

参与申报 2019 年度国家自然科学基金项目公示

根据《国家科学技术奖励工作办公室关于 2019 年度国家科学技术奖提名工作的通知》要求，现对我所参与申报 2019 年度国家自然科学基金项目进行公示。公示期：2019 年 1 月 9 日至 2019 年 1 月 15 日，公示期内如对公示内容有异议，请您向科技处反映。

联系人及联系电话：谭月，64889881

附件：2019 年度国家自然科学基金公示内容（抑郁症发病机理及抗抑郁新靶点的研究）

单位（盖章）：中国科学院生物物理研究所

2019 年 1 月 8 日



2019 年度国家自然科学基金公示内容

项目名称	抑郁症发病机理及抗抑郁新靶点的研究
提名专家意见	
<p>1、 姓名：张旭</p> <p>工作单位：中国科学院上海生命科学研究所</p> <p>职称：研究员</p> <p>学科专业：病理学</p> <p>推荐意见：</p> <p>据 WHO 预计，到 2030 年抑郁症将位列疾病总负担的首位。抑郁症以其高患病率、高致残率以及自杀倾向，已然成为一个严重的公共卫生问题。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是当前抑郁症研究的关键科学问题。该项目从新的视角对抑郁症的发病机理和抗抑郁新靶点开展了深入系统的研究，取得以下主要原创性成果：①在国际上率先发现抑郁症发病的新机制—星形胶质细胞 ATP 释放减少和 nNOS 信号通路异常，提出了抑郁症发病新假说，并为快速抗抑郁药的研发提供了新靶点；②在国际上首次报道了介导恐惧反应的一条关键神经环路—视觉中枢上丘-二叠体旁核-杏仁核，并发现反复激活该环路可诱发抑郁表型，为深入理解抑郁症发病机理提供了新的视角。该系列研究的 8 篇代表性论文发表在 Science、Nat Med、Nat Neurosci、PNAS 等国际著名杂志上，影响因子总计 155.8，论文被正面他引 700 余次，主要发现和结论被国际权威专家多次引证和正面评述。</p>	
<p>2、 姓名：叶玉如</p> <p>工作单位：香港科技大学</p> <p>职称：教授</p> <p>学科专业：神经生物学</p> <p>推荐意见：</p>	

抑郁症是最常见的精神疾病，但机制不清。以往国际上对抑郁症的研究主要集中于单胺能神经系统，该项目从脑胶质细胞、细胞内信号通路及神经环路入手，取得多项创新性研究成果：1、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；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。2、发现 nNOS 信号通路在抑郁发生中的重要作用；首先报道了神经细胞的核膜上表达 BK 通道（NO 的下游靶分子）及其调控核钙信号的新功能。3、发现视觉中枢上丘 PV+神经环路介导恐惧反应，反复激活该环路促发抑郁样行为；揭示了神经调节素 1-ErbB4 信号通路在调节恐惧记忆中的重要作用。研究工作对进一步理解抑郁症的发病机制，探索新的防治靶点具有重要的科学意义。该系列研究的代表作发表在 Science、Nat Med、 Nat Neurosci 等国际权威杂志，并被 Nature、Cell 等权威期刊他引 775 次，在国际上引起广泛关注和认可。发表在 Nat Med 上的工作被 Nat Rev Neurosci 以亮点文章予以推荐，被 Faculty of 1000 以“新发现、新靶点”为题高度评价，并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 上的工作被评为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。

3、 姓名：陆林

工作单位：北京大学第六医院

职称：教授

学科专业：精神病学

推荐意见：

抑郁症是最为常见的心境障碍，已然成为一个严重的公共卫生问题，预计到 2030 年抑郁症将位列疾病总负担的首位。以往国际上对抑郁症的研究主要集中于单胺能神经系统，而该项目从脑胶质细胞、细胞内信号及恐惧环路通路入手，深入系统地研究了抑郁症的发病机制以及抗抑郁新靶点。获得主要原创性成果：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，为快速抗抑郁药的研发提供了新靶点；通过探索促进成年海马神经发生的非药物抗抑郁方法，在国际上首先发现间歇性低氧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。②在国际上首次揭示了 nNOS 信号通路在抑郁发生中的重要作用，为抑郁症治疗提供了新靶点。③在国际上首次报道了一条介导恐惧反应

的关键神经环路，反复激活该环路可诱发抑郁样行为，为理解抑郁症发病机理提供了新的视角；发现 NRG1-ErbB4 信号通路对恐惧记忆具有重要的调节作用，为抗抑郁药的研发提供了新策略。该项目 8 篇代表性论文分别发表在 Science、Nat Med（2 篇）、Nat Neurosci、PNAS（2 篇）等国际著名杂志上，被 Nature、Cell、Nat Rev Neurosci、Pharmacol Rev、Physiol Rev、Annu Rev Neurosci 等一流学术杂志正面他引 775 次。

推荐该项目为国家自然科学奖二等奖。

项目简介

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 年抑郁症将位列疾病总负担的首位。抑郁症以其高患病率、高致残率以及自杀倾向，已然成为一个严重的公共卫生问题。但目前对抑郁症的发病机理仍不清楚，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理，寻找起效快、有效率高、作用持久、副作用小的抗抑郁新靶点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递质系统，而该项目从脑胶质细胞及细胞内信号通路入手，深入系统地研究了抑郁症的发病机理以及抗抑郁新药靶；过度或反复的恐惧刺激易引发抑郁障碍，该项目还深入系统地研究了介导恐惧反应的关键神经环路及调节恐惧记忆的分子机理。获得主要原创性成果如下：①在国际上首先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，提出了抑郁症发病的星形胶质细胞假说；发现ATP具有快速的抗抑郁和促进成年海马神经发生的作用，为快速抗抑郁药的研发提供了新靶点；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新手段。②在国际上首先揭示了nNOS信号通路在抑郁发生中的重要作用；首次报道了神经细胞的核膜上表达BK通道（NO的下游靶分子）及其调控核钙信号的新功能，为抑郁症治疗提供了新药靶。③在国际上首次报道了一条介导恐惧反应的关键神经环路—视觉中枢上丘-二叠体旁核-杏仁核，并发现反复激活该环路可诱发抑郁样行为，为理解抑郁症发病机理提供了新的视角；发现NRG1-ErbB4 信号通路对恐惧记忆具有重要的调节作用，为抗抑郁药的研发提供了新策略。

该系列研究的8篇代表性论文发表在Science（IF:41.1）、Nat Med（2篇，IF:32.6）、Nat Neurosci（IF:19.9）、PNAS（2篇，IF:9.5）等国际著名杂志上，影响因子合计155.8，

被正面他引775次（Google scholar）、SCI他引574次，其中4篇论文他引>100次。主要发现在Nat Rev Neurosci、Pharmacol Rev、Physiol Rev、Annu Rev Neurosci等综述性论文中被重点介绍和正面评述，并被Nature、Cell、Nat Neurosci、Neuron等期刊多次引证（被IF>10论文引用57次）。美国科学院院士F.H. Gage、国际胶质细胞领域权威A. Araque、国际著名神经科学家M. Fainzilber、国际精神病领域权威M.H. Teicher等分别在Nat Rev Neurosci、Physiol Rev、Trends Neurosci上正面引用和评述该项目研究成果。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上的文章被评为年度中国百篇最具影响国际学术论文，并入选2012年ESI全球前1%高被引论文。部分研究结果被编入6本神经科学和精神病学领域国际权威专著，获广东省科技奖一等奖。应邀为Glia、Curr Med Chem、Neurosci Bull、Nitric Oxide撰写了4篇综述文章。主要完成人组织了国际会议5次，应邀在国际学术会议上做大会或专题报告35次，担任国际大会和分会主席12次。培养的研究生中，获国家杰青2人、入选国家万人计划3人、获长江学者特聘教授、国家优青、国家青年千人各1人。

客观评价

该系列研究的 8 篇代表性论文发表在 Science (IF:41.1)、Nat Med (2 篇, IF:32.6)、Nat Neurosci (IF:19.9)、PNAS (2 篇, IF:9.5) 等国际著名杂志上, 影响因子合计 155.8, 被正面他引 775 次 (SCI 他引 574 次), 其中 4 篇论文他引>100 次。主要发现在 Nat Rev Neurosci、Pharmacol Rev、Physiol Rev、Annu Rev Neurosci 等综述性论文中被重点介绍和正面评述, 并被 Nature、Cell、Nat Neurosci、Neuron 等期刊多次引证 (被 IF>10 论文引用 57 次)。部分研究结果被编入 6 本神经科学领域和精神病学领域国际权威专著。应邀为 Glia、Curr Med Chem、Neurosci Bull、Nitric Oxide 撰写了 4 篇综述文章。代表性论文被他人引用评价如下:

在发现点 1 方面: 该项目在国际上首先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, 提出了抑郁症发病的星形胶质细胞假说; 发现 ATP 具有快速的抗抑郁和促进成年海马神经发生的作用, 为快速抗抑郁药的研发提供了新靶点。在 Nat Med 上的文章 (2013,19:773) 发表后被包括 Neuron、Biol Psychiatry、Nat Commun 等期刊论文他引 186 次; 被发表在 Pharmacol Rev、Physiol Rev、TINS 等数十篇综述性文章正面评

述; 被 *Nat Rev Neurosci* 以亮点文章予以推荐, 瑞典和法国著名学者在 *F1000* 以“新发现、新药靶”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。美国科学院院士 F.H. Gage 在其综述文章中 (*Physiol Rev* 2014,94:991; IF:29.1) 正面评价该研究成果, “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。”国际胶质细胞领域权威 A. Araque 在 *TINS* (2015,38:535; IF:13.0) 上发表综述文章正面评述“促进星形胶质细胞释放 ATP 具有抗抑郁效应”, “胶质递质传递和 IP3R2 信号通路对情绪调节发挥关键作用”。美国科学家 A. Aguirre 在 *Neuron* (2015,88:941; IF:15.0) 发表文章正面评述“星形胶质细胞释放 ATP 产生抗抑郁样效应, 使用遗传手段抑制星形胶质细胞释放 ATP 产生抑郁样行为”。国际嘌呤受体领域著名学者 E. Boue-Grabot 在 *Neuron* (2014,83:417; IF:15.0) 上发表的文章肯定了“星形胶质细胞来源的 ATP 调节抑郁样行为”。美国科学家在该研究基础上进一步通过临床研究发现, 肌酸对传统抗抑郁药具有显著的增效作用 (*Biol Psychiatry* 2016,80:439; IF:10.3), 而脑肌酸水平的增加可促进脑内 ATP 的产生。

该研究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。研究结果发表在 *J Neurosci* (2010,30:12653), 被他引 125 次。美国华盛顿大学脑预处理研究领域权威 J. Giddy 在 *Ann Neurol* (2011,69:975; IF:10.5) 发表的文章正面引用该成果, “间歇性低氧促进成年神经发生”。国际著名睡眠研究专家 L. Lavie 在其综述文章 (*Sleep Med Rev* 2014,20:27; IF:8.3) 正面引用了该研究成果, 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”。

在发现点2方面: 在国际上首先揭示了 nNOS 信号通路在抑郁发生中的重要作用, 系列研究发表在 *Nat Med* (2014;20:1050)、*PNAS* (2012;109:14224) 和 *J Neurochem* (2007;103:1843), 文章发表后共被他引 240 次。国际抑郁症领域权威 R.S. Duman 在 *PNAS* (2010,107:2669; IF:9.5) 上发表文章正面引用了该研究成果, 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。美国生理学家协会会前主席 J.K. Foskett 在 *PNAS* (2011,108:13293) 发表的文章正面引用该成果, “海马的神经元型一氧化氮合酶与抑郁和神经发生相关”。爱尔兰著名药理学家 K.K. Dev 在 *Pharmacol Ther* (2012, 133:218; IF:10.4) 发表的综述文章正面引用该研究成果, “敲除神经元型一氧化氮合酶或一氧化氮合酶抑制剂可以逆转慢性应激导致的抑郁表型, 表明抑制神经元型一氧化氮合酶活性具有抗抑郁作用”, 并以此为基础论述了 PSD-95/nNOS 复合物可作为开发新型抗抑郁药物

的新药靶。澳大利亚学者J. Voisey在*J Affect Disorders* (2015,188:263)上发表的文章正面引用了该研究成果,“阻断nNOS和NOS1接头蛋白的相互作用具有抗抑郁作用”,并以此为基础,深入研究了精神分裂症患者中NOS1接头蛋白异构体与抑郁表型的相关性。

该项目首次报道了神经细胞的核膜上表达BK通道(NO的下游靶分子)及其调控核钙信号的新功能,为抑郁症治疗提供了新药靶。文章发表在*Nat Neurosci* (2014;17:1055),被他引28次。国际著名神经科学家M. Fainzilber教授在*TINS* (2015, 38:108)上发表的综述文章多次正面引用并评价该工作“是近年来该研究领域的首要焦点(a primary focus for most of the field)”。国际著名生理学家R. Latorre教授在*Physiol Rev* (2017, 97:39)上发表的综述文章正面引用该成果,“海马神经元核膜上表达的BK通道起着连接神经元活性、核钙信号、基因表达和树突分支的作用”。国际BK通道研究领域权威J.C. Bettinger教授在*Front Physiology* (2014;5:346)上发表的综述文章高度评价该成果,“最近有一个令人兴奋的关于神经细胞核BK通道新功能的研究报道,发现BK通道功能表达在海马神经细胞的核膜上,可调控核钙水平及活动依赖性基因表达,这项研究开辟了BK通道研究的全新领域(opens an entirely new field of study of the role of BK channels)”。国际著名细胞生物学家I. Szabo教授在*BBA* (2016;1857:1258)上发表的综述文章高度评价该发现,认为“这项重要的研究工作首次在核膜钾离子通道和神经元活性之间建立联系”。

在发现点 3 方面: 该项目在国际上首次报道了一条介导恐惧反应的关键神经环路,并发现反复激活该环路可诱发抑郁样行为,为理解抑郁症发病机理提供了新的视角。论文发表在*Science* (2015;348:1472)上,被*Nature*、*Cell*、*Nat Rev Neurosci*、*Annu Rev Neurosci*、*Neuron*等著名期刊他引75次。国际精神病领域权威M.H. Teicher在其综述文章中(*Nat Rev Neurosci* 2016,17:652; IF:32.6)正面评价该成果,并以此为基础描绘出一条“威胁信号检测-反应环路”,进而详细论述了该环路功能异常可能是导致抑郁症等精神疾病的主要原因。美国斯坦福大学学者A.D. Huberman在其综述文章(*Annu Rev Neurosci* 2017,40:499; IF:14.7)中多次正面评价该成果,又在*Nat Neurosci* (2016,19:1073; IF:19.9)中正面引用了该成果。英国学者T. Branco在*Nature* (2018,558:590; IF:41.6)发表文章正面引用该成果,并以此为基础对大脑判断启动逃逸的威胁级别进行系统研究。美国科学家P. Osten在*Cell* (2017, 171:456; IF:31.4)发表文章正面引用该成果,并以此为依据系统描述了皮层下PV神经元的网络结构特征。

该项目发现NRG1-ErbB4信号通路对恐惧记忆具有重要的调节作用,为抗抑郁药的

研发提供了新策略。文章发表在 PNAS (2010;107: 21818) 上, 被 Nat Rev Neurosci、Physiol Rev、Nat Neurosci、Neuron 等著名期刊他引 125 次。美国科学家 R.C. Harris 在 Physiol Rev (2016,96:1025; IF:29.1) 发表综述文章, 正面引用该成果, 肯定了“NRG1-ErbB4 信号通路异常可能是精神疾病中的致病因素”。美国耶鲁大学学者 M.J. Higley 在 Nat Rev Neurosci (2014,15:567; IF:30.7) 上发表综述文章正面引用该成果, 肯定了“GABA 能活动调节兴奋性突触长时程增强”。该论文还被评为 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。

主要完成人情况

第 (1) 完成人	姓名	高天明	行政职务	副校长	技术职称	教授
	排名	1	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学
	对本项目贡献		是《重要科学发现》中的第①、②、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 2、4、5、7 篇的通讯作者。			
第 (2) 完成人	姓名	朱东亚	行政职务	无	技术职称	教授
	排名	2	完成单位	南京医科大学	工作单位	南京医科大学
	对本项目贡献		是《重要科学发现》中的第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 3、6、8 篇的通讯作者。			
第 (3) 完成人	姓名	曹鹏	行政职务	无	技术职称	研究员
	排名	3	完成单位	中国科学院生物物理研究所	工作单位	北京生命科学研究所
	对本项目贡献		是《重要科学发现》中的第③项科学发现的负责人, 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 篇的通讯作者。			
第 (4) 完成人	姓名	朱心红	行政职务	教研室主任	技术职称	教授
	排名	4	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学
	对本项目贡献		是《重要科学发现》中的第①项研究成果的负责人, 负责实验设计、技术指导, 部分实验的操作以及资料分析、总结和论文			

		撰写;是代表性论文中第7篇的第一作者和第2、7篇的通讯作者。						
第 (5) 完成人	姓名	曹雄	行政职务	教研室副主任	技术职称	教授		
	排名	5	完成单位	南方医科大学	工作单位	南方医科大学		
	对本项目 贡献	是《重要科学发现》中的第①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。						
代表性论文专著目录(不超过8篇)								
序号	论文专著名称	刊名	发表时间	通讯作者	第一作者	论文署名单位是否包含国外单位	SCI他引次数	他引总次数
1	A parvalbumin-positive excitatory visual pathway to trigger fear responses in mice.	Science	2015-06-26	曹鹏	尚从平	否	60	75
2	Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors.	Nat Med	2013-06-01	高天明、朱心红	曹雄	否	140	186
3	CAPON-nNOS coupling can serve as a target for developing new anxiolytics.	Nat Med	2014-09-01	朱东亚、罗春霞	朱丽娟、厉廷有	否	19	33
4	Nuclear BK channels regulate gene expression via the control of nuclear calcium signaling.	Nat Neurosci.	2014-08-01	高天明	李勃兴	是	21	28
5	ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons is critical for neuregulin 1 regulation of	PNAS	2010-12-14	高天明、梅林	陈永君	是	92	121

	long-term potentiation.							
6	Hippocampal nitric oxide contributes to sex difference in affective behaviors.	PNAS	2012-08-28	朱东亚、罗春霞	胡瑶	否	33	41
7	Intermittent Hypoxia Promotes Hippocampal Neurogenesis and Produces Antidepressant-Like Effects in Adult Rats.	J Neurosci	2010-09-22	高天明、朱心红	朱心红、严华成	是	88	125
8	Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis.	J Neurochem	2007-12-01	朱东亚	周其冈、胡瑶、华垚	否	121	166
合计							574	775
完成人合作关系说明								
<p>本成果的 5 名完成人：高天明、朱东亚、曹鹏、朱心红、曹雄。该团队主要完成人从 2000.01 开始合作至今，共同研究抑郁症发病机理及抗抑郁新靶点。朱东亚、曹鹏、朱心红、曹雄是高天明牵头的教育部长江学者和创新团队发展计划创新团队项目/滚动支持项目的主要成员；朱东亚、朱心红、曹雄是高天明牵头的广东省科技计划项目重点领域研发计划“抑郁症诊治方法研究”的主要成员；高天明、曹雄是朱心红牵头的科技部重点领域创新团队的主要成员。合著论文发表在 Nat Med、Nat Neurosci、PNAS、J Neurosci 等国际学术期刊上。</p>								