**Homer1/mGluR5 activity moderates vulnerability to chronic social stress.**

Wagner KV, Hartmann J, Labermaier C, Häusl AS, Zhao G, Harbich D, Schmid B, Wang XD, Santarelli S, Kohl C, Gassen NC, Matosin N, Schieven M, Webhofer C, Turck CW, Lindemann L, Jaschke G, Wettstein JG, Rein T, Müller MB, Schmidt MV.

Neuropsychopharmacology. 2015 Mar 13;40(5):1222-33.

Homer1はgroup 1 mGluR (mGluR1,5)の足場タンパクであり、mGluRの機能を制御しているが、mGluRがうつや不安障害に関与していることから、Homer1もこれらの精神障害に関係があると考えられている。本論文では、慢性social defeatストレス(慢性ストレス)による「うつモデルマウス」を用いて、ストレス応答を制御する視床下部－下垂体－副腎系(HPA axis)機能とうつ様行動における、Homer1の重要性を検討した。

はじめに慢性ストレスによるHomer1 mRNA発現を海馬で検討したところ、最初期タンパクであるHomer1aには変化がなかったが、Homer1b/c mRNAの増加が見られるとともに、mGluR5-Homer1結合の著しい低下が見られた。Homer1 KOマウスでは、HPA axis機能亢進とマウスの過活動が見られ、HPA axisをHomer1が制御していることが示唆された。一方、mGluR5阻害剤CTEPの経口投与はHPA axis機能には影響はないが、慢性ストレスによるlocomotion低下、female urine sniffing testにおける、メス尿に対する関心が減少するanhedoniaの改善効果が見られた。さらに海馬でHomer1a強制発現したマウスではHPA axis機能が亢進するとともに、慢性ストレスによる強制水泳時の不動時間亢進が増大しており、ストレスに対する感受性が高まっていた。これらの結果から、Homer1は動物の気分を制御しており、抗うつ剤のターゲットとなりうることを明らかにした。