

조현병 연구를 위한 동물 행동 실험

포항공과대학교 생명과학과 분자신경의학 연구실

우영식 · 이새봄 · 정재훈 · 박상기

Use of Behavioral Analysis in Animal Models for Schizophrenia Research

Youngsik Woo, Saebom Lee, Jaehoon Jeong and Sang Ki Park

Department of Life Sciences, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea

Animal models are useful tools to study the molecular basis of schizophrenia pathophysiology and efficacy of potential therapeutic agents. Schizophrenia animal models can be subdivided into three classes ; drug-induced models, genetic models, and environmental models and each model is designed based on specific traits corresponding to the characteristic symptoms of human schizophrenia patients. Psychomotor agitation and sensitivity to psychotomimetic drugs are often thought to reflect positive symptoms. Social interaction deficits and affective impairments are known to correspond to negative symptoms. Also, cognitive symptoms have been linked to the working memory impairments, attention deficits and related cognitive deficits in animals. To analyze such components in quantifiable manners, various behavioral paradigms have been developed and utilized. Here, we overview these animal models, focusing on underlying rationales for their use in the context of schizophrenia research. (Korean J Schizophr Res 2014;17:12-26)

Key Words : Schizophrenia · Animal models · Animal behaviors · Behavioral tests.

서 론

조현병(schizophrenia)은 다양한 증상이 복합적으로 나타나는 정신 질환으로, 아직까지 명확한 분자생물학적 발병 기전이 확립되지 못한 상태이다. 인간 유전체 연구가 지속되면서 조현병 발병에 연관된 일부 유전적 요인(genetic factors)이 보고되었으나, 대부분 특정 유전자의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)과 조현병 발병 빈도의 통계적 연관성을 제시할 뿐, 이러한 대립유전자의 기능이 실제 조현병 발병에 미치는 영향에 대해서는 많은 부분이 밝혀지지 않았다. 또한 환경적 요인(environmental factors)이 조현병 발병에 미치는 영향도 연구되고 있으나, 실제 환자군을 포함한 집단 연구(population study)는 비용과 연구 대상의 한계와 같은 현실적인 제약으로 인해 충분한 연구 결과를 만들기 어려운 실정이다.

Received: March 18, 2014 / Revised: March 31, 2014

Accepted: April 2, 2014

Address for correspondence: Sang Ki Park, Department of Life Sciences, Pohang University of Science and Technology, 77 Cheongam-Ro, Nam-Gu, Pohang 790-784, Korea

Tel: 054-279-2349, Fax: 054-279-2199

E-mail: skpark@postach.ac.kr

이에 임상 연구를 보완해줄 방안으로 그 동안 다양한 조현병 동물 모델(animal model)을 개발하려는 노력이 지속되었다. 물론 조현병의 특성상 환각, 정신 착란(scattered thinking) 등과 같이 동물 모델로 구현하고 관찰하기 어려운 증상도 있고, 각 동물 모델들이 특정한 행동 이상(schizophrenia relevant behaviors) 만을 나타내는 경우가 대부분이다. 하지만 이는 실제 조현병 환자들도 조현병의 모든 증상을 다 가지고 있기 보다는 일부 증상만 나타내는 경우가 많은 것을 고려할 때, 그 가치가 떨어진다고 볼 수는 없다. 현실적으로 현재까지 개발된 조현병 동물 모델은 모든 조현병 환자 집단을 대체할 만한 이상적인 모델이라기 보다는 조현병 환자의 일부 집단 혹은 조현병의 특정 측면을 나타내는 동물 모델이라 할 수 있다.

그럼에도 불구하고 조현병 동물 모델을 활용한 연구는 임상 연구에서 적용하고 확인하기 어려운 조현병 발병의 분자/유전학적 기전을 이해하는데 분명한 이점을 가지고 있다. 동물 모델을 활용해 연구자는 유전적/환경적 요인과 행동 이상의 연관성을 관찰할 수 있고, 조현병 약물 치료제 검증에 활용할 수 있다. 본 논문에서는 조현병 환자의 다양한 증상에 대응하는 동물 모델의 행동 양상(behavioral phenotype)과 그 동안 개발된 주요 조현병 동물 모델을 소개하고, 조현병 연구에

사용되는 대표적인 동물 행동 실험 기법(behavioral paradigm)을 소개하고자 한다.

조현병 증상에 대응하는 동물 모델의 행동 양식

조현병은 다른 정신질환과 구별되는 특징적인 증상뿐만 아니라, 우울증, 약물 중독, 공황 장애 등과 같은 다양한 정신질환에서도 진단될 수 있는 증상도 나타내기 때문에 조현병 진단 시 종합적인 판단이 중요하다. 조현병 증상은 증상의 원인과 진단 기준에 따라 몇 가지 소분류로 나눌 수 있는데, 가장 일반적으로 양성증상(positive symptom), 음성증상(negative symptom), 인지증상(cognitive symptom) 세 가지로 나누어 볼 수 있다. 이는 뇌의 특정 영역의 기능 이상을 반영한 조현병 발병 원인 연구 결과와 연관된다.¹⁾ 일반적으로 양성증상은 중뇌(midbrain)의 도파민 신경세포에서의 도파민(dopamine) 과다 분비로 설명되며, 인지증상은 피질 신경세포(cortical neuron)의 수상돌기 결핍 혹은 억제성 신경전달물질인 γ -amino butyric acid (GABA) 생성 감소로 인한 뇌 상위 영역의 기능 저하로 인식 된다. 음성증상은 명확하진 않지만 이질적인 신경생물학적 원인들이 복합적으로 작용해 나타나는 결과로 인식 된다. 조현병 동물 모델에서 나타나는 대표적인 행동 양식 또한 조현병 환자에서처럼 크게 양성증상, 음성증상, 인지증상에 대응해 구분될 수 있다.

양성증상과 유사한 동물 행동 양식

양성증상은 정상인에게서는 찾아볼 수 없는 망상(delusions), 환각(hallucinations) 등과 같은 현실 왜곡 증상을 의미하며, 각 환자마다 증상의 발현 시기, 지속 기간, 신체 기능에 미치는 영향이 각기 다르게 나타나는 것으로 알려져 있다. 양성증상은 조현병의 가장 특징적인 증상이나 환청(auditory hallucinations)이나 위협적인 언변(threatening voice speaking) 등과 같이 동물 모델에게서 구현하고 확인하기 어려운 증상이 많다. 하지만 일부 행동 양상은 조현병 동물 모델에서 행동 실험을 통해 간접적으로 확인할 수 있다.

정신운동성 동요

긴장형 조현병(catatonic type of schizophrenia)은 움직임 정지(motoric immobility), 극심한 거부증(extreme negativisms), 동작모방증(echopraxia)을 비롯해 과다활동(hyperactivity) 양상 혹은 상동운동(stereotypic movement) 같은 정신운동성 동요(psychomotor agitation) 증상을 보인다. 조현병 동물 모

델에서는 기저수준 상태나 새로운 환경 노출에 대한 약한 스트레스 상태에서 조현병 환자와 유사한 과다활동 양상이 관찰되었다.²⁾ 이는 조현병 동물 모델에 수술적/약리적 외부 자극에 관계 없이 나타나는 목적성 없는 과다한 움직임(excessive motor activity)과, 더불어 조현병 동물 모델이 사육되던 케이지(home cage)가 아닌 새로운 외부환경에 노출되었을 때 보이는 과민한 움직임을 통해 확인할 수 있다. 물론 이러한 행동 양상은 주의력결핍 과잉활동장애(attention deficit hyperactivity disorder : ADHD)나 양극성 조울증(bipolar disorder) 동물 모델에서도 확인되기 때문에 다른 행동 실험 결과와 통합된 해석이 필요하다.

정신자극약물 민감성

동물 모델의 움직임을 통한 조현병 연구의 또 다른 방식은 정신자극 약물에 대한 민감성측정이다. 비경쟁적 NMDA 수용체 저해물질(antagonist)인 MK-801나 케타민(ketamine), 펜시클리딘(phencyclidine : PCP)은 정상인에게 정신병을 유발하거나 조현병 환자의 증상을 더 악화시키는 것으로 알려져 있다. 또한 도파민 시스템을 자극하는 암페타민(amphetamine), 코카인(cocaine) 역시 유사한 현상을 유도 한다고 알려져 있다.^{3,4)} 마우스 동물 모델 역시 위에서 언급한 정신자극제에 반응하여 조현병 환자와 유사한 과다활동과 상동운동 행동을 보이는데 이는 양성증상과 연관된 하나의 행동 양상으로 간주된다. 정신자극제에 대한 이러한 과민 반응은 단순히 동물 모델의 움직임 양상을 관찰해 활용될 수 있을 뿐만 아니라, 이어 언급될 여러 행동 실험 기법에 동시에 적용하여 활용할 수도 있다.

음성증상과 유사한 동물 행동 양식

음성증상은 정서적이고 능동적인 기능이 약화되거나 없어지는 현상을 말하는데, 감정 표현의 영역과 정도가 제한되는 감정 둔화(affective flattening), 생각하기와 말하기의 정도가 줄어들거나 자연스럽게 못한 실어증(alogia), 어떤 목적에 대한 의욕이 감소되는 의욕감퇴(avolition) 등을 포함한다.⁵⁾ 이러한 음성증상은 조현병의 내재적 원인에 의해 발생할 수도 있고(primary negative symptoms), 환경적 요인, 약물 투약(neuroleptic treatment) 등과 같은 외부 요인에 의해 발생할 수 있다(secondary negative symptoms). 하지만 음성증상은 정상적인 행동과 연속성을 보이고 상대적으로 조현병에 비특이적인 경향을 가지기 때문에 진단하기 쉽지 않다. 가령 방을 나가거나 다른 사람과 접촉하면 위험하다는 망상에 사로잡힌 환자의 행동은 자칫 사회적 격리(social isolation)와

같은 음성증상으로 해석될 수도 있는 것이다. 동물 모델에서는 사회적 상호작용 검사(social interaction test), 우울감, 그리고 그에 수반되는 불안감 측정을 통해 음성증상이 연구되고 있으나 실제 조현병 증상과 마찬가지로 다른 패러다임의 행동 실험을 병행하여 종합적인 해석이 이루어져야 한다.

사회적 격리/사회적 위축

조현병 환자에서 나타나는 사회적 동기의 결여는 조현병 음성증상의 특정 형태 중 하나로서 조현병 동물 모델에서는 개체간의 친밀도를 측정하는 행동 실험 기법이 적용된다.⁵⁾ 사회적 동물인 마우스는 기본적으로 동종의 다른 마우스를 만났을 때 호기심과 친밀도를 표현하는데, 조현병 동물 모델에서는 이러한 사회적 표현이 비정상적으로 나타나는 것을 특정한 실험 환경에서 확인할 수 있다. 격리된 동종의 마우스가 있는 장소에 대한 장소 선호(place preference)가 감소하거나 혹은 튜브(tube)와 같이 밀폐된 공간에서 낯선 마우스를 만났을 때 대상에 대한 공격성(aggression behavior)이 증가하는 경우가 그러하다. 또한 설치류에서 보금자리를 만드는 행동(nesting behavior) 역시 협력과 사회성을 반영하는 본성으로 알려져 있기 때문에 사회성의 중요한 지표로 활용될 수 있다. 정상 마우스의 경우 보금자리 물질(nesting materials)을 활용해 동지 모양의 형태를 만들어 내는 반면, 조현병 모델 마우스의 경우 이러한 행동 특성이 결여되어 있는 것을 관찰할 수 있다.

우울감/불안감

음성증상의 일환으로 나타나는 여러 정서적 결핍과 더불어 조현병 환자에게 우울증은 빈번하게 나타난다.⁶⁾ 특히 대부분의 조현병 환자들은 발병 기간 중 특정 시기에 심각한 우울증상을 나타내는데, 조현병 환자에서 나타나는 우울감은 일반적인 우울증 환자에서 보이는 고통스러운 감정을 수반한 양태라기보다 감정 감소(diminution)나 결핍(emptyness)의 결과로 인한 경우가 많기 때문에 진단에 주의가 필요하다. 실질적으로 조현병 동물 모델에서 우울감/불안감을 측정하기 위해 활용되는 실험 기법은 우울증 동물 모델에서 사용되는 행동 실험 기법과 동일하다고 볼 수 있다. 무력감(helplessness)을 측정하는 가장 일반적인 실험 기법인 forced swim test (FST)나 tail suspension test (TST) 등을 통해 조현병 동물 모델의 우울감 정도를 관찰할 수 있다. 불안감 역시 오랫동안 조현병 질환의 특징적인 증상으로 인지되어 왔고, 특히 조현병 초기 발병 단계에서 주요하게 보여지는 증상이다.^{7,8)} 조현병 동물 모델에서 나타나는 불안감 또한 elevated

plus maze (EPM)와 같이 불안장애(anxiety disorder)에서 일반적으로 사용되는 실험 기법으로 확인 가능하며, 일부 유전적 조현병 동물 모델에서 EPM상 불안감 수준이 정상 대조군과 다른 양상이 보고된 바 있다.⁹⁾

인지 약화와 유사한 동물 행동 양식

조현병에서 인식되는 전통적인 인지증상은 여러 조현병 관련 행동의 복합적인 결핍에 의한 사고(thought)와 행동(behavior)의 분열을 의미하는 것이었으나, 최근 조현병 환자의 사망률과 관련해 정보 처리, 관념 분류, 집행 기능, 인지 유연성(cognitive flexibility), 주의력, 기억, 시각 처리를 포함한 또 다른 개념의 인지 약화(cognitive impairment) 현상이 주목 받고 있다.¹⁰⁾ 이러한 인지 결함은 조현병 환자에서 나타나는 가장 빈번하고 폭넓은 증상이나 상위 인지 기능의 복잡성으로 인해 발병 양상의 명확한 기전이 규명되지는 않았다.¹¹⁾ 다만 대부분의 연구자들에 의해 인지 결함은 삽화기억(episodic memory), 말하기(verbal fluency), 작업기억(working memory) 등 특정 인지 기능의 비정상적 토대로 하는 증상으로 이해되는 추세이다.¹²⁻¹⁵⁾

작업 기억 감퇴

작업 기억(working memory)은 특정 사건을 토대로 빠르게 기억을 형성하고 현재 유효한 정보(valid information)와 오래되고 필요 없는 정보(invalid information)를 빠르게 구분해 내는 능력을 요구한다. 조현병 환자에서는 이러한 작업 기억이 감퇴되어 있는데 행동의 유연성이 감소했거나 혹은 반복 행위(perseveration)가 강화되어 나타나는 현상으로 여겨진다. 특히 작업기억이 약화되는 증상은 조현병 환자에서 가장 특징적으로 나타난다. 동물 모델에서 작업 기억을 확인하는 실험기법은 비교적 다양한 방식으로 응용될 수 있다. 가장 널리 사용되는 방법에는 8-방향 방사형 미로(8-arm radial maze) 수행과 Y형 미로(Y-maze) 혹은 T형 미로(T-maze)에서 지연 변경 과제(delayed alteration task)를 수행하는 방법이 있고, 공간 기억(spatial memory)에 기반을 둔 작업 기억 측정시 Morris water maze (MWM) 수행으로 작업 기억을 측정할 수도 있다.¹⁶⁾ 작업 기억 감퇴는 조현병 동물 모델에서 나타나는 인지 능력 감소를 비교적 가장 정확하게 확인할 수 있는 행동 실험 기법이다.

주의력 결핍

생물학적으로 고려대상이 아닌 자극을 적절하게 무시하는 특성 혹은 특정 자극에 대한 학습 내용을 다른 결과로 대체

하기 어려운 현상을 잠재적 억제(latent inhibition)라 하는데 조현병 환자들은 이러한 잠재적 억제 능력이 비정상적인 것으로 밝혀져 있다.¹⁷⁾ 동물 모델에서는 파블로프 반응(Pavlovian response)을 활용한 공포 조건화(fear conditioning) 패러다임을 통해 잠재적 억제를 측정한다. 보상(reward)이 주어지거나 의미 없는 특정 자극(cue)에 대한 학습 내용을 다시 고통(e.g. electric shock)을 수반한 자극으로 재인식하는 정도를 통해 확인 할 수 있고, 현재까지 많은 조현병 동물 모델에 이러한 개념의 행동 실험이 적용되고 있고 검증 되었다.¹⁸⁾ 하지만 본 실험의 특성상 주의력 결핍에 의해서 나타나는 결과뿐만 아니라 학습 능력이나 기억 등과 같은 다른 상위 인지 기능과의 연관성을 배제할 수 없기 때문에 결과 해석에 유념할 필요가 있다.

감각운동 동기 이상

보통 정상인의 경우에 강한 감각 자극에 최초로 반응하는 정도보다 특정 강도의 감각 자극에 먼저 노출된 이후 더 큰 강도의 동일한 자극에 반응할 때 둔감한 반응을 보여준다. 조현병 환자들은 이론적으로 감각자극에 대한 이러한 적응 반응이 제대로 작용하지 못하고 자극 과다로 인한 인지 분절화(fragmentation)에 의해 반복적인 감각 자극에도 과민하게 반응하는 것으로 알려져 있다. 조현병 환자에서 나타나는 이러한 선행자극 억제(prepulse inhibition : PPI)의 감소 현상은 조현병 동물 모델에서도 거의 동일한 방식으로 측정하고 확인할 수 있다.¹⁹⁾ 주로 청각 자극에 대하여 놀라는(startle) 정도를 통해 감각자극에 대한 운동반응의 특성인 감각운동 동기(sensorimotor gating)를 확인할 수 있으며, 동물 모델을 이용한 조현병 연구에서 조현병 증상을 판단하는 중요한 기

준으로 활용되고 있다.

주요 조현병 동물 모델(표 1)

약리적 모델

약물에 의해 유도된 약리적 동물 모델은 조현병 연구의 초기 단계부터 지속적으로 개발되고 활용되었다. 특히 지금의 인간유전학에 기반한 지식들이 축적되기 이전에는 조현병 연구의 초점이 신경생리학적 측면에 맞추어져 있었다. 조현병의 증상과 약물치료 결과를 통해 도파민 신경전달물질 시스템이나 NMDA 수용체, 신경발달 과정 등의 요소들이 조명되었고, 이들을 표적으로 하는 약물들을 활용한 동물 모델들이 발표되었다. 본 논문에서는 대표적인 약리적 모델인 임신 중 MAM 모델, PCP 모델, 암페타민 모델을 소개하고자 한다.

임신 중 MAM 모델

조현병 약리적 모델의 하나로 임신 중 methylazoxymethanol (MAM) 처리 모델이 있다. MAM은 소철식물의 씨앗에 존재하는 물질로 DNA 메틸화를 유도하여 DNA 합성 및 세포분열을 저해하는 성질을 가진다. 특히 신경계에서 MAM은 신경아세포(neuroblastoma cell)의 증식 및 분열을 저해하여 신경세포로의 조기 분화를 유도하는 것으로 알려져 있다. 임신 중의 동물에게 MAM을 투여하면 해당 임신주기에 따라 태아의 신경발달이 변화하며, 일반적으로 임신 후 15일(gestational day 15, GD15)에 대뇌피질 신경세포 형성이 가장 활발하게 일어나기 때문에 해당 시기에 MAM을 투여한 동물 모델이 가장 큰 신경발달 이상을 보인다고 알려진다.²⁰⁾ 하지만 조현병 연구의 측면에서는 임신 후 17일(GD17)에 22 mg/kg 정도의 MAM

Table 1. Overview of animal models linked to schizophrenia

	Models	Behavioral features
Pharmacological models	Gestational MAM model	Hyperactivity ; deficits in PPI, set-shifting task, and social interaction
	PCP model	Hyperactivity ; social isolation ; deficits in PPI, cognitive functions, learning and memory
	Amphetamine model	Impaired PPI, attention, and set-shifting task
Genetic models	DISC1 model	Hyperactivity ; PPI deficits ; decreased spatial memory, spatial working memory, and social interaction
	NRG1 model	Hyperactivity ; disrupted PPI, fear conditioning, mismatched negativity performance, and social interaction ; increased aggression
	Dysbindin model	Increased amphetamine sensitivity and PPI ; decreased working memory, spatial memory, novel object recognition, social contact during social interaction test
	Reelin model	Decreased locomotor activity ; increased methamphetamine response ; impaired PPI response, learning and memory, social activities
Environmental models	Prenatal immune challenge model	Increased psychotomimetic drug sensitivity ; decreased social interaction, PPI, spatial memory, and fear conditioning response
	Social stress model	Abnormal PPI response and object recognition test ; increased anxious and aggressive behavior ; anhedonia ; avolition ; hyperactivity

을 처리한 모델이 조현병 환자들과 가장 유사한 특징을 보이는 것으로 보고된다.^{20,21)} GDI7에 MAM이 유도된 동물 모델은 조현병의 비정상적 신경발달 측면에 대응되는 특징을 가지며 대표적으로는 해마(hippocampus)의 글루타메이트(glutamate) 신경전달 시스템이 저해되는 점이 있다. 또한 동물 행동 양식의 측면에서 과다한 활동성, 선행자극 억제 결핍, set-shifting 과제이행 불가, 사회적 상호작용의 감소 등의 특징을 보인다.²²⁾

PCP 모델

PCP 모델은 동물 모델의 글루타메이트 신경전달 시스템을 표적으로 한다. 조현병 환자들이 글루타메이트 신경전달 시스템의 기능 장애를 증상으로 가진다는 특징에 기반하여, 글루타메이트 시스템을 약물을 통해 인위적으로 손상시킴으로써 조현병 관련 증상들을 유도한다.²³⁾ PCP는 환각작용을 유도하는 항정신성 의약품으로 신경계의 NMDA 수용체를 차단하는 NMDAR 저해물질의 성질을 가지며,²³⁾ 유사한 성질을 가지는 케타민 역시 PCP와 같이 조현병 약리적 모델에 사용된다. 정상적인 사람에서 PCP는 조현병의 증상인 환각과 망상을 유발하며, 실험 동물에 투여하는 경우 과다한 운동성, 사회적 고립, 선행자극 억제 이상, 인지능력 장애 등의 행동 양식이 관찰된다.²⁴⁻²⁷⁾ 조현병 PCP 동물 모델은 PCP 2~10 mg/kg 정도를 일주일 이상 지속적으로 투여하여 제작하며, 전두엽과 해마 등의 신경세포들에서 시냅스 형성 감소와 글루타메이트 분비 저하 등의 구조적 특징이 유도된다.²²⁾ 또한 낮은 농도의 PCP를 통해 유도된 모델의 경우 조현병 치료에 사용되는 할로페리돌(haloperidol : HLP)이나 클로자핀(clozapine : CLZ) 등에 의해 일부 증상이 완화 된다는 보고가 있다.^{28,29)}

암페타민 모델

암페타민 모델은 조현병 환자들의 비정상적인 도파민 시스템 체계를 반영한 동물 모델이다. 암페타민은 강력한 중추신경 흥분제로서 환각과 망상 등의 정신 이상을 유도하며, 특히 노르에피네프린과 도파민 신경전달 시스템을 활성화 하는 것으로 알려져 있다. 또한 인간 외의 다수의 동물 종들에서 암페타민이 도파민 시스템의 발달 이상을 유발한다는 점이 보고된다.³⁰⁾ 조현병 환자들에서는 도파민 신경전달 시스템이 비정상적으로 조절되고 중변연(mesolimbic) 도파민 시스템이 과활성화 되는 등의 특징이 관찰되며, 암페타민 처리를 통해 유도된 동물 모델은 이러한 조현병 환자의 도파민 관련 특징들을 구현한다. 지속적인 암페타민 투여를 통해 제작된 동물 모델은 선행자극 억제 기능의 이상, 집중 및 set-shifting 과

제 수행 능력의 감소, 증가된 도파민 분비 등, 조현병 환자에서 관찰되는 증상들과 유사한 행동 양식이 나타난다.³¹⁻³⁵⁾ 반면 PCP 모델과 달리 암페타민 모델은 조현병의 음성증상과 연관된 사회성의 감소나 학습 및 기억력 감소 같은 일부 증상들이 유도되지 않는다는 한계를 가진다.^{25,28)}

유전적 모델

조현병은 다른 주요 정신 질환과 마찬가지로 후보병인 유전자(susceptibility genes), 후성 유전학(epigenetics), 환경적 요인과 같은 다양한 병인에 의하여 발병한다.³⁶⁾ 가계, 쌍생아 연구를 통하여 조현병의 발병에 있어서 약 80%정도 유전적 요인이 주요한 영향을 미치는 것이 증명되었으며, 광범위한 분석을 토대로 후보병인 유전자들과 조현병과의 연관성이 밝혀졌다.^{37,38)} 조현병 연관 유전자로 분류된 유전자들은 주로 신경세포 가소성(neuronal plasticity)과 글루타메이트 또는 도파민 시스템 조절, 시냅스 형성의 기능을 한다.³⁷⁾ 조현병 유전적 모델은 조현병에서 반복적으로 보여지는 연관 유전자들의 mRNA 및 단백질 수준 변화에 근거하여 제작되었으며, 주요 병인 유전자로 DISC1과 DTNBP, NRG1, Reelin 등이 보고되었다.³⁹⁻⁴¹⁾ 본 논문에서는 대표적인 병인 유전자들의 동물 모델을 소개하고자 한다.

DISC1 모델

Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1)은 주요 조현병 후보병인 유전자의 하나로 신경세포 발달(neuronal development) 및 신경세포 이동(neuronal migration), 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에서 주요 역할을 하는 유전자이다.^{42,43)} DISC1과 조현병의 상관관계를 연구하기 위하여 다양한 DISC1의 유도적/부분적 돌연변이를 삽입한 형질전환 모델이 제작되었으며, 실제로 조현병과 관련되어 있는 DISC1의 loss-of-function 표현형이 나타난다.⁴³⁾ 현재까지 보고된 조현병 관련 DISC1 돌연변이 동물 모델의 대표적인 예로는 C말단이 잘린 DISC1이 α CaMKII 프로모터 하에 삽입되어 발현되는 'CaMK- Δ C', Tet-off 시스템에 의하여 C말단이 잘린 human DISC1 발현이 조절되는 '유도-CaMK- Δ C', 엑손(exon) 6번의 25개 염기서열 결실(deletion)에 의한 frame-shift를 통해 비정상 단백질이 발현되는 ' Δ 25-bp', 그리고 DISC1의 과오 돌연변이(missense mutation)에 의하여 단일 아미노산 서열이 치환된 'L100P'와 'Q31L' 등이 있다.⁴⁴⁻⁴⁶⁾

DISC1 돌연변이 모델 행동 양식의 특징은 다음과 같다. 먼저 L100P와 CaMK- Δ C 동물 모델에서는 과다한 운동성이 나타난다.^{44,46)} 감각운동 동기를 측정하는 선행자극 억제 검사를

이용하여 강한 자극에 대한 반응을 살펴보았을 때는, CaMK- Δ C와 L100P, Q31L 동물 모델에서 선행자극 억제제의 결손을 보이며 유도-CaMK- Δ C나 Δ 25-bp 동물 모델에서는 보여지지 않는다.^{44,46,47)} 인지증상 측면에서는 대부분의 모델이 공간 작업기억을 측정하는 T형 미로 수행에서 문제를 보이고, 유도-CaMK- Δ C 모델은 공간 기억에도 손상을 보인다.⁴⁷⁾ 조현병의 음성증상과 관련하여 사회적 상호작용 검사를 하면 Q31L 모델과 CaMK- Δ C 모델에서 사회적 행동이 감소된 경향이 나타난다.^{46,48,49)} 뇌 구조와 신경화학적 측면에서는 대부분의 모델이 뇌의 부피가 감소하고 측뇌실(lateral ventricle)이 확장되어 있는 특징을 보이며, 일부 모델은 해마와 전두엽에서 신경세포 수상돌기의 밀도(dendritic density)와 복잡성(complexity)이 감소되고, parvalbumin 면역반응성이 감소한다.^{43,44,46)} 또한 조현병 치료와 관련하여, L100P 모델에서 보여지는 선행자극 억제 결합이 할로페리돌과 클로자핀 같은 항정신병약(antipsychotics)에 의하여 전파됨이 보고되었다.⁴³⁾

NRG1 모델

Neuregulin1 (NRG1) 유전자는 조현병 후보병인 유전자로 보고되었다.^{37,50,51)} Neuregulins는 NRG1-4의 4가지 유전자로 구성되며 tyrosine kinase transmembrane receptors의 일종인 ErbB1-4와 상호작용한다. NRG1 또는 그 수용체인 ErbB의 결실 돌연변이(deletion mutant) 동물 모델들은 배아 발달 단계에서 심장손상에 의한 치사율을 보이며, 때문에 주로 이형접합적(heterozygous) 돌연변이 모델들이 연구에 활용되었다.^{52,53)} 대표적인 NRG1 모델은 EGF-like 영역의 이형접합적 결실에 의한 Nrg1 (Δ EGF)+/-, NRG1의 막 관통 영역(transmembrane domain)의 이형접합적 결실에 의한 Nrg1 (Δ TM)+/-, 면역글로불린 영역의 결실에 의한 Nrg1 (Δ Ig)+/-, 그리고 NRG1-절단 효소인 beta-secretase인 BACE의 결손에 의한 Nrg1 (BACE)-/- 등이 있다.^{43,51)}

대부분의 NRG1 동물 모델은 행동 양상 측면에서 과다한 운동성이 나타난다. 감각운동 동기 증상에서 대부분의 NRG1 모델들이 선행자극 억제 결합을 보이지만, ErbB4 돌연변이 모델은 정상적인 선행자극 억제 반응을 보인다. 또한 NRG1 모델은 손상된 환경적 공포(contextual fear)를 보이며 몇몇 모델에서는 부조화된 부정 수행(mismatched negativity performance)을 보인다. 일부 모델에서는 사회적 상호작용의 결함이 나타나고, 증가된 공격성과 social novelty에 대한 반응성이 감소되어 있다. 뇌 구조 측면에서는 측뇌실의 부피가 증가해있고 해마 신경세포의 수상돌기 가지(dendritic spine) 밀도가 감소해 있다. 또한 몇몇 돌연변이 모델에서는 전반적인

뇌 영역에서 NMDA 수용체 기능이 감소해 있다고 보고되었다. 항정신성약물 반응성에 대해서는, Nrg1 (Δ TM)+/- 그리고 Nrg1 (BACE)-/-과 같은 특정 돌연변이 모델에서 정신자극제를 사용해도 과다한 운동성이 유도되지 않는 현상이 보고되었다.^{51,54)}

Dysbindin 모델

Dystrobrevin-binding protein 1 (Dysbindin)은 주로 인간과 쥐 뇌의 시냅스에 위치하며 조현병의 병인유전자이다.⁵⁵⁻⁵⁸⁾ 조현병 환자의 해마와 전전두피질(prefrontal cortex) 샘플로부터 dysbindin 유전자(Dtnbp1)의 mRNA와 단백질 수준이 유의미하게 감소되어있음이 확인되었다.⁵⁹⁻⁶²⁾ Dysbindin 단백질의 수준이 감소하면 신경세포 표면에서 도파민 D2 수용체 수가 증가하고, 이를 통해 글루타메이트 신호전달 시스템과 신경 접합부 안정(synaptic stability)을 조절하여 조현병의 병리생리학(pathophysiology)에 기여할 것이라는 보고가 있다.⁶³⁻⁶⁶⁾ 알려진 동물모델은 Dtnbp1의 엑손 2의 자연발생적 결실에 의해 전체 dysbindin 단백질이 손실된 'sandy' (sdy) 마우스가 있다.⁶⁷⁾ 이 마우스를 C57BL/6J 종과 역교배하여 얻은 돌연변이 마우스모델로부터 조현병과 관련된 특징들이 보고되었다.⁶⁷⁾

Dysbindin 동물 모델은 과다한 운동성을 보이며 암페타민 투여(amphetamine challenge)에 높은 민감성을 보인다. 증가된 선행자극 억제 반응과 자극에 의해 놀라는 정도가 증가하는 특징이 나타나며, 이러한 행동 양상은 도파민 D2 수용체의 작용물질(agonist)인 quinpirole의 처리에 의해 반전되고 도파민 수용체 저해물질(antagonist)인 eticlopride에 의해서는 영향을 받지 않는다. 또한 T형 미로에서는 과제 학습에 어려움을 겪고, 손상된 공간 기억력 및 물체인식을 특징으로 보인다. 사회적 상호작용 검사의 진행 동안 사회적 접촉(social contact)이 감소되어 있음이 관찰되었고, 뇌 구조 연구에서는 전전두피질 추상신경세포(pyramidal neuron)의 과잉민감성(hyperexcitability)과 신경 접합부 구조와 형성의 변화, 피질변연영역(cortico-limbic regions)에서 카테콜-아민계 신경전달 물질의 대사산물인 Homovanillic acid (HVA)와 도파민(DA)의 비율인 HVA/DA가 상승되어 있는 등의 특징이 보고되었다.^{68,69)}

Reelin 모델

Reelin은 시냅스 형성과 가소성에 관여하는 단백질이다.⁷⁰⁾ Reelin 유전자가 조현병 환자의 인지 결함과 연관이 있음이 보고 되었으며, 특히 조현병 환자의 소뇌, 해마, 전두피질로부터 Reelin 유전자의 mRNA와 단백질 수준이 감소해있음이

보고되었다.⁷¹⁻⁷⁴⁾ 조현병과 관련된 Reelin 유전자 모델은 동형 접합적(homozygous) 'reeler' knock-out 모델과, 한쪽 대립 유전자에서만 reeler 유전자의 결실이 발생한 이형접합적 돌연변이 모델이 있다.^{75,76)}

Reelin 돌연변이 동물 모델의 행동적 특징은 다음과 같다. Open field test 수행 시 감소된 활동성이 나타나고 메스암페타민(methamphetamine)에 대한 반응성이 증가해있다. 또한 돌연변이 모델 및 환경적 요인, 실험기법 등에 따라 다양한 선행자극 억제 반응이 나타난다. 인지 측면에서는 일부 모델에서 학습 및 기억 능력의 결함이 보고되고 있는데, 대부분이 정상적인 역전 학습(reversal learning)과 억제 통제(inhibitory control), 정상적인 MWM 수행을 보이지만 일부 모델은 자발적 수행(operant tasks)의 획득에서 학습의 결핍을 보인다. 몇몇 돌연변이 모델에서는 사회적 상호작용 검사에서 사회적 활동이 변화가 관찰되었다. 뇌 구조 및 신경화학 측면에서는 해마와 전전두피질에서 신경세포 패킹(neuronal packing)이 증가해 있으며 수상돌기 가지 밀도가 감소해 있다. 마지막으로 감소되어 있는 자발적 흥분(spontaneous activity)이 비정형 항정신성 약물인 올란자핀(olanzapine)의 처리에 의해 정상화되는 특징이 나타난다.^{77,78)}

환경적 모델

환경적 요인에 의해 유도된 조현병 동물 모델들은 약리적 동물 모델과 함께 비유전적 동물 모델에 해당한다. 조현병 환경적 모델은, 조현병의 신경발달 연관성을 고려하여 주로 태아시기에서 어린 시절 정도에 요인들이 작용한다는 관점을 기반으로 고안되었다. 조현병 동물 모델 연구에서 활용되는 환경적 요인에는 대표적으로 면역반응과 사회적 스트레스의 두 가지가 있다. 또한 최근의 조현병 연구계에서는 유전적 요인과 환경적 요인을 결합한 형태의 유전적-환경적 상호작용 모델(gene-environment interaction model)들이 주목 받고 있다.

면역반응 모델

면역반응 모델은 조현병이 비정상적인 신경발달 과정과 연관이 있다는 점과 태아기 및 출생 직후의 면역반응이 정신질환들의 발병과 연관이 있다는 점을 토대로 고안되었다. 조현병 면역반응 모델은 동물 모델에 인위적으로 면역반응을 유도하는 방법으로 제작되며, 주로 임신 중인 어미에게 면역반응을 유도함으로써 태아가 간접적으로 영향을 받도록 하는 방법이 사용된다. 대표적으로는 인플루엔자 바이러스나 톡소플라즈마(toxoplasma parasite)에 의한 감염을 유도하여 인위적으로 면역반응을 유도하는 방법들이 있다.⁷⁹⁻⁸¹⁾ 또한 병원

성을 가지는 살아있는 바이러스나 박테리아의 위험성을 고려하여, 박테리아 외막 구성성분인 지질다당류(lipopolysaccharide : LPS)나 바이러스 dsRNA와 유사한 물질인 polyinosinic : polycytidylic acid (poly I : C)를 주입하여 박테리아 혹은 바이러스 감염에 특이적인 면역반응을 인위적으로 유도하는 방법들도 사용된다.⁸²⁻⁸⁷⁾ 태아시기의 간접적 면역반응이 유도되면 interleukin-2 (IL-2)와 interferon-gamma (IFN- γ) 양의 감소, 림프구의 반응성 감소, IL-6과 IL-10, IL-4, 면역글로불린의 증가 등의 면역관련 증상들이 나타난다. 또한 신경계에서는 신경세포의 수초형성(myelination) 감소, 축삭돌기 직경 감소, 뇌 부피 감소, 백질(white matter) 축소 등의 증상들이 나타난다.

사회적 스트레스 모델

사회적 스트레스 모델은 사회적 스트레스가 다양한 정신질환의 원인이 된다는 점과 조현병 환자들의 사회성 결여 등의 특징을 고려하여 고안되었다. 동물 모델에서 사회적 스트레스는 사회적 고립(social isolation)과 사회적 실패(social defeat)가 주로 활용된다. 사회적 고립의 경우, 주로 동물 모델의 이유시기(weaning) 전후로 가해지며 해당 동물 모델은 부모 및 형제들과 분리되어 독립적인 공간에서 혼자 생활하도록 유도된다.⁸⁸⁻⁹¹⁾ 사회적 고립 동물 모델은 내측 전두엽의 부피 감소, 수상돌기 가지 감소, 수상돌기 길이 감소 등의 해부학적 특징을 보이며, 비정상적인 선행자극 억제 반응 및 물체인식 검사 반응 같은 인지능력 감소와 불안증상 및 공격성 증가의 사회정서 변화를 증상으로 가진다.^{88,92-97)} 사회적 실패 동물 모델은 공격성이 강한 동물과 대면시킴으로써 동물 모델의 패배와 이로 인한 사회적 스트레스를 유도하는 방법을 사용한다.⁹⁸⁾ 일회성의 혹은 반복적인 사회적 실패 스트레스가 유도된 동물 모델은 무쾌감증, 무기력함, 과활동성, 사회적 회피 등의 증상을 보인다.^{99,100)}

환경적-유전적 상호작용 모델

최근 조현병 동물 모델 연구에서는 유전적 요인과 환경적 요인의 복합적인 작용을 통해 증상들이 유도된다는 통합적 관점을 기반으로 유전적-환경적 상호작용 모델이 주목 받고 있다.^{98,101)} 유전적-환경적 상호작용 모델의 특징은 유전적 동물 모델 혹은 환경적 동물 모델 각각에서는 나타나지 않거나 유의미하지 않은 수준으로 약하게 나타났던 증상들이 눈에 띄게 변화되어 나타난다는 점이다. 예를 들어, DISC1 돌연변이 유전자를 발현하는 동물 모델에서 증상이 나타나지 않을 수준의 약한 사회적 고립 스트레스를 제공했을 때, DISC1 돌

연변이 혹은 약한 스트레스 만으로는 나타나지 않던 스트레스 호르몬 체계의 변화와 도파민 신호전달 시스템의 후성 유전학적 변화, 선행자극 억제 반응의 비정상 등의 증상들이 나타난다는 보고가 있다.¹⁰²⁾ 이처럼 각각 요인들의 독립적 작용에서는 나타나지 않고 이들이 혼합된 복합적 작용에 의해서만 증상이 나타난다는 점에서, 특정 유전적 요인이나 환경적 경험을 명확한 원인으로 규명하기 어려운 조현병의 복잡한 병인기작과 유사성을 가진다.^{36,103-105)} 따라서 유전적-환경적 상호작용 동물 모델을 통해 조현병의 복합적인 병인기작을 인위적으로 유도한 뒤 연구하는 경향이 최근 증가하고 있다.

조현병 동물 모델에 적용되는 행동 실험 기법(표 2)

조현병 동물 모델을 연구에 사용하는 과정에서, 행동 실험 기법들의 활용은 해당 모델이 얼마나 실제 조현병 환자들의 증상이나 특징들을 재현하는지 검증 할 수 있다는 점에서 중요성을 가진다. 앞서 기술된 바와 같이 이미 조현병 증상과 대응 될 수 있는 다양한 행동 실험 기법들이 정립되어 있으며, 조현병 증상의 복잡함과 다양성 등의 성질들을 고려 할 때 하나 이상의 행동 실험 기법들을 활용한 다각적인 동물 모델의 검증이 필수적이다. 각 행동 실험 기법의 방법과 특징, 대응되는 증상 등은 다음과 같다.

Open field test

Open field test는 일반적인 운동성을 측정하기에 적합한

행동 실험 기법이다.¹⁰⁶⁾ Calvin S. Hall에 의해 동물 모델의 정서성(emotionality)을 측정하기 위해 처음 개발되었으며, 일반적이고 자발적인 운동성을 정성 및 정량적으로 분석하는데 주로 사용된다. Open field test는 벽으로 둘러싸인 상자모양의 넓고 비어있는 공간을 사용하며, 그 안에서 일정 시간 동안 동물 모델의 움직임과 위치를 기록한다. 동물 모델의 운동임은 비디오 카메라 혹은 적외선 센서를 이용해 측정한다. Open field test는 비교적 간단한 실험기구와 방법을 통해 동물 모델의 기본적인 운동능력을 측정 및 비교할 수 있다는 측면에서 장점을 가지며, 때문에 가장 널리 활용되고 있는 행동 실험 기법의 하나이다. 특히 일반적으로 조현병의 양성증상인 환각, 망상 등의 증상들은 동물 모델에서 이에 대응하는 특정 행동양식을 관찰하기 어렵다는 특징이 있는데, open field test는 양성증상에 의해 나타나는 과다행동 상태를 관찰하고 분석할 수 있다는 특징을 가진다. 예를 들어 조현병 환자에서 나타나는 신경운동초조 상태나 정신이상발현제에 대한 과반응성 등의 증상들은 open field test를 통해 간접적으로 분석 및 구현이 가능하다.

사회적 상호작용 검사

사회적 상호작용 검사는 동물 모델에서 사람의 사회적 상호작용과 유사한 행동 양식을 분석하는 행동 실험 기법이다. 초기의 사회적 상호작용 검사 기법은 동물 모델의 불안 행동을 관찰하기 위해 개발되었으나, 이후 동물 모델의 사회성을 분석하는데 활용되고 있다.¹⁰⁷⁾ 동물 모델에서의 사회적 상호작용

Table 2. Symptoms of schizophrenia models and related behavioral tests in experimental animals

Symptoms in human patients		Behavioral tests in animals	Behavioral features implicated in schizophrenia
Positive symptoms	Psychomotor agitation	Open field test	Increased locomotion in a novel environment
	Sensitivity to psychotomimetic drugs	Open field test	Increased locomotor response to psychotic drugs
Negative symptoms	Social isolation/social withdrawal	Social interaction test	Reduced hospitality to strangers
		Nesting behavior	Failure to build an intact nest
	Depression/Anxiety disorders	Forced swim test	Increased immobility in a cylinder
		Tail suspension test	Increased immobility
Cognitive symptoms	Working memory impairment	Elevated plus maze	Altered travelled distance and time spend in the open arms
		Morris water maze	Increased time or failure to find hidden platform in the maze
		T-maze	Frequent failures to make correct turns in the maze
		Fear conditioning	Disability to form fear memory with neutral stimulus
	Attention deficits	5-choice serial reaction time test	Reduced task accuracy and increased duration time to make correct decision
		Set-shifting task	Decreased cognitive flexibility to recognize and adapt to changed criteria
	Impaired sensorimotor gating	Prepulse inhibition	Impaired adaptation to sequential sensory stimulus

용 검사는 open field test와 유사한 형태의 공간을 사용한다. 실험 방법은 실험 동물과 동종의 낯선 동물(stranger)을 같은 공간에 위치하게 한 뒤, 실험 동물이 낯선 동물과 마주치고 사회적 상호작용을 형성하는 과정을 분석하는 방식으로 진행한다. 초기의 실험 방법에서는 실험자가 직접 두 동물 사이의 상호작용을 기록하고 분석해야 했지만, 최근에는 비디오 카메라와 소프트웨어를 활용하여 객관적이고 체계적으로 분석할 수 있게 되었다.¹⁰⁸⁾ 또한 사회적 상호작용 검사 기법은 다양하게 변형된 형태로 활용 가능하다. 예를 들어, 낯선 동물이 상자 내부를 자유롭게 이동 할 수 있도록 허용 하는 방법과 작은 철망에 가두어 위치를 고정시키는 방법 모두가 가능하다. 또한 서로 연결된 두 개의 상자를 사용하는 경우, 한쪽 상자에는 낯선 동물이 위치하고 다른 상자에는 동물이 없거나 낯익은 동물(familiar)을 위치하는 상황에서 실험 동물이 어느 상자를 더 선호하는지 관찰 함으로써 사회적 상호작용에 대한 선호도 혹은 새로운 사회적 상호작용에 대한 선호도를 분석할 수도 있다.¹⁰⁹⁾ 사회적 상호작용 검사 기법은 조현병의 음성증상 중의 하나인 사회성 결여의 측면에서, 조현병 동물 모델 검사에 중요하게 활용된다.

선행자극 억제

선행자극 억제는 약한 선행자극(prepulse)에 의해 뒤이어 주어지는 강한 수준의 놀라게 하는 자극(startle stimulus)에 대한 반응 정도가 감소되는 신경 활동의 성질이다. 선행자극 억제 기법은 선행자극이 주어지는 경우 실험 대상이 직후에 이어질 강한 자극을 예상하고 임시적으로 적응하게 되면서 감소된 반응 정도를 보인다는 성질을 활용한 기법이다. 약한 선행자극의 유무에 따른 강한 자극에 대한 반응성의 감소 정도를 측정함으로써 집중력과 감각운동 동기를 분석 할 수 있다. 선행자극 억제를 측정하기 위해, 먼저 크고 단순한 소리 자극과 같은 강한 자극만이 주어진 상태에서 실험 대상이 놀라는 정도를 측정하여 기준 값으로 정한다. 다음으로는, 강한 자극에 앞서 100 msec 이하의 간격을 두고 놀라는 반응이 발생하지 않을 수준의 약한 선행자극을 제공한 뒤 같은 반응 정도를 측정한다. 일반적으로 약한 수준의 선행자극이 주어지는 경우, 선행자극이 주어지지 않은 경우에 비해 낮은 수준의 놀라는 정도를 보이는 경향이 있다. 선행자극 억제 실험 기법의 특징은 사람과 동물 모델 모두에 존재하는 신경 활동의 성질에 기반하고 있다는 점이며, 때문에 선행자극 억제 검사는 사람과 동물 모델 모두에서 동시에 적용될 수 있다. 또한 조현병 환자 및 동물 모델에서 선행자극 억제 성질이 감소되어 있음이 다수의 논문을 통해 발표되었다.^{110,111)} 선

행자극 억제 검사는 조현병 환자의 증상과 직접 비교가 가능하다는 점에서 조현병 동물 모델을 검증하는 행동 실험 기법으로서 높은 효용성을 가진다.

공포 조건화

공포 조건화 실험 기법은 실험 대상이 아픔이나 공포 경험을 유발하는 혐오 자극(aversive stimulus)에 대하여 예측하고 기억하는 행동 양식을 분석하는 방법이다.^{112,113)} 파블로프의 고전적 조건화(Pavlovian conditioning) 기법에서 파생된 형태의 실험으로, 일반적으로 공포 조건화 실험은 동물 모델의 학습 및 기억 능력을 분석하는데 활용된다. 공포 조건화 실험 방법은 초기의 조건화 단계와 이후 검사 단계로 구성된다. 먼저 조건화 단계 동안, 실험 대상에게 평소 아픔이나 공포를 유발하지 않는 약한 수준의 중립 자극(neutral stimulus)과 아픔이나 공포 경험을 수반하는 혐오 자극이 동시에 제공된다. 혐오 자극은 일반적으로 전기자극이나 큰 소리의 소음 등이 사용되며 중립 자극은 작은 단음조의 소리나 페퍼민트와 같은 특정 향기가 사용된다. 반복된 조건화를 통해 실험 대상은 혐오 자극의 공포 경험을 약한 수준의 중립 자극과 동시에 학습하고 기억하게 된다. 다음으로 검사 단계 동안, 혐오 자극 없이 중립 자극만이 실험 대상에게 제공되며, 이전에는 어떠한 반응도 유발하지 않았던 중립 자극에 대하여 실험 대상이 어느 정도의 공포 반응을 보이는지 측정하여 학습과 기억 정도를 분석한다. 공포 반응은 심박수, 호흡수, 근육수축, freezing 등을 관찰 할 수 있다. 공포 조건화 실험은 민달팽이부터 사람에 이르기까지 진화적으로 다양한 종들에서 활용이 가능하다. 때문에 조현병 연구에 있어서 환자의 공포 조건화 결과와 동물 모델의 결과를 직접적으로 비교가 가능하다는 장점을 가진다. 특정 자극에 대한 경험을 학습하고 기억하는 정도를 측정하여 학습 및 기억 행동 양식을 평가하기 때문에, 조현병 환자에서 나타나는 낮은 수준의 기억력이나 인지능력의 저하와 유사한 증상을 검사할 수 있다. 공포 조건화 실험 기법과 유사한 관점에서 공포 자극이 주어진 환경을 피하려는 경향성을 관찰하는 실험 기법인 수동적 회피 실험(passive avoidance test) 또한 사용된다.

Morris water maze

MWM는 동물 모델의 공간 학습 및 기억 능력을 분석하기 위해 개발된 실험 기법이다.^{114,115)} Richard G. Morris에 의해 처음 개발되었으며, 동물 모델의 공간 학습 및 기억을 기반으로 하는 인지능력을 관측하는데 적합한 실험 기법으로 평가받는다. 실험 동물의 공간 및 위치에 대한 학습 능력과 기억

력을 검사하는 측면에서, MWM 외에도 Barnes maze (BM), 8-방향 방사상 미로, 물체인식검사(objective recognition test : ORT) 등의 실험 기법들이 함께 사용된다. 기본적인 MWM의 실험방법은 다음과 같다. 먼저 넓은 원형 수조에 물을 채운 뒤, 수면과 일치하는 혹은 약간 높은 정도의 플랫폼을 설치하여 실험 동물이 올라가 설 수 있는 위치를 만든다. 실험 동물을 수조에 넣어 일정 시간 내에 정해진 위치에 있는 플랫폼 위에 올라가도록 유도하고, 몇 회 반복하여 실험 동물이 플랫폼을 통해 헤엄치지 않고 설 수 있음을 기억하도록 한다. 다음으로 수조의 물에 탈지분유나 무독성 물감을 섞고 수면을 높여 플랫폼이 보이지 않도록 한 뒤, 실험 동물이 주변의 시각적 정보만으로 플랫폼의 위치를 기억하고 찾아가도록 오랜 시간 동안 반복적으로 학습시킨다. 이후 플랫폼이 없는 상태에서 실험 동물의 위치와 이동거리 등을 측정하는 검사시행(probe trial)을 수행하여 실험 동물이 얼마나 플랫폼의 위치를 정확하게 기억하는지 분석한다. 또는 플랫폼이 보이지 않는 상태에서 학습 기간 동안, 시간이 지남에 따라 플랫폼을 찾아가는데 걸린 시간을 기록하여 플랫폼 위치에 대한 기억력 향상 정도를 분석한다. MWM를 성공하기 위해서 실험 동물은 주변의 다양한 시각적 정보를 관찰하고 분석한 뒤 이를 토대로 기존에 학습한 기억들과 연관 지을 수 있어야 하기 때문에, 공간 학습 및 기억 능력을 기반으로 전반적인 인지능력을 측정할 수 있다는 특징을 가진다. 조현병 연구의 측면에서 MWM는 조현병 환자의 증상 중 하나인 낮은 인지 수준과 감소된 학습 및 기억 능력을 동물 모델에서 검사하는 대표적인 행동 실험 기법으로써 활용 된다.

T형 미로

T형 미로 검사는 실험 동물의 인지능력 중 특히 작업 기억을 측정하는데 유용한 행동 실험 기법이다. 작업 기억은 각종 인지 행동을 수행하는데 있어, 정보들을 일시적으로 기억하고 활용하기 위해 사용되는 단기 기억의 종류이며, 일반적으로 수 초간 정도의 짧은 시간 동안 지속된다는 특징을 가진다. 초기의 T형 미로는 쥐의 지연연결과제를 수행하기 위해 활용되었으며, 이후 다양한 공간 작업 기억에 관련된 성질들을 관찰하는데 사용되고 있다.¹¹⁶⁾ T형 미로와 유사한 관점을 활용하는 실험 기법으로 Y형 미로가 있으며, 경우에 따라 MWM나 8-방향 방사상 미로와 같은 공간 학습 검사 기법들도 작업기억 검사에 활용되기도 한다. T형 미로는 T 형태의 상자이며, T 모양의 아래에서 움직임을 시작한 동물 모델이 T 모양의 머리 부분에서 둘 중 한 쪽 갈래의 통로를 선택하여 들어가도록 설계되어 있다. 일반적으로 양 쪽 통로에 각각 다른

자극과 보상이 주어지거나 한 쪽 통로에만 보상이 주어지며, 실험 동물은 반복되는 시도 가운데 직전 시도에서 보상 혹은 자극이 주어진 방향이 어느 쪽인지 기억하고 빠르게 판단하여 이동해야 한다. 주로 실험에는 음식이나 냄새와 같은 보상 자극이 사용되며, 실험 동물이 선택해야 하는 기준은 경우에 따라 직전 시도에서 방문했던 통로와 방문하지 않았던 반대편 통로 어느 쪽도 사용 가능하다. T형 미로는 단순한 형태와 실험 방법, 그리고 변형을 통해 다양하고 유사한 실험 방법들이 확립되어 있다는 장점을 가진다. 또한 실험 동물이 양 쪽 통로 중 한 쪽을 선택하는 동기부여를 주로 음식과 같은 보상을 통해 제공하기 때문에, 공포 자극을 주거나 가혹한 환경에 처하게 하는 실험들에 비해 실험 동물이 스트레스를 적게 받는다는 장점이 있다. 조현병 환자들의 감소된 작업기억 능력과 인지능력에 대응하여, T형 미로는 간단한 실험 조건을 통해 실험 동물의 작업기억 능력을 분석할 수 있다는 점에서 활발하게 사용된다.

5-선택 반응시간과제

5-선택 반응시간과제(five-choice serial reaction time test : 5-CSRTT)는 Trevor Robbins에 의해 처음 개발된 실험 기법으로, 실험 동물의 시각 정보 처리능력과 실행 기능을 분석하는데 사용된다.^{117,118)} 5-선택 반응시간과제는 사람에서의 지속적 주의(sustained attention) 검사 기법을 기반으로 개발되었기 때문에, 실험 동물의 집중력 및 이에 관련된 인지 능력을 측정하는데 활용되기도 한다. 5-선택 반응시간과제는 5개의 선택지가 실험 동물에게 주어지며, 실험 동물은 5개 중 하나를 임의로 선택 할 수 있다. 5-선택 반응시간과제 실험방법은 다음과 같다. 먼저 실험 동물에게 특정 위치에서 먹이와 같은 보상이 주어짐을 인지시킨다. 이후 5개의 선택지 중 한 곳에만 시각적 신호가 주어지며, 실험 동물은 신호가 주어진 선택지를 정확히 선택하는 경우에 한해서 보상을 받는다. 시각적 신호는 주로 잠깐 동안의 점멸을 통한 빛 신호 등을 활용한다. 일반적으로 반복적인 시도를 통해 실험 동물은 시각적 신호가 주어진 해당 선택지를 정확히 선택하는 횟수와 걸리는 시간 등이 단축되는 경향을 보인다. 실험자는 실험 동물이 주어진 선택지를 정확히 선택하는 성공률이나 소요시간 등을 측정함으로써 실험 동물의 시각적 정보 처리 능력 및 인지 능력, 행동 수행 능력 등을 분석한다. 5-선택 반응시간과제는 시각적 정보의 입력, 정보 처리, 인지, 특정 행동의 실행 기능 등을 분석할 수 있으며, 하나의 특정 표현형을 관찰하기 보다는 전반적인 신경활동을 관찰하는 측면에 더 부합하는 행동 실험 기법이다. 특히 기초적인 신경활동들이 모두 정상인

경우에만 실험 동물이 과제를 성공적으로 수행할 수 있기 때문에, 5-선택 반응시간과제의 활용을 통해 실험 동물의 통합적인 인지능력을 검사할 수 있다. 5-선택 반응시간과제는 복합적인 증상들에 의해 전반적인 인지 능력이 저하되는 조현병 환자의 증상과 연관성을 가진다.

Set-shifting 과제

Set-shifting 과제는 인지 유연성을 분석하기 위한 과제들을 의미한다. 대표적으로는 사람을 대상으로 하는 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin card sorting test : WCST)와 차원 전환 카드 분류 과제(dimensional change card sorting task) 등이 있다.¹¹⁹⁾ 위스콘신 카드 분류 검사나 차원 전환 카드 분류 과제는 모두 실험 대상에게 주어진 카드에 대응하는 올바른 카드를 선택하도록 하며, 이 때의 올바른 카드를 결정하는 기준은 실험 중간에 임의로 변경된다. 따라서 실험 대상은 카드의 선별 기준이 변경된 시기를 빠르게 인지하고 새로운 카드선별 기준을 찾아 적용하는 행동 반응이 필요하며, 이는 곧 실험 대상이 얼마나 기존의 기준에서 새로운 기준으로 전환이 가능한지 인지 유연성의 정도를 관찰할 수 있게 한다. 실험의 특성상 쥐와 같은 동물 모델에서의 활용이 어려웠으나, 최근 동물 모델에서 인지 유연성을 측정할 수 있는 새로운 동물 행동 실험 기법들이 개발되어 적용되고 있는 추세이다.^{120,121)} 동물 모델에서의 set-shifting 과제는 다음의 방법을 통해 구현될 수 있다. 먼저 동물 모델의 먹이 양을 충분히 줄인 상태에서, 케이지 내부에 먹이그릇을 넣어준다. 이 때 먹이 위에 페퍼민트, 로즈마리 등 다양한 냄새와 톱밥, 나무조각, 모래 등 다양한 종류로 이루어진 덮개를 올려준다. 실험 동물은 덮개를 파헤쳐 먹이를 찾을 수 있다는 사실을 훈련 받는다. 실험장치는 한쪽 면에 두 개의 먹이그릇들이 벽을 통해 서로 분리되어 있는 구조를 가진다. 실험 동물은 서로 다른 덮개를 가지는 두 개의 먹이그릇 중 하나를 선택하게 되며, 둘 중 하나의 먹이그릇에만 먹이가 주어진다. 이 때, 매 시도마다 덮개의 냄새와 종류가 다르게 조합되며, 실험 동물은 덮개의 냄새와 종류 중 먹이가 있는 먹이그릇을 찾는데 필요한 정보를 파악하여 먹이를 찾아갈 수 있도록 훈련된다. 일정한 시도가 수행된 뒤, 실험자는 인위적으로 먹이그릇을 찾는데 필요한 정보의 종류를 변경하며, 예를 들어 변경 이전에 덮개의 냄새가 먹이를 찾는 기준이었다면 덮개의 종류가 먹이를 찾는 기준이 되도록 바꾼다. 이후 실험을 진행하면, 실험 동물은 한동안 새로운 먹이 기준을 인지하지 못하여 실수를 범하지만, 반복된 시도를 통해 먹이 기준이 변경되었음을 인지하고 새로운 먹이 기준을 사용하여 먹이를 찾게

된다. 실험자는 실험 동물이 범하는 오류의 횟수 등을 기록함으로써 변경된 기준을 얼마나 빠르고 정확하게 인지하고 적응하는지 판단한다. 조현병 환자들의 경우 전반적으로 정상에 비해 위스콘신 카드 분류 검사 등에서 낮은 수준을 보인다는 보고가 있다. 또한 일반적으로 조현병 환자들에서 전반적인 인지 능력이 저하 된다는 측면을 함께 고려할 때, 위스콘신 카드 분류 검사를 비롯한 set-shifting 과제들은 조현병 동물 모델에 활용된다.

결론

본 논문에서는 생물학 중심의 조현병 연구 체계에서 동물 모델이 어떻게 활용되는지 알아보았다. 조현병 동물 모델은 실제 환자에서의 임상 연구에서 적용하고 확인하기 어려운 한계를 보완하기 위한 목적에서 활용되고 있으며, 특히 분자/유전학적 기전에 대한 연구나 치료방안 검사 등에서 효과적으로 활용된다.

조현병 연구 동물 모델은 크게 약리적 모델과 유전적 모델, 환경적 모델로 분류될 수 있으며 각각은 서로 다른 조현병 특징을 기반으로 고안되었다. 조현병 약리적 모델은 가장 오랜 기간 동안 정보가 축적되어 있으며, 신경신호 전달 시스템이나 신경발달 과정 등에 특이적인 동물 모델 연구가 가능하다는 특징을 가진다. 유전적 모델은 조현병 발병에 가장 큰 영향을 미치는 유전적 요인들에 대한 철저한 연구가 가능하다는 장점이 있으며, 인간 유전학적 연구를 통해 밝혀진 DISC1, neuregulin1, dysbindin, reelin 등의 후보 유전자들의 돌연변이 모델들이 특히 활발하게 활용된다. 환경적 모델의 경우 신경발달 시기의 면역반응과 사회적 상호작용의 두 가지 모델이 대표적으로 활용되며, 최근에는 유전적 모델과 환경적 모델을 결합한 유전적-환경적 상호작용 모델이 새롭게 주목 받고 있다.

조현병 동물 모델들의 분석 및 조현병과의 연관성 규명을 위해, 조현병 환자들에서 나타나는 증상들에 대응하는 특정 동물 모델들의 행동 양식 패러다임이 확립되어 있다. 조현병의 양성증상에는 신경운동초조와 약물 민감성이 대표적으로 대응된다. 음성증상은 동물모델의 사회적 격리 및 위축과 우울감 및 불안증상에 연관된 행동 양식들이 대응될 수 있다. 마지막으로 인지증상과 대응되는 동물 행동 양식에는 작업기억 감퇴, 주의력 결핍, 감각운동 동기 이상 등이 있다.

조현병 환자에서 나타나는 증상들과 대응되는 동물 모델 행동 양식들은 다양한 행동 실험 기법들을 통해 검사된다. 조현병과 연관된 대표적인 행동 실험 기법에는 open field test,

사회적 상호작용 검사, 선행자극 억제 검사, 공포 조건화 실험, MWM, T형 미로 검사, 5-선택 반응시간과제, set-shifting task 등이 있다.

본문에서 살펴보았듯이 조현병 증상 중 특정 행동 양상은 동물 모델에서도 매우 유사하게 나타나며 측정도 거의 비슷한 방법 이루어질 수 있다. 다만 이 경우 해당 행동 양상이 동물 모델과 사람에 걸쳐 이종간 보존된 신경 회로에 의해 영향을 받을 때 더 큰 의미를 가진다고 볼 수 있다. 따라서 조현병 증상과 연관된 전두엽 피질(prefrontal cortex), 대상 피질(cingulate cortex), 해마 등에서 관장하는 동물 행동 양상만이 조현병 연구에 활용될 수 있다고 생각할 수도 있다. 하지만 선행자극 억제와 같이 조현병 환자와 동물 모델에서 거의 유사하게 측정할 수 있는 행동 양상도 앞서 언급한 조현병 연관 뇌 영역 이외에 편도(amygdala), 선조체(striatum), ventral tegmental area (VTA), 시상(thalamus) 등 여러 뇌 영역의 영향을 받는다.¹²²⁾ 때문에 동물 모델의 조현병 연관 행동 양상을 조현병 연관 특정 뇌 영역의 문제로 단순히 대응시켜 해석할 수는 없다. 그렇다 하더라도 동물 모델에서 보여지는 행동 양상을 해석할 수 있는 여지가 복잡해지는 것이지 조현병과의 연관성이 퇴색되는 것이라 치부할 수는 없다.

동물 모델을 통한 조현병 연구의 또 다른 방안은 이미 잘 정립된 동물 모델 행동패러다임을 활용해 특정 행동 양상과 조현병과의 연관성을 모색하는 방안이 있다. 예를 들어 동물 모델을 활용한 신경자극제나, 신생아기 해마 상해(neonatal hippocampal lesion), 조현병 관련 유전자 조작으로 인한 공통의 행동 변화는 이러한 일련의 처리(manipulation)에 영향을 받지 않는 행동 양상보다 조현병 증상과 연관될 가능성이 높다고 판단할 수 있다. 이러한 개별 동물 모델의 공통 행동 양식을 통해 그러한 행동을 유발하는 뇌 회로(brain circuits)나 분자 수준의 표적을 조현병 발병 기전의 요소로 연구하는 접근도 일반적이다. 이는 다시 보다 유의성 있는 새로운 조현병 동물 모델과 행동 양식을 정립하는데 활용될 수도 있을 것이다.

이처럼 동물 모델을 활용한 조현병 연구는 다양한 장점과 유효성을 가지고 있다. 하지만 사람과 동물 모델의 차이를 고려할 때, 동물 모델에서의 결과가 실제 환자에서의 조현병 특성과 완전히 부합하지는 못한다는 한계 또한 명확히 존재한다. 따라서 조현병 동물 모델을 활용하기 위해서는 다수의 동물 행동 실험 기법들을 활용하여 각 동물 모델의 표현형을 심도 있게 분석하고, 조현병과의 유사성 및 차이를 분명히 염두에 두어야 한다. 또한 각각의 조현병 동물 모델이 정립된 방법도 상이하기 때문에, 다양한 동물 모델을 활용한 행동

실험 결과를 상호 취합하여 보다 일관적이고 유의미한 해석을 만들 수 있도록 연구를 진행하는 것이 바람직할 것이다. 이를 토대로 조현병 동물 모델을 활용한 연구 결과는 조현병 발병 기전을 이해하고 진단, 치료를 위한 임상 연구에 중요한 분자생물학적 근거를 제공할 것이다.

중심 단어: 조현병·동물 모델·동물 행동 양상·행동 실험.

REFERENCES

- 1) Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 9:9-13; discussion 36-42.
- 2) Lipska BK and Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:223-239.
- 3) Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:455-467.
- 4) Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
- 5) Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145:578-583.
- 6) Planansky K, Johnston R. Depressive syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1978;57:207-218.
- 7) Goodwin RD, Amador XF, Malaspina D, Yale SA, Goetz RR, Gorman JM. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;61:89-95.
- 8) Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1966;112:225-251.
- 9) Kuroda K, Yamada S, Tanaka M, Iizuka M, Yano H, Mori D, *et al.* Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the Discl gene in the mouse. *Hum Mol Genet* 2011;20:4666-4683.
- 10) Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:1-21.
- 11) Hoff AL, Svetina C, Maurizio AM, Crow TJ, Spokes K, DeLisi LE. Familial cognitive deficits in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B:43-49.
- 12) Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland JD. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:18-25.
- 13) Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10:1-33.
- 14) Barch DM, Smith E. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;64:11-17.
- 15) Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, *et al.* Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-624.
- 16) Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998;281:1349-1352.
- 17) Lubow RE. Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005;31:139-153.
- 18) Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, *et al.* Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8987-8992.

- 19) Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:181-188.
- 20) Lodge DJ, Grace AA. Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009;204:306-312.
- 21) Hradetzky E, Sanderson TM, Tsang TM, Sherwood JL, Fitzjohn SM, Lakics V, *et al.* The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:364-377.
- 22) Jones CA, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2011;164:1162-1194.
- 23) Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D and serotonin 5-HT-receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:837-844.
- 24) Egerton A, Reid L, McKechar CE, Morris BJ, Pratt JA. Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:77-84.
- 25) Sams-Dodd F. Distinct effects of d-amphetamine and phencyclidine on the social behaviour of rats. *Behav Pharmacol* 1995;6:55-65.
- 26) Kalinichev M, Robbins MJ, Hartfield EM, Maycox PR, Moore SH, Savage KM, *et al.* Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: a locomotor activity and gene induction study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:414-422.
- 27) Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:299-308.
- 28) Sams-Dodd F. A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phencyclidine and D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:293-304.
- 29) Phillips M, Wang C, Johnson KM. Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:905-913.
- 30) Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, London ED. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:195-220.
- 31) Fletcher PJ, Tenn CC, Sinyard J, Rizos Z, Kapur S. A sensitizing regimen of amphetamine impairs visual attention in the 5-choice serial reaction time test: reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1122-1132.
- 32) Featherstone RE, Rizos Z, Kapur S, Fletcher PJ. A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behav Brain Res* 2008;189:170-179.
- 33) Peleg-Raibstein D, Sydekum E, Russig H, Feldon J. Withdrawal from repeated amphetamine administration leads to disruption of prepulse inhibition but not to disruption of latent inhibition. *J Neural Transm* 2006;113:1323-1336.
- 34) Fletcher PJ, Tenn CC, Rizos Z, Lovic V, Kapur S. Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;183:190-200.
- 35) Tenn CC, Kapur S, Fletcher PJ. Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;180:366-376.
- 36) Ayhan Y, Sawa A, Ross CA, Pletnikov MV. Animal models of gene-environment interactions in schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009;204:274-281.
- 37) Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68; image 45.
- 38) Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:226-233.
- 39) International Schizophrenia C. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-241.
- 40) Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, *et al.* Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-236.
- 41) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, *et al.* Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-543.
- 42) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, *et al.* Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000;9:1415-1423.
- 43) Jaaro-Peled H. Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. *Prog Brain Res* 2009;179:75-86.
- 44) Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, *et al.* Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:14501-14506.
- 45) Shen S, Lang B, Nakamoto C, Zhang F, Pu J, Kuan SL, *et al.* Schizophrenia-related neural and behavioral phenotypes in transgenic mice expressing truncated Disc1. *J Neurosci* 2008;28:10893-10904.
- 46) Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, *et al.* Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron* 2007;54:387-402.
- 47) Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, Xu Y, Ovanesov MV, Huang H, *et al.* Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2008;13:173-186, 115.
- 48) Li W, Zhou Y, Jentsch JD, Brown RA, Tian X, Ehninger D, *et al.* Specific developmental disruption of disrupted-in-schizophrenia-1 function results in schizophrenia-related phenotypes in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18280-18285.
- 49) Desbonnet L, Waddington JL, O'Tuathaigh CM. Mutant models for genes associated with schizophrenia. *Biochem Soc Trans* 2009;37(Pt 1):308-312.
- 50) Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, *et al.* Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6747-6752.
- 51) Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:437-452.
- 52) Gerlai R, Pisacane P, Erickson S. Heregulin, but not ErbB2 or ErbB3, heterozygous mutant mice exhibit hyperactivity in multiple behavioral tasks. *Behav Brain Res* 2000;109:219-227.
- 53) Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, *et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-747.
- 54) Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2006;60:132-140.
- 55) Talbot K. The sandy (sdy) mouse: a dysbindin-1 mutant relevant to schizophrenia research. *Prog Brain Res* 2009;179:87-94.
- 56) Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, *et al.* Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 2003;72:185-190.
- 57) Morris DW, Murphy K, Kenny N, Purcell SM, McGhee KA, Schwaiger S, *et al.* Dysbindin (DTNBP1) and the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1): main and epi-

- static gene effects are potential contributors to schizophrenia susceptibility. *Biol Psychiatry* 2008;63:24-31.
- 58) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, *et al.* Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:337-348.
 - 59) Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, *et al.* Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 2004;113:1353-1363.
 - 60) Tang J, LeGros RP, Louneva N, Yeh L, Cohen JW, Hahn CG, *et al.* Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner unrelated to dysbindin-1 mRNA expression. *Hum Mol Genet* 2009;18:3851-3863.
 - 61) Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, *et al.* Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:544-555.
 - 62) Weickert CS, Rothmond DA, Hyde TM, Kleinman JE, Straub RE. Reduced DTNBP1 (dysbindin-1) mRNA in the hippocampal formation of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;98:105-110.
 - 63) Iizuka Y, Sei Y, Weinberger DR, Straub RE. Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization. *J Neurosci* 2007;27:12390-12395.
 - 64) Ji Y, Yang F, Papaleo F, Wang HX, Gao WJ, Weinberger DR, *et al.* Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19593-19598.
 - 65) Dickman DK, Davis GW. The schizophrenia susceptibility gene dysbindin controls synaptic homeostasis. *Science* 2009;326:1127-1130.
 - 66) Jenzsch A, Eick S, Rassoul F, Purschwitz R, Jentsch H. Nutritional intervention in patients with periodontal disease: clinical, immunological and microbiological variables during 12 months. *Br J Nutr* 2009;101:879-885.
 - 67) Papaleo E, Russo L, Shaikh N, Cipolla L, Fantucci P, De Gioia L. Molecular dynamics investigation of cyclic natriuretic peptides: dynamic properties reflect peptide activity. *J Mol Graph Model* 2010;28:834-841.
 - 68) Karlsgodt KH, Robleto K, Trantham-Davidson H, Jair C, Cannon TD, Lavin A, *et al.* Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance. *Biol Psychiatry* 2011;69:28-34.
 - 69) Papaleo F, Yang F, Garcia S, Chen J, Lu B, Crawley JN, *et al.* Dysbindin-1 modulates prefrontal cortical activity and schizophrenia-like behaviors via dopamine/D2 pathways. *Mol Psychiatry* 2012;17:85-98.
 - 70) Cassidy AW, Mulvany SK, Pangalos MN, Murphy KJ, Regan CM. Developmental emergence of reelin deficits in the prefrontal cortex of Wistar rats reared in social isolation. *Neuroscience* 2010;166:377-385.
 - 71) Liu Y, Chen PL, McGrath J, Wolyniec P, Fallin D, Nestadt G, *et al.* Replication of an association of a common variant in the Reelin gene (RELN) with schizophrenia in Ashkenazi Jewish women. *Psychiatr Genet* 2010;20:184-186.
 - 72) Wedenoja J, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Loukola A, Paunio T, Partonen T, *et al.* Replication of association between working memory and Reelin, a potential modifier gene in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;67:983-991.
 - 73) Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, *et al.* Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1061-1069.
 - 74) Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, *et al.* A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15718-15723.
 - 75) Bellon A, Le Pen G, Matricon J, Jay TM, Krebs MO. Potential application as screening and drug designing tools of cytoarchitectural deficiencies present in three animal models of schizophrenia. *Expert Opin Drug Discov* 2009;4:257-278.
 - 76) O'Tuathaigh CM, Kirby BP, Moran PM, Waddington JL. Mutant mouse models: genotype-phenotype relationships to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:271-288.
 - 77) Tuetting P, Doueiri MS, Guidotti A, Davis JM, Costa E. Reelin down-regulation in mice and psychosis endophenotypes. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1065-1077.
 - 78) Krueger DD, Howell JL, Hebert BF, Olausson P, Taylor JR, Nairn AC. Assessment of cognitive function in the heterozygous reeler mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:95-104.
 - 79) Fatemi SH, Earle J, Kanodia R, Kist D, Emamian ES, Patterson PH, *et al.* Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:25-33.
 - 80) Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, *et al.* Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res* 2008;99:56-70.
 - 81) Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by Toxoplasma infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6442-6447.
 - 82) Nyffeler M, Meyer U, Yee BK, Feldon J, Knuesel I. Maternal immune activation during pregnancy increases limbic GABA receptor immunoreactivity in the adult offspring: implications for schizophrenia. *Neuroscience* 2006;143:51-62.
 - 83) Makinodan M, Tatsumi K, Manabe T, Yamauchi T, Makinodan E, Matsuyoshi H, *et al.* Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *J Neurosci Res* 2008;86:2190-2200.
 - 84) Baharnoori M, Brake WG, Srivastava LK. Prenatal immune challenge induces developmental changes in the morphology of pyramidal neurons of the prefrontal cortex and hippocampus in rats. *Schizophr Res* 2009;107:99-109.
 - 85) Miyazaki S, Ishikawa F, Fujikawa T, Nagata S, Yamaguchi K. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide induces dynamic migration of Gr-1high polymorphonuclear neutrophils in the murine abdominal cavity. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:452-457.
 - 86) Nogai A, Siffrin V, Bonhagen K, Pfueller CF, Hohnstein T, Volkmer-Engert R, *et al.* Lipopolysaccharide injection induces relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis in nontransgenic mice via bystander activation of autoreactive CD4+ cells. *J Immunol* 2005;175:959-966.
 - 87) Meyer U, Feldon J. To poly (I:C) or not to poly (I:C): advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models. *Neuropharmacology* 2012;62:1308-1321.
 - 88) Silva-Gomez AB, Rojas D, Juarez I, Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res* 2003;983:128-136.
 - 89) Day-Wilson KM, Jones DN, Southam E, Cilia J, Totterdell S. Medial prefrontal cortex volume loss in rats with isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuroscience* 2006;141:1113-1121.
 - 90) Fone KC, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1087-1102.
 - 91) Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A, Ozaki N, Nabeshima T. Vulner-

- ability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:459-477.
- 92) Pascual R, Zamora-Leon SP, Valero-Cabre A. Effects of postweaning social isolation and re-socialization on the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) and dendritic development in the medial prefrontal cortex of the rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2006; 66:7-14.
- 93) Marsden CA, King MV, Fone KC. Influence of social isolation in the rat on serotonergic function and memory--relevance to models of schizophrenia and the role of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 2011;61:400-407.
- 94) McLean S, Grayson B, Harris M, Protheroe C, Woolley M, Neill J. Isolation rearing impairs novel object recognition and attentional set shifting performance in female rats. *J Psychopharmacol* 2010; 24:57-63.
- 95) King MV, Seeman P, Marsden CA, Fone KC. Increased dopamine D2High receptors in rats reared in social isolation. *Synapse* 2009; 63:476-483.
- 96) Bianchi M, Fone KF, Azmi N, Heidbreder CA, Hagan JJ, Marsden CA. Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2006;24:2894-2902.
- 97) Schubert MI, Porkess MV, Dashdorj N, Fone KC, Auer DP. Effects of social isolation rearing on the limbic brain: a combined behavioral and magnetic resonance imaging volumetry study in rats. *Neuroscience* 2009;159:21-30.
- 98) Cash-Padgett T, Jaaro-Peled H, DISC1 mouse models as a tool to decipher gene-environment interactions in psychiatric disorders. *Front Behav Neurosci* 2013;7:113.
- 99) Kudryavtseva NN, Bakshtanovskaya IV, Koryakina LA. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:315-320.
- 100) Venzala E, Garcia-Garcia AL, Elizalde N, Delagrang P, Tordera RM. Chronic social defeat stress model: behavioral features, antidepressant action, and interaction with biological risk factors. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;224:313-325.
- 101) Kannan G, Sawa A, Pletnikov MV. Mouse models of gene-environment interactions in schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2013;57:5-11.
- 102) Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, *et al.* Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science* 2013;339:335-339.
- 103) Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:583-590.
- 104) Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:226-261.
- 105) Rutter M. Biological implications of gene-environment interaction. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:969-975.
- 106) Denenberg VH. Open-field behavior in the rat: what does it mean? *Ann N Y Acad Sci* 1969;159:852-859.
- 107) File SE, Hyde JR. Can social interaction be used to measure anxiety? *Br J Pharmacol* 1978;62:19-24.
- 108) Sams-Dodd F. Automation of the social interaction test by a video-tracking system: behavioural effects of repeated phencyclidine treatment. *J Neurosci Methods* 1995;59:157-167.
- 109) Nadler JJ, Moy SS, Dold G, Trang D, Simmons N, Perez A, *et al.* Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes Brain Behav* 2004;3:303-314.
- 110) Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:234-258.
- 111) Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;199:331-388.
- 112) Kim JJ, Fanselow MS. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 1992;256:675-677.
- 113) Fanselow MS, Poulos AM. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol* 2005;56:207-234.
- 114) Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 1984;11:47-60.
- 115) D'Hooze R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36:60-90.
- 116) Freeman JH Jr, Stanton ME. Fimbria-fornix transections disrupt the ontogeny of delayed alternation but not position discrimination in the rat. *Behav Neurosci* 1991;105:386-395.
- 117) Robbins TW. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:362-380.
- 118) Bari A, Dalley JW, Robbins TW. The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats. *Nat Protoc* 2008;3:759-767.
- 119) Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001;21:7733-7741.
- 120) Birrell JM, Brown VJ. Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *J Neurosci* 2000;20:4320-4324.
- 121) Colacicco G, Welzl H, Lipp HP, Wurbel H. Attentional set-shifting in mice: modification of a rat paradigm, and evidence for strain-dependent variation. *Behav Brain Res* 2002;132:95-102.
- 122) Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:194-215.