

Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep

Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL.

Science 355, 511-515, 2017

睡眠中に学習が強化される(memory consolidation)という報告がある一方、synapse homeostasis hypothesis では、学習の際には LTP メカニズムによってシナプス伝達が強化されるが、睡眠中にシナプス全体の強度が(homeostatic に)下がる、と想定されている。そこで本研究では睡眠中に homeostatic scale-down が起きる可能性、さらにそのメカニズムを検証した。

睡眠中と覚醒中の皮質・海馬から PSD を調整し蛋白定量したところ、睡眠時には GluR1, 2, リン酸化 GluR1 が減少していた。また皮質 V 層細胞に superecliptic pHluorin (SEP)-tagged GluR1 を発現させ、in vivo 2-photon イメージングを用いてシナプス部位での GluR1 を計測したところ、睡眠時に大きなスパイクで GluR1 がやや減少していた。さらに睡眠時に Homer1a が PSD に集積して、逆に mGluR5, homer1L, IP3R 複合体が減少していることから、睡眠時に mGluR5 (glu 結合なしで) 継続的に活性化され、AMPA がシナプス部位から取り込まれて scale down することがわかった。また、明時間に(=マウスの寝る時間) contextual fear conditioning をした直後に mGluR1/5 を薬理的に阻害した場合は、次の日に freezing が増強していたことから、scaling が学習に影響する可能性が示唆された。さらに、薬理的な検討から、睡眠時の Homer1a の PSD 集積はアデノシン A1 受容体の作用、覚醒時に Homer1a が PSD から減少するのはノルアドレナリンの作用によって制御されていることを明らかにした。