

2017 年度国家自然科学奖公示内容

项目名称	抑郁症发病机制及治疗新靶点的研究
推荐单位（专家）意见	
该项目从新的视角对抑郁症的发病机制和抗抑郁新药靶开展了深入系统的研究，取得的主要原创性成果包括：①在国际上揭示了抑郁症发病的新机制—星形胶质细胞ATP释放减少和神经元型一氧化氮合酶表达增加，为抗抑郁药的研发提供了新靶点。②在国际上首先发现间歇性低氧是一种非药物长效抗抑郁新手段。③在国际上揭示了调节恐惧记忆的新机制-神经调节素1-ErbB4信号通路，为抗抑郁提供了新策略。 该系列研究的代表性论文发表在Nat Med、PNAS、J Neurosci、Stem Cells等国际著名杂志上。8篇代表性论文被SCI正面他引415次。发表的论文被国际著名杂志以亮点文章予以推荐，入选国家自然科学基金委年度基础研究成果，被评为年度中国百篇最具影响国际学术论文，进入ESI全球前1%高被引论文，国际著名学者以“新发现、新药物靶点”为题高度评价该研究工作。培养了包括国家杰青、长江学者特聘教授、国家万人计划、国家优青等优秀人才。 推荐该项目为国家自然科学奖<u>二</u>等奖。	
项目简介	
本项目属医学神经生物学研究领域。抑郁症是最为常见的精神疾病，终身患病率为12-20%；据WHO预计，到2030年抑郁症将成为首位致残原因。但目前对抑郁症的发病机制仍不清楚，临床上抗抑郁药多存在用药依从性差、有效率低、副作用大及停药后高复发率等问题。因此，阐明抑郁症的发病机制，寻找起效快、有效率高、作用持久、副作用小的抗抑郁新药靶和新手段是当前抑郁症研究的关键科学问题。以往国际上对抑郁症的研究主要集中于单胺能神经系统，而本项目从脑胶质细胞及细胞内信号通路入手，深入地研究了抑郁症的发病机制以及非药物抗抑郁的新手段；持久的恐惧记忆是导致抑郁发生的重要因素，本项目还深入地研究了调节恐惧记忆的分子机制。获得主要原创性成果如下：①在国际上首次揭示了抑郁症发病的一种新机制—星形胶质细胞ATP释放减少，并发现ATP具有快速的抗抑郁及促进成年海马神经发生的作用，其作用由P2受体介导，为快速抗抑郁药的研发提供了新靶点。②在国际上首先发现间歇性低氧通过促进成年海马神经发生发挥长效的抗抑郁作用，为非药物抗抑郁提供了一种新手段。③在国际上首次揭示了神经元型一氧化氮合酶在抑郁发生及抑郁易感性的性别差异中的重要	

作用，为抑郁症治疗提供了新药靶。④在国际上首次揭示了神经调节素1-ErbB4信号通路调节GABA释放的主要神经元类型及在调节恐惧记忆中的重要作用，为抗抑郁提供了新策略。本系列研究的代表性论文发表在Nat Med (IF:28.6)、PNAS (IF:9.6)、J Neurosci (IF:6.3)、Stem Cells (IF:6.5) 等国际著名杂志上。20篇主要论文影响因子合计127,平均IF6.4/篇，主要发现和结论被国际权威实验室多次引证和正面评述，被Nature (IF:40.7)、Nat Rev Drug Discov (IF:42.1)、Nat Rev Neurosci(IF:30.7)、Physiol Rev(IF:29.1)、Neuron(IF:15.0)等一流专业杂志正面他引993次（SCI他引923次），其中8篇代表性论文被正面他引443次（SCI他引415次）。发表在Nat Med上的文章被Nat Rev Neurosci以亮点文章予以推荐，瑞典和法国著名学者在Faculty of 1000以“新发现、新药物靶点”为题高度评价该研究工作，论文还入选国家自然科学基金委2013度11项基础研究成果。发表在PNAS上的文章被评为2010年度中国百篇最具影响国际学术论文，并进入2012年ESI全球前1%高被引论文。培养的研究生中，2人获国家杰青、1人获国家优青、1人获聘教育部长江学者特聘教授、2人入选国家万人计划、2人获广东省杰青。27次应邀在国际学术会议上做大会或专题报告，10次应邀在全国学术会议上做大会或专题报告，12次应邀在国际和国内大学和研究所做学术报告，应邀为Curr Med Chem, Neurosci Bull, Nitric Oxide撰写了三篇综述文章。

客观评价

本项目8篇代表性论文被正面他引443次（SCI他引415次）。特别是国际权威专家在Nat Rev Drug Discov (IF:42.1)、Nat Rev Neurosci (IF:30.7)、Physiol Rev(IF:29.1)、Trends Neurosci (IF:13.0)、Trends Genet (IF:10.5) 等杂志上发表综述文章，正面评价我们的研究工作。

（注：影响因子为近三年平均值）

1、美国科学院院士Fred H. Gage 在他们撰写的关于“成年神经发生的调节和功能：从基因到认知”的综述文章中（Physiol Rev 2014,94:991; IF:29.1），正面评价我们的研究成果（Nat Med 2013,19:773; Stem Cells 2013,31:1633），“星形胶质细胞来源的ATP 可促进成年海马神经发生。阻断星形胶质细胞释放ATP 导致小鼠出现抑郁样表型，而促进星形胶质细胞释放ATP 则有抗抑郁效应，为成年神经发生与抑郁症存在紧密关联的假说提供了有力支持。”

2、法国科学家在Neuron（2014,83:417; IF:15.0）上发表的文章正面引用我们的研究成果（Nat Med 2013,19:773），“星形胶质细胞来源的ATP 调节抑郁样行为”，并以此为基础，深入研究了ATP 调控突触长时程可塑性的分子机制。

3、美国科学家A Aguirre 在Neuron（2015,88:941; IF:15.0）发表文章正面引用了我们的工作（Nat Med 2013;19:773），肯定了“星形胶质细胞释放ATP产生抗抑郁样效应，使用基因手段抑制星形胶质细胞释放ATP产生抑郁样行为”。

4、国际胶质细胞领域著名学者在Trends Neurosci（2015,38:535; IF:13.0）上发表综述

文章，正面引用我们的研究成果（*Nat Med* 2013,19:773），肯定了“促进星形胶质细胞释放ATP 具有抗抑郁效应”，并以此作为其提出的星形胶质细胞参与调节情感的核心论据之一。

5、韩国科学家In Kyoon Lyoo 等在我们的研究基础上（*Nat Med* 2013,19:773），进一步通过临床研究发现，磷酸肌酸比传统抗抑郁药依他普仑具有更加显著的抗抑郁效应（*Biol Psychiatry* 2016,80:439; IF:10.3），而磷酸肌酸正是体内ATP 的能量储存库。

6、国际胶质细胞领域著名学者N Toni在*Neuron*（2015, 88:957; IF:15.0）和*PNAS*（2016,133: E2536; IF:9.6）发表文章正面引用了我们的研究工作（*Stem Cells* 2013,31:1633），肯定了“海马星形胶质细胞释放ATP促进成年干细胞增殖”，并以此为基础深入研究了星形胶质细胞调控新生神经元网络整合，和脉管系统在星形胶质细胞与神经干细胞相互作用的机制。

7、国际抑郁症领域著名学者Ronald S. Duman等在*PNAS*（2010,107:2669; IF:9.6）上发文正面引用了我们的研究成果（*J Neurochem* 2007,103:1843），肯定了“NO抑制成年海马神经发生，并介导慢性应激抑制神经发生效应”，并以此为基础深入研究了慢性应激导致NO升高的上游分子机制。

8、美国科学家在*PNAS*（2011,108:13293; IF:9.64）发表的文章正面引用我们的研究成果（*J Neurochem* 2007,103:1843），“海马的神经元型一氧化氮合酶与慢性抑郁和神经发生相关”，并研究发现神经元型一氧化氮合酶的持续激活可能参与InsP3R-CaMKIV-CREB信号通路介导的神经细胞死亡，进而在老年痴呆发病过程中发挥作用。

9、英国科学家在*Neuropsychopharmacol*（2014,39:2857; IF:7.1）发表的文章正面引用我们的研究成果（*J Neurosci* 2011,31:7579），“神经元型一氧化氮合酶参与调节HPA轴，并受应激调控，参与应激导致的行为、神经和内分泌反应”，并以此为基础深入研究了神经元型一氧化氮合酶单核苷酸多态性在抑郁发病过程中的作用。

10、澳大利亚科学家 M Berk 在 *Mol Psychiatry*（2013,18:595; IF:14.3）上发表综述，正面引用了我们的研究成果（*J Neurosci* 2010,30:2433），充分肯定了“抗抑郁药弗罗西汀降低了海马一氧化氮合酶活性”。

11、英国科学家GE Hardingham在*Neuron* (2012,74:543; IF:15.0)上的研究论文正面引用了我们的研究成果（*Neurosci* 2006,141:827），肯定了“一氧化氮合酶抑制海马CREB磷酸化”，并以此为基础深入研究了谷氨酸GluN2受体-C端连接PSD95-NOS信号通路参与到神经元兴奋性毒性反应。

12、加拿大学者Mark G. Swain在*J Neurosci*（2013, 33:14878; IF:6.34）上的研究论文正面引用我们的研究成果（*PNAS* 2012,109:14224），肯定了“海马在情绪和行为中的重要作用”，并以此为基础在疾病模型小鼠上深入探讨海马功能活动与多种异常行为之间的关系。

13、法国著名学者G Griebel在权威综述类杂志Nat Rev Drug Discov (2013,12:667; IF:42.1)上发表综述文章,正面引用我们的研究成果(J Neurosci 2010, 30:2433),充分肯定了“5-羟色胺1A型受体调节焦虑相关行为的作用”,并指出5-羟色胺1A型受体激动剂可能是开发抗焦虑药物的潜在靶点。

14、美国著名科学家 ED Leonardo 在 J Neurosci (2011,31:6008; IF:6.3)上发表研究论文,正面引用了我们的研究成果(J Neurosci 2010, 30:2433),肯定了“5-羟色胺 1A 型受体调节焦虑相关行为的作用”,并以此为基础开展了 5-羟色胺 1A 型受体在先天性焦虑神经网络形成的相关研究。

15、荷兰科学家JE Verhoeven在Mol Psychiatry (2013,19:895; IF:14.3)上的研究论文正面引用我们的研究成果(J Neurosci 2011, 31:12258),肯定了“海马神经发生与端粒酶活性相关”,并以此为基础在临床上开展了抑郁症与细胞老化之间的相关性研究。

16、西班牙科学家Maria A. Blasco在著名杂志Trends Genet (2013,29:513; IF:10.5)上发表综述文章,正面引用我们的研究成果(J Neurosci 2011,31:12258),充分肯定了“海马过表达端粒酶可使神经发生水平上调,产生抗抑郁效果,并且预防慢性温和应激引起的行为学改变”,并以此作为其提出的端粒酶是多种疾病的潜在治疗靶点的核心论据之一。

17、美国科学家RC Harris 在著名杂志Physiol Rev (2016,96:1025; IF:29.1)发表综述文章,正面引用我们的研究成果(PNAS 2010,107:21818),肯定了“NRG1-ErbB4信号通路异常可能是精神疾病中的致病因素”。

18、美国耶鲁大学学者MJ Higley 在国际著名杂志Nat Rev Neurosci (2014,15:567; IF:30.7)上发表综述文章,正面引用我们的研究成果(PNAS 2010,107:21818),肯定了“GABA活性调节兴奋性突触长时程增强”,并以此作为其提出的GABA 调节钙依赖的突触可塑性的强度和方向的核心论据之一。

19、美国著名专家A Sawa 等在Nat Commun (2015,6:10118; IF:11.2)上发表研究论文正面引用了我们的研究成果(PNAS 2010,107:21818),并以此为基础深入研究了DISC1 对NRG1-ErbB4 信号通路的调控作用。

20、美国科学家在Ann Neurol (2011,69:975; IF:10.5)发表的文章正面引用我们的研究成果(J Neurosci 2010,30:12653),“间歇性低氧具有促进成年神经发生的作用”,并以此为基础,深入研究了间歇性低氧的脑保护作用及机制。

21、著名睡眠研究专家Lena Lavie 在其综述文章(Sleep Med Rev 2014,20:27; IF:8.3)正面引用了我们的研究成果(J Neurosci 2010, 30:12653),指出“为临床前期研究中发现间歇性低氧促进成年神经发生提供证据”,并以此作为其提出的间歇性低氧具有心脑保护作用的核心论据之一。

22、美国光遗传技术的发明者Karl Deisseroth 等在Nature 上的论文(2015, 527:179; IF:40.7)正面引用了我们的研究成果(Neuropharmacol 2013,72:148),并以此为基础进一

步利用光遗传学手段详细研究了焦虑和恐惧的神经环路。

23、美国科学家在J Neurosci (2013,33:11048; IF:6.34) 发表的文章正面引用我们的研究成果(Int J Neuropsychopharmacol 2010,13:623),“抗抑郁药通过增加海马BDNF 水平发挥效应”,并以此作为其提出的抑郁不敏感小鼠通过升高BDNF 实现抑郁耐受的核心论据之一,深入研究了导致抑郁耐受和不耐受差别的分子机制。

主要完成人情况

第 (1) 完成人	姓名	高天明	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学
	是《重要科学发现》中的第①、②、④项研究成果的负责人,负责实验设计、技术指导,资料分析和总结及论文撰写;是代表性论文中第 1、2、5 篇的通讯作者。					
	证明材料:代表性论文 1、2、5					
	曾获得国家科技奖情况:2011 年获国家自然科学奖二等奖(第一完成人)					
第 (2) 完成人	姓名	朱东亚	完成单位	南京医科大学	工作单位	南京医科大学
	是《重要科学发现》中的第③项研究成果的负责人,负责实验设计、技术指导,资料分析和总结及论文撰写;是代表性论文中第 3、4、6、7 篇的通讯作者。					
	证明材料:代表性论文 3、4、6、7					
	曾获得国家科技奖情况:					
第 (3) 完成人	姓名	朱心红	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学
	是《重要科学发现》中的第①、②项研究成果的负责人,负责实验设计、技术指导,资料分析和总结及论文撰写;是代表性论文中第 1、5、8 篇的通讯作者。					
	证明材料:代表性论文 1、5、8					
	曾获得国家科技奖情况:					
第 (4) 完成人	姓名	曹雄	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学
	是《重要科学发现》中的第①、②项研究成果的主要完成人,负责主要实验的操作和代表性论文的撰写;是代表性论文中第 1、8 篇的第一作者。					
	证明材料:代表性论文 1、8					
	曾获得国家科技奖情况:					
第 (5) 完成人	姓名	陈永君	完成单位	南方医科大学	工作单位	广州中医药大学
	是《重要科学发现》中的第④项研究成果的主要完成人,负责主要实验的操作和代表性论文的撰写;是代表性论文中第2篇的第一作者。					
	证明材料:代表性论文 2					
	曾获得国家科技奖情况:					

本成果的 5 名完成人：高天明、朱东亚、朱心红、曹雄、陈永君，合作时间为 2006.01.01-2013.12.31，合作期间共同研究抑郁症发病机制及治疗新靶点，是教育部长江学者和创新团队发展计划创新团队项目(IRT1142)的主要成员。合著论文发表在 Nat Med、PNAS、J Neurosci、Stem Cells、Int J Neuropsychopharmacol、Curr Med Chem、Neurosci Bull、Mol Neurobiol 等国际学术期刊共 8 篇。

知情同意证明

代表性论文 2 共同通讯作者梅林，代表性论文 3 共同通讯作者罗春霞、第一作者胡瑶，代表性论文 4 第一作者张晶，代表性论文 5 共同一作严华成，代表性论文 6 共同一作周其冈、胡瑶，代表性论文 7 共同一作周其冈、胡瑶、华焱，未列入项目主要完成人，皆同意用其文章申报 2017 国家自然科学奖。