

2023 年度湖北省科学技术奖公示表（自然科学）

项目名称、提名者及提名意见、项目简介、代表性论文专著目录、主要完成人（完成单位）

项目名称	Tau 蛋白异常聚积在阿尔茨海默病神经退变和记忆损伤中的关键作用及调节机制
提名单位	华中科技大学
提名意见	<p>（不超过 600 字，根据项目创造性特点，科学技术水平和应用情况并参照相应奖类条件写明提名理由和结论性意见，并填写提名意见和提名等级。）</p> <p>该项目是在国家科技部“慢病计划”项目，国家自然科学基金重点项目、重大研究计划重点项目等国家级课题的支持下完成的系列成果。项目以 tau 蛋白为切入点，研究 tau 蛋白异常聚积机制及其在阿尔茨海默病（AD）发生发展中的关键作用。在前期发现应激性 tau 蛋白过度磷酸化使神经细胞逃逸急性凋亡基础上，深入系统地揭示了过度磷酸化 tau 蛋白在细胞中慢性聚积转而损伤细胞的功能并导致慢性退行性变的新机制、对退行性变的本质提出了新理论、创建了特异性靶向 tau 蛋白的新策略并进入转化研究。在国际高影响力杂志发表系统性研究论文，5 篇代表性作分别发表在国际权威综合性期刊（Cell Stem Cell, Proc Natl Acad Sci U S A, Autophagy）和国内主办的国际性转化医学相关权威期刊（Signal Transduct Target Ther, Clin Transl Med），Cell Stem Cell 论文发表时配有美国加州大学著名神经疾病研究专家 YD Huang 的专题评述，被他引 230 次。第一完成人王建枝 2014 至 2022 年连续被 Elsevier 列入中国高被引学者，2020 年入选全球前 2% 顶尖科学家“生涯影响力”和“年度影响力”榜单，2022 年入选全球 10 万顶级科学家，湖北省医学领军人才工程培养对象。培养教育部长江学者特聘教授 1 人、国家杰青 2 人，青年拔尖人才 1 人，全国百篇优秀博士论文提名奖 4 人，湖北省优秀博士学位论文 8 人。</p> <p>提名该项目为 2023 年度湖北省自然科学奖<u>一</u>等奖</p>
项目简介	Tau 蛋白异常参与 20 余种神经退行性变性病，被统称为“tau 病”。阿尔茨海默病（AD）是最常见的 tau 病。在 AD 患者的两大特征性脑病理中，异常 tau 蛋白在神经细胞内聚积成神经原纤维缠结的含量与神经退变和记忆损伤程度正相关，

	<p>脑中缠结的传播途径也是迄今用于判断 AD 病理进程的 Braak 分级依据。可见，tau 蛋白异常在神经退变中起至关重要的作用。</p> <p>项目组聚焦 tau 蛋白研究 30 余年，取得了系统性创新成果。本项目在前期发现急性应激性 tau 蛋白过度磷酸化使神经元逃逸凋亡的基础上，深入研究发现：过度磷酸化 tau 蛋白的慢性聚积可通过影响不同的信号通路，抑制神经细胞突触蛋白表达，引起突触传递减弱；不同脑区特定类型神经元中 tau 蛋白聚积可通过损伤海马局部神经网络或其投射神经环路，引起 AD-样海马依赖性空间记忆障碍；Tau 蛋白异常聚积可作为上游诱导因素抑制神经细胞自噬，二者通过因果交替形成恶性循环，促进 AD 神经退变和记忆损伤的慢性进行性进展。这些创新性发现深入揭示了过度磷酸化 tau 蛋白的病理性聚积在 AD 神经退变和记忆损伤发生发展中的关键作用和调节机制。</p> <p>基于这些研究发现，项目组对 AD 神经退变的本质提出了新理论见解，即 AD 患者慢性神经退行性变性是 tau 蛋白过度磷酸化和聚积使细胞逃逸凋亡后进入病态生存的结果；确立了针对聚积 tau 蛋白聚积阻断或逆转 AD 神经退变和记忆损伤的药物研发策略；创新性设计了针对聚积 tau 蛋白的多肽药物已经进入转化研究。</p> <p>相关研究在国际杂志发表系列论文。其中，5 篇代表作分别发表在国际权威综合性期刊 Cell Stem Cell (IF:23.9)、Proc Natl Acad Sci U S A (IF: 11.1)、Autophagy (IF:13.3) 以及国内主办的国际权威期刊 Signal Transduct Target Ther (IF:39.3)、Clin Transl Med (IF:10.6)。Cell Stem Cell 论文发表时配有美国加州大学神经疾病研究所 Yadong Huang 教授的专题评述。5 篇论文被国际杂志他引 230 次，单篇最高他引 86 次。第一完成人王建枝 2014 至 2022 年连续被 Elsevier 列入中国高被引学者、2020 年入选全球前 2% 顶尖科学家“生涯影响力”和“年度影响力”榜单、2022 年入选全球 10 万顶级科学家；多次受邀为国际杂志撰写 AD 相关综述；2018 年作为大会主席组织召开了 AD 相关国际会议，来自美国、德国、加拿大、澳大利亚、瑞典、法国等国家 70 余名 AD 顶级科学家参会并做学术报告；牵头建立了华中科技大学神经疾病创新平台、建立教育部和湖北省神经疾病重点实验室、获批教育部和湖北省创新团队、国家自然科学基金创新群体第一参与人、以项目负责人获批科技部重大慢病项目以及多项国家自然科学基金重点项目；培养教育部长江学者特聘教授 1 人、国家杰青 2 人，湖北省医学领军人才工程培养对象 1 名</p>
<p>主要完成人 (完成单位)</p>	<p>王建枝（华中科技大学）、刘恭平（华中科技大学）、杨莹（华中科技大学）、尹雅玲（华中科技大学）、郑杰（华中科技大学）</p>

序号	论文(专著)名称/刊名/作者	年、卷、页码	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
1	Tau accumulation induces synaptic impairment and memory deficit by calcineurin-mediated inactivation of nuclear CaMKIV/CREB signaling/Proc Natl Acad Sci U S A./Yin Y, Gao D, Wang Y, Wang ZH, Wang X, Ye J, Wu D, Fang L, Pi G, Yang Y, Wang XC, Lu C, Ye K, Wang JZ.	2016;113(26):E3773-81	2016年6月28日	王建枝	尹雅玲, 高笛	尹雅玲, 高笛, 王亚莉, 王志昊, 王鑫, 叶金旺, 吴冬琴, 方琳, 皮桂林, 杨莹, 王小川, 路承彪, 叶克强, 王建枝
2	STAT3 ameliorates cognitive deficits by positively regulating the expression of NMDARs in a mouse model of FTDP-17/Signal Transduct Target Ther./Hong XY, Wan HL, Li T, Zhang BG, Li XG, Wang X, Li X, Liu Q, Chen CY, Yang Y, Wang Q, Li SP, Yu H, Wang JZ, Yang XF, Liu GP.	2020;5(1):295	2020年12月26日	刘恭平、杨细飞	洪小月、万华丽	洪小月、万华丽、李婷、张兵歌、李晓光、王鑫、李潇、刘倩、陈重阳、杨莹、王群、李书鹏、余浩、王建枝、杨细飞、刘恭平
3	Interneuron accumulation of phosphorylated tau impairs adult hippocampal neurogenesis by suppressing gabaergic transmission/Cell Stem Cell./Zheng J, Li HL, Tian N, Liu F, Wang L, Yin Y, Yue L, Ma L, Wan Y, Wang JZ.	2020;26(3):331-345	2020年3月5日	王建枝, 郑杰	郑杰、李宏莲	郑杰、李宏莲、田娜、刘菲、王璐、尹雅玲、岳路鹏, 马龙雨, 万有, 王建枝
4	Medial septum tau accumulation induces spatial memory deficit via disrupting medial septum-hippocampus cholinergic pathway/ Clin Transl Med./ Wu D, Gao D, Yu H, Pi G, Xiong R, Lei H, Wang X, Liu E, Ye J, Yu H, Gao Y, He T, Jiang T, Sun F, Su J, Song G, Peng W, Yang Y, Wang JZ	2021;11(6):e428	2021年6月	王建枝、杨莹	吴冬琴	吴冬琴、高笛、余海涛、皮桂林、熊瑞、雷惠杨、王鑫、刘恩杰、叶金旺、余慧玲、高阳、何婷、江涛、孙飞、苏静芬、宋国达、彭文举、杨莹、王建枝

5	<p>MAPT/Tau accumulation represses autophagy flux by disrupting IST1-regulated ESCRT-III complex formation: a vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration/Autophagy/ Feng Q, Luo Y, Zhang XN, Yang XF, Hong XY, Sun DS, Li XC, Hu Y, Li XG, Zhang JF, Li X, Yang Y, Wang Q, Liu GP, Wang JZ.</p>	2020;16(4):641-658	2020年4月	王建枝, 刘恭平	冯琼、雒彘、张翔南	冯琼、雒彘, 张翔南、杨细飞、洪小月、孙东晟、李夏春、胡愉、李晓光、张俊菲、李潇、杨莹、王群、刘恭平、王建枝
---	---	--------------------	---------	----------	-----------	--