

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16985

研究課題名（和文）マインドフルネスによる認知症発症抑制と血中microRNAの変化についての検討

研究課題名（英文）The effect of mindfulness on cognitive function and blood circulating exosomes

研究代表者

中野 正子（Nakano, Masako）

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：20709646

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、65歳以上の一般高齢者にマインドフルネスを実施し、介入前後で、認知機能検査（MoCA-J）と採血を実施した。その結果、介入前後で認知機能が向上していた。また血液からニューロン由来エクソソームを単離し、各種microRNAを測定したところ、miRNA-29cが増加していた。

次に、miRNA-29c mimicをアルツハイマー型認知症モデルマウスに脳室内投与したところ、認知機能障害が抑制され、また海馬における神経細胞死が抑制されていた。

以上から、マインドフルネスは脳内のニューロンのmiRNA-29cの発現を増加させ、神経細胞死を抑制することで、認知機能を向上させると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マインドフルネスは、うつや慢性疼痛に有効であることが知られているが、近年認知機能障害に対しても効果があることが報告されている。これまで、マインドフルネスによって、扁桃体・前帯状回などの血流が、増加することが知られている。しかしマインドフルネスによって、どのような分子的な変化が引き起こされているかわかっていなかった。

本研究では、マインドフルネスに参加した高齢者の血液から、ニューロン由来エクソソームを単離し、その結果ニューロンのmiR-29cが変化していることを捉えた。この分子的なメカニズムを解明した点が、本研究の学術的意義であると考えられる。

研究成果の概要（英文）： We recruited elderly people over 65 years and did the mindfulness intervention. Before and after the intervention, we did the test of cognitive function (MoCA-J) and collected blood samples. After the test, we found that the scores of MoCA-J were significantly improved by the intervention. On the other hand, we isolated neuron derived exosomes (NDE) from blood samples and measured microRNAs related with dementia. As a result, the expression of miR-29c was found to be up-regulated by the intervention.

Next we injected miR-29c mimic intracerebroventricularly into Alzheimer's disease mouse model. After the injection, the cognitive impairment was prevented and the neuronal death in the hippocampus was inhibited.

From these results, the mindfulness intervention is suggested to improve cognitive functions by up-regulating the neuronal expression of miR-29c and preventing neuronal death.

研究分野：神経科学

キーワード：マインドフルネス 認知機能 エクソソーム microRNA

1. 研究開始当初の背景

マインドフルネス (Mindfulness-based stress reduction: MBSR) は、うつや慢性疼痛に有効であることが知られているが、近年認知機能障害に対しても効果があることが報告されている。これまで、脳の functional MRI の所見から、扁桃体・前帯状回などの血流が、MBSR によって増加することが知られている。しかし、どのような分子的な変化が、MBSR によって引き起こされているか分かっていなかった。

2. 研究の目的

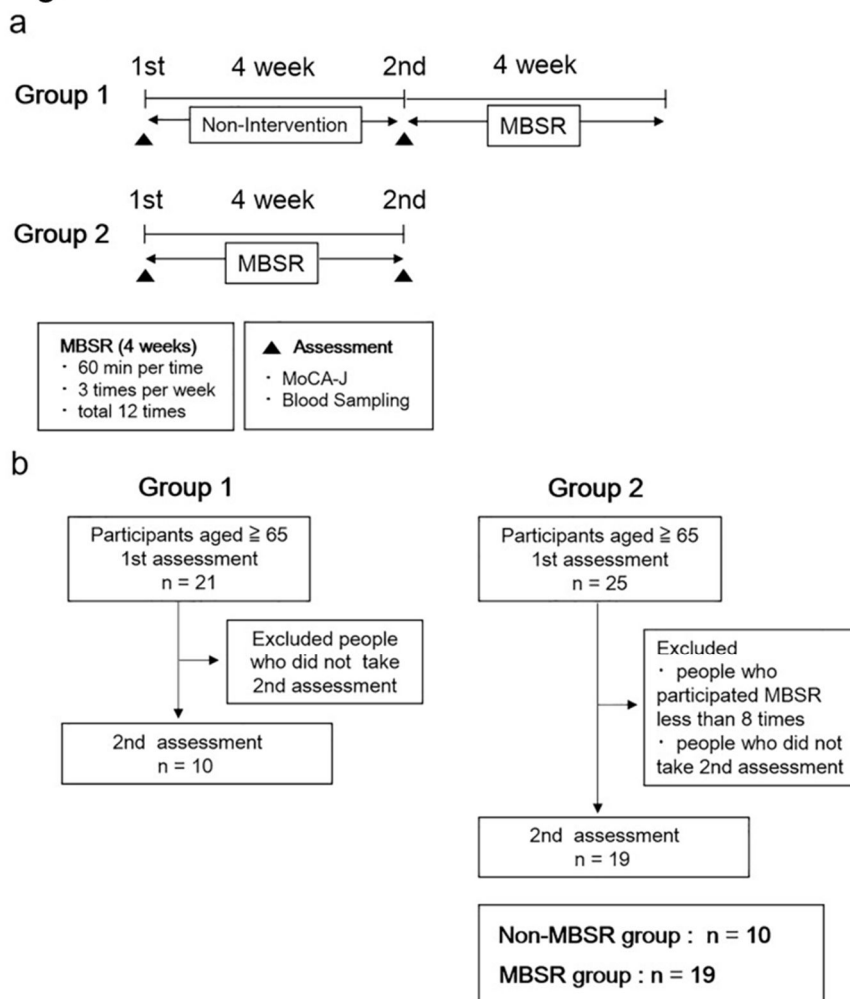
本研究では、MBSR プログラムに参加した高齢者の血液から、ニューロン由来エクソソーム (neuron derived exosomes: NDE) を単離し、NDE のどのような miRNA の変化が認知機能向上に關与しているかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

千歳市の3つの町内会から65歳以上の高齢者を募った (Figure 1)。2つの町内会は、Group 1 として、4週間の非介入期間の後、4週間の MBSR 介入を行った。もう1つの町内会は Group 2 として、4週間の MBSR のみを行った。MBSR は、週3回を4週間、計12回行った。また介入前後で、認知機能検査 (MoCA-J) と採血を行った (Figure 1a)。

Group 1 は当初21名がリクルートされたが、2回目のアセスメントに参加しなかった人を除き、最終的に10名が調査の対象となった (非介入群)。Group 2 は当初25名がリクルートされたが、MBSR プログラムの参加回数が8回以下の方、並びに2回目のアセスメントに参加しなかった人を除き、最終的に19名が調査の対象となった (介入群) (Figure 1b)。

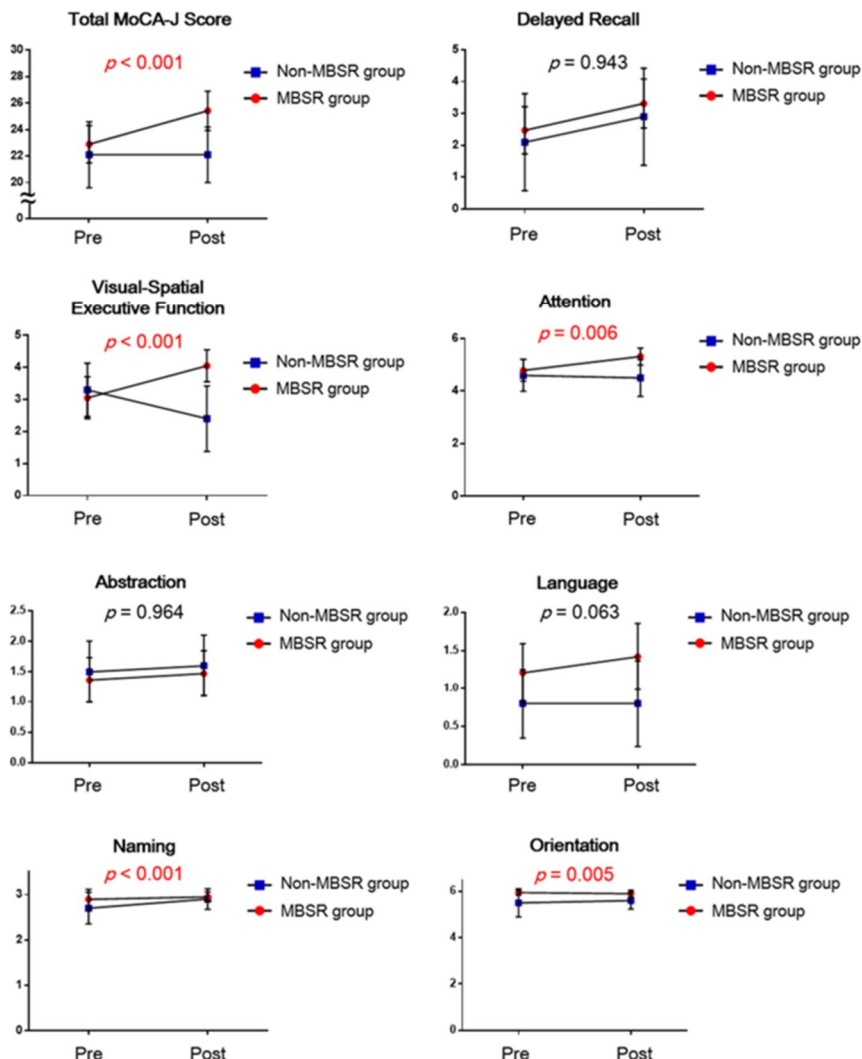
Figure1



4. 研究成果

非介入群と、介入群のMoCA-Jの結果を、Linear Mixed Modelを用いて解析した(Figure 2)。その結果、MoCA-Jの総得点(Total MoCA-J Score)が、MBSR介入群で増加していた。またMoCA-Jの各項目においては、視空間実行系(Visual-Spatial Executive Function)の点数が、MBSR介入群で増加していた。

Figure2



また参加者の血液から、ニューロン由来エクソソーム(Neuron derived exosomes: NDE)を単離し、認知症に関するmicroRNA(miRNA)を測定したところ、miR-29cの発現が介入前後増加していた(Table 1)。

Table1

miRNA	Non MBSR group (n = 10) ΔCT (post) - ΔCT (pre)	MBSR group (n = 19) ΔCT (post) - ΔCT (pre)	MBSR × Time p-value
miR-9	-0.17 ± 1.05	-0.70 ± 1.98	p = 0.084
miR-29c	-0.54 ± 0.65	-1.47 ± 2.30	p = 0.003**
miR-124	-0.28 ± 1.11	-0.70 ± 1.86	p = 0.088
miR-146a	1.06 ± 4.56	0.50 ± 2.83	p = 0.686
miR-181a	-0.12 ± 1.09	-1.10 ± 2.85	p = 0.164

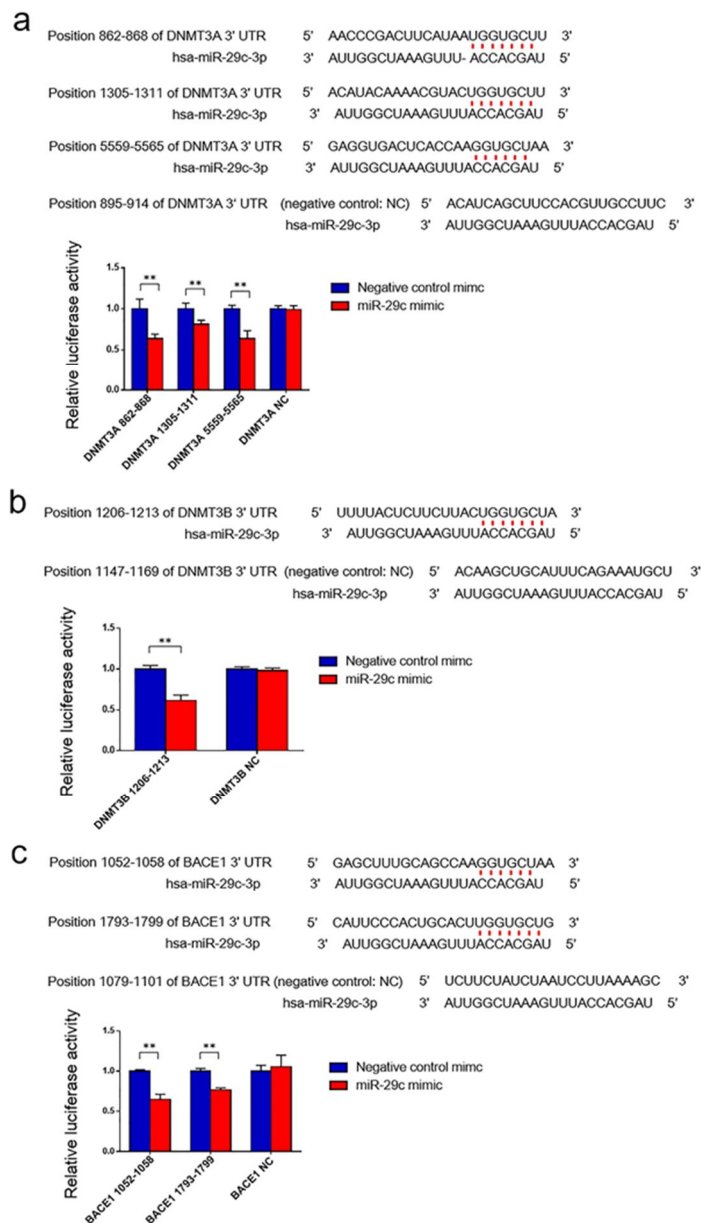
さらにmiRNA-29cがターゲットとするDNMT3A・DNMT3B・STAT3・BACE1のNDE中の遺伝子発現を調べたところ、DNMT3A・DNMT3B・BACE1の発現が介入前後で低下していた(Table 2)。

Table2

mRNA	Non MBSR group (n = 10) Δ CT (post) - Δ CT (pre)	MBSR group (n = 19) Δ CT (post) - Δ CT (pre)	MBSR \times Time p-value
DNMT3A	-0.09 \pm 1.16	1.53 \pm 2.30	$p < 0.001^{**}$
DNMT3B	-0.39 \pm 1.31	0.95 \pm 1.81	$p < 0.001^{**}$
STAT3	0.18 \pm 1.53	0.67 \pm 1.67	$p = 0.28$
BACE1	-0.19 \pm 0.78	0.06 \pm 0.72	$p = 0.023^*$

以上から、miRNA-29cの増加が、DNMT3A・DNMT3B・BACE1の発現を抑制していたと考えられた。その仮説を確かめるため、ルシフェラーゼアッセイを行ったところ、miRNA-29cがそれらの発現を抑制することが、HEK293細胞を用いた実験で確認された (Figure 3)。

Figure3

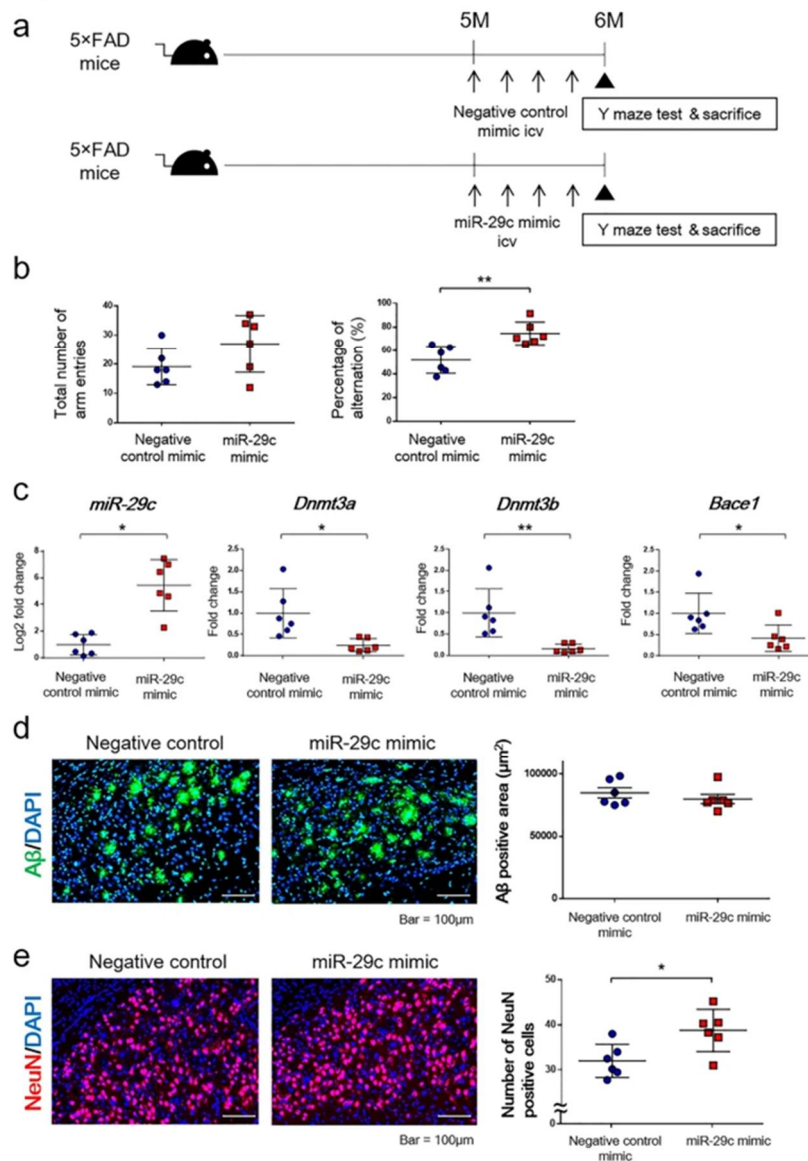


次に、miRNA-29cの増加が、脳内にどのような変化をもたらすかを検証するため、miRNA-29c mimicをアルツハイマー型認知症モデルマウスに脳室内投与した (Figure 4a)。その結果、認知機能障害が抑制されていることが、Y字迷路試験で明らかとなった (Figure 4b)。また海馬におけるmiR-29cの増加及び、DNMT3A・DNMT3B・BACE1の発現低下が確認された (Figure 4c)。

組織学的検索では、海馬におけるアミロイドの発現に変化は見られなかった (Figure 4d)。BACE1 は、アミロイド前駆タンパク質 (APP) を切断する酵素の一つであるが、アルツハイマー型認知症モデルマウス 5xFAD の APP 産生能が高いため、BACE1 低下の効果は不十分であったと考えられた。

また海馬の神経細胞死が抑制されていることが明らかとなった (Figure 4e)。この神経細胞死の抑制については、DNMT3A・DNMT3B の低下による効果だと考えられた。

Figure 4



以上から MBSR は、ニューロンの miRNA-29c の発現を増加させ、神経細胞死を抑制することで、認知機能を向上させると考えられた。以上は、Scientific Report に掲載 (doi: 10.1038/s41598-021-01318-y)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashizume Shin, Nakano Masako, Kubota Kenta, Sato Seiichi, Himuro Nobuaki, Kobayashi Eiji, Takaoka Akinori, Fujimiya Mineko	4. 巻 11
2. 論文標題 Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21848
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-01318-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	橋爪 紳 (Hashizume Shin) (50896602)		
研究協力者	藤宮 峯子 (Fujimiya Mineko) (10199359)		
研究協力者	久保田 健太 (Kubota Kenta) (70809871)		
研究協力者	小林 英司 (Kobayashi Eiji) (20781272)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------