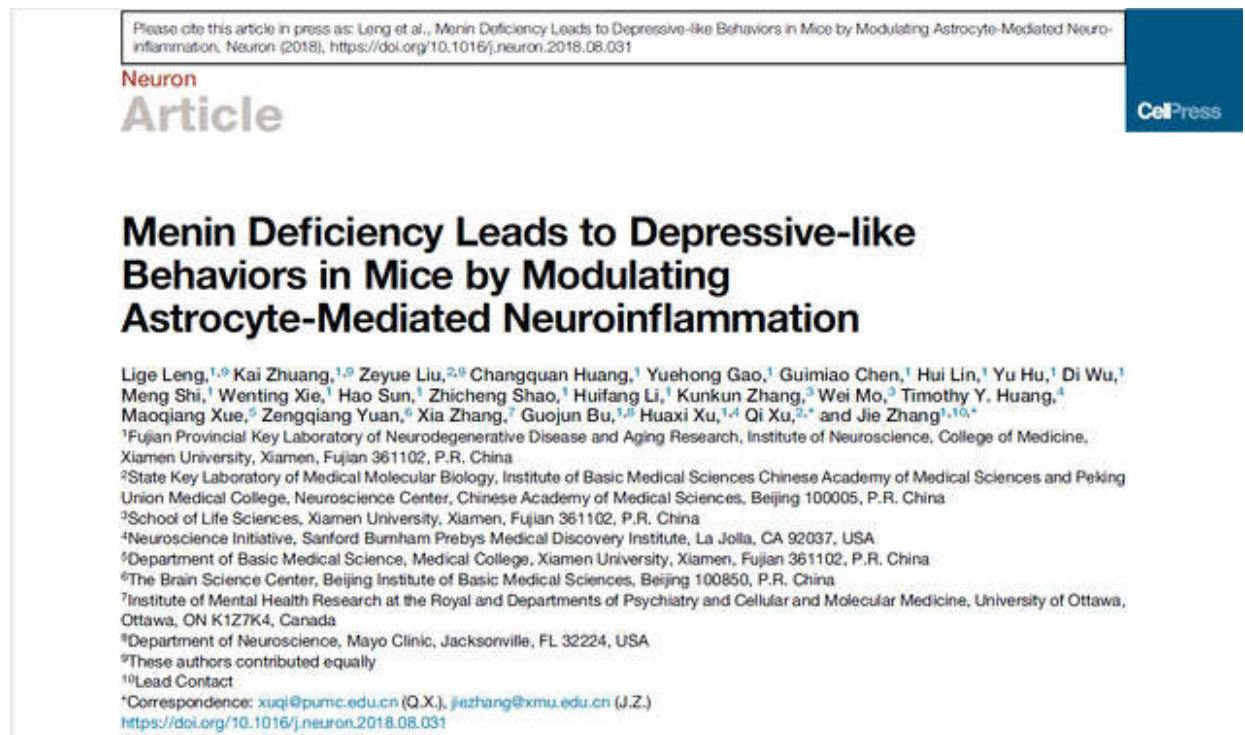


医学院张杰教授团队在《Neuron》杂志上发表重要研究成果

发布时间: 2018-09-14 浏览次数: 940

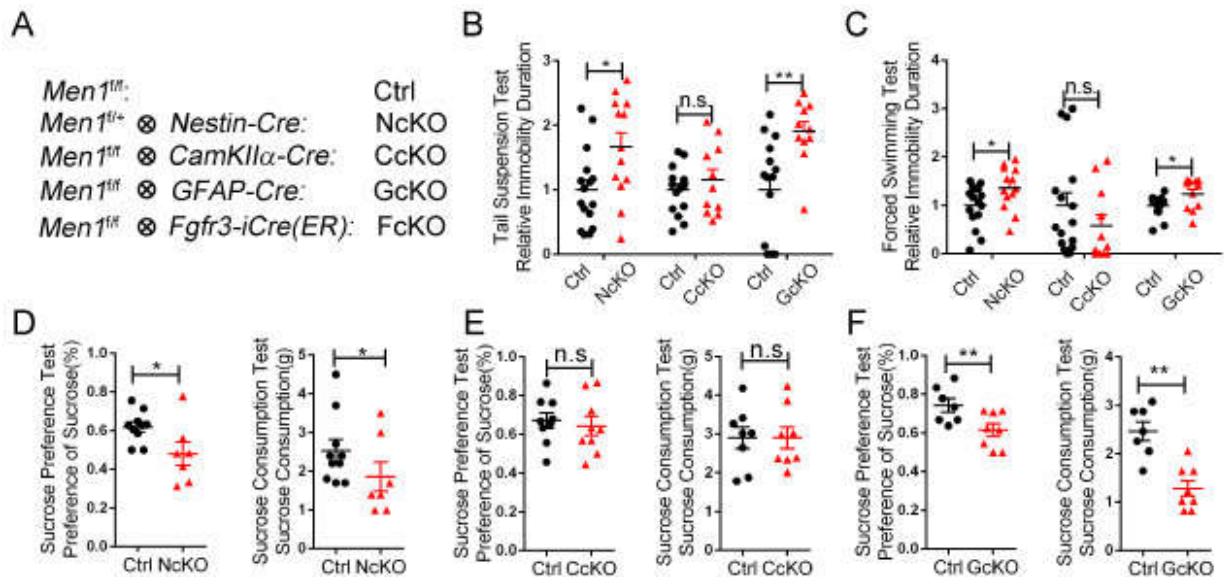
9月13日,《Cell》旗下杂志、神经科学顶级期刊《Neuron》(IF: 14.32)在线发表了厦门大学医学院、神经科学研究所张杰教授团队的最新研究成果,发现了抑郁症新的致病基因MEN1,并阐明了MEN1调控星形胶质细胞炎症导致抑郁发生发展的新机制,为抑郁症的诊治提供了新靶点和方向。论文链接:[https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(18\)30736-0](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(18)30736-0)



该项题为:“Menin deficiency leads to depressive-like behaviors in mice by modulating astrocyte-mediated neuroinflammation”的研究成果是和医学科学院基础医学研究所的许琪教授合作完成的。张杰教授和许琪教授为通讯作者。厦门大学医学院助理教授冷历歌、博士研究生庄恺、医科院基础所博士研究生刘泽玥为共同第一作者。厦门大学的许华曦教授、卜国军教授、薛茂强教授、莫玮教授,加拿大渥太华大学张遐教授,军事科学院袁增强教授等共同参与了该项研究。同时该项目也受到了厦门大学医学院金光辉教授的大力支持。研究工作得到国家自然科学基金项目(81522016、81271421、31571055)以及厦门大学校长基金等资助。

抑郁症是严重威胁人类健康的重大神经系统疾病,危及全球30%的人口。但对其发病机制并不清楚。慢性应激条件下导致的神经炎症对抑郁症是诱发抑郁的一个十分重要的因素。作为大脑中含量最丰富的星形胶质细胞,其功能紊乱可能是抑郁症发生的根源。但目前对于星形胶质细胞介导的神经炎症在抑郁发生发展中的作用与机制还不清楚。

张杰教授团队发现,在慢性不可预测以及LPS处理的模拟抑郁小鼠模型中,多发性内分泌肿瘤蛋白(menin)在大脑中的表达显著降低,并且在星形胶质细胞中降低最明显。为了研究menin是否参与了小鼠抑郁表型的产生,研究团队制作了多种神经系统menin条件性敲除小鼠。通过对这些小鼠行为的检测,锁定了只有在星形胶质细胞中敲除menin后,小鼠才会表现出抑郁样表型。证实了menin可能是通过调控星形胶质细胞的功能促进了抑郁的发生,如下图:



研究团队接下来通过对menin缺失的星形胶质细胞进行RNA-Seq测序，发现menin缺失会导致神经炎症的发生。并阐明了menin是通过和NF- κ B-p65的结合，进而抑制星形胶质细胞分泌炎症因子IL-1 β 。同时证实了炎症通路的拮抗剂可以显著逆转menin缺失小鼠所导致的抑郁表型。

MEN1基因的突变会导致多发性内分泌肿瘤，而内分泌的紊乱和抑郁等精神疾病有着密切的联系。下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA轴）的功能紊乱直接参与了抑郁的产生。基于此研究团队推测MEN1的基因突变是否也会导致抑郁的发生。通过和中国医学科学院基础所的许琪教授合作，研究团队对1000多例重度抑郁患者和800多例对照人群进行了MEN1基因的外显子测序。通过测序发现MEN1的一个SNP s375804228和抑郁的发生有着显著关联。该SNP导致menin第503位的氨基酸由G突变成D。通过功能研究进一步证实该突变可以阻断menin和p65的结合，从而过度激活NF- κ B-IL-1 β 通路，导致神经炎症的发生。

该项研究发现了一条全新的星形胶质细胞炎症调控通路，并在中国人群中鉴定出了一个抑郁症新的风险基因（MEN1），为抑郁症的诊治提供了新靶点和方向。据悉该团队对于menin在神经系统中的功能研究仍有重量级的工作正在进行当中。另外值得一提的是，张杰教授团队前不久在《Cell》子刊《Cell Reports》上发表了关于menin调控神经元突触功能的文章。此工作证实menin具有促进神经元发育的功能。

Neuron-Specific Menin Deletion Leads to Synaptic Dysfunction and Cognitive Impairment by Modulating p35 Expression

Kai Zhuang,^{1,5} Changquan Huang,^{1,5} Lige Leng,^{1,5} Honghua Zheng,^{1,5} Yuehong Gao,^{1,5} Guimiao Chen,¹ Zhilin Ji,¹ Hao Sun,¹ Yu Hu,¹ Di Wu,¹ Meng Shi,¹ Huifang Li,¹ Yingjun Zhao,^{1,2} Yunwu Zhang,² Maoqiang Xue,² Guojun Bu,^{1,4} Timothy Y. Huang,² Huaxi Xu,^{1,2} and Jie Zhang^{1,5,*}

¹Fujian Provincial Key Laboratory of Neurodegenerative Disease and Aging Research, Institute of Neuroscience, Medical College, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China

²Neuroscience Initiative, Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, La Jolla, CA 92037, USA

³Department of Basic Medical Science, Medical College, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China

⁴Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL 32224, USA

⁵These authors contributed equally

*Lead Contact

Correspondence: jiezhang@xmu.edu.cn

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.055>

这两篇姐妹文章第一次系统研究了肿瘤抑制因子menin具有促进神经元发育和调控星形胶质细胞炎症的重要功能。为包括神经发育性疾病和抑郁症等在内的脑疾病的防治提供了新的靶点。

张杰，厦门大学特聘教授、博士生导师。国家优秀青年科学基金；教育部新世纪优秀人才；福建省杰出青年科学基金；厦门市五四青年奖章等获得者。2011年8月加入厦门大学医学院神经科学研究所担任教授至今。张杰博士主要从事重大神经系统疾病（老年痴呆、帕金森、抑郁症、自闭症、术后认知障碍、胶质瘤）等的发病机制和药物开发研究。至今以第一作者或者通讯作者在国际知名期刊发表研究论文21篇。其中回国独立开展研究工作以后，作为通讯作者在 *Neuron*, *Cell Reports*, *PNAS*, *The Journal of Neuroscience*, *Clinical Cancer Research*, *Cell Death and Disease*, *JBC*, *Chemistry*, *Chem. Biol. Drug Des.* 等杂志上发表多篇研究论文。张杰教授课题组因工作需要，面向社会公开招聘助理教授、博士后，待遇从优。具体请点击 <http://med.xmu.edu.cn/31/f9/c9955a274937/page.htm>。



(医学院)

责任编辑: 黄伟彬