政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：核子醫藥及醫材與儀器之應用研究

原子能領域

性質：

■研究型

□非研究型(人才培育、國際合作、法規訂定、產業輔導及推動)

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：核能研究所

目錄

壹、 科技施政重點架構圖 3

貳、 基本資料..... 4

參、 計畫目的、計畫架構與主要內容 4

一、 計畫目的與預期成效 4

二、 計畫架構(含樹狀圖).....10

三、 計畫主要內容 11

四、 本年度預期目標及實際達成情形 11

肆、 計畫經費與人力執行情形 12

伍、 計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output) 13

陸、 主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)..... 18

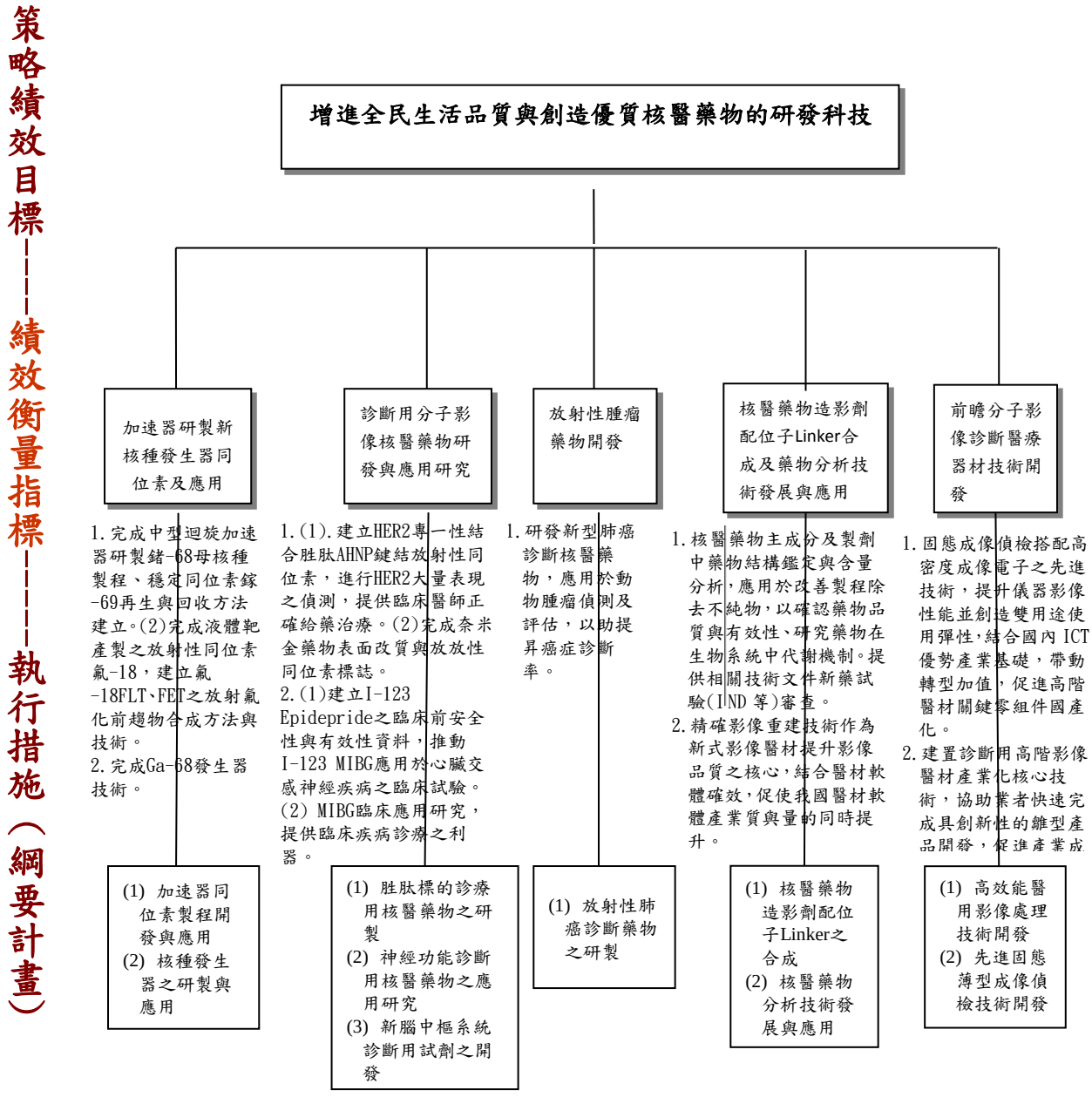
柒、 與相關計畫之配合 33

捌、 後續工作構想之重點 34

玖、 檢討與展望..... 36

第二部分：政府科技計畫成果效益報告

壹、 科技施政重點架構圖：



貳、 基本資料(略)

參、 計畫目的、計畫架構與主要內容

註：請依原綱要計畫書上所列計畫目的、架構、主要內容填寫

一、計畫目的與預期成效：

本計畫總目標將以核研所核醫分子影像設施、人才經驗及醫材技術為核心，整合國內外相關醫院、研究單位，配合國內需求、國際趨勢，共同開發相關之腦中樞、癌症、心血管等之核醫分子影像藥物與影像醫材關鍵技術，完成IND、NDA 及最後上市、推廣，以造福民生目標。

本計畫目標由五分項執行，共同合作；建立中型迴旋加速器研製鍺-68 母核種製程、穩定同位素鎵-69 再生與回收方法、建立液體靶產製之放射性同位素氟-18 生成氟-18FLT、FET 之放射氟化前趨物合成方法與技術、建立Ga-68 發生器、建立電腦模擬分子篩選技術應用於腦中樞系統診斷用試劑開發、HER2 胜肽核醫造影劑開發、推廣 I-123 MIBG 自動化研製程序與臨床應用研究及上市、發展新型肺癌放射診斷核醫藥物、配位子 Linker 稼接胜肽蛋白質分子之合成研究與不純物分析、結構鑑定與藥物代謝動力學研究、研發新式正子/單光子分子影像儀所需之輕量型可彈性組合之偵檢成像探頭單元、精確影像重建、高效能運算、數值模擬驗證、高密度成像電子等關鍵技術。開發具競爭力之核心技術能彈性組合專用型影像儀器，具高解析度、偵測靈敏度與分析準確度，有助於疾病的早期發現及早治療，滿足高品質心臟、腦神經功能性影像診斷之 unmet needs。

(一)加速器研製新核種發生器同位素及應用

本分項計畫為強化本所中型迴旋加速器之應用，提升中型迴旋加速器研製放射性同位素之技術能力，逐步提升放射性同位素製程之安定性與可靠度，拓廣迴旋加速器產製放射性同位素之應用能力，做為研發核醫藥

物之原料或原料藥之基礎技術，並與核醫藥物研製技術結合，達到提升核醫原料藥製程技術之目的。預期效用與目的為：

1. 發展鍺-68 同位素製程之穩定同位素鎵-69 之再生方法，以降低鎵-68 發生器之母核種製程成本，朝提高同位素製程成本效益比發展。鍺-68 放射性同位素是由中型迴旋加速器照射穩定同位素鎵-69 的固體靶經過(p,2n)反應生成的核種，計畫中將以前期計畫中研發成果為基礎，繼續發展穩定同位素之再生方法，降低母核種鍺-68 之製程成本，使製程具效益化。
2. 完成克級 FLT 前趨物之凍晶成品之開發，與 FLT 標準品之氟化製程方法研製，以作為提供臨床試驗用之氟-18FLT 藥物級前趨物之 GMP 製程與標準品量化之參考方法。建立硝基苯衍生物之離去基與雙重保護基之 FLT 前趨物合成方法與凍晶成品，並開發 FLT 標準品之化學合成製程方法，以做為後續量化製程之基礎。
3. 完成 FET 前趨物之新合成方法開發，建立 Tyrosine 胺基酸之保護基與離去基反應方法。合成具酸與鹼雙重性質之保護基以及甲苯衍生物之離去基之 FET 前趨物，做為胺基酸類之氟化物的氟化反應研究與製程開發之前趨物。
4. 完成塔羅糖之乙醯化保護反應方法開發，成功保留第二個碳上之官能基單獨具備與離去基反應之能力，以達到後續合成出氟-18 Galactose 前趨物之效益。氟-18 Galactose 是目前在肝癌造影之臨床試驗中，靈敏度與特異性最佳之正子造影藥物，本計畫預計將合成出其前趨物，以推動研製與應用範圍。
5. 進行具腦造影潛力之新正子造影分子之前趨物與標準品之合成方法開發，並申請國內外專利。發展具穿越腦血流屏蔽之氟化新分子前趨物與標準品製備方法，建立新分子製備技術與氟化反應方法。
6. 進行 FLT、FET、FGalactose 或新氟化分子標準品與 TK1、tyrosine kinase 類酵素結合，以驗證相關酵素之結合效果，作為後續評估其治療應用之參考。

(二)診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

本分項計畫以診療用核醫藥物研發與藥物分析應用為中心，整合核醫放射性同位素研製精進開發、體抑素受體造影劑、胃癌核醫診斷劑之研發及藥物分析研究，將臨床前分子影像技術轉譯至臨床應用，並以發展核醫藥物應用科技，研製神經/精神及癌症診療用核醫藥物為目標，期能早期診斷、早期治療，以促進國人健康福祉。預期效益如下:

1. 篩選並研製胃癌及大腸癌 HER2 受體之專一性胜肽，並建立其與放射性同位素之標幟程序、利用細胞結合試驗與動物核醫造影，確認其專一性及有效性，用以開發 HER2 核醫造影劑協助臨床醫師診斷癌症病人 HER2 受體之表現，以利醫師正確用藥。
2. 完成奈米金之合成、分析、及表面鍵結技術之開發，利用奈米金作為核醫藥物及治療藥物之載體，延長藥物於動物體內之停留時間，及增加藥物聚集於腫瘤之效果。
3. 完成多巴胺 D2 接受體造影劑（碘-123-Epidepride）之製程精進、自動化製程及擴量的目標，並與國內醫學研究單位與各醫學中心合作評估學術用臨床試驗。
4. 阿茲海默氏症亦屬於神經功能退化性疾病，主要病徵為乙型類澱粉蛋白的異常聚集有關，本研究藉此聚集物透過電腦分子模擬計算研究虛擬藥物與乙型類澱粉蛋白聚集物的對接模式，篩選新型的核醫藥物前趨物。

(三)放射性腫瘤藥物開發

本分項計畫目標在於利用核醫藥物分子影像探針研究之核心技術，開發放射性標靶腫瘤診斷造影藥物，提升臨床腫瘤診斷造影的專一度及靈敏度，達到及早發現和治療的目的，本計畫預期效益如下。

1. 建立雙標靶胜肽腫瘤造影劑前趨物之研製技術,供放射性同位素標誌，以應用為肺癌之核醫診斷造影劑。

2. 以肺癌細胞攝取試驗，評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於腫瘤細胞之體外吸收之有效性。
3. 建立肺癌動物模式，以評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈。
4. 以 SPECT/PET 分子造影技術，評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈及藥物動力學數據。

(四)核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

本分項計畫目標在於發展多樣核醫藥物造影劑配位子 Linker 及其衍生物，以期發展標幟不同放射核種之高專一性小分子、胜肽或蛋白質核醫藥物，應用於治療或診斷。此外，發展核醫藥物造影劑配位子 Linker 及合成製備產物之主成分含量分析及不純物身分鑑定相關文件技術，提供改善藥物合成製備程序效率與藥物品質、生產品管之依據、藥物分析證書，並為藥物申請 IND 審查所需文件。並發展核醫藥物之動物實驗檢體中藥物含量及及代謝物結構分析技術，應用於藥物代謝之研究，期了解藥物在動物體內代謝行為。

1. 合成系列核醫藥物造影劑配位子 Linker,例如 NOTA、DOTA、DTPA、Hynic、MAG_3及其衍生物等。
2. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 之大量製程。
3. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 與各類同位素之錯合反應模式。
4. 建立核醫藥物造影劑配位子 Linker 與各類胜肽、蛋白質之鍵結模式。
5. 建立 Linker 聯結配位子與胜肽、蛋白質等反應模式。
6. 核醫藥物及診斷用造影劑配位子 Linker 合成產物結構鑑定與純度分析。
7. 氟-18 系列正子造影劑(如氟-18-FLT、氟-18-Galactose、氟-18-New-MADAM 和氟-18-New-FDDNP 等)之半成品與藥物前趨物之結構鑑定與製劑品質分析。
8. 雙標靶胜肽腫瘤造影劑之半成品與前趨物之結構與製劑品質分析。

9. 動物檢體中藥物含量分析與結構鑑定方法應用於核醫藥物代謝動力學探討。建立肺癌動物模式，以評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈。
10. 以 SPECT/PET 分子造影技術，評估雙標靶胜肽腫瘤造影劑於動物體內之分佈及藥物動力學數據。

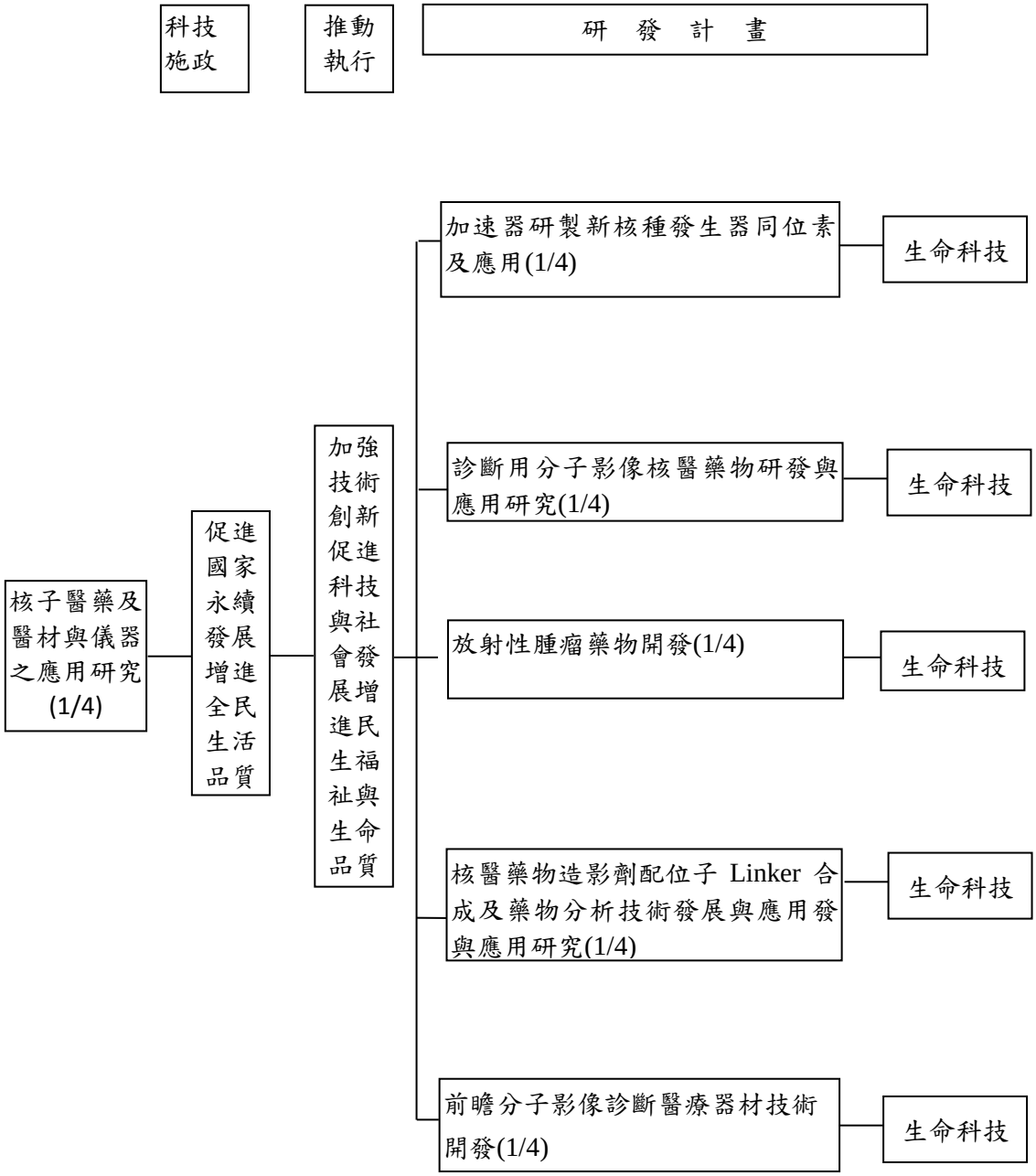
(五)前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

本分項計畫為協助/輔導產業進入現今尚未滿足的臨床需求(unmet needs)市場，本分項計畫目標在於建立極具市場價值之放射類先進診斷用影像醫材開發、試製與產業化所需的關鍵軟/硬體核心技術，補足我國高階影像醫材產業發展上的技術缺口；具體目標細項如下：

1. 新穎的影像重建技術與精確的成像系統物理模型，為成像品質提升之關鍵 knowhow。打造成像模擬與系統參數分析平台，利用基礎研究能量，進行精確成像模型之建構與驗證，更延伸整合至新穎的影像重建技術內，期達高解析與高對比影像之目標。此核心技術進一步配合彈性、精確影像重建高速運算系統的需求，亦可拓展至各式臨床應用與產品需求。
2. 突破數位訊號取樣限制且整合多項精確成像系統模型，運算量激增之新穎的影像重建技術為求實用化與產品化之可行，高速運算技術為不可或缺之關鍵技術。進行硬體與演算法之優化研究，以達性能與速度兼具之高影像品質目標。
3. 先進的固態光電矩陣為基礎之偵檢成像探頭技術建立，並由基礎研究做起，延伸技術應用範圍，擴展正子、單光子之放/輻射(photon-counting)成像應用，自主掌握技術細節，具能力開發輕薄、低耗能的偵檢成像探頭裝置，是為影像儀器系統之關鍵；以此為基礎，進一步精進發展的非規則幾何探頭/掃瞄器技術。未來更可依影像儀器的應用標的(intended use)需求，開發具適形能力的高性能或特殊用途影像儀器，不但可拓展尚未開發的臨床需求市場，更能提升商品的產業價值。

4. 符合成像探頭需求的成像電子能力，包括大規模高密度前端讀取、微型化多通道類比處理、多形式電源整併等先進技術，不但提供高複雜化影像醫材開發的解決方案，更應用我國已純熟的電子產業資源，協助本土業者轉型升級，進入高附加價值的醫療電子領域。
5. 影像醫材臨床前驗證合格取得之知能建立，包括醫療電性安規符合、標準規範性能量測等相關技術，由設計階段即可加速產品的適法性符合，促進業者產品雛形機開發後可儘速進入臨床試驗階段，縮減產品上市時程與成本。
6. 所開發之高階技術經整合,可以意願業者合作或主管機關交辦等方式，於短期間完成雛型產品開發、臨床前驗證、再進入臨床試驗，確實協助業者加速產品入市，取代進口並反攻國際市場，創造就業與產值。

二、計畫架構(含樹狀圖)：


科技施政
推動執行
研 發 計 畫
核子醫藥及醫材與儀器之應用研究(1/4)
促進國家永續發展增進全民生活品質
加強技術創新促進科技與社會發展增進民生福祉與生命品質
加速器研製新核種發生器同位素及應用(1/4)
生命科技
診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究(1/4)
生命科技
放射性腫瘤藥物開發(1/4)
生命科技
核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用發與應用研究(1/4)
生命科技
前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發(1/4)
生命科技

三、計畫主要內容

1. 建立中型迴旋加速器研製鍺-68 母核種製程穩定同位素鎵-69 再生與回收方法。建立液體靶產製之放射性同位素氟-18 生成氟-18FLT、FET 之放射氟化前趨物合成方法與技術。建立 Ga-68 發生器，以順應國際核醫藥物發展新方向，並符合未來獨特核種腫瘤造影新趨勢之利基市場需求。
2. 建立電腦模擬分子篩選技術應用於新藥開發，開發全新腦中樞系統診斷用試劑。
3. 開發 HER2 胜肽核醫造影劑，以應用於胃癌與乳癌之診療。開發奈米金核醫造影劑，幫助進行癌症診斷及追蹤
4. 推廣 I-123 MIBG 自動化研製程序與臨床應用研究及上市,並建立 I-123 Epidepride 之臨床應用評估。
5. 發展新型肺癌放射診斷核醫藥物，能夠達到早期診斷及治療之效果。
6. 核醫藥物配位子 Linker 稼接胜肽蛋白質分子之合成研究。
7. 核醫藥物前趨物及配位子 Linker 純度與不純物分析、結構鑑定與藥物代謝動力學研究。
8. 研發新式正子/單光子分子影像儀所需之輕量型可彈性組合之偵檢成像探頭單元、精確影像重建、高效能運算、數值模擬驗證、高密度成像電子等關鍵技術。開發具競爭力之核心技術能彈性組合專用型影像儀器，具高解析度、偵測靈敏度與分析準確度，有助於疾病的早期發現及早治療，滿足高品質心臟、腦神經功能性影像診斷之 unmet needs。
9. 藉本計畫發展具市場價值之高階影像醫材關鍵技術，後續能整合建置為影像醫材產品雛型開發/試製平台以發揮轉譯加值成效，吸引業者合作開發與投資，扶植國內業者加值創新，創造產業價值。

四、本年度預期目標及實際達成情形 (略)

肆、 計畫經費與人力執行情形

一、計畫經費執行情形：

(一) 計畫結構與經費 (略)

(二) 經資門經費表 (略)

(三) 計畫人力 (略)

(四) 主要人力投入情形(副研究員級以上 (略)

伍、 計畫已獲得之主要成果與重大突破(含量化成果 output)

一、本計畫重要成果及重大突破

學術成就：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 研究論文發表於國際學術期刊與會議。	1. 本計畫研究成果皆刊登於國際期刊，所發表之論文及技術建立，可提供核醫藥物之藥物篩選平台、藥物診斷及治療潛力評估及核醫藥物自動化製程建立、開發新分子影像關鍵技術。於 103 年度所發表之學術期刊篇數，期刊國外期刊(SCI)發表 11 篇。	符合目標
2. 碩博士培育。	2. 核研所與國立清華大學、台灣大學等學校，建立研究合作關係，並培育博士 10 人，碩士 1 人。透過予核研所之合作研究計畫，到本所實習學習相關技術，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	符合目標
3.專業訓練	3. 辦理專業訓練演講共計 10 場次，增加研發	符合目標

	人員專業能力與知識。	

技術創新：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 建立新加速器真空單元技術	1. 研究發現合成全氟聚醚油，具化學惰性和穩定性，幾乎無毒，無閃點或著火點，相較於傳統成分，其分子性質與正子放射新分子較接近，故具銜接加速器真空單元特點。完成 Ga-68 PET 藥物合成盒專屬微型鉛室設計與濾膜完整性評估測試裝置之整合。	符合目標
2. 完成釔-89 穩定同位素照射靶靶物質製備方法之評估	2. 釔-89 穩定同位素製備於固體靶靶面上，影響核反應質子劑量率在反應熱量的移除，經研究增加散熱率、面積和改變導熱材料可提高介面傳熱量，使製程具效益化。	符合目標
3. 完成奈米金之合成、粒徑分析、及表面鍵結技術之開發，並鍵結放射性同位素及治療藥物。	3. 完成奈米金的合成技術之建立，分析奈米金光譜為~520nm 及奈米粒徑為~33nm，呈現寶紅色，與預期及文獻相符，並用以作為抗癌藥物之載體，進而建立鍵結化療藥物 doxorubicin 之技術，開發新劑型奈米金化療藥物，增加 doxorubicin 藥物之抗癌有效性，提	符合目標

	供醫師正確給藥治療。	
4. 完成放射性腫瘤造影劑之穩定度試驗	4. 完成腫瘤造影劑 F-18-FCdR 之放射標誌(與台大合作)及其於荷異位肺腫瘤 PET/CT 造影研究。動物實驗結果顯示以尾靜脈注射 F-18-FCdR、F-18-FLT 後，F-18-FCdR 於肺腫瘤有明顯較高的積聚，T/M ratio 可達 4.8，F-18-FLT，只有 1.8。顯示 F-18-FCdR 能夠有效的被肺腫瘤吸收，並有潛力作為肺腫瘤的分子影像探針。	符合目標 符合目標
5. 合成系列核醫藥物造影劑配位子 Linker，例如 NOTA、DOTA、DTPA、Hynic、MAG_3 及其衍生物等。	5. 發表「雙功能螯合劑 di-Boc-NOTA-Bz 之合成研究」、「雙功能螯合劑 di-Boc-NOTA-Bz 之合成研究」等研究報告及「具雙官能基之化合物及其製造方法」之美國及中華民國專利申請、「苯重氮基鹽衍生物及其製備方法」之美國專利申請。應用於診斷癌症等特定組織的病變上有莫大的效益，應用及推廣到各大醫院，可達到早期診斷、立即治療的目標。	符合目標
6. 建立薄型成像偵檢器用成像電子之類比處理器平寬提升技術	6. 以 192 通道之固態光電矩陣為基礎，完成 2.2”×2.1”視野的成像偵檢器，初步固有空間解析能力由 102 年的 1.85 mm 精進至 1.62 mm。	

7. 專利申請。	此舉已使偵檢頭方面技術接近實用化成熟，且性能規格與齊步國際。唯後續仍需發展該偵檢器之電子訊號處理技術，使本技術得以具備產業競爭力。 7. 103 年度申請之專利共 15 件，取得 17 件。	

二、績效指標項目初級產出、效益及重大突破

績效屬性	績效指標	原訂值	初級產出量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	5 篇	11 篇	1.研發成果發表國際上學術期刊，探討核醫藥物及醫材在生物體內之藥理學、藥動學、藥效學及核醫分子影像對放射奈米藥物在生理、生化等方面，提供一個很重要實驗數據，以作為新藥開發之安全性及有效性重要參考依據。	在國際知名期刊登研究報告，除展示研發成果外，並可與該領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。
	B 研究團隊養成	5 隊	1.加速器與同位素專業實驗室 2.放射藥理專業實驗室 3.放射藥物研製專業實驗室 4.核醫藥物合成與鑑定專業實驗室 5.分子影像專業實驗室	加速器射束提升及穩定度提高，藥物配方及劑型製程設計，藥物鑑定、確效，安定性試驗，臨床前試驗，藥物篩選及動物實驗造影系統的開發、研製	

計畫績效評估第二部分

績效屬性	績效指標	原訂值	初級產出量化值	效益說明	重大突破
	C 博碩士培育	11 人	培育碩博士共 11 人。(碩士班: 1 人，博士班: 10 人)	核研所與國立清華大學、台灣大學等學校，建立建教合作關係、來所實習，培育人才，經由與學校之合作研究計畫，由基礎研究突破技術障礙，且培育人才，作為研發後盾。對未來核研所與學界、醫界之建教合作有所幫助。	
	D 研究報告	17	32 篇	整合研發過程與成果，以利技術傳承與後續的研發及提供相關研究引用	
	E 辦理學術活動		2 場	除展示研發成果外，並可與該領域之專家做交流，促進學術及技術水平之提昇。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	4 件	發明專利申請 15 件，取得 11 件。	本計畫相關研究成果所申請之專利，除可藉由專利保護鞏固本計畫寶貴之研發成果，未來將可授權廠商，促進產業升級，增加就業機會。	
	I 技術活動		國際研討會(FoTEL 2014)會議論文 1 篇 國際研討會 SNMMI 2014 會議論文 2 篇	國際會議發表論文，促進學術交流，吸收國際優秀學術團隊經驗，鞏固自我技術基礎	
經濟效益(產業經濟發展)	L 促成廠商或產業團體投資		新創 1 家，投資金額 1 千萬	促成國內核醫相關業務/研發之新創公司	該新創公司增加至少 3 名高科技人就業機會

績效屬性		績效指標	原訂值	初級產出量化值	效益說明	重大突破
社會影響	民生社會發展	P 創業育成	1	1 家數	廠商研發投資、生產投資	
		R 增加就業	12	12 人數	降低失業率，提昇國民生產毛額	

陸、 主要成就及成果之價值與貢獻度 (outcome)

本計畫全程自 103 年度起至 106 年度，為四年期程之計畫，相關研究成果截至目前投稿與發表於國外期刊（SCI）共 11 篇，研究報告及技術報告 32 篇。擷取重要之論著加以精要說明如下：

一、學術成就(科技基礎研究)

（一）學術成就

1. 「阿茲海默症早期診斷藥物之研究」，發表於 2014 第四屆燕京腫瘤臨床與 PET/CT 應用會議，獲得優秀醫師論文獎。
2. 「Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers.」，設計實驗證實嗜中性白血球彈性蛋白(Neutrophil elastase)可做為大腸癌診斷及治療標的，此研究與台北振興醫院及北醫共同合作，發表於 Oncotarget (SCI, 6.636).
3. 「Discovery of Tumor Markers for Gastric Cancer by Proteomics.」，利用蛋白質體技術搜尋胃癌組織可能之蛋白生物標記，發現 GRP78 等蛋白異常表現於胃癌組織中，可作為胃癌蛋白生物標記，此研究與高醫胃腸科共同合作，發表於國際期刊 Plos one (SCI, 3.7).

4. 「Afatinib and its encapsulated polymeric micelles inhibits HER2-overexpressed colorectal tumor cell growth in vitro and in vivo.」，證實HER2 大量表現於約 25%大腸癌病患，可作為大腸癌治療之標的，並證實標靶藥物Afatinib有效抑制HER2大量表現之大腸癌細胞生長，其結果發表於國際期刊 Oncotarget (SCI, 6.636).
5. 「Evaluation of overexpressed cannabinoid 1 receptor in liver fibrosis tissues via detecting cb1r antagonist, am251, by maldi-tof ms in vitro.」，利用質譜技術測定 CB1R 拮抗物 AM251 用以分析肝纖維化分期，其結果發表於台灣消化系醫學雜誌，並獲得該雜誌 103 年度最佳優秀論文獎第二名。
6. 「Synthesis of 68Ga labeled NOTA-RGD-GE11 heterodimeric peptide for dual integrin and epidermal growth factor receptor targeted tumor imaging.」，本篇論文主要說明雙標靶腫瘤造影劑前驅物之研製、標誌研究。發表於 Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals.
7. 「 Convenient Automatic Synthesis Modules for Rhenium-188 - Liposome SPECT radiopharmaceuticals 」、「 Evaluation of 5-[^{18}F]fluoro-2′-deoxycytidine as a tumor imaging agent: A comparison with 5-[^{18}F]fluoro-2′-deoxyuridine」、「Structure-based virtual screening and in vitro binding affinity analysis for the identification of new amyloid imaging tracer」2014 SNMI 壁報論文，促進學術交流，吸收國際優秀學術團隊經驗，鞏固自我技術基礎。
8. 「Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers」，分析嗜中性白血球彈性蛋白(Neutrophil elastase)可做為大腸癌診斷及治療標的。發表於 2014 台灣消化系醫學春季年會。

9. 「Afatinib encapsulated with polymeric micelles to improve the therapeutic efficacy in HER2-positive colorectal tumors」，利用 micelles 包覆標靶藥物 Afatinib 用於治療及抑制大腸癌，可促進藥物進入腫瘤組織並提昇療效。發表於 2014 台灣消化系醫學春季年會。
10. 「EGFR 標的性胜肽接枝藥物載體應用於大腸直腸癌之光動力治療」，本論文的研究著重於發展多功能性的奈米微胞進行光動力診斷及治療的應用。發表於 2014 年消化系聯合學術演講年會。
11. 發表於 2014 年世界分子影像大會(2014 WMIC)：「PET Diagnosis Application of Gallium-68-HDACi (SC027) Nuclear Medicine in Early Alzheimer's Disease」、「Preparation and Bioactivity Evaluation of Radio-nano-targeted Novel Drug of Re-188-liposome-Fcy-hEGF」...等，主要介紹腫瘤標靶奈米金藥物臨床前診斷及治療研究、Gallium-68-HDACi 應用於早期阿茲海默氏症之診斷研究等。
12. 發表於中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會：「The Synthesis and Brain Imaging of [F-18]FEONM」、「Synthesis and analysis of radiohalogenated corticosteroid ([F-18]budesonide) and the application evaluation of radiolabeled inhalation drugs」、「腦神經受體影像在抗精神藥物效應評估」、「A NOVEL GALLIUM-68 RADIOISOTOPE GENERATOR」...等，本次接受發表刊登的成果相當豐碩，足見本所於台灣核醫藥物發展扮演舉足輕重之角色，主要探討阿茲海默症之早期診斷、[F-18]FEONM 藥物之合成技術與腦部造影分析、新型 Ga-68 發生器之研製與 Lipo-Dox 之合併治療有效抑制大腸癌生長...等。
13. 「Feasibility study of a new prototype positron emission mammography (PEM)」2014 年美國核醫年會發表。此為與臺大醫院核醫部合作研究及分析 BreastPET 系統之人體臨床應用，研究結果顯示，BreastPET

能偵測全身 PET 系統及超音波所遺漏的小尺寸腫瘤，有潛力幫助乳癌之早期偵測。

14. 「Scatter feature of a positron imager with dual plane geometry」2014 年 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging 會議，提出一新穎量測雙平面正子系統光子散射分布的方法，未來有機會回饋至影像重建軟體中，以提升核醫影像對比度。
15. 刊登於 Physics in Medicine & Biology 期刊一篇(SCI) 題目為「Efficient simulation of voxelized phantom in GATE with embedded SimSET multiple photon history generator」(Phys. Med. Biol. 59 (2014) 6231–6250)。利用 MPHG 方式壓縮光子與物質作用紀錄，解決以往模擬精細且擬真的造影實驗耗時之問題。
16. 刊登於 Radiation Physics and Chemistry 期刊一篇(SCI) 題目為「Development and Validation of a Fast Voxel-Based Dose Evaluation System in Nuclear Medicine」(Rad. Phys. Chem. 104(2014) 355-359)。此技術可提供 3D 核醫劑量分布，且每個 timeframe 模擬時間小於 1 分鐘，有實現核醫個人劑量系統的潛力。
17. 完成固態光電成像偵檢器技術基礎研究，紀錄研發細節、觀念架構與初步競爭分析，完成關鍵報告「單一矩陣式 SiPM 元件之成像偵檢器開發」審核與聲復，取得所號：INER-K20028H；為後續前瞻放射成像硬體技術研究領域議題、以及新式核醫成像探頭技術之建立奠定了關鍵與穩固的基礎。

各分子項論文如下：

1.加速器研製新核種發生器同位素及應用

(1)「PAA-Ch/及其含骨細胞, PRP 奈米複合水膠骨材之製備及動物實驗」，Adv. Mater. Res.。

(2)「以輻射技術製備修復用 PNIPAAm/水膠奈米化合物骨材及其細胞毒性探討」，Applied Mechanics and Materials.。

2.診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

(1)「嗜中性白血球彈性蛋白作為大腸癌診斷標記及治療標的」，Oncotarget。

(2)「蛋白質體技術搜尋胃癌蛋白生物標記」，PLoS One.。

(3)「afatinib 及微粒包覆 afatinib 抑制 HER2 大量表現的大腸癌生長之探討」，Oncotarget。

(4)「^{188}Re-ECD-Lipiodol/Hydrogel 之製備及治療肝腫瘤大鼠之療效評估」， International Journal of Nanomedicine.

3.放射性腫瘤藥物開發

(1)「鍀-99m 標誌半乳糖衍生物於小鼠肝纖維化模式中作為 ASGPR 探針之合成及生物評估」， BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS。

4.核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

(1)「 Synthesis and cellular uptake of p-[^{123}I]-phenyl-amino-thiazole (^{123}I-PAT) as a potential agent for targeting tubulin polymerization in tumors 」， JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS & RADIOPHARMACEUTICALS。

(2)「Discovery of novel 5α-reductase type II inhibitors by pharmacophore modelling, virtual screening, molecular docking and molecular dynamics

simulations 」， Molecular Simulation ， DOI: 10.1080/08927022.2013.878865。

(3)「Computer-aided discovery of novel non-peptide inhibitors against amyloid-beta (A β) peptide aggregation for treating Alzheimer's disease 」， Molecular Simulation ， DOI: 10.1080/08927022.2014.910600。

5.前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

(1)「Feasibility study of a new prototype positron emission mammography (PEM)」，發表於 2014 年美國核醫年會(SNMMI)。

(2)「Scatter feature of a positron imager with dual plane geometry」，發表於 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging 會議。

(3)「Efficient simulation of voxelized phantom in GATE with embedded SimSET multiple photon history generator」,刊登於 Physics in Medicine & Biology 期刊(SCI)，Phys. Med. Biol. 59 (2014) 6231–6250。

(4)「Development and Validation of a Fast Voxel-Based Dose Evaluation System in Nuclear Medicine」,刊登於 Radiation Physics and Chemistry 期刊(SCI)，Rad. Phys. Chem. 104(2014) 355-359。

(5)「單一矩陣式 SiPM 元件之成像偵檢器開發」，關鍵報告(INER-K20028H)。

二、技術創新(科技整合創新)

1.Ge-68 發生器技術：(1)完成 Ge-68/Ga-68 發生器外觀設計圖與實體製作與 5mCi 級 Ge-68 核種裝填於發生器內部之吸附管柱內。(2) 完成 5mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器組裝，並提供 HP 劑量量測結果與 MCA 分析結果。(3) 已於 016 館高強度鉛室進行照射靶核種分離純化與

Ge-68 核種吸附測 試。已於 10 月份提供 5mCi 級 Ge-68/Ga-68 發生器之 Ga-68 淘洗液，提供所內計畫進行動物實驗。

2. 碘-123-MIBG 自動化製程製藥系統及分裝系統之精進作業：碘-123-MIBG 自動化設備完成注射水試運轉測試及參數校正以利進行射源運轉測試。進行碘-123-MIBG 組套高活度測試。目前已於所外網頁公告碘-123-MIBG 組套研發先期參與可交易技術。
3. 奈米金與腫瘤標藥物之療效評估：(1)完成建立奈米金合成與表面鍵結技術，利用白蛋白先與藥物共價鍵結，再利用白蛋白與奈米金表面正電荷形成穩定離子鍵。(2) TPZ 藥物結構不易修飾與鍵結 maleimide，變更化療藥物 DOX，DOX 醣基 NH2 鍵結 maleimide，再鍵結蛋白與奈米金，成功完成 GNPs-DOX 藥物的開發。(3) 於胃癌及大腸癌腫瘤鼠中驗證 GNPs-DOX 治療有效性，藥物以尾靜脈注射，每兩天施打 5mg/kg 劑量，與單獨施打 DOX 比較，GNPs-DOX 顯著性抑制腫瘤生長。
4. 完成 EGFR 腫瘤標靶胜肽及 m-c(RGDyk) 血管新生標靶胜肽衍生物之合成，並證明 F-18FCdR 腫瘤造影優於 F-18 FLT。
5. 「新穎膽道掃描用造影劑及其製備方法」，本發明提供一個膽道掃描用造影劑及其標誌配方，使用對象除膽道阻塞亦包括及慢性膽囊炎，亦與肝炎混淆，因此市場值同肝炎患者，並可適時救活膽道閉鎖病患性命。申請美國專利(申請案號：14/143,602)。
6. 「Tau 蛋白造影藥物化合物」，為一用於診斷阿茲海默症及其他腦腫瘤之造影藥物，本發明乃將現有之藥物 FDDNP 結構做延伸，透過修改 FDDNP 的結構，增加藥物在腦部的顯影效果。申請中華民國專利(申請案號：103114099)、美國（申請號：14/492,174）。
7. 「I-123-MIBG 之自動化合成系統及含其之 I-123-MIBG 自動合成分裝裝置」，本自動化合成系統主要的特點包括自動合成盒控制加熱，並

裝設自動斷電系統，加裝活性碳裝置，用於吸附游離的碘，降低空浮汙染，提升了工作人員之輻射安全。具自動活度量測系統及分裝系統，可以依需求設定分裝活度。並於生產過程中或結束時隨時藉由 RS232 傳輸系統對量測數據進行記錄及存檔。申請美國專利（申請號：14/464,461）及日本專利（申請號：2014-035757）。

8. 「奈米金與 doxorubicin 之鍵結方法」，完成奈米金與 doxorubicin (DOX) 藥物鍵結技術之專利申請，以白蛋白(albumin)做為奈米金與 DOX 之間的鍵結物，開發新劑型奈米金化療藥物。申請中華民國專利(申請號：103128519)。

9. 建立含多元羧酸與二氮二硫配位子之双官能基化合物之合成途徑，並配位鍵結鎵或銻形成中性錯合物，可應用於製備核醫藥物，作為診斷器官或組織病灶之造影劑，亦可為具標靶特性之放射治療劑等。

10. 影像重建運算模組之重要技術精進。針對具產業應用彈性之對稱斜角式核醫攝影系統的重建運算程序，找尋耗時且具改善潛力之功能區塊，進行運算最佳化研究與測試方案擬定。完成考量系統幾何特性、運算相依性、及平行化準則之重建加速演算方法開發，提出運算最佳化方案，實作於對稱斜角式正子系統可加速至 9.4 倍。此技術之產業實用性與市場性之商品化特色已吸引 1 家業者洽談技轉。

11. 完成第一階段之 PET 成像模擬平台建立，現已建構完成雙平面及對稱斜角式兩種幾何設計之系統模型，並利用該模擬平台進行系統參數研究。有助於加速新型成像系統開發與優化等研發時程。目前利用此平台研究雙平面正子系統光子散射的分布預測技術，並完成投稿 1 篇國際會議論文。

12. 「閃爍偵檢器之晶體位置感測訊號識別與排序方法」獲得美國發明專利(US 8,604,438B2)，其準確、自動、省力、省時的特色，方便正子乳房攝影儀系統的例行品質校準作業，且增進成像的解析度。

13.「決定晶體穿透效應與偵檢效率以及偵檢效率校正之方法」獲得美國發明專利(US 8,666,710B2)，不需修改硬體設計，節省開發成本，即可計算得出更精確的晶體偵檢效率。

14.「病灶假體」、「醫學造影系統用之擬人假體」獲得中華民國發明專利 2 件(TW I449516, TW I452999)，解決市售產品易發生溢出、氣泡殘留、訊號/放射性污染之問題，可應用於醫學造影系統之評估實驗。

15.「Radiation detection signal processing method and system」獲得美國專利(US 8,704,190 B2)，本技術提供時間信號運算效能提升，進一步提升影像系統準確性、快速性、及高度整合性等產業競爭力。

16. 實測創新影像探頭信號整併方法，證實於擴張探頭成像面積與實用性的同時，進一步提升靈敏度性能優勢，並以「A GAMMA IMAGING PROBE POSITION SIGNAL PROCESSING METHOD」為題提出美國專利申請(US 14/309,675)，將可於現有技術基礎上，大幅加值產品競爭力。美國專利之申請，亦有助扶植業者建立國際競爭力與技術保護門檻。

17. 以自創之週期信號控制積分器之方法取代現有的隨機觸發，提出「Method for radiation detection signal processing」之美國發明專利申請(申請號 14/518,120)；將應用於新一代放射成像電子系統之設計，可降低無感時間(dead time)，提高計數率性能，不但建立技術自主性並提高技術之市場價值。

103 年度專利截至目前共獲得 17 件，申請 15 件。

1. 加速器研製新核種發生器同位素及應用

獲得專利：(共 17 件)

(1) 獲得歐盟專利一篇，回收鎘-112 同位素之方法，EP2014778B1。

(2) 獲得中華民國專利一篇，銦-111 放射性同位素之製法，發明第 I426051 號。

(3) 獲得美國專利一篇，銦-111 放射性同位素之製法，US8,647,407B2。

(4) 獲得歐盟專利一篇，放射性同位素鉈-201 之製程，EP1892728B1。

(5) 獲得美國專利一篇，碘-123 標誌胸腺嘧啶（FLT）類似物[^{123}I]-IaraU 之探針，US8,691,789B2。

(6) 獲得美國專利一篇，鍺-68/鎵-68 放射性核種發生器之構造裝置，US8,802,014B2。

(7) 獲得中華民國專利一篇，鍺-68/鎵-68 放射性核種發生器之構造裝置，US 發明第 I451444 號。

(8) 獲得中華民國專利一篇，一種製作核子醫學腫瘤造影劑鎵-68-DOTATATE 的自動化合成裝置及其方法，發明第 I450874 號。

2. 診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

(1) 獲得中華民國專利一篇，碘-123-IBZM 核醫藥物自動化合成系統，發明第 I455907 號。

3. 放射性腫瘤藥物開發

(1) 獲得歐盟專利一篇，檢測肝殘餘功能之醣質醫學影像分子造影劑，EP07122317.6。

4. 核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

(1) 獲得中華民國專利一篇，含三醣與二氮二硫配位子之肝細胞受體標幟前驅物、其製備方法、其造影劑以及其醫藥組合物，發明第 I453033 號。

(2) 獲得中華民國專利一篇，造影劑之標幟前驅物及其製備方法，發明第 I453213 號。

(3) 獲得中華民國專利一篇，醣質藥物造影劑前驅物之合成方法，發明第 I455943 號。

(4) 獲得中華民國專利一篇，肝癌治療劑標幟前驅物 H3LMN 系列及其製造方法，發明第 I457138 號。

(5) 獲得巴西專利一篇，一種分析 TRODAT-1 原料純度的方法，PI0504936-9。

(6) 獲得美國專利「一種測定對鎝(Tc-99m)與錸(Re-186、Re-188)具有穩定錯合力之含硫螯合劑在凍晶劑中之含量與均一性的固態樣品分析技術」審查通過，辦理領證中。

5. 前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

(1) 獲得美國專利一篇，閃爍偵檢器之晶體位置感測訊號識別與排序方法，US8,604,438B2。

(2) 獲得中華民國專利一篇，病灶假體，US8,604,438B2。

申請中專利：(共 15 件)

1.加速器研製新核種發生器同位素及應用

(1) 中華民國專利，Tau 蛋白造影藥物化合物。

(2) 美國專利，Tau 蛋白造影藥物化合物。

(2) 中華民國專利，追蹤組織蛋白去乙醯酶抑制劑之造影化合物及其合成方法。

(3) 美國專利，追蹤組織蛋白去乙醯酶抑制劑之造影化合物及其合成方法。

(4) 中華民國專利，輻射敏感型共聚合物之奈米藥物載體的製備方法。

(5) 美國專利，輻射敏感型共聚合物之奈米藥物載體的製備方法。

2. 診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

(1) 中華民國專利，奈米金與 doxorubicin 之鍵結方法。

(2) 日本專利，^{123}I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 123I-MIBG 自動合成分裝裝置。

(3) 美國專利，^{123}I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 123I-MIBG 自動合成分裝裝置。

3.放射性腫瘤藥物開發

(1) 中華民國國專利， 5-18 氟-2'-脫氧胞苷之製備方法及其用。

4.核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

(1) 美國專利，造影劑標幟前趨物 SnADAM 之製備方法。

(2) 中華民國專利，具雙官能基之化合物及其製造方法。

(3) 美國專利，具雙官能基之化合物及其製造方法

3. 前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

(1) 美國專利，「A GAMMA IMAGING PROBE POSITION SIGNAL PROCESSING METHOD」，創新影像探頭信號整併方法，US 14/309,675。

(2) 美國專利，「Method for radiation detection signal processing」，週期信號控制積分器方法，US 14/518,120。

三、經濟效益(產業經濟發展)

1.F-18-FBuEA 之腦腫瘤造影。協助進行新腫瘤示蹤劑 nanoPET/CT 造影，評估該藥物之核子影像應用性。長庚醫療財團法人/簽約金 50 千元。

2. 多年來腫瘤藥物都穩居全球最大用藥類別，2012 年銷售額達 616 億美元，其中標靶藥物於全球市場總值約 300 億美元，而計畫研製藥物奈

米金等藥物皆屬於標靶藥物，上市後推估有 3 億美元產值(約占標靶藥物 1%)。

3. 年來腫瘤藥物都穩居全球最大用藥類別，2012 年銷售額達 616 億美元，其中標靶藥物於全球市場總值約 300 億美元，而計畫研製藥物奈米金-doxorubicin 屬於標靶藥物之一，上市後推估有 3 億美元產值(約占標靶藥物 1%)。
4. 新穎影像重建技術與精準物理模型之開發為本研發團隊關鍵 knowhow，結合高速運算技術及實務能力，可協助廠商提升其商品效能。現促成新創公司成立(百靈雲生醫科技有限公司，103 年 5 月登記)，增加至少 3 名高科技人就業機會。後續將透過技術移轉/授權方式提供客製服務與影像效能優化。
5. 在核醫分子影像醫材技術移轉/授權方面，本年度與新創業者共同完成原型機系統組裝，並教授進行儀器性能量測、輔導醫材文件備製等技術，將計畫產出將落實於我國產業，促進業者進軍高階影像醫材產業發展，搶進年產值達 50 億美金、且年複合成長率超過 5% [Espicom 2010&2011, Kalorama Information 2012]的輻射類影像醫材市場。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)(權重 30%)

1. 本計畫發展腦造影新分子藥物，成功開發出前驅物前體合成方法，以及前驅物製備方法，再開發出放射性的活性藥物成分(API)，成為核醫藥物的原料藥。成功整合新分子化學原料製作、前驅物製備以及放射性的活性藥物成分製程開發，影響國內生醫領域由學名藥為主流的產業，發展到新分子藥物的開發。國際上生醫領域主要產業是新分子藥業，發展此腦部 TAU 蛋白新分子核醫藥物，可與國際主流生醫產業接軌。

2. 神經內分泌腫瘤的診斷常因其病灶太小而不易偵測，利用正子造影核醫藥物的高解析度及高靈敏度，提高診斷效率；未來藥物開發完成，將可造福國內神經內分泌腫瘤及其它與體抑素受體相關疾病之患者。
3. 根據世界消化新聞雜誌(World Gastroenterology News, Vol. 8 Issue 2, 2003)指出，胃癌的罹患人數為 87 萬人，並預估 2020 年胃癌的罹患人數將分別攀升至 142 萬及 140 萬人。世界衛生組織 WHO 指出 30%的癌症都可早期發現早期治療。因此，研發胃癌專一性核醫造影標靶胜肽藥物，提供爾後開發成具臨床實用性的胃癌篩檢用之檢測套組，將有助解決胃癌之防治與診療問題。
4. 碘-123 MIBG 臨床供藥並執行臨床試驗，對國內神經母細胞瘤病童之診斷及預後觀察有實質的幫助。
5. 發展生物可分解性微米級顆粒(Microspheres)包覆藥物的技術平台，並在微米級顆粒(Microspheres)上標誌釔-90(Y-90)核醫藥物及包覆奈米級化療藥物；可發展近接治療，提供更好的治療技術平台。
6. 肺部腫瘤病患年年上升，而且其診斷常因其無明顯病狀而不易偵測，往往發現時已經到達癌症晚期，利用高專一性的胜肽正子造影藥物，能夠提高診斷效率及靈敏度，日後將可造福國內肺癌患者，提早發現病灶及進行治療。
7. 精確影像重建與高效影像運算等技術的開發，使得診斷用分子影像品質更加優良、定量更加精準，經由技轉商品化進入臨床醫療實用，將有助於更準確診斷疾病、更早期偵測病灶，有效造福民生福祉、增進國民健康。
8. 因應固態光電成像偵檢技術開發需求，衍生成像電子 ASIC 研究、MR 相容成像偵檢器、成像電子數位化可行性等學界合作研究案，造就二人以上博、碩士生與博士後研究人員就業，相關產出亦有助

未來核醫分子影像醫材開發，直接貢獻於產業界，不但造福國民健康，更減少醫療資源浪費，降低社會成本支出。

9. 固態光電成像偵檢技術是以固態光電元件為基礎開發，具有低耗能特性，配合微型化的專用成像電子，可使成熟化後技術開發之新式核醫分子影像儀器，除具備優異影像性能外，更可較現行儀器節(電)能 50%以上。

五、其它效益(科技政策管理及其它)(權重 10%)

1. 逐步建立 Ga-67/Ga-68 兩用核醫藥物，SPECT/PET 可使用相同一瓶凍晶藥劑，方便市場使用。
2. 與國內醫學中心共同合作研究大腸癌組織致癌基因與蛋白質，並發表相關國際期刊，有助於使臨床醫師更了解大腸癌致癌機轉，並可據以開發新穎標靶藥物，以促進國人健康，增進病患存活率。
3. 完成腦造影新分子之合成與開發，實驗證實其分子量與原設計之分子量相同，並經過動物造影證實，此分子能順利通過血腦障蔽，與顱內大腦產生作用，有助於後續開發成新分子藥物。
4. I-123-MIBG 主要係可應用於心臟交感神經功能及神經母細胞瘤之臨床診斷之核醫藥物，關於神經母細胞瘤之臨床試驗已收案完成，預期未來可依據臨床試驗資料及文獻資料申請藥品查驗登記，及早上市，嘉惠病患。
5. 研發之多巴胺 D2 接受體造影劑（I-123-Epidepride），可應用於巴金森氏症、亨丁頓舞蹈症、阿茲海默症及和精神分裂症之診斷，除了可偵測紋狀體多巴胺 D2/D3 接受體以外，亦可應用於探測紋狀體外腦區內的 D2/D3 接受體，預期可提高上述病患之早期診斷機率。

6. 本科研計畫產出之相關研發成果—固態光電成像偵檢技術，是新式核醫分子影像醫材市場競爭力的來源，本研發由基礎研究建立起的技術能力，具完整的自主性，不但可協助我國業者有效應用國內已成熟之電子產業資源、以控管成本，並可擺脫國外技術挾制，取得產業競爭力的優勢，對我國方萌芽的高階影像醫材產業具有正面的效益。
7. 固態光電成像偵檢技術是具前瞻性的低耗能、高(成像)性能的輻射影像醫材關鍵基礎,由此基礎可衍生產出多種具市場潛力的影像醫材，協助我國已成熟產業轉型升級，重拾國際競爭力，對已具產業規模與基礎之 ICT 產業極具誘因，現已獲國內數家業者如精○○特、陞○○○○技認同，後續將洽談合作細節簽訂先期參與合約，進入實質共進階段。
8. 委託清大生醫工程與環境科學系王福年教授，研究 MRI 與 PET 雙系統整合之交互影響；建構 MRI 強磁場、強射頻環境，提供本所加馬成像偵檢相關實驗，並評估強磁場與強射頻場的影響與減緩方案研究，以供本計畫未來掌握雙系統整合之關鍵基礎建立。

柒、 與相關計畫之配合

1.與三軍總醫院合作進行幹細胞與 TAUF1 之攝取性研究，合作完成 TAUF1 前驅物與氟-18 作用之放射氟化反應生成 TAUF1，以及幹細胞與幾丁聚醣之聚集作用製備。

2.與林口長庚醫院合作進行腦癌鼠之氟-18FLT 與氟-18FET 之腦造影。由林口長庚醫院建立腦癌鼠的動物模式，提供腦癌鼠和正常鼠進行氟-18FLT 放射積聚於腦部所代表之 TK1 酵素磷酸化 T 核苷速率偵測，以及氟-18FET 放射積聚於腦部所代表的酪氨酸醯胺化速率偵測研究。

3.與台北振興醫院胃腸科何愛生醫師共同合作開發腫瘤 HER2 核醫藥影劑，

及腫瘤治療藥物奈米金藥物。

4.與北醫醫科所張榮善教授合作進行腫瘤缺氧之分子特性分析，及腫瘤缺氧之診斷或治療藥物之開發。

5.與清華大學工程與系統科學系盧志文教授合作進行之給核醫成像應用之多通道讀出系統晶片電路設計(NSC103-NU-E-007-007-NU)，提供了複雜的成像電子與國內產業資源結合的契機，除了促進本計畫技術產出產業應用成熟化，更結合國內電子產業成熟資源、建立製成降低技術實現成本，提升競爭力與產業承接/技轉之吸引力。

捌、 後續工作構想之重點

一、加速器研製新核種發生器同位素及應用

1. 完成 TAUF1 腦造影前驅物與氟化物標準品之製備以及合成方法建立、製程與方法開發、成品與標準品比對驗證以及 TAUF4 先驅類似物之前驅物新合成方法開發與放射氟化物合成，達到連續三批次放化純度 90%以上。

2. 完成 Ga-68 發生器外型設計與硬體組裝及內部屏蔽設計與組裝、Ge-68 母核種吸附玻璃管柱設計與吸附劑組裝與 3mCi 級 Ga-68 發生器，提供所內計畫進行動物實驗。

二、診斷用分子影像核醫藥物研發與應用研究

1. 完成奈米金鍵結放射性同位素 In-111，分析奈米金於生物體中的器官分佈，並完成奈米金鍵結腫瘤治療藥物 DOX 之 pH 感受性結構之建立與分析。

2.完成碘-123-Epidepride 多巴胺 D2 接受體示蹤劑分析技術之建立。完成碘-123-Epidepride 多巴胺 D2 接受體示蹤劑之分析技術相關 SOP 文件審查。

3.MIBG 自動化製程設備進行熱試車。自動化製程研製 SOP 及確效 SOP

文件送審及回覆審查意見。完成 MIBG 自動化製程設備之自動化製程試製及確效。

4.完成 PET/MRI 治療用造影劑相關文獻搜尋及匯整及完成 PET/MRI 診斷及治療用造影劑之應用評估報告。

5.進行已知標準化合物 BTA-1 及 PiB 與體外乙型類澱粉蛋白之三重覆親和力試驗。

6.進行電腦篩選之候選化合物與體外乙型類澱粉蛋白之三重覆親和力試驗，並與標準化合物進行結合能力評估。

三、放射性腫瘤藥物開發

1. 完成放射性腫瘤標靶胜肽造影劑之體外細胞特性研究試驗。

2. 完成放射性腫瘤標靶胜肽造影劑之體內生物體特性研究及 PET/CT 造影試驗。

四、核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術發展與應用

1.提昇 NOTA 及 S-Hynic 衍生物之合成產率，及建立其作為配位子 Linker 之製備程序。

2.研發 DOTA 及 Benzodiazepine 衍生物作為新型配位子 Linker。

3.核醫藥物造影劑配位子 Linker 層析質譜分析方法建立。

4.腦部組織檢體前處理方法建立及腦部神經傳導物質、中樞神經藥物含量及結構分析。

五、前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

1. 將高階影像醫材領域的先進技術產業應用化開發，是本計畫(第五分項)重要的標的。在醫學影像處理技術方面，本年度已進行影像處理運算效能精進與提升、PET 成像模擬平台、通用型正子系統效能評估技術建立。後續除持續影像高速運算最佳化研究外，將奠基固有基礎技術延伸至 X 光放射影像領域。未來將進行放射影像迭代重建演算法之高速運算最佳化研究、能階式探頭之光子位置解析演算技術研究、放射

成像模擬平台與系統參數分析技術建立。

2. 針對市場規模達核醫影像醫材三倍以上的放射影像醫材市場，研究以現有固態光電成像偵檢器技術為基礎可行/具潛力的切入點。
3. 在成像偵檢技術開發方面，將現有初具基礎的固態光電成像偵檢器技術，朝向實用化、可產業化的放/輻射影像醫材用探頭組件技術開發，包括設計、製作、實測與校調的能力；包括：(1)成像電子高密度化能力建構，因應固態光電成像偵檢器單位面積大量信號通道的特性，必需在信號品質無失真前提下，提高處理電子的板框應用效率，以達成產業應用的實用性與競爭力；(2)成像偵檢器高解析度、低無感緣及有效區域擴展技術建立，以因應各式影像儀器需求，彈性組合各種探頭/掃描器；(3)成像電子的功能健全建構與微型化，以求影像醫材儀器全電子系統開發能力得以實現，完備業界技轉能力的目標。
4. 完成雲端核醫影像產業聯盟成立，完成合作意願書、保密協議書簽署。進行 SPECT 影像處理演算效能提升技術移轉/授權業界之前置作業；104 年可望完成產研合約簽署。

玖、 檢討與展望

一、穩定同位素釔-89 製備方法開發與發生器研製：

1.開發適當的釔-89 靶物質製備法，以利建立釔靶之靶物質製作技術。

2.迴旋加速器已使用多年，需要專業人才及充足的經費以維持技術水平及穩定高能質子束的輸出。

二、診斷用核醫藥物(腦、肺、腫瘤)研製：

1.驗證新放射分子與標準品之圖譜，進行後續 TAUF1 動物之腦造影研究。

2.利用建置完成之乙型類澱粉蛋白擬進行生物體外已知化合物鍵結親和力試驗，評估體外鍵結方式可行性以將電腦篩選化合物進行聚焦。

3.碘-123 心臟造影劑研製方面，擬精進 MIBG kit 之反應程序建立並進行碘-123 MIBG 製程確效試驗與分析方法確效試驗。

4.HER2 結合胜肽或抗體標誌研製方面，擬建立放射性同位素例如鋦-99m 或鋦-111 標誌效率分析與技術建立，並於腫瘤鼠中完成核醫造影分析，未來以研製腫瘤 HER2 核醫造影劑為目標，先與台北振興醫院共同合作，完成實驗動物造影及安全性評估後，將尋求與廠商合作進行藥品開發及臨床試驗，期待於臨床上精進 HER2 診斷，有利相關癌症的治療。

5.細胞增生造影劑研製方面，擬利用其他人類肺癌細胞建立腫瘤動物模式，並利用其他腫瘤造影劑如氟-18-FLT，氟-18-FDG 等，與氟-18-FCdR 進行生物特性比較。放射性腫瘤標靶胜肽造影劑研製，進行體外細胞特性研究試驗及腫瘤動物模式 PET/CT 造影及藥動分析，以評估胜肽造影劑之標靶性及有效性，提高臨床肺癌診斷率。

三、Rm112 實驗室管理方面，碘-123 標幟專業實驗室久未使用，必須重新啟動，申請保物組檢測，濾網皆需購更新後再重新檢測，相關設施設備合格後，才能進行三批次試製、製程確效與安定性測試，以利後動物實驗及臨床應用。

四、核醫藥物造影劑配位子 Linker 合成及藥物分析技術

1.針對 NOTA 及 S-Hynic 衍生物，從已建立的合成技術，發展出大量製造流程，確立 DOTA 雜環最適化完全稼接四醋酸之反應及分離條件，以建立 DOTA 的合成技術，並開發其他種類 Linker，例如 DTPA、MAG_3 及 Benzodiazepine 衍生物，開發一系列核醫藥物配位子 Linker 之合成技術及大量製程後，不但可定期提供其他分項計畫，作為標幟同位素及稼接病灶組織胜肽相關實驗用，更將針對配位子 Linker，建立原料藥 GMP 制度，合法銷售至國內外有需求之各大醫院，或技轉給有興趣參與的廠家，提升本所的研究產能。

2.層析質譜分析核醫藥物造影劑配位子 NOTA、DOTA、DTPA 等結構與身分，純度與含量分析。並精進腦部組織中神經傳導物質如多巴胺、血清素、正腎上腺素及中樞神經藥物之分析與結構鑑定方法研究，應用於改善製程除去不純物、變質劣化因素，以確認藥物品質與有效性、保存期與條件。

五、前瞻分子影像診斷醫療器材技術開發

固態光電薄型成像偵檢器技術方面，後續開發重點有二，一是將朝向驅動/讀取電子的高密度、微型化發展，另一則是進行溴化硒等高能量解析度閃爍材料研究，二者整合將可進一步提升成像偵檢器的解析度與射線能量辨識性能。

醫學影像處理技術方面，後續除持續影像高速運算研究外，將進行影像處理參數最佳化研究，包含放射影像迭代重建參數、放射成像模擬平台與系統參數等設計，進一步提昇放射影像重建與模擬之品質，延伸拓展放射影像領域的應用利基與競爭力。

附錄一、佐證資料表

計畫名稱：

【A 學術成就表】

中文題名	第一作者	發表年 (西元年)	文獻類別
鎝-99m 標誌半乳糖衍生物於小鼠肝纖維化模式中作為 ASGPR 探針之合成及生物評估		2013	d
PAA-Ch/及其含骨細胞, PRP 奈米複合水膠骨材之製備及動物實驗		2014	d
以輻射技術製備修復用 PNIPAAm/水膠奈米化合物骨材及其細胞毒性探討		2014	d
嗜中性白血球彈性蛋白作為大腸癌診斷標記及治療標的		2014	d
蛋白質體技術搜尋胃癌蛋白生物標記		2014	d
afatinib 及微粒包覆 afatinib 抑制 HER2 大量表現的大腸癌生長之探討		2014	d
Radioprotective effects of Antrodia cinnamomea are enhanced on immune cells and inhibited on cancer cells		2014	d
188Re-ECD-Lipiodol/Hydrogel 之製備及治療肝腫瘤大鼠之療效評估		2014	d
Synthesis and cellular uptake of p-[123I]-phenyl-amino-thiazole (123I-PAT) as a potential agent for targeting tubulin polymerization in tumors		2014	d
Discovery of novel 5α-reductase type II inhibitors by pharmacophore modelling, virtual screening, molecular docking and molecular dynamics simulations		2014	d
Computer-aided discovery of novel non-peptide inhibitors against amyloid-beta (Aβ) peptide aggregation for treating Alzheimer's disease		2014	d
乳房專用正子攝影儀臨床可行性		2014	f

研究			

註：文獻類別分成 a 國內一般期刊、b 國內重要期刊、c 國外一般期刊、d 國外重要期刊、e 國內研討會、f 國際研討會、g 著作專書

【B 研究團隊表】

團隊名稱	團隊所屬機構	團隊性質	成立時間 (西元年)
加速器與同位素專業實驗室	核能研究所	e	2014
放射藥理專業實驗室	核能研究所	e	2014
放射藥物研製專業實驗室	核能研究所	e	2014
核醫藥物合成與鑑定專業實驗室	核能研究所	e	2014
分子影像專業實驗室	核能研究所	e	2014

註：團隊性質分成 a 機構內跨領域合作、b 跨機構合作、c 跨國合作、d 研究中心、e 實驗室

【D 研究報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年 (西元年)	出版單位
迴旋加速器產製 Tc-99m 放射性同位素之評估報告		2014	核能研究所
新型鍺-68/鎵-68 核種發生器研製		2014	核能研究所
螺旋藻發酵產物對大腸癌之抗增殖、輻射防護及輻射敏感作用探討		2014	核能研究所
奈米金-Doxorubicin 抗腫瘤藥物之製備與療效評估		2014	核能研究所
Afatinib 在 HER2 大量表現的大腸癌動物之治療效果探討		2014	核能研究所
微粒包埋的 afatinib 對於在 HER2 大量表現的大腸癌動物治療效果之研究		2014	核能研究所
同位素組 020 館實驗室非密封放射性物質作業場所輻射安全評估		2014	核能研究所
包覆不同聚合物之微粒體研製與性質研究		2014	核能研究所
放射性鹵化去氧胞苷於人類肺癌細胞 作為細胞增生造影劑之體外生物特性評估研究		2014	核能研究所
TACN•3HCl 合成研究		2014	核能研究所
含多元羧酸與二氮二硫配位子之双官能基化合物		2014	核能研究

OCTAMTA・2HCl 之合成與鑑定			所
以新型催化劑 Pd2(dba)3 合成 SnADAM		2014	核能研究所
腫瘤增生之鹵素標幟嘧啶類似物 TCdR-(OAc)3 合成研究		2014	核能研究所
雙功能螯合劑 di-Boc-NOTA-Bz 之合成研究		2014	核能研究所
應用液相層析串聯質譜法於 flumazenil 肝臟代謝之研究		2014	核能研究所
MIBG 製劑主成分冷藏保存長期安定性試驗		2014	核能研究所
正子攝影儀之系統空間解析度效能評估技術建立—以雙弧狀造影儀為例		2014	核能研究所
理想觀察者之統計原理與相關線性模型介紹		2014	核能研究所
新型混合式符合事件判別方法		2014	核能研究所
Ga-68-DOTATOC 正子藥物自動化合成盒		2014	核能研究所
以單一矩陣式 SiPM 元件為基礎之成像偵檢器實作		2014	核能研究所
放射成像系統數值模型探討與建立		2014	核能研究所
赴杜拜出席 2013 2nd Middle East and North Africa Regional Conference of Alzheimer's Disease International 研討會		2014	核能研究所
赴大陸參加第十屆杭州國際分子影像研討會、參訪中國核子醫療集團(CNMT)南京米度生物技術公司與參加貴陽第四屆燕京腫瘤臨床與 PET/CT 應用會議		2014	核能研究所
赴大陸出席第 1 屆全球華人核醫學與分子影像大會暨第 70 屆中國國際醫療器械博覽會暨第 17 屆中國國際醫療器械設計與製造技術展覽會		2014	核能研究所
奈米複合骨材於活體內降解及植入試驗之臨床前生物相容性和安全性研究		2014	核能研究所
分子模擬計算探討血清素轉運體、正腎上腺素轉運體與多巴胺轉運體的藥物選擇性之研究		2014	核能研究所
乳房專用正子攝影儀之人體測試-全身型正子掃描儀在乳癌造影之比較		2014	核能研究所
MRI 系統對 PET 成像偵檢器之干擾與影響研究		2014	核能研究所

【G 智財資料表】

專利名稱	專利類別	授予國家	有效日期 (YYYYMM)
Tau 蛋白造影藥物化合物	a	a	
Tau 蛋白造影藥物化合物	a	b	
追蹤組織蛋白去乙醯酶抑制劑之造影化合物及其合成方法	a	a	
追蹤組織蛋白去乙醯酶抑制劑之造影化合物及其合成方法	a	b	
輻射敏感型共聚合物之奈米藥物載體的製備方法	a	a	
輻射敏感型共聚合物之奈米藥物載體的製備方法	a	b	
奈米金與 doxorubicin 之鍵結方法	a	a	
^{123}I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 ^{123}I-MIBG 自動合成分裝裝置	a	d	
^{123}I-MIBG 之自動化合成系統及含其之 ^{123}I-MIBG 自動合成分裝裝置	a	b	
5-18 氟-2’-脫氧胞苷之製備方法及其用	a	a	
造影劑標幟前趨物 SnADAM 之製備方法	a	b	
具雙官能基之化合物及其製造方法	a	a	
具雙官能基之化合物及其製造方法	a	b	
加馬成像探頭位置信號處理方法	a	b	
一種放射偵檢信號之處理方法	a	b	
申請專利 15 件			
回收鎘-112 同位素之方法	a	c	96.06.22-116.06.21
銦-111 放射性同位素之製法	a	a	103.02.11-120.10.26
銦-111 放射性同位素之製法	a	b	101.01.18-121.01.17
放射性同位素鉈-201 之製程	a	c	95.08.24-115.08.23

碘-123 標誌胸腺嘧啶（FLT）類似物[123I]-IaraU 之探針	a	b	101.12.10-121.12.09
鍺-68/鎵-68 放射性核種發生器之構造裝置	a	b	100.10.03-120.10.02
鍺-68/鎵-68 放射性核種發生器之構造裝置	a	a	103.09.01-120.08.31
一種製作核子醫學腫瘤造影劑鎵-68-DOTATATE 的自動化合成裝置及其方法	a	a	103.09.01-122.04.01
碘-123-IBZM 核醫藥物自動化合成系統	a	a	103.10.11-121.08.22
檢測肝殘餘功能之醣質醫學影像分子造影劑	a	c	96.12.04-116.12.04
含三醣與二氮二硫配位子之肝細胞受體標幟前驅物、其製備方法、其造影劑以及其醫藥組合物	a	a	103.09.21-121.05.14
造影劑之標幟前驅物及其製備方法	a	a	103.09.21-121.07.31
醣質藥物造影劑前驅物之合成方法	a	a	103.10.11-121.05.22
肝癌治療劑標幟前驅物 H3LMN 系列及其製造方法	a	a	103.10.21-118.08.05
一種分析 TRODAT-1 原料純度的方法	a	d	94.11.10-114.11.10
閃爍偵檢器之晶體位置感測訊號識別與排序方法	a	b	99.10.29-121.08.07
病灶假體	a	a	103.08.21-120.10.13
取得專利 17 件			

註：專利類別分成 a 發明專利、b 新型新式樣、c 商標、d 著作、智財；授予國家分成 a 中華民國、b 美國、c 歐洲、d 其他

【H 技術報告表】

報告名稱	作者姓名	出版年 (西元年)	出版單位
標幟前驅物 MIBG 之製備手冊		2014	核能研究所
影像處理叢集系統的建置與 GATE 模擬簡易指引		2014	核能研究所
核研所乳房專用正子攝影儀之人體造影程序書		2014	核能研究所
正子偵檢器讀出電子系統架構與配置設計		2014	核能研究所

【I 技術活動表】

計畫績效評估第二部分

技術論文名稱	研討會名稱	性質	舉辦日期 (YYYYMMDD)
Comparison of AFNI and AIR in Coregistration Performance	FoTEL 2014	b	2014/06/24-2014/06/27
Feasibility study of a new prototype positron emission mammography (PEM)	Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	b	2014/06/07-2014/06/11
「PET Diagnosis Application of Gallium-68-HDACi (SC027) Nuclear Medicine in Early Alzheimer's Disease」	台灣分子生物影像學會 2014 年第三屆第三次會員大會暨國際學術研討會	a	2014/09/12
「The Synthesis and Brain Imaging of [F-18]FEONM」	中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會	a	2014/10/31-2014/11/02
、「Synthesis and analysis of radiohalogenated corticosteroid ([F-18]budesonide) and the application evaluation of radiolabeled inhalation drugs」	中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會	a	2014/10/31-2014/11/02
「腦神經受體影像在抗精神藥物效應評估」	中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會	a	2014/10/31-2014/11/02
「A NOVEL GALLIUM-68 RADIOISOTOPE GENERATOR」	中華民國核醫學學會 2014 年會暨第五屆海峽兩岸核醫學交流會	a	2014/10/31-2014/11/02

註：性質分成 a 國內研討會、b 國際研討會

【P 創業育成表】

廠商名稱	資本額(千元)	年營業額(千元)	成立時間
百靈雲生醫科技有限公司	10,000	新創公司尚無年營業額	103 年 05 月 13 日

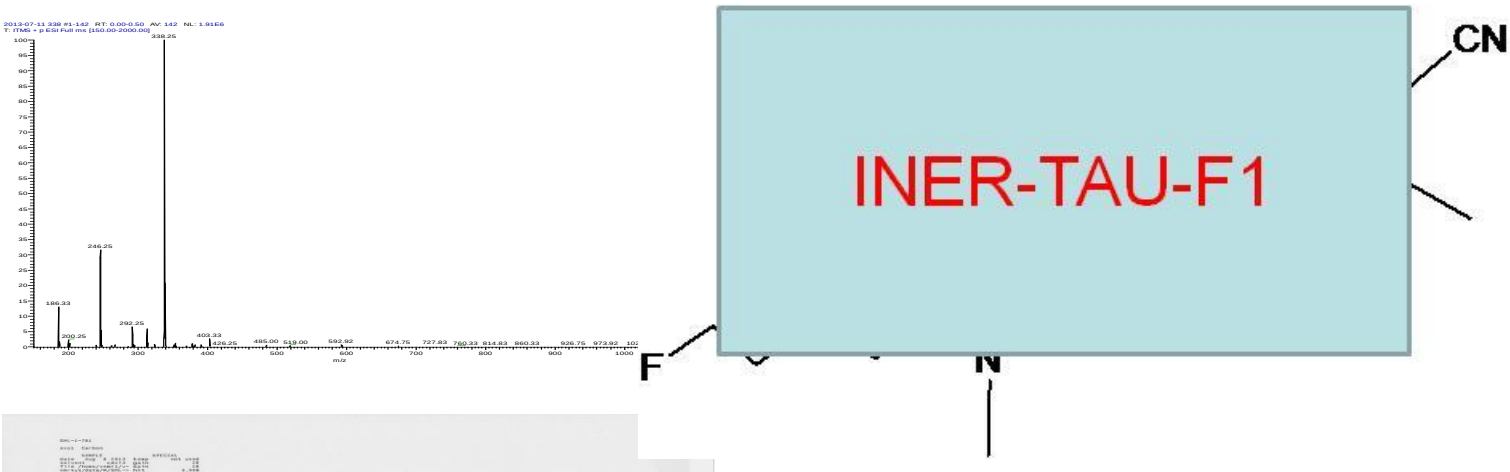
附錄二、佐證圖表

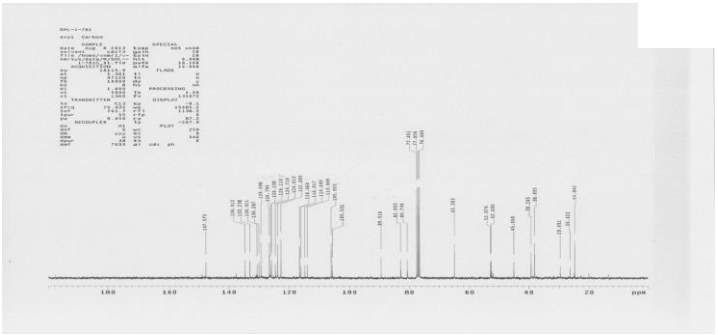
原理：偵測 Tau 蛋白作用於腦部組織糾結的吸附影像

應用：1.阿茲海默症之造影

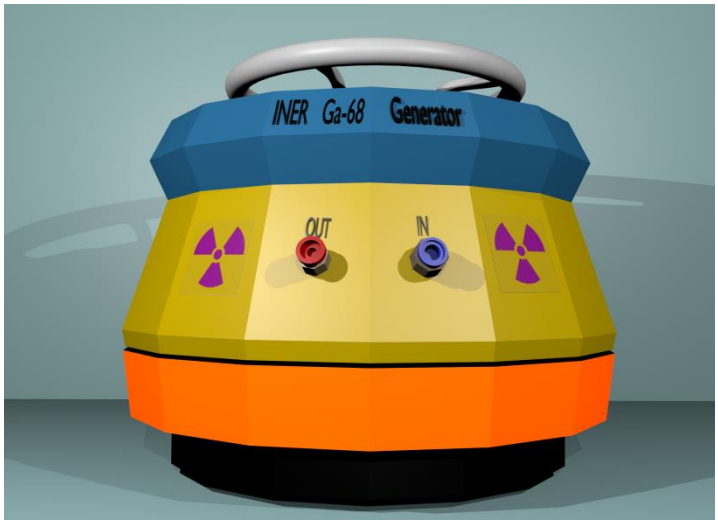
2.可能具標準品新藥應用潛力

3.專利申請中





結構



發生器外觀設計圖完成鎵 69 電鍍靶

www.impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget, Advance Publications 2014

Afatinib and its encapsulated polymeric micelles inhibits HER2-overexpressed colorectal tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*

Siao-Syun Guan[1,2], Jung-shan Chang[3], Chun-Chia Cheng[2,3], Tsai-Yueh Luo[2], Ai-Sheng Ho[4], Chia-Chi Wang[5], Cheng-Tien Wu[1] and Shing-Hwa Liu[1,6,7]

[1] Institute of Toxicology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
[2] Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council, Taoyuan, Taiwan
[3] Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
[4] Division of Gastroenterology, Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan
[5] Division of Hepatology, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation and School of Medicine, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan
[6] Department of Medical Research, China Medical University Hospital, China Medical University, Taichung, Taiwan
[7] Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Correspondence to: Shing-Hwa Liu, email: shinghwaliu@ntu.edu.tw
Keywords: colorectal cancer / HER2 / afatinib / micelles
Received: March 31, 2014 *Accepted:* May 30, 2014 *Published:* June 1, 2014
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is known as a common malignant neoplasm worldwide. The role of EGFR/HER2 in CRC is unclear. Afatinib is an irreversible EGFR/HER2 inhibitor. There were few studies of afatinib on CRC. Here, we investigated the protein levels/expressions of HER2 in sera and tumors from CRC patients and the therapeutic effect of afatinib on HER2-overexpressed CRC *in vitro* and *in vivo*. The increased HER2 levels were detected in the collected sera and tumors of patients with CRC. The serological HER2 levels were correlated with the tumor HER2 expressions in patients. Afatinib also inhibited the HER2-positive tumor cell growth and caused apoptosis in HER2-overexpressed human colorectal cancer HCT-15 cells but not in low HER2 expressed human gastric cancer MKN45 cells. *In vivo* study showed that afatinib reduced tumor growth in HER2-overexpressed xenografts. Moreover, afatinib-encapsulated micelles displayed higher cytotoxic activity in HCT-15 cells and were more effective for tumor growth suppression in HCT-15-induced tumor xenografts than afatinib performance alone. Taken together, these findings suggest that higher serum HER2 levels reflect the higher HER2 contents in tumors of CRC patients, and the improved afatinib-encapsulated micelles possess high therapeutic efficacy in HER2-overexpressed CRC *in vitro* and *in vivo*.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is a major worldwide health problem with high incidence and mortality [1-3]. In present, CRC accompanied with higher mortality is due to the disease that is frequently diagnosed in the advanced stage without reliable biomarkers. In order to decrease the mortality of CRC, searching for CRC biomarkers is urgent and important. In advance, developing targeted therapy can also effectively reduce mortality. In the past, chemotherapy has been shown to be an efficient strategy for tumor therapy, but is still not capable of preventing recurrence of CRC in patients [4]. Monoclonal antibodies and other biologicals, targeting tumor-associated proteins and blocking essential processes of the tumor, were extensively studied. A crucial step in this process is the identification of tumor specific proteins that can be targeted by these compounds.

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/ErbB2) is a receptor tyrosine kinase member of the epidermal growth factor receptor (EGFR) family [5, 6]. HER2/ErbB2 contains an extracellular ligand binding

www.impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget, Vol. 5, No. 2

Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers

Ai-Sheng Ho[1,*], Chien-Hsin Chen[2,*], Chun-Chia Cheng[3,4], Chia-Chi Wang[5], Hua-Ching Lin[1], Tsai-Yueh Luo[4], Gi-Shih Lien[6], Jungshan Chang[2,7,8]

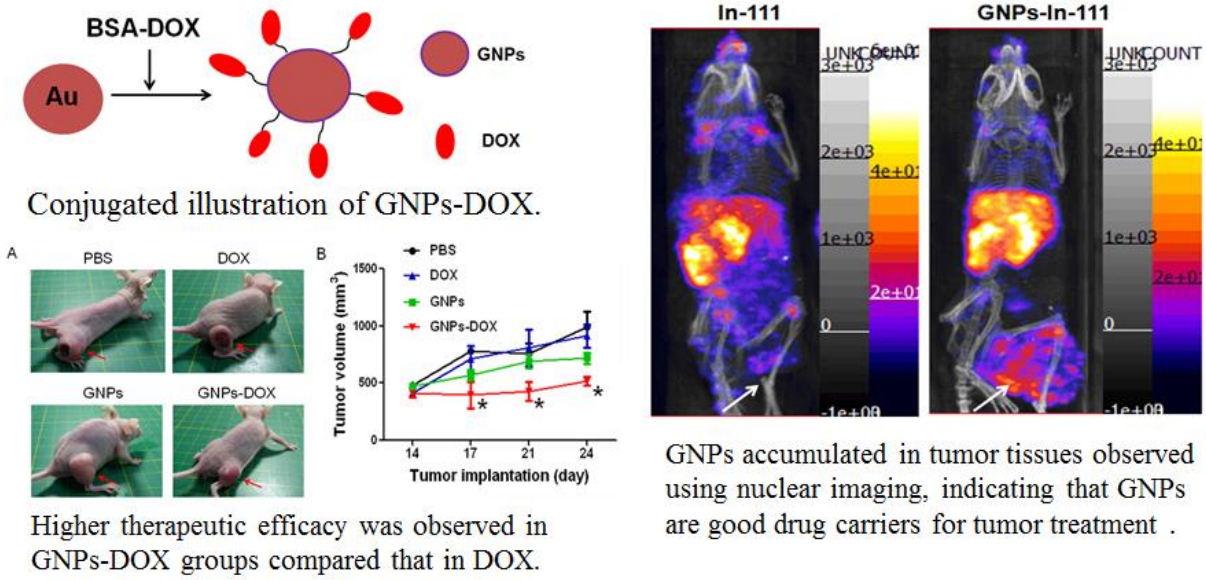
[1] Division of Gastroenterology, Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan
[2] Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
[3] Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
[4] Institute of Nuclear Energy Research, Atomic Energy Council, Taoyuan, Taiwan
[5] Division of Hepatology, Taipei Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation and School of Medicine, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan
[6] Division of Gastroenterology, Department of Internal medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
[7] Neuroscience Research Center, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan
[8] Research Center for Biomedical Implants and Microsurgery Devices, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
[*] These authors contributed equally to the manuscript

Correspondence to: Jungshan Chang, email: js.chang@tmu.edu.tw
Keywords: biomarker / colorectal cancer / neutrophil elastase
Received: November 27, 2013 *Accepted:* January 14, 2014 *Published:* January 14, 2014
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT:

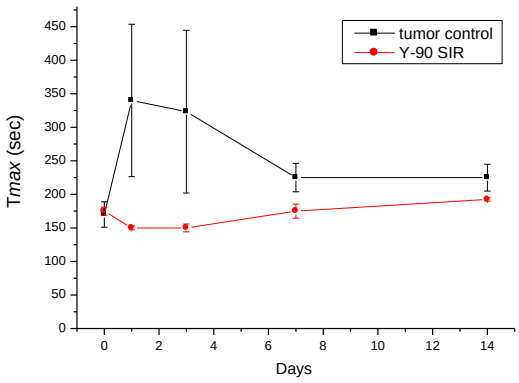
Neutrophil elastase (NE), a serine protease secreted by neutrophils, contributes to the progression of cancers to enhance tumor invasion and metastasis. It has been well reported that the regions surrounding the colorectal cancerous tissues usually are decorated with increased accumulation or aggregation of neutrophils coupled with a higher deposition/expression of NE. Therefore, we hypothesized that an increased expressional level of NE in patients with colorectal cancer (CRC) may represent as one of putative biomarkers for CRC. The aim of this study was to evaluate and assure our hypothesis by measurements of the expressional level of NE in the sera and tissues from CRC patients. Moreover, we also proposed a potential therapeutic strategy by blocking enzymatic activity of NE using sivelestat to inhibit the progression of tumor developments. The infiltrated numbers of neutrophils from specimen tissues of CRC patients, and the secreted forms of NE in the sera were quantitatively measured and compared. To evaluate the serum NE as one of putative biomarkers of CRC patients, the receiver operating characteristic (ROC) curve was made to determine the cut-off value of NE in sera for assurance of CRC diagnosis. To evaluate NE as therapeutic target for CRC, sivelestat, a NE inhibitor, was used and administrated into the CRC xenografts. NE expression level coupled with tumor volume were measured and compared between the control and sivelestat-treated xenografts. We found that more infiltrated neutrophils and an increased NE expression were detected in the cancerous tissues compared to the normal tissues. The serum NE concentration in CRC patients was statistically higher than that in the healthy controls (0.56±0.08 μg/ml vs. 0.22±0.03μg/ml) ($p<0.05$), indicating that serum NE can potentially be a putative marker of CRC. To characterize the role of NE in tumorigenesis, the NE avtivity was detected in HCT-15-xenografts using in vivo imaging system (IVIS). Compare to normal mice, the amounts of active NE in xenografts are significantly higher than normal control animals. In the therapeutic characterizing studies, we

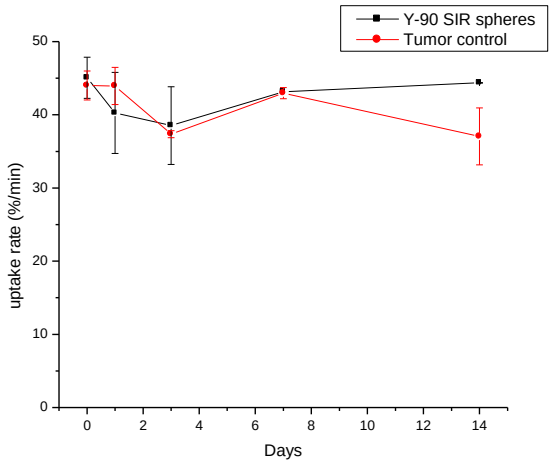
圖：發表論文於 Oncotarget 期刊 2 篇 (IF: 6.6)。

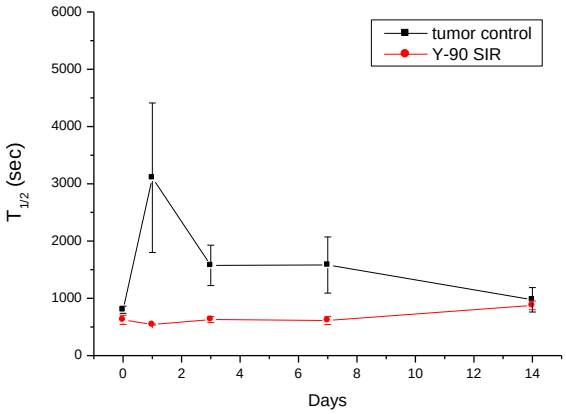


圖：奈米金鍵結 DOX 腫瘤治療藥物之開發

Liver functional studies by evaluation the uptake rate, T_{max}, and $T_{1/2}$ of ^{99}mTc-Mebrofenin in heaptoma rats treated with Y-90

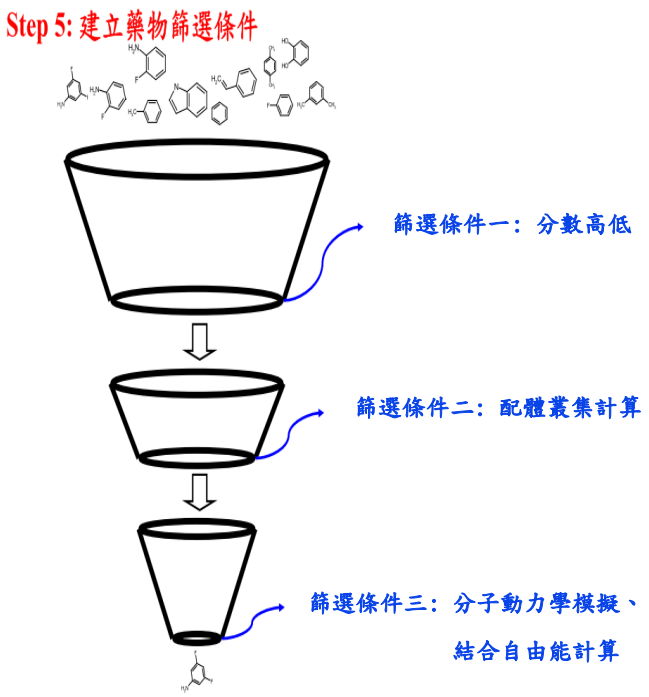


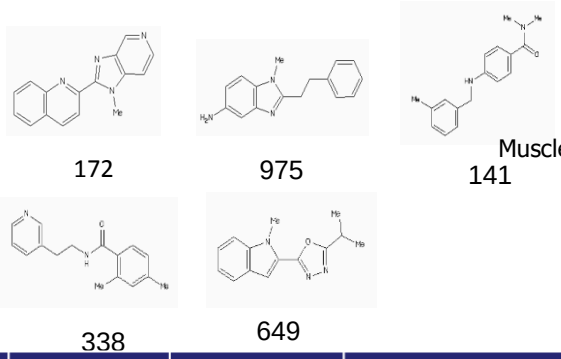




Tumor

透過高通量虛擬藥物篩選，從資料庫篩選具通過血腦障壁的化學分子，進一步分析與乙型類澱粉蛋白結合穩定性與親和性，最終選出不同結構之小分子化合物。

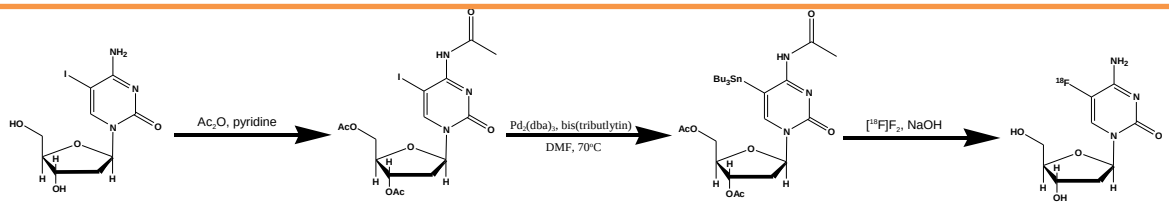




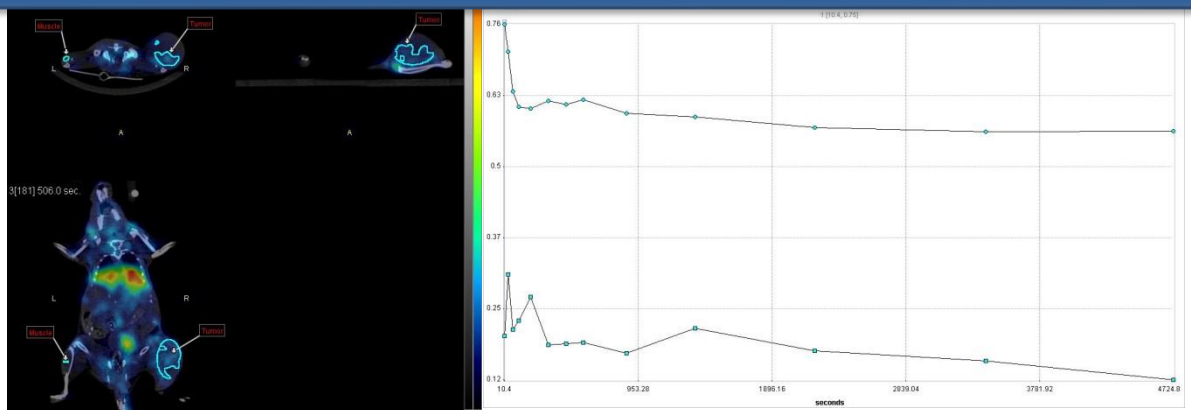
ID	logP	Score	$\Delta G_{binding}$ (kcal/mol)
172	2.62	696.743	-24.0304
975	2.64	635.851	-27.1023
141	2.59	703.97	-31.5273
338	2.52	707.762	-30.7837
649	2.57	665.373	-28.4839

放射性腫瘤藥物開發– ^{18}F-FCdR

- 完成 Bu_3Sn-CdR-$(OAc)_3$ 前驅物製備、F-18 放射標誌及肺腫瘤動物 PET/CT 造影。



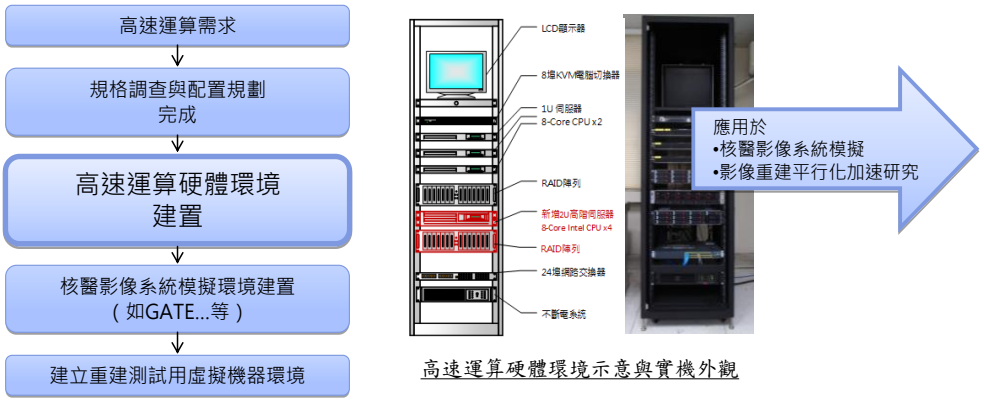
MicroPET/CT images and time-activity curves of tumor-bearing mice at 1h after i.v. injection of ^{18}F-FCdR.



MicroPET/CT images and time-activity curves of tumor-bearing mice at 1h after i.v. injection of ^{18}F-FCdR.

第一子項－高效能醫用影像處理技術開發
放射影像高速運算硬體環境建立

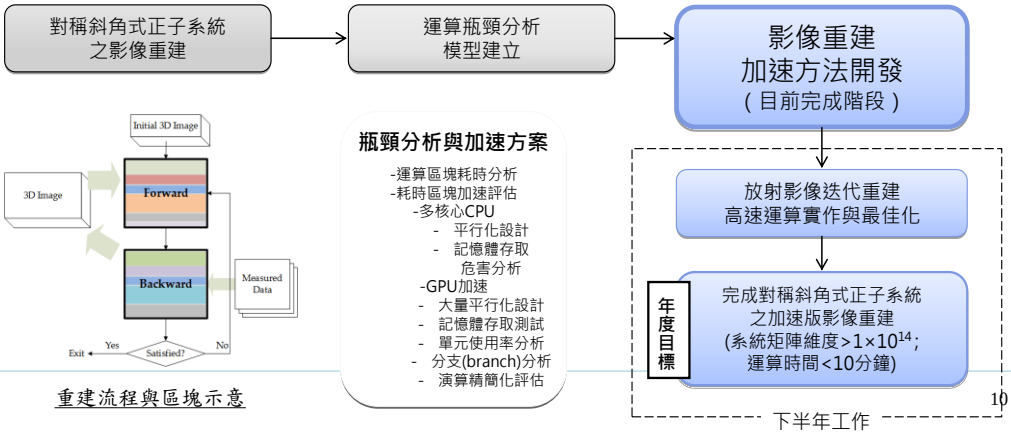
查核點	完成情形說明	達成度(%)
完成放射影像高速運算硬體環境規格調查與配置規劃。	➢ 因應成像模擬與影像處理加速運算等目的之新穎方法研發需求，完成放射影像高速運算環境的需求評估、配置規劃、規格調查、及硬體系統建置。	100%



高速運算硬體環境示意與實機外觀

第一子項－高效能醫用影像處理技術開發
放射影像迭代重建高速運算技術建立

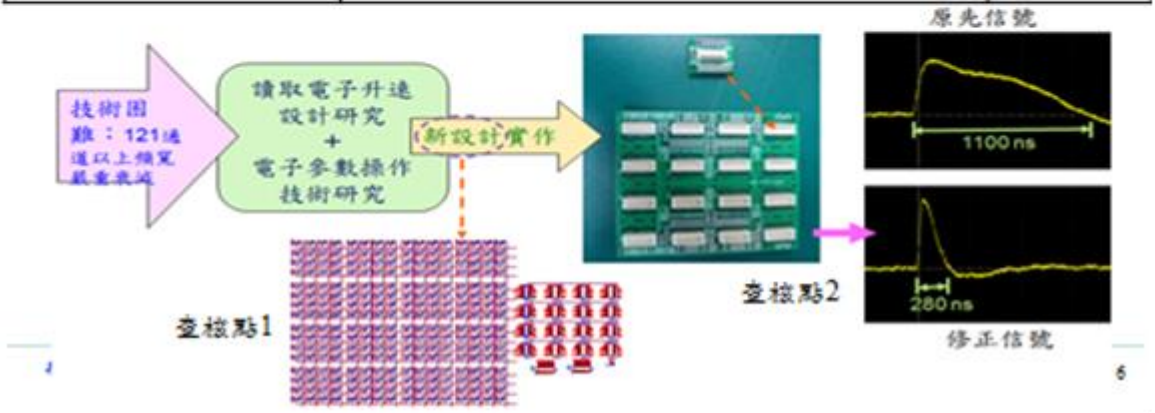
查核點	完成情形說明	達成度(%)
完成對稱斜角式正子系統之影像重建加速方法開發。	➢ 完成重建程式架構運算瓶頸分析，經過效能剖析評估出運算耗時且具改善潛力之程式區塊。綜合考量系統幾何特性、運算相依性及可平行化的準則，並完成其加速方法開發。預期將重建時間縮短為30%以內。	100%



重建流程與區塊示意

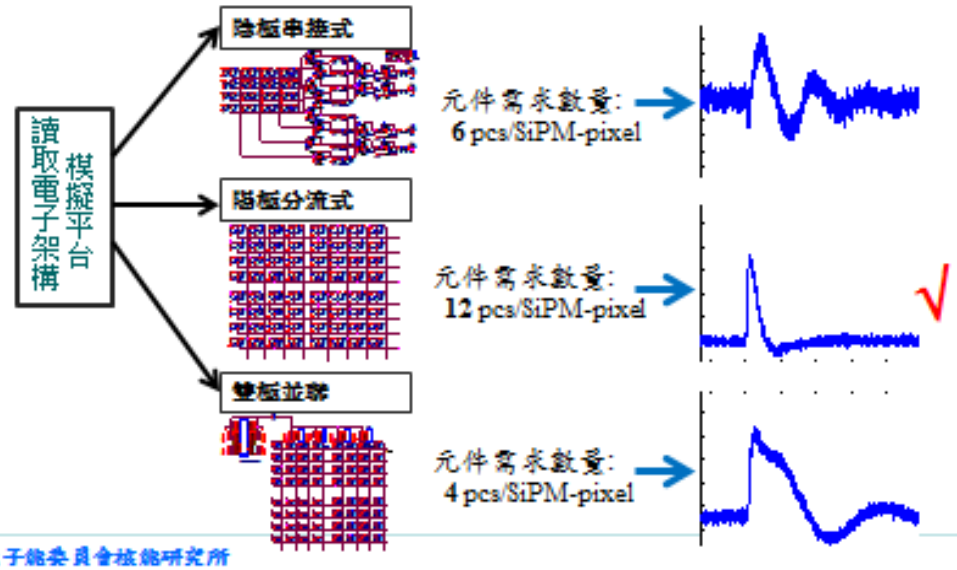
第二子項—固態光電薄型成像偵檢技術開發
—上半年查核點執行情形

查核點	完成情形說明	達成度(%)
1.完成固態光電矩陣專用具頻寬提升架構之讀取電子設計	完成讀取電子模擬平台建置，研究陽極分流等三種架構之頻寬提升性能，並應用優化設計於光電矩陣讀取電子，完成具頻寬提升功能之電路設計。	100%
2.完成成像偵檢器專用整合升速設計之讀取電子實作與功能驗證	完成前項之頻寬提升電路設計實作，並應用研究產出之優化電子參數，初步實測結果顯示功能正常符合預期，且脈衝信號脈寬為原先之1/4，有效提升信號處理頻寬3倍以上。	100%



第二子項—固態光電薄型成像偵檢技術開發
—上半年查核點1說明

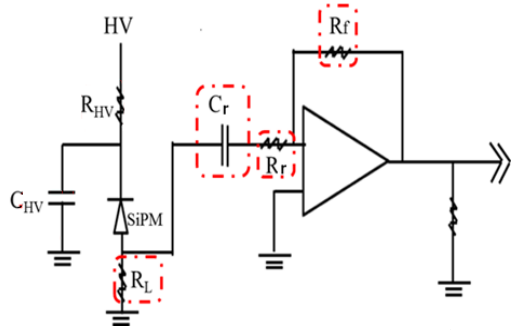
技術困難(121通道以上頻寬嚴重衰減)克服
—讀取電子升速架構研究：研究三種可行架構的頻寬改進效應

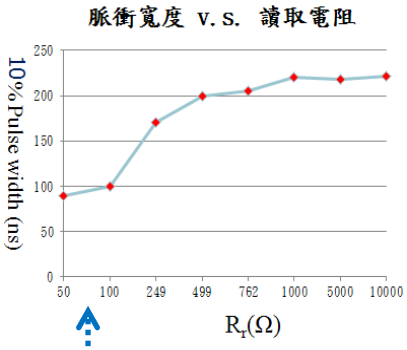


第二子項—固態光電薄型成像偵檢技術開發
—上半年查核點1說明

—電子參數操作技術研究：四項重要電子參數R_L , C_r , R_r , R_f的組合優化技術

陽極分流式架構示意



R_f：回授電阻
R_L：光電元件負載電阻
R_r：讀取電阻

C_{HV}：防過載電容
C_r：讀取電容