

메타가소성 개념

한림대학교 의과대학 재활의학교실

유 우 경

The Concept of Metaplasticity

Woo-Kyoung Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine

The concept of metaplasticity entails a change in the physiological or biochemical state of synapses that alters their ability to generate synaptic plasticity by integrating individual synaptic events. The characteristics of metaplasticity would be the fact that those synaptic changes last in certain period time with association of activity in time, homosynaptically or heterosynaptically. Recently introduced non-invasive brain stimulation enables us to observe the metaplastic changes in vivo, which would give us a insight in developing new effective therapeutic approach based on synaptic plasticity and metaplasticity. (**Brain & NeuroRehabilitation 2014; 7: 1-4**)

Key Words: metaplasticity, neuronal plasticity, transcranial magnetic stimulation

서 론

학습과 기억은 인간의 지능과 행동의 발달을 가능하게 하는 기본적인 뇌의 기능으로서 궁극적으로는 생존 및 진화에 중요한 역할을 하여왔다. 시스템 및 세포수준에서 활성화된 신경망의 신경원들이 새로운 정보를 습득하는 기전은 이러한 뇌의 중요한 기능을 설명하는 근간이 되어 많은 관심의 대상이 되어 왔다. 학습과 기억의 세포수준에서의 작용기전은 잘 알려진 바와 같이 신경세포간의 연결성의 변화 즉 시냅스의 전달 또는 활동성에 따른 지속적인 변화에 의해서 일어나게 된다. 즉 주변 환경의 변화에 대한 적응이나 내재된 학습 능력의 변화 등을 통해 신경이 적응하는 과정이 동반되는데, 이를 시냅스 가소성이라고 한다. 즉 감각, 또는 활동에 따른 주변 환경에서의 자극 또는 내재적으로 새로운 생각들에 의해 시작된 특정 신경의 활성화가 연결된 시냅스후 전류를 증가 시켜 지속적인 신경간의 연결성을 강화하거나 약화시키는 방향으로 변화를 줄 수 있고, 이는 Long-term potentiation (LTP) 또는 Long-term depression (LTD) 기전으로 설명한다.¹ 이러한

시냅스의 가소성의 한 가지 성질로서 인식되어 온 현상이 메타가소성이다.^{2,3} 즉 메타가소성은 가소성의 한가지 특징적 모드로서 신경세포의 활성이 연이은 시냅스의 활성화에 영향을 주는 것을 설명하는 용어로서 짧은 시간의 흐름에서 시냅스의 활성화와 활동전위의 생성에 따른 세포 내의 사건들과 관계가 있다. 다시 말해 시냅스의 가소성을 시간에 흐름에 따른 일련의 연관된 사건들에 의해 조절되는 관점으로 다시 살펴봄으로써 어떤 한 사건에 의한 시냅스의 가소성에 국한하지 않고 실제에서 일어나는 일련의 사건들에 의한 반응들의 관점에서 시냅스의 반응을 볼 수 있게 한다. 이 종설에서는 메타가소성의 일반적인 개념을 소개하고 최근에 많이 사용하고 있는 비침습적 뇌자극과 연관하여 그 임상적 의미를 설명하고자 한다.

본 론

메타가소성은 몇 가지 중요한 현상들로 특징지을 수 있다.⁴ 첫 째는 어떤 활동이나 사건이 끝난 후에도 세포 내 생화학적과정의 변화를 일으켜 오래동안 활성이 지속된다는 점이다. 신경원의 지속된 활성은 이전의 역치하 자극에서도 시냅스의 변화가 유도될 수 있도록 해주는 것이다.⁵ 이와 같이 지속된 활성화가 시냅스의 여러가지 사건들을 시간에 따른 흐름으로서 조절이 가능하게 한다는 점에서 신경조절에 의한 각각의 사건들에 의한 흥분성의 변화와 메타가소성의 차이가 있다고 할 수 있다. 일반적인 측면에서 신경원들의 내재적 흥분성의 정도가 시냅스의 가소적 변

Correspondence to: Woo-Kyoung Yoo, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea

Tel: 031-380-3860, Fax: 031-380-3864

E-mail: wooky@hallym.ac.kr, mdwooky@gmail.com

This research was funded by the NRF of the Korean Government MEST, Basic Research Promotion Fund (NRF-2013R1A1A2012562).

화에 영향을 줄 수 있다고 할 수 있다.⁵ 이러한 지속성은 단백질 합성의 상향조절(upregulation)과도 관련이 있을 수 있는데, 강력한 가소성 유도 프로토콜이나 반복 행동 훈련 등을 통해 생성된 단백질은 그 후 시냅스의 역치가 감소하여 강도가 약한 자극에 의해서도 오래 지속되는 LTP나 LTD를 유도할 수 있다.⁶ 이러한 과정을 synaptic tag and capture (STC) 과정으로 알려져 있다.⁷ 또한 가소성의 방향이 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체에서 Ca^{2+} 의 유입의 양과 역동학적인 차이에 의해 결정될 수 있다. 예를 들면 측삭 섬유에 100 Hz 자극을 1~2초 주는 경우에 NMDA 수용체를 통해 빠르고 강한 Ca^{2+} 의 유입이 유도되고 궁극적으로는 LTP가 발생한다.^{1,8} 반면에 5분에서 30분 0.5~5 Hz의 자극을 주는 경우에는 NMDA 수용체를 통한 긴 시간동안 작은 정도의 Ca^{2+} 유입이 일어나 LTD를 유도한다.^{8,9} NMDA 수용체를 통한 Ca^{2+} 의 유입은 부분적으로 시냅스 후 세포막의 탈분극의 정도에 의해 결정되어 지는데, 이는 NMDA 수용체의 Mg^{2+} 의 폐색으로 부터의 풀리는 정도와 관련이 있기도 하다. 그러므로, 만약 시냅스 후 세포가 탈분극 상태의 막전위에 있을 경우에는 저주파 자극만으로도 LTP가 유도될 수 있게 되는 것이다.^{10,11}

다른 한 가지 특성으로는 기본적으로 메타가소성은 활성화가 일어날 수 있는 계기(프라이밍) 자극을 넘어서 다음 자극에 의해 유도된 LTP나 LTD에 영향을 주는 점이다. 이는 프라이밍 자극이 기초적인 시냅스 전달에 어떠한 측정 가능한 변화가 없음에도 일어날 수 있다.¹² 즉 시간의 연속적인 연결성이 중요하고 따라서 메타가소성은 프라이밍 자극을 주지 않은 경우와 비교해서 프라이밍 자극을 준 경우에 반응에 차이가 있는지를 확인하는 것이 중요하다. 즉 프라이밍 자극을 준 경우 그 후의 연속된 자극의 반응이 달라지고 조절되는 것이 핵심적인 요소이므로 이 자극에 의해 어떻게 조정되는지에 따라 그 반응을 확인할 수 있는 것이다. 재활에서 일상적으로 시행하는 반복 훈련의 경우에 단순히 각각의 시도를 통해 학습이 차례로 증가되어 이루어지는 것 보다 처음에 가소성의 역치를 감소하는 형태의 메타가소적 변화를 필요할 수 있다. 예를 들면 학습이 그룹 1 metabotropic glutamate (mGlu) 수용체에 의해 시냅스에서 이후의 LTP의 유도와 유지를 촉진할 수 있다.¹³ 반면에 그룹 2와 3의 mGlu수용체의 활성화는 LTD 유도를 촉진할 수 있고, LTD에 의존적인 학습이 일어날 수 있다.^{14,15} 따라서 시기에 따라 다른 다양한 mGlu 수용체에 의해 선택적으로 촉진되거나 억제되어 반복된 학습 일지라도 다른 형태의 LTP나 LTD가 일어날 수 있다.^{16,17}

또 다른 특성으로는 메타가소성이 시냅스 후 어떤 신경세포에서든지 일어날 수 있다는 점이다. 다시 말해 활성화

된 시냅스 자체가 변할 수도 있지만 주변 다른 신경세포에 의해 그 시냅스의 활성이 지속될 수 있다. 이때 이전 자극(프라이밍 자극)에 의해 직접적으로 영향을 받은 시냅스 후 신경세포가 다음 자극에 의해 활성화가 되는 것을 동형 시냅스 메타가소성(homosynaptic metaplasticity)이라 하고, 프라이밍 자극을 받은 신경 주변의 다른 신경세포가 간접적으로 시냅스가 활성화되는 것을 이형시냅스 메타가소성(heterosynaptic metaplasticity)이라 한다. 대표적으로 생체 외 해마의 CA1에서 강한 프라이밍이 LTD의 촉진을 유도하였을 때 주변의 시냅스에서 LTP유도가 억제되는 것을 볼 수 있다.¹⁸

이러한 메타가소성이 왜 필요한지 즉 기능적 요소가 무엇인지에 대해서 다음 두 가지 가능성이 제시되고 있다. 한 가지는 메타가소성이 가소성 변화의 동적 범위를 제한함으로써 시냅스가 정보의 저장 장치로서의 기능을 할 수 있게 해준다고 생각할 수 있다. 즉 낮은 정도의 시냅스의 활동이 다음 신호의 LTP 유도를 촉진하지만 높은 수준의 활동은 이를 억제함으로써 일정한 정도의 항상성을 유지할 수 있게 해줄 수 있다.^{19,20} 이전의 신경세포의 활성화에 의해 그 이후의 시냅스 활성의 민감도를 재조정하는 경향은 시냅스의 비중이 LTD/LTP의 한 쪽으로 극단적으로 치우치지 않게 함으로써 이 후의 자극이 일정 범위 안에서 골고루 활동성을 보이게 하는 효과가 있다. 즉 조절되지 않은 Hebbian 가소성이 기능적으로 부적응 또는 병리적 상태의 LTP를 보이거나 너무 많은 LTD에 의한 신경망의 혼란을 줄일 수 있다. 또한 이와 같은 기전을 항상성 가소성(homeostatic plasticity)이라고 할 수 있다. 두 번째로는 메타가소성이 시냅스에서 일어나는 사건을 시간에 따라 통합하는 역할을 할 수 있다. 대부분의 시냅스는 수 1/000초 안에 일어나는데 메타가소성은 수 분에서 수 일에 일어나는 일련의 시냅스 활동이 통합되어 궁극적으로 영향을 미치는 방향과 정도에 가소성이 생길 수 있다. 다음으로는 한번 신경망이 이러한 메타가소성 상태에 도달하면 현재 시행되고 있는 일에서만 학습 촉진 효과가 있는 것이 아니라 같은 신경망이 담당하는 다른 일에서도 학습촉진 효과가 있을 수 있다. 이러한 같은 신경망에서 다른 일로의 학습촉진에 대한 경우는 동물실험에서 해마의 CA1 pyramidal 세포의 흥분성이 두 가지 일 즉 후각판별능력뿐 만 아니라 water maze 수행에서도 호전되는 것을 찾아볼 수 있다.²¹

이러한 메타가소성의 지속 시간에 대한 연구들에서 대부분 수 분에서 수 시간 지속되는 것으로 보고되고 있지만, 훨씬 더 오래 지속되기도 한다. 예를 들면 치아이랑(dentate gyrus)에서의 BCM 양 가소성은 7일간 지속됨이 보고되기도 하였다.²² 나아가 14일간의 다양한 환경의 경

험을 프라이밍을 하였을 경우 적어도 6주간의 CA1에서 후기 LTP가 촉진됨이 보고되었다.²³

메타가소성의 근간이 되는 시냅스 가소성의 변화 가능성은 시냅스의 최근 활성 기록이 현재의 반응 정도에 영향을 준다는 Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) 모델^{24,25,26}에 기반한다. BCM 모델은 뇌발달에서 시각 영역에서 관찰되는 시냅스 후 반응과 가소적 반응과의 상관관계의 전이를 보상하기 위해 원래 만들어졌다. 즉 세포의 활동전위의 종합적인 이전 기록에 의해 가소성의 역치가 동적으로 조절된다는 이론이다. 이 모델에서 가소성 반응의 크기는 시냅스 후 반응 정도에 따른 비선형적인 변화에 의해 결정된다. 그러므로, 낮은 활동성을 보이는 경우 상관관계를 가지는 시냅스 후의 활동성을 증가시키는 LTP를 유도하고, 상대적으로 높은 활동성을 보이는 경우는 LTD를 더 잘 유도하고 LTP는 억제되게 된다. 가소성 반응이 LTD를 유도하는(LTD에서 LTP로 변하는 점) 시냅스 후 활동성을 조정역치(modification threshold) 라고 한다. 이 역치는 신경세포 활성의 이전 기록에 의해 정해져서 양측 방향으로 옮겨질 수 있다. 낮은 정도의 활성은 조정역치를 좌측으로 옮겨 LTP를 더 쉽게 유도되게 하고 이후에 시냅스 활동에서 LTD를 억제하게 된다. 반면에 높은 수준의 활성은 역치를 우측으로 옮겨 이후의 활성에서 LTP를 유도하기 위해서는 더 많은 활동을 필요로 한다. 모든 시냅스 후 신경세포의 연결은 이전의 신경세포의 활동에 의해 동일하게 영향을 받게되므로 이 메타가소성의 모델은 기본적으로 이형시냅스 성질을 가졌다고 할 수 있다.

메타가소성 프로토콜은 모두 가소성 유발 전기 자극의 전 자극 즉 프라이밍자극 방법에 따라 다양한데, 프라이밍 자극은 전기, 약물, 또는 행동학적 자극일 수 있다.

해마의 CA1 pyramidal 세포와 같은 특정 신경세포군에 분포하는 구심성 섬유를 생체 또는 생체 외에서 자극하는 방법으로 프라이밍이 유도된다. 이러한 접근법은 다른 종류의 시냅스 자극이 목표하는 특정 형태의 수용체(NMDA와 mGlu 수용체)의 메타가소성에 어떤 효과가 있는지 확인할 수 있다. 최근 기술적 발전에 의해 비침습적 뇌자극술인 반복경두개자극자극과 경두개직접전류자극은 점차 임상에서 치료적 목적으로 사용빈도가 많아지고 있다. 하지만 몇 가지 중요한 한계점 또한 가지고 있는데 그 중 한 가지가 자극의 효과의 지속성이다. 이러한 한계를 극복하기 위해 매일 반복해서 일정 기간 동안 자극하는 방법,²⁷ 시냅스의 활성을 올릴 수 있는 다른 활동과 같이 시행하는 방법²⁸ 등이 사용되고 있다. 이에 더해 시냅스의 메타가소적 성질을 이용한 자극의 효과의 극대화를 생각해 볼 수 있다. Iyer 등²⁹은 고빈도 프라이밍(5초간 두 번, 휴지기 운

동역치의 90% 또는 주파수를 4~8 Hz로 변환)을 일차운 동영역에 주었을 때 sham 프라이밍이나 프라이밍을 안 주었을 때보다 그 이후에 준 1 Hz 저빈도 자극의 효과를 더 증가시킴을 보고하였다. 최근에 새롭게 사용되고 있는 TBS 프로토콜을 이용한 프라이밍에서도 흥분성 자극인 intermittent TBS (iTBS) 또는 억제성인 continuous TBS (cTBS) 프라이밍에 의한 경우 각각 프라이밍을 주지 않은 경우와 비교해서 같은 iTBS와 cTBS를 프라이밍 후 주었을 때 그 효과를 줄였으며, 프라이밍과 다른 자극을 주었을 때 그 효과가 증강되는 결과를 얻어 비슷한 형태의 메타가소성 양 반응을 보임을 보고하였다.³⁰ 먼저 1분의 근육 수축을 시행하고 iTBS 자극을 준 경우에는 운동유발전위의 촉진인 되는 것은 운동을 이용한 프라이밍 효과가 뇌자극에 차이를 줄 수 있음을 보여준다고 할 수 있다.³¹ 하지만 근육의 수축을 같이 하면서 cTBS나 iTBS 자극을 준 경우는 그 자극의 효과가 없어지는 결과를 보여주어³¹ 어떤 자극 프로토콜을 주는가에 따라 매우 다른 결과를 가져올 수 있어 이를 명확히 하는 연구들이 앞으로 많이 필요하다고 할 수 있다.

결론

메타가소성은 뇌의 중요하고 기본적인 기능인 학습의 세포학적 기전인 시냅스 가소성을 일련의 시간적 연속성 상에서 통합해 주는 개념이다. 정확한 메타가소적 시냅스 성질을 이해하고 이와 같은 이론적 바탕에서 새로운 치료적 접근을 모색한다면 더 효과적인 치료 방법을 임상에 적용할 수 있을 것이며, 특히 최근에 널리 시행되고 있는 비침습적 뇌자극술의 효과적인 프로토콜 개발이 가능할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Bliss TVP and Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)*. 1973;232:331-356
- 2) Abraham WC and Bear MF. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996;19:126-30
- 3) Abraham WC and Tate WP. Metaplasticity: A new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*. 1997;52:303-23
- 4) Hulme SR, Jones OD, Abraham WC. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci*. 2013;36:356-362
- 5) Disterhoft JF and Oh MM. Learning, aging and intrinsic neuronal plasticity. *Trends Neurosci*. 2006;29:587-99
- 6) Uzakov S, Frey JU, Korz V. Reinforcement of rat hippocampal

- LTP by holeboard training. *Learning & Memory*. 2005;12: 165-71
- 7) Redondo RL and Morris R. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:17-30
- 8) Malenka RC and Bear MF. LTP and LTD. *Neuron*. 2004;44: 5-21
- 9) Dudek SM and Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89: 4363-7
- 10) Kelso and Brown T. Differential conditioning of associative synaptic enhancement in hippocampal brain slices. *Science*. 1986;232:85-7
- 11) Gustafsson B and Wigstrom H. Hippocampal long-lasting potentiation produced by pairing single volleys and brief conditioning tetani evoked in separate afferents. *J Neurosci*. 1986;6:1575-82
- 12) Huang YY, Colino A, Selig DK, Malenka RC. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*. 1992;255:730-3
- 13) Raymond CR, Thompson VL, Tate WP, Abraham WC. Metabotropic Glutamate Receptors Trigger Homosynaptic Protein Synthesis to Prolong Long-Term Potentiation. *J Neurosci*. 2000;20:969-76
- 14) Manahan-Vaughan D. Priming of group 2 metabotropic glutamate receptors facilitates induction of long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology*. 1998;37:1459-64
- 15) Manahan-Vaughan D. Group III metabotropic glutamate receptors modulate long-term depression in the hippocampal CA1 region of two rat strains in vivo. *Neuropharmacology*. 2000;39:1952-8
- 16) Rodrigues SM, Bauer EP, Farb CR, Schafe GE, LeDoux JE. The Group I Metabotropic Glutamate Receptor mGluR5 Is Required for Fear Memory Formation and Long-Term Potentiation in the Lateral Amygdala. *J Neurosci*. 2002;22: 5219-29
- 17) Mukherjee S and Manahan-Vaughan D. Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning. *Neuropharmacology*. 2013;66:65-81
- 18) Holland LL and Wagner JJ. Primed Facilitation of Homosynaptic Long-Term Depression and Depotentiation in Rat Hippocampus. *J Neurosci*. 1998;18:887-94
- 19) Yeung LC, Shouval HZ, Blais BS, Cooper LN. Synaptic homeostasis and input selectivity follow from a calcium-dependent plasticity model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101:14943-8
- 20) Fusi S, Drew PJ, Abbott LF. Cascade Models of Synaptically Stored Memories. *Neuron*. 2005;45:599-611
- 21) Zelcer I, Cohen H, Richter-Levin G, Lebiosn T, Grossberger T, Barkai E. A cellular correlate of learning-induced metaplasticity in the hippocampus. *Cereb Cortex*. 2006;16:460-8
- 22) Abraham WC, Mason-Parker SE, Bear MF, Webb S, Tate WP. Heterosynaptic metaplasticity in the hippocampus in vivo: a BCM-like modifiable threshold for LTP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10924-9
- 23) Buschler A and Manahan-Vaughan D. Brief environmental enrichment elicits metaplasticity of hippocampal synaptic potentiation in vivo. *Front Behav Neurosci*. 2012;6:1-10
- 24) Cooper LN and Bear MF. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:798-810
- 25) Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*. 1982;2:32-48
- 26) Abraham WC. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:387
- 27) Khedr EM. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:833-8
- 28) Kim YH, You SH, Ko MH, Park JW, Lee KH, Jang SH, Yoo WK, Hallet M. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37:1471-6
- 29) Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*. 2003;23:10867-72
- 30) Murakami T, Müller-Dahlhaus F, Lu M-K, Ziemann U. Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol (Lond)*. 2012;590:5765-81
- 31) Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cereb Cortex*. 2008;18:563-70