**一、项目名称：**神经退行性疾病的创新研究

**二、报奖等级：**教育部自然科学一等奖或二等奖

**三、提名单位：**大连医科大学

**四、项目主要完成单位：**

1、大连医科大学附属第一医院

2、上海交通大学医学院附属瑞金医院

3、中国科学院上海营养与健康研究所

**五、项目简介：**

神经退行性疾病是一类严重影响人类健康的疾病，主要包括帕金森病（PD）、阿尔茨海默病（AD）、肌萎缩侧索硬化症（ALS）等，神经细胞退变是这类疾病的共同特点。神经退行性疾病致残率和死亡率高、医疗花费巨大，目前发病机制尚未完全阐明，可靠的临床早期诊断手段和有效的个体化治疗策略严重匮乏。在多项国家自然科学基金的支持下，被提名人带领的团队开展了大量基于神经退行性疾病的研究，并取得一系列国际上具有创新价值的研究成果：

（一）在国际上较早发现多巴胺神经生长、发育的重要调控基因 Nurr1，并阐明Nurr1基因的上游因子microRNA-132 和下游基因TOPIIβ，为研究 Nurr1 基因的调控和分子通路开创了新的领域。进一步阐明Nurr1基因是PD的致病危险因子，Nurr1的下调会引起多巴胺神经变性，并且在多巴胺神经突触生长、神经炎症等方面发挥重要作用。

（二）发现慢性低氧和慢性睡眠障碍通过表观遗传学的机制，导致阿尔茨海默病（AD）的神经病理改变；发现AD的小脑早期异常电生理变化可能参与AD的进展。在国际上较早开展了高压氧舱治疗阿尔茨海默病的临床应用。

（三）报道了肌萎缩侧索硬化症（ALS）中自噬功能异常参与运动神经元的变性过程。

（四）发现Nurr1抑制小胶质细胞介导的神经退行性疾病炎症反应和Jmjd3相关的信号机制，参与发现抑制组蛋白去乙酰化能够促进多能干细胞向神经前体细胞分化。

（五）建立并完善代谢生物标志物体系用于AD和PD等神经退行性疾病的早期风险评估和辅助诊断。

项目团队2002-2022年共承担国家自然科学基金重点项目2项，面上项目8项，青年项目12项，主持、参加4项973/863项目，参与了国家公益性行业科研专项、国家科技部新药创制重大专项等。以乐卫东教授作为通讯作者共发表高水平SCI论文300余篇，包括Nature Genetics, Science, PNAS, Brain, JAMA, Lancet Neurology, Autophagy, Alzheimer’s Dementia, Molecular Neurodegeneration, STTT等国际重要学术杂志上发表的论文，被引用30000余次。乐卫东教授2014-2022年连续9年入选Elsevier神经科学领域“中国高被引学者”榜单。2016年发表的研究论文进入全球ESI神经科学学术领域SCI论文被引数的前0.01%之列。另外，2016年和2021年连续受邀参与了帕金森病早期诊断和国际自噬指南的撰写，近十年主编了相关神经病学专著十二部，作为特邀主编组织了两期Neuroscience Bulletin，一期Chinese Medical Journal，一期Brain Science和一期中华神经科杂志特刊。项目团队还积极推动中医药的国际化，首次在国际著名杂志Alzheimer’s & Dementia和Lancet Neurology上发表中医药防治神经退行性疾病的重要述评。曾获2008年中华医学科技二等奖，2017年辽宁省科技进步一等奖，2018年华夏医学科技三等奖，辽宁医学科技一等奖。

2013至2022年主办了第二届全国组织工程与转化医学大会和连续九届中国大连神经科学高峰论坛，邀请多名诺奖获得者和国际知名院士专家参会，主持了二届全国神经科学年会专题报告会和三届全国自噬转化医学与疾病研讨会，发起并组织中美21世纪医学论坛，并任筹委会主席。乐卫东教授担任世界帕金森病与运动障碍协会理事，中国神经科学学会神经退行性疾病分会副主任委员，中国生物工程学会特邀理事、干细胞与组织工程专业委员会共同主任等重要学术兼职以及Ageing and Neurodegenerative Diseases主编和其他10余家国际杂志包括Autophagy和Alzheimer & Dementia的副主编或编委。任教研究生和留学生课程，培养博硕士研究生60余名，并获得多次省市级优博荣誉。

**六、主要完成人情况：**

**1. 乐卫东**

教授，排名1，工作单位：大连医科大学附属第一医院，项目完成单位：大连医科大学附属第一医院。对本项目重要科学发现的贡献：乐卫东教授是项目负责人及第一完成人，对本项目发挥统领作用：负责整个项目的总体设计，对研究内容的先进性和研究方向、科学问题进行把关，负责对研究数据进行分析、判断、开展讨论及研究论文的修改。对创新点（一）（二）（三）（四）（五）有突出贡献。

**2. 张锋**

特聘研究员，排名2，工作单位：浙江大学附属第二医院，项目完成单位：大连医科大学附属第一医院。对本项目重要科学发现的贡献：发现慢性低氧和睡眠障碍是AD的环境危险因素并阐明其参与AD发病的机制，对创新点（二）做出了突出的贡献。

**3. 李崧**

研究员，排名3，工作单位：大连医科大学附属第一医院，项目完成单位：大连医科大学附属第一医院。对本项目重要科学发现的贡献：发现阿尔茨海默病Aβ产生的新机制，参与发现慢性缺氧和睡眠障碍与阿尔茨海默的关联，积极推进神经退行性疾病的早期风险筛查评价体系构建和中医药治疗神经退行性疾病。对创新点（二）（五）有重要贡献。

**4. 陈晟**

主任医师，排名4，工作单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院，项目完成单位：上海交通大学医学院附属瑞金医院。对本项目重要科学发现的贡献：发现自噬机制在肌萎缩侧索硬化病发生发展中的重要贡献；参与发现中脑多巴胺系统发育及神经元变性在帕金森病中的基因调控和分子新机制，对创新点（一）（三）做出了重要贡献。

**5. 唐宇**

副研究员，排名5，工作单位：中南大学湘雅医院；完成单位：中国科学院上海营养与健康研究所。对本项目重要科学发现的贡献：发现Nurr1抑制小胶质细胞介导的神经退行性疾病炎症反应和Jmjd3相关的信号机制，参与发现抑制组蛋白去乙酰化能够促进多能干细胞向神经前体细胞分化。对创新点（一）（四）做出了重要贡献。

**6. 李天白**

副研究员，排名6，工作单位：大连医科大学附属第一医院，项目完成单位：大连医科大学附属第一医院。对本项目重要科学发现的贡献：参与发现Nurr1介导神经炎症的分子通路机制；参与代谢生物标志物用于AD和PD等神经退行性疾病的早期风险评估和辅助诊断，对创新点（一）（五）做出了重要贡献。

**7. 邵亚平**

副研究员，排名7，工作单位：大连医科大学附属第一医院，项目完成单位：大连医科大学附属第一医院。对本项目重要科学发现的贡献：建立完善的代谢生物标志物体系用于AD和PD等神经退行性疾病的早期风险评估和辅助诊断，对创新点（五）做出了突出的贡献。

**七、代表性论文**

1. Heng X, Jin G, Zhang X, Yang D, Zhu M, Fu S, Li X, **Le W**\*. Nurr1 regulates Top IIβ and functions in axon genesis of mesencephalic dopaminergic neurons. Molecular Neurodegeneration. 2012; 7:4-15 (中科院1区，IF 2024 = 14.9)

2. **Zhang F**, Zhong R, **Li S**, Fu Z, Wang R, Wang T, Huang Z, **Le W**\*. Alteration in sleep architecture and electroencephalogram as an early sign of Alzheimer's disease preceding the disease pathology and cognitive decline. Alzheimer's & Dementia. 2019; 15(4):590-597. (中科院1区，IF 2024 = 13)

3. Zhang X, **Chen S**, Lin S, **Le W**\*. mTOR independent autophagic enhancer trahalose prolonged the motor neuron survival and ameliorate autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Autophagy. 2014; 10(4): 588-602 (中科院1区，IF 2024 = 14.6)

4. **Tang Y**, Li T, Li J, Yang J, Liu H, Zhang XJ, **Le W**\*. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease. Cell Death & Differentiation. 2014; 21(3):369-80. (中科院1区，IF 2024 = 14)

5. **Shao Y**, **Li T**, Liu Z, Wang X, Xu X, **Li S**, Xu G, **Le W**\*. Comprehensive metabolic profiling of Parkinson's disease by liquid chromatography-mass spectrometry. Molecular Neurodegeneration. 2021; 16(1):4. (中科院1区，IF 2024 = 14.9)