

## 精神神経医療における Disease-Modifying Therapy

— 現在地と可能性を探る —

The “Holy Grail” of Neuropsychiatric Medicine :  
Challenges for Disease-Modifying Therapy曾根 大地<sup>1)</sup>, 森本 悟<sup>2)</sup>, 中島 振一郎<sup>3)</sup>, 品川 俊一郎<sup>1)</sup>

Daichi Sone, Satoru Morimoto, Shinichiro Nakajima, Shunichiro Shinagawa

近年の中枢神経医療の領域において、疾病の根本的な原因にアプローチする疾患修飾治療 (DMT) への機運が高まっている。てんかん分野では、従来の薬物療法による発作抑制効果の限界から、抗てんかん原性 (anti-epileptogenesis) をめざした DMT の流れがみられ、結節性硬化症や外傷後てんかん、脳卒中後てんかんなどにおいて、てんかんの発症や進行を予防・修正する取り組みが試みられている。認知症領域では、長年にわたる挑戦と失敗の歴史を経て、近年は aducanumab や lecanemab の報告がアルツハイマー病の DMT に大きな進展をもたらすことが期待されている。多発性硬化症では、インターフェロン $\beta$ に加えて抗体医薬を含むさまざまなリンパ球標的薬の登場により、目覚ましい治療の進歩を遂げている。パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患においても、iPS 細胞などの進歩により DMT が将来的に可能になるかもしれない。狭義の精神疾患では、まずは修正すべき病態生理の解明が先決であるが、治療抵抗性統合失調症におけるグルタミン酸仮説と<sup>1</sup>H-MRSの知見はその契機となるかもしれない。こういった機運と取り組みは、従来の症状緩和や対症療法の枠を超え、将来的には精神・神経疾患の根治につながる可能性がある。本稿では、第118回日本精神神経学会学術総会で行われたシンポジウムをもとに、精神神経医療における DMT の現在地と可能性について議論する。

索引用語 疾患修飾治療, 精神神経医学, 神経変性疾患, てんかん, 認知症

## はじめに

現在の精神神経科診療では、主に症状の緩和・寛解をターゲットとした治療が行われている。しかしながらこれ

は基本的に対症療法であり、疾病を完全に治すことは同義ではない。対症療法の限界を克服するため、近年の中枢神経領域において、疾病の根本的な原因にアプローチする疾患修飾治療 (disease-modifying therapy : DMT) への機運が高まっている。本稿では、第118回日本精神神経学

著者所属 : 1) 東京慈恵会医科大学精神医学講座, Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

2) 慶應義塾大学医学部生理学教室, Department of Physiology, Keio University School of Medicine

3) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

受理日 : 2023年2月20日

doi : 10.57369/pnj.23-081

会学術総会で行われたシンポジウムをもとに、精神神経医療における DMT の現在地と可能性について議論する。

## I. 従来の精神神経医療と Disease-Modifying Therapy (DMT)

向精神薬は精神症状を改善させ、抗てんかん薬はてんかん発作を抑制し、従来の認知症治療薬は変性性認知症の進行を緩やかにする。あるいは、パーキンソン病の L-DOPA 製剤は神経症状の緩和に役立つ。しかしながら症状の抑制・改善には限界もあり、精神・神経疾患において根治が望める状況は非常に限られるのが現状である。それに対して DMT は、疾病の根本的なプロセスにアプローチして修正することを理念とし、現時点では必ずしも治癒を指すわけではないが、突き詰めれば治癒をめざしうる治療であるといえる。2021 年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) によってアミロイド  $\beta$  ブラクに作用する aducanumab がアルツハイマー病に対して限定的ながら認可され、その他の中枢神経領域でも DMT への動きは大きなパラダイムシフトとなりつつある。

## II. てんかんにおける DMT

### 1. 抗てんかん薬の名称の変化

近年、抗てんかん薬 (anti-epileptic drugs : AED) という名称について変更の動きがある。これは、従来の抗てんかん薬は発作を抑制しているものの、てんかん自体を治療しているわけではない (少なくとも立証されていない) ため、「抗てんかん」という呼称は誤りであり、「抗発作薬 (anti-seizure medications : ASM)」と呼ぶほうが適切であるという考えからである<sup>1)</sup>。ただし、本稿では便宜のため引き続き抗てんかん薬という呼称を用いる。この 20~30 年の間に、多くの抗てんかん薬が開発され<sup>43)</sup>、本邦でも上市されてきた。しかしながら、副作用や薬剤相互作用などの問題はかなり改善されたものの、効果については発作が抑制されるのは約 60~70% の例に限られ、特に 3~4 剤目以降は厳しくなるのが実情であり、実に 20 年前からほぼ変化していない<sup>3,26)</sup>。このような状況から、従来の抗てんかん薬による治療の限界とその克服が提唱されてきた。てんかんにおける DMT は、てんかんの発症や進行を予防・修正し、その効果が単なる抗発作作用に起因しないことと定義され、「抗てんかん原性 (anti-epileptogenesis)」

とも表現される<sup>15)</sup>。抗てんかん原性/DMT をめざした取り組みには以下のようなものが含まれる。

### 2. 結節性硬化症と mTOR 阻害

Mechanistic target of rapamycin (mTOR) は、細胞シグナル伝達経路を構成する分子の 1 つであり、上流にある phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks), protein kinase B (Akt) とともに mTOR 経路を形成し、Akt と mTOR の間に結節性硬化症の原因遺伝子である *TSC2* と *TSC1* が存在する<sup>25)</sup>。結節性硬化症への mTOR 阻害薬による分子標的治療は、すでに上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma : SEGA) や腎血管筋脂肪腫 (angio-myolipoma : AML) などに対する腫瘍縮小効果などが認められていたなかで、結節性硬化症に高率に合併するてんかんへの治療効果が期待され始め、実際に mTOR 阻害薬であるエベロリムスは第Ⅲ相試験において従来の抗てんかん薬では難治の結節性硬化症のてんかん発作を抑制させ<sup>10)</sup>、てんかんにおける DMT の大きな一歩となった。mTOR 経路が関連するてんかんは結節性硬化症に限らず一部の片側巨脳症や限局性皮質異形成も含まれ、これらの病態に対しても分子標的治療の可能性が期待される<sup>25)</sup>。

### 3. 頭部外傷後てんかん・脳卒中後てんかんとその予防

頭部外傷後 7 日以上経過して発作が生じた場合に外傷後てんかん (post-traumatic epilepsy : PTE) と診断され、重度の外傷ではてんかん発症リスクは 16 倍となり、貫通型の外傷では最大 53% が PTE を発症する<sup>8)</sup>。頭部外傷急性期の症候性発作と異なり、PTE は慢性的なてんかん原性を獲得した状態とみなされ、その過程には神経炎症、神経細胞死、シナプス変化などが関与するとされる。PTE に対する anti-epileptogenesis 効果について、既存の抗てんかん薬を含めて発症予防研究がなされたが、いずれも効果は示されず、現時点で抗てんかん薬の使用は受傷後早期の発作抑制にのみ推奨されている<sup>8)</sup>。

同様に、脳卒中後 1~2 週間以降に生じる遅発発作は、慢性的なてんかん原性が獲得された結果とされ、そのメカニズムにはグリオシスや神経ネットワークの障害とそれに続く神経興奮、あるいは出血性脳卒中であればヘモジデリン沈着などが関与していると考えられている<sup>7)</sup>。抗てんかん薬による脳卒中後てんかんの予防効果については現在ランダム化比較試験が進行中であるが<sup>35)</sup>、現時点では立証されておらず、原則として予防投薬は推奨されていない<sup>7)</sup>。

#### 4. てんかん外科

てんかん外科は薬剤難治性てんかんにおいてすでに広く受け入れられている有効な治療法であり、特にてんかん原性病変の切除が可能な症例では高い発作消失を得ることができる<sup>39,55</sup>。発作消失だけでなく、精神的合併症や死亡率などの有害事象も改善されることが多い<sup>15</sup>。てんかん外科は疾病の根本的な原因にアプローチしたうえでそれを修正しているので、その意味では現在臨床で広く利用可能かつ確立された唯一のDMTといえる<sup>15</sup>。てんかん外科の問題点としては、高い発作消失効果が期待できる理想的な薬剤抵抗性てんかん例は5%程度にとどまり、適応が限られることなどが挙げられる。

#### 5. その他のDMT候補

抗炎症作用や抗酸化作用によるanti-epileptogenesis効果についても研究がなされており、特に劇的なサイトカイン放出を伴うタイプのでんかん(FIRES, NORSEなど)がターゲットになりやすい<sup>46,49</sup>。しかしながら、抗炎症効果が期待されて再発寛解型多発性硬化症の治療薬であるナタリズマブの難治性てんかんへのランダム化比較試験が近年行われたものの、有効性は示されなかった<sup>12</sup>。遺伝子治療によるDMTについても、現時点ではまだ研究段階である<sup>57</sup>。

#### 6. てんかん領域のDMT：小括

従来のでんかん薬物療法による発作抑制治療は対症療法であり、実際の臨床にも限界がある。anti-epileptogenesisをめざしたDMTの動きとして、mTOR阻害などの進歩もみられ、今後さらなる進展が期待される。

### III. 認知症領域におけるDMT

#### 1. アルツハイマー病研究の歴史

認知症を引き起こす神経変性疾患のなかで、最も頻度が高いものがアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)である。AD研究の歴史を振り返ると、1970年代に神経伝達物質の研究からアセチルコリン仮説が確立し、それに基づいてコリンエステラーゼ阻害薬の開発がなされ1990年代から発売された。現在本邦で上市されている治療薬はドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4種類であるが、これらはその時期に開発された薬剤で、神経伝達物質に作用することで認知症症状を改善させる症

状改善薬(symptomatic therapy)に属する。一方で同時期の1990年代に分子生物学的研究が進み、アミロイドβ蛋白(Aβ)の沈着が疾患の最上流の変化であるというアミロイド・カスケード仮説が提唱された<sup>18</sup>。この時点でADはmolecular-pathology-syndromeを包含した変性疾患のモデルとしての立場を確立し、Aβを中心とした蛋白を標的とした、原因となる病理学的変化の進行を抑制するDMTの開発が2000年代から盛んになった。

#### 2. Aβワクチン療法の経緯

ADに対するDMTとして最初に注目されたのは、Aβワクチン療法である。アミロイド前駆体蛋白(amyloid-β precursor protein: APP)遺伝子導入マウスをAβ42とアジュバントで免疫したところ、老人斑の形成が予防できることが報告され<sup>44</sup>、合成Aβ1-42とアジュバントからなる筋肉注射剤(AN 1792)が開発され、欧州で第II相試験が行われた。しかし、副作用としての髄膜脳炎が実薬群280名の約6%に出現し、2002年に治験中止となった。剖検脳から浸潤する細胞はCD4陽性T細胞であり、自己免疫性脳炎と推測された。その後参加者のフォローアップは近年になるまで行われていて、総じてAβおよび老人斑は除去されているが、認知機能の低下は進行しているという結果であった<sup>16,20,34</sup>。これらの結果からは治療開始時期の問題がクローズアップされ、その後は発症前に蛋白病理を診断し、治療する方向に向かう契機となった。

#### 3. ADに対するDMTのさらなる挑戦と失敗

このAN 1792の失敗以降も、アミロイド・カスケード仮説に基づき、さまざまな薬剤の開発が続いた。開発の方向としてはリンパ球に対する刺激を回避できるワクチン療法、Aβに対するヒト化抗Aβ抗体を利用した受動免疫療法(aducanumab, solanezumab, gantenerumabなど)、またAPPからAβを切り出す酵素である、γセクレターゼ阻害薬・調節薬(semagacestatなど)、βセクレターゼ切断酵素阻害薬(verubecestat, lanabecestat, elenbecestatなど)、そしてAβ凝集阻害薬(tramiprosateなど)、さらに詳細は述べないが抗タウ治療薬などが2000年代から2010年代にかけて試みられた。しかしながらほとんどの薬剤は成功には至らなかった<sup>28</sup>。これらの治験が失敗に至った原因にはいくつかの理由が挙げられるが、まずはADの臨床診断の精度の問題がある。ADの臨床診断基準の感度・特異度は71~87%、44~71%と報告されており<sup>1</sup>、初期の治

験の対象者にはADの病理所見を有さない患者が混ざっていた可能性がある。また前述のように治療開始時期の問題も大きい。A $\beta$ の蓄積が開始されてから、臨床症状が出現するまでに15年ほどの時間差がある<sup>42)</sup>。そのため、治験はアミロイドイメージングを用いた発症前診断や家族例への発症前治療の方向に向かっている。しかしそうすると、発症前の人を医療の枠組み外からリクルートする必要性、アミロイドイメージングは費用も高く施設も限られる点、多数例にスクリーニングを行う必要がある点などがあり、治験のハードルが高くなる点などの問題も浮上してきた。

#### 4. Aducanumab 狂騒曲

そのような経緯のなかで、受動免疫を利用したヒトモノクローナル抗体である aducanumab は月1回の静脈内点滴注射で、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) および軽度ADでのCDR-SB (clinical dementia rating sum of boxes) スコアとMMSE (Mini Mental State Examination) のスコアの悪化を鈍化させるという報告が2016年になされ<sup>45)</sup>、第Ⅲ相の治験が開始された。2019年3月にいったん独立データモニタリング委員会の判断で治験中止となったものの、同年10月に「追加解析を行った結果、高用量投与群がプラセボに比べて臨床症状の悪化を有意に抑制し、主要評価項目を達成した」とのことで一転承認申請を発表し、2020年7月にFDAに申請となった。諮問委員会ではエビデンス不十分との見解があったものの、FDAは「代替エンドポイントとしての脳内アミロイド $\beta$ プラークの減少に基づく迅速承認である」として、新たな臨床試験の実施を要求し2021年6月に条件付きで承認となった。一方でEUでは承認されず、2021年12月に日本でも継続審議となった。この一連の流れは、社会や市場まで巻き込んで「狂騒曲」ともいえる騒ぎとなった。

#### 5. Lecanemab の衝撃

本稿の記載は正確には2022年6月のシンポジウム後になるが、認知症領域におけるDMTで大きな進展があった。抗A $\beta$ プロトフィブリル抗体であるlecanemabの大規模グローバル臨床第Ⅲ相検証試験の結果が2022年11月にリリースされた<sup>52)</sup>。それによると大規模グローバル臨床第Ⅲ相検証試験で、18ヵ月の時点でのCDR-SBの平均変化量がlecanemab群でプラセボと比較して-0.45であり、27%の悪化抑制を示し ( $P=0.00005$ )、主要評価項目を達成したとのことであった。この結果はA $\beta$ 減少ではなく、認知

機能の低下抑制を示せた点で意義が大きく、揺らぎつつあったA $\beta$ 仮説への疑念を払拭できる可能性を秘めている。さらに懸念点だったアミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities : ARIA) の副作用も少なく、ARIA-E (浮腫) の発現率は2.8%であった。一方で、果たして27%の進行抑制で本人や家族が薬剤の効果を実感できるのかといった点、長期的な効果が示されていない点、誰でも使用できる薬剤ではないため環境整備が重要である点、前に述べたような医療経済的・倫理的に未解決な問題も多く、これは今後の課題のままである。

#### 6. 認知症領域におけるDMTの経緯からみえてくるもの

ここまで述べてきた一連の経緯はわれわれにADを疾患モデルにした、蓄積蛋白を標的にしたアプローチは本当に正しいのか、蓄積蛋白=golden standard=聖杯とすべきなのか、という疑問を投げかける。ADの病態における他の加齢性変化の関与や複合病理の問題も次第に明らかになってくるなかで、ADの疾患モデルそのものが揺るぎ始めているともいえる。

### IV. 脳神経内科領域におけるDMTとiPS細胞

#### 1. 神経疾患とDMT

神経疾患におけるDMTと聞くと、真っ先に多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) に対するインターフェロン $\beta$  (IFN $\beta$ ) 療法による再発予防や病態進行抑制効果が挙げられるであろう。IFN $\beta$ 治療を早期に開始して継続することが、MSの長期的な予後改善のためには重要であることも示されている<sup>2,17)</sup>。最近では、IFN $\beta$ に加えて、抗体医薬品を含むさまざまなリンパ球標的薬の登場により、二次性進行型を含むMSの治療は目覚ましい進歩を遂げている<sup>29)</sup>。他方、AD、パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD)、あるいは筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) といった「神経変性」疾患 (neurodegenerative disease : NDD) におけるDMTはどのような状況であろうか。

「神経変性 (neurodegeneration)」とは、神経細胞やその突起の変性と、それに伴う進行性の神経機能障害と定義される<sup>24)</sup>。またNDDにおけるDMTは、神経細胞死を引き起こす疾患プロセスの根本的な病態生理学的メカニズムに干渉することにより、NDDの臨床的進行に永続的な変化をもたらす介入と定義される<sup>5)</sup>。DMTとしての効果を支持

するアウトカムには2種類あるとされる。すなわち、(i) 治療介入により認められた臨床効果において、実薬-プラセボ間で有意差が生じ、NDDの基本的な病態生理を反映すると考えられるバイオマーカーに一貫した効果がある場合、または(ii) 臨床経過における治療介入による永続的な変化を確かめるために、「staggered start (時間差での投薬開始)」または「delayed withdrawal (遅延性の休業)」臨床試験デザインで肯定的な結果が得られる場合である。どちらの場合も、臨床的指標に基づく疾患進行遅延が明らかである。また別の観点で、「神経保護 (neuroprotection)」とは、患者に対して永続的かつ有益な効果をもたらすために、疾患プロセスまたは基礎となる病因に影響を与える介入、と定義される<sup>40,56</sup>。神経保護は、神経系細胞への直接的な作用 (一次性神経保護)、または炎症や酸化ストレスのような二次的に細胞死を引き起こすプロセスの抑制 (二次性神経保護) によって達成される。したがって、疾患修飾の主たる目的は神経保護といえる。

AD, PD, ALS などさまざまな NDD に対して、疾患修飾、神経変性、神経保護、および DMT の定義に関する同じ原則が適用される。基礎となる多くの分子生物学的機序、バイオマーカー、試験デザイン、そして治療候補・標的さえも、NDD に共通して適用される<sup>4</sup>。これらの NDD のいずれにおいても疾患修飾を達成するためには、神経保護が不可欠である。疾患修飾の概念に不可欠な永続的かつ有益な変化は、種々の臨床指標やバイオマーカーによって、あるいは疾患修飾評価を目的とした試験デザインによって証明可能となる。例えば、ニューロフィラメント軽鎖 (NF-L) 蛋白などの神経障害性バイオマーカーは、いくつかの NDD における細胞死の直接的な後期段階を反映しているとされる<sup>14</sup>。一方、異常蓄積蛋白 ( $\beta$ アミロイド、タウ、TDP-43、 $\alpha$ -シヌクレインなど) といった疾患病態特異的なバイオマーカーは、一般的に細胞死に至るプロセスのカスケードの初期段階の事象を反映するとされ、薬剤開発において重要であるが、必ずしも神経保護を意味するものではない。

世界中で NDD に関する基礎研究が精力的に行われ、NDD の病態解明は少しずつ進んではいるものの、基礎研究における成果から治療への translational gap は顕著であり、いかなる NDD に対しても DMT 承認事例は存在しない<sup>32,38</sup>。例えば、近年 PD に対する大規模な staggered start 試験が行われたが、疾患修飾効果は確認されなかった<sup>53</sup>。したがって、疾患修飾効果が期待できる候補分子の探索、

ヒトでの有効性をより正確に予測できる新たな疾患モデルの開発、臨床試験方法の改善、病勢評価を可能にするバイオマーカーの開発など、積極的な取り組みが不可欠である<sup>9</sup>。

## 2. NDD における DMT 創出のためのヒト iPS 細胞モデルの役割

2007年に京都大学の山中らは、ヒトの皮膚線維芽細胞から人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPSCs (以下 iPS 細胞)) を作製することに成功した<sup>47</sup>。これにより、iPS 細胞からさまざまなヒトの体細胞を *in vitro* で作製可能となった<sup>36</sup>。これらの細胞をヒトの疾患モデルとして用いるにあたり、人体のあらゆる細胞や臓器を再現できる可能性を秘めているのみならず、iPS 細胞のもととなる細胞を採取した患者自身の遺伝学的背景を継承しているという点が非常に重要である。このことは取りも直さず、動物モデルを使用する際の大きな問題であった、孤発性患者のモデル構築を可能にした<sup>37</sup>。現存する疾患の大部分は孤発性であるとともに、遺伝学的素因の特定が困難な精神疾患においても iPS 細胞モデルが有益であるということを示唆している<sup>19</sup>。患者自身から生み出された *in vitro* モデルを用いることで、「神経細胞死を引き起こす疾患プロセスの根本的な病態生理学的メカニズムに干渉する」という DMT の根源的な要件を、科学的に証明することが可能になる。

## 3. ALS を対象とした iPS 細胞創薬とドラッグ・リポジショニング (DR)

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野らのグループは、家族性 ALS および孤発性 ALS 患者由来 iPS 細胞を用いて、ALS の病態責任細胞である脊髄運動ニューロンへと分化誘導し、運動ニューロンの神経突起短縮、運動ニューロン死、ミトコンドリア機能異常、酸化ストレスの増大および運動ニューロン内への ALS 病態関連蛋白 (TDP-43, FUS) の異常蓄積といった ALS 病態を再現することに成功した。さらに、それらの ALS 運動ニューロンおよび既存薬ライブラリーを用いて、multi-phenotypic/high-throughput drug screening を実施した (drug repositioning: DR)<sup>13</sup>。結果として複数の ALS 治療候補薬を同定し、そのなかでも脳内移行性や副作用を含む忍容性などを考慮した結果、ALS 治療候補薬としてロピニロール塩酸塩を見いだした。ロピニロール塩酸塩はドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動薬であり、PD 治療薬として日本でも広く使用されて

おり、*in vitro* の系では ALS に対する既存治療薬であるリルゾールやエダラポンよりも ALS 病態改善効果が高いことも確認された。さらに、ロピニロール塩酸塩の ALS 治療効果は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体依存的作用と非依存的作用の双方に由来し、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体依存的作用の1つとして運動ニューロンの病的過剰興奮を抑制することが示唆されている<sup>21)</sup>。

これまでに ALS に対する iPS 細胞創薬として、ハーバード大学のグループが抗てんかん薬である ezogabine (retigabine) を、京都大学のグループが抗腫瘍薬であるボスチニブをそれぞれ治療候補薬として同定した<sup>36)</sup>。とりわけ、岡野らの実験結果から、ロピニロール塩酸塩を多数の孤発性 ALS 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンに処置したところ、約 73% の患者の運動ニューロンで有効性を認めた。すなわち、これまで動物モデルでは検証しえなかった ALS の約 90% を占める孤発性患者についても、ロピニロール塩酸塩が効果をもたらす可能性が示唆された。

#### 4. ALS 患者を対象とした医師主導治験 (ROPALS trial)

iPS 細胞を用いた非臨床試験の結果から<sup>13)</sup>、家族性ならびに孤発性 ALS 患者に対するロピニロール塩酸塩の有効性が示され、2018 年 12 月から 2021 年 3 月まで慶應義塾大学病院神経内科において「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象としたロピニロール塩酸塩徐放錠内服投与による安全性・忍容性および有効性を探索するプラセボ対照、二重盲検期および非盲検継続投与期からなる第 I / II a 相試験 (ROPALS trial) (UMIN trial ID : UMIN000034954)」が実施された<sup>30)</sup>。

ROPALS trial の特徴として、iPS 細胞創薬に関する「proof of concept」を得るために、同意を取得しえた被験者全員から疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、そこから作製した運動ニューロンに対するロピニロール塩酸塩の効果を確かめる「*in vitro*」試験を並行して実施した。すなわち、リバーストランスレーショナル・リサーチとして、孤発性患者における層別化ツールの探索を包含した試験であった<sup>36)</sup>。

少数例の試験であったが、試験結果として ALS 患者に対するロピニロール塩酸塩の安全性・忍容性は確認され、かつロピニロール塩酸塩は運動機能低下を抑制、呼吸不全に至るまでの期間および死亡または一定の病態進行までの期間を延長する可能性が示唆された<sup>31)</sup>。

ただし、前述のように DMT としての性質を確かめるた

めには、「staggered start」または「delayed withdrawal」といった臨床試験デザインを改めて組んでいく必要がある。

#### 5. 神経変性疾患における DMT と iPS 細胞の役割

本項では、神経変性疾患における DMT と、それを実現するための「iPS 細胞」の役割について概説した。病態解析ツールにとどまらない「iPS 細胞技術の DMT 創出における真価」とは、(i) 遺伝的背景を継承した唯一の孤発性疾患モデルであること、(ii) さまざまな細胞種 (ヒトにおける疾患標的細胞) の作製が可能であること、(iii) 薬剤効果のロバストネスを担保するための multi-phenotypic drug screening が可能であること、(iv) DR および動物モデル検証を省略した迅速な臨床試験への移行を可能にすること、(v) 患者 iPS 細胞を活用した層別化とプレジジョン・メディシンの実現に資すること、などが含まれると著者らは考えている。以上の役割により、iPS 細胞技術が神経変性疾患あるいは精神疾患における DMT の実現を大きく後押しすることが期待される。

### V. 統合失調症の治療抵抗性と DMT の可能性

#### 1. 統合失調症の病態解明と<sup>1</sup>H-MRS

近年、脳内の化学物質が測定できるプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (proton magnetic resonance spectroscopy : <sup>1</sup>H-MRS) が多くの研究で脳疾患の病態解明に活用されている。<sup>1</sup>H-MRS は核磁気共鳴現象を利用して、生体内の化学物質を非侵襲的に測定する技術である。<sup>1</sup>H-MRS では脳内の関心領域の分子構造や環境によって原子核の共鳴周波数が異なるため、<sup>1</sup>H-MRS では信号を発生した化学物質の種類を同定できる。原子核軌道電子の量の違いを定量し、得られる周波数の異なりをケミカルシフトという。代表的な物質としては、グルタミン酸 (glutamic acid : Glu) やグルタミン (glutamine : Gln) がある。脳内の活動の多くは、Glu 作動性神経細胞によるものであり、神経伝達物質としての役割を Glu が担っている一方で、Glu の全量と神経伝達の関連性は十分な報告がない。

#### 2. 統合失調症のドパミン仮説の限界とグルタミン酸仮説

統合失調症では、線条体における前シナプスのドパミン機能の亢進がその病態生理と関係していることが明らかとなっている<sup>6)</sup>。一方、統合失調症のすべてをドパミン仮説だけで説明することはできない。約 3 割の患者においてド

パミン遮断作用をもつ抗精神病薬は無効であり、治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) と称される。また、統合失調症のうち 2 割、TRS の 7 割は発症時から薬物療法に治療抵抗性である<sup>27)</sup>。

TRS において前シナプスのドパミン機能は治療反応性統合失調症よりも低かったと報告する研究がいくつか存在する。また、小胞体モノアミントランスポーター 2 阻害薬であるテトラベナジンは前シナプスのドパミン機能を抑制する作用があるが、TRS 患者においてプラセボに比べて有意な効果はなく、これは TRS において前シナプスのドパミン機能が亢進していないことを示唆している<sup>41)</sup>。さらに、TRS に唯一承認されているクロザピンはドパミン D<sub>2</sub> 受容体への親和性が低い。以上の知見より、TRS は、ドパミン神経系との関与の低い統合失調症のサブタイプであることが示唆される。

そこで浮上するのがドパミン神経系よりも上流にある Glu 神経系の異常で説明する Glu 仮説である。Glu は *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (*N*-methyl-D-aspartic acid: NMDA) 受容体に作用してパルブアルブミン介在ニューロンを活性化し、海馬の錐体細胞を抑制する<sup>54)</sup>。この Glu の入力障害が、錐体細胞の脱抑制が起り、側坐核、扁桃核、前頭前皮質などを介して、統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知機能障害が起きるとする仮説である。この仮説の根拠となるのは、健常者において NMDA 受容体アンタゴニストであるケタミンやフェンシクリジンが統合失調症様の症状を引き起こす<sup>54)</sup>、といった研究である。また、統合失調症においても、NMDA 受容体の異常を報告した PET 研究や<sup>54)</sup>、死後脳研究があり、遺伝研究においても NMDA 受容体遺伝子の異常と統合失調症のリスクの相関が明らかにされた<sup>54)</sup>。

### 3. 統合失調症の Glu 仮説に関する<sup>1</sup>H-MRS 研究

われわれは、<sup>1</sup>H-MRS を用いて Glu, Gln, Glx (グルタミン酸+グルタミン)、GABA の 4 つの代謝物濃度を比較した統合失調症研究のメタアナリシスを行い、各脳領域に網羅的にまとめた<sup>33)</sup>。合計 134 本が抽出され、サブグループ解析で各病期や治療反応性による違いを検証し、メタ回帰分析を用いて抗精神病薬や<sup>1</sup>H-MRS の測定手法の影響についても検討した。大脳基底核における Glu および Glx 濃度が統合失調症群では健常者と比較して上昇していた。この Glu 系代謝物濃度の上昇は、疾患ステージが進むにつれて減少した。また、中帯状皮質においては、TRS 患者で

は Glu 系代謝物濃度が上昇し、治療反応性統合失調症患者では低下していた。さらに、中帯状皮質における GABA 濃度の低下や未治療患者における海馬 Glx の上昇なども認められた。これらの知見から、脳内の興奮抑制の不均衡が統合失調症の病態に関与する可能性が示唆された。とりわけ、TRS 例と治療反応例の間では中帯状皮質のグルタミン酸神経系の異常におけるコントラストが存在することが示唆された。

ここでは、われわれの行った TRS についての<sup>1</sup>H-MRS 研究を 2 つ紹介する。1 つ目の研究では、重度の症候性の TRS 例、通常の薬物治療反応例、および健常者における中帯状皮質と背側尾状核の Glx 濃度を調べた<sup>48)</sup>。特に、TRS のより厳しい基準を採用することにより、以前の研究の症状を超える症状のレベルを示した TRS の患者を組み入れた。中帯状皮質の Glx 濃度は、健常群よりも TRS 群で高く、患者群間では有意差はなかった。尾状核において Glx 濃度の群間差はなかった。中帯状皮質と尾状核の両方で、Glx 濃度は症状の重症度や認知機能障害と関連しなかった。2 つ目の研究では、クロザピン単独療法を受けている TRS 患者で、症状を有する患者および有さない患者の両方を組み入れた<sup>23,51)</sup>。より具体的には、(i) クロザピンにも抵抗性の超治療抵抗性統合失調症 (ultra-treatment-resistant schizophrenia: URS)、(ii) クロザピン反応性統合失調症 (非 URS)、および (iii) 非クロザピン系抗精神病薬反応性統合失調症の 3 つの群に分けた。この研究の主な目的は、尾状核、中帯状皮質および背外側前頭前野 (DLPFC) における Glx 濃度と GABA 濃度の群間比較をすることであった。中帯状皮質の Glx 濃度は健常群より URS 群で高く、患者群間で有意差を認めなかった。同部位の GABA 濃度は URS 群より非 URS 群のほうが高かった。また、精神症状や認知機能と両代謝物質の濃度とは関連しなかった。

### 4. TRS の病態生理と DMT の可能性

上記のようにドパミン仮説だけでは説明のできない TRS において、一貫して中帯状回のグルタミン酸神経系の異常が報告されているが、TRS 例と治療反応例とを鑑別する正確度は高くはなく、統合失調症の治療反応をドパミンやグルタミン酸だけで説明することはできない。よって、TRS の DMT の開発のためには、個々の患者から、末梢から中枢にかけて、そして、発症前から発症後にかけて、多様なバイオマーカーと臨床情報を収集し、TRS の基盤とな

る病態生理を明らかにする必要がある。一方、Glu 修飾薬やニューロモジュレーションの開発は積極的に行われてきたが、これらが TRS に対して有効であるという頑健な根拠はない<sup>22,50)</sup>。現状を打破するために、前述のような研究で集めた臨床情報とバイオマーカーからデータ・ドリブンのバイオタイピングを行い、それぞれのバイオタイプにおけるネットワークの異常に対し、扱いやすいバイオマーカーを治療指標としたクローズド・ループ的なニューロモジュレーションの開発が DMT の未来につながると想定される。

## おわりに

てんかん、認知症、神経変性疾患、統合失調症といったさまざまな精神・神経疾患における DMT の現在地と可能性について、シンポジウムの各演題をもとに振り返った。分野ごとに進歩や方向性の異同があるものの、従来の精神神経医療の限界を乗り越えるための新たな治療の 1 つとして将来が期待されると考えられる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

**謝 辞** 本稿は、第 118 回日本精神神経学会学術総会でのシンポジウム（精神・神経医療における「聖杯」とは：Disease-Modifying Therapy の現在地と可能性）をもとに作成しました。シンポジウムの機会をいただいた、学術総会会長の川崎弘詔教授（福岡大学医学部精神医学教室）に心より感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., et al. : Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*, 71 (4) ; 266–273, 2012
- 2) Bermel, R. A., Rudick, R. A. : Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 4 (4) ; 633–646, 2007
- 3) Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., et al. : Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs : a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 75 (3) ; 279–286, 2018
- 4) Cummings, J. L., Pillai, J. A. : *Neurodegenerative Diseases : Unifying Principles*. Oxford University Press, Oxford, 2016
- 5) Cummings, J. L., Fox, N. : Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 4 (2) ; 109–115, 2017
- 6) Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., et al. : Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148 (11) ; 1474–1486, 1991
- 7) Doria, J. W., Forgacs, P. B. : Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19 (7) ; 37, 2019
- 8) Dulla, C. G., Pitkänen, A. : Novel approaches to prevent epileptogenesis after traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 18 (3) ; 1582–1601, 2021
- 9) Finkbeiner, S. : Bridging the valley of death of therapeutics for neurodegeneration. *Nat Med*, 16 (11) ; 1227–1232, 2010
- 10) French, J. A., Lawson, J. A., Yapici, Z., et al. : Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 388 (10056) ; 2153–2163, 2016
- 11) French, J. A., Perucca, E. : Time to start calling things by their own names? The case for antiseizure medicines. *Epilepsy Curr*, 20 (2) ; 69–72, 2020
- 12) French, J. A., Cole, A. J., Faught, E., et al. : Safety and efficacy of natalizumab as adjunctive therapy for people with drug-resistant epilepsy : a phase 2 study. *Neurology*, 97 (18) ; e1757–1767, 2021
- 13) Fujimori, K., Ishikawa, M., Otomo, A., et al. : Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med*, 24 (10) ; 1579–1589, 2018
- 14) Gaiottino, J., Norgren, N., Dobson, R., et al. : Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases. *PLoS One*, 8 (9) ; e75091, 2013
- 15) Galanopoulou, A. S., Löscher, W., Lubbers, L., et al. : Antiepileptogenesis and disease modification : progress, challenges, and the path forward—Report of the Preclinical Working Group of the 2018 NINDS-sponsored antiepileptogenesis and disease modification workshop. *Epilepsia Open*, 6 (2) ; 276–296, 2021
- 16) Gilman, S., Koller, M., Black, R. S., et al. : Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*, 64 (9) ; 1553–1562, 2005
- 17) Goodin, D. S., Traboulsee, A., Knappertz, V., et al. : Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes : 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon beta-1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 (3) ; 282–287, 2012
- 18) Hardy, J., Selkoe, D. J. : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297 (5580) ; 353–356, 2002
- 19) Hoffmann, A., Ziller, M., Spengler, D. : Progress in iPSC-based modeling of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*, 20 (19) ; 4896, 2019
- 20) Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., et al. : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 372 (9634) ; 216–223, 2008
- 21) Huang, X., Roet, K. C. D., Zhang, L., et al. : Human amyotrophic lateral sclerosis excitability phenotype screen : target discovery and validation. *Cell Rep*, 35 (10) ; 109224, 2021
- 22) Iwata, Y., Nakajima, S., Suzuki, T., et al. : Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized



- controlled trials. *Mol Psychiatry*, 20 (10) ; 1151-1160, 2015
- 23) Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., et al. : Glutamatergic neuro-metabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia : a cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 85 (7) ; 596-605, 2019
  - 24) Jack, C. R., Jr., Wiste, H. J., Weigand, S. D., et al. : Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain*, 138 (Pt 12) ; 3747-3759, 2015
  - 25) 加藤光広 : 【ここまできた小児神経・筋疾患の診断と治療】最新トピックス mTOR 病. *小児科診療*, 81 (1) ; 107-112, 2018
  - 26) Kwan, P., Brodie, M. J. : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342 (5) ; 314-319, 2000
  - 27) Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., et al. : Two distinct patterns of treatment resistance : clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*, 46 (15) ; 3231-3240, 2016
  - 28) Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., et al. : Alzheimer's disease : clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*, 9 (7) ; 702-716, 2010
  - 29) McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., Rae-Grant, A. D. : Diagnosis and treatment of multiple sclerosis : a review. *JAMA*, 325 (8) ; 765-779, 2021
  - 30) Morimoto, S., Takahashi, S., Fukushima, K., et al. : Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis-protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I / II a clinical trial (ROPALS trial). *Regen Ther*, 11 ; 143-166, 2019
  - 31) Morimoto, S., Takahashi, S., Ito, D., et al. : Ropinirole hydrochloride for amyotrophic lateral sclerosis : a single-center, randomized feasibility, double-blind, placebo-controlled trial. *medRxiv*, 2021.12.05.21267266, 2021
  - 32) Mott, M., Koroshetz, W. : Bridging the gap in neurotherapeutic discovery and development : the role of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke in translational neuroscience. *Neurotherapeutics*, 12 (3) ; 651-654, 2015
  - 33) Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., et al. : Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders : a meta-analysis of (<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry*, 27 (1) ; 744-757, 2022
  - 34) Nicoll, J. A. R., Buckland, G. R., Harrison, C. H., et al. : Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain*, 142 (7) ; 2113-2126, 2019
  - 35) Nicolo, J. P., Chen, Z., Moffat, B., et al. : Study protocol for a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled trial of perampanel as an antiepileptogenic treatment following acute stroke. *BMJ Open*, 11 (5) ; e043488, 2021
  - 36) Okano, H., Yasuda, D., Fujimori, K., et al. : Ropinirole, a new ALS drug candidate developed using iPSCs. *Trends Pharmacol Sci*, 41 (2) ; 99-109, 2020
  - 37) Okano, H., Morimoto, S. : iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell*, 29 (2) ; 189-208, 2022
  - 38) Pankevich, D. E., Altevogt, B. M., Dunlop, J., et al. : Improving and accelerating drug development for nervous system disorders. *Neuron*, 84 (3) ; 546-553, 2014
  - 39) Rathore, C., Radhakrishnan, K. : Concept of epilepsy surgery and presurgical evaluation. *Epileptic Disord*, 17 (1) ; 19-31, 2015
  - 40) Ravina, B. M., Fagan, S. C., Hart, R. G., et al. : Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease : a systematic assessment. *Neurology*, 60 (8) ; 1234-1240, 2003
  - 41) Remington, G., Kapur, S., Foussias, G., et al. : Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia : a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32 (1) ; 95-99, 2012
  - 42) Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., et al. : Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*, 31 (8) ; 1275-1283, 2010
  - 43) Rudzinski, L. A., Vélez-Ruiz, N. J., Gedzelman, E. R., et al. : New antiepileptic drugs : focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *J Investig Med*, 64 (6) ; 1087-1101, 2016
  - 44) Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al. : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400 (6740) ; 173-177, 1999
  - 45) Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., et al. : The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537 (7618) ; 50-56, 2016
  - 46) Steriade, C., French, J., Devinsky, O. : Epilepsy : key experimental therapeutics in early clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*, 29 (4) ; 373-383, 2020
  - 47) Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al. : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131 (5) ; 861-872, 2007
  - 48) Tarumi, R., Tsugawa, S., Noda, Y., et al. : Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia : a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*, 45 (4) ; 632-640, 2020
  - 49) Terrone, G., Balosso, S., Pauletti, A., et al. : Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*, 167 ; 107742, 2020
  - 50) Tseng, P. T., Zeng, B. S., Hung, C. M., et al. : Assessment of non-invasive brain stimulation interventions for negative symptoms of schizophrenia : a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79 (8) ; 770-779, 2022
  - 51) Ueno, F., Nakajima, S., Iwata, Y., et al. : Gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in the midcingulate cortex and clozapine response in patients with treatment-resistant schizophrenia : a proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (11) ; 587-594, 2022
  - 52) van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. : Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 388 (1) ; 9-21, 2023
  - 53) Verschuur, C. V. M., Suwijn, S. R., Boel, J. A., et al. : Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 380 (4) ; 315-324, 2019
  - 54) Wada, M., Noda, Y., Iwata, Y., et al. : Dopaminergic dysfunction and excitatory/inhibitory imbalance in treatment-resistant schizophrenia and novel neuromodulatory treatment. *Mol Psychiatry*, 27 (7) ; 2950-2967, 2022

- 55) Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., et al. : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345 (5) ; 311–318, 2001
- 56) Wiendl, H., Elger, C., Förstl, H., et al. : Gaps between aims and achievements in therapeutic modification of neuronal damage

- (“Neuroprotection”). *Neurotherapeutics*, 12 (2) ; 449–454, 2015
- 57) Zhang, L., Wang, Y. : Gene therapy in epilepsy. *Biomed Pharmacother*, 143 ; 112075, 2021

---

## The “Holy Grail” of Neuropsychiatric Medicine : Challenges for Disease-Modifying Therapy

Daichi SONE<sup>1)</sup>, Satoru MORIMOTO<sup>2)</sup>, Shinichiro NAKAJIMA<sup>3)</sup>, Shunichiro SHINAGAWA<sup>1)</sup>

1) Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

2) Department of Physiology, Keio University School of Medicine

3) Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

In recent years, there has been a growing trend in the field of CNS medicine toward disease-modifying therapy (DMT), which directly treat the underlying causes of disease. In the field of epilepsy, the limitations of conventional anti-seizure pharmacotherapy have raised a trend toward DMT aimed at anti-epileptogenicity, and efforts to prevent or modify the onset and progression of epilepsy in tuberous sclerosis, post-traumatic epilepsy, and post-stroke epilepsy have been made. In the area of dementia, after longstanding challenges and failures, the recent reports of Aducanumab and Lecanemab may provide an opportunity for significant progress in DMT for Alzheimer’s disease. In multiple sclerosis, the advent of various lymphocyte-targeted agents, antibody drugs, as well as interferon beta, has led to remarkable therapeutic advances. In neurodegenerative diseases such as Parkinson’s disease and amyotrophic lateral sclerosis, DMT may also become possible in the future due to advances in iPS cells and other technologies. In psychiatric disorders, the pathophysiology that needs to be corrected must first be clarified, and the glutamate hypothesis and <sup>1</sup>H-MRS findings in treatment-resistant schizophrenia might provide key evidence for that. Beyond the conventional symptomatic treatment, advances in DMT may lead to a cure of neuropsychiatric disorders in the future. In this article, based on a symposium held at the 118th Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology, we discuss the current status and potential of DMT in neuropsychiatry.

### Authors’ abstract

#### Keywords

disease-modifying therapy, neuropsychiatry, neurodegenerative diseases, epilepsy, dementia