

망간증강 MRI를 이용한 마우스의 공감 연구: 관찰 공포 학습이 공포학습과 유사한 뇌활동을 유발한다.

이상열¹, 이종욱², 김승호¹, 장용민^{1,3}, 이태관⁴
경북대학교 의용생체공학과
대구 경북첨단의료산업진흥재단(KMEDIHUB)
경북대학교 의과대학 분자의학교실
한국뇌연구원

Manganese-enhanced MRI study of empathy in mice:

Observational Fear learning induces similar brain activations as fear conditioning.

Sangyeol Lee¹, Jongwook Lee², Seungho Kim¹, Yongmin Chang,^{1,3}, Taekwan Lee⁴
¹ Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University
² Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation (K-MEDI hub)
³ Department of Molecular Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University
⁴ Korea Brain Research Institute

Abstract

Empathy is the ability to internalize other people's emotive and cognitive thought states. It has been reported that mice, like humans, show empathy towards other mice. In the observational fear learning task, observer mice were located in a transparent box and watched other mice receiving repetitive foot shocks. Manganese-enhanced MRI (MEMRI) technique was utilized to investigate brain regions to process fear information. Not only fear conditioning mice but also observer mice showed the highest brain activation in the amygdala, a critical brain area for fear learning. Both groups also showed increased activities in various brain regions such as periaqueductal grey matter, infralimbic areas, hippocampal areas, prelimbic areas and anterior cingulate cortex (ACC). Our results suggest mice form empathetic fear by observation and display brain activations in fear processing areas.

1. 연구 배경

공감은 타인의 감정적 반응을 관찰하고 자신이 유사한 감정을 형성하고 반응하는 능력이다. 공감 능력은 인간뿐만 아니라 영장류와 설치류에서도 공포의 관찰학습, 고통의 전염, 위안 및 사회적 도움과 같은 다양한 형태의 공감 유사행동을 보인다. 관찰 공포 학습은 동물들의 사회적 공감능력을 시사할 수 있는 행동 실험으로 많이 연구되어지고 있다.(2)

관찰 공포 학습에 관한 연구는 ACC 및 amygdala가 중추적인 역할을 한다고 다양한 연구가 되어지고 있다.(1) 하지만 관찰 공포 학습에 대한 MRI 관련 신경 메커니즘 연구는 많이 연구되어 지지 않았다.

공포학습과 관련하여 뇌 활성화를 보기 위해, T1 조영효과를 가지는 상자성 망간 이온을 이용한 Manganese enhanced MRI(MEMRI) 기술을 적용했다. 이 T1 영상에서 망간 축적 정도에 따른 뇌 신호의 변화를 봄으로써 동물의 관찰공포학습에 따른 경험에 따른 뇌 활성화 정도를 조사하였다.

우리의 연구는 Observer group 과 Fear conditioning group 간의 뇌활성화 정도를 비교하는 것과 amygdala가 관찰공포학습에 중요한 역할을 하는지를 보는 것을 목표로 하였다.

2. 연구 방법

Animal

동물 취급 및 실험 절차는 대구 경북첨단의료산업진흥재단 (KMEDIhub)의 기관 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)의 승인을 받았다. B6 마우스(수컷, 8~9주령, 체중(20~30g))를 케이지당 3마리씩 수용하였다.

총 샘플 수는 17마리이며 Fear conditioning group (n=9)과 Observer mouse (n=8) 으로 구성되었다.

Manganese administration

MICRO-OSMOTIC PUMP(Model 1002)를 쥐의 등쪽 피하에 삽입을 하여 행동실험을 전후로 일정량의 망간이 연속적으로 투여될 수 있도록 하였다.

Fear conditioning procedure

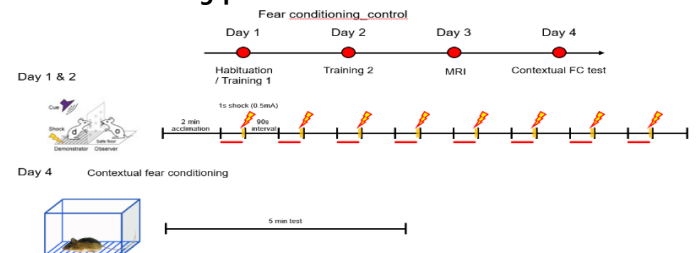


그림1. Fear conditioning 실험 행동 Design.

Fear conditioning mouse와 Observer mouse는 그림 1과 같이 실험 되었다.(1)

MRI Scanning

쥐들은 isoflurane(4% induction,1.5% maintenance)을 이용해 마취되면서 촬영되었다. MRI영상은 9.4T Bruker scanner와 23mm volume coil을 이용해 획득되었다. T1 강조 영상을 얻기 위해 T1 Flash(Fast low angle shot)를 이용하여 획득하였다.

T1 Flash: Repetition time(TR) = 600ms, echo time(TE) =4.1ms , Flip angle = 30

Image processing and ROI analysis

모든 쥐들의 뇌영상은 AFNI, Antx2를 통해 Brain skull을 제거하고, Allen mouse template에 registration 하였다. 전처리 후, 뇌영상의 intensity 개별차를 보정하기 위해 망간이 가장 많이 축적이 되는 통로인 pituitary gland 영역을 기준으로 Intensity normalization을 진행을 하였다.

AFNI에 내장되어 있는 3dROIstat을 이용하여 Allen mouse template를 이용해 공포와 관련된 핵심영역들의 평균 intensity를 획득했다.

3. 연구 결과

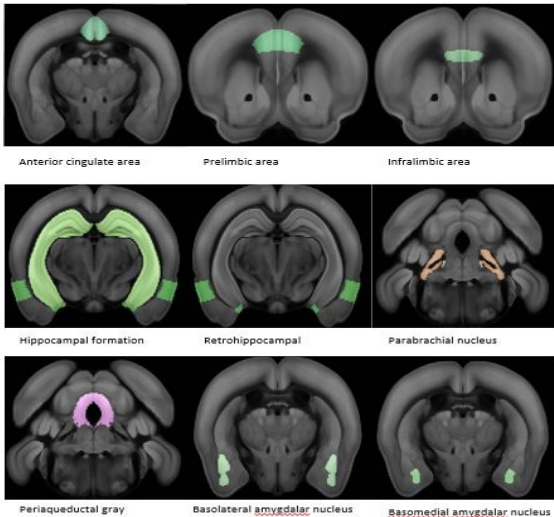


그림2 Region of interest(ROI) in brain.

그림2는 불안, 공포기억 및 학습과 관련된 10개의 관심영역(ROI)을 보여준다

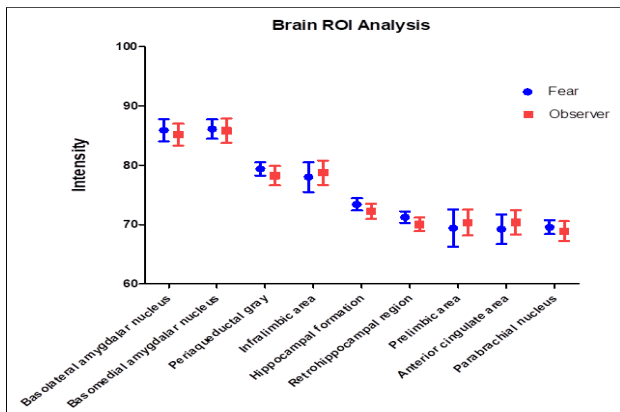


그림3 Brain ROI Intensity Analysis graph

그림 3은 fear conditioning group과 observer group에서의 각 영역 별 intensity를 비교한 그래프이다. Observer mouse group의 영역별 intensity의 결과는 fear conditioning mouse group과 유사한 경향을 보였다. fear group 과 Observer group 모두 공포기억 및 학습에서 가장 중요한 영역인 Amygdala에서의 값이 가장 높았다.

Observer mouse group의 영역별 intensity의 결과는 Foot shock을 직접 받은 mouse group과 유사한 경향을 보였다.

4. 논의

Observer mouse와 fear conditioning mouse의 뇌 신경 활성화의 유사성을 보아 observer mouse가 대리경험을 통해 공포기억을 학습한다는 것을 알 수 있었다. 이 결과를 보아 쥐들 간에는 사회적 공감이 있음을 시사할 수 있다. 또한 observer mice들이 amygdala에서 가장 높은 활성도를 가지는 것을 보아, 관찰에 의해서도 공포 및 불안에 대한 학습이 형성되었음을 나타낸다.

5.참고 문헌

(1) Allsop, Stephen A., et al. "Corticoamygdala transfer of socially derived information gates observational learning." *Cell* 173.6 (2018): 1329-1342.

(2) Keum, Sehoon, and Hee-Sup Shin. "Neural basis of observational fear learning: a potential model of affective empathy." *Neuron* 104.1 (2019): 78-86.

(3) Pautler, Robia G., Raymond Mongeau, and Russell E. Jacobs. "In vivo trans-synaptic tract tracing from the murine striatum and amygdala utilizing manganese enhanced MRI (MEMRI)." *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 50.1 (2003): 33-39.