

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王晓亮 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81670514，项目名称：TM6SF2基因E167K变异与非酒精性脂肪肝相关性及其机制研究，直接费用：51.00万元，项目起止年月：2017年01月至2020年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2016年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2016年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2016年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2016年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81670514	项目负责人	王晓亮	申请代码1	H0314
项目名称	TM6SF2基因E167K变异与非酒精性脂肪肝相关性及其机制研究				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	上海交通大学				
直接费用	51.00 万元	起止年月	2017年01月 至 2020年12月		
通讯评审意见： <1> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 该申请项目拟①通过NMR、DXMS研究TM6SF2降解机制；②蛋白质谱、GST Pull-down阐明胆固醇转运障碍影响VLDL分泌的信号通路；③探索Crispr纠正E167K改善NAFLD的可行性以验证TM6SF2基因E167K变异在非酒精性脂肪肝相关性及其机制研究 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 1. 申请者在前期工作的基础上提出了TM6SF2（E167K）变异可以导致TM6SF2蛋白降解，从而进一步调控胆固醇转运对NAFLD的发生发展起重要作用 2. 本项目的顺利实施对完善NAFLD的遗传发病机制有重要意义 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 科学问题明确，从NAFLD人群中发现TM6SF2（E167K）变异与NAFLD的相关性，再从基础研究探索其可能机制，具有较高创新性。 （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 1. 研究手段丰富、研究方案合理、技术路线清晰明了，能验证所提出的科学问题 2. 方法逻辑性、可行性较好 （四） 申请人的研究能力和研究条件 1. 申请者研究能力较强，有多篇相关高质量文章发表；有国外研究经历 2. 具备完成该项目的材料、设备 （五） 其它意见或修改建议 <2> 一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说 申请人前期通过对中国人群肝脏基因表达数量性状定位和初步研究发现TM6SF2基因E167K变异与NAFLD 发病率升高相关，而且该位点的突变导致细胞内的蛋白含量降低，生物信息学分析发现该位点变异引起TM6SF2结构改变而影响蛋白折叠进而被泛素化酶体降解。 二、具体意见 （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 非酒精性脂肪肝（NAFLD）近年来在中国已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病，对其发病病因和机制的研究具有重要的社会意义。除了饮食外，NAFLD的遗传度高达58%，其中脂质代谢基因的SNP在该病的发生发展中至关重要。 （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 提出TM6SF2基因E167K变异导致蛋白含量降低，减少胆固醇转运，使VLDL分泌减少而引发NAFLD					

的假说。假说合理。然而鉴于kozlitina研究组在白人NAFLD中已发现TM6SF2基因E167K变异导致肝内脂质堆积同时VLDL减少，申请人在中国人群中发现同样的现象，创新性略显不足。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容充实，研究方案基本合理，但存在问题：在病人中TM6SF2基因E167K变异并不影响mRNA水平，仅是蛋白水平的降低。为更好的研究TM6SF2下调减少VLDL分泌的机制，建议在体外建立TM6SF2的突变体，观察其与NPC1相互作用的是影响VLDL分泌的先决条件。或利用蛋白酶体抑制剂来反向观察其对VLDL分泌的调控；此外需确定TM6SF2基因E167K变异在小鼠是否对NAFLD易感，再考虑进行Crispr / Cas9纠正。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具有较好的工作基础，良好的工作平台和团队。

（五） 其它意见或修改建议

<3>

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

该项目提出TM6SF2蛋白E167K变异改变了TM6SF2蛋白结构，促进降解导致其含量下降，阻碍了胆固醇至内质网转运，使VLDL合成与分泌减少，影响肝细胞内脂质运出，导致脂质堆积而形成NAFLD的假说。并拟通过分子、细胞、动物三个层面研究TM6SF2基因E167K变异诱导NAFLD发生的分子机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

通过该研究将明确TM6SF2基因E167K变异与中国人群NAFLD的相关性，进一步探讨其可能的分子机制，并尝试利用Crispr纠正E167K变异改善NAFLD的可行性，项目具有较好的临床背景，对于NAFLD的治疗具有较大临床意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目的科学问题明确，首次对E167K变异加快TM6SF2蛋白降解并促进NAFLD发生的分子机制进行研究，项目具有较好的创新性和应用前景。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

该项目研究内容恰当，研究方案可行，技术路线合理，能够验证申请人说提出的科学假说。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请者具有较好的研究经历和前期研究基础，项目组成员具有较强的研究能力及技术手段，所在研究平台具有很好的实验平台，能够很好的保证课题的实施。

（五） 其它意见或修改建议

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2016年8月17日

类别： 面上

上海市卫生健康委员会 科研课题计划任务书

(2020 版)

课题编号 202040065

课题名称 S1PR2 用于 NAFLD 相关疼痛预后判断的临床研究

起止日期 2021-01-1 — 2023-12-31

工作单位 复旦大学附属中山医院青浦分院

通讯地址 上海市青浦区公园东路 1158 号

联系电话 021-67009999 邮政编码 201700

课题负责人 王晓亮

手 机 13816131610 电子邮箱 xiaoliangwang1975@aliyun.com

填表日期： 2020/8/16

填表说明

一、本课题计划任务书系上海市卫生健康委员会为所组织的科研课题研究而设计。

二、本课题计划任务书编写请使用 A4 普通纸张打印填报, 各栏空格不够时, 请自行加页。左侧装订成册 (不要采用胶圈、文件夹等带有突出棱边的装订方式)。

三、本课题计划任务书各项内容要实事求是, 逐条认真填写, 外来语同时用原文和中文表达。

四、研究起始年月日统一规定为申请年度的次年 1 月 1 日。

五、所属学科及代码要求尽可能填写到三级学科, 在没有三级学科情况下填写二级学科。

六、单位名称填写必须与所盖公章一致, 否则无效。

七、本课题计划任务书一式三份。

一、简表

课 题 负 责 人	姓名	王晓亮	性别	男	出生日期		1975-08-11	
	学历	博士	学位	博士	职称	主任医师	职务	学科带头人, 行政副主任
	工作单位	复旦大学附属中山医院青浦分院				部门	普通外科	
	从事专业	肝脏肿瘤基础与临床研究						
研 究 课 题	课题名称	S1PR2 用于 NAFLD 相关肝癌预后判断的临床研究						
	类别: ☐ 基础研究 ☐ 应用研究 ☐ 开发研究 ☐ 其它 () 应用研究							
	所属学科	普通外科学			代码	620.2710		
	相关学科 1				代码			
	相关学科 2				代码			
	相关学科 3				代码			
	申请金额 (万元)	10						
	研究内容和预期成果摘要 (限 400 字) 非酒精性脂肪性肝病相关肝癌 (NAFLD-HCC) 发病率逐年升高, 复发转移是制约其预后的主要因素。我们在前期研究中发现 S1PR2 高表达肝癌细胞侵袭能力增强, 初步临床资料分析发现 S1PR2 高表达患者更容易发生复发转移。依据前期结果及文献, 认为 S1PR2 通过某种信号途径促进 NAFLD-HCC 复发转移。S1PR2 高表达与 NAFLD-HCC 复发转移相关。通过检测肿瘤组织中 S1PR2 表达水平, 可能用于 NAFLD-HCC 的预后判断。为此本课题通过临床回顾性分析及前瞻性研究, 分析 S1PR2 预测 NAFLD-HCC 复发转移的可靠性, 评估 S1PR2 用于 NAFLD-HCC 预后判断的可行性, 并初步探索 S1PR2 促进 NAFLD-HCC 复发转移的作用及其机制。本项目可望发现预测 NAFLD-HCC 复发转移, 评估 NAFLD-HCC 预后的方法, 用于 NAFLD-HCC 复发的预防及治疗。有助于延长 NAFLD-HCC 术后生存时间。							

八、单位伦理委员会意见

研究课题若涉及伦理问题, 需经所在单位伦理委员会审批。(请插入伦理委员会批准件, 格式为 jpg)



复旦大学附属中山医院青浦分院

伦理委员会文件

伦理委员会预审通知函

王晓亮研究者:

您提交的 S1PR2 用于 NAFLD 相关肝癌预后判断的临床研究项目 已经经过复旦大学附属中山医院青浦分院伦理委员会预审查, 预审编号为 2020-41, 预审审查结果为 同意, 具体意见: 当项目批准立项后, 研究者必须将正式研究方案及知情同意书提交伦理审查委员会审查, 批准后方可实施。

主任委员签名:

复旦大学附属中山医院青浦分院

医学伦理委员会 (盖章)

日期: 2020.5.22

102、根据项目主要研究内容分解,说明与实施内容相对应的项目预算,以及支出的额度和标准等。

预算具体细化内容填列附表1“项目实施内容资金测算明细表”,必须逐项分解至三级明细进行填列,每项内容应填写金额、单价、数量并在“测算依据”中阐述单价和数量的具体依据(如:涉及设备采购,提供相应询价信息等)。

本项目实施主要分3大内容:

1. 回顾性研究 S1PR2 与 NAFLD-HCC 复发转移相关性:预算金额 4.25 万元,即附表 1 中回顾性研究 S1PR2 与 NAFLD-HCC 复发转移相关性小计数)

本部分直接费用 3.5 万元,间接费用 0.75 万元,共计 4.25 万元。

其中材料费 1.2 万元,包括抗体购买 0.3 万元乘以 4 支共 1.2 万元;差旅费 3 人次共 0.6 万元;出版费两篇论文 0.5 万元;研究生劳务费 1.2 万元。

2. 前瞻性研究评估 S1PR2 用于 NAFLD-HCC 预后判断的可行性:预算金额 6 万元(即附表 1 前瞻性研究评估 S1PR2 用于 NAFLD-HCC 预后判断的可行性小计数)

本部分直接费用 5.5 万元,间接费用 0.5 万元,共计 6 万元。

其中材料费 2.1 万元,包括抗体购买 0.3 万元乘以 2 支共 0.6 万元;免疫组化试剂 0.3 万元乘以 5 共 1.5 万元;LC-MS 测试费 1 万元;差旅费 1 人次共 0.2 万元;出版费 4 篇论文 1 万元;研究生劳务费 1.2 万元。

3. 探讨 S1PR2 对 NAFLD-HCC 复发转移的促进作用:预算金额 13 万元(即附表 1 探讨 S1PR2 对 NAFLD-HCC 复发转移的促进作用小计数)

本部分直接费用 14.5 万元,间接费用 0.25 万元,共计 14.75 万元。

其中材料费 6.8 万元,包括抗体购买 0.3 万元乘以 2 支共 0.6 万元;PCR 试剂盒 0.3 万元乘以 6 支共 1.8 万元;实验动物 0.02 万元乘以 40 只共 0.8 万元;细胞株 0.08 万元乘以 2 共 0.16 万元;细胞培养试剂 0.5 万元乘以 5 共 2.5 万元;TransWell 小室 0.1 万元乘以 4 共 0.4 万元;WB 试剂盒 0.54 万元;测试费 5.8 万元,包括质粒构建 0.35 乘以 4 共 1.4 万元;激光共聚焦 0.05 乘以 10 共 0.5 万元;病毒包装 0.5 乘以 4 共 2 万元;基因测序 0.03 乘以 30 共 0.9 万元;小动物成像共 1 万元;差旅费 1 人次共 0.2 万元;出版费 2 篇论文 0.5 万元;研究生劳务费 1.2 万元。

合计预算金额 25 万元(即附表 1 中合计数)。

十二、绩效目标分解表

分解目标	指标内容	指标目标值	测算依据
产出目标	SCI 及中文核心期刊论文	2-3 篇 SCI 收录及 3-5 篇国内核心期刊 论文	论文发表
	人才培养	培养硕士研究生 3 名	完成实验及论文
效果目标	S1PR2 用于 NAFLD-HCC 预后判断	临床推广	多中心临床推 广, 效果较好
	学生科研及实验能力	得到提高	掌握实验技术
影响力目标	学术推广, 研究结果在国内 外学术会议交流	1 次	壁报交流或会议 发言
需要说明的 其他问题	无		

十三、课题依托单位意见

依托单位对课题的管理支撑及人、财、物等保障签署具体意见

立项不资助课题:

单位予以经费资助_____万元。

202040065



依托单位负责人签章



公章

日期: 2020.8.19

十四、上级主管部门意见



主管部门负责人签章



公章

日期:

十五、上海市卫生健康委员会意见



公章

2020年 8月 28日

附表 2

自筹资金承诺函(格式)

复旦大学附属中山医院青浦分院 (单位全称), 承诺为 S1PR2
用于 NAFLD 相关肝癌预后判断的临床研究 课题, 提供 10 万元
的配套资金, 资金来源为 医院自筹。

配套资金的管理和使用要求(包括使用方向、开支科目等): 专款
专用, 用于材料费、测试加工费、出版/文献/信息传播/知识产权事
务费、劳务费。

特此证明。



出资单位(公章):

2020 年 5 月 24 日

附表 3

自筹资金承诺函(格式)

上海市青浦区卫生健康委员会 (单位全称), 承诺为 S1PR2 用于 NAFLD 相关肝癌预后判断的临床研究 课题, 提供 5 万元的配套资金, 资金来源为 青浦区卫生健康委员会。

配套资金的管理和使用要求(包括使用方向、开支科目等): 专款专用, 用于材料费、测试加工费、出版/文献/信息传播/知识产权事务费、劳务费。

特此证明。

出资单位(公章):

2020年5月24日

科技计划项目合同

项目编号: 20ZR1411900

项目名称: S1PR2激活PI3K/AKT/mTOR促进NAFLD相关肝癌发生的机制研究

项目承担单位: 复旦大学附属中山医院青浦分院(上海市青浦区中心医院)

项目负责人: 王晓亮

项目执行期: 2020-07-01 至 2023-06-30

上海市科学技术委员会制



委托单位（甲方）：上海市科学技术委员会
 承担单位（乙方）：复旦大学附属中山医院青浦分院(上海市青浦区中心医院)

甲乙双方根据《上海市科技计划项目管理办法（试行）》、《上海市科研计划项目（课题）专项经费管理办法》、《上海市科技计划项目综合绩效评价工作规范（试行）》等文件规定及有关法律政策，在上海市黄浦区签署本合同。签约双方一致同意诚信履行本合同约定的权利和义务，相关内容作为项目实施管理、监督和评价的重要依据。

一、项目基本情况：

签约双方一致同意本合同所附项目任务书内容，严格按照项目任务书的研究内容和考核指标实施项目。

项目编号：20ZR1411900
 项目名称：S1PR2激活PI3K/AKT/mTOR促进NAFLD相关肝癌发生的机制研究
 项目承担单位：复旦大学附属中山医院青浦分院(上海市青浦区中心医院)
 项目负责人：王晓亮
 项目执行期：2020-07-01 至 2023-06-30

二、拨款计划：

	拨（贷）款安排	金 额（万元）
项目编号：20ZR1411900	首期拨款	20.0000
计划拨款：20.0000 万元	中期拨款	/
	验收后拨款	/

三、共同条款：

（一）项目经费管理

1、乙方应当遵守《上海市科技计划项目管理办法（试行）》和《上海市科研计划项目（课题）专项经费管理办法》。乙方若将甲方所拨资金挪作他用或在本合同生效之日起半年内仍未开展工作的，甲方将直接单方面终止该合同，乙方应全部退还甲方所拨资金。

2、乙方按规定应退回结余经费的，乙方应按照甲方要求在规定时间内退回结余经费到甲方指定账户。乙方未按照甲方要求退回结余经费的，甲方将乙方纳入科研信用记录。

（二）项目实施管理

3、甲方可委托项目管理机构承担项目实施过程管理等业务管理职能。乙方应配合甲方或甲方委托的项目管理机构开展相关项目管理工作，为其履行职责提供必要支持。

4、项目执行过程中，乙方应遵守人类遗传资源管理、实验动物管理等相关法规和规范性文件。

5、项目执行过程中，对项目取得的重大进展，以及可能影响项目实施的重大事项或问题，乙方应当及时报告甲方。

6、项目执行过程中，乙方若不能按期完成需延期的或发生需要报甲方审批的调整事项，应在项目原定结束日期

3个月前提交变更申请，经甲方审批后实施。

7、乙方若不能履行合同，应提交终止合同申请。甲方或甲方委托的项目管理机构对情况进行核实确认，由甲方向乙方发出合同终止通知。

8、乙方未能按约履行合同、乙方不接受不配合甲方或甲方委托的项目管理机构对项目的监督检查且经催告后仍不配合的、乙方严重违规违纪且不按规定进行整改或拒绝整改的，甲方将直接单方面终止该合同。

9、合同因故终止，甲方或甲方委托的项目管理机构将组织清查处理，乙方应积极配合清理账目和资产，编制决算报表和资产清单上报甲方。合同终止后，乙方应将结余经费（含处理已购仪器、设备及材料的变价收入）归还甲方。对于因非正当理由致使合同撤销或终止的，甲方将负有过错的乙方或项目负责人纳入科研信用记录。

(三) 项目验收

10、乙方应当遵守甲方制定发布的《上海市科技计划项目综合绩效评价工作规范（试行）》，在项目执行期结束后3个月内，提交验收申请材料，包括项目验收申请、项目综合绩效自我评价报告、科技报告等。其中科技报告作为项目验收的必备材料，按照标准格式和规范撰写和提交，并依据《上海市科技计划科技报告管理办法》予以公开。

11、乙方在项目执行期结束6个月后，仍未向甲方或甲方委托的管理机构提交项目验收申请及上述验收材料的，甲方将直接单方面终止该合同。

(四) 知识产权归属

12、本项目形成的知识产权，按下列第 2 项分配：

(1) 归甲方所有。乙方拥有免费使用的权利。

(2) 归乙方所有。为了国家安全、国家利益和重大社会公共利益的需要，甲方可以无偿实施，也可以许可他人有偿实施或者无偿实施。

(五) 资助成果标注

13、项目形成的研究成果，包括论文、专著、样机、样品、视频等，均应如实注明得到上海市科技计划项目资助和项目编号。

(六) 文件资料归档

14、乙方为科研项目文件资料归档责任人。乙方应配合甲方或甲方委托的管理机构做好项目文件资料的归档工作。

15、项目文件资料的归档范围包括项目申请、立项、过程管理和验收、财务监督审计等相关工作所产生的重要文件。

(七) 科普义务

16、乙方在进行项目研究过程中或完成项目研究形成成果后，有义务向公众传播和普及相关的科学知识、科学方法、科学思想、科学精神。

17、在不涉及乙方技术和商业秘密的前提下，甲方可以无偿利用项目成果开展科学普及，乙方应当予以配合。

(八) 诚信义务

18、乙方在进行项目实施及相关活动中应当恪守科研诚信要求和科研伦理准则。经查实乙方或相关人员存在科研不端行为的，甲方有权将具体情形纳入科研信用记录。

四、附加条款:

/

五、本合同一式 3 份。合同采用A4纸双面打印, 装订成册加盖骑缝章。

六、本合同在签约各方签章后生效。

七、因履行本合同发生的争议, 由当事人协商解决; 协商不成的, 依法向合同签署地人民法院起诉。

STCSM

本合同签约双方:

委托单位(甲方):



上海市科学技术委员会

代 表: (签章)

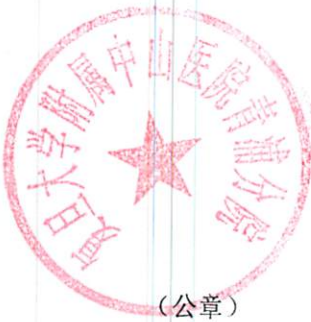
财务负责人: 俞清 (签章)

地 址: 人民大道200号(200003)

电 话:

日 期: 年 月 日

项目承担单位(乙方):



法人代表: 李锋 (签章)

项目负责人: 王晓亮 (签章)

财务负责人: (签章)

地 址: 青浦区公园东路1158号

电 话: 13816131610

开 户 名: 上海市青浦区中心医院

开户银行: 上海浦东发展银行青浦支行

银行账号: 079645-4292817472

日 期: 2020 年 9 月 14 日

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

王宇鹏 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

81702337，项目名称：载脂蛋白APOC2通过STAT3/MAPK-VEGFA通路促进血管生成介导大肠癌转移的机制研究，直接费用：19.00万元，项目起止年月：2018年01月至2020年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2017年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017年9月26日16点**。

请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2017年8月17日