

신경발달에 따른 대뇌피질신경세포의 전기생리학적 특성과 활성 변화

조수현^{1)*}, 최세영²⁾

¹⁾제주대학교 의과대학 생리학 교실, ²⁾서울대학교 치과대학 생리학 교실

Changes of Electrophysiological Properties and Activities of Cerebral Cortical Cell during the Neuronal Development

Su-Hyun Jo^{1)*}, Se-Young Choi²⁾

¹⁾Department of Physiology and Biophysics, Cheju National University College of Medicine, Jeju 690-756, Korea,

²⁾Department of Physiology, Dental Research Institute, Seoul National University College of Dentistry, Yeongun-Dong, Seoul 110-749, Korea

Abstract

감각기관을 통한 입력, 즉 경험은 대뇌의 신경발달에 중요한 역할을 미친다. 생애 초기의 시각적 언어적 경험들은 각각 시각중추 혹은 언어중추의 대뇌피질에 영향을 주어 정보의 수집과 처리에 용이하게끔 최적화한다. 이러한 최적화, 즉 대뇌피질 신경세포가 적절히 배치되고 다른 세포와 시냅스를 이루기 위해서는 시냅스가소성에 의한 시냅스미세조정이 필요하다. 이 과정에는 대뇌피질로의 입력신호, 즉 경험이 중요하다. 이때의 경험은 아무 때나 주어지는 경험이 아니고 생애의 일생에 있어 초기의 '특정시기'에 주어지는 경험이라는 것이다. 쥐를 포함한 설치류의 경우 생후 3-5주이고 사람의 경우 태어난 후 사춘기까지의 기간인 이 '특정시기'를 일반적으로 critical period라고 부른다. 지금까지 많은 과학자가 critical period의 정체가 무엇이며 어떤 분자적 매개인자에 의해 일어나는가에 관심을 가져 왔다. 그 중 하나가 억제성신경신호의 발달이다. 이 가설은 BDNF 유전자 과발현 형질전환생쥐나 태어나자마자 어두운 방에 가두어 키운 생쥐 등을 이용한 실험에서 다각도로 증명되었다. 그 결과 BDNF로 유도된 억제성신경의 발달은 시냅스가소성을 가능케 함으로써 critical period와 그 기간 동안의 변화를 가져온다고 결론내릴 수 있었다. 최근 신경교세포의 활성 등 critical period를 결정짓는 다른 요소를 파악하고 이들의 기작을 연구하는 것이 중요하게 대두되고 있다. 이들 연구는 경험의존적 시냅스가소성을 조절하는 인자들이 대뇌피질의 발달과정 중 어떤 방식으로 시냅스가소성에 영향을 주고 대뇌피질의 기능적 연결관계를 완성하는지에 대한 모델을 제시하는데 큰 역할을 할 것이다. 이들은 대뇌발달의 원리를 밝힘으로써 의학, 생물학 등 자연과학 영역 뿐만 아니라 심리학, 교육학 등의 사회과학적인 영향도 주는 매우 중요한 연구이라 할 수 있다.

Key words : Cerebral cortical cell, neuronal development, synaptic plasticity, critical period

서론

인간을 포함한 많은 척추동물은 미성숙된 뇌를 가지고 태어난다. 성체와 비교할 때 기능적으로 효율적이지 못한 어린 동물의 신경계는 이후 발달과정을 거치면서 많은 변화를 보여준다. 이러한 변화는 신경계안에서도 이른바 신뢰질로 불리워지는 부분에서 매우 극명하게 나타난다. 다른 신경조직이 호흡, 심장기능 등의 생존에 필수적인 기능을 담당한다고 할 때 신뢰질은 상대적으로 자기가 살아가는 환경을 인식하고 또한 환경에 적응하여 살아가는 기능을 담당한다고 할 수 있다. 이러한 환경 정보를 얻기 위해 척추 동물은 생애 초기의 짧은 기간동안에 들어오는 입력신호, 즉 경험을 이용한다. 이러한 경험의 수용은 능동적인 신경구조 조정을 가져오고 결국 그 기능이 환경에 맞게끔 최적화되는 것이다. 이러한 과정을 통해 연어는 자기가 태어난 강을 인식하고 새들은 자기 엄마의 노래를 배우며 사람은 자기의 모국어를 배우게 된다. 만약 이러한 경험이 적절하게 주어지지 않는다고 하면 자기가 살아갈 환경에 적응하여 뇌 기능을 최적화시키는 과정이 불가능하게 된다.

사람에 있어서도 여러 가지 예가 있다. 이 중 좋은 예로서 선천성 백내장과 모국어의 학습을 살펴보자 (Fig. 1). 선천적으로, 혹은 신생아시기에 생긴 백내장의 경우, 망막 혹은 신경에 문제가 있는 것이 아니기 때문에 가능한 빨리 각막의 병소를 수술로 제거해주면 시력이 완벽하게 회복된다. 하지만 동일한 시술을 사춘기가 지나서 시행하면 시력이 일부만 회복되거나 거의 되지 않는다 (1). 또 하나로, 미국에 이민 온 뒤 일정 시간이 지난 한국과 중국대생 이민자들을 대상으로 영어구사능력을 조사한 결과를 보면 이들이 10살 이전에 미국에 온 경우 영어의 유창함이 미국인에 비해 뒤떨어지지 않는데 반해, 사춘기를 정점으로 유창함이 떨어지더니 20살 이후에 이민 온 사람은 그 유창함이 현저히 낮은 것으로 나타났다 (2). 위와 같은 사실을 신경과학적 시각으로 재해석

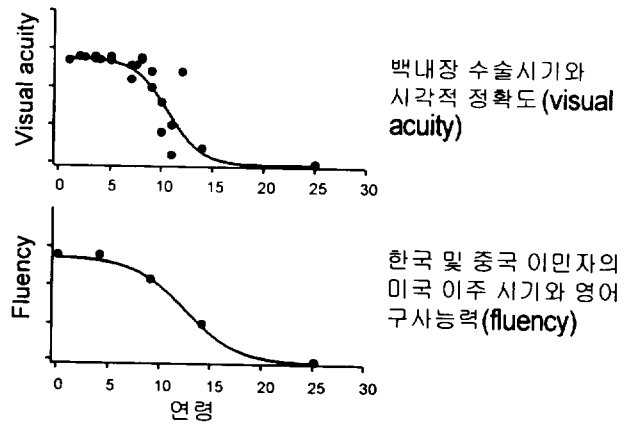


Fig. 1. Typical examples of human critical period. Experience during the early specific period in the whole life induce the development of cerebral cortex, and subsequent optimization of their own behavioral task performance.

한다면 다음과 같다. 생애 초기의 시각적 및 언어적 경험이 시각중추 혹은 언어중추의 대뇌피질에 무언가 기능적인 변화를 가져와서 그러한 자극과 경험들이 지속적으로 주어지는 환경에 자신의 신경계를 적응시키는 것이라 할 수 있다. 또한 많은 경우에 있어 신경계의 활성의 변화는 신경세포들간의 상호작용 변화, 즉 신경회로의 변화에 의해 일어나기 때문에 이 경우 또한 경험 정보의 수집과 처리에 용이하게끔 신경세포들간의 회로구조를 바꾸는 것이라고 해석해 볼 수 있다.

그렇다면 이러한 현상은 어떻게 의해 유도되고 과연 무슨 조절인자가 어떻게 관여하고 있는가 라는 질문을 던져볼 수 있다. 본 총설에서는 이와 같은 생애 초기의 경험이 대뇌피질 신경회로의 형성에 미치는 영향에 대해 논하기로 한다.

본론

신경세포는 혈액을 순환시키거나 노폐물을 거르거나 감염에 대항하여 인체를 방어하는 다른 세포들과는 달리 오로지 신호를 받고 가공하여 전달하는 기능

만을 가지고 있다고 하여도 큰 무리가 없다. 또한 신경세포는 다른 세포들과는 달리 하나의 신경세포로만은 그 기능을 다할 수 없다. 신경세포의 주된 일은 다른 세포로부터 신호를 받아서 그 신호를 가공한 뒤 제어하여 다른 세포로 전달하는 것이다. 수많은 신경세포들은 그만큼 무수한 다른 세포와 서로 얽혀 작용하며 이 때문에 대뇌를 포함한 신경조직은 동물이 가진 가장 복잡하고도 정교한 장기라고 할 수 있다. 예를 들어 눈의 망막에 들어온 빛은 대뇌에서 인식되기까지 여러 가지 세포를 거쳐 그 신호가 전달된다 - rod나 cone세포에서 광화학반응을 일으켜 인식이 되고 이것이 시각신경을 타고 전달되어 lateral geniculate

nucleus안의 신경을 거쳐서 대뇌의 시각피질에 전해지면 비로소 빛을 인식할 수 있는 것이다. 이런 목적을 위해서는 각 관련된 신경들이 각자 제 위치에 있으면서 서로 정확하게 연결되어 있어야 한다. 만약 시각신호를 전달하는 신경들이 엉뚱한 신경들에게까지 신호를 전달한다면 이는 시각정보를 전달할 뿐만 아니라 예측치 못하는 다른 신경활동을 가져오게 된다. 신경신호의 적절한 흐름이 파괴되어 일어나는 대표적인 질환인 간질 환자가 번쩍이는 섬광과 시끄러운 소리가 주어지는 환경에서 발작을 일으키는 경우가 그 좋은 예라 할 수 있다. 이와 같은 이유에서 신경세포는 어떻게든 신호를 잘 받고 잘 전달할 수 있

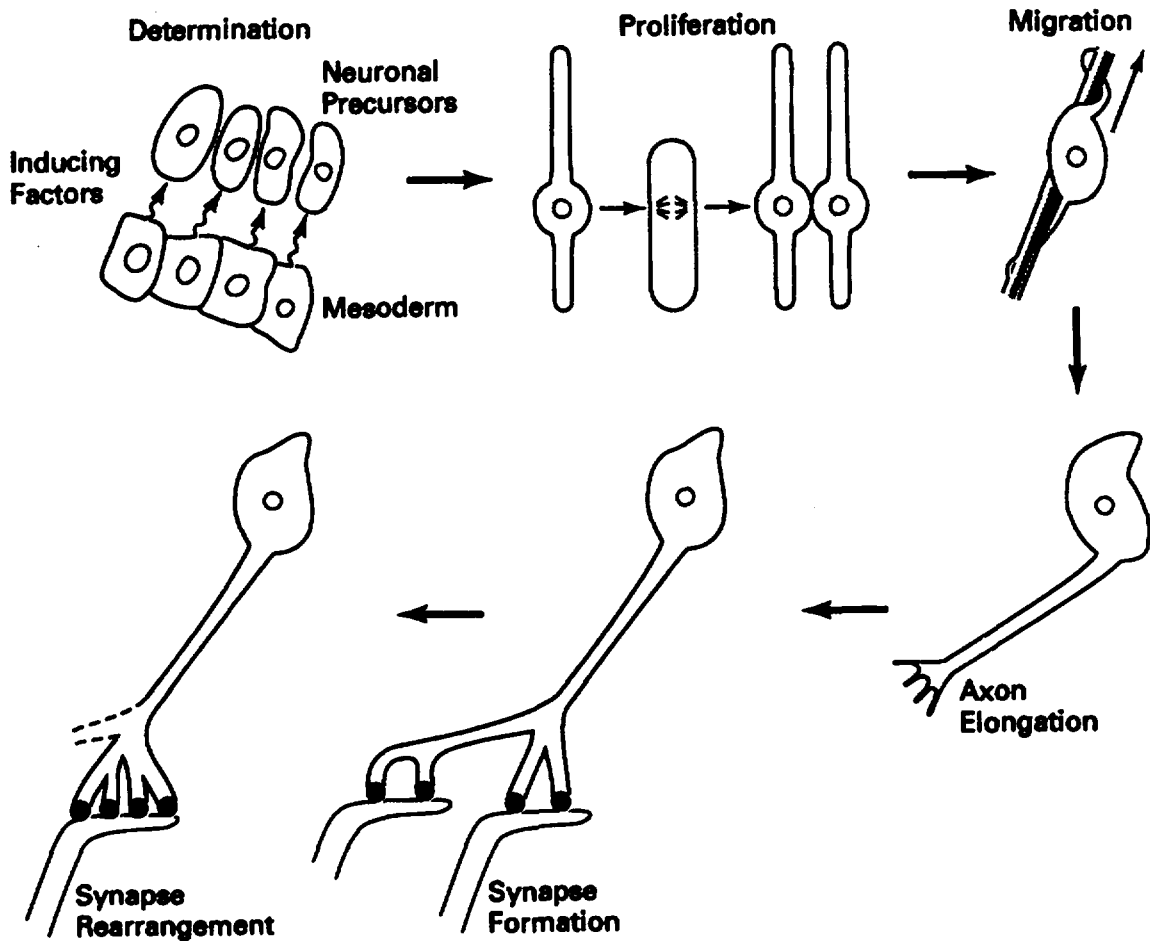


Fig. 2. The procedure of neuronal development. A neuron receives the signal from the environments and is designed for its destiny. The neuron proliferates, differentiates, and moves to the site where it should be located. Then the neuron sprouts axon and dendrite to make synapses and communicate with other neurons. Finally the neuron finely tunes its synapse via an elimination of useless and/or redundant synapses.

도록 최적화된 구조와 특성을 가진다. 또한 신경세포는 생체가 가진 network 설계도를 따라 배치되고 분화하고 또 다른 세포와 적절히 연결되어 있어야만 한다. 따라서 발생단계에서의 생체는 자신의 신경회로를 설계도에 따라 잘 만드는 것이 중요하다.

신경계의 발달은 초기에 신경세포의 운명이 결정 지워 지는 단계와 이들이 network을 이루어 최적화되는 단계로 크게 나누어 볼 수 있다 (Fig. 2). 운명결정 단계는 한마디로 신경세포의 전구체 세포가 특정 신호를 받아서 분화하거나 증식되고 또한 특정 위치로 이동하는 현상을 말한다. 또한 network 형성단계는 신경세포가 세포체의 수배에서 수백 배에 이르는 길이를 가진 신경가지들을 뺏어 내어 목적으로 하는 다른 신경세포에 정확히 내려서 시냅스를 이루고 연결되는 현상을 말한다. 이렇게 신경가지를 뺏어 목적 세포에 안착시키는 현상은 상대방 세포의 유도과정에 의해 일어난다. 즉 말은편 신경가지의 끝부분을 끌어당기거나 밀치면서 그 위치를 미세하게 조정하는 것이다. 현재까지 많은 분비물질과 그 수용체가 이들 유도과정에 연관되어 있다고 알려져 있다. 하지만 이렇게 신경가지만 뺏어나가면 끝나는 것이 아니다. 마지막으로 신경가지가 효율적으로 다른 신경세포와 시냅스를 형성하는 단계가 완성되어야 한다. 이를 위해 신경세포는 일단 대상 세포에 다수의 신경가지들을 뺏어내어 임시로 시냅스를 만든 후 세포가 실제로 신호를 주고 받는 곳에만 시냅스를 남기고 강화시킨 뒤 나머지는 모두 없애는 미세조정을 한다. 생리학적으로 본다면 세포간 신호를 주고 받는 필요한 시냅스인지의 여부를 두 세포가 동시에 활성화되는지의 여부라고 바꾸어 말할 수 있다. 1949년 캐나다의 심리학자 Donald Hebb은 “서로 함께 firing 되어야 함께 wiring 된다”는 흥미로운 제안을 한 바 있다. Hebb의 법칙이라고도 불리는 이러한 Fire-Wire 가설은 앞서의 시냅스형성 후 재조정과정에 바로 들어맞는 과정이라 할 수 있다. 즉 시냅스전세포와 후세포가 서로 반응을 하면 그 시냅스의 활성화는 유지되고 강화되는 한편, 시냅스전세포에서 아무리 신호를 주

어도 시냅스후세포에서 이를 받고는 그냥 무시해 버린다면 (즉 시냅스전세포에 의해서 활성화 되지 못한다면) 그 시냅스는 별 필요 없는 시냅스로 간주되어 서로 wiring되어 있던 것이 없어지게 되는 퇴출과정을 가진다는 것이다.

그럼 과연 함께 firing 되면 wiring 된다는데 과연 어떠한 생물학적인 변화가 있어 firing-induced wiring을 유도하는 것인가. 여기서 두 세포의 생리활성에 따른 시냅스 활성화의 변화, 즉 시냅스가소성 (synaptic plasticity)이 중요하게 대두된다. 시냅스가소성이란 시냅스의 활성화가 얼마든지 커지고 작아질 수 있다는 것을 말하는데 결국 두 신경간의 신호전달 효율이 외부의 조건에 따라 보다 활발히 일어나거나 혹은 억제되는 현상을 지칭한다. 최근 십수년간 많은 연구들이 시냅스전세포의 신경전달물질의 분비와 이를 인식하는 시냅스후세포의 신호전달 경로를 연구해 왔다. 이러한 시냅스내 반응 중 매우 중요한 특징이 일정한 시냅스 전세포의 정보전달에 대해 시냅스후세포에서 수용되는 신호의 강도가 달라질 수 있으며 이러한 정보 전달의 효율은 조건에 따라 수시간 혹은 수일에 걸쳐 지속될 수 있다는 점이다. 즉, 조건에 따라 특정한 신호는 전달되다가 약화될 수가 있으며 어떤 다른 신호는 전달 과정 중 증폭될 수 있다는 성질이다. 더욱 흥미로운 것은 이러한 시냅스가소성의 변화가 실제로 신경 회로를 최적화하여 고유한 기능의 효율적인 수행을 가능케 한다는 사실이다. 많은 실험결과가 기억과 학습에 관련되어 있다는 해마조직에서는 이들 시냅스가소성의 변화가 해마의 작용기억/학습의 기본 단위라는 사실을 뒷받침하고 있으며, 소뇌피질세포에서의 운동학습 작용, 대뇌피질에서의 감각인지 작용의 기본 정체가 된다는 사실을 밝혀왔다. 이 때문에 현재 국내외를 막론하고 시냅스가소성 및 이를 제어하는 기전은 매우 큰 주목을 받고 있으며 신경과학 연구의 핵심주류 중 하나를 이루고 있다.

여기서 대뇌피질에서 일어나는 시냅스가소성을 보다 깊이 있게 살펴보자. 대뇌피질은 여러 가지 세포가 층층으로 달리 분포하고 복잡한 네트워크를 형성하는

것이 특징으로 이들 신경세포들 역시 시냅스가소성을 가지고 있으며 이들은 여러 가지 정보를 저장하거나 제어하는데 중요한 기본요소가 된다. 그런데 다른 신경세포와 비교할 때 대뇌피질이 가진 독특한 성질이 하나 있다. 대뇌피질의 경우 입력신호가 해당 피질이 지배하는 경험 (즉 시각피질에서는 눈으로부터의 시각경험, 체감각피질에서는 피부로부터의 촉각 경험 등)이라 할 수 있다. 당연히 해당 경험의 입력을 적절히 수용하려면 적절한 신경 회로를 필요로 하는데 이는 입력신호에 의해 (fire) 최적화된 (wire) 회로로서 시냅스가소성과 시냅스 미세조정현상에 의해 완성된다. 주목할 점은 이때 시냅스의 미세조정

중요하게 작용하는 입력신호, 즉 '경험'은 아무 때나 주어지는 경험이 아니라 생체의 일생에 있어 초기의 '특정시기' 에 주어지는 경험이라는 것이다. 예를 들어 쥐를 포함한 설치류의 경우 생후 3-5주에 주어지는 경험이 대뇌피질의 시냅스를 미세조정하는데 만약 이때 특정 수염을 제거하면 그 수염으로부터 신호를 받는 체감각피질분에서는 시냅스의 형성이 제대로 안되어 시냅스가소성을 잃게 되며, 한쪽 눈을 가려주면 그쪽 눈의 시각피질의 시냅스가소성이 사라지게 된다. 이러한 '특정시기'를 일반적으로 critical period라고 부른다 (Fig. 3).

Critical period에 대한 초기연구는 생후 초반의 감각

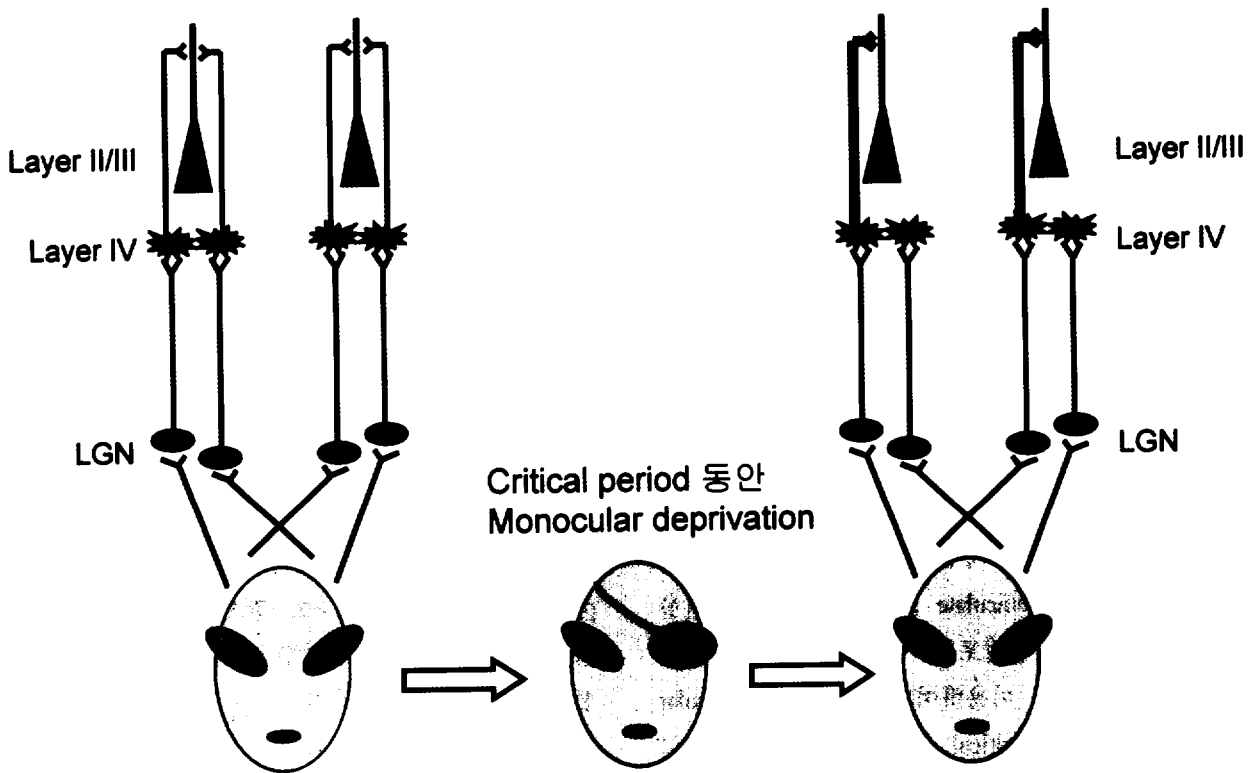


Fig. 3. Schematic diagram for the critical period. The visual signal is detected at the retina and transferred to visual cortex layer IV cells via lateral geniculate nucleus (LGN). The cells in layer IV communicate the cells in layer II/III to associate, process, and store the visual information. The layer II/III cells receive visual signals from both eyes. However, if one of eye is closed and blocked the visual input during early specific period of the animal's whole life (monocular deprivation), the synapse between the layer IV and II/III cells in the blocked (deprived) visual pathway is eliminated forever even in adult phase. If these kind of depriving is happen at extremely early period or at the later part of life, the deprivation does not show the synaptic modification. This specific early period which is critical for the synaptic reorganization is called as "Critical Period".

경험이 중요하다는 사실에는 접근하였지만 왜 어떻게 그런 변화가 일어나는지는 모르고 있었다. 많은 과학자들이 이 현상을 보다 체계적으로 접근하여 실체를 규명하기 위해 많은 노력을 기울이게 된다. Critical period를 연구하기 위해 많이 이용되는 시스템이 바로 시각피질과 체감각피질이다. 이들은 무엇보다도 감각의 입력을 정확히 조절할 수 있고 (빛을 비추거나 수염을 건들거나 등) 또한 감각기관을 일시적으로 없애는 (한쪽 눈꺼풀을 일시적으로 수술하거나 수염을 깎거나 등) 시도가 다른 미각, 후각 등의 감각에 비해 용이하기 때문에 좋은 모델로 이용되어 왔다. 1960년대 중반 Hubel과 Wiesel이 척추동물의 시각피질을 연구하면서 흥미로운 단초를 발견하였다. 척추동물의 시각피질 중 binocular region은 양쪽 눈으로부터의 신호를 함께 받는데 이곳의 각각의 신경세포는 한쪽 눈으로부터의 신호를 담당하기 때문에 특정 눈으로부터의 신호를 선택적으로 수용하는, 이른바 ocular dominance를 가지고 있다. 고양이와 원숭이의 ocular dominance를 연구한 결과 유사한 시각적 특성을 인식하는 여러 세포들이 하나의 column 구조를 이루어 함께 위치하고 있으며 이러한 구조는 각각의 눈으로부터 들어오는 입력들이 서로 경쟁적으로 작용하여 결정짓는다는 것을 발견하였다 (3). 중요한 것은 이러한 변화가 특정 시기의 경험이 신경회로를 대규모로 영구적인 변화시킨다는 사실을 밝힌 것이다 (4). 이후 눈 혹은 lateral geniculate nucleus 에 표지물질을 넣어서 관여하는 신경세포를 염색하는 transneuronal transport technique을 이용하여 경험에 의한 ocular dominance의 변화 및 critical period 의 존재가 해부학적으로 증명되었다. 예를 들어 critical period 동안 한쪽 눈꺼풀을 일시적으로 suture를 통해 닫아줄 경우 (이를 monocular deprivation 이라고 한다) 경험이 차단되어 ocular dominance 의 형성이 차단된다는 것이다. 고양이나 원숭이에서는 이러한 변화가 있을 경우 해부학적으로 ocular dominance에 의한 thalamus로부터의 입력분포양상이 변화하여 이른바 column 구조를 변화시키지만 생쥐에서는 그렇게 분명한 해부학적 변

화가 유도되지 않음에도 불구하고 생리화적인 변화는 분명하게 나타난다 (5). 생쥐 역시 생후 21일에서 32일에 걸치는 critical period 시기에 한쪽 눈을 가려주게 되면 열린 눈으로 부터의 신호를 주로 받게끔 신경 circuit이 변화한다 (6, 7). 즉 생리화적인 변화가 critical period 의 정체라는 것이다. 흥미롭게도 Stryker와 Harris는 고양이의 생후 14일에서 45일 동안 한쪽 눈에 tetrodotoxin을 주입하여 눈으로부터의 신경신호를 억제한 뒤 column의 구조를 보았는데 정상적인 column의 구조가 관찰되지 않았고 눈꺼풀을 닫아준 경우와 동일한 효과가 나타난다는 사실을 발표하였다. 적어도 대뇌피질의 layer 4에 있는 column들의 구성은 선천적인 것이 아니고 양쪽 눈으로 부터의 입력의 상황에 따라 미세하게 조절되어 변화한다는 것이다.

이후 약 30여년동안 많은 연구진의 후속 실험들이 critical period의 생물화적인 정체를 밝히고자 노력하였고 각 결과에 관해 갑론을박하게 되었다. 예를 들면 Pettrigrew 그룹은 1970년대 중반 고양이의 1차 시각피질에 norepinephrine을 고갈시키는 약물을 osmotic minipump를 이용하여 꾸준히 주입하면 critical period 안의 monocular deprivation의 효과가 사라진다는 것을 밝혔고 (8) 이후 norepinephrine을 critical period 이후에 재주입하면 다시 plasticity가 restore 됨을 발견하였다. 하지만 이런 결과에도 불구하고 Daw 그룹은 동일한 실험결과를 재현하는데 실패하였으며 (9) critical period와 norepinephrine과의 관계에 부정적인 결과를 발표하였다 (1). 이러한 경험은 이후에도 critical period를 연구함에 있어서 매우 자주 나타나게 되는데, 이는 무엇보다도 동물을 system 차원에서 다루게 됨으로 각각의 실험조건과 방향에 따라 많은 변수가 있기 때문으로 보인다. 예컨대 osmotic minipump의 경우라면 어디로 어느 방향으로 얼마나 떨어져서 infusion 하는지에 따라 결과가 달라지기 때문이라 추측할 수 있다. 이는 단일 세포를 대상으로 전기적 특성을 규명하고 단백질의 기능을 밝히고 유전자발현의 제어를 연구해 온 최근의 다른 신경과학의 분야와는 구별되는 특징이라고 하겠다. 하지만 최근 cortical

plasticity에 대한 직접적인 매개인자에 대하여 세포생물학적인 작용기작이 밝혀지고 또한 유전적 형질전환 동물이 나오기 시작하자 critical period 연구도 함께 새롭게 발전하기 시작하였다.

이미 critical period의 분자적 매개인자에 주목하기 전부터 수행되어 온 중추신경계에서의 synaptic plasticity의 특성을 살펴보면 GABAergic neuron으로 인한 inhibition이 떨어지면 LTP를 유도하는 threshold 역시 떨어지는 것이 잘 알려져 있었다. Bear 그룹은 critical period를 지나지 않은 어린 동물의 대뇌피질에서는 white matter의 자극에 의하여 layer 2-3에서 LTP가 잘 유도되지만 시기가 지난 나이의 동물의 경우 이곳의 LTP가 형성되지 않고 오로지 layer 4에서만 LTP가 유도됨을 발견하였다 (10, 11). 이 결과를 가지고 아마도 layer 4의 inhibitory circuit이 critical period 동안의 시냅스 특성변화에 관여하리라 제안하게 된다. 즉 어릴적에는 inhibition은 약하고 변화의 문은 열려져 있으며 시냅스 특성변화도 가능한 반면, layer 4의 inhibitory circuit이 완성되면 변화가 불가능하고 또한 시냅스특성변화도 억제된다는 것이다. 그렇다면 만약 critical period 동안 LTP와 ocular dominance plasticity가 확고부동하게 연관되어 있다면 전 개체에서 inhibition 자체가 줄어든다면 대뇌피질의 LTP도 살아날 것이고 critical period 역시 연장될 것이며 이 시기에서의 monocular deprivation의 효과도 증가할 것이라고 기대해 볼 수 있다. 반대로 inhibition이 증가한다면 critical period도 이에 따라 앞당겨지거나 일찍 종료될 것이다. Tonegawa 그룹은 BDNF 유전자를 α CAMKII promoter와 함께 발현시켜 신경세포에만 특이적으로 과발현시킨 생쥐를 만들었는데 (12) 예측치 못한 결과, 즉 inhibition이 일찍 발달하였으며 이에 맞추어 critical period 역시 일찍 시작하였고 일찍 끝났음을 발견하였다 (Fig. 4). 이를 토대로 Kirkwood 그룹에서는 태어나자마자 어두운 방에 가두어 키운 생쥐, 이른바 dark-reared 생쥐에서 inhibitory neuron의 활성을 측정하여 이들 활성이 정상적인 쥐와 비교할 때 매우 저하되어 있다는 것을 관찰하였는데 이러한 현상은 시냅스의 가치가 보다

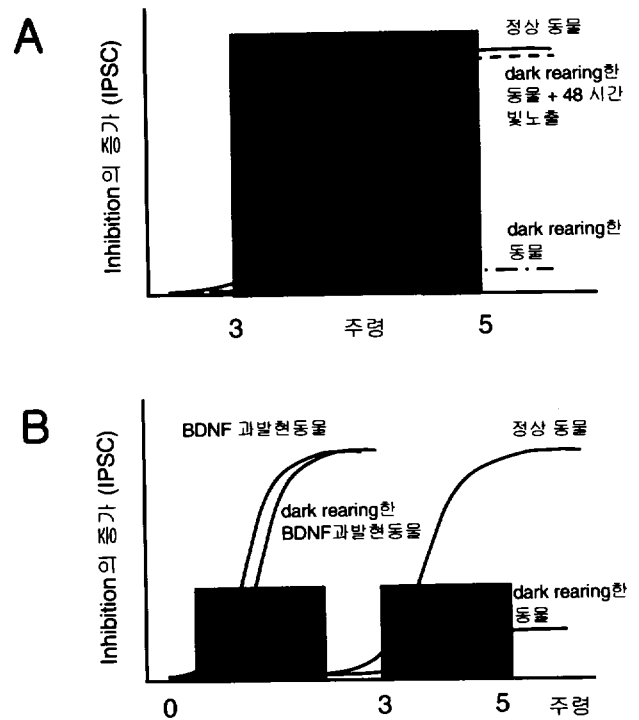


Fig. 4. The effect of dark rearing on the development of inhibitory circuits. (A) The neuronal activity of mouse visual cortical inhibitory neuron gradually increases during postnatal 3 - 5 weeks. If mouse is placed into the dark room right after the birth to block visual experience (dark rearing), the increasing manner in inhibitory neuronal activity is removed. However, if the animal is disposed to the light just for two days before 5 weeks, the activity is fully recovered to the normal level. The result suggests that the visual experience during the critical period (whenever it is just only 2-day experience) is critical for the development of inhibitory circuit. (B) Interestingly, in the BDNF overexpressing animal, the development of inhibitory circuit starts right after the birth and is finished earlier. The development is not affected by dark rearing. The result means that BDNF is one of important mediator in the experience-dependent inhibition development.

많이 발달하여 많은 GABA가 유리되게 변화하는 단계가 차단되어 나타남을 발견하였다. 또한 dark-rearing을 계속하다가 critical period가 거의 끝나갈 무렵 2일 동안 빛을 비추어 주면 거의 정상으로 inhibition이 회

복됨을 확인하였다 (13). 한편 inhibition이 억제된 모델로서 inhibition의 신경전달물질인 GABA의 합성을 억제시킨 형질전환동물을 관찰한 결과, 대뇌피질에서의 LTD가 일어나지 않음을 확인함과 동시에 이 동물에 GABA 수용체의 효현제인 diazepam을 장기간 투여할 경우 LTD가 부활하고 (14), ocular dominance가 재도입됨을 (15, 16) 발견하였다. 이상을 종합하면 BDNF로 유도된 inhibitory neuron의 발달은 synaptic plasticity를 가능케 함으로써 critical period와 그 기간동안의 변화를 가져온다고 가설을 세울 수 있다. 최근 Maffei 그룹은 BDNF 과발현 형질전환 동물에서 dark-rearing을 통해 시각경험을 차단하더라도 정상적인 inhibition의 발달과 ocular dominance의 형성이 일어난다는 것을 추가로 확인하였다 (17).

이와 같은 사실에서 inhibition, 즉 대뇌피질의 inhibitory neuron의 생리적 활성이 critical period에 중요하다고 결론지을 수 있겠다. 그렇다면 과연 critical period를 결정짓는 것이 inhibition 만일까. 과연 inhibition의 발달을 촉발하는 기구에는 무엇이 있으며 어떻게 조절 받을까. 당연히 관심은 inhibitory neuron의 기능 조절과 아울러 critical period에 관련된 다른 제어인자를 찾고 그 기능을 규명하는데 초점이 두어지고 있다. 이러한 연구를 위하여 가장 먼저 이루어졌던 일들이 critical period 동안과 그렇지 않은 두가지 경우에서 서로 달리 발현되는 유전자를 differential display 등의 방법으로 탐색하는 시도였었다. 지금까지 알려진 critical period 전후에 expression이 변화하거나 critical period를 유도하는 것으로 추정되는 인자는 매우 다양하여 CREB (18), egr1 (19), egr1/zif268 (20), Munc13-3 (21), 심지어는 MHCI (22)도 포함된다. 이중 cpg (candidate plasticity gene) family는 hippocampus dentate gyrus 에 kainate를 처리하여 강한 firing을 유도하였을 때 새로이 발현되는 유전자로 발견되었으며 이들 가운데 Cpg15가 critical period 시작 시 발현 증가 양상을 보인다는 사실이 알려졌다 (23). 이러한 탐색과 함께 critical period 동안의 세포생물학적인 변화도 꾸준히 추적되어 왔는데, critical period가 종료되면서 함께

dendritic spine의 운동성이 함께 감소한다는 사실이 밝혀졌으며 (24) 또한 단백질 파괴 활성 (tPA) 및 단백질 합성과정에서 monocular deprivation 효과에 요구된다는 보고가 있다 (25, 26). 이밖에도 CNS myelination이 critical period의 종료에 연관되어 있어서 (27, 28) 미성숙한 astrocyte를 주사할 경우 나이든 고양이에서 plasticity를 재유도할 수 있다는 보고가 있다 (20). 위와 같은 결과를 토대로 아직 가설을 세우기에는 정보가 부족하지만 어렵게나마 연구자들은 extracellular matrix와 같은 세포 외부의 환경이 중요할 수 있다는 가능성을 제시하였다. Maffei 그룹은 세포 외부의 glycoprotein을 파괴하여 extracellular matrix를 없앴더니 나이든 시각피질에서도 ocular dominance plasticity가 재도입되었다는 흥미로운 결과를 발표하였다 (30). Neurocan, CAT-301 항원과 같은 chondroitin sulfate proteoglycan들이 axon의 뻗어나감을 억제하는 주된 인자들인데 이들이 critical period의 종료시 신경세포주변에 침착된다는 것이 밝혀졌다. 이렇게 현재 inhibition이나 extracellular matrix 등 critical period 관련인자들이 하나둘 윤곽을 드러내고 있다. 하지만 무엇이 3-5 주라는 특정한 시기를 결정하고 시작을 명령하고 마무리를 짓는지, 어떻게 입력신호를 최적화시키는 일련의 연쇄반응을 제어하는지 등의 질문은 아직 더 많은 연구를 필요로 하고 있다.

결론

대뇌피질에서의 시냅스가소성과 이의 발달, critical period 등은 최근에 들어 연구가 활발하게 진행되고 있는 분야 중 하나이다. 어렸을 때 시각시스템이 과도하게 자극되면 photic seizure를 유도할 확률이 증가한다거나 (31) 소음이 많은 환경이 청각피질의 발달에 영향을 준다고 (32) 하는 사실들은 critical period와 대뇌피질의 시냅스가소성에 대한 심리학적, 교육학적, 임상학적인 주목을 끌 수 있을 것이다. 생물학적으로도 많은 의문에 대한 답이 숨어 있는 주제

이고 많은 창의적인 시도가 가능한 주제임에는 틀림이 없다. 이 때문에 신경과학자에게 대뇌피질에서의 시냅스가소성과 critical period 연구는 좋은 연구 대상이 될 수 있으리라고 본다.

참 고 문 헌

1. Daw NW, Videen TO, Rader RK, Robertson TW, Coscia CJ. Substantial reduction of noradrenaline in kitten visual cortex by intraventricular injections of 6-hydroxydopamine does not always prevent ocular dominance shifts after monocular deprivation. *Exp Brain Res* 1985;59:30-35.
2. Johnson JS, Newport EL. Critical period effects in second language learning: the influence of maturational state on the acquisition of English as a second language. *Cognit Psychol* 1989;21:60-99.
3. Hubel DH, Wiesel TN. Stereoscopic vision in macaque monkey. Cells sensitive to binocular depth in area 18 of the macaque monkey cortex. *Nature* 1970;225:41-42.
4. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970;206:419-436.
5. Antonini A, Fagiolini M, Stryker MP. Anatomical correlates of functional plasticity in mouse visual cortex. *J Neurosci* 1999;19:4388-4406.
6. Draeger UC. Observations on monocular deprivation in mice. *J Neurophysiol* 1978;41:28-42.
7. Gordon JA, Stryker MP. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse. *J Neurosci* 1996;16:3274-3286.
8. Kasamatsu T, Pettigrew JD. Depletion of brain catecholamines: failure of ocular dominance shift after monocular occlusion in kittens. *Science* 1976;194:206-209.
9. Daw NW, Robertson TW, Rader RK, Videen TO, Coscia CJ. Substantial reduction of cortical noradrenaline by lesions of adrenergic pathway does not prevent effects of monocular deprivation. *J Neurosci* 1984;4:1354-1360.
10. Kirkwood A, Bear MF. Hebbian synapses in visual cortex. *J Neurosci* 1994;14:1634-1645.
11. Kirkwood A, Rioult MC, Bear MF. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 1996;381:526-528.
12. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 1999;98:739-755.
13. Morales B, Choi SY, Kirkwood A. Dark rearing alters the development of GABAergic transmission in visual cortex. *J Neurosci* 2002;22:8084-8090.
14. Choi SY, Morales B, Lee HK, Kirkwood A. Absence of long-term depression in the visual cortex of glutamic Acid decarboxylase-65 knock-out mice. *J Neurosci* 2002;22:5271-5276.
15. Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, Stryker MP, Baekkeskov S, Kash SF. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex. *Science* 1998; 282:1504-1508.
16. Fagiolini M, Hensch TK. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex. *Nature* 2000;404:183-186.
17. Gianfranceschi L, Siciliano R, Walls J et al. Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12486-12491.
18. Mower AF, Liao DS, Nestler EJ, Neve RL, Ramoa AS. cAMP/Ca²⁺ response element-binding protein function is essential for ocular dominance plasticity. *J Neurosci* 2002;22:2237-2245.
19. Mower GD, Kaplan IV. Immediate early gene expression in the visual cortex of normal and dark reared cats: differences between fos and egr-1. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 105:157-160.

20. Mataga N, Fujishima S, Condie BG, Hensch TK. Experience-dependent plasticity of mouse visual cortex in the absence of the neuronal activity-dependent marker *egr1/zif268*. *J Neurosci* 2001;21: 9724-9732.
21. Yang CB, Zheng YT, Li GY, Mower GD. Identification of *Munc13-3* as a candidate gene for critical-period neuroplasticity in visual cortex. *J Neurosci* 2002;22: 8614-8618.
22. Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 2000;290:2155-2159.
23. Lee WC, Nedivi E. Extended plasticity of visual cortex in dark-reared animals may result from prolonged expression of *cpg15*-like genes. *J Neurosci* 2002;22: 1807-1815.
24. Grutzendler J, Kasthuri N, Gan WB. Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature* 2002;420:812-816.
25. Mataga N, Nagai N, Hensch TK. Permissive proteolytic activity for visual cortical plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7717-7721.
26. Taha S, Stryker MP. Rapid ocular dominance plasticity requires cortical but not geniculate protein synthesis. *Neuron* 2002;34:425-436.
27. Schoop VM, Gardziella S, Muller CM. Critical period-dependent reduction of the permissiveness of cat visual cortex tissue for neuronal adhesion and neurite growth. *Eur J Neurosci* 1997;9:1911-1922.
28. Daw NW *Visual Development* 1995, Plenum, New York.
29. Muller CM, Best J. Ocular dominance plasticity in adult cat visual cortex after transplantation of cultured astrocytes. *Nature* 1989;342:427-430.
30. Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, Chierzi S, Fawcett JW, Maffei L. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. *Science* 2002; 298:1248-1251.
31. Porciatti V, Bonanni P, Fiorentini A, Guerrini R. Lack of cortical contrast gain control in human photosensitive epilepsy. *Nat Neurosci* 2000;3:259-263.
32. Chang EF, Merzenich MM. Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 2003; 300:498-502.