 행동 유형, 그리고 학습과 기억 기능들과 같이 정신과 영역과 밀접한 관련이 있는 기능들은 주로 N - methyl - D - aspartate(이하 NMDA) type의 수용체를 통하여 일어나는 것으로 보고되고 있다.

본고에서는 NMDA 수용체의 다양한 역할들 중에서 주로 학습과 기억과 관련된 부분들에 대해 초점을 맞추어 신경생물학의 관점에서 고찰하려고 하며 최근까지 보고되고 있는 관련된 연구문헌들을 함께 소개하고자 한다. 학습과 기억 기능이란 인간을 비롯한 대부분의 고등동물들에서 오랜 시간동안의 진화과정을 거쳐 가장 고도로 발달된 특수한 뇌의 기능으로서 이러한 복잡한 체계를 몇몇 수용체들만이 관련된 기능으로서 설명할 수는 없다. 그렇지만, 인지신경과학 또는 분자생물학과 같은 인접분야에서 최근 진행되고 있는 급격한 발전덕분에 이전에는 상상하기 어려웠던 새로운 전환점을 맞이하고 있으며, 이러한 연구성과들은 임상에서도 관련된 질환들을 이해하는데 훌륭한 생물학적 모델로 제시되고 있다.

본고의 첫째 부분에서는 간략하게 EAANs와 관련된 수용체 아형들에 대해 소개하고 둘째 부분에서는 NMDA 수용체,

[1]고려대학교 의과대학 정신과학교실, [2]약리학교실
[1]*Department of Psychiatry,* [2]*Pharmacology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*
Corresponding author: Seung-Hyun Kim, Department of Psychiatry, Korea University Guro Hospital, #80 Guro-dong, Guro-ku, Seoul 152-050, Korea
Tel: 02) 818-6740, Fax: 02) 852-1937
E-mail: shyun@kumc.or.kr

학습과 기억, 그리고 long-term potentiation(이하, LTP)과의 연관성에 대해 설명하려고 한다. 마지막 부분에서는 NMDA 수용체의 분자생물학적 특성 및 기억에 미치는 영향 등에 대해 고찰하려고 한다.

본 론

1. 흥분성 아미노산 신경전달물질과 관련된 수용체

1954년 Hayashi에 의해 최초로 보고된 glutamate의 작용은 중추신경계를 자극하여 경련을 유발하는 효과(2)이었지만 생체내에서 신경전달물질로 작용하리라는 주장에 대해 회의적인 견해가 지배적이었다. 그러나 이후 10여년에 걸쳐 Curtis 등(3)을 비롯한 많은 학자들에 의해 glutamate를 비롯한 여러 아미노산들이 흥분성 신경전달물질로 작용하며 여러 유형의 수용체들과 반응한다는 사실이 입증되었다. 그 중에서 현재까지 작용기전이 가장 잘 밝혀진 것은 glutamate 수용체이며 여러 아형(subtype)이 존재하는 것으로 보고된다. 분류방식에 따라 다소의 차이는 있지만 가장 일반적인 분류에 따르면 ligandgated ion channel type(ionotropic glutamate receptors)과 G proteincoupled metabotropic (mGlu) 수용체로 대별되며, 전자는 주로 fast excitatory transmission을 중재하고 후자는 간접적으로 electrical signaling의 조절 및 secondmessenger cascade를 활성화시키는 것으로 알려져 있다(그림 1, 2). 그리고 ligandgated ion channel type은 α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate(이하, AMPA), kainate(이하, KA), 그리고 NMDA 수용체의 3가지 아형으로 다시 분류되며, 이 중 학습과 기억의 신경기전에서 그 역할이 비교적 세밀하게 연구된 것은 NMDA 수용체이다. 최근에는 mGlu 수용체도 8개의 아형이 존재하는 것으로 보고되고 있으며 class Ⅰ(mGlu1, mGlu5), class Ⅱ(mGlu2, mGlu3) 그리고 class Ⅲ(mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8)로 분류하며, 이전보다는 좀 더 상세한 기능들이 알려지기 시작했지만 specific한 효현제(agonists)나 길항제(antagonist)가 아직은 개발단계에 있어 ionotropic glutamate receptors에 비해서 알려진 바가 그리 많지 않은 실정이다. Class Ⅰ mGlu 수용체군은 phospholipase C를 자극하여 phosphoinositide의 turnover를 증가시키고 internal stores에서 Ca^{2+}의 유리를 증가시킨다. 또한 DAG(diacylglycerol)의 형성을 촉진시켜 protein kinase C를 활성화시키는 작용을 하게된다. 반면에 class Ⅱ와 class Ⅲ는 adenyl cyclase와 negatively coupled되어 있어 cAMP의 양을 감소시키는 작용을 지니고 있다(그림 2). 이 세군의 mGlu 수용체들은 여러 효현제에 대해 각기 다른 약리학적

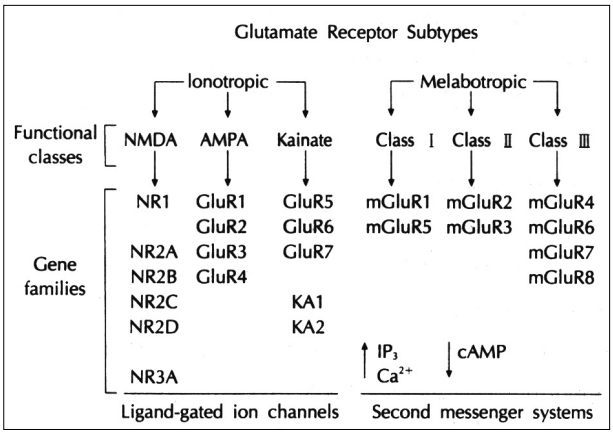

Fig. 1. The existence of multiple exciatatory amino acid receptors.

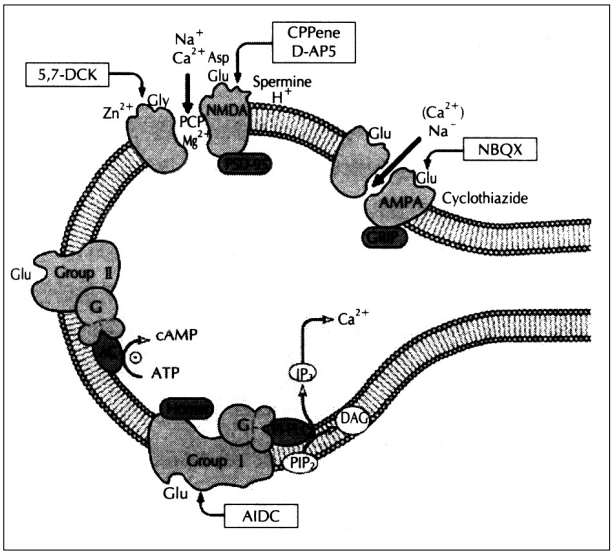

Fig. 2. Schematic representation of the excitatory amino acid receptors.

특성들을 지니고 있는 것으로 보고된다.

NMDA 수용체의 활성화가 지니는 여러 생리적 작용 이외에 허혈성 뇌질환, 저산소증, 외상성 뇌손상, 경련성 장애 등의 병적인 과정에 의해서 지나치게 많은 glutamate가 유리되어 NMDA 수용체를 과도하게 자극하게 되면, 결국 신경세포의 사멸을 초래하게 되고 이러한 병적인 진행과정을 NMDA 수용체 길항제로 차단하면 더 이상의 신경세포 손상을 예방할 수 있다는 연구보고들이 있다(4).

2. LTP, NMDA 수용체, 그리고 기억과의 관련성

학습이란 경험에 의해 행동의 변화(modification)가 초래되는 것을 의미하며 기억(memory)은 이러한 변화가 오래 지속되는 것(retention)을 뜻한다. 학습은 대개 짧은 시간 내에 일어나며 이러한 일시적인 변화가 오래 지속되는 기억의 형

태로 전환되기 위해서 특수한 신경기전이 관여될 것으로 추측되고 있다. 현재까지는 이러한 신경기전의 가장 유력한 모델로 LTP가 거론되고 있으며 glutamate를 비롯한 여러 EAANs들이 LTP의 기전에 중요한 역할을 담당하는 것으로 제시되었다(5). 학습과 LTP의 관계는 아직 명확하게 규명된 것은 아니지만 이 분야에 대한 대부분의 생리학적 연구들이 'LTP의 생성은 새로운 정보의 저장(storage of information)을 의미한다'는 가정에서부터 출발한다. LTP는 신경연접부(synapse)에서 일어나는 activity-dependent changes로 장기간 지속되는 synaptic transmission의 강화현상을 일컫는다. Collingridge 등(5)이 in vivo 동물실험을 통해 해마(hippocampus)의 CA1 region에서 LTP가 일어나는 과정 중 NMDA 수용체의 활성화가 매우 중요한 역할을 담당한다는 사실을 처음으로 밝힌 이후, 현재까지 LTP는 여러 학자들에 의해 학습과 기억의 신경생물학적 기전을 탐색하는 실험적 모델로 각광받고 있다. 1980년대부터 최근까지 기억의 신경기전을 탐색하는 neural substrate로 해마가 자주 이용되고 있으며 NMDA 수용체의 효현제 혹은 길항제들을 투여하면서 초래되는 전기생리학적, 생화학적 그리고 행동학적 변화들을 관찰하면서 LTP와 기억의 연관성을 조사하는 연구도구로 인정받고 있다(그림 3).

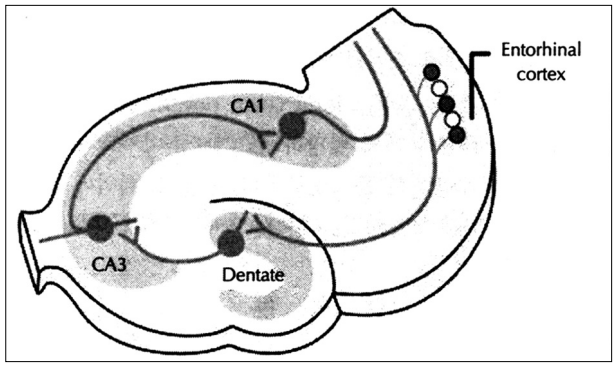

Fig. 3. CA1 region in the hippocampus.

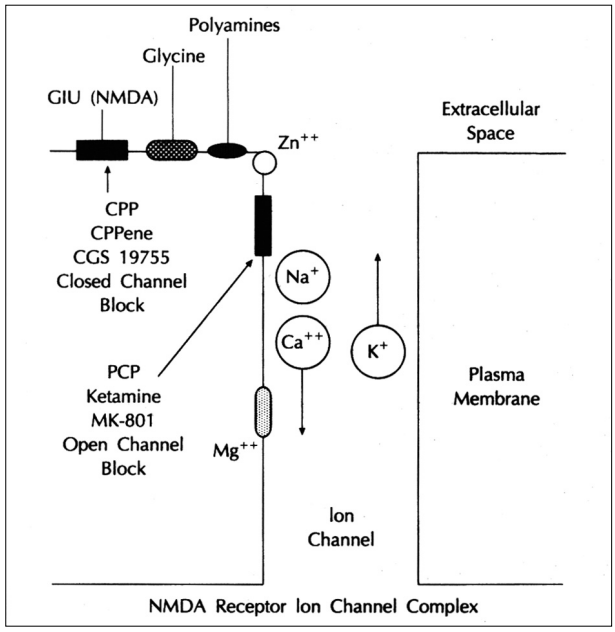

Fig. 4. Schematic representation of the NMDA receptor.

1) LTP의 생리학적 특성 : A model of synaptic plasticity

LTP에 대한 동물 실험들은 주로 entorhinal cortex와 dentate gyrus의 granule cell neurons들을 잇고 있는 perforant path를 이용하며 Bliss 등이 처음으로 brief, high-frequency train of stimuli를 가하였을 때 synaptic responses가 강화되는 현상을 보고함으로써 관련된 분야의 연구를 촉발하는 계기가 되었다(6). LTP를 유도하기 위해서는 충분한 강도(intensity)의 자극 또는 적절한 interval(frequency)로 자극이 주어져야 하며 이러한 강화현상은 대개 수시간에서 수일 동안 지속된다. 최근의 보고들에 의하면 physiological range 내에서 주어지는 자극으로도 LTP가 발생할 수 있고 마취 상태에서 또는 in vitro의 brain slice 그리고 freely moving animal 모두에서 관찰 가능하다. LTP가 유도되는 선행조건으로 pre- and postsynaptic elements의 co-activation이 일어나야하는데 이러한 현상을 Hebb's rule이라고 지칭하며 신경연접부의 다양한 형태구조들이 LTP 유도의 효율을 변화시키는데 중요한 역할을 하게 된다.

LTP가 유도되는 과정에서 중요한 역할을 하게되는 또 다른 구성요소는 Ca^{2+}이다. 적절한 자극에 의해 LTP가 유도되려면 postsynaptic neuron의 세포내 Ca^{2+}이 급격하게 상승하여 calcium sensitive kinase들이 활성화되어야 한다. 이 과정에서 세포외의 Ca^{2+}이 세포내로 유입되려면 NMDA 수용체가 활성화되어 calcium channel이 열려야 하며 증가된 Ca^{2+} 이온 농도에 의해 calcium-calmodulin-dependent protein kinase와 protein kinase C가 활성화되어 LTP가 생성되는데 매우 중요한 역할을 하게된다. 만약 EGTA와 같은 calcium chelator를 postsynaptic neurons의 세포내로 주입하게되면 LTP 생성이 차단되며 calcium-calmodulin-dependent protein kinase와 protein kinase C 두가지 효소 중에 어느 한가지 효소의 활성화가 차단되어도 LTP가 일어나지 않는다. 결국, 신경연접을 이루고 있는 pre- and postsynaptic neuron들이 모두 함께 활성화(coactivation)되는 동시에, 세포내에서도 두가지 효소 모두 활성화되어야 LTP가 유도될 수 있다는 주장이 근거있는 학설로 받아들여지고 있다(7).

그밖에 LTP와 관련하여 아직도 논란의 소지가 많은 부분은 LTP가 과연 신경연접부의 어느 부분(locus)에서 형태학

적인 혹은 기능적인 변화가 초래되는 것인가에 대한 의문이다. 이에 대한 명확한 설명은 아직 부족하지만 대체로 다음과 같이 추론하고 있다. 첫번째 주장은 신경 자극에 대해 더욱 많은 양의 glutamate가 synaptic clefts내로 방출되도록 presynaptic neuron에서 기능적인 변화가 초래될 것이라는 가설이 있고 또 다른 주장은 postsynaptic neuronal membrane에 glutamate 수용체의 수가 증가하여 민감성(sensitivity)이 상승한다는 주장도 있다. 하지만 그 밖의 다른 주장들도 계속 제기되고 있어 LTP라는 현상을 아직까지는 명쾌하게 설명할 수는 없는 실정이다.

2) LTP와 NMDA 수용체의 역할

Sodium channel 혹은 Non-NMDA type의 calcium channel과 같은 voltagesensitive ion channel은 depolarization만 일어나면 ion channel이 열리지만 NMDA 수용체는 그 구조가 좀 더 복잡하여 NMDA receptor-ionophore complex라고 지칭하기도 하며 그림 4에서 표기한 바와 같이 여러 modulatory site가 존재하는 것으로 알려져 있다(8). 즉 NMDA 수용체의 ion channel이 열리기 위해서는 NMDA 수용체에 결합할 수 있는 효현제 혹은 신경전달물질이 존재해야하며, 또한 동시에 depolarization이 일어나야 resting state에서 ion channel의 입구를 차단하고 있는 magnesium ion block이 해제되어 Ca^{2+}의 세포내 유입이 일어나게 된다(9). NMDA 수용체의 활성을 조절하는 여러 복잡한 기전들은 나름대로의 생리학적 중요성을 지니고 있으며, LTP와 같은 신경계의 가소성에 내재하는 일련의 주요과정들을 작동시키는 스위치(molecular switch)의 역할을 하고있을 것이라는 주장들이 지배적이다. 일반적으로 생체내의 생리적인 상태에서 presynaptic neuron들은 NMDA 수용체의 agonist-recognition site를 자극할 수 있는 신경전달물질들을 제공하는 역할을 수행하고 postsynaptic neuron에서는 동시에 depolarization이 일어나 NMDA 수용체의 활성화가 유도되는 과정으로 이해될 수 있다.

1983년 Collingridge 등은 동물실험에서 low frequency stimulation에 의해서는 NMDA 수용체의 활성화가 일어나지 않지만 LTP를 일으키는 강도의 tetanic stimulation에 의해서는 NMDA 수용체의 활성화가 일어난다는 사실을 보고하였다(5). 또한 선택적 NMDA 수용체 길항제(selective NMDA receptor antagonist)를 실험동물에게 투여하면 synaptic response 자체는 영향을 받지 않지만 LTP가 유도되지 않는다는 결과를 제시하여 LTP와 NMDA 수용체 사이의 중요한 관련성을 입증하였다. 그러나 일단 LTP가 유도된 후에는 APV(D-2-amino-5-phosphonovalerate)와 같은 NMDA 수용체 길항제를 투여하여도 LTP가 차단되지 않고 지속되며, 이러한 현상은 NMDA 수용체의 활성화가 LTP의 induction 과정에 관여하는 것이지 LTP의 expression과는 무관하다는 사실을 입증하는 결과로 해석할 수 있다. 즉 tetanic stimuli 후에 NMDA 수용체의 활성화가 일어나게 되면 이것은 그 밖의 다른 기전을 통하여 지속적인 강화를 초래하는 또 다른 생물학적 반응으로 이어진다는 가설을 지지하는 소견이다.

3) NMDA 수용체 길항제가 기억에 미치는 영향

Morris 등은 선택적 NMDA수용체 길항제인 AP5(D-2-amino-5-phosphonopentanoate)를 2주간에 걸쳐 실험동물의 측내실(lateral ventricle)에 직접 투입한 후 행동학적 변화를 측정한 바 있다(10). AP5를 2주 이상, LTP를 억제할 수 있는 농도로 투여하게 되면 Morris water maze test에서 확인한 바와 같이 공간지각 학습능력의 장애가 초래되었으며 이러한 변화는 해마의 병변에 의해 유발된 인지기능장애와 거의 동일한 결과를 나타내었다. Morris의 이 실험결과는 NMDA 수용체의 활성화가 해마의 신경가소성을 조절하는데 매우 중요한 역할을 담당하며 이러한 기전이 차단되면 공간지각학습 능력의 장애가 초래되는 것으로 해석할 수 있었다. 그리고 유사한 실험에서 APV를 공간지각 학습훈련 전에 해마에 직접 투여하였을 때에는 공간지각 학습능력을 방해하였지만 학습훈련이 끝난 후에 투여하면 기억장애를 초래하지 않는다는 연구결과를 보고함으로써 NMDA 수용체 차단제는 공간기억의 획득(acquisition)을 선택적으로 방해하는 시간특이성(temporal specificity)을 지니고 있다고 주장하였다.

해마가 주로 관여하는 공간지각 기억 이외에 편도(amygdala)와 좀 더 밀접한 관계를 지니고 있을 것으로 추측되는 조건화 공포반응(conditioned fear response)에서도 NMDA 수용체가 중요한 역할을 담당할 것이라는 주장이 제기되고 있다.

Kim 등은 conditioned freezing response 모델을 이용하여 이러한 가설을 입증하였는데 이 모델은 학습이 언제부터 시작되는지, critical time point를 설정하기 쉽다는 장점을 지니고 있다(11). Freezing response란 설치류의 동물에서 나타나는 특이한 행동반응으로 회피할 수 없는 혐오 자극에 노출될 때 처음에는 탈출하려고 시도하지만 수분이 경과하면 거의 모든 움직임을 멈추고 꼼짝하지 않는 행동변화(immobility response-freezing)를 지칭하며 대개 수분에서 10여분간 지속된다. Conditioned freezing response의 습득과정은 새로운 cage에 실험동물을 넣은 후 수분이 지나 3차례의 연속적인 빠른 footshock을 가하면 freezing response

를 보이게 되는데 이후 다른 cage에 옮긴 후 24시간이 경과한 다음, 이전의 동일 cage에 다시 실험동물을 넣게되면 footshock과 같은 혐오자극을 가하지 않아도 freezing response를 보이게 되는 일종의 조건화 학습반응이다. Kim 등은 footshock을 주기 직전에 ICV(intracerebroventricular)로 AP5를 투여하면 전술한 freezing response의 학습장애가 초래되지만, 일단 조건화 학습반응이 형성된 후에 AP5를 투여하면 이러한 학습장애가 나타나지 않는다는 결과를 보고하였다(11). 이후의 유사한 연구들에서 NMDA 수용체 길항제는 공포학습 반응의 encoding phase를 방해하며, 즉각(immediate) 혹은 단기(short-term) 기억을 차단하지는 못하고 장기(long-term) 기억만을 차단하는 효과가 있다고 보고되었다.

그러나 최근의 연구보고들에 의하면 편도가 중요한 역할을 담당하게 되는 조건화 공포학습반응에서 NMDA 수용체 의존적인 LTP뿐 아니라 그 밖의 다른 수용체들도 관련이 있다는 주장들이 제기되고 있다(12).

3. NMDA 수용체의 분자생물학적 특성 및 기억에 미치는 영향

최근까지 NMDA 수용체는 NR1, NR2, NR3A등의 3가지 subunit가 존재하며 NR2는 다시 NR2A, NR2B, NR2C, NR2D등의 4가지 종류로 구분할 수 있는 것으로 알려져 있다. 각 subunit들이 발현되는 부위는 상당한 차이를 보이는데 NR2A는 전뇌(forebrain)와 소뇌(cerebellum)에 NR2B는 전뇌에, NR2C는 소뇌에, 그리고 NR2D는 중뇌(midbrain)부위에 주로 분포하는 것으로 알려져 있다. NR1은 NMDA 수용체의 기능에 필수적인 구성요소로 NR1만 존재하는 NMDA 수용체(homomeric receptor)만으로도 NMDA 수용체의 특징적인 약리학적 작용이 나타나지만 NR1이외에 NR2 subunit와 같이 발현되는 경우(heteromeric receptor), 효현제에 의한 calcium의 세포내 유입으로 인한 전류가 100배 이상 증가하는 것으로 보고되었다. 일반적으로는 뇌내에서는 NR1 subunit 하나만으로 구성되어 있는 homomeric receptor는 드물며 NR2나 NR3와 함께 NMDA 수용체를 구성하는 heteromeric receptor의 형태로 존재하는 것으로 추정되고 있다. 이중 NR2B를 포함한 NMDA 수용체(NR2B-NR1)는 NR2A를 포함하는 NMDA 수용체(NR2A-NR1)보다 glutamate에 의한 전류(glutamate evoked current)가 더 오랫동안 지속되는 것으로 보고되었다. 대부분 출생 전에는 NR2B와 NR2D만 존재하다 출생 후에 NR2A와 NR2C가 발현되어서 성숙한 동물보다는 어린 동물의 뇌에서 NMDA 수용체 중, NR2B가 차지하는 구성비가 더욱 큰 것으로 알려져 있다. 현재까지의 연구결과는 NR2B knockout mice는 대부분 출생 전에 사망하며 출생 후에 발현하는 NR2A및 NR2C knockout mice는 생존할 수 있다고 알려져 있다.

AMPA 수용체는 GluR1, GluR2, GluR3, GluR4의 4가지 subunit으로 구성되어 있는데 그 중에서 GluR2가 포함되어 있는 AMPA 수용체는 Ca^{2+} permeability가 낮은 것으로 알려져 있다. 그 이유는 GluR1, 3, 4 mRNA의 glutamine(Q)이 RNA adenosine deaminase에 의하여 arginine(R)으로 대체되는 Q/R edit 작용에 의하여 나타나며 아울러 polyamine에 의한 cation 투과의 증가도 억제되는 것으로 추정되고 있다. 즉 GluR2가 없는 AMPA 수용체는 세포내로 Ca^{2+}의 투과정도가 GluR2가 있는 AMPA 수용체에 비하여 3 5배 정도 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이들 AMPA와 NMDA 수용체는 중추신경계에서 각각 PDZ domain이 있는 PSD-95와 GRIP에 의하여 postsynaptic density(PSD) 근접에 위치한 cytoskeleton과 연결되며 서로 모여 존재하여 유리된 glutamate에 의하여 동시에 작용이 나타나는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 presynaptic terminal의 vesicle에 존재하는 glutamate의 농도가 20 mM인데 반하여 AMPA 수용체 및 NMDA 수용체의 EC 50 은 각각 200 mM과 10 15 mM 이므로 glutamate가 synaptic cleft에 유리되면 근처에 있는 모든 수용체를 일시에 자극하여 작용이 나타나게 된다.

NR1 knockout mice는 1994년에 MIT 대학 Tonegawa 실험실의 Li 등이 개발하여 보고하였으나, 대부분의 NR1 knockout mice 등이 호흡 부전 등으로 사망하였던 것으로 미루어 보아 NR1 subunit가 생후 생존에 필수적인 요소로 작용하는 것으로 알려져 있다. 이는 그때까지의 knockout mice에 관한 기술의 한계로 인하여 유전자의 소실이 모든 종류의 세포의 발생과정 초기에 나타나 발달상의 장애를 유발하거나 혹은 조기 사망하여 실험하기가 어려웠다(13). 또한 knockout mice가 발달과정을 거쳐 생존하였다 하더라도 이후에 보이는 실험결과에서 뇌의 어떤 특정 부위가 관여되는지, 혹은 전반적인 발달상의 장애에 기인하는 것인지 구분하기 어려웠다. 그러나 곧 이러한 실험상의 한계를 극복하고자 Tsien 등이 해마의 CA1 부위에서만 선택적으로 NR1이 소멸된 NR1 knockout mice를 개발하였다(14). 이러한 NR1 knockout mice들은 CA1 부위에서 LTP 장애를 보였고, Morris water maze 실험에서도 공간지각 학습능력의 장애를 보여 CA1의 NMDA 수용체, LTP의 유도, 그리고 공간지각 학습은 모두 서로 밀접한 연관을 지니고 있다는 사실을 입증하였다(14). 또한 McHugh 등은 동일한 CA1-specific NR1 knockout mice를 이용한 공간지각 학습실험에서 CA1 pyramidal cell의 특이적인 신경발사(nerve fir-

ing)가 감소되고 연관신경세포의 신경발사의 연계성(coordinated nerve firing)도 감소하였다는 전기생리학적 변화를 관찰하여 보고하였다(15). 반면에 NR2B knockout mice는 출생 후 주로 사망하는 것으로 보고되었으나(16), NR2A knockout mice는 해마에서 LTP의 감소, CA1 부위에서 LTP 유발 역치의 증가, 그리고 Morris water maze test에서 공간지각 학습능력 저하 등의 소견을 보였다(17,18). 최근 해마를 포함한 전뇌부의 NR2B subunit를 선택적으로 증가시킨 transgenic mice(일명, Doogie)에서 적출한 해마세포에서 NMDA에 의한 전류의 소멸속도(decay time)가 증가되고 NMDA 수용체에 의한 field EPSP(excitatory postsynaptic potential)가 대조군에 비하여 유의하게 증가됨을 보고하였다(19). 또한 해마조직 절편의 Schaffer's collateral-CA1 pathway에서 1초 동안 100 Hz의 일회성 전기자극을 주었을 때 LTP가 유발되었고, 해마신경세포의 정상적인 신경발사 속도(4 12 Hz, θ rhythm)에 해당되는 전기자극을 주었을 때, 대조군에서는 LTP가 관찰되지 않았으나, Doogie mice에서는 LTP가 유발됨을 관찰하였다. 기억과 관련된 행동검사에서는 visual recognition memory test, contextual fear conditioning, fearextinction test, 그리고 Morris water maze test 모두에서 이들 NR2B transgenic mice가 대조군에 비하여 유의하게 더 나은 수행능력을 보였다. 이 실험결과들은 나이가 들면서 뇌내 NMDA 수용체 구성 중 NR2B의 구성비가 감소하고 이로 인하여 기억력이 저하될 것이라는 가설과 일치하는 주목할만한 결과이며 NR2B subunit이 노화에 따른 학습과 기억의 감퇴에 관여하는 일종의 molecular switch의 역할을 하는 것으로 추정되고 있다(19).

NR2C knockout mice는 특별이 외견상의 특징은 없으나, 소뇌의 granule cell에서 low-conductance NMDA 수용체 통로의 소실이 관찰되는데, 이는 NR2C subunit이 주로 소뇌 등에 존재하고 NMDA 수용체중 NR1-NR2C subunit의 경우 NMDA 수용체 통로를 통한 전도가 다른 NR1-NR2A (또는 NR1-NR2B) subunit에 비하여 감소된다는 기존의 보고와 일치하고 있다(20).

NR2D knockout mice에서는 외견상의 큰 차이는 없지만 open field test에서 spontaneous motor activity의 저하 등이 보고되었고(21), NR2D subunit을 전뇌부에 과다발현 시킨 생쥐(NR2D overexpressed mice)에서는 NM-DA를 CA1 부위의 수상돌기(dendrite)에 주입하였을 때, NMDA-evoked current가 감소되었고, LTP 유도과정 중 NMDA에 의한 신경생리학적 변동이 감소되었다고 보고되었으나 이들 transgenic mice에서는 NR2B 발현과 CaMKⅡ의 인산화 등의 저하도 관찰되어 LTP의 장애가 NR2D의 과다발현에 의한 것인지 아직 불분명한 상태이다. 또한 이 transgenic mice에서는 Morris water maze 실험에서 정상대조군과 의미있는 차이를 보이지 않았고 이는 voltage sensitive calcium channel에 의존적인 LTP가 보존되어 나타나는 결과로 추정되고 있다(22).

NR2의 각 subunit는 수용체의 세포막내에 C-terminal을 지니고 있는데, 이들 C-terminal은 인산화(phosphorylation)가 일어나는 부위와 신경 synapse에서 postsynaptic density-95(PSD-95)나 α-actinin과 같은 구조 단백질(structual protein)과 결합하는 부위(docking motif)가 존재하는 것으로 알려져 있다. 이러한 C-terminal이 없어지는 NR2BΔC/ΔC knockout mice에서는 시냅스 주위의 NR2B subunit 분포가 감소하게 되는데 이러한 소견으로 미루어보아 NMDA 수용체의 C-terminal이 NMDA 수용체를 시냅스에 국재화(localization)시키는 역할을 하는 것으로 추정할 수 있다. 또 다른 NR2AΔC/ΔC knockout mice에서 NR2A knockout mice와 유사하게 CA1 부위의 LTP가 감소됨을 보고하였으나 evoked excitatory postsynaptic curents의 NMDA 수용체에 의한 전류(NMDA component)에는 큰 영향을 미치지 못하여 수용체 하부의 신호전달체계의 변동이나(23), 또는 NR2BΔC/ΔC knockout mice와 같이 시냅스 주위에 NMDA수용체를 효율적으로 국재화(localization)시키는 기능이 감소하여 LTP의 장애가 유발되는 것으로 추정되고 있다(24).

NR3A subunit은 oocyte에 NR1이나 NR2와 함께 주사시, NMDA-evoked current를 감소시키는 것으로 알려져 왔다. NR3A knockout mice에서는 NMDA receptor evoked current가 증가되었고 대뇌피질에서 dendritic spine density가 대조군에 비하여 3배이상 증가되어 NMDA 수용체가 dendritic spine density에 영향을 미친다는 사실을 입증하고 있다(25).

이전보다는 최근들어 LTP와 관련된 연구에서 AMPA 수용체가 차지하는 비중이 점차 늘고 있으며, 그 중요성에 대해서도 좀 더 많은 관심을 기울이고 있다. 몇몇 학자들은 AMPA 수용체의 일종인 GluR1의 분포가 유동적으로 변하여 LTP의 생성과정에서 중요한 역할을 할 수 있다는 결과들을 보고한 바 있다(26,27). 즉 glutamate가 관여하는 흥분성 시냅스에서 AMPA 수용체 없이 NMDA 수용체만 단독으로 존재하여 resting membrane potential에서는 작동하지 않는 silent synapse가 tetanus와 같은 반복적인 외부 자극을 받으면 GluR1이 dendritic spine으로 이동-재분포하여 LTP가 유발될 수 있다는 주장이다. 그리고 GluR1 knock-

out mice의 CA1에서는 LTP가 유도되지는 않지만, Morris water maze test에서는 대조군에 비해 공간지각 학습능력에서 유의한 차이를 보이지 않았다는 최근의 보고도 있다(28). 이러한 실험결과는 NR2D knockout mice에서 보고된 바와 같이 공간지각 학습 능력이 해마조직 특히 CA1 부위에서의 NMDA 수용체에 의한 LTP 이외의 다른 신호전달체계의 영향을 받을 수 있다는 가능성을 시사하는 것이다(27). GluR2 knockout mice에서는 외견상 체중이 적게 나가고 새로운 환경에 노출 시, 보행활동량의 감소가 나타나며 해마 CA1 부위의 LTP가 wild type mice에 비하여 2배이상 상승되는데 이는 NMDA 수용체와 관련없이 GluR2 감소에 따른 calcium의 세포내 유입 증가로 유발되는 것으로 알려져 있다(29).

결 론

NMDA 수용체가 신경가소성의 기전에서 중요한 역할을 담당한다는 사실이 밝혀진 후, 십여년이 지나가면서 이전에 심리학적 가설 수준에 머물러 있는 학습과 기억에 대한 연구들은 급격한 발전을 맞이하고 있다. 물론 NMDA 수용체가 모든 형태의 기억과정에 관여하는 것은 아니지만, 공간지각 학습이나 조건화 공포반응 같이 실험적으로 입증할 수 있는 일부의 기억과정에서 특히 그 중요성을 인정받고 있다. 또한 NMDA 수용체는 새로운 정보의 획득(acquistion) 단계에서 주요한 역할을 담당하지만 정보의 인출에는 별다른 영향을 미치지 못한다고 알려진 바 있다. 현재까지는 기억이라는 기능을 신경연접부사이의 연결이 강화되는 것, 즉 LTP 현상과 연관지어 설명하려고 시도해왔고, 이러한 모델의 장점과 한계점 모두에 대해 인식하고 있다. 최근의 분자생물학적 기법을 응용하여 좀 더 정교한 연구가 가능해지기는 했지만 아직은 기억이라는 가장 고도로 발달한 뇌의 기능을 명쾌하게 설명하는 것은 거의 불가능하다. 그렇지만 학습과 기억에 관한 전기생리학적, 분자생물학적, 행동학적, 인지심리학적 이론들이 서로 상호 긍정적인 영향을 미치면서 계속 빠른 속도로 발전해 나가고 있으며 이와 관련된 생리현상은 물론, 인지장애(cognitive disorders)와 같이 병적인 과정을 예방하거나 치료하는 데에도 큰 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : NMDA 수용체 · 흥분성 아미노산 신경전달물질 · 장기강화 · 기억 · 학습.

References

1. Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1981;21:165-204
2. Hayashi T. Effects of sodium glutamate on the nervous system. Keio J Med 1954;3:183-192
3. Curtis DR, Phillis JW, Watkins JC. Chemical excitation of spinal neurones. Nature 1959;183:611-612
4. Choi DW. Excitoxicity. In: Excitatory amino acid antagonists ed by Meldrum B, Oxford, Blackwell Scientific;1991. p.216-236
5. Collinridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. J Physiol 1983;334:33-46
6. Bliss TVP, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic trans-mission in the dentate area of anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973;232:331-356
7. Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ. An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. Nature 1989;340:554-556
8. Bigge CF. Structural requirements for the development of pote-nt N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists. Biochem Pharmacol 1993;45:1547-1561
9. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. Nature 1984;307:462-465
10. Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an NMDA receptor antagonist, AP5. Nature 1986;319:774-776
11. Kim JJ, DeCola JP, Landeira-Fernandez J, Fanselow MS. NMDA receptor antagonist APV blocks acquisition but not expression of fear conditioning. Behav Neurosci 1991;105:160-167
12. Kim M, Campeau S, Falls WA, Davis M. Infusion of the non-NMDA receptor antagonist CNQX into the amygdala blocks the expression of fearpotentiated startle. Behav Neural Biol 1993;59:5-8
13. Joyner. Gene targeting and development of the nervous system. Curr Opin Neurobiol 1994;4:37-42
14. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial learning. Cell 1996;87:1327-1338
15. McHugh TJ, Blum KI, Tsien JZ, Tonegawa S, Wilson MA. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NM-DAR1 knockout mice. Cell 1996;87:1339-1349
16. Kutsuwada T, Sakimura K, Manabe T, Takayama C, Katakura N, Kushiya E, Natsume R, Watanabe M, Inoue Y, Yagi T. Impairment of suckling response, trigeminal neuronal pattern formation, and hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. Neuron 1996;16:333-344
17. Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, Manabe T, Takayama C, Kushiya E, Yagi T, Aizawa S, Inoue Y, Sugiyama H, Mishina M. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor 1 subunit. Nature 1995;373:151-155
18. Kiyama Y, Manabe T, Sakimura K, Kawakami F, Mori H, Mishina M. Increased Thresholds for Long-Term Potentiation and Contextual Learning in Mice Lacking the NMDA-type Glutamate Receptor 1 Subunit. J Neurosci 1998;18:6704-6712
19. Tang Y-P, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature 1999;401:63-69
20. Stern P, Behe P, Schoepfer R, Colquhoun D. Singlechannel conductances of NMDA receptors expressed from cloned cDNAs: Comparison with native receptors. Proc R Soc Lond Biol 1992;250: 271-277
21. Ikeda K, Araki K, Takayama C, Inoue Y, Yagi T, Aizawa S, Mishina M. Reduced spontaneous activity of mice defective in the 4 subunit of the NMDA receptor channel. FEBS Lett 1995;313:34-38
22. Okabe S, Colin C, Auerbach JM, Meiri N, Bengzon J, Kennedy MB, Segal M, McKay DG. Hippocampal synaptic plasticity in mice overexpressing an embryonic subunit of the NMDA receptor. J

Neurosci 1998;18:4177-4188
23. Sprengel R, Suchanek B, Amico C, Brusa R, Burnashev N, Rozov A, Hvalby O, Jensen V, Paulsen O, Andersen P, Kim JJ, Thompson RF, Sun W, Webster LC, Grant SGN, Eilers J, Konnerth A, Li J, McNamara JO, Seeburg PH. Improtance of the intracellular domain of NR2 subunits for NMDA receptor function in vivo. Cell 1998;92: 279-289
24. Mori H, Manabe T, Watanabe M, Satoh Y, Suzuki N, Toki S, Nakamura K, Yagi T, Kushiya E, Takahashi T, Inoue Y, Sakimura K, Mishina M. Role of the carboxy-terminal region of the GluR2 subunit in synaptic localization of the NMDA receptor channel. Neuron 1998;21:571-580
25. Das S, Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Takasu M, Crandall, JE, Dikkes P, Conner DA, Rayudu PV, Cheung W, Chen HSV, Lipton SA, Nakanishi N. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. Nature 1998;393: 377-381
26. Mallenka RC, Nicoll RA. Silent synapses speak up. Neuron 1997; 19:473-476
27. Morales M, Goda Y. Nomadic AMPA receptors and LTP. Neuron 1999;23:431-434
28. Zamanillo D, Sprengel R, Hvalby O, Jensen V, Burnashev N, Rozov, A, Kaiser KMM, Koster H, Borchardt T, Worley P, Jubke J, Frostscher M, Kelley PH, Sommer B, Andersen P, Seeburg PH, Sakmann B. Importance of AMPA receptors for hippocampal synaptic plasticity but not for spatial learning. Science 1999;284:1805-1811
29. Jia Z, Agopyan N, Miu P, Xiong Z, Henderson J, Gerlai R, Taverna FA, Velumian A, MacDonald J, Carlen P, Abramow-Newerly W, Roder J. Enhanced LTP in mice deficient in the AMPA receptor GluR2. Neuron 1996;17:945-956