

---

---

# 記憶の神経機構と認知症

## Neural basis of memory and dementia

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

森 悦朗\*

---

---

記憶障害は認知症の中心的症状である。したがって記憶に関する基礎および記憶障害の神経学についての理解は認知症の診療において必須である。ここでは記憶の神経機構について概説し、認知症との関連を考察する。

### 記憶の分類

記憶はいくつかの下位機能に分類される。臨床的に有用で理解しやすい記憶の分類としては、SquireとZola-Morgan<sup>1)</sup>による分類が挙げられる。彼らはまず記憶を陳述記憶 declarative memory と手続き記憶 procedural memory に大別している。陳述記憶はイメージや言語として意識的想起が可能な記憶であり、その内容を陳述できる記憶である。手続き記憶は意識的想起ができない学習された技能（運動技能、知覚技能、認知技能など）の記憶である。陳述記憶はさらにエピソード記憶 episodic memory と意味記憶 semantic memory に分けられる。エピソード記憶は個人が経験した具体的な出来事の記憶であり、その出来事に遭遇したときの状況、すなわち時間・空間的文脈とともに記憶される。意味記憶は知識に相当し、言語、概念、事実などに関する組織化された記憶を指す。

エピソード記憶の中で、生活の中で経験したさまざまな出来事に関する記録に関しては自伝的記憶と呼ばれ、記憶検査で評価されるような記憶の能力とは区別され、また社会的事象（ニュース）に関する記憶ともやや性格を異にする。さらに自伝的記憶は、自伝的出来事の記憶と個人的意味記憶に分けることができる<sup>2)</sup>。個人的意味記憶は、例えば住所、知人の名前など、個人の過去に関する事実に知識を指し、

過去の特定の時期に生じた出来事に関する記憶を指す。個人的意味記憶はエピソード記憶と意味記憶の中間の性格を持つ<sup>3)</sup>。

記憶の心理過程は、記銘、保持、想起に分けられる。心理学では記銘から想起までの時間によって短期記憶 (short-term memory) と長期記憶 (long-term memory) に分けるが、神経学領域では数分から数日程度までの間の記憶である近時記憶 recent memory と、数日間以上前の記憶である遠隔記憶 remote memory に分けてきた。それは近時記憶と遠隔記憶が二重乖離を示すという事実に基づいている。心理学領域でいう長期記憶はその両方を合わせたものに相当し、短期記憶というのは、文の復唱や数唱などのようなごく短い期間、例えば1分程度までの記憶をいい、即時記憶 (immediate recall)、あるいは作動記憶 (working memory) とほぼ同じものを指す (即時記憶は干渉がないときに限るが、短期記憶の場合は干渉があってもなくてもいい)。近時記憶を短期記憶、あるいは遠隔記憶を長期記憶と混同してはならない。

### 記憶障害の分類

従来から臨床的に記憶障害あるいは健忘と言われるのは、日々の出来事の記憶すなわちエピソード記憶の障害である<sup>4)</sup>。即時記憶が保たれていて、近時・遠隔の生活記憶の障害があるものを一般的に健忘症と呼ぶ<sup>4)</sup>。健忘症候群には、作話 confabulation と記憶錯誤 paramnesia、時間や場所など現在の状況に関する見当識の障害 disorientation を伴うことがあるが、一般的な知能は保たれている。

記憶に関わる神経機構がどの時点で損傷されたか

---

\* Etsuro Mori, MD, PhD: Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine.

が明確な場合、損傷時点よりも新しい情報の記憶障害を前向健忘 anterograde amnesia という。記憶することの障害であり、障害されるのは近時記憶である。一方、その時点よりも前の情報の記憶障害を逆向健忘 retrograde amnesia という。すなわち記憶したことの障害であり、障害されるのは遠隔記憶である。遠隔記憶の障害には時間勾配すなわち遠く過去の記憶は保たれがちで、最近の出来事になるほど忘却しているという現象が見られるのが普通である。健忘症候群ではエピソード記憶の前向健忘と逆向健忘がその主症状であり、通常は両者がともに認められる。

認知症においては一般的に長期記憶、すなわち近時記憶、遠隔記憶の両方が冒され、前向健忘と逆向健忘の両方が見られる。前向健忘が中心ではあり目立つが、時間勾配を持った逆向健忘も伴っている。即時記憶あるいは短期記憶はアルツハイマー病で広範な認知障害が生じてくれば当然障害されるが、むしろ保たれている機能である。エピソード記憶以外の記憶、意味記憶や手続き記憶の障害がエピソード記憶の障害とは独立して生じ、例えば意味性認知症ではエピソード記憶が比較的保たれながら意味記憶障害が中心的に生じている。

### エピソード記憶の神経基盤と、認知症における記憶の障害

ヒトのエピソード記憶の中核的な座は、1) 海馬を含む内側側頭葉記憶系、2) 間脳、3) 前脳基底部である(図1)。これらの部位に局限した病巣は小さくても強い前向き健忘をもたらす。これらは2つの大脳辺縁系回路、すなわち内側辺縁系回路(Papez回路)と腹外側辺縁系回路を構成している。内側辺縁系回路は、海馬-脳弓-乳頭体-乳頭体視床路-視床前核-前視床脚-帯状回(帯状束)-海馬台(内嗅皮質)-

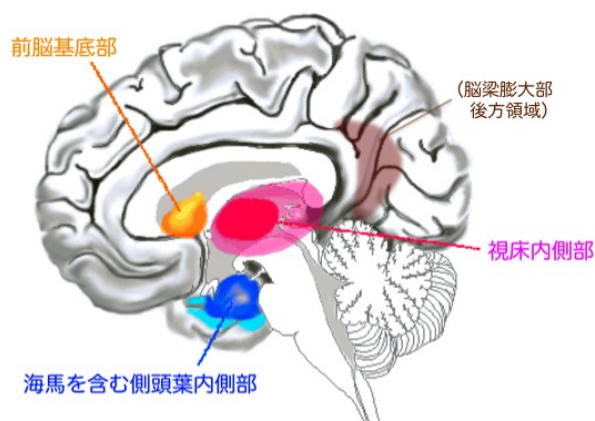


図1 ヒトのエピソード記憶の神経基盤

海馬という閉鎖回路であり、エピソード記憶の記録と固定化に働き、腹外側辺縁系回路は、扁桃体-腹側扁桃体遠心路-視床背内側核-前視床脚-前脳基底部(梁下野-対角帯)-扁桃体という閉鎖回路で、情動を伴う事象の記憶(情動性記憶)に関与していると考えられている。最近はこれに加えて前頭前野がエピソード記憶の形成に関わっているという知見が増加し、刺激の組織化あるいは記録戦略の選択に関わっていると考えられている。意味記憶の神経基盤はエピソード記憶のシステムと共通しているが、辺縁系の関与は少なく、新皮質の関与がより大きくなっていると考えられている。手続き記憶には前頭前野、大脳基底核、小脳など全く別のシステムが関わっていると考えられている。

エピソード記憶の障害の責任病巣は上記3つの局所に求められる。それらの損傷で若干の特徴はあるが基本的にはほぼ同質の健忘が生じる。その他の記憶と関連が深い部位としては脳梁膨大部後部皮質、前部側頭葉、前頭前野、扁桃体があげられる。

海馬を含む内側側頭葉は単純ヘルペス脳炎や低酸素脳症で比較的選択的に侵され、記憶に局限した障害、すなわち純粋健忘症候群をもたらす。またこの領域はアルツハイマー病における病変の主座であり、多くの研究はアルツハイマー病の記憶障害の責任病巣をそこに求めている。我々は左海馬台、海馬傍回の萎縮と言語性記憶の程度との関係を MRI volumetry を用いて確認している<sup>5)</sup>。また我々はアルツハイマー病ではアポリポ蛋白ε4 遺伝子を有するもので海馬の萎縮が強く<sup>6)</sup>、また萎縮の進行も速い<sup>7)</sup>ことを見いだしているが、そのこととアポリポ蛋白ε4 遺伝子を有するものは相対的に記憶障害が強いことと対応している。コリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルは対症療法と考えられているが、塩酸ドネペジルを投与されているものでは投与されていないものに比べ、機能低下の程度が軽いのみではなく海馬萎縮の速度が抑制されることが示されている<sup>8)</sup>。一方、扁桃体は情動性記憶、すなわち情動が記憶を強化する仕組みに関連していて、アルツハイマー病で扁桃体が萎縮すると、情動による記憶の強化が減弱すると考えられる<sup>9)</sup>。

間脳は、視床前核群、乳頭体、および脳弓、乳頭体視床路や視床脚を含むが、それらは Wernicke-Korsakoff 症候群の記憶障害の責任病巣と考えられていて、また脳血管障害でしばしば損傷される。乳頭体視床路や視床脚は単一の脳梗塞で認知症を来す戦略的部位として知られている。視床極動

脈領域の梗塞は、左側病変で言語性優位の、右側病変で視覚性優位の記憶障害を来とし、想起に比して再認が保たれることを特徴とする<sup>10, 11)</sup>。傍正中動脈領域の梗塞では、記憶障害以外に急性期に意識障害や睡眠覚醒リズムの異常、前頭葉損傷類似の行動異常を伴うのが特徴である<sup>10)</sup>。

前脳基底部にはマイネルト基底核、中隔核、プロカ対角帯が含まれる。アルツハイマー病におけるコリン学説、すなわちこの部位のコリン作動性ニューロンの損傷により内側側頭葉の二次的機能障害がもたらされているという仮説の発祥の地である<sup>12)</sup>。しかしそこがアルツハイマー病の記憶障害の責任病巣であることを示す証拠は少ない。一方でこの部位は前交通動脈瘤破裂後、あるいはそのクリッピング術後に選択的に冒され、重篤な健忘が生じる。エピソード自体は憶えているが、それがいつ起こったかという時間的文脈を忘却している (source amnesia) のが特徴と言われている<sup>13)</sup>。前脳基底部健忘では、前向き・逆行性健忘に加えて、しばしば作話やその他の行動異常を伴う<sup>13)</sup>。

その他、脳梁膨大部後方の皮質および皮質下白質 (retrosplenial region) の病変による記憶障害が報告されている<sup>14)</sup>。この部位には Papez 回路を構成する後部帯状回と帯状束がある。記憶障害は左側病変に多く、右側病変では地誌的見当識障害を来すことが多い。アルツハイマー病ではこの部位の障害と失見当識の関係が指摘されている<sup>15)</sup>。

## 文 献

- 1) Squire LR, Zola-Morgan S. The neuropsychology of memory: new links between humans and experimental animals. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 444:137-149.
- 2) Kopelman MD, Wilson BA, Baddeley AD. The autobiographical memory interview: a new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:724-744.
- 3) Kazui H, Hashimoto M, Hirono N, Mori E. Nature of personal semantic memory: evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2003;41: 981-988.
- 4) 山鳥重：記憶の神経心理学。医学書院，2002，pp 145-150.
- 5) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A. Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:214-221.
- 6) Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S, Matsui M, Hirono N, Kazui H, Mori E. Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:1461-1466.
- 7) Mori E, Lee KU, Yasuda M, Hashimoto M, Kazui H, Hirono N, Matsui M. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele. *Ann Neurol* 2002;51:209-214.
- 8) Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry* 2005; 162:676-682.
- 9) Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura T. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:216-222.
- 10) Mori E. *Functional Brain Imaging*. Erkinjuntti T, Gauthier S, eds. *Vascular Cognitive impairment*. Martin Dunitz Publisher, London, 2002, pp417-432.
- 11) Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 12) Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983;219:1184-1190.
- 13) Damasio AR, Graff-Radford NR, Eslinger PJ, Damasio H, Kassell N. Amnesia following basal forebrain lesions. *Arch Neurol* 1985;42:263-271.
- 14) Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT. Retrosplenial amnesia. *Brain* 1987;110:1631-1646.
- 15) Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:552-554.

この論文は、平成 23 年 7 月 30 日 (土) 第 25 回老年期認知症研究会で発表された内容です。