

政府科技計畫成果效益報告

計畫名稱：

本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術平台

輻射應用及分子影像技術平台 分項

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

第二部分：生技醫藥國家型科技計畫年度成果效益報告

壹、基本資料：

計畫名稱：本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術平台(3/5)

主持人：

審議編號：103-2001-01-丁-02

計畫期間(全程)：101年01月01日至105年12月31日

計畫目前執行：103年01月01日至103年12月31日

年度經費：28,551千元 全程經費規劃：193,649千元

執行單位：核能研究所

貳、計畫目的、計畫架構與主要內容

一、計畫目的：

本計畫主要以 imaging biomarker 與molecular imaging 技術能直接偵測病灶或標的物之特性，發展相關平台作為本土好發性疾病早期診療或輔助診療之用；並服務學研界的基礎研究能量，結合同位素標誌與分子造影等本所擁有技術，加速產品研發落實產業。

分子影像在藥物發展上已經成為一快速成長的領域。從藥物發展的觀點來看，分子影像可提供藥理、藥效與藥物動力學等，明白藥物於活體吸收、分布、代謝以及排除方式。臨床前研究以及Phase I測試為分子影像於藥物發展上，最具有顯著影響的兩個階段。超過一百種候選藥物進入此程序後，只有一個可以成功的註冊並有效的使用於病人身上。有30~40%的藥物在由動物轉移至人體實驗(Phase I)時，因為太差的再現性而導致失敗。有分子影像技術作輔助，可以及早挑選利

於臨床試驗之候選藥物。本所輻射應用科技中心從學名藥著手開始，到現在新藥開發上市，已有17 張藥品許可證。本所除了利用分子影像技術平台致力於新藥開發外，還將此能量釋放出來，目前已服務國內生技研究單位及製藥業等達70件分子影像技術服務，提供藥物藥效與藥物動力學資訊。

應用核醫分子影像技術相關設施，發展核醫分子造影技術平臺，提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，為本計畫之重點目標。利用分子影像能做活體定量之優勢，本所在過去三年完成PET/CT (正子放射斷層掃描/電腦斷層掃描)融合影像系統及3Q確效，103年度起更開始積極建立動物級MRI設備以及NanoSPECT/PET/CT/MRI融合定量影像系統，並在103、104年陸續應用於肝臟疾病、腫瘤與腦神經疾病之診斷，希望到105年能達例行運轉的階段。三年來陸續榮獲肝標靶分子造影劑美國、中華民國、日本、歐洲發明專利共計13件，論文獲獎6篇。完成70件分子影像委託案(NRPB25件)，獲技服收入514萬元。103年與104年連續兩年榮獲台北國際發明暨技術交易展金牌獎，此外並榮獲第十屆學研組新創獎、日本創意競賽runner up prize (Leave a Nest生技公司舉辦)、以及德國紐倫堡發明展銅牌獎肯定。完成工研院骨材BMP-2本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，該委託案進入臨床試驗申請階段。完成奈米元

件實驗室委託抗菌胜肽生物體分布試驗，佐證經修飾後之抗菌胜肽 cecropin B 具低毒性抗肺癌腫瘤細胞標靶性，該研究計畫並榮獲第十屆新創獎。完成一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方中華民國與美國專利申請。

PET(正子放射斷層掃描術)、SPECT(單光子放射斷層掃描術)搭配CT(電腦斷層掃描，適合硬組織掃描)、MRI(核磁共振掃描，適合軟組織掃描)之融合與影像圈選可以獲得活體藥動數據。這樣的 NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像整合系統，對於正確圈選軟硬組織來做精確器官功能定量，是非常重要的。其優勢為CT 掃描速度快，在NanoSPECT 與**animal** PET 掃描前以CT 掃描，可以很快確定region of interest 是否在影像中央；而MRI 可以提供完整之軟組織(如腫瘤、肝臟及神經等)影像資訊，且和**animal** PET 影像融合時，因呼吸及移動的因素造成影像融合上的位移假影，可以獲得補償。本所是國內第一個擁有NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像整合系統的單位，有鑑於國內研究者肺臟、腦與肝臟研究日益增加，需求者眾，以永續經營來看，本系統具有以活體進行ADME(**absorption, distribution, metabolism, excretion**)試驗之優勢，未來執行ADME 試驗，可大幅減少犧牲動物耗時耗人之作業，大幅提升工作效率。本所將積極以NanoSPECT/PET/CT/MRI 多元分子影像定量技術，協助

NRPB 諸多腦肺臟肝臟等軟組織專題，提供活體影像藥動學絕對定量與器官殘餘功能之數據。

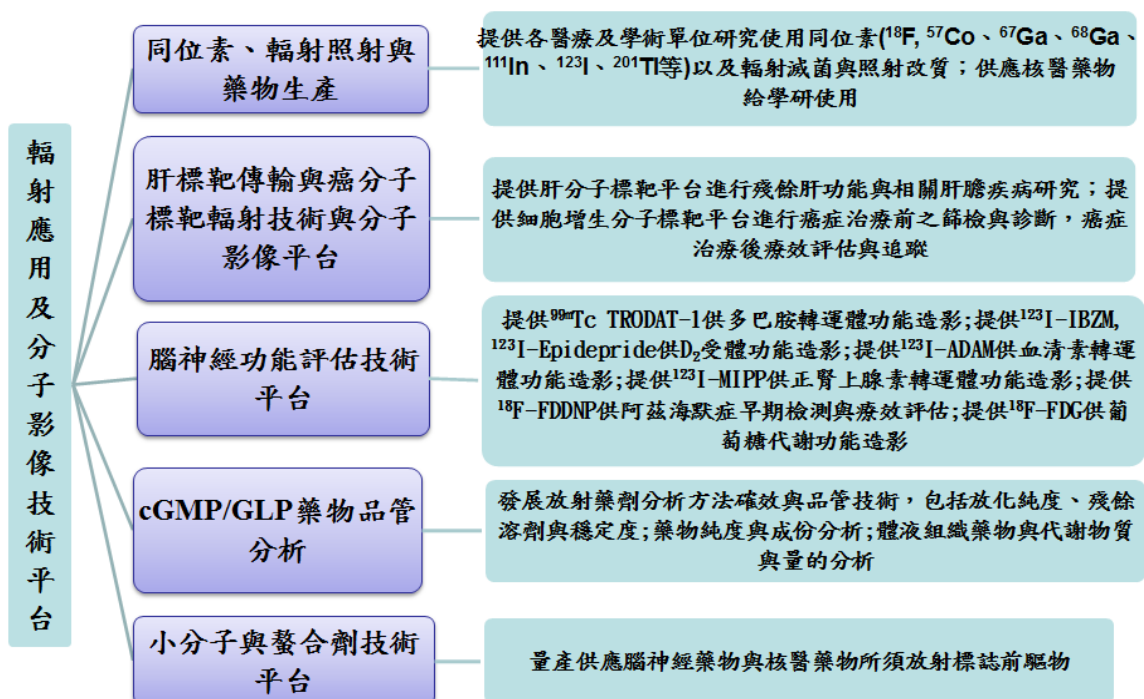
二、計畫實際達成度與預期目標之差異

預期目標(查核點)	實際達成情形	差異分析
血清素受體於鼠腦生物體分布之研究。	憂鬱症已知和血清素轉運體與受體(5HT R 2a)表現相關，核研所以免疫組織染色法進行血清素轉運體及受體表現量研究，轉運體表現長期光照和長期光暗沒有顯著差異；血清素受體則在光暗組有明顯低於光亮組與正常組的差異，但是以行為測試法(force swimming test, FST)，光照組與光暗組皆沒有明顯的差異，結果顯示血清素受體之定量可能有助於預防憂鬱症之發生。實際實驗數據顯示:在實驗進行長期黑暗 48 小時條件下，和正常小鼠比較，血清素受體在 thalamus 區下降 19%、cerebellum 區下降 35%、cortex 區下降 32%，研究文獻指出在重鬱症患者腦區的海馬迴(hipocampus)區域 5-HTR2a 表現量有下降趨勢(Mintun MA,et al.,2004)，故以分子層面結合分子造影技術來觀察 5-HTR2a，後續可成為相關神經疾病追蹤的評估方法。F-18 Altanserin 已知是 serotonin receptor 造影劑，取市售藥物 Altanserin 進行 F-18 標誌，在 150℃及無水 DMSO 環境下，進行 F-18 標誌反應，隨後進行 HPLC 純化分析及活度藥品 QC 檢測，標誌純度>99%，標誌產率 9%，取 F-18 Altanserin 活度 250~300uCi 及體積 100uL，應用於 serotonin receptor 之 nanoPET/CT 造影，初步結果顯示黑暗組確實在 thalamus 和 cerebellum 有較低之吸收，呈現和免疫染色法相一致之結果。實驗結果以 The Evaluation of Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A (5HT2A) in Rodent Brain treated with different photoperiod 論文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(2014.11.01 彰化基督教醫院福懋大樓)，榮獲壁	符合

	報論文基礎組第三名。由於許多精神相關疾病皆與血清素受體表現量有相關性，不同光週期下，[18F]Altanserin 於腦中各部位之攝取量有顯著差異，因此結合行為測試與其他相關之腦神經造影藥物即可更為準確的診斷憂鬱或躁鬱病並為相關精神疾病模式之研究方法提供一新的驗證方式。	
完成 nanoPET/CT/MR 融合影像應用於肝臟與腫瘤疾病之定量，完成以 nanoPET/CT/MR 之定量研究報告。	完成 3T MRI 系統建置，建立 MRI easy scan、nanoPET/CT、pmod 影像定量軟體操作程序與 3Q 確效報告，進行 PET/CT 準確度試驗，連續三批次準確度 $99.3 \pm 0.3\%$ 。以圓柱狀假體進行 MRI 影像，影像可以清楚看到 0.75mm, 1mm, 1.35mm, 1.70mm, 2mm, 2.4mm 大小的圓孔輪廓，在低到直徑 0.75mm 仍可以清楚看到圓柱輪廓。以真實體積和測量體積作相關曲線圖可得線性 $y=0.9611x-0.717$ ，相關係數 $R^2=0.9945$ 。MRI 影像可以清楚看見器官輪廓有助活體影像定量圈選，將用以取代傳統犧牲動物生物體分布的方法，完成以活體影像取代自體放射顯影術與定點犧牲生物體分布報告一份。以放化純度大於 90% 之 Ga-68 HL 於 SK-HEP1 肝癌腫瘤鼠進行造影，只見正常肝區塊有放射聚積，肝癌區塊完全看不到吸收值，正常肝吸收 / 肌肉吸收比為 >300 ，亦即動物造影證實其具標靶性，可明顯區分正常肝與肝癌區塊。此外以 Ga-68-hexa-lac 標誌產物進行 SK-HEP1 正位肝癌動物模式 PET/CT/MRI 造影，影像融合及圈選定量分析，殘餘肝功能只餘 27% 之 mouse 造影完撐不到兩天，殘餘肝功能仍有 50% 之 mouse 可多存活兩周。	符合
進行 L peptide 結構修飾，並以鼻咽癌腫瘤動物模式評估其於鼻咽癌腫瘤偵測之標靶性，完成鼻咽癌腫瘤肽藥劑於鼻咽癌動物模式造影報告。	製備磁性二氧化矽氧化鐵鍵結鼻咽癌腫瘤肽。將奈米載體(MMSN)與具標靶肽分子奈米載體(Lp-MMSN)分別從尾靜脈注射入 NPC 腫瘤鼠體內，於核磁共振儀(MRI)觀察腫瘤處的累積量。具有標靶分子的奈米載體於腫瘤處的累積量高於不具有標靶分子的奈米載體 1.85 倍。證明標靶肽分子的確對於 NPC 腫瘤細胞有良好的標靶特性。最後將腫瘤組織取下之後，進行冷凍切片處理，並且利用 Eosin 染細胞骨架(粉紅色)、黃	符合

	血鹽和氧化鐵反應形成普魯士藍(藍色)，於顯微鏡下觀察到氧化鐵確實累積在腫瘤組織裡，再次證明 L-peptide 是具有 NPC 腫瘤的標靶特性。研發成果以 Multifunctional magnetic mesoporous silica nanoparticles with L-peptide as targeted magnetic resonance imaging contrast agent for nasopharyngeal carcinoma 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 (2014.11.01 彰化基督教醫院福懋大樓) 榮獲壁報論文基礎組第一名。	
完成肝癌腫瘤胜肽衍生物於肝癌腫瘤之造影研究。	進行腫瘤新診斷造影藥劑的開發，作為手術輔助造影標記。以葡 3 衍生物光學造影劑進行皮下肝癌與正位肝癌造影，在腫瘤處有高於背景 2-4 倍的聚積。	符合

三、計畫架構(含樹狀圖)：



四、計畫主要內容：

主要工作項目

本所輻射應用與分子影像平台分為技術平台建構與服務兩部分，技術平台建構的前提，係為能服務更多的 NRPB 研究計劃，協助該等計劃加速製藥之發展。主要工作項目包括：

■ 放射性同位素供應、輻射照射與藥物生產：

1. 供應高品質與高純度放射性同位素(含 F-18、Ga-67、Ga-68、In-111、I-123、Tl-201 等)於臨床前與臨床應用研究。
2. Co-60 輻射應用於腫瘤鼠製備，肝癌、乳癌等細胞株不容易培養出來，以 Co-60 照射抑制免疫後較易誘發長出腫瘤。
3. 製備奈米金或氧化鐵進行表面改質進行標靶藥物之研發。

■ 肝標靶傳輸與癌分子標靶輻射技術與分子影像平台：

1. 提供蛋白或胜肽等巨分子標靶放射前驅物製備與標誌、生物體分布與藥動研究。
2. 肝分子標靶應用於殘餘肝功能與相關肝膽疾病研究。
3. 腫瘤胜肽應用於癌症治療前中後之篩檢與診斷。
4. 癌症治療後療效評估與追蹤。

■ 腦神經功能評估技術平台：

1. 提供小分子探針放射前驅物製備與標誌、生物體分布與藥動研究。

2. 提供 F-18 ADAM 血清素轉運體功能造影研究。
3. 提供 F-18 Altanserin 血清素受體造影研究。
4. 腦神經標靶於腦神經相關疾病確診、療效評估與追蹤。

■ 藥物品管分析：

發展放射藥劑分析方法確效與品管技術，包括放化純度、殘餘溶劑與穩定度；藥物純度與成分分析。

■ 小分子與螯合劑技術平台

量產 F-18 標誌所需放射標誌前驅物。

參、計畫已獲得之主要成果與重大突破就計畫預期目標及

KPI 來作重點說明(含質化與量化成果 outputs)

一、質化成果：

預期成果	實際成果	差異分析
1. 建立正常鼠腦神經 MR 造影最佳化脈衝序列，並延續 102 年之研究完成長期光照與黑暗或光週期對血清素轉運體表現之造影研究，本所係受彰基所委託，其研究成果曾於 102 年度榮獲中華民國核醫學年會口頭論文獎，將繼續完成該研究，預期可以發表論文一篇。	完成 head coil 採購與與建立正常鼠腦神經 MR 造影最佳化脈衝序列應用於 F-18 altanserin 長期光照組與光暗組的生物體分布差異研究。過去文章指出，許多精神相關疾病皆與血清素受體表現量有相關性，在不同光週期下，可能會造成動物出現憂鬱或是躁鬱的傾向。本實驗利用放射性氟-18 標誌之血清素受體(HTR2A)之正子造影藥劑 [^{18}F]Altanserin 進行活體動物造影，藉此觀察不同光週期下 HTR2A 的表現量以評估其與憂鬱或躁鬱的相關性。其實驗結果顯示不同光週期下， [^{18}F]Altanserin 於腦中各部位之攝取量有顯著差異，因此結合行為測試與其他相關之腦神經造影藥物即可更為準確的診斷憂鬱或躁鬱病並為相關精神疾病模式之研究方法提供一新的驗證方式。本篇論文榮獲壁報論文基礎組第三名。	無差異
2. 完成 MRI 升級到 3T 採購作業、安裝與確效。建立正位肝癌 MR 造影最佳化脈衝序列，並完成肝癌診斷之 PET/MR 最佳融合影像系統；預期能於 PET/MR 影像中看見肝癌大小。	完成 MRI 升級到 3T 採購作業、安裝與確效，影像可以清楚看見器官輪廓幫助活體影像定量圈選，圈選準確度確效實驗顯示，以 0.75~2.4mm 內徑圓柱假體測量體積值與實際值相關係數 $R^2=0.9945$ ，建立正位肝癌 MR 造影最佳化脈衝序列，並完成肝癌診斷之 PET/MR 最佳融合影像系統應用於肝癌動物造影；以 Ga-68 HL 進行造影只見肝臟與膀胱有藥劑吸收，肝臟/肌肉比為 >300，肝癌區塊完全看不到吸收值，亦即動物造影證實其具標靶性，	無差異

	可明顯區分正常肝與肝癌區塊。	
3. 與國衛院合作完成類大麻素氟化放射標誌、純化與純度分析，並以PET/MR融合影像系統，預期完成活體分子造影與生物體分布定量及藥動試驗。	完成 CB1 新氟化創新標誌技術開發，並以放化純度 >99% F18-CB1 antagonist(Compound 19)，經動物造影國衛院 CB1 減肥藥藥劑在腦部聚積甚微。目前市面減肥藥多有憂鬱副作用，實驗佐證 CB1 antagonist 藥物，有效集中藥物到肝臟，腦部分佈直到 4 小時聚積量不高於 3 倍背景值，預期可有效減少憂鬱副作用發生，改良市面上市藥多有憂鬱副作用之缺點，提升國家生產力。	無差異
4. 與台北醫學大學等學界合作完成類固醇類藥物氟化放射標誌、純化與純度分析，並以PET/MR融合影像系統，預期完成活體分子造影與生物體分布定量及藥動試驗；若能開發成功，將發表論文與申請專利，由於有關類固醇類氟化技術尚未見於SCI文獻發表，本技術之開發將具有特殊學術地位與研發創新性。	完成 Budesonide 新氟化標誌技術開發與給藥動物模式建立，F18-Budesonide 放化純度可>99%，以氣管給藥經動物造影驗證 Surfata，可有效地將原肺炎治療藥 Budesonide 原 5 分鐘半生期延長到 45 分鐘。目前新生兒窘迫症肺炎藥可能有智力缺損副作用，分子影像驗證 Budesonide 混 Surfanta 新配方，以氣管給藥有助減少腦部副作用，Budesonide 和 Surfanta 皆已為臨床用藥，北醫使用該混合配方併同氣管給藥，能有效於肺部分布長達一小時，有利減低目前臨床新生兒呼吸窘迫症，降低因使用非固醇藥物易造成智力缺損之缺點，並節省臨床治療社會成本。	無差異
5. 與成大等學界合作蛋白或胜肽藥物活體分子影像定量研究，預期完成相關生物體分布預試驗與藥動試驗。	完成成大醫學院 RGD 系列藥劑 [I-131]KG 之生物體分布實驗，並完成 [I-131]ARLDDL、[I-131]HSA-ARLDDL 及[I-131]KG 之血液半衰期分析與藥物動力學數據建立。	無差異
6. 延續與中研院及台大合作開發腫瘤胜肽標靶藥物，由於有文獻發表該胜肽在鼻咽癌細胞的結合佳，我們將	為了改善診斷鼻咽癌腫瘤的問題，我們以孔洞二氧化矽為基材，將氧化鐵載入孔洞中並於二氧化矽表面架接鼻咽癌腫瘤標靶胜肽分子(L-peptide)，	無差異

轉向改以鼻咽癌之腫瘤動物模式為題材，進行相關之造影研究，預期以相關輻射應用及分子影像技術平台完成影像生物體分布與藥動試驗。	發展出一種具有鼻咽癌腫瘤標靶特性的奈米載體。在細胞實驗中，此奈米載體有良好的生物相容性與低毒性；進行裸氧化鐵粒子 MRI 造影實驗(可發現老鼠於稍後死亡)；但製備磁性二氧化矽氧化鐵鍵結，以 20 倍高於老鼠劑量進行 MTT 細胞存活度試驗，24hr 後仍有 80%以上存活率。以上述的胜肽奈米微粒做 MRI 初步造影，在腫瘤處較一般奈米微粒聚積 1.8 倍。於動物實驗中，經由核磁共振造影可以明顯於鼻咽癌腫瘤鼠模型中發現此奈米載體於鼻咽癌腫瘤有高度的專一性。由實驗結果中可以證明此奈米載體於診斷鼻咽癌腫瘤是具有淺力的發展。研究成果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榮獲壁報論文基礎組第一名。	
7. 結合 102 年近紅外光造影劑開發及學界自有腫瘤胜肽之成果，與學研合作發展可用於手術顯影用之胜肽標靶分子造影劑，開發此等藥劑有助輔助手術過程癌症分子清除率之提升，預期完成一種近紅外光腫瘤胜肽造影劑開發，化學純度大於 90%，且在腫瘤處有專一聚積。	開發一種新穎肝癌標靶分子，由 hit compound 進入 lead compound 階段。進行腫瘤新診斷造影藥劑的開發，作為手術輔助造影標記。以葡 3 衍生物光學造影劑(化學純度大於 90%)，進行皮下肝癌與正位肝癌造影，在腫瘤處有高於背景 2-4 倍的聚積。	無差異
8. 服務產學研界放射前驅物合成、正子斷層掃描、單光子斷層掃描、斷層掃描、核磁共振掃描、銥-111 標誌服務、碘-123 標誌服務、碘-131 標誌服務、氟-18 標誌服務、生物分布試驗、藥物動力學試驗等	技術服務案簽約 14 件，88 cases，收入 282 萬元，full cost 407 萬元。本計畫配合生技醫藥國家型計畫年度舉辦至少四場服務說明會，提供分子影像於藥物開發功效宣導教育，提升研發單位藥物開發之知識與技能。本計畫於 5-6 月推動分子影像需求問卷調查，增加與使用端之互動與需求了	無差異

合計約十件。	解，並有效提升分子影像使用率，5-12月實際所外收入達2,146千元，占1-12月全年度的75.91%；件數64件，佔占1-12月(總件數112件)全年度的57.14%。使用滿意度問卷系統，有利掌握使用者使用滿意度，作為計畫精進改良之參考。	
--------	--	--

二、量化成果：

績效屬性	績效指標	預期產出量化值	實際產出量化值	效益說明	重大突破
學術成就(科技基礎研究)	A 論文	4 篇	與他人合著 4 篇。	投稿國際與核子醫學及分子影像相關之 SCI 期刊，提高國際能見度。	
	B 研究團隊養成	1 項	1 項	形成輻射應用與分子影像研究團隊，國家級卓越分子影像中心。	
	C 博碩士培育	1 人	1 人	以本所核心設施協助國內學界研究，並藉計畫之實施培育未來產業需要之專長。	
	D 研究報告	10 篇	12 篇	報告內容包括輻射技術與分子影像應用於放射化學及生物特性研究之成果及後續研發的重點及方向。	
技術創新(科技整合創新)	G 專利	2 件專利申請	專利申請 2 件，另獲得歐盟、中華民國專利各 1 件。	國外專利申請共 2 件	
	H 技術報告	3 篇	3 篇	技術報告記錄研發的過程及相關標準作業程序，以利技術傳承。	
	I 技術活動	1 場	國內研討會論文 1 篇	國內研討會論文於 2014 年第 29 屆生物醫學聯合學術年會發表。	
	R 增加就業	10 人	10 人	降低失業率，提升國民生產毛額	

依上述選定績效指標作如下之敘述：

項目	年度目標	年度衡量指標	實際達成度
本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術平台-輻射應用及分子影像技術平台	1.血清素受體於正常鼠腦生物體分布之體外研究 2. 完 成 以 nanoPET/CT/MR 之定量研究報告 3.完成鼻咽癌腫瘤胜肽藥劑於鼻咽癌動物模式造影報告 4.完成肝癌腫瘤胜肽衍生物於肝癌腫瘤之造影研究	1. 以動物級 PET/CT/MR 系統與造影標記進行血清素受體腦部生物體分布，證實分子層次之定量可能有助於憂鬱症發生之預防，完成研究報告 1 篇。 2. 完成以活體影像取代自體放射顯影術與定點犧牲生物體分布報告，以及 103 年輻射應用與分子影像技術平台營運規劃書。 3. 進行 L peptide 結構修飾，以鼻咽癌腫瘤動物模式評估其於鼻咽癌腫瘤偵測之標靶性，完成研究報告 1 篇。 4. 進行腫瘤新診斷藥劑的開發，作為手術輔助造影標記，完成研究報告 1 篇。	1.完成「血清素受體於腦部及哈氏腺之生物體分布趨勢研究」研究報告 1 篇，獲核醫學年會會議論文第三名。。 2.已於第二季完成研究報告 2 篇。 3.依據目前胜肽奈米微粒做 MRI 初步造影，在腫瘤處有聚積，已證實標靶胜肽分子 L peptide 的確對於 NPC 腫瘤有良好的標靶特性，完成研究報告 1 篇，獲核醫學年會會議論文第一名。 4. 進行腫瘤新診斷造影藥劑的開發，作為手術輔助造影標記。以葡 3 衍生物光學造影劑進行皮下肝癌與正位肝癌造影，在腫瘤處有高於背景 2-4 倍的聚積。研究成果學術會議論文投稿中。。

肆、主要成就與成果所產生之價值與影響 (outcomes)

1. 重要成就與重大突破項目	權重(%)
	原計畫設定
一、學術成就(科技基礎研究)	30%
二、技術創新(科技整合創新)	30%
三、經濟效益(產業經濟發展)	30%
四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)	5%
五、其它效益(科技政策管理及其它)	5%
總計	100%

一、學術成就(科技基礎研究)

論文:本計畫人力 13.1 人，本年度與使用者合著 4 篇，

Biological characterization of cetuximab-conjugated gold nanoparticles in a tumor animal model.發表於 Nanotechnology；本篇文章貢獻在以生物體分布與藥物動力學數據說明 cetuximab-conjugated gold nanoparticles 比奈米金可 14.9 倍標靶於 high EGFR expression A549 lung cancer；3.8 倍標靶於 low EGFR expression MCF breast cancer；只能聚積在腫瘤間隙；但主動標靶可以透過抗體媒介內吞噬作用進腫瘤入。

Sorafenib increases efficacy of vorinostat against human hepatocellular carcinoma through transduction inhibition of vorinostat-induced ERK/NF- κ B signaling. 發表於 International Journal of Oncology；本篇文章貢獻在找出 HDACi 增強 Sorafenib 治療肝癌之療效是經由抑制 SAHA-induced NF- κ B activity 路徑，以帶 luciferase (luc) and thymidine kinase (tk) with NF- κ B response elements 的 Huh 7 細胞轉染 red fluorescent protein (rfp) gene 評估

NF- κ B activity 來製備肝癌動物模式，結果發現 Sorafenib 併同 HDACi 會增強 HCC 治療功效是經由抑制 ERK/NF- κ B pathway

Curcumin synergistically enhances the radiosensitivity of human oral squamous cell carcinoma via suppression of radiation-induced NF- κ B activity. 發表於

Oncology Reports，本篇文章貢獻在說明 curcumin 具輻射增敏特性是經由 inhibition of radiation-induced NF- κ B activity。

Synthesis and Preclinical Characterization of [(18)F]FPBZA: A Novel PET

Probe for Melanoma. 發表於 BioMed Research International，本篇文章貢獻在以一步驟氟化反應製備(18)F]FPBZA 正子造影劑，可以做為原位與轉移黑色素瘤的專一性診斷。

另藉文獻搜尋由市場趨勢與藥品核准分析觀察生技產業發展趨動力，作為輻射應用與分子影像技術平台營運規劃參考，發表 INER-P0275R 與 INER-P0269H 科技管理報告共兩篇。

引進全國第一台 PET compatible animal MRI，執行 nanoSPECT/PET/CT/MR 之確效與應用，完成以活體影像取代自體放射顯影術與定點犧牲生物體分布報告，INER-P0271H。活體影像可以由動物觀察到臨床，符合轉譯醫學以相同 protocol 相同 tracer 進行生物體分布觀察之精神。

完成以免疫蛋白染色法研究血清素受體光照影響生物體分布，進行大鼠及小鼠腦部及哈氏腺組織擷取，抽取蛋白質後進行血清素受體西方墨點實驗，與分析鼠類血清素受體之蛋白質，以觀察血清素受體分布情形，並同時

進行免疫組織染色驗證結果，使用三種不同市售抗體進行分析比較，以抗體染色法定量統計腦區血清素受體分布，cortex, midbrain 分布較高，striatum 和 cerebellum 分布次之，哈氏腺幾乎沒有。並以免疫組織染色法進行分子層次血清素受體表現量，在光暗組有明顯低於光亮組與正常組的差異，但是以行為測試法(force swimming test, FST)，光照組與光暗組皆沒有明顯的差異，顯示 5HTR 2a 分子層次濃度之變化應該有優於行為早期診斷之優勢，我們正進行以 F-18 altanserin 分子影像造影驗證中。已完成「血清素受體於腦部及哈氏腺之生物體分布趨勢研究」研究報告 1 篇。

此外會議論文有:2014 年第 29 屆生物醫學聯合學術年會(1 篇)、台灣分子影像學會暨國際學術研討會(4 篇)及中華民國核醫學學會暨第 5 屆海峽兩岸核醫學交流會(3 篇)共發表 8 篇國內會議論文。

分子影像技術需要很多智慧貢獻在其中，包括前驅物修飾、標誌技術、與動物模式製作，需要時間心力投注很多，屬於高門檻之專業，因此團隊養成非常重要。本年度新增 PET/SPECT/CT/MR 融合定量影像技術，希望能以活體影像定量的方式逐漸取代傳統要犧牲大量動物的生物體分布實驗或自動放射顯影技術，目前已經建置完成 3T MR，亦完成其定量準確度確效試驗，不僅在台灣在國際亦享盛名。

二、 技術創新(科技整合創新)

- (一) 專利:本計畫今年完成申請 2 件專利，分別與腫瘤造影劑和肝膽造影劑有關，此外亦獲得肝受體造影劑歐盟專利與美國發明專利各一張。肝受體造影劑本計畫已經獲得 13 張專利，去年度榮獲第十屆新創獎，連續兩年榮獲台北國際交易展金牌獎，日本創意競賽 runner up prize，德國紐倫堡發明展銅牌獎肯定，成果豐碩。本計畫已經建立至少 5 份以上與肝受體造影劑的操作程序書，這些文件將用於未來肝受體造影劑藥廠例行生產之用。

三、 經濟效益(產業經濟發展)

- (一) 本計畫提供分子影像技術平台服務 NRPB 執行之相關學研界計畫與產業界研發單位服務，可縮短藥物開發時程，降低藥物開發成本(臨床前動物實驗可降低 1/4 ~ 1/5 成本)，加速國內生物技術產業研發及新藥開發，使我國在全球新藥研發更具有競爭力。
- (二) 在技術服務方面，目前本計畫完成 14 家技術服務案件，共 112 件，技術收入 2,827,000 元新台幣(含 1 件技術服務案收入 505,000 元新台幣已於上半年先行繳入國庫，以及 1 件先期廠商參與案件，收入 1,200,000 元新台幣)，及所內服務收入彙整共 226 件，收入為 666,000 元新台幣，截至 103.12.29 止，年度技術服務收入累計達 3,493,000 元新台幣。

四、社會影響(民生社會發展、環境安全永續)

- (一) 國內診療藥仍多以國外進口為主，本計畫發展核醫分子造影分析之新藥技術平臺，提供國內生技新藥開發所需藥物活體造影技術服務，可積極鼓勵業界投入製藥之開發，引入新投資，創造更多就業機會。
- (二) 學研界蛋白癌病標記治療藥物之開發，常缺乏有效療效評估的工具，應用核醫分子影像技術相關診斷平台，能發揮輔助治療之功效。
- (三) 增加就業：分子影像可以用來進行藥物標靶確認、生物體分布與藥物動力學試驗，並有助 lead compound 篩選，加速藥物開發流程，降低藥物開發成本；本計畫創造 10 個就業機會，刺激生技製藥產業之發展。
- (四) 環保節能：全台率先引進 3T 動物磁振造影掃描系統，MRI 影像可以清楚看見器官輪廓幫助活體影像定量圈選，開啟以 nanoPET/CT/MR 融合影像應用於肝臟與腫瘤疾病之定量。以活體造影技術，進行連續動態觀察，可以減少動物的隻數使用，並可以活體影像取代傳統自體放射顯影術與定點犧牲生物體分布，提高用藥前後診斷與療效評估準確率，並有效大幅減少動物費用支出與犧牲後續之環保費用。分子影像提供活體影像，同時有效減少實驗動物犧牲與放射性同位素之使用，能提早知道實驗方向是否正確，節省實驗耗材與時間的浪費。

五、非研究類成就(人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導)

- (一) 針對通過 103-105 年計畫書 PI 進行問卷調查，回卷 36 份 (64.29%) 統計作業已完成，將作為本所對 NRPB 服務之計畫資料庫。並為評估

本所資源中心整體績效，建立轉譯評分制度，聘請有臨床試驗與藥物開發經驗專家擔任審查委員，擬定轉譯評分項目與權重。

- (二) 本期與未來計畫將以提高生技醫藥國家型計畫每階段轉譯成功率為目標，已研擬一套轉譯評分制度，廣納工研院、醫藥品查驗中心等具臨床與轉譯審查專家協助訂定與審查，亦屬一項創新科技管理制度，將作為本計畫之績效展現依據。

六、 其它效益(科技政策管理及其它)

- (一) 本計畫每季按時如期如質完成各項執行進度表，有效掌握計畫進度。
- (二) 本計畫配合所內推動之雲端儲存分享平台，管理計畫各項計畫管考資料、實驗數據彙整以及同仁執行進度表彙整等，利於提升計畫各項業務推動及同仁執行代理人業務無間斷。
- (三) 本計畫配合 NRPB 計畫建立線上電子滿意度問卷調查，有利掌握使用者使用滿意度，作為計畫精進改良之參考。引進 Ga-68 發生器，能有效協助凍晶藥劑開發，減少迴旋加速器運轉與維護費用，增加射源供應的效率與方便性，半衰期短容易處理，並能有效提升造影儀器使用率。
- (四) 所有動物實驗依據動物實驗計畫書執行，遵守動物實驗倫理規定，並經實驗動物委員會認可方才執行。
- (五) 操作人員除每年定期健康檢查並皆須經過一定實驗室安全告知與訓練方得以開始獨立進行實驗。

(六) 輻射實驗皆依輻防規定辦理，並得經一定學分訓練方得進行。

(七) 引進 Ga-68 發生器，能有效協助凍晶藥劑開發，減少迴旋加速器運轉與維護費用，增加射源供應的效率與方便性，半衰期短容易處理，並能有效提升造影儀器使用率。

伍、本年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

細部計畫 (分支計畫)		研究計畫 (分項計畫)		主持人	執行機關	備註
名稱	經費(千元)	名稱	經費(千元)			
生技醫藥國家型科技計畫－本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術平台(3/5)	28,551				核能研究所	
		生技醫藥國家型科技計畫－輻射應用及分子影像技術平台(3/5)	28,551		核能研究所	

(二) 經資門經費表

會計科目 ，目		預算數 / (執行數)			備註	
		主管機關預算 〔委託、補助〕	自籌款	合計		
				金額〔元〕		占總經費%
一、經常支出						
1.人事費		0/0	0/0	0/0	0%/0%	
2.業務費		13,445,057/ (13,445,057)		13,445,057/ (13,444,797)	47.09% (47.09%)	
3.差旅費		0/0	0/0	0/0	0%/0%	
4.管理費		0/0	0/0	0/0	0%/0%	
5.營業稅		0/0	0/0	0/0	0%/0%	
小計		13,445,057/ (13,445,057)		13,445,057/ (13,444,797)	47.09% (47.09%)	
二、資本支出						
1.設備費		15,105,943/ (15,105,943)	0/0	15,105,943/ (15,105,943)	52.91% (52.91%)	
小計		15,105,943/ (15,105,943)	0/0	15,105,943/ (15,105,943)	52.91% (52.91%)	
合計	金額	28,551,000/ (28,551,000)	0/0	28,551,000/ (28,550,740)	100% (100%)	
	占總經費%	100%	0/0		100%	

100 年度計畫執行數與預算數差異說明：

無差異。

(三)100 萬以上儀器設備

總期程累計(中綱計畫執行期間累計)：

No.	年度	儀器設備名稱	支出金額
1	100/101	Animal PET/CT	35,000 千元
2	101	胜肽合成儀	1,800 千元
3	102/103	動物磁共振造影影像掃描儀及周邊設備	30,000 千元
	合計		66,800 千元

(四)計畫人力

職級說明：

1. 研究員級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正、若非以上職稱則相當於博士滿三年、或碩士滿六年、或學士滿九年之研究經驗者。
2. 副研究員級：副研究員、副教授、助研究員、助教授、總醫師、薦任技正、若非以上職稱則相當於博士、碩士滿三年、學士滿六年以上之研究經驗者。
3. 助理研究員級：助理研究員、講師、住院醫師、技士、若非以上職稱則相當於碩士、或學士滿三年以上之研究經驗者。
4. 助理：研究助理、助教、實習醫師、若非以上職稱則相當於學士、或專科滿三年以上之研究經驗者，含碩博士研究生。

年度	執行情形	總人力 (人月)	研究員級	副研究員級	助理研究員級	助理
總期程累計(中綱計畫執行期間累計)	原訂	433	10.8	104.4	246	72
	實際	433	10.8	104.4	246	72
	差異	-	-	-	-	-

與原核定計畫差異說明：無差異

(五)中綱計畫執行期間累計主要人力(副研究員級以上)投入情形

說明：請填副研究員級以上人力。

中綱計畫執行期間累計：

年度	姓名	計畫職稱	投入主要工作及人月數	學、經歷及專長	
103		計畫主持人	6 人月 核醫藥物設計 規劃與研製	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		共同主持人兼分支計畫聯絡人	6 人月 計畫管考/肝病變 診療動物模式建立與研究/國際合作案聯繫與推動	學 歷	
				經 歷	
				專 長	
103		副工程師	6 人月 同位素標誌核苷與胜肽技術之建立	學 歷	
				經 歷	
				專 長	

陸、 本計畫可能產生專利智財或可移轉之潛力技術(knowhow)說明

類固醇類的氟化標誌還未見於任一論文發表，本計畫成功地開發出標誌技術，大幅改良文獻上只是以 Tc-99m 和 budesonide 配方混和，無法真正以放射線分布來看 budesonide 藥動學的缺點，兼具新穎性與進步性，該標誌方法亦可作為其他固醇類發展造影標記使用，具有產業可利用性，因此有可能產出專利。

柒、與相關計畫之配合

(執行中的合作情形以及未來之合作計畫，若有國際合作關係也請說明。)

1. 本年度合作案有兩件:第一為與彰基合作案。憂鬱症已知和血清素轉運體與受體(5HT R 2a)表現相關，核研所以免疫組織染色法進行血清素轉運體及受體表現量研究，轉運體表現長期光照和長期光暗沒有顯著差異；血清素受體則在光暗組有明顯低於光亮組與正常組的差異，但是以行為測試法(force swimming test, FST)，光照組與光暗組皆沒有明顯的差異，結果顯示血清素受體之定量可能有助於憂鬱症發生之預防。F-18 Altanserin 已知是 serotonin receptor 造影劑，目前正以 F-18 altanserin 進行分子影像造影驗證中，初步結果顯示和免疫蛋白法相一致之結果。
2. 第二件是與台大合作鼻咽癌腫瘤胜肽分子影像研究，配製 L-peptide(CRLLEDTNRPLLKY) 胜肽分子，並利用乙醚萃取胜肽分子，MPLC 分離與 MS 分析量測分子量，最後抽乾溶液保存，得到 L-peptide 130mg。於 L-peptide 胜肽分子尾端加入胺基酸 Cysteine，作為官基能修飾之用途(-SH 官能基)，並將 L-peptide 之 amino 端修飾 DTPA 分子，作為標誌放射性物質之用途。利用共沉澱法製備水相奈米氧化鐵，高溫熱裂解法製備油相奈米氧化鐵，使用乙醇離心純化並冷凍乾燥保存，得到水相奈米氧化鐵 200

mg 與油相奈米氧化鐵 150mg。接下來，利用高分子聚合法與二氧化矽水解縮合製備孔洞型二氧化矽奈米球，並透過官能基修飾 (BMPS) 架接 L-peptide 胜肽分子，形成具有標靶胜肽分子的奈米載體(Lp-MMSN)，產量為 20 mg。結構鑑定方面，利用 X-ray 光譜儀測量奈米氧化鐵的晶格結構與超導量子干涉儀 SQUID 測量奈米氧化鐵的磁特性，建立與確認氧化鐵的結構特性。進行裸氧化鐵粒子 MRI 造影實驗(可發現老鼠於稍後死亡)；但製備磁性二氧化矽氧化鐵鍵結鼻咽癌腫瘤胜肽，以 20 倍高於老鼠劑量進行 MTT 細胞存活度試驗，24hr 後仍有 80% 以上存活率。以上述的胜肽奈米微粒做 MRI 初步造影，在腫瘤處較一般奈米微粒聚積 1.8 倍。證明標靶胜肽分子的確對於 NPC 腫瘤細胞有良好的標靶特性。最後將腫瘤組織取下之後，進行冷凍切片處理，並且利用 Eosin 染細胞骨架(粉紅色)、黃血鹽和氧化鐵反應形成普魯士藍(藍色)，於顯微鏡下觀察到氧化鐵確實累積在腫瘤組織裡，再次證明 L-peptide 是具有 NPC 腫瘤的標靶特性。

捌、後續工作構想之重點

本平台計畫將於 105 年 12 月結束，而目前資料庫計畫多仍在 lead compound，要在計畫結束前看到大部分計畫進入臨床會有困難，必須要有更好的一套方法來做成效評析。因此本平台有切實執行轉譯評分制度之必要，我們參考過去 60 年國際藥物開發之經驗，邀請國內學者專家集思廣益，成立研擬適合本平台的轉譯評分表，未來只要轉譯評分有大幅度成長，或藥物開發進到下一階段比例有顯著增加，本計畫加入生技醫藥國家型計畫之成效就應該被肯定。

玖、 檢討與展望

生技醫藥全球之產值約一兆美金，每年以 8-10%成長，是值得發展的一項產業，台灣在核醫藥物的發展於近十年已打下良好的基礎，且本技術平台致力於生醫國家型計畫與產學研界的服務與推廣，更期盼未來在各界的支持與努力下，讓核能研究所與台灣的核醫藥物產業更上一層樓，也幫助台灣生技醫藥產業變成電子業之外，另一項兆元產業。

填表人： 聯絡電話： _____ 傳真電話： _____

E-mail：

主管或主持人簽名：