

**Fig. 3** Phosphorylation-mediated interaction of tau with 14-3-3 occurs through Ser214. (a) Tau was phosphorylated with PKA or PKB and the phosphorylation sites were analyzed by western blot with the indicated phosphorylation-independent and -dependent antibodies. (b and c) interaction of 14-3-3 with wild-type or a site-specific mutant, S214A or T212A, of tau phosphorylated with PKB or PKA was analyzed by pulldown assay as in Fig. 1. Upper panels show the immunoblot of beads with anti-14-3-3 antibody and lower panels show the immunoblot of samples representing wild-type or mutant tau with anti-Tau antibody. (b) PKB-phosphorylated tau; (c) PKA-phosphorylated tau.

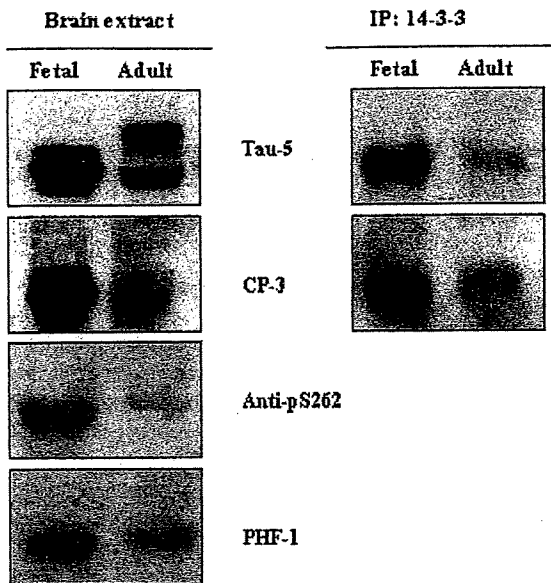
ylation-dependent binding site of 14-3-3 in tau. As 14-3-3 binds to the phosphorylated serine or threonine of its binding partner, we argued that if 14-3-3 binds to phosphorylated Thr212 or Ser214 of tau, the mutation of this site should block the increase in interaction between tau and 14-3-3 because of phosphorylation. To test this, we substituted Ser214 or Thr212 with a non-phosphorylatable alanine employing site-directed mutagenesis and evaluated tau/14-3-3 interaction. As shown in Fig. 3b, phosphorylation increased the binding of tau/14-3-3 or tau-T212A/14-3-3, but not tau-S214A/14-3-3, suggesting that the S214A mutation does not affect the phosphorylation-independent interaction with 14-3-3 but abolishes the increased interaction of tau/14-3-3 mediated by phosphorylation. These results indicated that Ser214 is required for the phosphorylation-mediated association of tau and 14-3-3. Ser214 is also a substrate of PKA *in vitro* and *in situ* (Pyo *et al.* 2004; Hanger *et al.* 2007). We observed accordingly the immunoreactivity (Fig. 3a) in tau phosphorylated by PKA when probed with CP-3, a phosphorylation-dependent monoclonal antibody which specifically recognizes the phosphorylated-Ser214 on tau. To confirm that the phosphorylation-mediated interaction between tau and 14-3-3 occurs through Ser214 irrespective of the kinase(s), we tested the interaction of 14-3-3 and tau or mutant tau-S214A phosphorylated by PKA. As expected, phosphorylation by PKA increased the interaction of tau/14-3-3, but not tau-Ser214A/14-3-3 (Fig. 3c). Taken together, these data clearly suggested that Ser214 is a critical residue of tau involved in the phosphorylation-mediated interaction with 14-3-3.

#### Specificity of phosphorylation-mediated interaction of tau with 14-3-3 isoforms

Protein 14-3-3 has seven isoforms ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ ,  $\theta$ , and  $\zeta$ ) identified in mammals. All isoforms are expressed in human brain. To investigate whether phosphorylation-mediated interaction of tau involves 14-3-3 $\zeta$  only or also occurs with additional members of the 14-3-3 family, we performed a His- or GST-pulldown assay. Rat brain 14-3-3 was mixed with tau and PKB-phosphorylated tau coupled to nickel beads. The bound 14-3-3 protein was immunoblotted with the indicated 14-3-3 isoform-specific antibody. Among the isoforms of 14-3-3 tested,  $\beta$ ,  $\eta$ , and  $\zeta$ , but not  $\epsilon$ , are involved in both phosphorylation-mediated and phosphorylation-independent interaction with tau (data not shown). Further, glutathione sepharose beads coupled to recombinant GST-14-3-3 were incubated with tau or PKB-phosphorylated tau and the precipitated proteins were immunoblotted with anti-tau antibody. As shown in supplementary Fig. S2, phosphorylation increased the interaction of tau with the  $\beta$ ,  $\eta$ , and  $\zeta$  isoforms of the recombinant 14-3-3 tested. These data demonstrated that  $\beta$ ,  $\eta$ , and  $\zeta$ , but not  $\epsilon$ , are involved in both phosphorylation-mediated and phosphorylation-independent interaction with tau.

#### Ser214 is phosphorylated in tau from mouse brain and coimmunoprecipitated with 14-3-3

In the brain, 14-3-3 associates with tau (Hashiguchi *et al.* 2000). As we found that 14-3-3 has higher affinity for Ser214-phosphorylated tau, we asked whether tau in the



**Fig. 4** Tau is phosphorylated at Ser214 in mouse brain and co-immunoprecipitated with 14-3-3. Brain extracts were prepared from adult mouse (6 weeks) and fetal mouse and subjected to western blotting and immunoprecipitation. (a) Equal amount of protein (15  $\mu$ g) from each extract was immunoblotted with the indicated antibodies. (b) Extracts were immunoprecipitated with anti-14-3-3 antibody and precipitated tau was analyzed by western blotting employing the indicated antibodies. Large amounts of tau were precipitated in fetal brain when the same amounts of tau were loaded in this experiment on immunoprecipitation.

brain is also phosphorylated at Ser214. We examined the fetal and adult tau from mouse brain by immunoblotting with Tau-5 antibody for unphosphorylated tau and with CP-3 antibody for phosphorylation at Ser214. The results (Fig. 4 and Fig. S3) showed that Ser214 is highly phosphorylated in fetal tau compared with adult tau. This result is consistent with the finding of Andorfer and Davies (2000) that phosphorylation of tau at Ser214 is developmentally regulated. In addition, Ser262 and Ser396/404 sites were similarly found to be developmentally regulated as described earlier (Seubert *et al.* 1995). Because phosphorylated Ser214 and 14-3-3 are expressed in brain, we tested whether Ser214-phosphorylated tau associates with 14-3-3 in brain. We immunoprecipitated 14-3-3 from mouse brain extract using anti-14-3-3 antibody and analyzed the precipitates by western blotting using Tau-5 and CP-3 antibodies. As shown in Fig. 4 and supplementary Fig. S3, Ser214-phosphorylated tau was coimmunoprecipitated with 14-3-3 from both fetal and adult brain and as expected, an increased amount of precipitate was observed in fetal brain. These results suggest that a Ser214-phosphorylated tau/14-3-3 complex exists in the brain and an increase of the complex in fetal brain indicates a role during development.

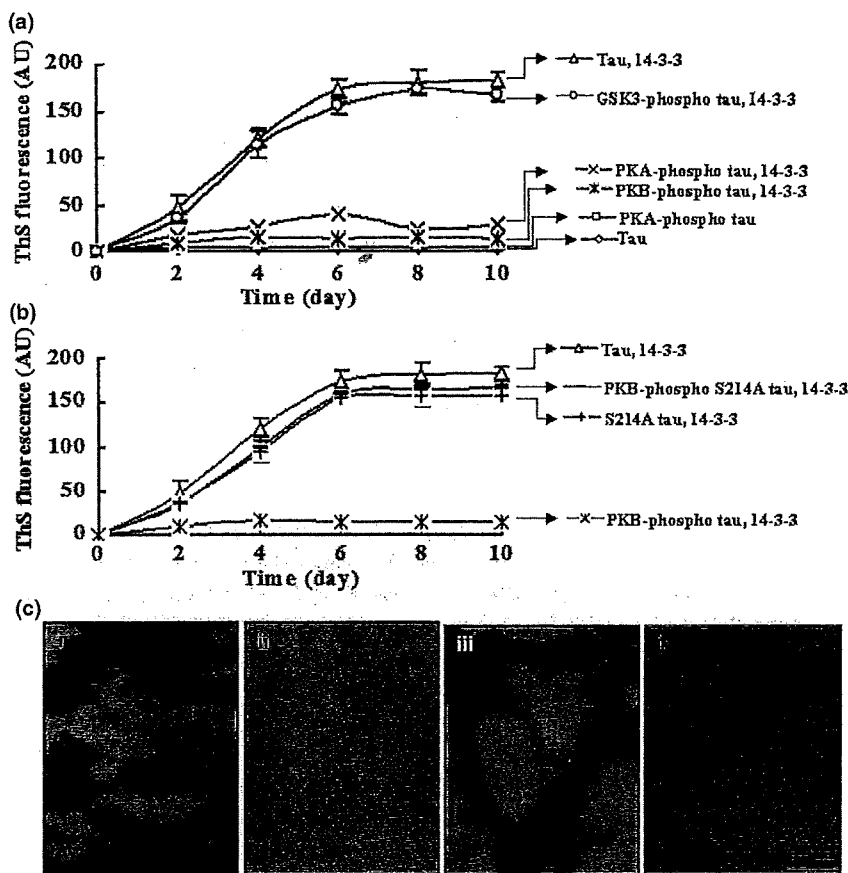
### Phosphorylation-mediated interaction of tau with 14-3-3 reduces the aggregation of tau

Protein 14-3-3 has been shown to promote aggregation of unphosphorylated tau (Hernandez *et al.* 2004). The high-affinity interaction between tau and 14-3-3 mediated by phosphorylation indicates that phosphorylation might affect the aggregation behavior of tau. To test this, we incubated phosphorylated and unphosphorylated tau with 14-3-3 $\zeta$  and monitored the rate of aggregation by employing ThS fluorescence intensity, a method traditionally used to obtain kinetic information regarding tau aggregation *in vitro*. As shown in Fig. 5a, 14-3-3 induced the aggregation of unphosphorylated tau and the aggregation was reduced to a far lesser extent when tau was phosphorylated with PKA or PKB; whereas, GSK-3 $\beta$ -phosphorylated tau exhibited strong aggregation similar to unphosphorylated tau. These results indicated that by phosphorylating tau at Ser214, PKA or PKB alters its interaction with 14-3-3 and hence reduces the 14-3-3 $\zeta$ -induced aggregation of tau. To clearly define the significance of the Ser214-mediated tau-14-3-3 interaction to the aggregation, we used mutant tau-S214A and observed an almost similar aggregation (Fig. 5b) to unphosphorylated tau and tau phosphorylated by PKB. To validate these results, polymerization samples were visualized by electron microscopy, while wild-type tau or GSK-3 $\beta$ -phosphorylated tau generated abundant filaments in the presence of 14-3-3 $\zeta$  (Fig. 5c), almost no filaments were observed in tau phosphorylated by PKA or PKB. These results suggested that Ser214 plays a critical role in abrogating the formation of tau filaments induced by 14-3-3.

### Discussion

The microtubule-associated protein tau is a major component of NFT. Its physiological function, the promotion of microtubule assembly, is regulated by phosphorylation and the phosphorylation of tau has important implications in neuropathology of AD and tauopathies because hyperphosphorylated tau is observed in the brains of individuals with these diseases (for a review, see Iqbal *et al.* 2005). Previously, phosphorylation was reported to increase the affinity of tau for Pin-1 (Lu *et al.* 1999), therefore it is possible that phosphorylation affects its affinity for other proteins which have pathological implications in AD or tauopathies. The major finding of our study is the high-affinity interaction between tau and 14-3-3 mediated by the phosphorylation of tau at Ser214; 14-3-3 was previously reported to induce filaments of tau to form (Hernandez *et al.* 2004) and was co-localized with NFT (Umahara *et al.* 2004). From our findings, phosphorylation at Ser214 increased the affinity of tau for 14-3-3 significantly, and abolished the aggregation/formation of filaments induced by 14-3-3.

14-3-3 proteins are abundant regulatory proteins in the brain found in all eukaryotes (for review, see Fu *et al.* 2000;



**Fig. 5** Phosphorylation of PKA/PKB inhibits 14-3-3-induced aggregation of tau *in vitro*. ThS fluorescence was used to measure the rate of self-aggregation of tau following induction by 14-3-3 $\zeta$  protein. (a) The intensity of ThS (AU) is shown as a function of induction time for (a) wild-type tau unphosphorylated ( $\Delta$ ) or phosphorylated with PKA (x), PKB ( $\times$ ) or GSK-3 $\beta$  (O) and (b) for the mutant tau-S214A (-) unphosphorylated or phosphorylated (+) with PKB. In addition, self-aggregation of unphosphorylated tau ( $\square$ ) or tau phosphorylated ( $\square$ ) with PKA without induction by 14-3-3 $\zeta$  is also shown. All measurements were performed in triplicate. (c) Negative stain electron micrographs of filaments were observed when unphosphorylated tau (i) and tau phosphorylated with GSK-3 $\beta$  (ii) were incubated with 14-3-3 $\zeta$  protein, however no filaments were observed when tau phosphorylated by PKA (iii) or PKB (iv) were incubated with 14-3-3 $\zeta$  protein. The size bar represents 500 nm.

Berg *et al.* 2003). The binding of 14-3-3 proteins with most of their partners mainly depends on phosphorylation of a Ser or Thr residue in the recognition domain. Employing peptides derived from Raf protein, Muslin *et al.* (1996) found that the motif optimal for association with 14-3-3 proteins was RS/TXpSXP, where pS represents phosphorylated Ser and X represents any amino acid. Further, employing phosphopeptide libraries, Yaffe *et al.* (1997) revealed that there are two preferred 14-3-3 protein-binding motifs, namely RSXpSXP and RXXXpSXP, and many of the 14-3-3 partners contain one of these sites. Ser214 in the tau protein is compatible with the motif (RS/TXpSXP) that is optimal for association with 14-3-3.

Hashiguchi *et al.* (2000) identified 14-3-3 as a binding partner of tau and demonstrated that it interacts with tau through its C-terminal microtubule binding domain in a phosphorylation-independent manner. To analyze the effect of phosphorylation on tau/14-3-3 interaction, they only assessed the interaction of phosphorylated tau mediated by neuronal Cdc-2 like protein kinase, and found no effect on the interaction. As tau is phosphorylated by many different kinases as mentioned earlier, the result regarding the effect of phosphorylation only with neuronal Cdc-2 like protein kinase on tau/14-3-3 interaction was not conclusive. In this study, we further examined the interaction of 14-3-3 with tau

mediated by phosphorylation. Our data provide evidence in favor of this interaction. First, the association of tau with 14-3-3 increases when tau is phosphorylated by PKA/PKB (Fig. 1). Second, the phosphorylation of tau by PKA/PKB increases its affinity for 14-3-3 by 12- to 14-fold as determined by SPR analyses (Fig. S1 and Table 1). Third, a 14-3-3-binding site is generated in tau at its N-terminal projection domain when tau is phosphorylated by PKA/PKB (Fig. 2). Fourth, mutation of Ser214 abolishes the interaction of tau with 14-3-3 mediated by phosphorylation (Fig. 3). These observations along with the observations of Hashiguchi *et al.* (2000) suggested that tau contains two distinct binding sites for 14-3-3; one is located at Ser214 in the projection domain and involved in phosphorylation-mediated interaction with 14-3-3, and the other is located in the microtubule binding domain and involved in phosphorylation-independent interaction with 14-3-3.

To date, seven 14-3-3 isoforms have been identified and they form homo- and hetero-dimers naturally. 14-3-3 binds to ligands through conserved inner, concave surfaces with an overall cup-like shape. Although the residues that form the binding groove are conserved in all 14-3-3 isoforms, they display specificity in interaction toward the same ligand. For example, tryptophan hydroxylase binds to all 14-3-3 isoforms, whereas Raf binds only with the  $\beta$  and  $\zeta$  isoforms (Reuther and

Pendergast 1996; Freed *et al.* 1994). In our study, among the four isoforms ( $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ , and  $\xi$ ) tested,  $\beta$ ,  $\eta$ , and  $\xi$  bound with tau in both a phosphorylation-mediated and a phosphorylation-independent manner (Fig. S2). This result is consistent with the finding of Hashiguchi *et al.* (2000) that the  $\zeta$  and  $\beta$  isoforms of 14-3-3 interact with unphosphorylated tau. Our results also suggest that the same isoforms of 14-3-3 participate in both phosphorylation-mediated and phosphorylation-independent interaction with tau.

Tau is phosphorylated on Ser214 *in vitro* by several different kinases. These include cAMP-dependent protein kinase, PKB, serum- and glucocorticoid-induced kinase 1, p70S6 kinase (S6K), p90 ribosomal S6 kinases 1 and -2 (RSK1 and RSK2), and mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (Ksiezak-Reding *et al.* 2003; Tanaka *et al.* 2003; Chun *et al.* 2004; Yang *et al.* 2006; Virdee *et al.* 2007). All these kinases are expressed in the brain. In our study Ser214 was phosphorylated by either PKA or PKB *in vitro* and enhanced the association of tau with 14-3-3 (Fig. 1), suggesting that at least PKA and PKB are involved in phosphorylating tau at Ser214 to induce its interaction with 14-3-3. However, further studies are warranted to know which kinase(s) are involved in neurons to regulate tau/14-3-3 interaction.

The 14-3-3 proteins are key regulatory proteins in many intracellular events. They bind to, and modulate, the function of a wide variety of proteins involved in intracellular signal transduction cascades, checkpoint control of the cell cycle, and cytoskeletal reorganization (Fu *et al.* 2000; Berg *et al.* 2003). We found that 14-3-3 binds to phosphorylated-Ser214 of tau. The phosphorylation of Ser214 has been implied to play a role in the detachment of tau from the microtubules. In an *in vitro* study, the phosphorylation of Ser214 or pseudophosphorylation by conversion of Ser214 to Asp has been demonstrated to potently inhibit tau binding to microtubules and suppress tau ability to promote microtubule assembly (Illenberger *et al.* 1998) or microtubule nucleation (Leger *et al.* 1997). In CHO cells, the phosphorylation of Ser214 has been detected in metaphase but not in interphase, suggesting its potential role in disassembly of mitotic microtubules (Illenberger *et al.* 1998). Moreover, phosphorylation of Ser214 by serum- and glucocorticoid-induced kinase 1 has recently been found to mediate microtubule depolymerization and neurite formation in hippocampal neurons (Yang *et al.* 2006). As the phosphorylation of tau at Ser214 and its formation of complex with 14-3-3 are stimulated in fetal brain (Fig. 4), at a developmental stage when extensive rearrangement of microtubule occurs, it is plausible to speculate that tau's interaction with 14-3-3 may have a role in the reorganization of the microtubule cytoskeleton.

Tau is a soluble protein and not normally aggregated unless it is modified chemically (oxidation, phosphorylation, and glycation) (for review, Avila *et al.* 2004; Iqbal *et al.* 2005). Unphosphorylated tau can also be aggregated by polyanions including glycosaminoglycans and RNA (Goed-

ert *et al.* 1996; Kampers *et al.* 1996; Perez *et al.* 1996). Recently, Hernandez *et al.* (2004) demonstrated that 14-3-3 facilitates the self-assembly of tau and behaves as an inducer of tau aggregation. As phosphorylation increases the affinity of tau for 14-3-3 which is indicative of the alteration of tau's conformation, we speculated that the phosphorylation-mediated interaction of tau with 14-3-3 affects the aggregation behavior of tau. To examine the effect of phosphorylated tau/14-3-3 interaction on the aggregation of tau, tau was phosphorylated by PKA or PKB and allowed to incubate with 14-3-3 to form a complex, and the aggregation of tau was monitored *in vitro*. We observed that under the conditions where the aggregation was induced by 14-3-3, phosphorylation of tau by PKA or PKB greatly reduced the aggregation and abrogated the formation of filaments, compared with unphosphorylation of tau or phosphorylation by GSK-3 $\beta$  (Fig. 5). These results indicated that 14-3-3, by binding with phosphorylated-Ser214, changes the conformation of tau and serves to maintain tau in a non-aggregated state. Interestingly, Ser214 was previously shown to have an inhibitory role in tau aggregation induced by polyanions (Schneider *et al.* 1998), therefore it is unclear whether this modification abrogates the aggregation through a direct conformational change of tau via phosphorylation or through an indirect conformational change via the strong interaction of tau phosphorylated at Ser214 with 14-3-3. Moreover, as the single phosphorylation of Ser214 is not catalyzed by any kinases, the conformational contribution of the phosphorylated-Ser214 of tau itself or phosphorylated-Ser214-mediated interaction of 14-3-3 could not be determined as a major cause for the reduction of tau aggregation. However, the clearly demonstrated binding of tau in the region of phosphorylated Ser214 to 14-3-3 with much stronger affinity than the binding of unphosphorylated tau to 14-3-3 and the high level of phosphorylation at Ser214 in both fetal (this study) and AD brain (Jicha *et al.* 1999) suggest that this interaction has physiological or pathological significance. Our current study is based on *in vitro* experiments in protein chemistry; therefore studies in cell biology or others are needed to understand the significance of this interaction.

Neurofibrillary tangles are a pathological hallmark of AD and hyperphosphorylated tau is their major protein component. It has been shown that hyperphosphorylation reduces the affinity of tau for microtubules and can contribute to the self-association of tau and the formation of NFTs (Bramblett *et al.* 1993; Alonso *et al.* 1994, 2001). The phosphorylation in AD is interpreted as abnormal in the sense that this kind of phosphorylation has not been observed in normal aged human brain. Surprisingly, the phosphorylation of tau in NFT has been found to be very similar to a transient hyperphosphorylation of tau that occurs during development of the brain (Bramblett *et al.* 1993; Goedert *et al.* 1993; Watanabe *et al.* 1993). Therefore, it has been proposed that in AD, neurons may respond to some insult, such as oxidative stress,

$\beta$ -amyloid toxicity, or ischemia, with a final attempt to reenter a proliferative phase. As post-mitotic neurons are incapable of reentering the cell cycle, activating the mitotic machinery may contribute to the hyperphosphorylation of tau and thereby play an important role in the development of AD. In AD brain, tau phosphorylated at Ser214, active PKA, active PKB, and 14-3-3 are found to colocalize with NFTs (Layfield *et al.* 1996; Jicha *et al.* 1999; Pei *et al.* 2003; Umahara *et al.* 2004), which strengthen the suggestion that the biochemical pathways that play a role during early development are reactivated. In this study, we demonstrated protein dynamics of tau induced by 14-3-3, and further studies are required to understand the interaction of tau/14-3-3 with active kinases in AD brain.

In summary, we demonstrated a high-affinity interaction between tau and 14-3-3 mediated through phosphorylation of tau at Ser214 and that abrogates the formation of aggregates/filaments of tau. This interaction may underlie the reorganization of the microtubule cytoskeleton.

## Acknowledgements

This work was, in part, supported by Grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (No. 16591136, No. 18591286, No. 19390305, and No. 20591407). GS was supported by a post-doctoral fellowship for foreign researchers from the Japan Society for the Promotion of Science (P03136). We feel grateful for the 14-3-3 cDNA provided by T. Ichimura of Tokyo Metropolitan University, Japan and for CP-3 antibody provided by P. Davies of Albert Einstein University, New York, NY, USA. We also appreciate fruitful discussions with HK. Paudel, McGill University, Montreal, Quebec, Canada and A. Takashima, Riken Brain Science, Saitama, Japan.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Fig. S1** Sensogram of affinity between unphosphorylated or phosphorylated tau and 14-3-3 $\zeta$  measured by surface plasmon resonance spectroscopy.

**Fig. S2** Phosphorylation-mediated interaction of tau and 14-3-3 isoforms.

**Fig. S3** Tau phosphorylation at Ser214 in numerous mice brains and coimmunoprecipitation with 14-3-3.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

## References

- Alonso A., del C., Zaidi T., Grundke-Iqbal I. and Iqbal K. (1994) Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **91**, 5562–5566.
- Alonso A., del C., Zaidi T., Novak M., Grundke-Iqbal I. and Iqbal K. (2001) Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 6923–6928.
- Andorfer C. A. and Davies P. (2000) PKA phosphorylations on tau: developmental studies in the mouse. *Dev. Neurosci.* **22**, 303–309.
- Avila J., Lim F., Moreno F., Belmonte C. and Cuello A. C. (2002) Tau function and dysfunction in neurons: its role in neurodegenerative disorders. *Mol. Neurobiol.* **25**, 213–231.
- Avila J., Lucas J. J., Perez M. and Hernandez F. (2004) Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol. Rev.* **84**, 361–384.
- Berg D., Holzman C. and Riess O. (2003) 14-3-3 proteins in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 752–762.
- Bramblett G. T., Goedert M., Jakes R., Merrick S. E., Trojanowski J. Q. and Lee V. M. (1993) Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron* **10**, 1089–1099.
- Brion J.-P., Octave J. N. and Couck A. M. (1994) Distribution of the phosphorylated microtubule-associated protein tau in developing cortical neurons. *Neuroscience* **62**, 895–909.
- Buée L., Bussiere T., Buee-Scherer V., Delacourte A. and Hof P. R. (2000) Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **33**, 95–130.
- Chun J., Kwon T., Lee E. J., Kim C. H., Han Y. S., Hong S. K., Hyun S. and Kang S. S. (2004) 14-3-3 Protein mediates phosphorylation of microtubule-associated protein tau by serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1. *Mol. Cells* **18**, 360–368.
- Drewes G., Trinczek B., Illenberger S., Biernat J., Schmitt-Ulms G., Meyer H. E., Mandelkow E.-M. and Mandelkow E. (1995) Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase (p110mark). A novel protein kinase that regulates tau-microtubule interactions and dynamic instability by phosphorylation at the Alzheimer-specific site serine 262. *J. Biol. Chem.* **270**, 7679–7688.
- Freed E., Symons M., Macdonald S. G., McCormick F. and Ruggieri R. C. (1994) Binding of 14-3-3 proteins to the protein kinase Raf and effects on its activation. *Science* **265**, 1713–1719.
- Fu H., Subramanian R. R. and Masters S. C. (2000) 14-3-3 proteins: structure, function, and regulation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **40**, 617–647.
- Goedert M. and Jakes R. (1990) Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *EMBO J.* **9**, 4225–4230.
- Goedert M., Spillantini M. G., Jakes R., Rutherford D. and Crowther R. A. (1989) Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* **3**, 519–526.
- Goedert M., Jakes R., Crowther R. A., Six J., Lubke U., Vandermeeren M., Cras P., Trojanowski J. Q. and Lee V. M. (1993) The abnormal phosphorylation of tau protein at Ser-202 in Alzheimer disease recapitulates phosphorylation during development. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 5066–5070.
- Goedert M., Jakes R., Spillantini M. G., Hasegawa M., Smith M. J. and Crowther R. A. (1996) Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature* **383**, 550–553.
- Hanger D. P., Byers H., Wray S., Leung K.-Y., Saxton M. J., Seereeram A., Reynolds C. H., Ward M. A. and Anderton B. H. (2007) Novel phosphorylation sites in tau from Alzheimer brain support a role for casein kinase 1 in disease pathogenesis. *J. Biol. Chem.* **282**, 23645–23654.
- Hashiguchi M., Sobue K. and Paudel H. K. (2000) 14-3-3 zeta is an effector of tau protein phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **275**, 25247–25254.

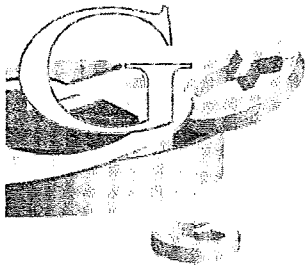
- Hernandez F., Cuadors R. and Avila J. (2004) Zeta 14-3-3 protein favours the formation of human tau fibrillar polymers. *Neurosci. Lett.* **357**, 143–146.
- Illenberger S., Zheng-Fischhofer Q., Preuss U., Stamer K., Baumann K., Trinczek B., Biernat J., Godeman R., Mandelkow E.-V. and Mandelkow E. (1998) The endogenous and cell cycle-dependent phosphorylation of tau protein in living cells: implications for Alzheimer's disease. *Mol. Biol. Cell* **9**, 1495–1512.
- Iqbal K., Alonso A., del C. *et al.* (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta* **1739**, 198–210.
- Jicha G. A., Weaver C., Lane E., Vianna C., Kress Y., Rockwood J. and Davies P. (1999) cAMP-dependent protein kinase phosphorylations on tau in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **19**, 7486–7494.
- Johnson G. V. and Stoothoff W. (2004) Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J. Cell Sci.* **117**, 5721–5729.
- Kampers T., Friedhoff P., Biernat J., Mandelkow E.-M. and Mandelkow E. (1996) RNA stimulates aggregation of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like paired helical filaments. *FEBS Lett.* **399**, 344–349.
- Kopke E., Tung Y.-C., Shaikh S., Alonso A. C., Iqbal K. and Grundke-Iqbal I. (1993) Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* **268**, 24374–24384.
- Ksiazek-Reding H., Pyo H. K., Feinstein B. and Pasinetti G. M. (2003) Akt/PKB kinase phosphorylates separately Thr212 and Ser214 of tau protein *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta* **1639**, 159–168.
- Layfield R., Fergusson J., Aitken A., Lowe J., Landon M. and Mayer R. J. (1996) Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease brains contain 14-3-3 proteins. *Neurosci. Lett.* **209**, 57–60.
- Leger J., Kempf M., Lee G. and Brandt R. (1997) Conversion of serine to aspartate imitates phosphorylation-induced changes in the structure and function of microtubule-associated protein tau. *J. Biol. Chem.* **272**, 8441–8446.
- Lu P. J., Wulf G., Zhou X. Z., Davies P. and Lu K. P. (1999) The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. *Nature* **399**, 784–788.
- Mandelkow E.-M. and Mandelkow E. (1998) Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol.* **8**, 425–427.
- Morishima-Kawashima M., Hasegawa M., Takio K., Suzuki M., Yoshida H., Titani K. and Ihara Y. (1995) Proline-directed and non-proline-directed phosphorylation of PHF-tau. *J. Biol. Chem.* **270**, 823–829.
- Muslin A. J., Tanner J. W., Allen P. M. and Shaw A. S. (1996) Regulation of kinase activity of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 by binding to 14-3-3. *Cell* **84**, 889–889.
- Pei J. J., Khatoon S., An W. L. *et al.* (2003) Role of protein kinase B in Alzheimer's neurofibrillary pathology. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **105**, 381–392.
- Perez M., Valpuesta J. M., Medina M., Montejo de Garcini E. and Avila J. (1996) Polymerization of tau into filaments in the presence of heparin: the minimal sequence required for tau-tau interaction. *J. Neurochem.* **67**, 1183–1190.
- Pyo K. H., Lovati E., Pasinetti G. M. and Ksiazek-Reding H. (2004) Phosphorylation of tau at THR212 and SER214 in human neuronal and glial cultures: the role of AKT. *Neuroscience* **127**, 649–658.
- Reuther G. W. and Pendergast A. (1996) The roles of 14-3-3 proteins in signal transduction. *Vitam. Horm.* **52**, 149–175.
- Schneider A., Biernat J., von Bergen M., Mandelkow E. and Mandelkow E. M. (1998) Phosphorylation that detaches tau protein from microtubules (Ser262, Ser214) also protects it against aggregation into Alzheimer paired helical filaments. *Biochemistry* **38**, 3549–3558.
- Scott C. W., Spreen R. C., Herman J. L., Chow F. P., Davison M. D., Young J. and Caputo C. B. (1993) Phosphorylation of recombinant tau by cAMP-dependent protein kinase. Identification of phosphorylation sites and effect on microtubule assembly. *J. Biol. Chem.* **268**, 1166–1172.
- Seubert P., Mawal-Dewan M., Barbour R. *et al.* (1995) Detection of phosphorylated Ser262 in fetal tau, adult tau, and paired helical filament tau. *J. Biol. Chem.* **270**, 18917–18922.
- Shimura H., Miura-Shimura Y. and Kosik K. S. (2004) Binding of tau to heat shock protein 27 leads to decreased concentration of hyperphosphorylated tau and enhanced cell survival. *J. Biol. Chem.* **279**, 17957–17962.
- Tanaka T., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Takeda M. and Nishimura T. (1995a) Dysregulation of phosphorylation system in Alzheimer's system. *Ann. Psychiat.* **5**, 65–79.
- Tanaka T., Iqbal K., Trenkner E., Liu D. J. and Grundke-Iqbal I. (1995b) Abnormally phosphorylated tau in SY5Y human neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* **360**, 5–9.
- Tanaka T., Zhong J., Iqbal K., Trenkner E. and Grundke-Iqbal I. (1998) The regulation of phosphorylation of tau in SY5Y neuroblastoma cells: the role of protein phosphatases. *FEBS Lett.* **426**, 248–254.
- Tanaka T., Wada K., Yamamori H. and Takeda M. (2003) Phosphorylation of tau protein at Ser214 induced by lithium. Abstract page no. 38, The 6th international Conference AD/PD, Seville, Spain.
- Umahara T., Uchihara T., Tsuchiya K., Nakamura A., Iwamoto T., Ikeda K. and Takasaki M. (2004) 14-3-3 proteins and zeta isoform containing neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **108**, 279–286.
- Virdee K., Yoshida H., Peak-Chew S. and Goedert M. (2007) Phosphorylation of human microtubule-associated protein tau by protein kinases of the AGC subfamily. *FEBS Lett.* **581**, 2657–2662.
- Watanabe A., Hasegawa M., Suzuki M., Takio K., Morishima-Kawashima M., Titani K., Arai T., Kosik K. S. and Ihara Y. (1993) In vivo phosphorylation sites in fetal and adult rat tau. *J. Biol. Chem.* **268**, 25712–25717.
- Yaffe M. B., Rittinger K., Volinia S., Caron P. R., Aitken A., Leffers H., Gambin S. J., Smerdon S. J. and Cantley L. C. (1997) The structural basis for 14-3-3: phosphopeptide binding specificity. *Cell* **91**, 961–971.
- Yang C. Y., Lin C. H. and Lee E. H. Y. (2006) Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) increases neurite formation through microtubule depolymerization by SGK1 and by SGK1 phosphorylation of tau. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 8357–8370.
- Zha J., Harada H., Yang E., Jockel J. and Korsmeyer S. J. (1996) Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L). *Cell* **87**, 619–628.

特 集

老年期にみられる症候から診断への手順

## 老年期の記憶障害

杉山博通・数井裕光・武田雅俊



## 老年期の記憶障害

杉山博通, 数井裕光, 武田雅俊

### 抄録

日常臨床において、本人または介護者がもの忘れを訴え、受診してくる機会は多い。記憶障害を呈する疾患は多いが、それぞれ疾患ごとに記憶障害の性質とその程度、随伴する症候が異なる。その特徴を知ることは、診断を行ううえで有用であるだけでなく、患者の生活をサポートするうえで重要である。本稿ではまず記憶システムおよび記憶の評価方法について説明する。そして加齢に伴う記憶機能の低下の特徴、および代表的疾患の記憶障害の特徴について概説する。

Key words : 記憶障害, もの忘れ, 健忘, 認知症, 記憶の評価

老年精神医学雑誌 20 : 1250-1255, 2009

## 1 記憶システムおよび記憶の評価方法

### 1. 記憶の過程

記憶には記銘、把持、想起の3つの過程がある。記銘は情報を脳内に取り込む過程、把持は記銘した情報を留めておく過程、想起は記銘、把持した情報を必要に応じて取り出す過程である。想起はさらに再生と再認とに区別される。再生とは覚えた情報を自発的に想起することであり、再認とは想起すべき情報が提示されたときに、その情報があったことを思い出すというような想起の仕方である。

### 2. 記憶の分類

#### 1) 即時記憶、近時記憶、遠隔記憶

時間的側面から、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶の3つに分類される。即時記憶は見たり、聞いたりした内容をただちに再生する能力で、時間的にはおよそ1分前後までの記憶で、把持される情

報は常に意識に上っている。具体的には、初めてのところに電話をかけるとき、電話帳で調べた電話番号を、電話をかけるまでの間、覚えておくような記憶がこれに当たる。近時記憶は、記銘後ある程度時間が経過し、意識からその情報が消えたのち、時間をおいて再度、想起する能力である。近時記憶の一部は遠隔記憶として残る。近時記憶と遠隔記憶は、はっきりと時間的に区分されていないが、近時記憶は分・時間・日単位、遠隔記憶は週から年単位と考えることが多い。

#### 2) 陳述記憶と手続き記憶

内容的側面から、大きく陳述記憶と非陳述記憶に分類される。陳述記憶とは意識的に再生でき、かつ言語で表せる記憶で、非陳述記憶は言語化できないような記憶である。さらに陳述記憶は、個人の生活史のような、ある特定の時間と空間に起こった出来事の記憶(エピソード記憶)と、特定の時間や記憶とは無関係の記憶で、事実、概念、語彙などの知識全般(意味記憶)とに分類される。非陳述記憶は言語化できない記憶であり、これには反復練習により獲得した動作、行為、行動など

Hikomichi Sugiyama, Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3



## □特集

の手続き記憶が含まれる。手続き記憶の例として自転車に乗る動作、ピアノを弾く動作などの獲得が挙げられる。

## 3) 前向性健忘と逆向性健忘

発症時点を基準とした時間的経過から前向性健忘と逆向性健忘に分類することができる。前向性健忘とは発症よりあとのことが記憶できなくなることをいい、逆向性健忘とは発症より過去に遡る記憶が障害されてくることをいう。

## 3. 記憶障害の評価

記憶障害を訴えて受診した患者の診察の際には、まず最近の日常生活上の出来事を想起してもらい、どのような経緯で今回受診に至ったかを語ってもらい、たとえばかかりつけ医から紹介されてきた場合、その医師の名前を覚えているか、性別、およびその年齢、眼鏡をかけていたかなどの特徴を覚えているかを聞く。また最近行った活動や昨日の夕食の献立、最近のニュースの内容などを尋ねてみる。以上の事柄を自ら再生可能かどうかを確認し、また再生できない場合は、再認が可能かどうかをみる。また想起できなかったり、もの忘れを指摘されたりするような状況下での患者の反応を観察しておくことも重要である。さらに患者本人にももの忘れがあるかどうかを尋ね、本人の記憶障害に対する内観を聞く。その一方で介護者からみた患者の記憶障害の様子を聴取することも重要である。評価尺度としては日常記憶チェックリストが使いやすい<sup>9,21)</sup>。これは本人、介護者のそれぞれに対し、記憶障害により日常生活上で起こり得る問題や場面についての13項目の質問に対し、それぞれ発生頻度を4段階から選択し回答してもらい、得点化するものである。記憶障害による日常生活上および社会生活上の問題を直接的に評価・聴取することができ、また患者本人と介護者との評価の差は、記憶障害に対する認識の尺度としても用いることができる。

## 4. 記憶障害の検査

記憶機能を正確に評価する際には、明らかな注意障害、すなわち意識障害をきたす病態や重度の

うつ病性障害、不安障害などが無いことを確認する必要がある。また記憶以外の認知機能障害があればこれにより記憶課題の成績が低下しうる。失語症があれば、言語性記憶課題の成績は低下するため、視覚性記憶課題を行う必要がある。ベッドサイドでも行える最も簡単な評価方法は、3単語の遅延再生である。桜、猫、電車などの互いに無関係な3つの単語を記銘させ、直後に再生が可能であることを確認し、5分程度、別の課題や質問を行って干渉したあとに、再度、再生してもらう。再生できないときは、カテゴリーなどの手がかりを与え、再生が可能かを調べる。それでも再生できないときは、再認が可能かどうかを調べる。このとき、まえに提示しなかった単語を加え、誤ってそれを再認すること(虚再認)を認めるかどうかを確認する必要がある。虚再認があれば再認はできていないと考えられる。

記憶機能を定量する代表的な検査としてウェクスラー記憶検査改訂版(Wechsler Memory Scale-Revised; WMS-R)<sup>19)</sup>、リバーミード行動記憶検査(the Rivermead Behavioral Memory Test; RBMT)<sup>20)</sup>が挙げられる。WMS-Rでは、視覚性記憶指数、言語性記憶指数、遅延再生指数に加え、記憶課題の成績に影響を及ぼす注意・集中力指数が算出できる。対象は16~74歳で、指数は被検者の年齢に応じて、平均が100、標準偏差が15となるよう標準化されたものである。ウェクスラー成人知能検査改訂版(Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised; WAIS-R)、WAIS-IIIのIQとWMS-Rの指数は直接比較が可能であり、全般的な認知機能障害によるWMS-Rの得点の低下をIQと比較することで除外することができる。記憶障害が重度であるか、記憶以外の認知機能障害が重度である患者にはむずかしすぎて、不適當である。RBMTは記憶障害による日常生活への支障を評価することを想定して作られた検査である。人名の記銘と遅延再生、未知相貌の記銘と再認、日用物品の記銘と再認、道順の記銘と遅延再生、予定記憶など日常生活で必要とされる能力の評価を目的とした

表1 代表的疾患の記憶障害の特徴

	記憶障害の特徴	それ以外の特徴
加齢に伴う記憶障害	ごく軽度. 再認は可. 半年～1年で進行なし	見当識は正常
AD	エピソード記憶の障害が強い. 再認も障害	取り繕い反応, 物盗られ妄想を認める
DLB	変動する. 軽度	人物誤認が特徴的
FTD	あっても軽度	考え不精, 注意・集中の低下
SD	意味記憶の障害が強い. エピソード記憶の障害は軽度	右側優位では, 視覚対象物の顕著な認知障害
PSP	軽度. 想起に時間がかかる	遂行機能障害, 思考緩慢あり
前脳基底部健忘	記憶した情報が統合できない. 時系列がわからない	作話が強い
うつ病性障害	自覚的な訴えは強いが, 軽度	注意・集中の低下

AD: アルツハイマー病, DLB: レビー小体型認知症, FTD: 前頭側頭型認知症, SD: 意味性認知症, PSP: 進行性核上性麻痺

課題からなっている。並行検査が4つあるため練習効果が排除できる。

## 2 加齢に伴う記憶機能の低下の特徴、および代表的疾患の記憶障害の特徴

### 1. 健常高齢者における加齢に伴う記憶機能の低下

健常高齢者でも、加齢に伴い記憶機能は低下する。時間的側面で分類した記憶のうち、近時記憶は障害されやすく、遠隔記憶は障害されにくい。近時記憶の障害も、出来事の一部を忘れるのにとどまり、また自発的に再生ができなくても、通常、手がかり再生や再認は保たれる。内容的側面で分類した記憶のうち、エピソード記憶は障害されやすく、これに対して意味記憶と手続き記憶は加齢の影響を受けにくい。健常高齢者の記憶機能の低下は、加齢に伴う注意機能の低下によるところが大きいと考えられている。自覚的にもの忘れを訴える高齢者は、評価した時点では加齢に伴う記憶機能の低下の範囲であっても、将来アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) を発症するリスクが高いことが知られており<sup>4)</sup>、注意を要する。健常高齢者における加齢に伴う記憶機能の低下と、

以下に述べる代表的疾患の記憶障害の特徴を表にまとめた (表1)。

### 2. 代表的疾患の記憶障害の特徴

#### 1) アルツハイマー病

ADは、通常、記憶障害で発症し、進行に伴って遂行機能障害、言語障害、失行、失認など他の認知機能障害が加わる変性性認知症である。ADの記憶障害は、ごく初期には、健常者の加齢に伴う記憶障害と同様、最近の出来事の記憶 (近時記憶) を忘れるが、出来事の全体ではなく、その一部分にとどまり、再認は可能であることもある。この段階では、WMS-Rを行っても、もともと知能の高い患者では、記憶の指数低下が目立たない場合があり、この場合はWAIS-RまたはWAIS-IIIをあわせて行い、IQと比較する。IQよりも10～15以上低下していれば、記憶機能はその患者の年齢群のなかでは平均的であっても、その患者の病前レベルからは低下していると考えられる<sup>10)</sup>。ADではWMS-Rの指数のうち、遅延再生指数がより早く、より大きく低下する。進行すると、やがて再認も困難となり、また出来事の大部分を忘れるようになるなど近時記憶の障害は顕著となる。遠隔記憶については、初期には保たれるが、中期

## □特集

以降、現在から近い過去の記憶から逆向性に健忘が進む<sup>15)</sup>。自身の記憶障害に対する自覚の有無は、加齢に伴う記憶機能の低下との鑑別のうえで重要である。ADでは、病初期には記憶障害に対する自覚を述べることもあるが、多くの場合、もの忘れの存在を否定したり、「歳だから少しくらいは」などと取り繕ったりすることが多い。物の置き場所を忘れて、紛失するようになると、「盗られた」などと物盗られ妄想を認めることも多い。取り繕いと物盗られ妄想は、診断基準の項目にはないが<sup>3)</sup>、ADらしい症状である<sup>18)</sup>。

## 2) レビー小体型認知症

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy Bodies ; DLB) は、詳細で具体的な内容の幻視、注意・覚醒レベルの明らかな変化を伴う認知機能の変動、パーキンソン症状を特徴とする変性性認知症である。記憶障害の程度はADと比べて、軽い傾向がある<sup>5)</sup>。たとえば患者は、自身が見た幻視の内容を覚えていて、診察時にその内容を説明することがある。DLBでは人物誤認を認めることが多く、これは比較的初期の段階からみられる<sup>13)</sup>。人物誤認とは、ある人物を本人と認識することの障害をいい、近親者が偽者に入れ替わっていると信じたり (Capgras 症候群)、同じ人物が2人以上存在すると信じたり (重複記憶錯誤) する。またDLBでは、「(すでに亡くなった人を) まだ生きている」「ここは自分の家ではない、別に家がある」などの誤認妄想もよくみられる。Nagahamaら<sup>13)</sup>は、DLBの精神症状を因子分析した結果より、人物の重複記憶錯誤や「(死んだはずの人が) まだ生きている」という誤認妄想は記憶障害、見当識障害と関連する可能性を指摘している。

## 3) 前頭側頭型認知症

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) は人格変化や行動障害を主徴とし、前頭葉、側頭葉前方部を中心に変性をきたす変性性認知症である。前頭葉機能は低下するが、その他の認知機能は保たれる。FTD患者ではそもそも日常生

活場面での記憶障害は目立たない<sup>14)</sup>し、病初期より病識に乏しく自身の変化に気づかないため、本人がもの忘れを深刻に悩み受診することは少ない。介護者がもの忘れを訴える場合があるが、介護者が記憶障害を初発症状としたFTD患者でも検査上は記憶障害を認めない例が多いという報告もあり<sup>17)</sup>、自発性の低下や無関心が関係していないかを観察することが重要である。また、記憶検査の得点が低下している場合、課題の取組みに対する意欲低下 (考え不精)、注意・集中の低下などの影響を受けていないか、注意が必要である。

## 4) 意味性認知症

意味性認知症 (semantic dementia ; SD) は初期から強い意味記憶の障害をきたし、側頭葉の前方および底面に強い萎縮を呈する変性性認知症である。通常、側頭葉の萎縮には左右差があり、どちら側が優位に萎縮しているかによって症状が異なる<sup>16)</sup>。左側優位に萎縮を認める例では、語義失語が認められる。語義失語では、発話は流暢であり、音の操作は保たれ、音の誤りや文法的な誤りは認められない。復唱も良好である。一方で、強い喚語困難と語の意味理解の障害の二方向性の障害を認める。「昨日、相撲を見ましたか」と聞くと、「スモウって何ですか」と聞くなど、まるで初めてその言葉を聞いたかのような反応を示す。また、物品の呼称をさせる場面で、たとえば懐中電灯の呼称ができないときに、「かいちゅう…」とヒントを与えても呼称できず、「これ、カイチュウっていうんですね」などと言うこともある。一方で、スイッチをいれて照らすことができるなど物品の操作は保たれる。右側優位に萎縮を認める例では、視覚対象物の顕著な認知障害を伴う。この場合は語の意味がわからないだけでなく、相貌や物品そのものが同定できない。具体的には親類や友人といった身近な人物あるいは有名人の顔がわからないといった熟知相貌の認知障害、また新規相貌の学習障害がみられる<sup>7)</sup>。意味記憶の障害に対し、エピソード記憶および、記憶以外の認知機能は比較的よく保たれる<sup>14)</sup>。ADはより以前



白線の内部に示す。

図1 前脳基底部 (basal forebrain) の位置

の記憶のほうが保たれるが、SDはADと異なり、2~5年くらいまえの比較的最近の記憶は保たれやすいが、それよりもまえの記憶は障害されやすい<sup>6)</sup>。これを reversed temporal gradient という。

#### 5) 進行性核上性麻痺

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は眼球運動障害、仮性球麻痺、頸部ジストニア、筋固縮、認知機能障害などを主症状とする神経変性疾患である。認知機能障害の特徴は、忘れっぽさ、思考過程の緩慢化、感情あるいは人格の変化、獲得された知識を操作する能力の障害 (計算能力や抽象思考能力の障害) である<sup>1)</sup>。また病初期から遂行機能障害が強い。遂行機能障害と思考緩慢はPSPの認知機能障害の中核であり、他の認知症疾患との鑑別点となる<sup>12)</sup>。記憶障害については、再生は障害されるが、再認は可能であり、比較的軽度である。記憶検査を行うと、回答するのに時間はかかるが、しばらく待つと正答が得られることが多い。

#### 6) 前脳基底部健忘

前脳基底部とは前頭葉腹側面内側の後方、大脳基底核の前方に及ぶ領域である (図1)。この部

位の損傷によって健忘が生じる<sup>2,11)</sup>。前交通動脈瘤破裂によるクモ膜下出血やその外科的処置後によくみられる。前脳基底部健忘の特徴は①顔、名前など個別に情報は記憶できるが、それぞれの情報を統合できない、②時間情報をつけて記憶できない、③作話が目立つ、④前向・逆向健忘が顕著であるが、手がかり再生は良好、の4つにまとめられる<sup>2)</sup>。

#### 7) うつ病性障害

うつ病性障害で、記憶障害そのものを認めるかどうかについては議論があるが、注意障害 (とくに注意の持続性の障害)、遂行機能障害、精神運動速度の低下を認め、これにより見かけ上、もの忘れがみられる。うつ病性障害の患者は、自覚的にもの忘れを訴えることが多いが、検査場面では、本人が訴えるほど記憶検査の成績低下はみられないか、軽度にとどまっていることが多い<sup>20)</sup>。記憶検査の成績低下が著しい場合でも、課題への取り組み意欲が低かったり、注意・集中することが困難であったりすれば得点が低下するため、この影響を加味して解釈する必要がある。うつ状態が改善すると、記憶障害も改善する。

#### 文 献

- 1) Albert ML, Feldman RG, Willis AL: The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **37**: 121-130 (1974).
- 2) Damasio AR, Graff-Radford NR, Eslinger PJ, Damasio H, et al.: Amnesia following basal forebrain lesions. *Arch Neurol*, **42**: 263-271 (1985).
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, et al.: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease; Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, **6**: 734-746 (2007).
- 4) Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, et al.: Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*, **156**: 531-537 (1999).
- 5) Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, et al.: Comparison of Lewy body variant of

## □特集

- Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease ; Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology*, **52** : 1839-1844 (1999).
- 6) Hodges JR, Graham KS : Episodic memory ; Insights from semantic dementia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **356** : 1423-1434 (2001).
  - 7) 数井裕光, 田辺敬貴, 池田 学, 橋本 衛ほか : 特異な人物の同定障害を呈した限局性脳萎縮の1例. *脳と神経*, **47** : 77-85 (1995).
  - 8) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 時政昭次ほか : 日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) の有用性の検討. *神経研究の進歩*, **46** : 307-318 (2002).
  - 9) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 森 悦朗 : 日本版日常記憶チェックリストの有用性の検討. *脳と神経*, **55** : 317-325 (2003).
  - 10) Leslie A : Concurrent use of the Wechsler Memory Scale-Revised and the WAIS-R. *Br J Clin Psychol*, **30** : 87-90 (1991).
  - 11) Lindqvist G, Norlen G : Korsakoff's syndrome after operation on ruptured aneurysm of the anterior communicating artery. *Acta Psychiatr Scand*, **42** : 24-34 (1966).
  - 12) Litvan I : Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*, **42** : 69-78 (1994).
  - 13) Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsuda M, et al. : Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, **15** : 961-967 (2007).
  - 14) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al. : Frontotemporal lobar degeneration ; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, **51** : 1546-1554 (1998).
  - 15) Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, et al. : Autobiographical memory and auto-noetic consciousness ; Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, **126** : 2203-2219 (2003).
  - 16) Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, et al. : The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, **64** : 1384-1390 (2005).
  - 17) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H : Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** : 74-80 (2006).
  - 18) 田邊敬貴 : 痴呆の症候学 - CD-ROM付. 医学書院, 東京 (2000).
  - 19) Wechsler D (著), 杉下守弘 (訳著) : 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R). 日本文化科学社, 東京 (2001).
  - 20) Williams JM, Little MM, Scates S, Blockman N : Memory complaints and abilities among depressed older adults. *J Consult Clin Psychol*, **55** : 595-598 (1987).
  - 21) Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R : The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*, **11** : 855-870 (1989).

## ■ランチョンセミナー

## 健忘症状群の診かた

数井裕光\* 武田雅俊\*

要旨：健忘症の評価は、せん妄や confusional state などの注意障害による見かけ上の健忘症を除外することからはじまる。その後、言語性と視覚性、再生と再認、前向性と逆行性それぞれの観点から記憶の評価を行う。MRI などの神経画像検査の結果や原因疾患に関する情報も積極的に利用すべきである。健忘症の責任部位は多彩であるが、とくに海馬、海馬傍回などの側頭葉内側部、前核、背内側核などの視床、前脳基底部が重要である。さらに脳に器質的な障害がない解離性障害でも逆行あるいは前向健忘を呈することがある。それぞれの部位および疾患ごとの健忘症状の特徴を知っておくことが必要である。また皮質下性認知症でも健忘を呈するが、アルツハイマー病よりも軽度で、手がかり再生や再認が保たれやすい。したがって、健忘の評価は両者の鑑別に有用である。

(高次脳機能研究 29 (3) : 304 ~ 311, 2009)

**Key Words** : 記憶検査, 注意機能, 脳部位, 原因疾患, 皮質下性認知症

memory test, attention, brain region, causative disease, subcortical dementia

## はじめに

健忘症状は臨床的にもっとも頻繁に遭遇する神経心理学的症状である。したがって、神経心理学的な診察を行うすべての臨床家は健忘症状の評価法を知っておかなければならない。本稿では健忘症状の評価法を解説するとともに、健忘症状を呈するいくつかの疾患をとりあげ、その特徴を概説する。

## I. 記憶障害の評価方法

## 1. 記憶機能と注意機能

記憶機能が円滑に働くためには、記憶機能を支える注意機能が正常である必要がある。注意機能は、選択性、持続性、転導性、多方向性などの下位機能からなる複合的な機能である。選択性とは多数の外在刺激の中から必要なものに注意を向ける機能、持続性とは選択した刺激に向けた注意を一定時間持続する機能、多方向性とは注意を1つの刺激に向けつつ同時に周囲に注意を怠らない機

能、転導性とはそれまで向けていた注意を中断してほかの重要な刺激に注意を向ける機能である。記憶機能の評価は、これらの注意機能に留意しつつ行う必要がある。Confusional state やせん妄などの注意障害を伴う病態には記憶の障害を伴うことがほとんどである。しかしこの場合の健忘症状の一部は注意障害による見かけ上の記憶障害である。

ベッドサイドで注意機能を簡便に評価する方法としては、Digit Span がある。これはいくつかの数字を1秒に1数字ずつのスピードで単調に聴覚的に提示して、同じ順序で繰り返させる(順唱)、あるいは逆の順序で繰り返させる(逆唱)課題である。正常範囲は順唱5以上、逆唱4以上とされているが、逆唱のほうが障害に鋭敏である。また Mini Mental State Examination (MMSE) に含まれている Serial 7 も有用である。これは100から7を連続して5回引き算させる課題であるが、引き算という精神作業と引く数字が7であるということ覚えておくという精神作業を同時に要求する課題である。正常と異常のカットオフ値は必ずしも

\*大阪大学大学院 医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座精神医学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

受稿日 2009年3月9日

明確ではないが、3個以上間違ふこと、反応と反応の間が5秒以上かかることなどが脳損傷を疑う結果であるとされている (Lézak 2005)。再生という呼称がついているため記憶検査と誤解されることがあるが、MMSEの3単語記銘の直後再生も注意機能を評価する検査である。この検査では1単語でも出来なければ異常と考えられる。

## 2. 記憶の評価

### 1) 記憶の分類

記憶の評価の際に必要な記憶の分類を最初に整理する。まず記憶する情報のモダリティーによって、言語性記憶と視覚性記憶 (非言語性記憶) に分けられる。また覚えた情報の想起の仕方によって、再生と再認に分けられる。再生はさらにヒント無しに提示された順序通りに想起する系列再生、順序は考慮しないがヒント無しに想起する自由再生、ヒントを手がかりに想起する手がかり再生に分けられる。再認とは想起すべき刺激が提示されたときにそれが正しいか否かを答えるというような想起の仕方である。記銘してから想起するまでの時間によって、即時記憶、近時記憶、遠隔記憶に分けられる。即時記憶は、記憶という呼称がついているが、覚えるべき刺激が記銘してから想起するまで脳裏からは消えず保持され続けるため注意に含まれる機能である。近時記憶と遠隔記憶が本来の記憶機能で、近時記憶は数分から数日の間隔、遠隔記憶は数日から年単位の間隔とされているが、時間的区分は明確ではない。記憶検査に関しては近時記憶をさらに、直後〇〇 (たとえば、直後再生) と遅延〇〇と分類することがある。遅延とはだいたい5～30分後をさすことが多い。発症前に記銘した出来事が思い出せないのか、発症後に記銘した出来事が思い出せないのかによって、それぞれ逆向健忘、前向健忘に分類する。しかしこの用語は、頭部外傷、血管障害、脳炎など発症時期が特定できる疾患では用いやすいが、緩徐進行性の疾患では用いにくい。

### 2) 近時記憶検査

ベットサイドで行える簡易な評価法としては、MMSEにも含まれている3単語の遅延再生・再認課題がある。あるいは実際に3つの物品を隠し、隠し場所と物品名を遅延再生させる方法もある。

筆者は、注意機能に障害がありそうな患者に対しては注意機能の負荷が少ないと考えられる後者を行うことにしている。その他、日常の出来事や数日前の診療内容の再生、再認を問うのも有効である。

我が国で標準化された検査としては、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (杉下 2001) と Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) (綿森ら 2002) がある。WMS-Rは記憶機能を純粋に評価したいときに用いる。注意機能を同時に評価でき、かつ記憶機能については言語性記憶と視覚性記憶、直後記憶と遅延記憶とに分けて指標が示される。この指標はその年齢の健常者のデータを考慮して算出されるので、加齢に伴う機能の低下の影響を除外できている。

一方、RBMTは記憶障害による日常生活上の支障を予測するために作成された検査である。そのため人の顔と名前の連合記憶、ある道順を覚え、その通りたどらせる道順の記憶、道順の記憶課題中のある場所で、ある用事を行うよう指示するなどの prospective memory (展望記憶、予期的記憶、前方視的記憶) の課題など独特の検査が含まれている。同等の難易度の4つの並行バッテリーが用意されていること、比較的短時間 (平均27分) (数井ら 2002) で施行できることはこの検査の利点である。

健忘による日常生活上の障害の程度を評価する質問紙としては日常記憶チェックリスト (Everyday Memory Checklist : EMC) (Wilsonら 1989, 数井ら 2003) がある。EMCでは、日常生活上の支障が顕在化しやすい場面を13項目取り上げ、これに対して「全くない」から「常にある」まで4段階に分類して、合計する。

以前、我々はWMS-Rの4つの記憶指標、RBMTのプロフィール点合計とスクリーニング点合計、Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) の単語再生の得点のどれがもっとも日常生活上の障害と相関するかを、Clinical dementia rating (CDR) 1の軽度のアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 患者を対象に検討したことがある (松田ら 2002)。日常生活上の記憶障害の指標としては、EMCの介護者による患者の評価点とCDR

の記憶スコアとを用いた。その結果、RBMTの2つのスコアとWMS-Rの遅延再生指標のみがEMCの評価点、およびCDRの記憶スコアと有意に相関した。このことよりRBMTは健忘による日常生活上の支障を評価可能であることが確認された。また遅延再生の評価が日常生活上の支障を知るためには必要であると考えられた。

我々は103例のCDRが0.5あるいは1の軽症のADを対象に自己の記憶障害をどのように認識しているかを検討したことがある(Kazuiら 2006)。EMCの介護者による患者の評価点と患者自身による自己評価点を比較したところ、患者は自己の障害を過小評価していた。さらに両者の評価点を引き算したunawareness scoreを計算して、これとさまざまな認知機能検査の成績、精神行動障害評価スコアとの関連を調べた結果、遅延再生が悪いほど、妄想が強いほど患者は自己の記憶障害を過小評価していた。

### 3) 遠隔記憶検査

エピソード記憶の中核をなす自伝的記憶 (autobiographical memory) は自叙伝的出来事 (狭義の自叙伝的記憶, autobiographical incidents) と個人的意味記憶 (personal semantic memory) に分類される (Kopelmanら 1989)。自叙伝的出来事とは特定の時間および場所が規定される純粋なエピソード記憶で、一方、個人的意味記憶とは住所、友人や先生の名前など、個人的情報ではあるが、繰り返し想起され、特定の時間と場所との関連が薄く、意味記憶的要素が強いと考えられる記憶のことである。

標準化され広く用いられている遠隔記憶検査はない。臨床的には患者の過去をよく知る人から自伝的な出来事を聴取し、それを患者に質問して再生、再認を促すという方法が用いられている。しかしこれまでにいくつかの遠隔記憶検査が考案されている。Autobiographical Memory Interview (AMI) (Kopelmanら 1989) は、人生を小児期、成人早期、最近の3時期に分けて、それぞれの時期の自叙伝的出来事、個人的意味記憶を決められた質問で評価する検査である。我が国のバージョンとしては、慶應版自伝的記憶検査がある (吉益ら 1993, 1998)。

我々は認知症、高齢者など比較的長い人生を有する患者の遠隔記憶を評価するためにFamily Line Test (FLT) を作成した (Kazuiら 2000)。この検査は、第一子が生まれるまでの自己、次いで第一子、さらに初孫についての個人的意味記憶を質問することによって遠隔記憶の評価を試みるというものである。この検査をADに対して施行した結果、ADでは遠隔記憶に過去の記憶ほどよく保たれるという時間的勾配が認められることが明らかになった。

我々は、過去に話題になった社会的出来事を年代別に整理し、質問形式にした視覚性遠隔記憶検査も考案した (江口ら 1996)。この検査では、有名な出来事の写真を見せて、まず自由再生させ、再生できなければ4つの選択肢から選ばせる。そして健常者のデータと比較することによって正常/異常を判定する。この検査にはすべての被験者に共通した質問が出来るという利点があった。しかし個々人の興味や関心の影響を除外できないという欠点があった。また健常者でも社会的出来事の記憶はその事件の発生から日が経つにつれて薄れるので、数年おきに健常者データを取り直さないといけないことも欠点であった。

## II. さまざまな原因による健忘症状

記憶は脳内のさまざまな部位がかかわって実現される機能であるが、とくに重要な部位は海馬、海馬傍回を中心とした側頭葉内側部、視床、前脳基底部である。

### 1. 側頭葉内側部障害

健忘症の責任部位としてもっとも重要である。この部位をおかす疾患としては、AD (図1)、ヘルペス脳炎 (図2) などの脳炎、一過性全健忘症 (Transient Global Amnesia : TGA)、低酸素脳症などがある。両側性の障害で顕著な前向健忘が生じる。一側性の損傷では、優位半球の障害で言語性記憶障害が出現しやすい。一方、劣位半球の障害では視覚性記憶障害が生じることがあるが、記憶障害が目立たないこともある。逆向健忘については数年間までにとどまることが多い。海馬に局限した障害では、両側性であっても逆向健忘が目立たない可能性がある (Zola-Morganら 1986)。逆



に側頭葉内側部の障害で、前向健忘はごく軽度、あるいは目立たないが、逆向健忘が顕著な孤立性逆向健忘と呼ばれる状態を呈することもある(図3)。この部位の障害による孤立性逆向健忘例の逆

向健忘の期間は数年間にとどまることが多い。TGAでも前向健忘と逆向健忘との間に乖離を認めることが報告されている(Kazuiら 1996)ことから、側頭葉内側部において両機能は異なるシステムによって担われていると考えられている。意味記憶、手続き記憶は保たれる。

2. 視床障害

Papezの回路に含まれる視床前核と乳頭体視床路、Yakovlevの回路に含まれる内髄板・下視床脚と視床背内側核が記憶機能に関係するとされている。視床前核は極動脈で栄養され、視床背内側核は傍正中動脈で栄養されている。原因疾患としては血管障害が多い。傍正中動脈は左右共通幹で起始することがあるため、1カ所の閉塞で両側性梗塞が起こりうる。

前向健忘を認めるが、両側性損傷で重篤、かつ永続的となる。優位側損傷では言語性記憶障害が主となる。劣位側損傷では、記憶障害は軽いか、視覚性記憶障害が主となる。逆向健忘の程度はさまざまである。前核損傷では、前頭葉機能低下と側頭葉機能低下を合併することがあり、前頭葉症状と優位側損傷で喚語困難を認める(図4)。背内側核は前頭葉基底核視床回路(Cummings 1993)

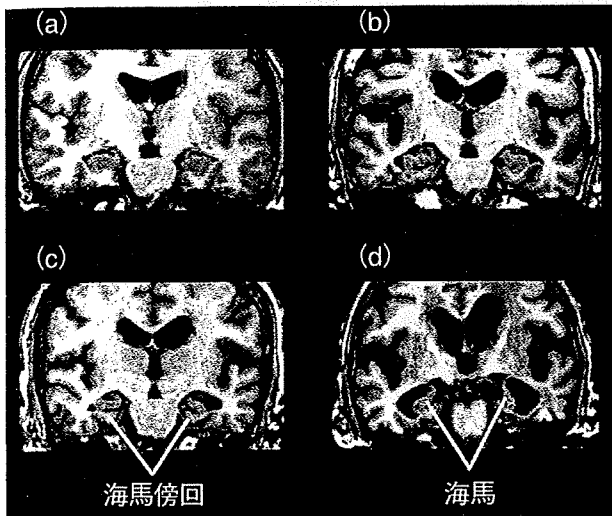


図1 アルツハイマー病患者の Magnetic Resonance Image (MRI) 冠状断像

(a) 健常者, (b) 軽症AD例, (c) 中等症AD例, (d) 重症AD例  
健常者, 軽症, 中等症, 重症の順に海馬, 海馬傍回の萎縮が顕著となる。全般的な脳萎縮も進行していく。

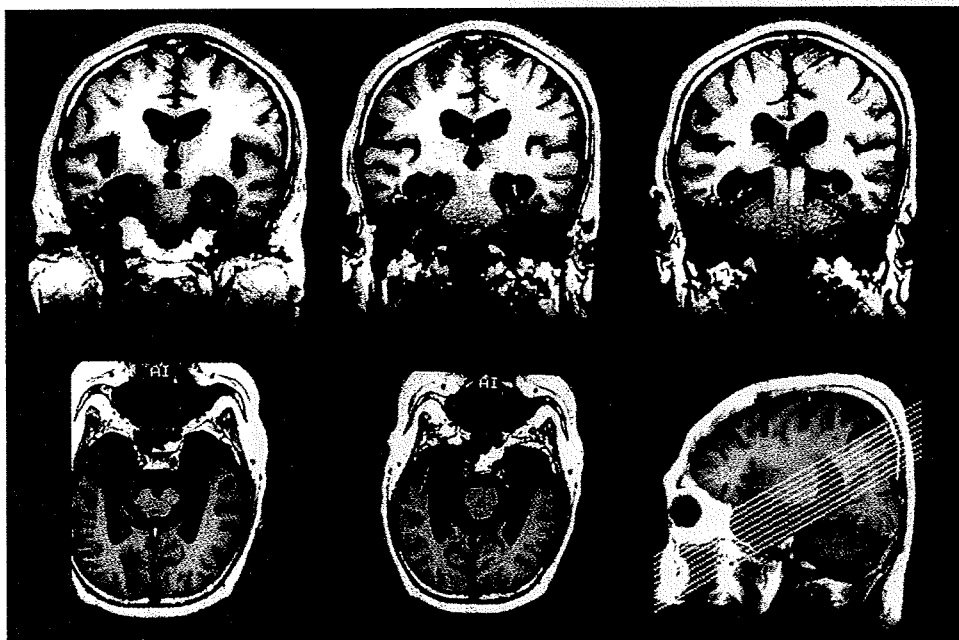


図2 ヘルペス脳炎例のMR画像

上段: 冠状断像, 下段: 海馬長軸平行像  
扁桃体, 海馬, 海馬傍回が破壊されている。

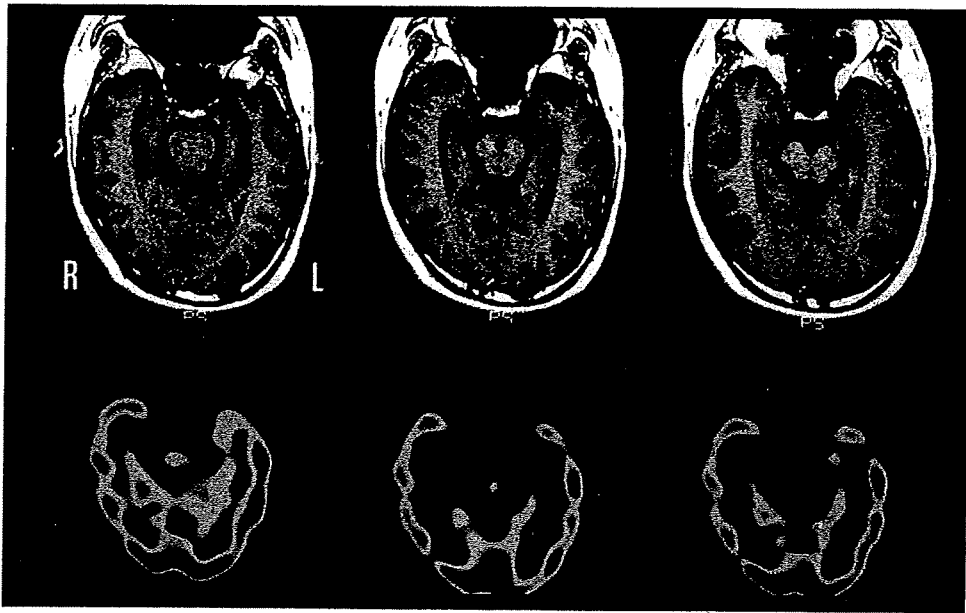
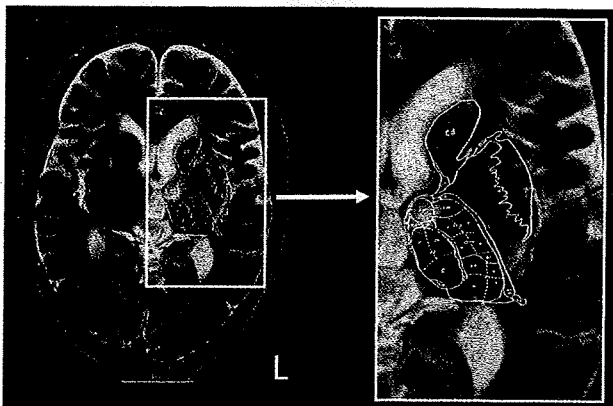


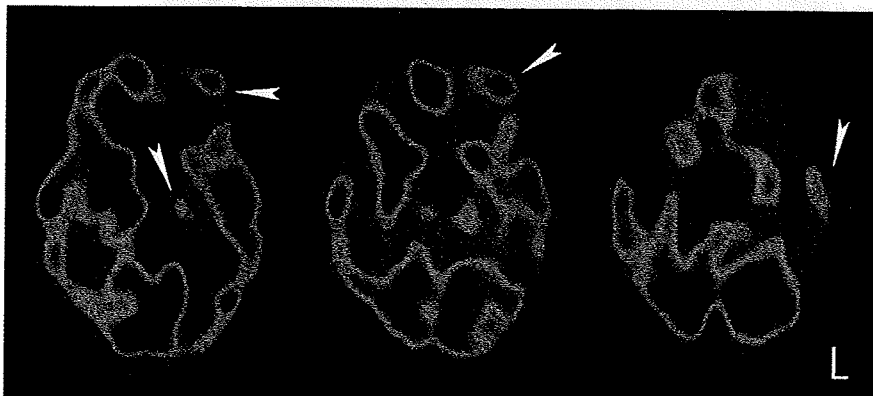
図3 脳炎後の孤立性逆行健忘例のMR画像海馬長軸平行像と海馬長軸平行の脳血流 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 像  
MR画像では右優位に側頭葉内側部の萎縮を認める。SPECTでは両側側頭葉内側部の血流低下を認める。この症例の逆行健忘の期間は自伝的出来事の記憶、社会的出来事の記憶ともに約3年であった。



(a)

(a) MR画像

左視床を中心に Shaltenbrand・Wahren (1977) のアトラスを重ねている。梗塞が左視床前核を中心とした部位にあることがわかる。右は梗塞部を拡大した画像。



(b)

(b) SPECT画像

左視床の血流低下とともに前頭葉、側頭葉の血流低下を認める。矢頭は血流低下部を示している。臨床症状は言語性記憶障害、喚語困難、意欲低下。

図4 右利き左視床前核梗塞例のMR画像と脳血流 SPECT 画像

の構成構造物であるため、この部位の損傷で実行機能障害、発動障害、行動抑制障害などの前頭葉機能障害を合併しうる。

### 3. 前脳基底部損傷

原因疾患は、前交通動脈瘤または前大脳動脈瘤の破裂によるクモ膜下出血が多く、出血自体の物理的損傷、血管攣縮や動脈瘤のクリッピングに伴う脳梗塞などが関連する。前向健忘と逆向健忘を認めるが、自由再生は障害されるが、手がかり再生、再認は比較的良好という特徴を持つ。また個々の出来事は覚えているが、これらの出来事の関連性が不正確、時間的順序がわからない、さまざまな情報が混乱した空想作話が目立つなどの特徴も持つ。その他、無気力、易刺激性、攻撃性などの人格変化や抽象思考、問題解決能力の障害を伴うことも多い。

### 4. 皮質下性認知症

記憶障害の評価は、進行性核上性麻痺、特発性正常圧水頭症（idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus：iNPH）（図5）などの皮質下性認知症とADとの鑑別に有用である。iNPHは治療可能な認知症であるとともに、地域在住の高齢者の約200人に1人の割合で存在する可能性が近年示され（Isekiら2009）、重要性が高まっている。我々はiNPHとADの認知機能を比較し、iNPHではADよりも記憶障害が軽度であることを示した（Oginoら2006）。また判別分析の結果、理論的には認知機能検査で両者を85.7%の確率で鑑別でき

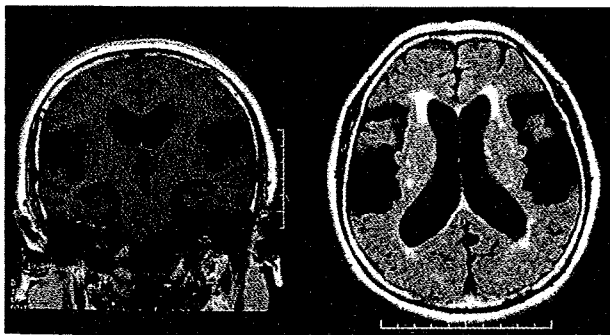


図5 特発性正常圧水頭症のMR画像

左：T1強調画像冠状断像

右：FLAIR画像水平断像

脳室系およびシルビウス裂の拡大を認める。冠状断像では高位円蓋部のクモ膜下腔の狭小化が明らかである。

ることも明らかにした。またiNPHにおけるMMSEの3単語の遅延再生と遅延再認を調べたところ、MMSEの平均点が $21.8 \pm 4.1$ の12例のiNPH患者において、遅延再生の正答数は $0.8 \pm 0.9$ であったが、手がかり再生、または遅延再認での正答数は $1.8 \pm 1.3$ に改善した。さらにMMSE 20点以上の軽症iNPH 9例（平均MMSE： $23.7 \pm 2.1$ ）では、遅延再生での正答数は $1.0 \pm 0.9$ であったが、手がかり再生または遅延再認での正答数は $2.4 \pm 0.7$ に改善した。このように手がかり再生、遅延再認が保たれるのが皮質下性認知症の特徴である。

### 5. 解離性障害に伴う健忘

解離とは、痛ましい記憶、恐怖などから自我を守るために、意識、記憶、同一性、周囲の知覚などの通常は統合されている機能が障害されたり変容したりする状態である。解離性障害の一病像である解離性健忘は通常、逆向健忘が中心で、数時間から数日間の出来事が思い出せない局所性健忘、ある時間帯のある出来事だけが思い出せない選択的（系統的）健忘、全生涯に渡る全般性健忘（全生活史健忘）に分類される。しかし実際には解離性健忘の頻度は少なく、臨床場面でよく遭遇するのは、日常的に解離を繰り返す患者が、解離している時の出来事を後で想起できず、鳥状に思い出せない時間があるという訴えである。しかしこの何をしていたかわからないという時間帯も、周囲の人からの情報によると患者は問題なく日常の生活を送っていたことが確認されることが多い。しかし患者は軽度の前向健忘を訴えることが多く、実際、記憶検査を施行すると障害が明らかになることが多い。そして治療により解離症状が改善すると前向健忘も改善することが多い。

### おわりに

記憶検査は、患者の健忘症状をよく知り、生活支援のための対策を検討するためや、診断のための情報を得るなどのために行う。健忘症状の評価の際には、①MRIなど画像検査の情報を積極的に利用する、②注意障害の影響を考える、③障害部位ごとの記憶障害を覚えておく、④再生と再認を比較する、⑤視覚性記憶と言語性記憶とを分けて

評価する, ⑥記憶検査の結果だけでなく, 日常生活や診察に関する出来事の記憶も評価する, などに留意することが重要である。

### 文 献

- 1) Cummings, J. L. : Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch. Neurol.*, 50 : 873-880, 1993.
- 2) 江口洋子, 数井裕光, 永野啓輔, ほか : 視覚性遠隔記憶検査の作成とその有用性の検討. *神経心理*, 12 : 58-66, 1996.
- 3) Iseki, C., Kawanami, T., Nagasawa, H., et al. : Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly ; A prospective study in a Japanese population. *J. Neurol. Sci.*, 277 : 54-57, 2009.
- 4) Kazui, H., Tanabe, H., Ikeda, M., et al. : Retrograde amnesia during transient global amnesia. *Neurocase*, 2 : 127-133, 1996.
- 5) Kazui, H., Hashimoto, M., Hirono, N., et al. : A study of remote memory impairment in Alzheimer's disease by using the Family Line Test. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 11 : 53-58, 2000.
- 6) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, ほか : 日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) の有用性の検討. *神経進歩*, 46 : 307-318, 2002.
- 7) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, ほか : 日本版日常記憶チェックリストの有用性の検討. *脳神経*, 55 : 317-325, 2003.
- 8) Kazui, H., Hirono, N., Hashimoto, M., et al. : Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, 19 : 3-12, 2006.
- 9) Kopelman, M. D., Wilson, B. A. & Baddeley, A. D. : The autobiographical memory interview ; a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 11 : 724-744, 1989.
- 10) Lezak, M. D. : レザック神経心理学的検査集成 (鹿島晴雄, 監修, 三村 将, 村松太郎, 監訳). 創造出版, 東京, 2005, pp. 195-196.
- 11) 松田明美, 数井裕光, 博野信次, ほか : 軽症アルツハイマー病患者におけるリバーミード行動記憶検査の有用性. *脳神経*, 54 : 673-678, 2002.
- 12) Ogino, A., Kazui, H., Miyoshi, N., et al. : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 21 : 113-119, 2006.
- 13) Shaltenbrand, G. & Wahren, W. : Atlas for stereotaxy of the human brain. George Thieme, Stuttgart, 1977.
- 14) 杉下守弘 : 日本版ウエクスラー記憶検査法 (WMS-R). 日本文化科学社, 東京, 2001.
- 15) 綿森淑子, 原 寛美, 宮森孝史, ほか : 日本版リバーミード行動記憶検査. 千葉テストセンター, 東京, 2002, pp. 5-25.
- 16) Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., et al. : The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 11 : 855-870, 1989.
- 17) 吉益晴夫, 加藤元一郎, 鹿島晴雄, ほか : 自叙伝的記憶と新しい検査法について. *脳と精神の医学*, 4 : 87-91, 1993.
- 18) 吉益晴夫, 加藤元一郎, 三村 将, ほか : 遠隔記憶の神経心理学的評価. *失語症研究*, 18 : 205-214, 1998.
- 19) Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. : Human amnesia and the medial temporal region ; enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci.*, 6 : 2950-2967, 1986.