

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

叶进 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：

81770582，项目名称：生物钟基因Per2对肝细胞成脂性转化的调控作用，直接费用：56.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81770582	项目负责人	叶进	申请代码1	H0314
项目名称	生物钟基因Per2对肝细胞成脂性转化的调控作用				
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	华中科技大学				
直接费用	56.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>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</p> <p>我们前期实验证实并提出了在NAFLD中存在肝脏细胞向脂肪细胞的表型转化，即肝细胞的“成脂性转化”，其特异性功能蛋白表达下降，而脂肪细胞标记物表达升高。我们预实验发现生物钟基因Per2可能参与并加重了肝细胞的成脂性转化。有研究证实脂肪变的肝细胞内Perilipin5能通过影响脂滴在线粒体中的分解调节肝细胞内脂质储积，是促进NAFLD发生的重要成脂性因素。我们通过生物信息学分析发现Perilipin5近端启动子存在一个NRE调节元件使生物钟基因Per2可能结合到Perilipin5的启动子。因此，我们推测生物钟基因可能通过调控Perilipin5及其活化相关底物参与肝细胞的脂质代谢。本课题拟运用转基因标记的动物模型、转录及转录后调控的方法在体内和体外验证生物钟基因可能通过Per2-Perilipin5通路参与肝细胞的成脂性转化，从而对NASH的发病机制提出新的见解。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>该课题拟研究生物钟基因影响肝细胞成脂性转化的具体调控机制，具有一定的创新性，新机制的阐明有望对于临床实践有指导作用，为调节生物钟防治脂肪性肝炎提供理论依据。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>该项目整体研究内容思维清晰，阐述逻辑性好，研究内容可适当扩展，Per2对NAFLD的作用可不仅局限于Perilipin5基因。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>整体研究方案技术路线成熟，有较好的可行性，临床部分健康人肝组织的获取虽有一定困难但不难解决。动物实验部分在构建转基因小鼠前，可先行物理方法如观察昼夜节律对小鼠NAFLD模型的影响，提供更直接的表型证据后再行深入的转基因模式动物研究。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>该研究团队依托华中科技大学，有很好的实验条件和相关技术支持。该团队前期发现NAFLD造模小鼠Per2改变，在体外实验发现过表达Per2可改善脂质沉积，提示Per2可能在NAFLD疾病过程中起到作用，为本课题提供很好研究基础。该申请人曾参与完成国家自然科学基金项目并发表数篇SCI论著。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>无</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>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</p> <p>该项目拟证实Per2参与了肝细胞的成脂性转化，研究Per2是否通过促进Perilipin5的转录，或通过影响其活性相关基因的表达，调控肝细胞内脂质代谢，证明去磷酸化修饰后Per2的空间构象和活性发生转变，可影响肝细胞的成脂性转变。</p> <p>科学问题：1、Per2具体通过何种途径，何种基因介导肝细胞成脂性转变；2、明确Per2与肝细胞成脂性转变的关系，是直接参与亦或是间接途径参与。</p>					

## 二、具体意见

### （一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

证实Per2参与肝细胞成脂性转变，以及炎症Per2通过促进Perilipin5的转录，或通过影响其活化相关基因的表达，调控肝细胞内的脂质代谢。此项研究的顺利进展也可以说明肝细胞在其正常功能之外，也要发展成脂质细胞的可能，为NAFLD的发生发展提供新的间接，可能提供新的预防及治疗靶点。

### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

1、探讨生物钟基因Per2是通过何种途径及何种因子介导肝细胞成脂性转化；2、明确Per2通过促进Perilipin5的转录及其活化相关蛋白的作用机制；3、研究磷酸化修饰Per2对肝细胞脂质代谢的影响。

### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

Per2参与NASH的发生发展早已报道，通过何种途径尚不清楚，通过生物信息学方法该项目推测Per2通过促进Perilipin5的转录促进NASH，具有理论可行性。

### （四） 申请人的研究能力和研究条件

项目负责人有着丰富的科研经验, 有较好的科研水平，具备完成该项目的相关研究条件。

### （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

项目主要研究内容：体内外模型等观察Per2对肝细胞成脂性转化（adipogenic transformation）的影响，以及确定其机制是否在于Per2-PLIN5。

科学假说：Per2可能通过调控PLIN5通路参与加重肝细胞成脂性转化。

## 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. 至今由临床和基础研究证据公认的关于NAFLD病理进展的主要标志是肝细胞ballooning和纤维化发生，而非脂肪变。而且，J Hepatol 2008论文截至目前并没有充分的论文数量及研究数据体现/证明/指出“adipogenic transformation”是“领域公认”的NAFLD疾病进展的特殊或重要表型。

2. 目前有报道发现生物钟有关基因的变异与2型糖尿病以及2型糖尿病的心血管疾病的发生具有相关性，而非提出结论:认为前者增加后者发生率。另，关于NAFLD，其作用关系和强度在众多已知因素关系中是否具有优势也没有提示信息。

3. 项目强调“成脂性转化（adipogenic transformation）”而非目前领域通用的“脂肪变（steatosis）”的“新”概念。但项目未明确界定：成脂性转化（adipogenic transformation）与脂肪变（steatosis）在概念和细胞分子水平的发生机制上有何不同？鉴于PLIN5与hepatic lipid droplet在NAFLD情况下的相关机制的目前数据的前提概念是hepatic steatosis，因此，项目称PLIN5是“成脂性转化”的重要成因，该推断是否具有合理的客观依据？

4. 项目立项依据和研究目标内容部分谈到的是对Per2 与“成脂性转化”关系的探索，但是在技术方案、可行性理论分析部分均以Per2 与“NASH”关系的探索为主题。但实质上，“成脂性转化”与“NASH”在病生意义上并非等同。

### （二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

项目提出的假说比较明确。但是该假说对于项目发现的“成脂性转化”问题是否是关键解释，以及进一步，对于NAFLD病机研究是否具有补充价值尚不能肯定。

### （三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究技术方法尚存以下疑问，

Per2 vs NASH(?)：

1. 临床样本收集的纳入标准, 依据和数量？

2. 动物和体外细胞模型的病理特征指标？

3. “成脂性转化”的特征指标？

4. 如何考虑敲除模型的整体性影响？

Per2于NASH (?)的分子机制：Per2 vs PLIN5

1. 如何考虑敲除模型的整体性影响？

2. 如何证实(Per2 vs PLIN5) vs “成脂性转化”特征指标之间的因果关系？

3. 本项目完成全部干预小鼠模型的可行性。

<p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>依托单位有研究平台和设备条件。申请人和团队有一定的相关研究经历和前期实验基础。</p>
<p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>修改意见：</p> <p>医学科学部</p> <p>2017年8月17日</p>

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

潘晓莉 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：

81500444，项目名称：SIRT6调控肝细胞衰老相关分泌表型在NAFLD进展中的作用研究，直接费用：17.00万元，项目起止年月：2016年01月至2018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**2015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**2015年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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  
2015年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81500444	项目负责人	潘晓莉	申请代码1	H0314
项目名称	SIRT6调控肝细胞衰老相关分泌表型在NAFLD进展中的作用研究				
资助类别	青年科学基金项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	华中科技大学				
直接费用	17.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2018年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>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</p> <p>STRT6是与一个参与了细胞衰老和脂质代谢的蛋白，该项目提出：肝细胞中STRT6表达下调，进而出现衰老现象，诱导肝细胞产生分泌表型，分泌炎症因子参与NAFLD的发生发展。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>试图证实STRT6可能调节PPAR<math>\alpha</math>参与肝细胞脂肪变，并且诱导产生SASP，反馈调节促进NAFLD的发生，具有一定的科学价值</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性</p> <p>将肝细胞衰老与NAFLD的发病机制联系起来，有较好的创新性。但科学假说不够明确。STRT6既然参与了细胞衰老和脂质代谢的双重功能，那么可以认为病理状态（高脂）可以直接影响STRT6调节脂代谢众多相关基因的功能，导致脂质过多积聚在肝细胞内或影响炎症因子的分泌，促进NAFLD的发生发展，与细胞衰老相关途径有什么必然联系？</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线</p> <p>研究内容及研究方案需进一步完善，实验设计不足以说明STRT6通过调节肝细胞衰老导致NAFLD的发生发展。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件</p> <p>申请人具有一定的相关研究水平，但工作基础需进一步加强。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议</p> <p>&lt;2&gt;</p> <p>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</p> <p>主要研究内容：</p> <p>探讨NAFLD时，SIRT6对肝细胞衰老和肝细胞脂质代谢的影响，研究肝细胞SASP对NAFLD可能的促进作用。</p> <p>科学问题：</p> <p>推测在NAFLD时，肝细胞由于SIRT6表达下降出现了衰老现象，SIRT6可能通过调节脂质代谢相关基因如PPAR<math>\gamma</math>等参与肝细胞的脂肪变，并诱导肝细胞产生SASP，从而参与了NAFLD的进展。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义</p> <p>本课题将进一步阐明肝细胞衰老在肝细胞脂质代谢中的作用机制，对NAFLD的发病机制提供新的理论。</p>					

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性  
本研究前期具有一定的研究基础，科学问题合理，但肝细胞衰老及SASP与NAFLD的关系研究较多，创新性不强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线  
所采用的技术路线较简单，多为相关性研究，研究方案不够详细。

（四） 申请人的研究能力和研究条件  
申请者前期发表SCI论文，有较好的研究基础，所在实验室具有较完善的研究条件。

（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

该项目从肝细胞衰老的角度探讨SIRT6在NAFLD进展中的作用及机制。探讨SIRT6对肝细胞衰老和脂质代谢的影响；研究肝细胞SASP对NAFLD的促进作用，阐明肝细胞衰老在肝细胞脂质代谢中的作用机制。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目拟证实SIRT6可能通过调节PPAR $\alpha$ 及其调控的相关基因参与肝细胞的脂肪变，并诱导肝细胞产生衰老相关分泌表型即SASP，使肝内微环境发生变化，进而通过反馈调节机制促进其他肝细胞启动衰老进程，刺激周边kupffer、HSC等的火花，从而参与NAFLD的进展。该项目从肝细胞衰老及肝内微环境的角度探讨NAFLD的发病机制，具有较高的科学价值及研究意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目前期研究发现NAFLD肝组织SIRT6表达下调，提示SIRT6的降低可能导致肝细胞衰老，有研究发现，在脂肪细胞SIRT6可参与调节PPAR $\alpha$ 及其调控的相关基因的表达。从而推测在肝细胞内，SIRT6可能通过调节PPAR $\alpha$ 的表达参与肝细胞衰老相关分泌表型SASP的变化，进而参与NAFLD的进展。该假说推论依据充足，具有前沿性和潜在的应用价值，创新性强，

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容从体内及体外实验展开，采用了基因转染、细胞共培养等方法，设计严谨，论证合理，逻辑性强，研究方案及技术路线可行，说明申请人具有较好的科研潜力。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人具备NAFLD的相关研究背景，且有一定的与该课题直接相关的前期研究结果，有良好的科研思维和科研潜力。 其所在实验也具备完成该项目的研究条件，保证了课题的顺利进行。

（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

2015年8月17日