

2022 年度云南省科学技术奖拟提名项目公示

一、项目名称：精神疾病的遗传机制研究

二、提名者及提名意见

提名者：中国科学院昆明分院

提名意见：

以精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症为代表的精神疾病严重威胁人类健康，而迄今对我国人群精神疾病发病机制的认识仍非常有限，导致对这些疾病的诊断和治疗都存在较大局限。为填补该领域的空白，该项目从遗传分析、转录组数据、基因功能、神经发育等多角度多方面系统深入探讨精神疾病的遗传机理及发病机制，取得了多项创新成果：

1) 发现若干精神疾病中起关键作用的基因与突变，丰富了对其遗传机制的认识；同时，创新性的改进了已有精神疾病遗传学的整合生物解析方法，为充分发掘现有遗传学数据的意义与应用前景提出了独到的研究方案；此外，通过解析不同族群个体在群体遗传结构和疾病易感性上的差异，为改善我国多民族人群的精神卫生提供了帮助。

2) 申请人及团队的研究结果对精神疾病现有发病机制假说进行了有效补充和创新，从遗传学角度为揭示这些疾病的发病机制提供了关键基础性数据，并且推动了遗传学研究发现向临床实践的转化应用，例如其研究成果中部分精神疾病风险基因及相关蛋白有望成为辅助临床诊疗的生物标志物，从而推动精神疾病诊断客观标记物为零的突破。

围绕精神疾病的遗传机制，成果完成人以第一单位，第一和/或通讯作者在 American Journal of Psychiatry、Nature Communications、Molecular Psychiatry 等国际知名期刊发表了一系列高水平 SCI 论文，被包括 Nature Neuroscience, Lancet Neurology, Biological Psychiatry 等国际权威杂志正面引用，产生了积极和广泛的国际影响。

同意提名申报 2022 年度云南省自然科学奖一等奖。

三、项目简介：

精神分裂症、双相情感障碍及重度抑郁症等精神疾病严重损害患病者的认

知、情绪和社会功能，甚至影响某些个体的生存，是人类健康与社会发展的重大威胁。然而目前的精神疾病诊疗仍存在诸多难题，如诊断高度依赖医师主观判断，缺少客观指标；大多只能靠药物减轻症状，难以治愈且易复发等。因此，亟需深入认识精神疾病的发病机制，从而改进诊疗和预防手段。研究表明精神疾病受环境（压力、负性生活事件等）与遗传因素的共同影响，而某些基因和突变可能发挥关键作用。因此，阐明精神疾病的遗传基础十分必要。为此，该团队立足于云南省丰富的临床病例资源，开展了以下三方面的探索：

1、精神疾病人群风险基因的鉴定。利用采集的数千例临床样本，该团队合计鉴定了数十个在精神疾病发生中发挥关键作用的风险基因与突变。核心发现包括汉族人群的精神疾病风险基因 ZNF804A 等，为揭示这些疾病的机制提供了关键基础性数据，极大地补充了人们对精神疾病遗传基础和发病机制的认识，并为后续临床诊疗标记物的鉴定和药物开发提供了数个重要候选靶点。

2、精神疾病的遗传与生物学机制的新方法探索。通过结合遗传学、脑影像学、以及神经生物学等研究手段，该团队从风险基因、大脑转录表达谱、脑功能、神经元发育等角度分析了精神疾病易感基因在疾病中的作用和其中的关键致病要素，并首次报道了疾病风险基因 CREB1 和 SLC6A15 对海马脑区活性和前扣带回脑区灰质体积的影响。

3、不同种族人群间精神疾病遗传结构的差异及其在群体遗传学方面的解析。此外，该团队从群体遗传学及进化学角度，解析了在不同人群中与疾病相关性不同的多个易感变异的来源，并在此基础上创新性地提出了“自然选择造成群体历史差异，从而影响某些复杂疾病易感性的遗传异质性”的观点，为不同族群中遗传分析重复较差的现象提出了重要解释，也强调了遗传学研究中分析相关基因是否受自然选择等进化影响的必要性，为理解精神疾病的遗传机制提供了新的视角。

总体上，该团队在方法上有突破，在理论上有创新，一方面为临床转化应用提供了重要候选靶点，更以一系列理论和假说实现了从精神疾病遗传学分析到神经生物学和病理学研究的有效转承。有关研究结果以第一单位，第一和/或通讯作者在 American Journal of Psychiatry、Nature Communications、Molecular Psychiatry、Neuropsychopharmacology 等国际核心期刊发表论文 20 篇，他引次数 303 次。

四、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称/ 刊名/作者	年卷页码 (xx年xx 卷xx页)	发表时间 (年月 日)	通讯 作者 (含 共同)	第一 作者 (含 共同)	国内作 者	他引 次数	论文名 单位否 是否含 外单位 署名单 是包国 单位 否
1	Allelic differences between Han Chinese and Europeans for functional variants in ZNF804A and their association with schizophrenia/ <i>American Journal of Psychiatry</i> / Li M, Luo XJ, Xiao X, Shi L, Liu XY, Yin LD, Diao HB, Su B.	2011,168(12):1318-1325	2011-12-01	宿兵	李明	李明, 罗雄剑, 肖潇, 石磊, 刘兴彦, 尹利德, 刁红波, 宿兵	31	否
2	SLC6A15 rs1545843 and depression: implications from brain imaging data/ <i>American Journal of Psychiatry</i> / Li M, Ge T, Feng J, Su B.	2013,170(7):805	2013-07-01	宿兵	李明	李明, 葛天, 冯建峰, 宿兵	6	否
3	Down-regulation of SIRT1 in major depressive disorder/ <i>American Journal of Psychiatry</i> / Luo XJ, Zhang C.	2016,173(10):1046	2016-10-01	罗雄剑	罗雄剑	罗雄剑, 张晨	25	否
4	Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk/ <i>Nature Communications</i> / Huo Y, Li S, Liu J, Li X, Luo XJ.	2019,10:670	2019-02-08	罗雄剑	霍永霞, 李世武	霍永霞, 李世武, 刘杰伟, 李晓艳, 罗雄剑	26	否

5	<p>Allelic differences between Europeans and Chinese for CREB1 SNPs and their implications in gene expression regulation, hippocampal structure and function, and bipolar disorder susceptibility/<i>Molecular Psychiatry</i>/</p> <p>Li M, Luo XJ, Rietschel M, Lewis CM, Mattheisen M, Müller-Myhsok B, Jamain S, Leboyer M, Landén M, Thompson PM, Cichon S, Nöthen MM, Schulze TG, Sullivan PF, Bergen SE, Donohoe G, Morris DW, Hargreaves A, Gill M, Corvin A, Hultman C, Toga AW, Shi L, Lin Q, Shi H, Gan L, Meyer-Lindenberg A, Czamara D, Henry C, Etain B, Bis JC, Ikram MA, Fornage M, Döbetz S, Launer LJ, Seshadri S, Erk S, Walter H, Heinz A, Bellivier F, Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Franke B, Martin NG, Wright MJ, MoodS Bipolar Consortium, The Swedish Bipolar Study Group,</p>	2014,19(4):452-461	2013-04-09	宿兵	李明, 罗雄剑	李明, 罗雄剑, 石磊, 林强, 石宏, 宿兵	22	是
---	---	--------------------	------------	----	---------	-------------------------	----	---

	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ENIGMA consortium, CHARGE consortium, Su B.							
6	The genome-wide risk alleles for psychiatric disorders at 3p21.1 show convergent effects on mRNA expression, cognitive function and mushroom dendritic spine/ <i>Molecular Psychiatry</i> / Yang Z, Zhou D, Li H, Cai X, Liu W, Wang L, Chang H, Li M, Xiao X.	2020,25(2):48-66	2019-11-13	李明, 肖潇	杨智辉, 周丹阳, 李慧娟	杨智辉, 周丹阳, 李慧娟, 蔡欣, 刘伟鹏, 王路, 常宏, 李明, 肖潇	11	否
7	Regulatory mechanisms of major depressive disorder risk variants/ <i>Molecular Psychiatry</i> / Li S, Li Y, Li X, Liu J, Huo Y, Wang J, Liu Z, Li M, Luo XJ.	2020,25(9):1926-1945	2020-03-25	罗雄剑	李世武, 李一凡	李世武, 李一凡, 李晓艳, 刘杰伟, 霍永霞, 王俊阳, 刘忠纯, 李明, 罗雄剑	12	否
8	The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions/ <i>Molecular Psychiatry</i> / Chang H, Xiao X, Li M.	2017,22(7):944-953	2017-03-14	李明	常宏, 肖潇	常宏, 肖潇, 李明	23	否

五、主要完成人任务基本情况

1. **宿兵**，职称：研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所

2. **李明**，职称：研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所

3. **罗雄剑**，职称：研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所

4. **肖潇**，职称：副研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所

5. **常宏**，职称：研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所

6. **李世武**，职称：副研究员，完成单位：中国科学院昆明动物研究所，工作单位：中国科学院昆明动物研究所