



配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

2025 年 11 月 19 日

大阪公立大学

粘り強さと柔軟性に関与する脳内メカニズムを解明 強迫性障害の新たな治療法に繋がる可能性

<ポイント>

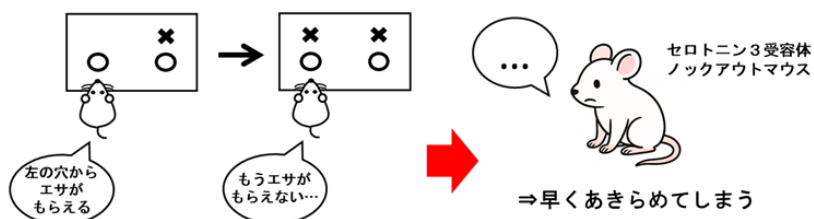
- ◇根気強さに関与するセロトニン 3 受容体の欠損により、認知的柔軟性が高まることを発見
- ◇強迫性障害の病態理解や新たな治療法の開発につながる可能性

<概要>

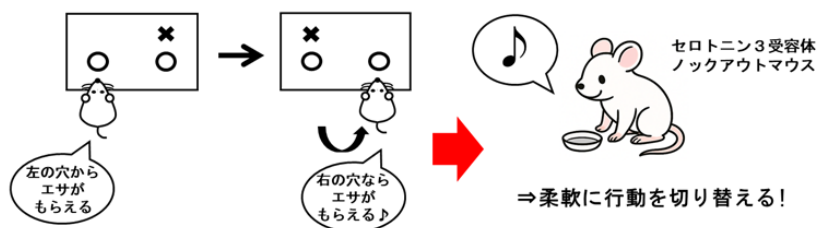
セロトニンは、睡眠や認知、情動など多様な脳機能に関与する神経伝達物質であり、その働きは複数の受容体によって制御されています。なかでもセロトニン 3 受容体は、近年の研究において「根気強さ」に関与することが示されていますが、その他の機能については十分に解明されていませんでした。

大阪公立大学大学院医学研究科脳神経機能形態学の
中園 智晶特任助教（研究当時）と近藤 誠教授の研究グループは、セロトニン 3 受容体が認知機能においてどのような役割を果たしているかを明らかにするため、同受容体を欠損させたノックアウトマウスを用いて、オペラント条件づけ※1 による複数の行動実験を実施しました。その結果、ノックアウトマウスは報酬が得られなくなった状況では早期に

オペラント条件づけ実験 1：消去課題



オペラント条件づけ実験 2：ルール切り替え課題



行動を中止し、根気強さが低下する一方で、報酬を得るために行動を切り替える課題では、健常マウスよりも迅速に新しいルールに適応し、高い柔軟性を示しました。これは、セロトニン 3 受容体が「根気強さ」を促進する一方で「柔軟性」を抑制する可能性を示しています。本研究は、根気と柔軟性のバランスが崩れ、根気の方へ過度に傾いた状態の強迫性障害の病態理解や、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025 年 10 月 27 日に、国際学術誌『Behavioural Brain Research』にオンライン公開されました。

<近藤 誠教授・中園 智晶特任助教のコメント>

「根気」と「柔軟性」のバランスは誰にとっても重要であり、このバランスが崩れ、「根気」に偏りすぎた状態が強迫性障害（強迫症）と考えられます。強迫性障害の薬物療法では、セロトニンを増加させる選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）^{*2}が用いられますが、セロトニンと強迫性障害の関係は未だ十分に解明されていません。SSRI が効果を示さない患者に対しては、セロトニン 3 受容体を阻害する薬が有効な場合もあります。マウスの行動が教えてくれた知見が、強迫性障害のより良い治療へ繋がることを期待します。

<研究の背景>

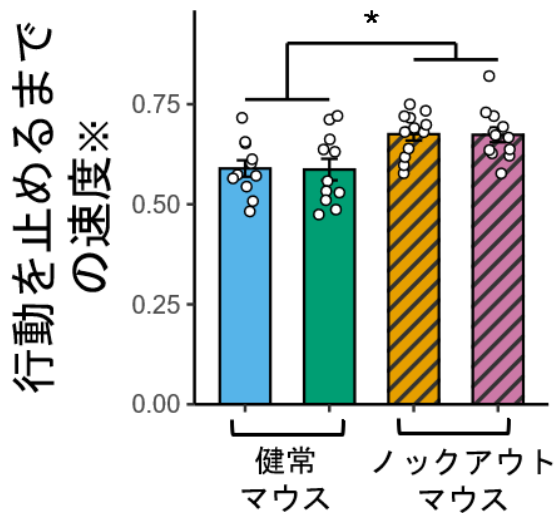
脳の中では、神経細胞同士が、さまざまな神経伝達物質を用いて信号を伝達し、情報処理を行っています。この神経伝達物質の一つであるセロトニンは、情動に関わる脳内物質として広く知られており、摂食行動や睡眠覚醒、情動、認知などさまざまな脳機能に重要であることが分かっています。このようなセロトニンに関わる多様な脳機能は、神経細胞がセロトニンの信号を受け取るメカニズムであるセロトニン受容体にいくつかのバリエーションがあり、それぞれが異なった機能を持っていることによると考えられます。その受容体の一つであるセロトニン 3 受容体は、神経細胞をダイレクトに活動させるイオンチャネル型受容体として働き、他のセロトニン受容体と異なった機能を持つと考えられています。近年の研究では、この受容体が根気強さを生み出すメカニズムの一つであると明らかにされましたが、その他の機能には不明な点が多く残っていました。

<研究の内容>

本研究では、セロトニン 3 受容体が認知機能にどのような役割を果たしているのかを明らかにするため、遺伝子組み換えによりセロトニン 3 受容体を欠損させたノックアウトマウスを用いて実験を行いました。オペラント条件づけを用いた複数の行動課題を実施し、ノックアウトマウスと健常マウスの行動を比較しました。

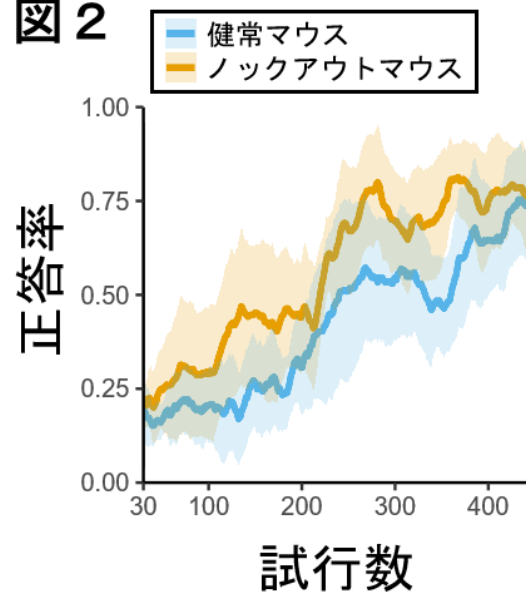
まず、「これまでに学習した行動では報酬（エサ）が得られなくなる」という消去課題においては、ノックアウトマウスは健常マウスよりも早く行動を中止する傾向が見られました（図 1）。この結果から、先行研究で報告されていたセロトニン 3 受容体の「根気強さ」への関与を確かめることが出来ました。さらに、「これまでとは違う行動をすることで報酬が得られる」というルール切り替え課題を行ったところ、ノックアウトマウスは健常マウスよりも早く学習することが出来ました（図 2）。これは、セロトニン 3 受容体を持たないことで「根気」を失っていたノックアウトマウスが、その一方で高い「柔軟性」を発揮することを示しています。これらの結果から、セロトニン 3 受容体は「根気強さ」を強める働きを持つ一方で、「柔軟性」を抑制する働きがあることが明らかになりました。

図 1



※値が高いほど早く止める
(早くあきらめる)

図 2



<期待される効果・今後の展開>

本研究成果は、セロトニン 3 受容体の機能異常が SSRI の効果が見られない強迫性障害に関与している可能性を示唆しており、今後の病態解明や新たな治療法の開発に貢献することが期待されます。

<資金情報>

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（22K11498, 23K14674）、AMED（JP20lm0203007, JP21wm0525026）、大阪難病研究財団、内藤記念科学振興財団、ブレインサイエンス振興財団、第一三共生命科学研究振興財団からの助成を受けました。

<用語解説>

※1 オペラント条件づけ：動物が特定の行動（本研究では左もしくは右の穴に鼻先を入れる行動）をしたら報酬（エサ）を与えることによって、その反応を訓練させる実験手続き。

※2 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI）：セロトニンの再取り込みを選択的に阻害することで、セロトニンの濃度を上昇させる薬。うつ病や PTSD、強迫性障害などの精神疾患の治療に用いられている。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Behavioural Brain Research

【論文名】 Deletion of the 5-HT3A receptor reduces behavioral persistence and enhances flexibility

【著者】 Tomoaki Nakazono, Makoto Kondo

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115896>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科

脳神経機能形態学

教授 近藤 誠（こんどう まこと）

TEL : 06-6645-3705

E-mail : mkondo@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：久保

TEL : 06-6967-1834

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp