

認知機能低下を認める成人ダウン症候群患者への ミエリン活性サプリメントMガード®の投与経験

富永 牧子^{1) 2)} 根津 敦夫¹⁾ 黒木 良和¹⁾

Administration of dietary supplement (M-guard®) with hesperidin, narirutin, α-GPC, cinnamon to adult Down syndrome patients with cognitive decline.

Preliminary clinical study

Makiko Tominaga^{1) 2)} Atsuo Nezu¹⁾ Yoshikazu Kuroki¹⁾

[抄録] 目的：認知機能低下を認める成人ダウン症候群患者に対し、ミエリン仮説に基づき開発されたミエリン活性サプリメントMガード®（有効成分としてヘスペリジン、ナリルチン、α-GPC、シナモンを含有）を投与し、認知機能の回復への効果を検討する。対象と方法：当センター遺伝外来でフォロー中の成人ダウン症候群患者を対象に、「ダウン症候群における社会性に関する退行症状チェックリスト」を用いて認知機能をスコア化した。退行症状があると判断された者のうち、同意が得られた7名に対し、1年間、ミエリン活性サプリメントを投与した。効果の判定には、前述のチェックリストに加え、「ダウン症者のための認知機能評価尺度（日本語版）」を用いた。結果：7症例のうち4症例で、2種の両スコアともに改善を認め、家族や支援者等も症状の変化を認識していた。1症例では、スコアでは改善が見られなかったが、家族は効果的と感じていた。2症例は、症状悪化を認め、家族の希望の元、Mガード®投与を中断した。7症例とも、副反応と考えられるような臨床症状および検査所見を認めなかった。結論：ミエリン活性サプリメント（Mガード®）は、成人ダウン症候群患者の認知機能改善に、ある一定の効果がある可能性が示唆された。

[Abstract] **Objective:** We administer a dietary supplement (M-guard®) with hesperidin, narirutin, α-GPC, cinnamon that activates myelination, developed based on the "myelin hypothesis", to adult Down syndrome patients with cognitive decline and examine the effect on recovery of cognitive function. **Methods:** We scored "checklist of regression symptoms of social abilities in Down syndrome" for adult Down syndrome patients followed up at our genetic clinic. Seven cases were judged to have regression symptoms. We administered M-guard® to them with informed consent for one year. We evaluated the effect of M-guard® using the checklist of regression symptoms mentioned above and the "Cognitive Scale for Down Syndrome (Japanese version)". **Results:** In 4 of the 7 cases, both scores improved, and family members and supporters also confirmed the improvement. The scores of 1 case did not improve, but family members realized improvement of symptoms. In 2 cases, they regressed more than before administration, and they discontinued the administration. **Conclusions:** We suggest that the supplements (M-guard®) activating myelination may have a certain effect on improving cognitive function in adult Down syndrome patients.

Key words: 成人ダウン症候群, 認知機能低下, ミエリン仮説, ミエリン活性サプリメント, Mガード®

1) 横浜医療福祉センター港南 遺伝科、2) 昭和大学横浜市北部病院 臨床遺伝・ゲノム医療センター

1) Yokohama medical welfare center Konan, Genetic department, 2) Showa University Yokohama Northern Hospital, Center for clinical genetics and genomic medicine

1. はじめに

ダウン症候群とは、21番染色体が3本あることにより、特徴的顔貌、先天性心疾患、先天性腸疾患、精神運動発達遅滞等の症状を呈する症候群である。染色体異常としては最も発生頻度が高く、800~1000出生に1人の割合で出生する。主に母体の減数分裂における染色体不分離が原因とされ、母体年齢の上昇とともに発生頻度が上がることが知られている。平均寿命は延び、60歳前後と考えられている。患者本人や家族を対象にした意識調査では、日々の生活への満足度は高い一方、加齢や生活環境の変化などに伴う認知機能低下の進行が比較的早いことも知られており、その治療法は確立していない。認知機能低下を認める患者の脳画像所見は、アルツハイマー型認知症の所見と類似しており、関連が示唆されている¹⁾。

アルツハイマー型認知症の原因として、従来の「アミロイド仮説」に代わって、ミエリン形成障害によるとする「ミエリン仮説」が提唱されるようになった^{2,5)}。さらに、近年ダウン症でも認知機能低下にオリゴデンドロサイトの成熟・分化の障害によるミエリン形成障害が指摘されている⁶⁾。仮説を裏付けるように、ミエリン活性サプリメントの服用が、アルツハイマー型認知症の症状改善に

効果的であるという報告が散見されるようになった。今回使用したミエリン活性サプリメントMガード[®]の成分は、陳皮由来のヘスペリジン、じゃばらに含まれるナリルチン、大豆由来の α -GPC、桂皮エキスである。成分表を表1に示す。ダウン症候群患者の認知機能低下に対しても同様の効果が期待できる可能性があると考え、認知機能低下を認める成人ダウン症候群患者7名に、ミエリン活性サプリメントMガード[®]を1年間投与したので報告する。

2. 対象と方法

2-1. 対象

当センターの遺伝外来に通う成人ダウン症候群患者を対象に、郵送にて、「ダウン症候群における社会性に関連する能力の退行様症状」のチェックリスト(表2)を用いて、アンケート調査を行った。13項目のうち6項目以上該当すると退行ありと判断され、4~5項目は退行疑いとされる。6項目以上該当する者および、4~5項目であっても比較的短時間で退行症状が出現したと考えられる者のうち、同意が得られた7名を研究対象とした。患者の抽出にあたり、血液検査で臓器障害を認めている者、認知機能低下に対してすでに処方を受け

表1 Mガード[®]の成分表

原料名	1カプセル中の 配合比(%)	1カプセル中の 配合量(mg)	1日分(4カプセル)の 配合量(mg)
じゃばら粉末	41.70	100.08	400.32
α -GPC加工食品	14.00	33.60	134.40
酵素処理ヘスペリジン	7.45	17.88	71.52
桂皮エキスパウダー	4.17	10.01	40.03
還元麦芽糖水飴	11.68	28.03	112.13
ステアリン酸カルシウム	5.00	12.00	48.00
微粒二酸化ケイ素	1.50	3.60	14.40
澱粉(コーンスターチ)	10.00	24.00	96.00
デキストリン	3.00	7.20	28.80
リン酸三カルシウム	1.50	3.60	14.40

表2 社会性に関する退行症状チェックリスト

1	動作が緩慢になった	8	閉じこもり・外出を嫌う
2	表情が乏しくなった	9	睡眠障害がある
3	会話・発語が減った	10	同じことを繰り返し言うまたは質問する
4	対人関係で反応が乏しい	11	感情の起伏が激しくなった
5	興味を示すことが減った	12	食欲が低下傾向である
6	以前出来たことが出来なくなった	13	体重が1~2kg以上減った
7	排尿・排便障害がでてきた	6項目以上:退行あり、4~5項目:退行疑い 0~3項目:退行なし	

表3 各患者のスコア推移

	年齢	性別	CS-DS			退行チェックリスト			
			開始前	半年後	1年後	開始前	3ヶ月後	半年後	1年後
患者A	44	F	100	100	106	10	4	4	4
患者B	54	F	58	48		5	6	7	
患者C	31	F	80	80	76	9	8	5	4
患者D	40	M	84	86	96	6	6	4	4
患者E	46	F	39	43		10	10	6	
患者F	31	F	26	28	38	9	9	6	5
患者G	38	M	74	74	82	4	3	2	2

ている者は除外した。

2-2. 方法

上記7名に対し、1年間、Mガード®1日4カプセル(朝夕食後2カプセルずつ)を投与した。有効成分配合量は1日当たりナリルチンを含むじゃばら粉末400mg、 α -GPCを含む α -GPC加工食品134mg、ヘスペリジンを含む酵素処理ヘスペリジン71mg、桂皮エキスパウダー40mgである。

なお、使用したサプリメント(Mガード®)はすでに特許出願(特許出願番号2020-091695)がなされている。

2-3. 効果判定

効果は、以下の①を3ヶ月ごと、②を6ヶ月ごとにスコア化し、判定した。

- ① 社会性に関する退行症状チェックリスト
- ② ダウン症者のための認知機能評価尺度

(Cognitive Scale for Down Syndrome: CS-DS)日本語版

②の「ダウン症者のための認知機能評価尺度」は、知的障害、言語表出能力の低下を認めるダウン症者の認知機能を客観的に評価するために、イギリスのCarlaらが開発したもので、家族や身近な支援者への61問の質問を通して、行動、記憶、言語の3分野についての能力を評価するものである。これを黒木らが日本語訳し、Carlaの承諾も得て使用した。

1年間の投与終了後に血液検査を行い、臓器障害などの有無を確認した。

3. 倫理的配慮

この観察研究を行うにあたり、当院が所属する社会福祉法人十愛療育会倫理審査委員会

に諮り承認を得た。

患者とその家族には、ミエリン活性サプリメント(Mガード®)投与の意義を説明すると共に、研究参加は自由意思で行われることを確認し、同意書を取得した。

4. 結果

Mガード®を投与した患者7名について、退行様症状のスコアとCS-DSスコアの推移について表3にまとめる。尚、退行様症状のスコアは、退行を示唆する症状が多いほど点数が高く、CS-DSは、認知機能が高い方が点数は高い。

また、それぞれのスコアについて推移を、図1、図2に示す。

7名中2名(表2に網掛けで示す)は、無効と

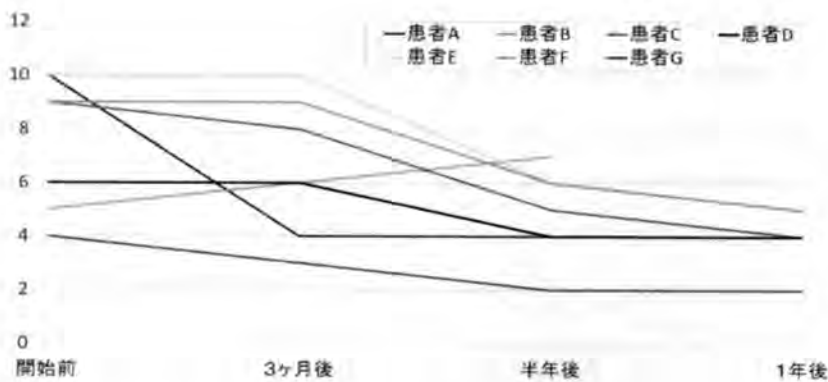


図1 退行チェックリストのスコア推移

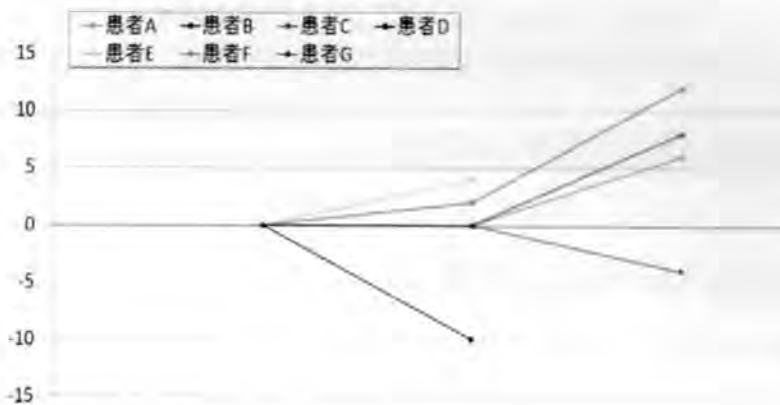


図2 CS-DSのスコア推移（開始前を0とする）

判断し、途中で服用を中止した。

7症例とも、副反応と考えられるような、胃腸症状などの臨床症状を認めず、1年後の血液検査にても臓器障害などの所見を認めなかった。新たな精神症状の出現も認めなかった。

また、各患者の具体的な症状変化について、簡潔に表4にまとめるとともに、Mガード®により認知機能の回復が認められた症例の一部につき、詳細経過を示す。

【症例D】

40歳男性。1～2年前から、徐々に動作が緩慢になり、表情が乏しくなっていた。家族との会話が減少しボーっとしていることが増えたため、Mガード®の服用を開始した。服用開始半年後に

は、他人の話をよく聞き、理解度が上がっているような印象があった。記憶力も少し回復しているようであった。1年間の服用期間を通して、頑固さやこだわりの強さは波があった。仕事に対する気力が上がり、意欲的に作業に参加するようになった。家庭でボーっとしている時間が減った。1年間の研究期間が終了し、数か月後には再び気力の低下を認めたため、サプリメントの服用を再開した。

【症例F】

31歳女性。5～6年前より徐々に表情が乏しくなり、周囲への関心が低下した。警戒心や不安感が強くなり、大声を出すような場面が増えた。排尿に時間がかかり、トイレにこもるようになった。夜眠れず興奮状態になることもあった。Mガード®服用後、笑顔が増え、自発的に他人と関わろうとする場面が増えた。歯ぎしりが改善した。服用開始1年後には、さらに表情が柔らかくなり、音楽に合わせて体を動かす、歌の真似をする、などが見られるようになった。発語はないものの、相手の手をつかむ、机を叩くなどで意思表示をするようになった。

は、他人の話をよく聞き、理解度が上がっているような印象があった。記憶力も少し回復しているようであった。1年間の服用期間を通して、頑固さやこだわりの強さは波があった。仕事に対する気力が上がり、意欲的に作業に参加するようになった。家庭でボーっとしている時間が減った。1年間の研究期間が終了し、数か月後には再び気力の低下を認めたため、サプリメントの服用を再開した。

【症例G】

38歳男性。高等養護学校卒業後、一般企業に就職し意欲的に勤務していたが、周囲の要求が高くなるにつれ、要求に応えられないことで落ち込み、集中力が低下し、自室に引きこもるようになった。その後、抗精神薬の内服など行い、精神的には比較的安定していたが、自室への引きこもりは続き、

表4 各患者の臨床症状変化

患者A	引きこもり傾向だったのが外出できるようになった。無気力はいったん改善したが、波がある。
患者B	認知機能、記憶力の急激な低下。無効と判断し中断。
患者C	発語が増え、気力回復。頑固さが軽減。
患者D	理解力・記憶力は回復したが波がある。仕事への意欲上昇。
患者E	いったん周囲への関心の回復を見たが、その後、急激に表情悪化。運動機能悪化し姿勢維持困難。嚥下も困難となり中断。
患者F	笑顔が増え自発的な意思表示が出現。こだわりの軽減。
患者G	表情柔らかくなった。自室から出て家族と過ごす時間が増えた。

家族との会話も減少していた。昼夜逆転し、夜、家族が寝静まってから、台所に出てきて食事をするような生活であった。15年以上、ほぼ固定していた症状であったが、Mガード®の服用を開始し、服用開始1か月頃より、表情の柔和化を家族が感じていた。徐々に会話が増え、テレビや新聞などの情報にも興味を示すようになった。服用開始1年後には、家族と冗談なども言い合うようになり、外出は難しいものの、日中、自室から出て家の中で家族と過ごすことも増えた。

5. 考察

ダウン症候群のモデルマウスの脳では、髄鞘化の阻害やオリゴデンドロサイトの成熟障害が証明されている⁷。また、死亡したダウン症候群患者の脳剖検で、年齢や認知機能低下の有無を問わず、髄鞘化不良を認めたという報告もある^{8,9}。

21番染色体には、オリゴデンドロサイトへの分化を促進するOlig2等が含まれ、ダウン症候群患者ではこれらの遺伝子が過剰発現して、カリウムチャネル活性の変化を通して神経前駆細胞増殖を阻害し髄鞘化障害につながり、結果としてニューロン数および脳ボリュームが低下する。これがダウン症の知的障害や認知機能低下の原因と考えられている^{10,11}。

Mガード®に含まれる陳皮由来のヘスペリジン、じゃばらに含まれるナリルチンは、ミエリンの再活性化を促すオリゴデンドロサイトを賦活する役

割を果たし、大豆由来の α -GPCはオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化、成熟を促すとされている。また、桂皮エキスは、オリゴデンドロサイトへのエネルギーを供給しているアストロサイトを賦活している。アストロサイトは、脱髄や神経変性疾患による炎症を抑え、損傷した神経細胞の修復機能も持つと考えられてい

る。

今回、症例数は少ないものの、成人ダウン症候群患者の認知機能低下に対して、臨床的にもミエリン活性化サプリメント(Mガード®)が有効である可能性が示唆された。

一方、無効であると判断した2症例について、7症例の中で比較的年齢が高かったこと、急激に症状が進行している最中の投与であったことなどが、効果が乏しかった要因として推察された。一般的に、年齢が上がるとミエリンの再生能力が低下し、脱髄が進み軸索が傷害を受けやすいとされており、より早い段階でミエリンの活性化を促すことが効果につながる可能性がある。

今後、例数を増やしてMガード®の臨床的な効果を確認したい。乳幼児期からのダウン症候群患者の脳における髄鞘化不良を考慮すると、将来的には、認知機能低下の有無に関わらず、若年の成人ダウン症候群患者へのMガード®の服用についても、ダウン症候群患者の日常生活の質の向上に効果的な可能性があり、検討していきたい。

6. 結論

ヘスペリジン、ナリルチン、 α -GPC、桂皮エキスより成るミエリン活性化サプリメント(Mガード®)は、成人ダウン症候群患者の認知機能改善に有効である可能性が示唆された。

謝 辞

グロービアメリン研究所長 阿相皓晃先生には、論文作成に関して、貴重な学術的助言をいただきました。また、株式会社グロービア（村瀬仁章社長）より、本研究に使用したサプリメントの提供を受けました。ここに記して、謝意を表します。

本論文に関して、開示すべきCOIはありません。

参考文献

1. Natalie Nealea, Concepcion Padillab, Luciana Mascarenhas Fonseca, et al.: Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *NeuroImage: Clinical*. 2018; 17: 263–271
2. Christian B, Christine Ziegler : Beyond Amyloid-Widening the View on Alzheimer Disease. *J Neurochem*. 2017; 143(4):394-395
3. Kai-Hei Tse et al: DNA damage-associated oligodendrocyte degeneration precedes amyloid pathology and contribution to Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer Dement* 2018;14(5): 664-79
4. Lawrence SH et al.: Trial of Solanezumab for mild dementia due to Alzheimer Disease. *N Eng J Med* 2018.;378(4):321-330
5. Murphy MP: Amyloid beta solubility in the treatment of Alzheimer's disease *N Eng J Med* 2018; 378(4)391-392
6. Carla M Startin, Erin Rodger , Lucy Fodor-Wynne et al. Developing an Informant Questionnaire for Cognitive Abilities in Down Syndrome: The Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS). *PLoS One* 2016 ;11(5)
7. Laura Reiche et al. Aberrant oligodendrogenesis in Down syndrome: Shift in Gliogenesis? *Cells* 2019; 8(12):1591
8. Hajnalka Ábraháma, András Vinczea, Béla Veszprémib et al. Impaired myelination of the human hippocampal formation in Down syndrome. *Int. J. Devl Neuroscience* 2012;30(2) 147–158
9. Andrea Romano, Marta Moraschi, Riccardo Cornia et al. White matter involvement in young non-demented Down's syndrome subjects: a tract-based spatial statistic analysis. *Neuroradiology* 2018; 60(12):1335–1341
10. Hediye Pinar Gunbey, Meltem Ceyhan Bilgici, Kerim Aslan et al. Structural brain alterations of Down's syndrome in early childhood evaluation by DTI and volumetric analyses. *Eur Radiol* 2017;27:3013–3021
11. Jie Lu, Gewei Lian, Hui Zhou et al. OLIG2 over-expression impairs proliferation of human Down syndrome neural progenitors. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(10): 2330–2340.