

小胞体ストレスとは：細胞内外からさまざまな刺激により小胞体内腔に折り畳み不全の蛋白質がたまる状態

小胞体ストレスが加わると細胞は直ちにストレスから回避するための防御システムを活性化する：Unfolded protein response (UPR) が発動し GRP78 を発現，不良タンパク質を処理し細胞を救う．それが不可能な時は CHOP を発現しカスパーズ4を活性化，細胞死を誘導する．

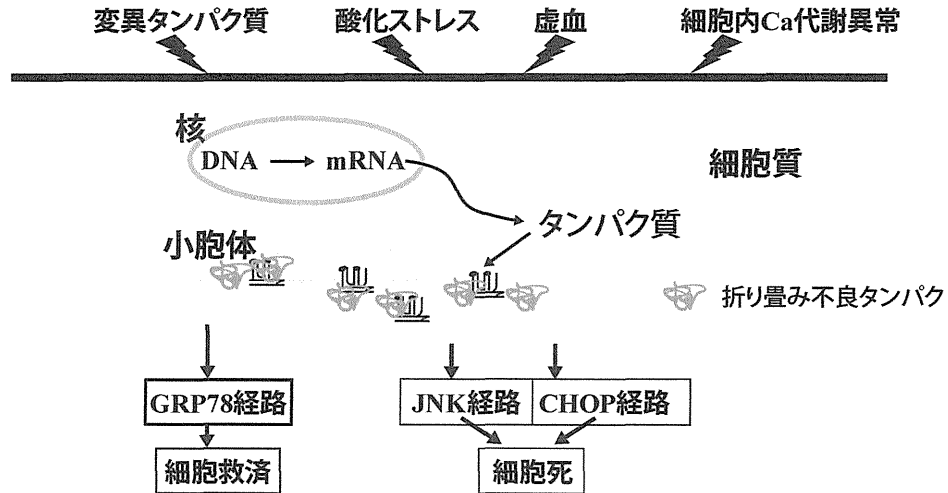


図1 小胞体ストレスとは

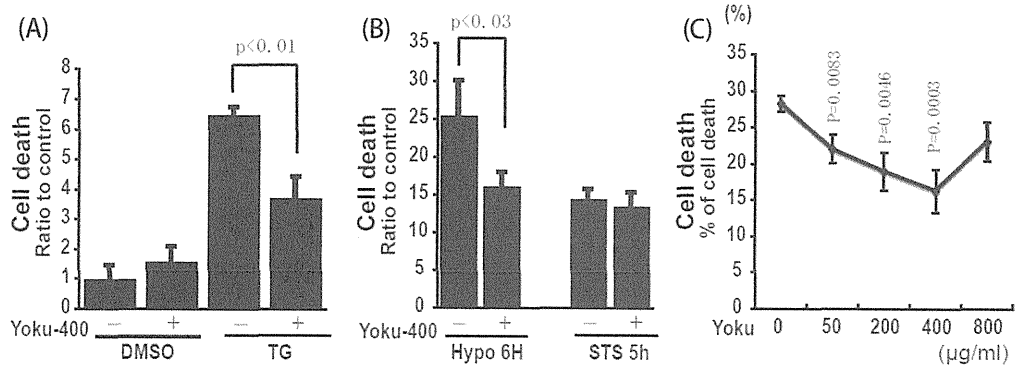


図2 抑肝散は小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制する

ストレス (staurosporine; STS) による神経細胞死は抑肝散では救済されない (図 2B) . しかも，この抑肝散の効果は容量依存性である (図 2C) . それでは抑肝散を構成する 7 種の生薬のいずれがこの効果を担うのかを検討した. 図 3 A, B に示すようにマウス，ヒト両者由来の神経細胞の小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制するのはセンキュウのみである.

したがって，抑肝散，およびその構成生薬センキュウは小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制することが明らかとなった. 小胞体ストレスセンサーに感知された小胞体ストレスは下流のカスケードに伝えられ，GRP78 発現が優位の際は細胞生存へ，CHOP-カスパーズ4系が優位の際は細胞死へと神経細胞は誘導される. もし抑肝散，センキュウが小胞体ストレスに対し

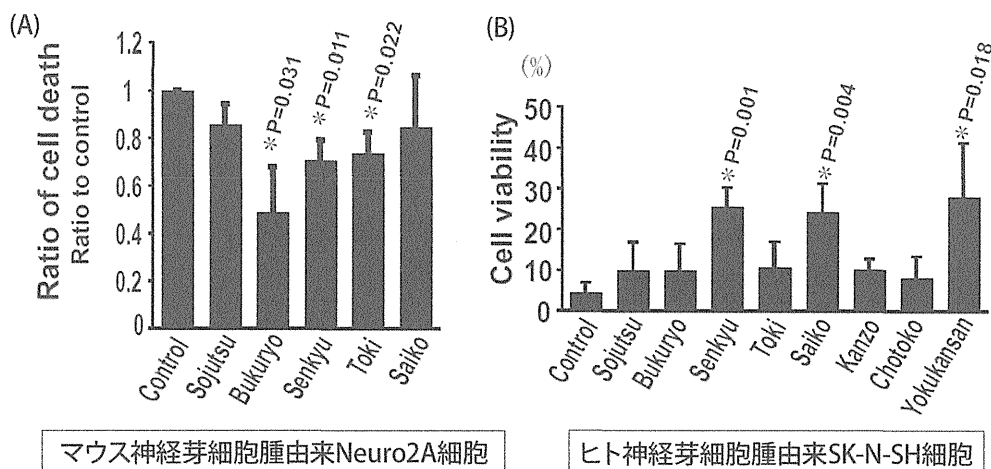


図3 ヒト、マウス由来の神経細胞の両者において抑肝散構成生薬センキュウが小胞体ストレス負荷による神経細胞死を抑制する

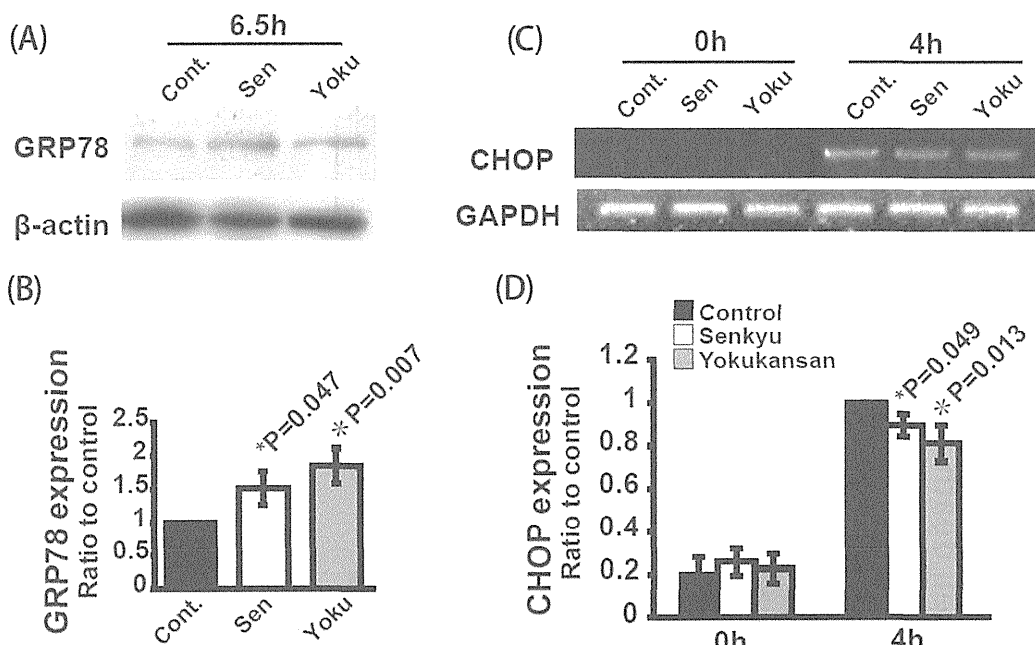


図4 抑肝散、センキュウは小胞体ストレスから細胞死を守る GRP78 発現を増強し、細胞死を促進する CHOP 発現を抑制する

防御的に働くならば GRP 発現の増加に、CHOP-カスケードの抑制に働かねばならない (図1)。この点についても検討を加えた。

◆◆ II. 抑肝散、センキュウの小胞体ストレスの下流のカスケードに対する効果

図4 A-D に示すように抑肝散、センキュウは通常よりも GRP78 発現を増強し、CHOP 発現を抑制する。

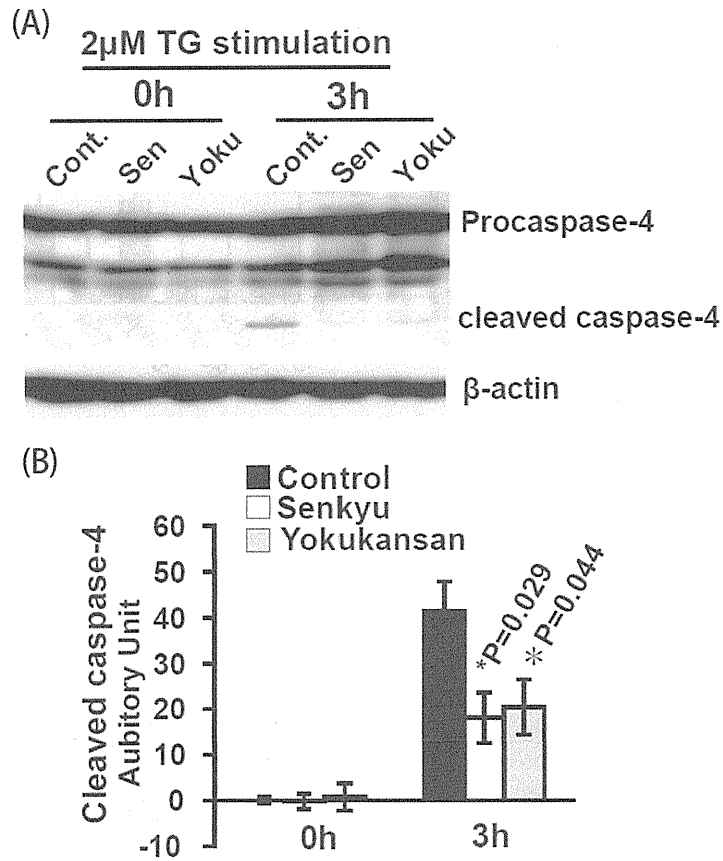


図5 抑肝散, センキュウはカスパーズ4の活性化を抑制する

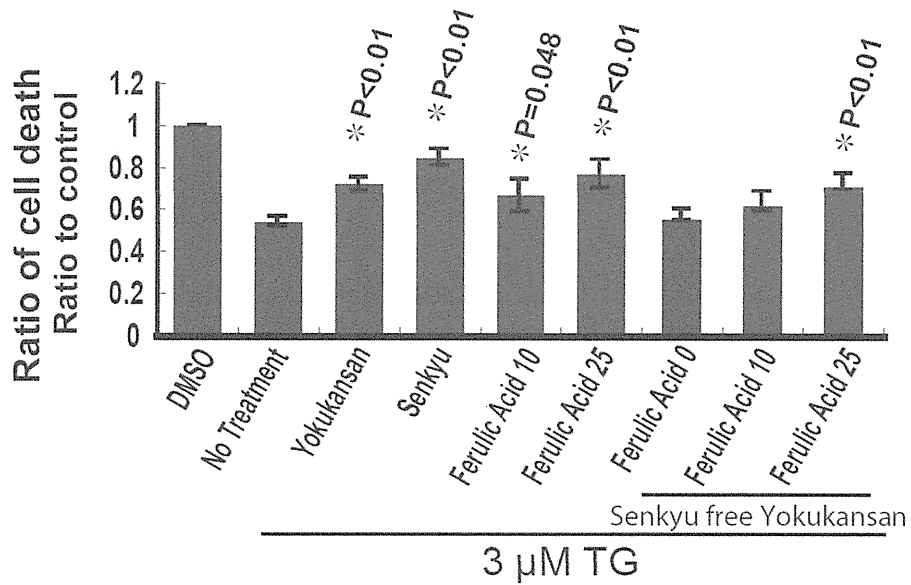


図6 センキュウに含まれる Ferulic acid が小胞体ストレスによる神経細胞死を抑制する

さらにこの両者はカスパー4の活性化を阻害する(図5)。これらの結果は抑肝散、センキュウは小胞体ストレスセンサー機能をより強めることにより神経細胞死を防いでいることがわかる。それではセンキュウに含まれるどの因子がこの効果を担うかが次の問題となる。

### ◆◆ III. センキュウに含まれるフェルラ酸が小胞体ストレスによる神経細胞死を抑える

センキュウに含まれる各種因子を網羅解析した結果フェルラ酸が小胞体ストレスによる神経細胞死を上記述べた細胞防御カスケードを活性化し、細胞死促進カスケードを抑制することにより神経細胞死を救済することがわかった(図6)。

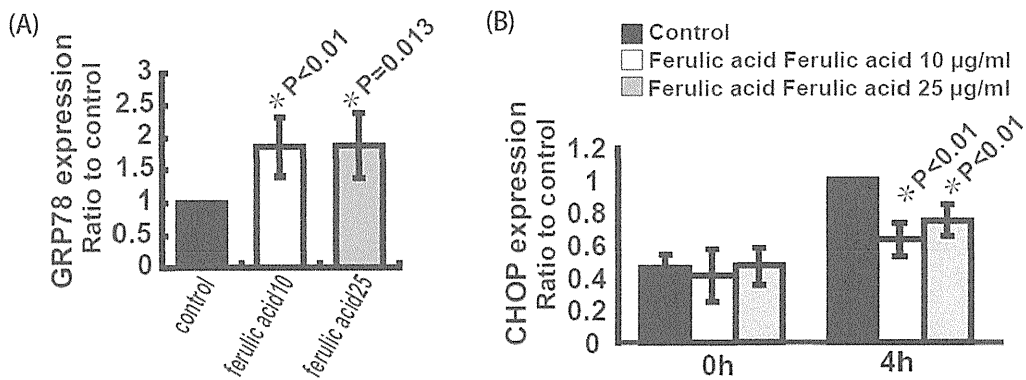


図7 Ferulic acid は細胞死を救済する grp78 発現を高め 細胞死を誘導する CHOP 発現を抑制する

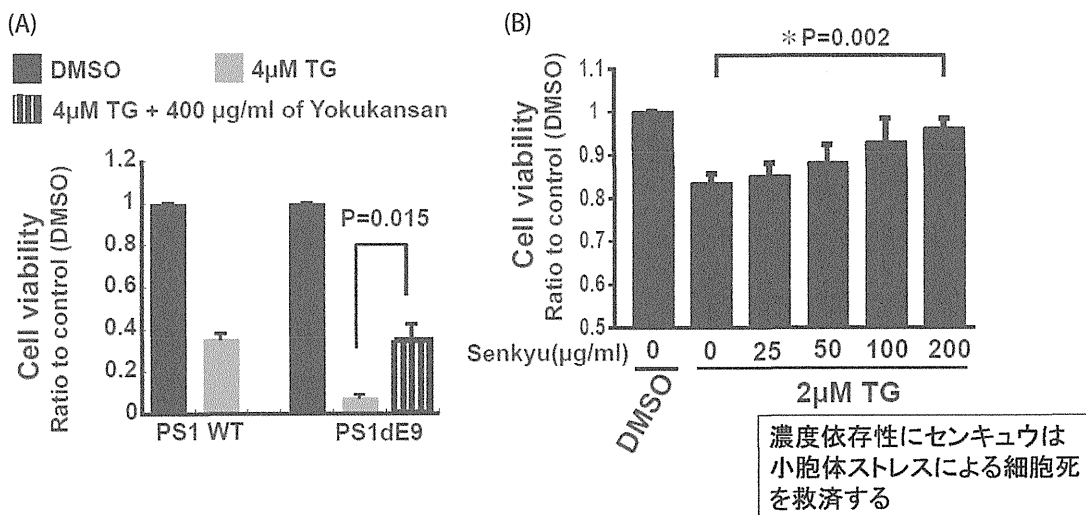


図8 センキュウは PS1 変異体発現細胞の小胞体ストレスに対する脆弱性を救済する

◆ IV. アルツハイマー病による認知症にも抑肝散は有効である

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子プレセニリン1の変異 (dE9) を発現している神経細胞は小胞体ストレスが加えられると正常細胞よりもより早期に神経細胞死に至る (図 8A)。抑肝散はこの神経細胞死も抑制し、しかもセンキュウは容量依存性に作用する (図 8B)。

以上の結果より抑肝散は加齢による神経細胞死の予防として、アルツハイマー病による神経細胞死の進行

抑制として科学的証左を有する予防薬、治療薬であると結論できる。

参考文献

- 1) Hiratsuka T, et al : PLoSone 5 : e13280, 2010.
- 2) Katayama T, et al : Nat. Cell Biol 1 : 479-485, 1999.
- 3) Katayama T, et al : J Biol Chem 276 : 43446-43454, 2001.
- 4) Imaizumi K, et al : Nat. CellBiol, 3E4, 2001.
- 5) Sato N, et al : J Neurochem 72 : 2498-2505, 1999.
- 6) Sato N, et al : J Biol Chem 276 : 2108-2114, 2001.
- 7) Manabe T, et al : Cell Death Differ 10 : 698-708, 2003.
- 8) Hitomi J, et al : J Cell Biol 165 : 347-356, 2004.

神経解剖学 入門書の新定番!

カラー図解

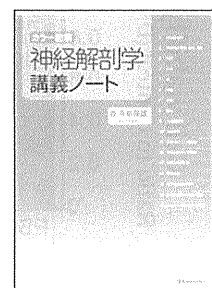
神経解剖学講義ノート

著 寺島俊雄 神戸大学教授

神戸大学から全国へ広まった、人気の講義資料が書籍化。難解な神経解剖を、超簡略化した模式図と講義感覚のテキストで明快に解説。

A4判・251頁 定価4,830円 (本体4,600円+税5%)

ISBN978-4-7653-1506-7



株式会社 金芳堂 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町 34 番地 〒606-8425  
Tel 075-751-1111 Fax 075-751-6858

E-mail (営業部) : eigyo@kinpodo-pub.co.jp  
http://www.kinpodo-pub.co.jp/

### 統合失調症に有効な抑肝散成分の解析

みやたしんご<sup>1)</sup> とおやまさや<sup>1)</sup> うえだたかし<sup>2)</sup> うがわしんや<sup>2)</sup> しまだしょういち<sup>3)</sup>  
 宮田信吾, 遠山正彌, 植田高史, 鶴川真也, 島田昌一

1) 近畿大学東洋医学研究所分子脳科学研究部門 (〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2)

E-mail : smiyata@med.kindai.ac.jp

2) 名古屋市立大学大学院医学系研究科基礎医科学講座機能組織学分野

3) 大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学講座

#### SUMMARY

認知症に伴う行動心理学的症状 (BPSD) の治療には非定型抗精神病薬が効果を示すことが知られている。また、抑肝散も BPSD に対して効果を示すことが報告されていることから、抑肝散に含まれる天然アルカロイド成分の中で非定型抗精神病薬と類似した作用を示す単体の薬物の探索を行うことができれば、統合失調症に有効な新しい薬剤を開発することが可能になると考えられる。そこで非定型抗精神病薬と類似した成分が抑肝散に含まれている可能性について検討した。その候補成分として抑肝散の構成生薬の釣藤鈎のインドールアルカロイド成分に着目し、中枢神経系に発現しているセロトニン受容体のサブタイプ (1A, 2A, 2C, 7), およびドーパミン受容体 (D1, D2) に対してどのように作用するかを細胞内  $Ca^{2+}$  イメージング法を用いて解析した。その結果、この成分は第三世代の非定型抗精神病薬アリピプラゾールと類似した特徴を有していることを見出した。

#### KEY WORDS

ガイソシジンメチルエーテル  
 アリピプラゾール  
 セロトニン受容体  
 ドーパミン受容体  
 パーシャルアゴニスト

#### はじめに

認知症に伴う行動心理学的症状 (BPSD) の治療に対して抑肝散が効果を示すことが報告されている。BPSD に対して抑肝散は服用後比較的早期に効果があることから、少なくともこの効果には神経伝達機構が直接関与している可能性が高い<sup>1,7)</sup>。一方、BPSD の治療にはリスペリドンなどの非定型抗精神病薬が効果的であることが知られている。これらの事実から考え合わせると、非定型抗精神病薬と類似した成分が抑肝散の中にも含有されている可能性があり、抑肝散の構成成分の中に統合失調症に有効な成分が含まれている可能性がある。非定型抗精神病薬の作用機序としてドーパミン  $D_2$  受容体以外にも多種類のセロトニン受容体サブタイプに同時に作用することが知られている<sup>8-12)</sup>。そこで本稿では抑肝散の中のアルカロイド成分が、ドーパミン受容体や各種セロトニン受容体サブタイプに対してどのような影響を与えるか解析した結果を報告する<sup>13)</sup>。

#### I. 細胞内 $Ca^{2+}$ イメージング法の開発

抑肝散やそのアルカロイド成分が、中枢神経系に発現しているタイプのセロトニン受容体 (1A, 2A, 2C, 7), さらにドーパミン受容体 (D1, D2) に対

してどの様に作用するか検討するために、まずは細胞内  $Ca^{2+}$  イメージング法の開発を行った。これらのセロトニン受容体はそれぞれ異なる G 蛋白と共役するため、セカンドメッセンジャーも異なり、単純に HEK293 細胞に各タイプのセロトニン受容体、ドーパミン受容体を発現させただけでは、 $Ca^{2+}$  イメージング法で反応が得られない。この点を解消するため、それぞれのタイプのセロトニン受容体、ドーパミン受容体と選択的に共役する  $G\alpha$  蛋白と  $G\beta 16$  蛋白でキメラ蛋白を作成し、すべての種類の G タンパク質共役型セロトニン受容体またはドーパミン受容体のシグナル

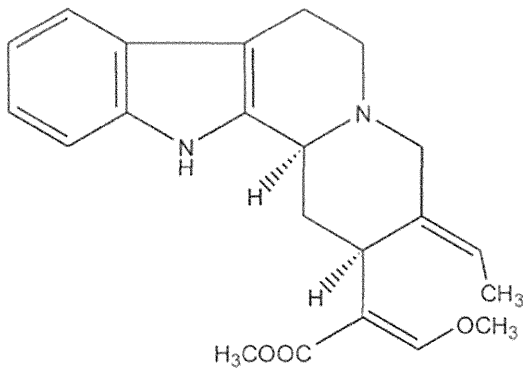


図1 ガイソシジンメチルエーテルの化学構造

伝達を PI turnover 系に集約することによりこれら受容体の活性測定に非常に有効な  $Ca^{2+}$  イメージング法を確立した<sup>13,14</sup>。

## ◆ II. セロトニン受容体に対するガイソシジンメチルエーテルの作用

まず初めに、さまざまな抑肝散含有成分を検討した結果、抑肝散含有アルカロイドの一成分であるガイソシジンメチルエーテル(図1)がセロトニン受容体に影響を与えることが分かった。このアルカロイドは  $5-HT_{1A}$  受容体、 $5-HT_{2A}$  受容体、 $5-HT_{2C}$  受容体、 $5-HT_7$  受容体にそれぞれ作用するが、 $5-HT_{1A}$  受容体に対しては、パーシャルアゴニストとして働くことを見出した(図2)。 $5-HT_{2A}$  受容体に対しては、主にアンタゴニストとして働き、 $5-HT_{2C}$  受容体や  $5-HT_7$  受容体に対してもアンタゴニストとして働くことを明らかにした(図3)。

## ◆ III. ドーパミン受容体に対するガイソシジンメチルエーテルの作用

さらに著者らは、ガイソシジンメチルエーテルがドーパミン受容体にどのような影響を与えるのか検討を加えた。ガイソシジンメチルエーテルの  $D_2$  受容

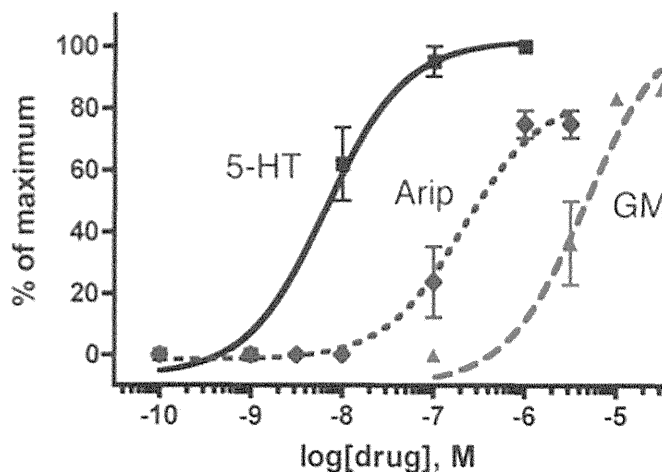


図2 セロトニン (5-HT), アリピプラゾール (Arip), ガイソシジンメチルエーテル (GM) の  $5-HT_{1A}$  受容体に対する応答性を調べた濃度依存曲線

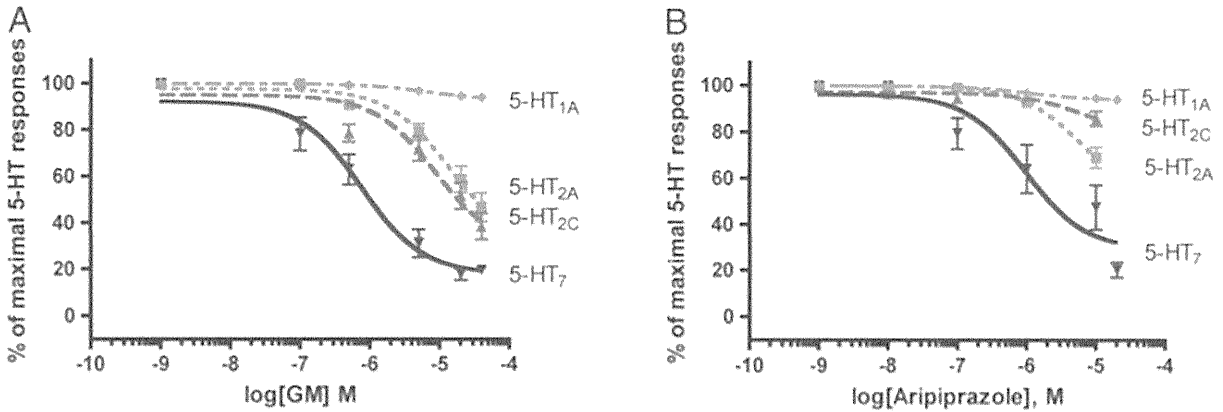


図3 (A) ガイソシジンメチルエーテル (GM), (B) アリピプラゾール (Arip) は 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub> 受容体に対してアンタゴニスト作用を示した

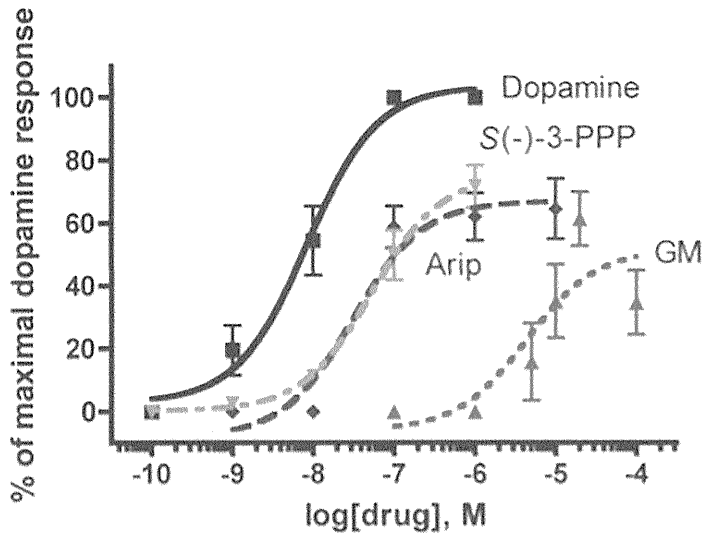


図4 ドーパミン (Dopamine), S(-)-3PPP (D<sub>2</sub> パーシャルアゴニスト), アリピプラゾール (D<sub>2</sub> パーシャルアゴニスト) (Arip), ガイソシジンメチルエーテル (GM) の D<sub>2</sub> 受容体に対する応答性を調べた濃度依存曲線

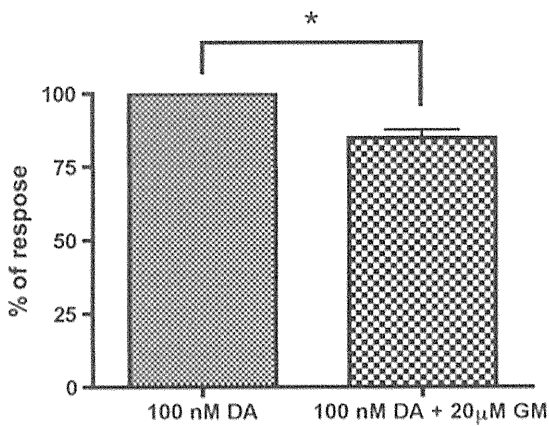


図5 D<sub>2</sub> 受容体に対して 100 nM のドーパミン (DA) が示す応答をガイソシジンメチルエーテル (GM) が部分的に阻害した



体に対する応答性を調べた濃度依存曲線から、S(-)-3PPP やアリピプラゾールに比べると親和性は下がるが、ガイソシジンメチルエーテルが D<sub>2</sub> 受容体のパーシャルアゴニストであることを見出した (pEC<sub>50</sub>: 5.36 ± 0.74, E<sub>max</sub>: 50 ± 15%) (図 4)。

また、D<sub>2</sub> 受容体に対して 100 nM のドーパミンが示す応答を指標にガイソシジンメチルエーテルがどのような反応を示すか検討したところ、D<sub>2</sub> 受容体に対してパーシャルアンタゴニストとして働くことも明らかとなった (図 5)。さらに、D<sub>1</sub> 受容体についても検討を行ったが、ガイソシジンメチルエーテルの添加では Ca<sup>2+</sup> イメージングは D<sub>1</sub> 受容体には全く応答しなかった。

## ◆ おわりに

抑肝散含有アルカロイドの一成分であるガイソシジンメチルエーテルはセロトニン受容体 5-HT<sub>1A</sub> に対してはパーシャルアゴニストとして、5-HT<sub>2A</sub>, 2C, 5-HT<sub>7</sub> 受容体にはアンタゴニストとして作用することを示した。さらにドーパミン受容体での検討では、D<sub>2</sub> 受容体に対してはパーシャルアゴニストとして作用し、D<sub>1</sub> 受容体に対しては影響を与えなかった。これらのセロトニン受容体に対するプロフィールとドーパミン受容体に対する結果とを照らし合わせると、ガイソシジンメチルエーテルは D<sub>2</sub> 受容体パーシャルアゴニストとしての親和性はあまり高くないが、非定型抗精神病薬のアリピプラゾールと類似した薬理学特性を有しており、ガイソシジンメチルエーテルをリード化合物とした新しい抗精神病薬の開発にも繋がる可能性が十分に考えられ、今後の進展が期待される。

## 参考文献

- 1) Iwasaki K, et al : A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* **66** : 248-252, 2005.
- 2) Iwasaki K, et al : Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* **66** : 1612-1613, 2005.
- 3) Miyaoka T, et al : Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **32** : 150-154, 2008.
- 4) Miyaoka T, et al : Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* **32** : 6-9, 2009.
- 5) Monji A, et al : Effect of Yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **33** : 308-311, 2009.
- 6) Shinno H, et al : Successful treatment with Yi-Gan San for psychosis and sleep disturbance in a patient with dementia with Lewy bodies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **31** : 1543-1545, 2007.
- 7) Shinno H, et al : Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **32** : 1749-1751, 2008.
- 8) Jordan S, et al : Dopamine D2 receptor partial agonists display differential or contrasting characteristics in membrane and cell-based assays of dopamine D2 receptor signaling. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **31** : 348-356, 2007.
- 9) Jordan S, et al : In vitro functional characteristics of dopamine D2 receptor partial agonists in second and third messenger-based assays of cloned human dopamine D2Long receptor signaling. *J Psychopharmacol* **21** : 620-627, 2007.
- 10) Shapiro DA, et al : Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* **28** : 1400-1411, 2003.
- 11) Urban JD, et al : Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. *Neuropsychopharmacology* **32** : 67-77, 2007.
- 12) Tadori Y, et al : Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic. *Eur J Pharmacol* **515** : 10-19, 2005.
- 13) Ueda T, et al : Geissoschizine methyl ether has third-generation antipsychotic-like actions at the dopamine and serotonin receptors. *Eur J Pharmacol* **671** : 79-86, 2011.
- 14) Ueda T, et al : Development of generic calcium imaging assay for monitoring Gi-coupled receptors and G-protein interaction. *J Biomol Screen* **14** : 781-788, 2009.

# ストレス応答に対する抑肝散の効果

みやたしんご とおやまささや 近畿大学東洋医学研究所分子脳科学研究部門 (〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2)  
 宮田信吾, 遠山正彌 | E-mail : smiyata@med.kindai.ac.jp

### SUMMARY

慢性的なストレス負荷はうつ病発症の最大の原因として知られている。これは、繰り返し受ける強いストレスにより視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA axis) が過剰に反応し続けることでうつ病発症にいたると考えられているが、その分子メカニズムは全くといっていいほど解明されていないのが現状である。

そこで著者らは、まず始めに慢性ストレス負荷マウスを作製し、うつ病態のひとつのモデルマウスであることを確認した。このマウスでは、慢性ストレス特異的に引き起こされる脳内の反応経路が存在した。線維束特異的に反応するこの経路では、グリア細胞のひとつであるオリゴデンドロサイト特異的に SGK1 (Serum/glucocorticoid regulated kinase 1) の発現上昇および活性化が引き起こされていた。著者らはこのカスケードへの抑肝散中の有効成分の探索を行ったので報告する。

### KEY WORDS

慢性ストレス  
 SGK1  
 うつ病  
 オリゴデンドロサイト

### はじめに

認知症に伴う行動心理学的症状 (BPSD) の治療に対して抑肝散が効果を示すことはこれまで数多く報告されている<sup>1-7)</sup>。さらにこの BPSD の治療には非定型抗精神病薬だけでなく、抗うつ薬も使用されている。これらの事実は、抗うつ薬と類似した成分が抑肝散の中にも含有されている可能性を示しており、抑肝散の構成成分の中にうつ病に有効な成分が含まれている可能性が十分に考えられる。

そこで本稿では、うつ病に効果的な抑肝散成分の探索・同定を目標とした、動物モデルの作製と評価を中心に報告する<sup>8)</sup>。

### I. 慢性ストレス負荷マウスの作製

著者らはうつ病の病態モデルとして水浸拘束法による慢性的なストレス負荷マウスの作製を試みた。このマウスでは、恒常的に血中のコルチコステロン量が増加しており、尾懸垂法などの行動解析による無気力レベルの上昇や海馬歯状回における神経新生レベルの低下など、うつ病態を示していると考えられ、うつ病の一つの病態モデルであると考えた (図 1)。

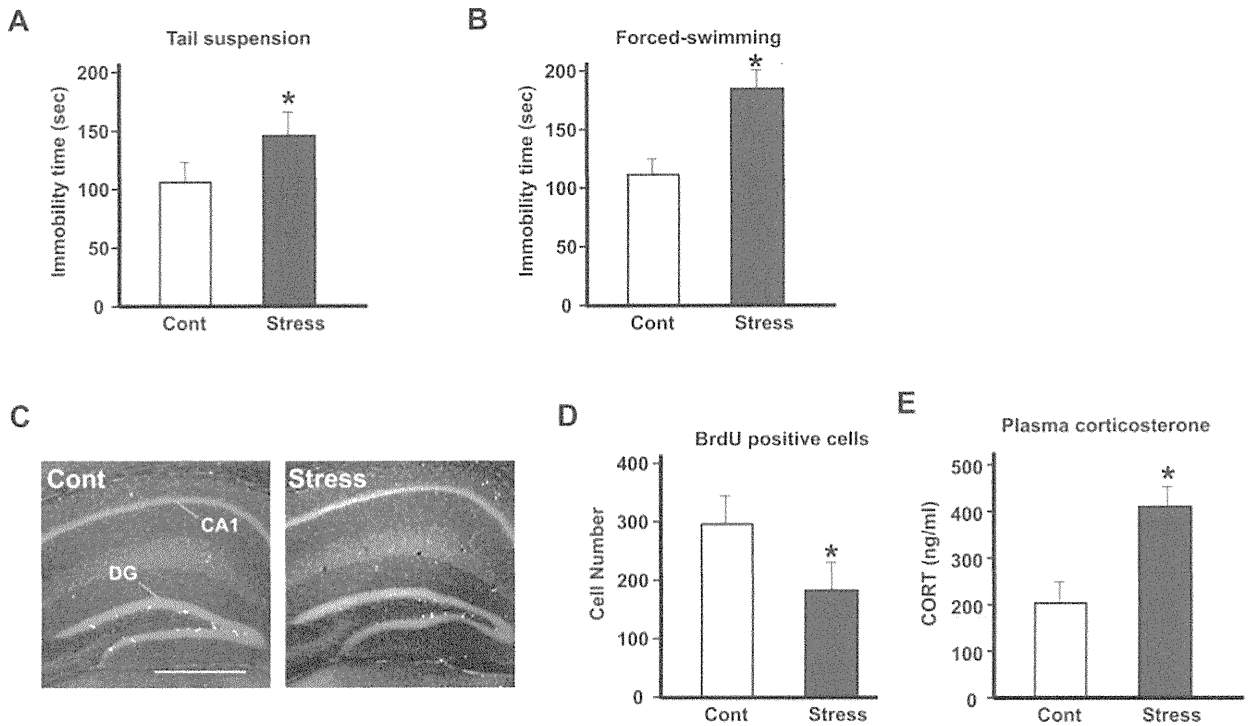


図1 慢性ストレス負荷マウスの評価

A, B) 行動試験による無動時間の測定. C, D) 海馬歯状回での BrdU 取り込み量で比較した神経新生レベル. E) 血中コルチコステロン量

## II. 慢性ストレス負荷により活性化するシグナルカスケードの同定

この慢性ストレス負荷マウスを用いて、著者らはまず microarray による発現変動因子の網羅的解析を行った。その結果、前頭前野領域における SGK1 (Serum/glucocorticoid regulated kinase 1) mRNA 量の

有意な増加が観察された (図2)。さらにこの SGK1 mRNA 量の増加は脳梁や前交連などの線維束に特異的であり、その大部分がオリゴデンドロサイトに発現していること、血中のコルチコステロン量によりその発現量が調節されていることをみいだした (図3)。

SGK1 はセリン・スレオニンキナーゼであり、リン酸化シグナルを伝達する<sup>9,10)</sup>。そこで次に、SGK1

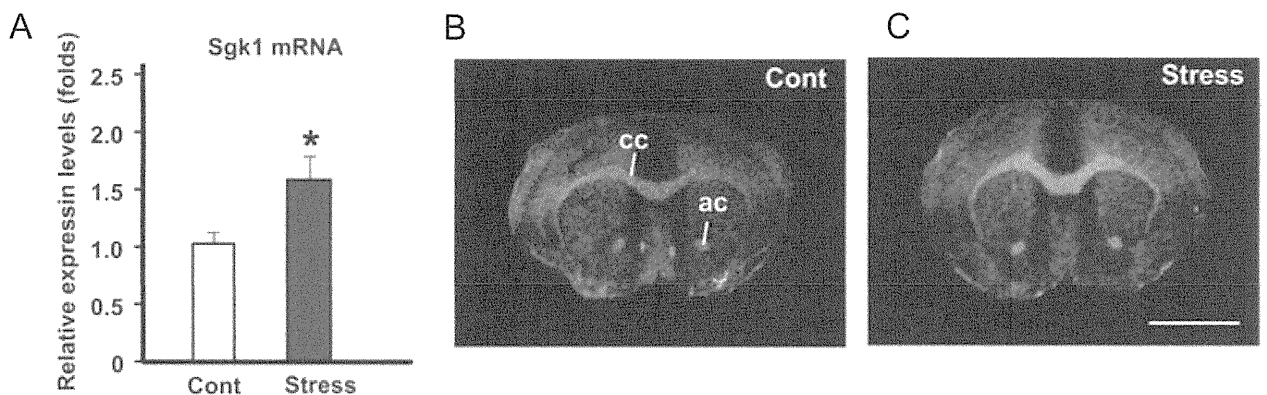


図2 慢性ストレス負荷後の SGK1 mRNA 発現量の増加

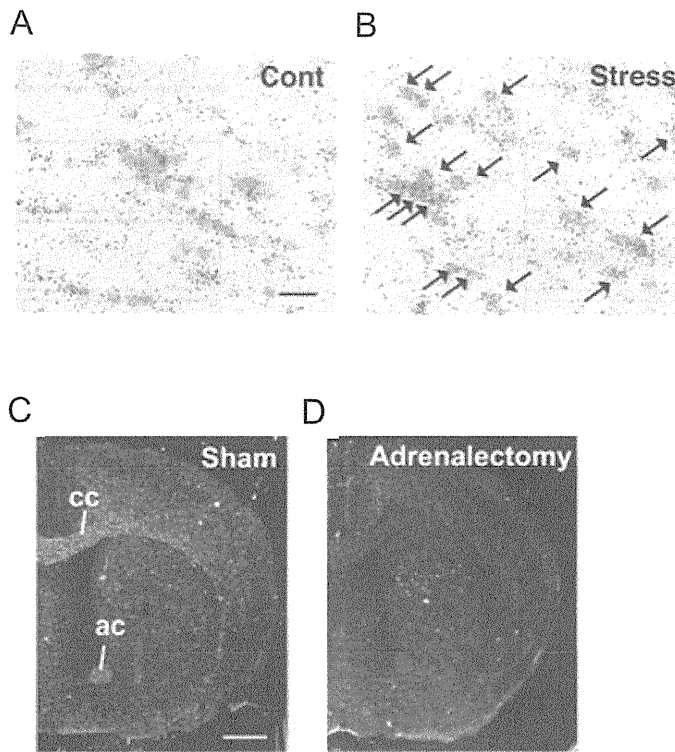


図3 ストレス負荷による SGK1 mRNA 発現変化部位  
A, B) SGK1 mRNA のオリゴデンドロサイト特異的発現増加. C, D) 副腎除去により SGK1 mRNA の発現が低下する

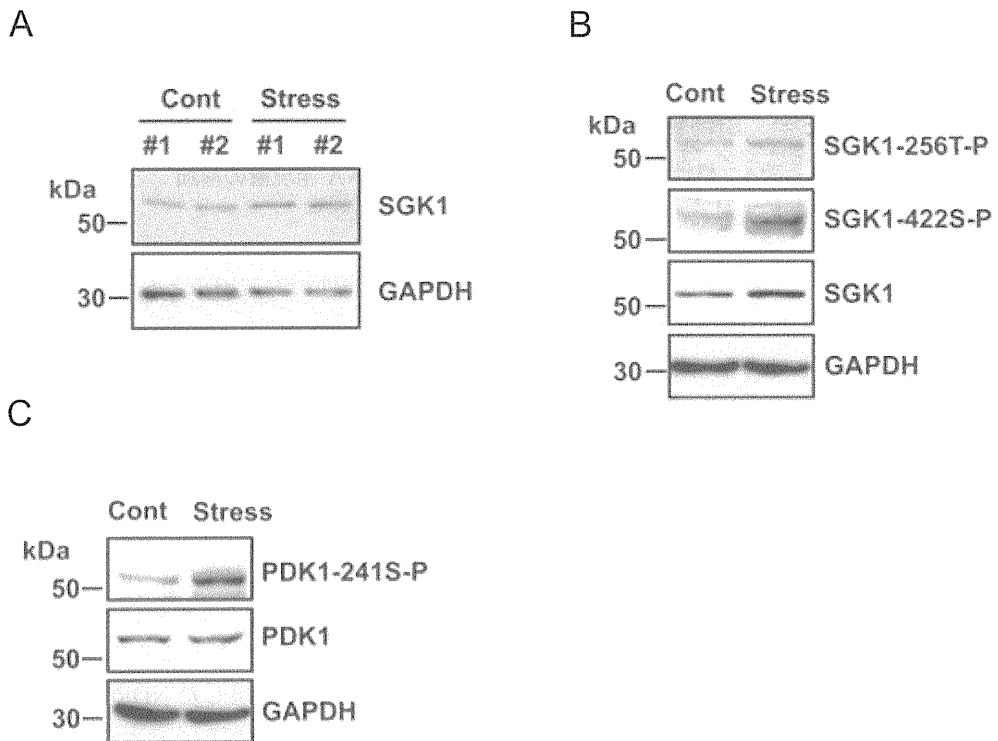
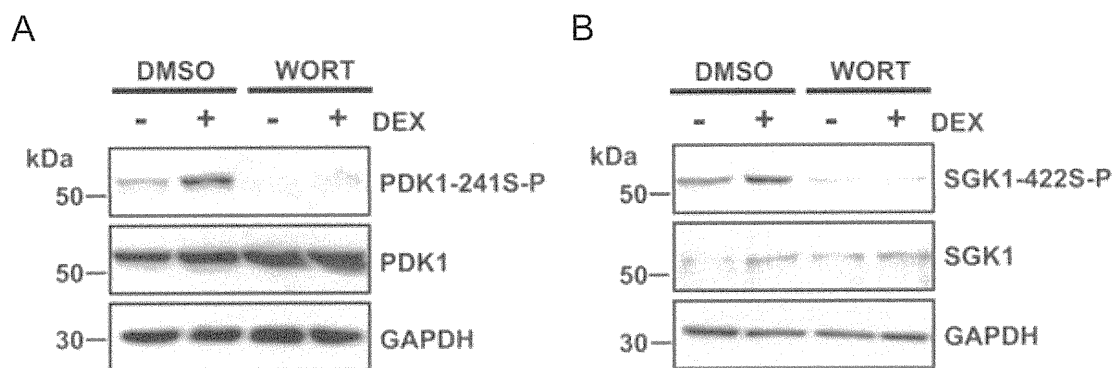
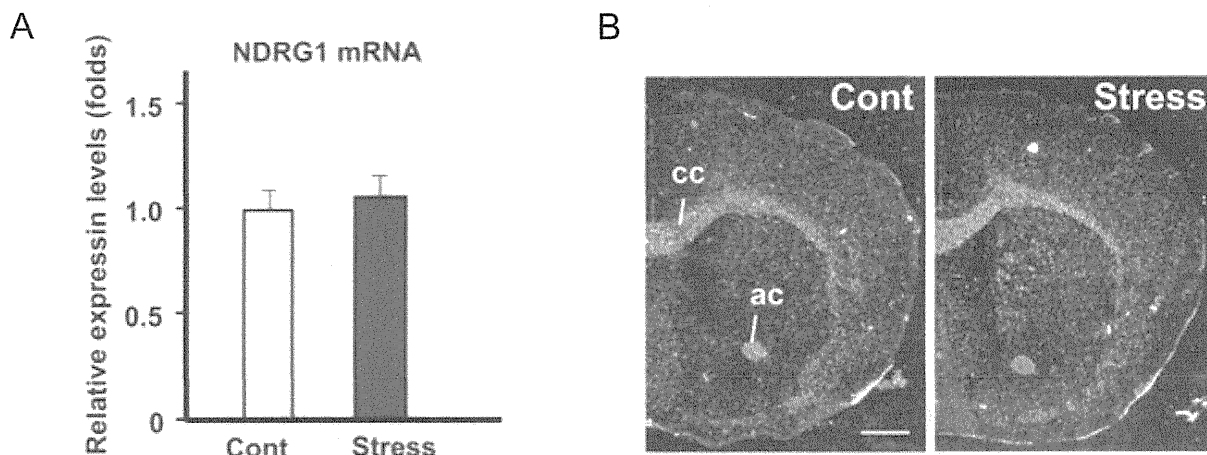


図4 慢性ストレス負荷による脳梁での SGK1 タンパクの発現増加と PDK1, SGK1 のリン酸化亢進



**図5 培養細胞を用いた PDK1, SGK1 リン酸化の検討**  
合成グルココルチコイドデキサメタゾン (DEX) 添加により両者のリン酸化が亢進する。PI3K シグナルの阻害剤 wortmannin (WORT) 前処理により両者のリン酸化も観察されなくなる。



**図6 慢性ストレス負荷後の SGK1 mRNA 発現量の増加**

タンパクの活性化およびシグナル伝達経路の同定を試みた。その結果、PI3K シグナルのひとつ PDK1 のリン酸化が慢性ストレス負荷により誘導され、SGK1 がリン酸化を受けることを明らかにした(図4)。さらに、この PDK1 および SGK1 のリン酸化の亢進はグルココルチコイド量の増加により誘導されることをみいだした(図5)。

### ◆ III. オリゴデンドロサイトにおける SGK1 との相互作用因子

著者らはさらに、SGK1 の下流に存在する標的因子の探索を行った。その結果、脳においてはオリゴデンドロサイトに発現しており、かつ SGK1 の基質で

ある可能性のある因子として NDRG1 (N-myc downstream regulated gene 1) をみいだした<sup>11-13)</sup>。この NDRG1 は線維束特異的な発現パターンを示すものの、慢性ストレス負荷では発現量は変化しなかった(図6)。しかし、SGK1 との相互作用レベルの亢進が観察されると共に NDRG1 リン酸化レベルの亢進も観察された(図7A)。

この NDRG1 リン酸化の亢進が SGK1 リン酸化によるものか否か確認するために SGK1 の活性化体を培養細胞に強制発現したところ、内在性に発現している NDRG1, 強制発現した NDRG1 とともにリン酸化レベルが確かに亢進していることを確認した(図7B-D)。

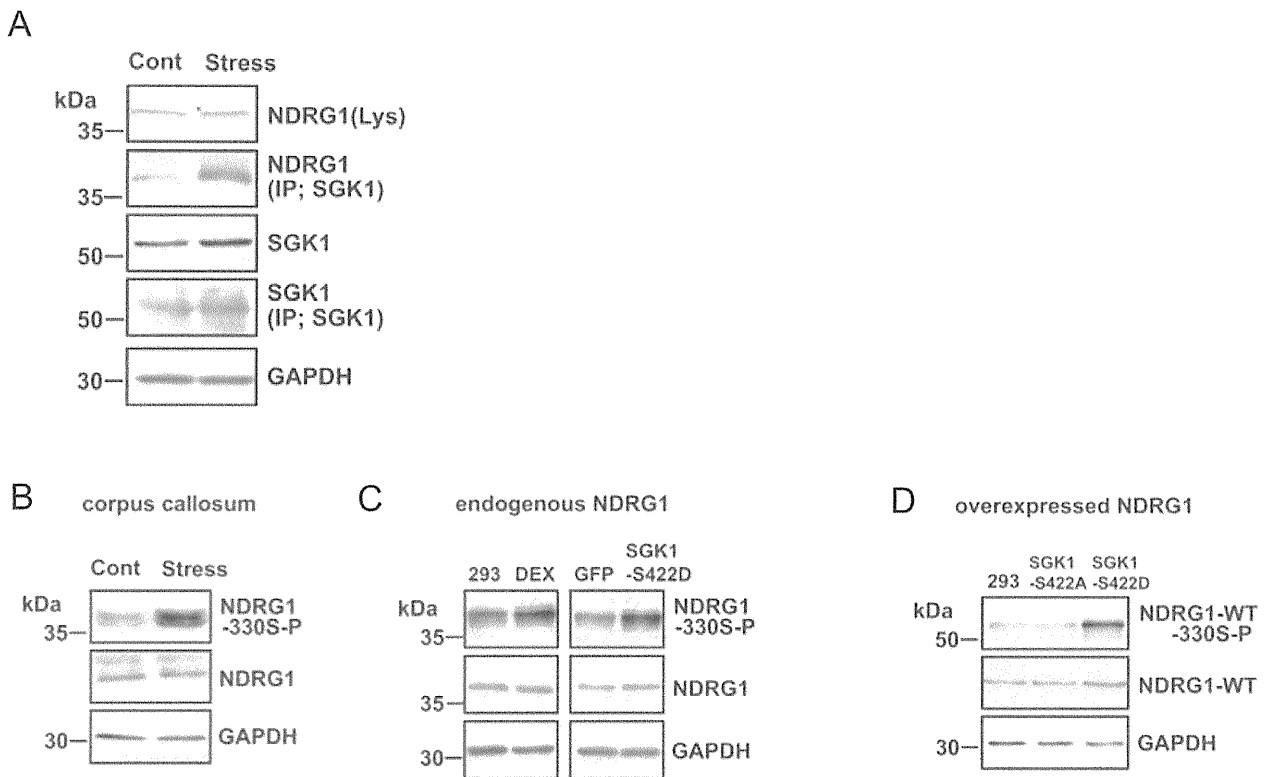


図7 慢性ストレス負荷による脳梁でのSGK1-NDRG1相互作用量増加と培養細胞を用いたNDRG1のリン酸化亢進

#### ◆◆ IV. ストレス負荷に対する抑肝散の効果

この反応系を用いて、著者らはストレス負荷によって生じたうつ病態に対する抑肝散の効果の検討を試みた。慢性ストレス負荷時の検討に先立ち、まず単回ストレス負荷時の応答について検討を加えた。その結果、抑肝散の前投与により血中コルチコステロンの上昇が抑制された。さらに、各抑肝散構成生薬7種についてストレス時の血中コルチコステロン量およびSGK1発現量を検討したところ、これら構成生薬中カンゾウ、サイコ、ブクリョウにストレス反応を抑制する可能性が示唆された(図8)。

#### ◆◆ まとめ

著者らの作製した慢性ストレス負荷マウスはうつ病態を示すモデルマウスであり、このマウスの脳内では、線維束オリゴデンドロサイト特異的なSGK1 mRNAの発現上昇が血中コルチコステロンの上昇により引き起こされていた。さらに、慢性ストレス負荷特異的にPDK1-SGK1-NDRG1のリン酸化が起きることをみいだした。この系を利用して、抑肝散のうつ病態に対する効果について検討を行った結果、その構成生薬の一部にうつ病態を改善する効果を有する因子を含む可能性が示唆された。今後のさらなる解析により、抑肝散成分からの抗うつ効果を示す成分の同定に期待される。

## SGK1 western blotting 定量化

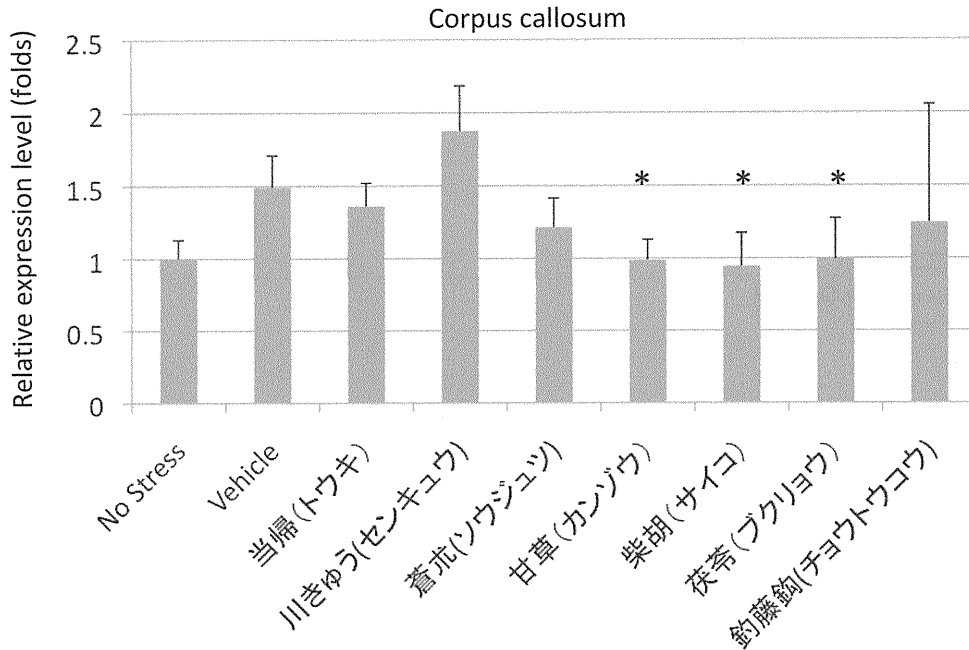


図8 抑肝散の各構成生薬の前投与による、単回ストレス負荷時の SGK1 タンパク量の検討

### 参考文献

- Iwasaki K, et al : A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* **66** : 248-252, 2005
- Iwasaki K, et al : Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* **66** : 1612-1613, 2005.
- Miyaoka T, et al : Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **32** : 150-154, 2008.
- Miyaoka T, et al : Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* **32** : 6-9, 2009.
- Monji A, et al : Effect of Yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **33** : 308-311, 2009.
- Shinno H, et al : Successful treatment with Yi-Gan San for psychosis and sleep disturbance in a patient with dementia with Lewy bodies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **31** : 1543-1545, 2007.
- Shinno H, et al : Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* **32** : 1749-1751, 2008.
- Miyata S, et al : Plasma corticosterone activates SGK1 and induces morphological changes in oligodendrocytes in corpus callosum. *PLoS One* **6** : e19859, 2011.
- Kobayashi T, et al : Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum- and glucocorticoid- induced protein kinase. *Biochem J* **344** : 189-197, 1999.
- Park J, et al : Serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) is a target of the PI 3-kinase-stimulated signaling pathway. *EMBO J* **18** : 3024-3033, 1999.
- Berger P, et al : Expression analysis of the N- Myc downstream-regulated gene 1 indicates that myelinating Schwann cells are the primary disease target in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neurobiol Dis* **17** : 290-299, 2004.
- Okuda T, et al : Differential expression patterns of NDRG family proteins in the central nervous system. *J Histochem Cytochem* **56** : 175-182, 2008.
- Murray JT, et al : Exploitation of KESTREL to identify NDRG family members as physiological substrates for SGK1 and GSK3. *Biochem J* **384** : 477-488, 2004.

