

연구계획서

연구과제명	맥락 의존적인 보상 기억의 회복을 방지하기 위한 수단으로서 재응고화 간섭 및 스트레스 조작	
연구 성격	연구 주제 영역	연구 방법론 (복수 선택 가능)
	<input checked="" type="checkbox"/> 인문·사회 <input type="checkbox"/> 자연과학 <input type="checkbox"/> 공학 <input type="checkbox"/> 의약학 <input type="checkbox"/> 기타 ()	<input type="checkbox"/> 문헌연구 <input type="checkbox"/> 질적연구 <input checked="" type="checkbox"/> 양적연구 <input checked="" type="checkbox"/> 실험연구 <input type="checkbox"/> 기타 ()

가. 연구의 필요성 및 목적

환경의 정보를 부호화하고, 저장하며 인출하는 인간의 장기기억의 다양한 작동 방식은 인지과학에서 수십 년간의 학술적 관심을 받아왔다. 하지만 아직도 설명이 쉽지 않은 기억 관련 현상은 많이 남아 있다. 이들 중 임상 장면에서 많이 관찰되는 현상은 기억의 회복이다. 예컨대 중독의 치료를 위해 내담자에게 약물 관련 자극과 보상의 연합을 약화하기 위한 치료를 진행한 후, 특히 과거에 약물을 사용했던 맥락에 복귀했을 때 부적응적인 보상 기억이 회복되기도 한다(Koob et al., 2014).

이는 임상 장면에만 국한된 현상이 아니다. 고전적 조건 형성 패러다임에서 소거 훈련 뒤에 (자극과 보상 혹은 처벌 간의) 연합 기억이 회복되는 현상은 오래전부터 실험적으로 보고되어 왔다(Rescorla & Heth, 1975; Rescorla, 2004). 대표적으로 시간의 흐름 이후에 즉흥적으로 기억이 회복되는 spontaneous recovery, 학습 맥락의 변경으로 일어나는 renewal, 그리고 보상/처벌 조치로 인해 일어나는 reinstatement로 경우를 나누어 설명되기도 한다(Bouton, 2004). 이 중에서 이전 중독 치료의 예시에 해당하는 회복은 학습 맥락의 변경으로 일어나는 renewal 현상에 해당한다.

따라서 본 연구에서는 보상 기억이 자극과 보상 간의 일대일 대응으로 이루어지는 학습이 아니라, 맥락 의존적으로 일어나는 학습이라는 점을 강조하고자 한다. 특히 기존 공포 학습 연구에서는 흔히 실험적으로 학습 및 소거 맥락을 조작한 적이 있다는 면에서, 보상 학습에 적용했을 때 의의가 있으리라 생각한다. 또, 맥락에 의존적인 기억의 회복은 (1) 학습의 맥락으로 회귀했을 때 일어나는 ABA renewal, 그리고 (2) 학습 및 소거의 맥락과 상관없는 새로운 맥락에서 일어나는 ABC renewal 등으로 나뉘기도 한다(Liddon et al., 2018). 하지만 기존의 처벌/보상 기억의 회복 방지 연구에서는 ABA renewal에서의 기억 회복에만 보통 초점을 맞추고 있다. 특히 ABC renewal은 맥락 특정적이지 않은, 맥락 ‘보편적’인 학습의 가능성을 함의한다는 점에서, 그 이론적/실질적 함의에 대한 검토가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 보상 기억에서 맥락 보편적/특정적으로 기억이 어떻게 회복될 수 있는지, 그리고 이를 어떻게 방지할 수 있는지 살펴볼 예정이다. 이는 맥락 의존적인 보상 기억의 습관적/맥락적 변화 방식에 대한 이론적인 의의뿐만 아니라, 물질 중독의 부적응적 기억 치료를 위한 임상적인 의의를 가질 것이다. 구체적으로, 본 연구에서는 보상 기억의 (맥락 특정적이라 생각되는) 재응고화 간섭 과정에 있어서 (맥락 보편적 학습을 유도한다 생각되는) 스트레스 조작이 미치는 영향을 알아보고자 한다. 연구의 이론적인 배

경은 아래에 기술한다.

I. 재응고화 간섭을 통한 기억 변형

기억의 응고화는 보통 기억이 간섭에 더욱 저항적이게 되고, 항구적인 기억으로 저장되는 과정으로 일컬어진다. 하지만 일련의 연구를 통해 이미 응고화된 기억도 회상으로 인해 다시 간섭에 취약한 상태로 되돌릴 수 있으며, 이 상태에서 다시 응고화(재응고화)가 이루어지기 전에 약물/행동적인 개입을 할 경우 기존의 기억을 변형 혹은 제거할 수 있다는 점이 밝혀졌다(Goldstein, 2018). 인간 연구에서는, 기존에 형성된 공포 기억이 재활성화 및 약물(프로프라놀롤) 및 행동(소거 및 반조건형성) 간섭을 통해 완화된다는 점이 밝혀졌다. 특기할 점은, 노출 훈련과 달리 재응고화의 간섭을 통한 기억의 제거는 새로운 억제성 기억의 형성을 일으키지 않으며, 따라서 나중에 원래의 공포 기억이 회복이 일어나지 않거나 덜하다는 점이다. 뉴로이미징 연구를 통해 연구자들은 재응고화 간섭이 이루어지면 단순 소거 훈련을 받을 때와 달리 전전두엽의 활성화가 줄어든다는 것을 발견했고(Schiller et al., 2013), 편도체의 기억 흔적이 사라진다는 점을 밝힌 바 있다(Agren et al, 2012). 이는 재응고화 과정을 활용한 간섭이 새로운 억제성 기억을 형성하는 것이 아니라, 기존에 응고화된 기억 흔적을 직접적으로 변형한다는 점을 보인다. 따라서 연구자들은 재응고화의 간섭으로 인한 효과를 post-retrieval memory modification 혹은 relearning (인출 후 기억 변형 혹은 재학습)이라고 부르기도 한다.

인출 후 기억 변형은 한번 응고화된 기억이 항구적으로 저장되지 않는다는 점을 보여주는 이론적인 함의도 가지고 있지만, 동시에 부적응적 기억으로 인한 정신 장애 증상의 치료에도 함의를 가진다. 문제는 기존의 많은 연구가 비교적 신경학적인 기제가 한정되어(Johnson & Casey, 2015) 연구하기 쉬운 공포 연합 학습에 초점을 맞추고 있어, 보상 기억의 변형에 관한 연구는 아직도 초반 단계에 있다는 점이다. 하지만 중독의 치료에도 치료적 개입 이후에 물질에 대한 보상 기억으로 인한 중독 증상의 재발이 중요한 한계점으로 주목받는다(Tronson & Taylor, 2014). 따라서 기억 변형을 통해 차후 보상 기억의 회복을 예방할 수 있는지 살펴보는 것도 중요한 연구 주제이다.

II. 맥락적 학습과 스트레스

인출 후 기억 변형은 맥락을 고려한 학습 전략의 중요성을 보여준다. 인출 후의 간섭은 기존의 기억이 ‘재활성화’됨으로 인해 가능한데, 이는 특히 인간에서 보통 기존 기억의 시공간적 맥락의 재활성화로 이해되기도 한다(Sederberg et al., 2011). 즉, 인출을 통해 해마에서 맥락 의존적으로 응고화된 기억의 맥락이 다시 활성화됨으로써, 새로운 기억이 형성되는 대신 기존의 기억 흔적에 영향을 미친다는 것이다. 기존의 노출 치료는 애초에 기억이 형성된 시공간적인 맥락과 동떨어진 치료 현장에서 이루어지기 때문에, 다시 내담자의 환경이 변화될 경우 기억이 회복된다는 데에 문제가 있었다. 하지만, 기억의 회상을 통해서 애초에 형성된 기억의 맥락을 활성화한다면, 아예 동떨어진 치료 맥락에서 훈련을 시행할 때에 비해 직접적으로 기억 흔적을 간섭하고 변형하는 데에 더 쉬워진다.

하지만 거꾸로 인출 후 기억 변형은 인출 맥락에 한정된 학습만을 유도할 가능성도 있다. 실제로 사전 연구에서 재응고화 간섭은 (다른 맥락 혹은 자극으로) 일반화되지 않는 학습을 유도한다

고 알려졌다(Winocur et al., 2009; Monfils & Holmes, 2018). 또한 재응고화 간섭만을 활용한 임상적 개입의 효과도 비일관적으로 보고된다(Phelps & Hofmann, 2019). 그러나 스트레스 조작은 학습자가 해마 의존적 기억 시스템에서 선조체 의존적인 기억 시스템으로 전환하도록 하고, 따라서 맥락과 상관이 없는 습관 기억의 형성을 유도한다는 연구 결과들이 있다(Schwabe & Wolf, 2013). 또한 ‘스트레스 호르몬’이라 불리는 코르티솔이 기억의 응고화를 도와 훈련의 효과를 증진하며 맥락의 변화로 인해 기억이 회복되는 renewal 효과를 방지한다고 알려져 있다(Meir Drexler et al., 2019). 따라서, 스트레스 조작이 재응고화 간섭과 같이 활용될 경우 종합적으로 차후 기억의 맥락 보편적인 회복을 방지하는 학습을 유도할 수 있다고 예상할 수 있다. 기존 연구에서는 스트레스 조작을 재응고화 간섭의 도구로 사용한 적은 있지만 (Meir Drexler et al., 2015), 실제로 스트레스의 고유한 효과와 재응고화 간섭의 효과를 혼합한 적은 없다.

하지만, 재응고화 간섭은 해마 중심적(맥락 의존적) 학습을 유도함으로써, 그리고 스트레스는 선조체 중심적(맥락 보편적, 습관적) 학습을 유도함으로써 상이한 기제를 통해 다른 회복의 경우를 방지할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서는 실험적으로 이 두 조작의 독립적인 영향 및 상호작용을 관련 과제를 활용한 실험을 통해 살펴보고자 한다. 이를 위해 맥락 보편적, 맥락 특정적인 기억의 회복을 측정하기 위한 인지 과제를 활용할 예정이다.



나. 연구 문제

본 연구의 연구 문제는 크게 둘로 나누어서 생각해볼 수 있다. 이에 대한 답을 어떻게 얻을 수 있는지에 대한 논의는 <연구 내용>에서 다룬다.

1. 보상 기억은 어떻게 반조건화 전 인출 및 스트레스에 의해 영향받는가?
2. 두 조작으로 인해 발생하는 인지적인 전략이 서로 어떻게 상호작용하는가?

다. 연구 방법

I. 연구 설계

본 연구에서는 보상 기억의 형성 및 변화를 측정하기 위해 다양한 인지 검사와 사전/사후 설문 조사를 시행할 예정이다. 사용되는 과제 구조의 특성에 따라 실험은 세 세션으로 나누어 진행될 예정이다. 세 세션은 각각 이전의 세션부터 적어도 하루가 지났을 때 실시할 예정이다. 이는 기억의 응고화에 수면이 중요한 역할을 하는 점(Stickgold, 2005), 그리고 기억의 재응고화를 살피는 사전 실험연구들이 보통 실험 단계 간 하루 정도의 기간을 준다는 점(Schwabe & Wolf, 2010; Meir Drexler et al., 2015; Meir Drexler et al., 2019; Gera et al., 2019)을 고려한 처치다. 세션의 구조는 아래 그림과 같다.

아래 그림에서 세션1의 ‘기저선 측정’은 물질 사용 및 정신 장애가 보상 학습에 영향을 준다는

사전 연구에 기반하여 간단한 설문 조사를 할 예정이다. 또한, 세션 3에서의 사후 설문은 보상 학습에 영향을 주는 손실 회피 경향(Gachter et al., 2010) 등 기타 심리적인 기저선에 대한 설문 혹은 인지 과제를 실시할 예정이다. 또한, 사회적 한랭자극과제(Socially Evaluated Cold-Pressor Test; SECPT) (Schwabe & Wolf, 2008)는 스트레스 조작을 위해 사회적 평가 상황에서 3~4분 내외로 찬물에 손을 담그는 실험 방식이다. 통제 조건의 참여자들은 이와 반대로 평가적인 상황에 처하지 않으며, 따뜻한 물에 손을 넣는다. 본 과제는 서울대학교 연구윤리위원회의 심의를 이전에도 수차례 통과한 바 있으며, 이번 연구에서도 연구윤리위원회의 심의를 통과한 경우에만 과제를 활용할 예정이다.

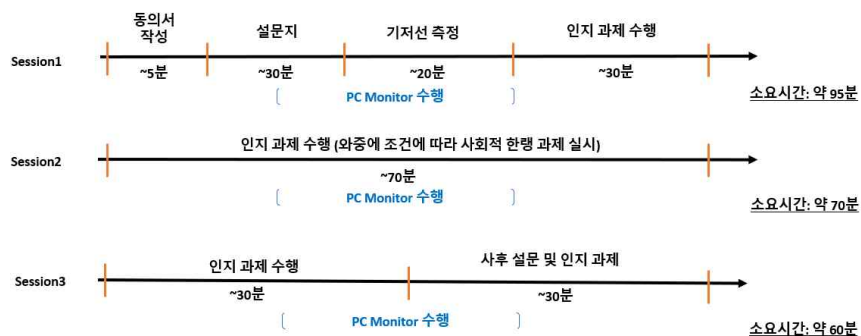


그림 1. 세션1~3의 구조.

II. 사용 과제: 집 방문 과제 (House-Visiting Task)

일련의 동물 연구를 이어 인간에 있어서도 인출 후 기억 변형의 효과를 증명하기 위해 여러 실험이 있었고, 많은 성공적인 시도도 있었지만, 간접의 종류(Kindt, 2018), 기억의 종류(일화적 기억이나 선언적 기억에서 효과는 잘 나타나지 않을 수 있다)(Schroyens, et al., 2017; Hardwicke et al, 2016) 등 다양한 요소에 따라 기억 변형의 효과가 나타나지 않거나 달리 나타나기도 했다. 따라서, 인간의 기억 변형에 있어서의 다양한 경계 조건들을 보다 효과적으로 정의할 필요성이 제기되기도 했다(Monfils et al., 2009). Gera 등(2019)은 쥐 연구의 Conditioned Place Paradigm을 본떠서 가상의 마을에서 여러 집들을 돌아다니며 보상 기억을 형성하는 과제를 제안한 바 있다. 본 연구에서는 이 과제를 House-Visiting Task라 이름 붙이고, 인간 보상 기억의 회복을 방지하는 효과를 측정하기 위해 활용할 것이다.



그림 2. 집 방문 과제의 보상 조건화 (위) 및 반조건화 (아래) 단계.
(집의 배경 등은 연구에 적절하게, 단계별로 나누어서 구별할 예정이다)

House-Visiting Task는 총 3단계에 걸쳐서 이루어지며, 첫 단계에는 보상 기억을 형성하고, 두번째 단계에는 그 보상 기억에 대한 소거 혹은 반조건형성 훈련이 이루어진다. 세 번째 단계에는 기억의 회복을 측정하기 위한 과제가 시행된다. 조건 형성 및 반조건형성, 기억의 회복 정도를 측정하기 위해 간단한 이중선택 과제나 자극 선호도 조사가 이루어지는데, 이 경우 학습 과제의 내용이 단기 기억으로 인해 수행에 영향을 미치지 않도록 얼굴 선호도 조사나 영상 시청, 간단한 문제 풀이 등 Gera 등 (2019)에서 사용한 필러 과제를 사용할 수 있다. Gera 등은 본 과제의 기억 습득 및 반조건형성/노출 훈련의 맥락을 달리하지 않아 맥락 의존적 기억의 역할을 살펴보기에 적합하지 않았으므로, 본 연구에서는 두 과제의 배경을 달리하는 식으로 맥락 변화의 효과도 살펴볼 수 있다. 기억의 회복이 이루어지는 방식도 다양하게 측정할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 보상 관련 단서도 금전적 보상뿐 아니라 약물 단서 등 기타 보상 관련 자극을 활용해서 구성할 수 있다. 이외에도 프로그램을 조작해서 실험의 조건이나 구성을 연구의 요구에 알맞게 조작할 수 있다.

기존의 인간 대상 기억 변형 실험 패러다임과 달리 House-Visiting Task를 통해 보다 표준적으로 경계 조건의 정의와 효과적인 임상 개입의 고안이 가능할 것으로 예상된다.

라. 연구 내용

본 연구에서 관심을 가지는 독립 변수는 (1) 소거 및 반조건화 훈련 이전의 인출 조작, 그리고 (2) 스트레스 조작이다. 이 두 조작으로 인해 변화하리라고 생각하는 종속 변수는 크게 네 가지가 있다. 이에 대해 도표를 첨부한다.

조건	조작		결과			
	인출	스트레스	ABA Renewal	ABC Renewal	자극 일반화	선언적 기억
1	O	O				
2	O	X	↓	↑	X	O
3	X	O	↓	↓	O	X
4	X	X	↑	↑	X	O

표 1. 조건당 처치 및 예상되는 결과.

ABA/ABC Renewal은 세션 3에서 기억이 회복되는 정도, 즉 이중선택 과제에서 조건화된 자극을 고르는 비율이 회복되는 정도를 측정해서 나타낼 수 있다. 인출이나 스트레스가 기억의 회복을 막는다면, 이때 비율이 회복되지 않고, 그대로 조건화된 자극을 고르는 비율이 낮을 것이다. 이를 통계적으로 측정하기 위해 로지스틱 회귀 모형을 사용한 조건/세션 별 선택 비율의 차이를 볼 수 있다.

자극 일반화는 맥락과 달리 자극의 일반화의 정도가 어떻게 조작의 영향을 받는지 알아보기 위해 측정한다. 이 경우에도 조건화된 자극 이외에 비슷한 자극 (예: 색깔이 같은 자극)으로 얼마나 선호도가

일반화되는지 알아볼 예정이다. 선언적 기억은 실험이 종료된 후 실험에 사용된 자극들에 대한 외현적인 기억이 얼마나 유지되는지 알아보는 변수다. 스트레스 조작에 따라 선언적 기억의 회상 수행이 저하된다는 연구 결과 (Kirschbaum et al., 1996)에 따라, 자극을 일반화해서 학습하는 경향이 증가하는지 살펴보기 위한 변수들이다. 이에 대한 분석도 (1) 일반화 대상이 되는 자극에 대한 선택 비율의 조건 간 차이, 그리고 (2) 선언적 기억 수행의 조건 간 차이를 통해 도출할 수 있다.

회색으로 처리된 영역(조건1의 결과)은 습관/일화적 기억에 대한 개인별 민감성 등에 영향을 받을 것으로 생각된다. 또한, 사전 연구에서 선조체 중심적 혹은 해마 중심적 학습은 학습의 단계 및 세부적인 시간에 따라 상호작용의 성격이 달라진다고 보고하고 있다 (Freedberg et al., 2020). 본 연구에서는 조건1의 결과를 분석하기 위해 세부 집단 간의 수행 비교, 학습 단계별 분석 혹은 개인차에 따른 분석 중 필요한 분석을 진행할 예정이다. 아직 인간 행동 연구에서 이러한 상호작용을 일관적으로 분석한 연구는 찾기 힘들며, 본 연구에서는 최근의 이론적인 작업에서 도움을 얻어 다각적인 분석을 시행할 것이다.

마. 기대효과 및 활용

기억의 재응고화 과정을 활용해서 기억의 변형을 일으키고, 이를 통해 임상적/실용적인 의의를 도출하려 하는 연구는 최근에 많이 발표되고 있다. 하지만 보상 기억 형성 및 변형에 있어서 맥락적 학습의 이론적 중요성은 아직 드러나지 못하고 있다. 단순한 고전적 조건 형성 과제에서 형성되는 기억은 보통 단순히 암묵적인 연합 학습이며 습관적인 기억을 형성할 뿐이라고 생각하기 쉽지만, 실제 세상에서는 그 어떤 기억이든 다양한 인지 과정의 복합적인 상호작용을 통해서 형성된다. 비교적 간단하며 통제 가능한 인지 과제를 활용하여, 본 연구에서는 인간의 보상 기억이 어떻게 선조체 중심적인 습관 기억과 해마 중심적인 맥락적 기억 시스템의 경쟁 및 협력에 영향을 받는지 살펴보고자 한다. 이를 통해 기존 인간 기억 연구에서 주로 분리되어 연구되어왔던 습관적/맥락적 기억 관련 이론을 통합하는 데에 기여를 할 수도 있으리라 기대한다.

본 연구는 행동 연구로, 본 연구의 결과에 따라 뒤따르는 신경학적인 연구를 통해 이런 상호작용의 기전을 보다 직접 관찰할 수 있으리라 생각된다. 또한, 부적응적 보상 기억이 주 특징 중 하나인 중독 현상의 치료에 유용한 연구가 될 것이다. 보다 보편적으로, 장기 기억을 대상으로 하는 심리치료 기법을 더욱 정교화하는 출발점이 될 수도 있다. 따라서 본 그랜트의 도움을 통해 실험 및 자료 분석을 성공적으로 진행할 경우, 학술지에 논문을 게재하기 위해 노력을 아끼지 않을 생각이다. 뿐만 아니라, 이후에는 후속 연구를 자체적으로 진행해서 다양한 자료 (뇌영상, 생리학적 지표를 포함) 및 다각적인 이론적 관점을 토대로 더욱 풍부한 연구를 진행할 생각이다.

바. 참고문헌

- Bouton, M. E. (2004). Context and Behavioral Processes in Extinction. *Learning & Memory*, 11, 485–494.
- Freedberg, M., Toader, A. C., Wassermann, E. M., & Voss, J. L. (2020). *Neuropsychologia*, 136(107257). doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2019.107257.
- Gaechter, S., Johnson, E., J. & Herrmann, A. (2010). Individual-level loss aversion in riskless and risky choices. *Discussion Papers 2010–20*, The Centre for Decision Research and Experimental Economics, School of Economics, University of Nottingham.
- Gera, R., Barak, S. & Schonberg, T. (2019). Counterconditioning following memory retrieval

diminishes the reinstatement of appetitive memories in humans. *Sci Rep*, 9(9213). doi: 10.1038/s41598-019-45492-6

Hardwicke, T. E., Taqi, M., & Shanks, D. R. (2016). Postretrieval new learning does not reliably induce human memory updating via reconsolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(19), 5206–5211.

Kindt, M. (2017). The surprising subtleties of changing fear memory: a challenge for translational science. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 373(1742).

Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W., & Hellhammer, D. H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58(17), 1475–1485. doi: 10.1016/0024-3205(96)00118-X

Koob, G. F., Arends, M. A., & Le Moal, M. (2014). Drugs, addiction, and the brain. Academic Press.

Liddon, C. J., Kelley, M. E., Rey, C. N., Liggett, A. P., & Ribeiro, A. (2018). A translational analysis of ABA and ABC renewal operant behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 51, 819–830.

Meir Drexler, S., Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Tegenthoff, M., & Wolf, O. T. (2015). Effects of Cortisol on Reconsolidation of Reactivated Fear Memories. *Neuropsychopharmacology*, 40, 3036–3043.

Meir Drexler, S., Merz, C. J., & Wolf, O. T. (2019). Preextinction Stress Prevents Context-Related Renewal of Fear. *Behavioral Therapy*, 49(6), 1008–1019.

Monfils, M-H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-Reconsolidation Boundaries: Key to Persistent Attenuation of Fear Memories. *Science*, 324(5929), 951–955.

Monfils, M. H., & Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *The Lancet Psychiatry*, 5(12), 1032–1042.

Resorla, R. A. & Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 88–96.

Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous Recovery. *Learning & Memory*, 11, 501–509.

Schroyens, N., Tom, B., & Kindt, M. (2017). In Search for Boundary Conditions of Reconsolidation: A Failure of Fear Memory Interference. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11(65). doi: 10.3389/fnbeh.2017.00065

Schwabe, L., Haddad, L., & Schachinger, H. (2008). HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology*, 33(6), 890–895.

Schwabe, L. & Wolf, O. T. (2010). Stress impairs the reconsolidation of autobiographical memories. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94, 153–157.

Schwabe, L., & Wolf, O. T. (2013). Stress and multiple memory systems: from 'thinking' to 'doing'. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 60–68.

Schwabe, L. & Wolf, O. T. (2014). Timing matters: Temporal dynamics of stress effects on memory retrieval. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14, 1041–1048.