

105 年度政府科技發展計畫 績效報告書

計畫名稱：本土好發性疾病輻射應用及分子影像技術
平台(5/5)

執行期間：

全程：自 101 年 01 月 01 日 至 105 年 12 月 31 日止

本期：自 105 年 01 月 01 日 至 105 年 12 月 31 日止

主管機關：行政院原子能委員會

執行單位：核能研究所

中華民國 106 年 3 月 日

目 錄

【105 年度政府科技發展計畫績效報告基本資料表(D003)】	1
【分年階段性目標達成情形與重要成果摘要表】	4
第一部分	11
壹、 目標與架構	12
一、 目標與效益	12
(一) 目標.....	12
(二) 效益.....	15
二、 架構	17
三、 實際達成與原預期目標之差異說明.....	19
貳、 主要內容	21
一、 執行內容	21
二、 遭遇困難與因應對策.....	22
三、 實際執行與原規劃差異說明.....	23
參、 經費與人力執行情形.....	24
一、 經費執行情形	24
(一) 經資門經費表 (E005)	24
(二) 經費支用說明.....	25
(三) 經費實際支用與原規劃差異說明:	26
二、 計畫人力運用情形.....	27
(一) 計畫人力結構 (E004)	27
(二) 人力實際進用與原規劃差異說明:無差異。	27
肆、 已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)	28
第二部分	32
壹、 主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)	33
一、 學術成就(科技基礎研究)	33
二、 技術創新(科技技術創新)	36
三、 經濟效益(經濟產業促進)	39
四、 社會影響(社會福祉提升、環境保護安全).....	41

五、 其他效益(科技政策管理、人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導等).....	42
貳、 跨部會協調或與相關計畫之配合.....	44
參、 檢討與展望	45

【105 年度政府科技發展計畫績效報告基本資料表(D003)】

審議編號	105-2001-01-丁-01					
計畫名稱	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(5/5)					
主管機關	行政院原子能委員會					
執行單位	核能研究所					
計畫主持人	姓名		職稱	副研究員		
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所				
計畫類別	生技醫藥國家型科技計畫					
計畫群組及比重	生命科技 100%					
執行期間	105 年 1 月 1 日 至 105 年 12 月 31 日					
全程期間	101 年 1 月 1 日 至 105 年 12 月 31 日					
資源投入 (以前年度 請填決算數)	年度	經費(千元)			人力(人/年)	
	101	39,832			11.5	
	102	33,762			11.5	
	103	28,551			13.1	
	104	27,460			13.1	
	105	28,314			8.0	
	合計	152,091			57.2	
	105 年度	經費項目		預算數(千元)	決算數(千元)	執行率(%)
		經常門	人事費	-	-	-
			材料費	11,106	11,106	100
			其他經常支出	12,410	12,410	100
			小計	23,516	23,516	100
		資本門	土地建築	-	-	-
			儀器設備	3,000	3,000	100
			其他資本支出	1,798	1,798	100
小計			4,798	4,798	100	
經費合計		28,314	28,314	100		
本計畫在機關施政項目之定位及	1. 本計畫定位在利用放射性同位素易於偵測、分子造影等原子能科技，建構本土好發性疾病診療之輻射技術與分子影像平台，發展					

功能	與推動原子能科技在醫學診療上之應用。 2. 本計畫定位在參考國內外實際情況與需求，引進與掌握先進技術之發展，持續爭取參與其他國內外研發機構之合作機會。 3. 本計畫定位在以 imaging biomarker 與 molecular imaging 技術直接偵測病灶或標的物，提供疾病早期診療或輔助診療，並協同研究群組共同解決藥物開發的瓶頸。 4. 本計畫定位在提供輻射應用及分子影像技術平台服務。
計畫重點描述	本計畫主要在建構與提供輻射技術、造影標記與分子影像技術平台，配合生技醫藥國家型計畫解決藥物開發的瓶頸，共同開發本土好發性疾病早期診療或輔助診療之藥物。本計畫為深入了解生技醫藥國家型計畫需求，於 103 年建立電子問卷調查，將 37 個計畫納入本平台服務資料庫，於 104 年成立轉譯評分制度，105 年將持續針對資料庫使用者進行必要性之服務與合作，並對資料庫的使用者轉譯成效做完整記錄、評析與檢討。 今年度工作重點為： 1. 完成微反應系統應用於小分子抗癌或腫瘤造影標記開發至少 4 件。 2. 完成次世代腫瘤造影標記藥物開發，生物體分布及其於肝癌之藥動數據彙整，彌補現行 FLT 細胞增生造影劑在腸道有高背景值干擾之缺點。 3. 以核酸 siRNA 分子影像技術與生技醫藥國家型計畫 PI 共同開發核酸 siRNA 治療藥劑。 4. 以抗體標靶分子影像技術與產業界共同開發符合個人化醫療計畫之分子影像診斷藥劑。 5. 服務產學研界放射前驅物修飾合成，正子斷層掃描，單光子斷層掃描，斷層掃描，核磁共振掃描，^{111}In、^{123}I、^{131}I、^{18}F、^{68}Ga 等同位素標誌服務，生物分布試驗與藥物動力學試驗等合計約 10 件， 核能研究所在製藥有 20 年以上歷史，在分子影像亦有超過 10 年以上的經驗，將發揮政府機構生技研發第二棒之角色，使基礎環節能有效銜接轉譯到臨床。
計畫效益與重大突破	應用核醫分子影像技術相關設施與技術，發展核醫分子造影分析之新藥技術平台，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，本年度研究適應症主題包括肺癌、肝癌、乳癌、腦神經疾病，標誌技術涵蓋抗體、胜肽蛋白、核酸與小分子等範圍。 本計畫將特別著重在 103-105 年服務生技醫藥國家型計畫 PI 案件轉譯成效之評估，本計畫將統整所有服務案件之執行成效，以分

	子影像為生技醫藥產業推進驅動力為主題，完整記錄本分子影像平台因參與生技醫藥國家型計畫對整體藥物開發的貢獻，作為政府爾後推動生技醫藥產業之參考。 預期效益有：以微反應標誌技術取代人工標誌，節省時間提升效能與標誌效率，並合理抑低射源活度之使用，相對節省耗材之成本支出；成功推動核酸 siRNA 治療藥劑開發完成臨床前試驗藥動與藥效數據彙整；與業界共同推動抗癌抗體分子影像診斷藥劑開發；完成新世代腫瘤造影標記標靶確效，背景值低(T/N 至少大於 2)，可以應用於肝癌、肺癌與乳癌療效評估；服務產學研界生物分布試驗與藥物動力學試驗等合計約 6 件，其中至少 6 件在轉譯評分有使用前後之差異。			
遭遇困難與因應對策	有些小分子藥物以直接標誌法完全標誌不上去，若採間接標誌所需之化學修飾完全無參考文獻，光研發就需要三個月以上時程，十分耗時。			
後續精進措施	若是 C-13 生物體分布技術或是 C-13 MRI 可以突破，就可以以原有化學合成方式做合成，縮短前驅物合成摸索時間。			
計畫連絡人	姓名		職稱	技術員
	服務機關	行政院原子能委員會核能研究所		
	電話		電子郵件	

【分年階段性目標達成情形與重要成果摘要表】

年度	階段性目標達成情形 (每年度以 300 字為限)	重要成果摘要說明 (每年度以 600 字為限，過程性結果請免列)
101	1.積極由肝病變、肺癌與乳癌相關胜肽之題目中選題與拜訪研究群組PI,建立 10 個合作服務新管道。 2.完成 nanoPET/CT 確效報告並依所內審查程序完成論著編號。 3.以癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台服務 NRPB 計畫至少八件。 4.接受學界委託開發乳癌標靶造影標記，建立相關輻射應用及分子影像技術平台。	1.完成 101 年輻射應用與分子影像平台營運規劃書一份(INER-P0244R)；並積極選題與拜訪研究群組計畫主持人，迄今建立 10 個合作管道，計有肺癌 4 件，肝癌 1 件，其它癌症 3 件，腦神經 2 件，其中經本平台驗證獲致初步有效性佐證 1 件。 2.接受國家奈米元件實驗室 CB1a 抗癌胜肽在正常與腫瘤動物體內之生物分布及藥物動力學研究各一件；已完成其中一份結案報告(INER-9364R)。 3.同位素生產供應 5 件、肝與癌標靶平台服務 22 件(NRPB user 占 13 件)，服務 capacity 佔 95%，分子影像部分之服務金額有 1,309,100 元。 4.完成 nanoPET/CT 主機採購與整合系統建立，增加 F-18 標誌藥物的 3D 立體影像，替代現有市面 2D 平面影像，完成 nanoPET 與 CT 品質管制文件 3 份(INER-OM-1748R, INER-OM-1745R, INER-OM-1766R) 5.癌症療效評估輻射應用及分子影像技術平台委託服務共服務 9 件，NRPB user 佔 75%。 6.與中興大學合作開發乳癌癌標靶胜肽造影劑，克服乳癌細胞標靶胜肽于活體實驗無法聚積腫瘤，結果顯示其具有癌症靶向性；採鍵結 PEG 策略，有效改善每批次品管。 7.與學界合作，進行 DOTARGD、RGDBBN、ARLDDL 於 EGFR 肺癌基因轉殖鼠造影，在肺臟可見顯著吸收。 8.執行工研院 BMP-2 生物體分布試驗，在骨頭處直到 24hr 仍有很好聚積。 9.F-18-ADAM 腦神經委託案 1 件，長期光照與黑暗對血清素轉運體的生成有減少，但光照組與黑暗組沒有顯著差異。 10.台灣肝膽造影劑-DISIDA 嚴重缺貨，因應衛生署與核醫學會要求，完成 DISIDA 之試製，以正常鼠做測試，結果 15-60min 皆可見其聚積於膽囊。我們希望能找到廠商願意承接技轉，我們願意全力協助該廠於 103 年提出藥品許可申請，並完成與國外原製造廠的相等性比對。

	11.目前國內並無膽道造影劑，核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，實驗結果顯示膽道造影之潛力。傳統用的 Tc-99m DISIDA 是膽紅素的類似物，在人體內代謝途徑相近，可以在膽囊聚積，國外常用於評估膽囊管是否暢通，以早期診斷出小兒膽道閉鎖不全；但不適用於肝功能差的病患，對於肝功能差的病患，可以使用 Tc-99m TriGalNAc，係使用肝臟特有的去唾液酸醣蛋白受體，在體內代謝很快，膽道是否閉鎖很容易可於 15 分鐘內觀察到。 12.提供腦神經造影劑做競爭抑制實驗來驗證使用者腦神經藥物之功效，其中有很多使用者是買進 C-14 放射藥劑委託我們進行腦部自體放射顯影術，迄今我們至少服務 4 件以上。 13.參加 2012 中華民國核醫學年會，發表”新型銦-111 標誌聚乳糖衍生物之放射化學及生物特性評估:Radiochemistry and biological evaluation of novel Indium-111-labeled multivalent lactoside derivatives”研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第三名。 14.年度獲得 SCI 期刊 1 篇(Impact factor 為 8.362)，為「Mouse Intragastric Infusion (iG) model」，Nature protocols 2012，Vol.7, No.4, 771-781, 2012。越來越多證據顯示，肥胖與脂肪肝也是肝纖維化與肝癌的危險因子，建立脂肪肝動物模式，未來可以提供相關服務來加速肝臟病理之研究。 15.年度獲得美國發明專利 1 篇，一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶醣質分子造影劑(US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶醣質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉之療效評估。GLP 毒性試驗報告佐證其安全性，功能定性結果顯示它能有效區分肝病嚴重程度。 16.與臨床前群組及經濟部所屬機構(工研院與生技開發中心)有較多合作與配合，協助醫材生長因子與微脂體放射標誌、手術與腫瘤動物模式建立、以及生物體分布造影試驗；有助推動新穎藥物進入臨床試驗申請之審查。 17.年度增加原位癌與轉移腫瘤動物模式，包括氣管接種肺癌腫瘤模式、Her2 乳癌原位腫瘤模式等，對於某些學研單位我們亦提供肺癌 A549 與 LL2 腫瘤模式。
--	---

102	1. 辦理 1.5T 動物磁共振造影掃描儀採購。 2. 完成 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像定量營運規劃書報告 1 份。 3. 完成工研院骨材生長因子放射標誌與長期生物體分布試驗結案報告 1 篇。 4. 完成 InerTA2 細胞增生造影劑腫瘤偵測之效能評估報告 1 篇。 5. 完成新穎血管新生造影應用於肺癌腫瘤之偵測報告 1 篇。 6. 完成 animal MRI 驗收以及 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合定量系統效能報告 1 篇。	1. 辦理 1.5T 動物磁共振造影掃描儀(MRI)採購，含周邊設備如循環水壓縮機與配電箱電力增設與溫溼度調控。 2. 完成 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像定量營運規劃書報告 1 份，作為年度營運守則。 3. 完成工研院 BMP-2 本土自製骨材藥物動力學與生物體分布試驗，使該委託案能順利進入臨床試驗申請階段，該研究顯示工研院 BMP-2 本土自製骨材可在受傷骨位置滯留半生期長達 2 周，並在 1 個月後完全被吸收，且達到骨骼完全修復。 4. InerTA2 細胞增生造影劑，可看到 A549 與 LL2 0.7mm3 原位肺腫瘤與直徑 5mm SK-HEP-1 原位肝腫瘤，有助癌症治療藥物之篩選。 5. 以 In-111 NOTA-E(RGDfk)2 、 Tc-99m RGD-BBN 應用於 A549 與 EGFR 突變肺癌鼠，完成新穎血管新生造影應用於肺癌腫瘤之偵測報告 1 篇。此外完成委託案委託 I-123 ARLDDL、I-123 HAS-ARLDDL、及 I-123 KG 等血管新生造影藥劑製備與生物體分布數據獲得。 6. 完成 MRI 的建置與確效，並完成第一階段應用目的，使 Nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合定量系統，取代傳統自體放射顯影術，與犧牲定點取樣生物體分布試驗，具體可行，完成報告 1 篇。
103	1. 血清素受體於鼠腦生物體分布之研究。 2. 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。 3. 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	1. 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

	影研究。	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，$[^{18}\text{F}]$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。 2. 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 $99.3\pm0.3\%$。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。 3. 製備磁性二氧化矽氧化鐵鍵結鼻咽癌腫瘤胜肽。將奈米載體(MMSN)與具標靶胜肽分子奈米載體(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。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。 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。
104	1. 完成 siRNA 分子影像研究 2. 完成 HDACi 分子影像研究 3. 完成 G 腫瘤抗體標靶驗證 4. 完成穿膜胜肽藥動數據建立 5. 完成 AZD “X”藥物標誌、生物體分布與藥動試驗 6. 完成 F-18 altanserin 生物體分布試驗。 7. 糖尿病胜肽藥物開發 8. 完成 EGFR 抗體奈米藥物開發、標誌與動物	1. 完成一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法開發，提升鎖核糖核酸標誌前驅(LNA-DTPA)物產率，及 In-111 標誌條件建立，完成生物體分布及造影試驗，完成中華民國專利申請一篇。 2. HDACi NC105 手動標誌產率可及 35%，純化後靜脈注射造影未見進腦，已建立立體定位系統，未來將採局部注射方式確定其於是否具小腦標靶特性。NC109 依照分子對街模擬試驗擬定 F-18 標誌策略，經 F-18 標誌未見進腦，未來將改採立體定位給藥。 3. 完成 G1 腫瘤抗體標靶驗證報告，在腫瘤積聚高於背景值至少 10 倍。G2 腫瘤抗體完成標誌前驅物活性測試。 4. 製備 DTPA-HBc 胜肽分子、分子量為 4964 、純度為 91.1% 、經 In-111 標誌效率為 97.32% ，完成動態連續造影與完成藥動數據

	造影 9. 手術輔助用腫瘤造影標記開發。 10.開發與建置連續流動式微反應快速標誌技術 11.nanoPET/CT/MR 系統精進改良於腦神經之應用	建立。 5. 完成 AZD “X”藥物標誌、生物體分布與藥動試驗，但針對本藥物適應症設定為乾癬治療用途，將再增加皮膚之生物體分布與乾癬標靶測試。 6. 完成 F-18 altanserin 於光照光暗生物體分布試驗，發表於世界分子影像學會論文一篇。 7. 完成糖尿病胜肽藥物標誌前驅物製備與活性測試，該糖尿病胜肽經鍵結螯合劑後活性未受影響，將進一步進行放射標誌與造影研究。 8. 完成”一種可控制釋放之熱敏感奈米金藥物載體應用於癌症治療與其製備方法”中華民國專利申請，案號為 TWI 104135781。 9. 完成近紅外光肝癌手術切除輔助候選藥劑標靶確效，以螢光微創手術導航系統驗證腫瘤標靶造影標記具標靶性，tumor/muscle >2。與應用於輔助正位腫瘤切除之可行性。 10.完成台灣首座動物級微反應快速標誌系統建置，以微晶片反應提高 F-18 FLT 產率到 23% 且減少溶劑使用，由於儀器遠端電腦控制，相對減少人員劑量，符合維安減廢之原則；已完成第一批人員教育訓練。 11.建置 head coil，確認腦神經及眼球之活體造影，可達傳統自體放射顯影術之效果。由於活體影像之造影，不需犧牲動物即可獲得動態影像變化，head coil 的建置有助腦神經藥物之開發。
105	1. 完成微核糖核酸於成鼠藥動試驗 2. 完成腫瘤 G2 抗體生物體分布 3. 完成糖尿病胜肽影像生物體 4. 完成 FCdR 親核性氟化產物腫瘤標靶確效	1. 完成微核糖核酸 siRNA 之放射性標誌、生物體分布、分子影像及藥物動力學研究，標誌 In-111 於微核糖核酸藥物達標誌效率>95%，完成一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法美國專利申請。完成成鼠生物體分布、SPECT/CT/MRI 分子影像造影試驗與藥物動力學試驗，¹¹¹In-DTPA-LNA 的半衰期(T1/2)為 0.54 小時，血液最大濃度(Cmax) 為 0.0543 %ID/g。分子影像學實驗顯示放射吸收主要聚積在腎臟與肝臟，另已完成 3 周大幼鼠藥動試驗。 2. 完成腫瘤 G 抗體標誌技術，以比活度 2.5μCi/μg; In-111/DTPA-obi007R 莫耳彼 0.08，施行動物造影實驗，由影像進行定量分析，可得分佈 96hr，tumor/muscle=21.87±7.7%; tumor/blood=1.6±0.26%；相同技術亦應用在登革熱抗體研究，完成登革熱抗體影像生物體分析及藥動報告，已成功標誌

		In-111 於登革熱抗體達標誌效率>95%，並完成老鼠生物體分布與藥物動力學試驗；登革熱抗體標誌技術建立，有助於未來相似類型委託案之研究，並對抗體藥物的開發具有重要的臨床應用價值。 3. 完成 9 個胺基酸序列胜肽與 DTPA 鍵結物，產率>90%，經標誌後放化純度>99%，比活度為 1515 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$，可在 PBS 緩衝溶液(pH=7.4)或小鼠血清穩定至少 4 小時。口服與注射造影結果，並未發現糖尿病鼠有異於正常鼠的特異性標靶吸收；並以類似技術應用於其他胜肽蛋白研究，完成骨型態發生蛋白(GDF-11)之可行性評估並撰寫報告；完成 GDF-11 前驅物合成並建立合成參數與純化條件；完成建立 GDF-11 標誌放射性 In-111 之技術，無須純化可得標誌效率>95%，比活度為 30 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$。 4. 完成 FCdR 親核性氟化產物腫瘤標靶確校，已完成利用親核性反應進行氟化製備 ^{18}F-FCdR，並利用腫瘤動物進行 PET/CT 造影，影像結果顯示腫瘤有明顯藥物積聚，顯示 ^{18}F-FCdR 具有腫瘤標靶能力。 5. 截至 2016.12.31 止，已完成技術服務案件 11 件，技服收入達 7,568 仟元。
--	--	--

第一部分

註：第一部分及第二部分（不含佐證資料）合計頁數建議以不超過 200 頁為原則，相關有助審查之詳細資料宜以附件方式呈現。

壹、目標與架構

一、目標與效益

(一) 目標

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核研所擁有技術，加速產品研發落實產業。

本土好發性疾病指的是發生率高或復發率高的疾病。以行政院衛生署最新死亡統計的資料顯示，民國 101 年臺灣國人十大死因仍以惡性腫瘤為首，包括肝癌、大腸直腸癌、胃癌、乳癌、卵巢癌和前列腺癌等皆為國人好發之癌症，接近 4 萬個死亡案例。而慢性肝病和肝硬化每年也有約 6000 個死亡案例。雖經手術及抗癌藥物進行化療，多數患者仍因復發與癌轉移而去世。針對這類疾病開發有效的多重腫瘤診療藥物與平台有其急需性。

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 40%~50% 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[2]。有分子影像技術作輔助，可以即早挑選利於臨床試驗候選藥物之挑選。

分子影像可對活體內細胞以及次細胞層級的生物過程進行定性與定量分析。它通常利用專一的分子探針，能以正常組織作為影像對比、提供了解整體生物學的可能性、對疾病的早期診斷、定性以及進行治療的評估。分子影像的優點除了可以便利的讀出結果外，更可在完整的生物體內，以高度的空間、時間解析度呈現，有助於活體內的生物進程研究。更進一步說，它允許一再重覆的、非侵入性的、均一的以及相對自動化的，於相同生物體上在不同時間點進行同一種或是另一種的生物影像分析，因此可提高整體統計能力並減少實驗動物的需要

與花費。

分子影像造影技術主要是 PET 以及 SPECT，提供了可偵測在疾病時分子層面及細胞層面變化的可能性(例如，偵測腫瘤生長與形狀是否改變)。同時結合形狀/解剖構造及分子影像的造影方式，更可針對早期病灶提供在高度解析的影像下的病理物理變化(例如，PET-CT 以及 PET-MRI 技術)。在進入人體實驗之前，分子影像可以確定分子探針其時間與空間之生物分布情況，以及相對起細胞層面更具有意義的生物層面進程。分子影像技術提供了一轉譯醫學平台有利基礎研究到臨床試驗之銜接。

核研所過去曾有核醫藥物研發成功經驗，有相較其他學研單位較多之分子影像技術能量與經驗，近幾年來更是從國外陸續引進 nanoSPECT/CT (Mediso Ltd., Budapest, Hungary)、nano PET/CT (Mediso Ltd., Budapest, Hungary)、MRS 3000 series 3T MRI system(MR Splug, Ltd., UK)等設備並建立活體 animal SPECT/PET/CT/MRI 融合定量影像技術、藥物動力學造影技術等，針對轉譯，臨床造影解析度 6-8mm，約 216-512 立方毫米(<500uL)，老鼠比人小 1000 倍，約只有 500nL，所以解析度 0.6-0.8mm 為宜，核研所 nanoSPECT/CT, nanoPET/CT 是商品名，解析度如下：

商品名	解析度	可達體積
nanoSPECT	0.7mm	343nL
nanoPET	<=1.0mm	1000nL
nanoCT	15-38μm	

以偵測體積論，目前只有廠牌 nanoSPECT 可達奈米級

此外，核研所除自行致力於新藥開發外，亦將此能量釋放出來，加入生技醫藥國家型計畫團隊，目前已服務國內生技研究單位及製藥業等達 70 項委託技術服務，提供藥物開發所需藥效與藥物動力學資訊。事實上，國際分子影像技術也正在積極推展，由於國際已公認分子影像是加速生技製藥新藥開發之利器，為推動非侵入性分子影像技

術應用在新藥開發，美國與法國亦分別於近年成立了 SNIDD(Society of Non-Invasive Imaging in Drug Development)與 Medim (Mdicament & Imagerie)組織，歐洲亦在德國明斯特大學和都柏林大學成立兩個轉譯研究中心，藉以提升新藥開發效率；許多歐美大藥廠(如 Pfizer, Merck, GSK 等)也將非侵入性分子影像技術納入新藥開發流程，而美國 FDA 亦於 1999 年宣佈臨床前分子影像技術之實驗數據可作為申請新藥查驗登記使用，美國核醫會高峰會議並強調分子影像是醫學的未來 [3]。核研所分子影像技術之進展可說是與國際同步發展，是國內極少數擁有分子影像技術平台服務產業界單位，預期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。

本計畫為深入了解生技醫藥國家型計畫需求，於 103 年建立電子問卷調查，將 37 個計畫納入本平台服務資料庫，於 104 年成立轉譯評分制度，105 年將持續針對資料庫使用者進行必要性之服務與合作，並對資料庫的使用者轉譯成效做完整記錄、評析與檢討。

應用核醫分子影像技術相關設施與技術，發展核醫分子造影分析之新藥技術平台，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，本年度研究適應症主題包括肺癌、肝癌、乳癌、腦神經疾病，標誌技術涵蓋抗體、胜肽蛋白、核酸與小分子等範圍。

(二) 效益

本計畫將特別著重在 103-105 年服務生技醫藥國家型計畫 PI 案件轉譯成效之評估，本計畫將統整所有服務案件之執行成效，以分子影像為生技醫藥產業推進驅動力為主題，完整記錄本分子影像平台因參與生技醫藥國家型計畫對整體藥物開發的貢獻，作為政府爾後推動生技醫藥產業之參考。

105 年的計畫重點在以建置腫瘤胜肽與小分子微反應標誌技術至少 4 件；完成全國首創 siRNA 分子影像技術應用於臨床前試驗藥動與藥效試驗；完成標靶腫瘤抗體分子影像研究，並應用於特定腫瘤受體之篩選，以評估未來應用於有效療效個體篩選之可行性；完成新世代腫瘤造影標記標靶確效，可以應用於肝癌、肺癌與乳癌療效評估；以放射前驅物修飾合成，正子斷層掃描，單光子斷層掃描，斷層掃描，核磁共振掃描，生物分布試驗與藥物動力學試驗等技術能量服務產學研界。

今年預期成果：

- (1) 完成微反應系統應用於小分子抗癌或腫瘤造影標記開發至少 4 件。
- (2) 以核酸 siRNA 分子影像技術與生技醫藥國家型計畫 PI 共同開發核酸 siRNA 治療藥劑。
- (3) 以抗體或胜肽標靶分子影像技術與生技醫藥國家型計畫 PI 及產業界共同開發符合個人化醫療計畫之分子影像診斷藥劑。
- (4) 完成新世代腫瘤造影標記藥物生物體分布，彌補現行 FLT 細胞增生造影劑在腸道有高背景值之缺點；並提供腫瘤螢光標記與腫瘤正子標記給學研使用。
- (5) 服務產學研界放射前驅物修飾合成、正子斷層掃描、單光子斷層掃描、斷層掃描、核磁共振掃描、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{18}F 、 ^{68}Ga 等同位素標誌服務，生物分布試驗與藥物動力學試驗等技術，合計約 10 件專案藥物開發，其中至少 6 件在轉譯評分有使用前後之差異。

本計畫配合生技醫藥國家型計畫時程，將於 106 年與生技醫藥國家型計畫一同退場或轉進申請其它計畫。

● 國際比較與分析

(如有計畫執行前後之國際比較，請列出，並以表格方式呈現為佳。)

比較項目或 計畫產出成果	計畫執行前	計畫執行後
一種高產率核 糖核酸與二乙 烯三胺五乙酸 之快速鍵結方 法	核酸藥物生物體分布 需要有標誌前驅物，但 核酸藥物的鍵結效率 很低，成本很高	建立以分子影像技術 進行核酸藥物生物體 分布，不須犧牲動物， 少量核酸與 DTPA 就可 有 100%鍵結效率，節 省巨幅研發成本。
新穎小腦萎縮 症造影劑及其 放射標誌方法	polyQ 小腦萎縮症目前 沒有好的診療技術。核 磁共振(MRI)掃描只能 看到病變後期的變 化；而治療方面目前只 能透過各種復健治療 來舒緩症狀及減緩病 情惡化。	本計畫以電腦模擬、體 外結合試驗以及分子 影像技術驗證 HDAC6 抑制劑做為 polyQ 腦神 經退化疾病之診療藥 劑具標靶性與具潛力。

二、架構

細部計畫		子項計畫 (本所填分項計畫)		主持人	共同 主持人	執行 機關	計畫原訂目標	計畫效益與 目標達成情形
名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)	名稱	預算數/ (初編決算數) (千元)					
本土好發性疾 病輻射應用及 分子影像技術 平台	28,314/(28,314)					行政院原 子能委員 會核能研 究所	1. 完成微反應系統應用於小腦萎縮症診療藥劑之研究以及 FLT, FCdR 等腫瘤造影藥劑之研究。大幅降低 F18 體外輻射暴露劑量。 2. 以核酸 siRNA 分子影像技術與生技醫藥國家型計畫 PI 共同開發核酸 siRNA 治療藥劑。 3. 以抗體或胜肽標靶分子影像技術與生技醫藥國家型計畫 PI 及產業界共同開發符合個人化醫療計畫之分子影像診斷藥劑。 4. 完成新世代腫瘤造影標記藥物生物體分布，彌補現行 FLT 細胞	1. 應用於 NC105, NC109 等小腦萎縮症診療藥劑之研究以及 FLT, FCdR 等腫瘤造影藥劑之研究。大幅降低 F18 體外輻射暴露劑量。 2. 完成微核糖核酸 siRNA 之放射性標誌、生物體分布、分子影像及藥物動力學研究，標誌 In-111 於微核糖核酸藥物達標誌效率 >95%，完成一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法美國專利申請。完成成鼠生物體分布、SPECT/CT/MRI 分子影像造影試驗與藥物動力學試驗，111In-DTPA-LNA 的半衰期(T1/2)為 0.54 小時，血液最大濃度(Cmax) 為 0.0543 %ID/g。分子影像學實驗顯示放射吸收主要聚積在腎臟與肝臟，另已完成 3 周大幼鼠藥動試驗。 3. 完成以抗體或胜肽標靶分子影像技術應用於 G 抗體、登革熱治療用抗體、糖

						造影劑在腸道有高背景值之缺點；並提供腫瘤螢光標記與腫瘤正子標記給學研使用。 5. 服務產學研界放射前驅物修飾合成、正子斷層掃描、單光子斷層掃描、斷層掃描、核磁共振掃描、¹¹¹In、¹²³I、¹³¹I、¹⁸F、⁶⁸Ga 等同位素標誌服務，生物分布試驗與藥物動力學試驗等技術，合計約 10 件專案藥物開發，其中至少 6 件在轉譯評分有使用前後之差異。	尿病治療用胜肽、骨型態發生蛋白(GDF-11)等相關研究。 4. 建立腫瘤螢光標記並應用於北醫肺癌幹細胞之研究。 5. 截至 2016.12.31 止，已完成技術服務案件 11 件，技服收入達 7,568 仟元。其中有 6 件有轉譯之進展，計有兩株 G 抗體、腫瘤螢光標記、NC109 polyQ 小腦萎縮症造影標記、AZD-X 乾癬標靶驗證、AZD-Y 乾癬療效評估等 6 項。
--	--	--	--	--	--	--	---

註：初編決算數=實支數+保留數=執行數

三、實際達成與原預期目標之差異說明

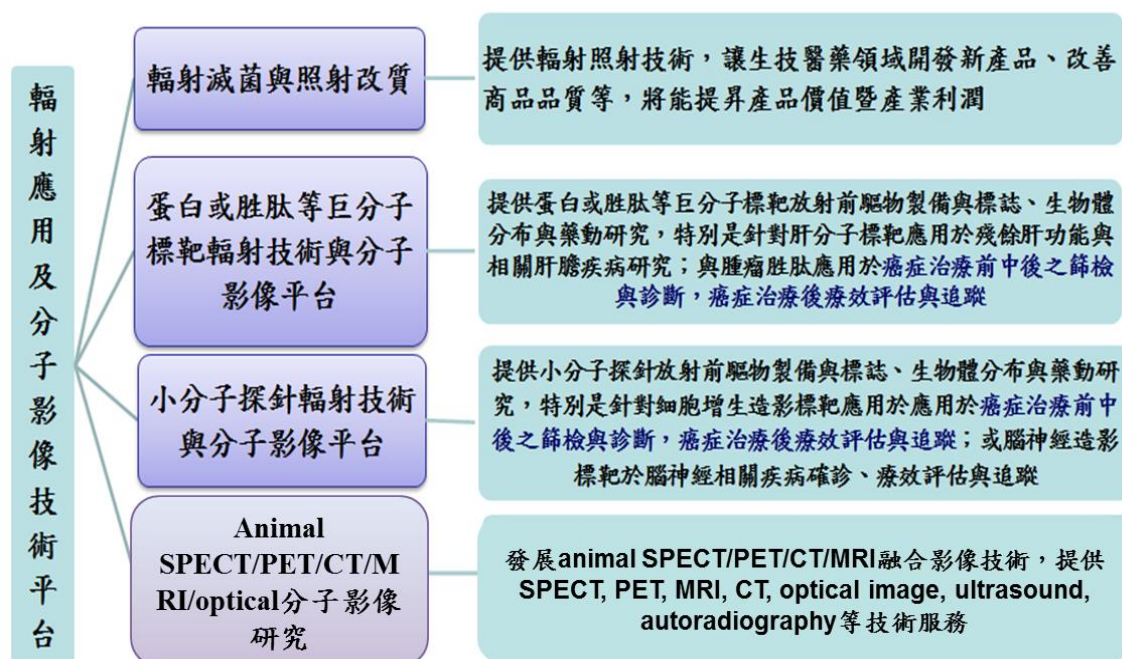
預期目標	實際達成情形	差異分析
1. 完成微核糖核酸於成鼠藥動試驗 2. 完成腫瘤 G2 抗體生物體分布 3. 完成糖尿病胜肽影像生物體分布 4. 完成 FCdR 親核性氟化產物腫瘤標靶確效	1. 完成微核糖核酸 siRNA 之放射性標誌、生物體分布、分子影像及藥物動力學研究，標誌 In-111 於微核糖核酸藥物達標誌效率>95%，完成一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法美國專利申請。完成成鼠生物體分布、SPECT/CT/MRI 分子影像造影試驗與藥物動力學試驗， ¹¹¹ In-DTPA-LNA 的半衰期($T_{1/2}$)為 0.54 小時，血液最大濃度(C_{max}) 為 0.0543 %ID/g。分子影像學實驗顯示放射吸收主要聚積在腎臟與肝臟，另已完成 3 周大幼鼠藥動試驗。 2. 完成腫瘤 G 抗體標誌技術，以比活度 2.5 μ Ci/ μ g; In-111/DTPA-obi007R 莫耳彼 0.08，施行動物造影實驗，由影像進行定量分析，可得分佈 96hr，tumor/muscle= 21.87 $\pm$ 7.7%; tumor/blood=1.6 $\pm$ 0.26%；相同技術亦應用在登革熱抗體研究，完成登革熱抗體影像生物體分析及藥動報告，已成功標誌 In-111 於登革熱抗體達標誌效率>95%，並完成老鼠生物體分布與藥物動力學試驗；登革熱抗體標誌技術建立，有助於未來相似類型委託案之研究，並對抗體藥物的開發具有重要的臨床應用價值。 3. 完成 9 個胺基酸序列胜肽與 DTPA 鍵結物，產率>90%，經標誌後放化純度>99%，比活度為 1515 μ Ci/ μ g，可在 PBS 緩衝溶液(pH=7.4)或小鼠血清穩定至少 4 小時。口服與注射造影結果，並未發現糖尿病鼠有異於正常鼠的特異性標靶吸收；並以類似技術應用於其他胜肽蛋白研究，完成骨型態發生蛋白(GDF-11)之可行性評估並撰寫報告；完成 GDF-11 前驅物合成並建立合成參數與純化條件；完成建立 GDF-11 標誌放射性 In-111 之技術，無須純化可得標誌效率> 95%，比活度為 30 μ Ci/ μ g。 4. 完成 FCdR 親核性氟化產物腫瘤標靶確效，已完成利用親核性反應進行氟化製備 ¹⁸ F-FCdR，並利用腫瘤動物進行 PET/CT 造影，影像結果顯示腫瘤有明顯藥物積聚，顯示	符合預期進度

	¹⁸ F-FCdR 具有腫瘤標靶能力。 5. 截至 2016.12.31 止，已完成技術服務案件 11 件，技服收入達 7,568 仟元。	
--	---	--

貳、主要內容

一、執行內容

本計畫內容為輻射應用與分子影像技術平台，工作項目包括輻射滅菌與照射改質、蛋白或胜肽等巨分子標靶輻射技術與分子影像平台、小分子探針輻射技術與分子影像平台、nano SPECT/PET/CT/MRI/optical 分子影像研究等，詳如下圖說明。



本平台設立緣起於 100 年 1 月 14 日「NRPB(生技醫藥國家型科技計畫)101 年中綱跨部會經費協調會」，本所開始加入 NRPB AM3 資源中心，負責執行「輻射應用及分子影像技術平台」，協同 NRPB 研究群組共同進行本土好發性疾病診療藥物開發。具體服務項目包括：

1. 輻射滅菌與照射改質-提供輻射照射技術，讓生技醫藥領域開發新產品、改善商品品質等，將能提昇產品價值暨產業利潤；例如磁性奈米碳管為了要攜帶胜肽或蛋白，必要時必須進行官能基化，傳統常以化學方式合成，但一般來說它們的機械性質偏低，本所進行奈米碳管的照射改質。磁性化與官能基化奈米碳管可以應用在檢驗試劑的開發，將奈米碳管置於酸性溶液，經 Co-60 照射後，可使奈米碳管表面生成 COOH 官能基並可嵌入磁性顆粒。在生技醫藥國

家型計畫中有很多生物標記的題目，若有合適生物標記，我們可以合作協助發展成適合的檢驗試劑。

2. 蛋白或胜肽等巨分子標靶輻射技術與分子影像平台-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。單株抗體與胜肽類佔有生技大多數產值，主要是作為癌症標靶治療使用，本平台以輻射技術可以幫助學研界確認標靶性，以及提供安全性與藥物動力學資訊。
3. 小分子探針輻射技術與分子影像平台-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，特別是針對細胞增生造影標靶應用於癌症治療前中後之篩檢與診斷，癌症治療後療效評估與追蹤；或腦神經造影標靶於腦神經相關疾病確診、療效評估與追蹤；這個平台今年度增加一個動物級連續流動式微反應快速標誌系統，F-18 半衰期太短且反應常需加熱且產率低，採購連續流動式微反應快速標誌系統，有助減少標誌所需時間、活度與人員輻射曝露劑量。
4. Nano SPECT/PET/CT/MRI/optical 分子影像研究-發展 nanoSPECT/PET/CT/MRI 融合影像技術，提供 nanoSPECT, PET, MR, CT, optical image，等技術服務。104 年度，本平台以動物級 PET/SPECT/MRI/CT 整合系統，進行 HDACi 腦神經藥物開發，協助 lead compound 藥物開發，以期能幫助學研界藥物開發，設定達成的目標與研發策略，可能因研究群組研發策略修正作適時調整。

二、遭遇困難與因應對策

(執行計畫過程中所遭遇困難、執行落後之因應措施及建議，如無遭遇困難或落後情形者，請填寫「無」即可。)

類別	說明	因應措施與建議
執行困難	1. 有些小分子藥物以直接標誌法完全標誌不上去，若採間接標誌所需之化學修飾完全無參考文獻，光研發就需要三個月以上時程，十分耗時。 2. 毒理動力學試驗在臨床前試驗屬於很重要的一項分析項目，唯放射性藥物投藥皆為極微量，執行過程中雖已以法規建議的質譜分析術進行分析，但分析極限仍不夠低，因此需要建立其他方法，爰	1. 若是C-13生物體分布技術或是C-13 MRI可以突破，就可以以原有化學合成方式做合成，縮短前驅物合成摸索時間。 2. 本平台本就可能遇到各式藥物，微量定量之毒理動力學試驗以前未遇過，但既為臨床前試驗必須之項

	此辦理經費保留483千元，預計106年3月底前可完成新方法開發。	目，將竭力完成微量定量技術之開發；放射性標靶藥物用量極低的確需要特殊分析技術進行毒理動力學試驗，新技術開發有其必要，此微量定量技術之開發可為本平台技術能量之擴充，亦可應用於未來類似藥物之參考，利於加速新藥開發。
執行落後	以上所需經費483千元申請保留到明年使用，約占計畫進度執行1%。	預計106年3月底前可完成結報。

三、實際執行與原規劃差異說明

參、經費與人力執行情形

一、經費執行情形

(一) 經資門經費表 (E005)

1. 初編決算數：因績效報告書繳交時，審計機關尚未審定 105 年度決算，故請填列機關編造決算數。
2. 實支數：係指工作實際已執行且實際支付之款項，不包含暫付數。
3. 保留數：係指因發生權責關係經核准保留於以後年度繼續支付之經費。
4. 106 年度預算數：如立法院已通過 106 年度總預算，則填寫法定預算數；如立法院尚未通過總預算，則填寫預算案數。

單位：千元；%

	105 年度					106 年度 預算數	107 年度 申請數	備註
	預算數 (a)	初編決算數			執行率 (d/a)			
		實支數 (b)	保留數 (c)	合計 (d=b+c)				
總計	28,314	27,831	483	28,314	100	-	-	
一、經常門小計	23,516	23,033	483	23,516	100	-	-	
(1)人事費	-	-	-	-	100	-	-	
(2)材料費	11,106	10,623	483	11,106	100	-	-	
(3)其他經常支出	12,410	12,410	-	12,410	100	-	-	
二、資本門小計	4,798	4,798	-	4,798	100	-	-	
(1)土地建築	-	-	-	-	100	-	-	
(2)儀器設備	3,000	3,000	-	3,000	100	-	-	
(3)其他資本支出	1,798	1,798	-	1,798	100	-	-	

(二) 經費支用說明

(請簡扼說明各項經費支用用途，例如有高額其他經費支出，宜說明其用途；或就資本門說明所採購項目及目的等。)

1.人事費用由核研所統籌編列，計畫書無需另行編列。

2.計畫執行所需經費需求分為「經常支出」及「資本支出」，經常支出費用包括：材料費如非消耗性物品無菌濾層、活性碳過濾網、肝標靶分子藥物前驅物研製與純化用吸管、鉛衣、鉛屏壁等；以及消耗性物品含文具、紙張、氣體、電子、五金、放射性同位素、化學試劑、分析試劑、質譜分析用耗材、載臺、基質與試劑、細胞增生藥劑前驅物、肝細胞、實驗動物鼠、腫瘤細胞、高效率層析管柱及標準品、手套、口罩、實驗衣、鉛眼鏡、鉛玻璃等相關耗材以及胜肽藥物前驅物研製用原物料和蛋白定性定量試劑等；其他費用如水電費及清潔費、通訊費、委託研究費、房屋與設施養護費、一般事務費、國內外差旅費等多項用途；資本支出費用包括：儀器設備費如汰換與精進影像模組與改善輻防屏蔽工程等，其他費用如資訊設備硬體及藥物動力學模式與參數軟體費、雜項操作設備與工具等。

(三) 經費實際支用與原規劃差異說明：

毒理動力學試驗在臨床前試驗屬於很重要的一項分析項目，唯放射性藥物投藥皆為極微量，執行過程中雖已以法規建議的質譜分析術進行分析，但分析極限仍不夠低，因此需要建立其他方法，爰此辦理經費保留 483 千元，預計 106 年 3 月底前可完成新方法開發並將保留款完成結報。

二、計畫人力運用情形

(一) 計畫人力結構 (E004)

計畫名稱	執行情形	105 年度							106 年度 總人力 (預算數)	107 年度 總人力 (申請數)
		研究員 級	副研究 員級	助理研究員 級	助理級	技術 人員	其他	總人力 (人年)		
本土好發性 疾病輻射應 用及分子影 像技術平台	原訂	0	1.0	5.5	1.0	0.5	-	8	-	
	實際	0	1.0	5.5	1.0	0.5	-	8	—	—
	差異	-	-	-	-	-	-	-	—	—

- 研究員級：研究員、教授、主治醫師、簡任技正等，若非以上職稱則相當於博士滿 3 年、或碩士滿 6 年、或學士滿 9 年以上之研究經驗者。
- 副研究員級：副研究員、副教授、助理教授、總醫師、薦任技正，若非以上職稱則相當於博士、或碩士滿 3 年、或學士滿 6 年以上之研究經驗者。
- 助理研究員：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 3 年以上之研究經驗者。
- 助理級：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 3 年以上之研究經驗者。
- 技術人員：指目前在研究人員之監督下從事與研究發展有關之技術性工作。
- 其他：指在研究發展執行部門參與研究發展有關之事務性及雜項工作者，如人事、會計、秘書、事務人員及維修、機電人員等。

(二) 人力實際進用與原規劃差異說明:無差異。

肆、已獲得之主要成果與重大突破(含量化 output) (E003)

填寫說明：

1. 績效指標之「原訂目標值」應與原綱要計畫書一致，惟因 105 年度績效指標項目修正，部分績效項目整併或分列，機關得依績效項目之調整配合修正原訂指標項目與原訂目標值，惟整體而言，不得調降原訂目標值。
2. 得因計畫實際執行增列指標項目以呈現計畫成果。
3. 如該績效指標類別之各項績效指標項目之目標值、達成值均為 0，請刪除該績效指標類別，以利閱讀。
4. 如績效指標有填列實際達成情形，均須附佐證資料，佐證資料另以附表上傳。

屬性	績效指標類別	績效指標項目		105 年度		效益說明 (每項以 500 字為限)	重大突破
				原訂目標值	實際達成值		
學術成就 (科技基礎研究)	A.論文	期刊論文	國內(篇)			國外 SCI 期刊論文投稿 4 篇、 中華民國核醫學年會研討會論文 3 篇、 2016 台北國際分子影像學術研討會論文 4 篇。	
			國外(篇)	4	4		
		研討會論文	國內(篇)	2	3		
			國外(篇)	3	4		
	B.合作團隊(計畫)養成	機構內跨領域合作團隊(計畫)數		1	1	擁有國內首座微反應標誌系統，有助加速 F-18 標誌藥物之開發，並能有效降低操作人員輻射暴露，達維安減廢之原則。	
		跨機構合作團隊(計畫)數					
		跨國合作團隊(計畫)數					
	D1.研究報告	研究報告篇數		7	12	完成所內報告 12 篇。	

屬性	績效指標類別	績效指標項目		105 年度		效益說明 (每項以 500 字為限)	重大突破
				原訂目標值	實際達成值		
（	E.辦理學術活動	國內學術會議、研討會、論壇次數		4	6	本年度與中華民國核醫學年會主辦中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會、協辦台北國際分子影像學術研討會、協助策劃年度台北國際發明展、主辦 Scifinder 資料庫、高效率液相層析分析儀、專利領航員資料庫使用說明會等共 6 場。	
技術創新（科技技術創新）	G.智慧財產	申請中	國內	發明專利(件)		1.「一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法」申請日本 (105/7/31) 、 歐 盟 (105/10/27, EP16178202.4) 、 美 國 (105/7/18, US15/212.697); 核酸合成與修飾成本高昂, siRNA 核酸藥物分子影像技術, 準確度高, 不需犧牲動物, 少量 siRNA 即可標誌、追蹤, 節省成本。 2.利用有機與無機兩性熱敏感載體包覆奈米金棒與脂溶性抗癌藥物達到自然釋放之效果, 申請美國專利(105/9/19, US15/268933)。 3..「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, 係由硫苯甲醯基三甘胺酸(MAG3)和三鏈半乳胺醣鍵結經由 Tc-99m 標誌而完成, 包括硫苯甲醯基三甘胺酸(MAG3)-三鏈半乳胺醣、SnF2、0.2M 磷酸緩衝液(pH11.0)與	
				新型/設計專利(件)			
				商標(件)			
				品種(件)			
			國外	發明專利(件)	4		
				新型/設計專利(件)			
				商標(件)			
				品種(件)			
		已獲准	國內	發明專利(件)	1		
				新型/設計專利(件)			
				商標(件)			
				品種(件)			
			國外	發明專利(件)	1		
				新型/設計專利(件)			
				商標(件)			

屬性	績效指標類別	績效指標項目			105 年度		效益說明 (每項以 500 字為限)	重大突破
					原訂目標值	實際達成值		
				品種(件)			Tc-99m，室溫反應 15 分鐘，即可完成 Tc-99m-MAG3—三鏈半乳糖酐(MAG3-DCM-Lys(Gah-GalNAc)3) 製備，可得 97% 的標誌產率，放射比活度為 3.7 x 1010Bq/mg。獲得中華民國、美國專利各 1 件(證號發明第 I553017 號/US9,226,982B2)。	
技術創新 (科技技術創新)	H.技術報告及檢驗方法	新技術開發或技術升級開發之技術報告篇數			1	1	建立Near infrared fluorescence dye labeled multivalent deoxyglucose as an imaging agent for detection of liver cancer相關技術，完成論文海報一篇。	
	I2.參與技術活動	發表於國內外技術活動(包含技術研討會、技術說明會、競賽活動等)場次			1	1	1.參加 2016 年台北國際發明暨技術交易展「新穎膽道造影劑」榮獲銅牌獎。	
	S1.技術服務(含委託案及工業服務)	技術服務件數			10	11	服務 7 家機構，共完成 11 件技術服務案件，截至 12 月 31 日止技服收入金額已達 7,568 千元。	
		技術服務家數			-	7		
		技術服務金額(千元)			2,000	7,568		
	T.促成與學界或產業團體合作研究	促成合作研究件數			1	1	本計畫使用者主要為學界，今年度有產界一家委託本計畫進行分子影像研究。另外本計畫有承接 AZD-X 及 AZD-Y 乾癬分子影像研究，這是產(AztraZeneca)、學(成大)、研(核研所)所共同研究，原只限定在分子影像部分，後來增加療效評估與乾癬動物模式之製作。	

屬性	績效指標類別		績效指標項目	105 年度		效益說明 (每項以 500 字為限)	重大突破
				原訂目標值	實際達成值		
社會影響	社會福祉提升	R. 增加就業	廠商增聘人數	5	5	因本計畫聘用非公務員人力 5 人年，提供就業名額，降低失業率、提升國民生產毛額等。	

105 年度計畫績效指標實際達成與原訂目標差異說明：無

第二部分

註：第一部分及第二部分（不含佐證資料）合計頁數建議以不超過 200 頁為原則，相關有助審查之詳細資料宜以附件方式呈現。

壹、主要成就及成果之價值與貢獻度(outcome)

(請說明計畫所達成之主要成就與成果，以及其價值與貢獻度；若綱要計畫為多年期計畫，請填寫起始年累積至今之主要成就及成果之價值與貢獻度。)

一、學術成就(科技基礎研究)

1. SCI 期刊獲得 1 篇，「Mouse Intragastric Infusion Model」刊登於 Nature Protocol 2012, Vol 7, No 4, 771-781. (IF=8.2) 胃內灌注小鼠動物模式是藉由手術埋管入胃，在通過此埋管準確地控制藥物經由消化道攝取的量，減少藥物投予量的誤差，並可避免動物對化合物本身之厭惡感，達到投予化合物的有效劑量，並可配合幫浦控制給予的速度，配合此給予模式的給予方式可使脂肪肝動物模式達到肝纖維化之嚴重程度。有越來越多證據顯示，肥胖與脂肪肝也是肝纖維化與肝癌的危險因子，建立脂肪肝動物模式，未來可以提供相關服務來加速肝臟病理之研究。
2. 參加 2010 中華民國消化系醫學會，發表“A New Sensitive Technique for Residual Liver Function Measurement”，榮獲中華民國消化系醫學會頒發壁報論文肝臟組第一名。
3. 參加 2012 年中華民國核醫學國際會議論文「Radiochemistry and biological evaluation of novel Indium-111-labeled multivalent lactoside derivatives」；無論是以 aspartic acid 或 DTPA 作為兩個三鍵乳糖的 linker，都能與肝臟有很好的結合度，榮獲口頭論文組第三名。
4. 參加 2013 年 中華民國核醫學年會，發表” Observations on retrobulbar uptake of 4-[F-18]-ADAM in rats” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發口頭論文基礎組第二名。
5. 參加 2013 年 中華民國核醫學年會，發表” Synthesis and evaluation of a novel peptide functionalized gold nanoparticle for molecular imaging in human prostate cancer” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發壁報論文基礎組第一名。
6. 參加 2013 年 中華民國核醫學年會，發表” Evaluation of retention and pharmacokinetics of iodine-131 labeled recombinant human bone morphogenetic protein 2 following implantation of rhBMP-2/absorbable collagen sponge at orthotopic site in rats by using

- NanoSPECT/CT ” 研究成果，榮獲中華民國核醫學會頒發壁報論文基礎組第二名。
7. 2013 年完成 animal PET/CT 與 animal MRI 主機採購，並完成相關 3Q 確效驗證報告以及 NanoSPECT/PET/CT/MRI 融合系統建置。
 8. Biological characterization of cetuximab-conjugated gold nanoparticles in a tumor animal model.發表於 2014 年 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。
 9. Sorafenib increases efficacy of vorinostat against human hepatocellular carcinoma through transduction inhibition of vorinostat-induced ERK/NF- κ B signaling. 發表於 2014 年 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。
 10. Synthesis and Preclinical Characterization of [(18)F]FPBZA: A Novel PET Probe for Melanoma. 發表於 2014 年 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。
 11. 2014 年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。
 12. 2014 年引進全國第一台 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。
13. 2014 年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。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。
 14. 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。
 15. The specificity and accuracy of ¹¹¹In-hexavalent lactoside in estimating liver reserve and its threshold value for mortality in mice.發表於 Journal of Hepatology 63:370–377, 2015. 本研究是以一系列急性肝炎、切肝與肝癌動物模式，獲得六聚乳糖應用於肝貯存量專一性與準確度之佐證；本文的最大貢獻還在訂定出鼠類肝貯存量的生存閾值。目前肝臟醫師都僅是依據電腦斷層的影像與經驗判定約 30%殘餘肝重仍可存活，但缺實際科學驗證；而且僅能應用在有局部肝癌但周遭肝細胞仍屬正常之案例，因此有其極限與相當大之不準度；切肝可以切多大以及可以切哪裡，甚麼時候連切肝都無法生存必須非換肝不可，這些肝臟手術策略的擬定，很需要有肝貯存量的定量檢驗與生存閾值等數據做為治療之依據，precision medicine 是當今醫界最重視的學門，因為只有精準診斷才是肝病防治的最大關鍵。本文得以躋身於肝臟類 top 期刊，最大賣點正是因為它提供了肝貯存量的精準定量與生存閾值，有望解決國際上肝病手術尚未解決之難題。
 16. 2016 年派員赴比利時布魯塞爾參加「2016 第三屆抗體造影與分子治療研討會」，觀摩國外奈米抗體標靶造影劑診療與轉譯醫學之研

- 發資訊，完成奈米抗體與甘露糖受體研發進展相關報告一篇，有助本所未來發展相關分子影像新藥之發展。
17. 2016 年派員赴中國大陸北京參加「第 13 屆全國放射性藥物與標記化合物學術交流會」學術交流會，發表 Efficient radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine [18F] FLT using microreactor system 論文一篇，本篇貢獻在提供一種自動化氟化標誌系統，有效提升放射活度使用效率、反應時間，相對有效減少人員輻射暴露，符合維安減廢輻射使用合理抑低之原則。
 18. 2016 年於台北國際分子影像學術研討會發表 Hepatobiliary Scintigraphy by 99mTc-TriGalNAc in Mice，相關之研究也以”新穎膽道掃描用造影劑及其製造方法”發表在台北國際發明展榮獲銅牌獎。
 19. 2016 年於台北國際分子影像學術研討會發表 Liver Scintigraphy by 111In-DTPA multivalent Lactosides in Mice，本論文貢獻在說明六聚乳糖和三聚半乳糖雖然都對肝臟去唾液酸糖蛋白受體有標靶性，但六聚乳糖可以聚積在肝受體達 1hr，有利定量造影。
 20. 2016 年於台北國際分子影像學術研討會發表 Introducing automated production of PET tracers for screening for human cancers by using flow-based microfluidic devices，本論文貢獻在介紹一種微流體自動輻化標誌物製備系統，可以有效提高標誌效率並縮短時間與減少放射用量。
 21. 2016 年於中華民國核醫學會 2016 年會暨學術研討會發表 HDAC6 as a target of poly Q neurodegenerative disease，本論文貢獻在以電腦模擬、體外結合試驗與體內分子影像造影試驗說明 HDAC6 抑制劑造影標記可能是 polyQ 腦神經退化疾病的一個標靶造影標記，目前小腦萎縮症是無藥可醫的，因此相關研究為小腦萎縮症開啟一新曙光。
 22. 2016 年度截至 12 月 31 日止，論著完成 4 篇國外 SCI 期刊論文，11 篇研究報告、3 篇國外研討會論文、2 篇國內研討會論文。

二、技術創新(科技技術創新)

1. 一種適用於檢測肝殘餘功能之方法及其肝標靶糖質分子造影劑於 2010 年度獲得美國與日本專利(the certificate of patent number is JP 4780799 and US 8142759B2)。該造影劑配合肝標靶糖質醫學影像分子造影方法，可用以評估肝殘餘功能，以及癒後肝纖維化是否好轉

- 之療效評估。這樣的肝受體造影劑具定量肝儲存功能之潛力，將用來應用於篩檢出急性肝衰竭亟需換肝的病患，特別是決定那些是不得不換肝的病患，才給予肝移植手術，以避免有潛力存活者卻必須終生吃抗排斥藥的痛苦。
2. 目前國內並無膽道造影劑，2012 年核研所完成開發一種新穎膽道掃描用造影劑及其標誌配方，建立 Tc-99m 標誌 3 鏈半乳糖肝標靶分子之標誌技術，並完成 30min, 60min, 90min 與 120min 的生物體分布，實驗結果顯示膽道造影之潛力。傳統用的 Tc-99m DISIDA 是膽紅素的類似物，在人體內代謝途徑相近，可以在膽囊聚積，國外常用於評估膽囊管是否暢通，以早期診斷出小兒膽道閉鎖不全；但不適用於肝功能差的病患，對於肝功能差的病患，可以使用 Tc-99m TriGalNAc，係使用肝臟特有的去唾液酸糖蛋白受體，在體內代謝很快，膽道是否閉鎖很容易可於 15 分鐘內觀察到。完成中華民國與美國專利申請。
 3. 2013 年研發成果”一種定量肝殘餘功能的檢驗方法與其新穎肝受體造影檢驗藥劑”榮獲第十屆學研組新創獎。
 4. 參加 2013 年 台北國際發明暨技術交易展，發表”對聚合糖鏈進行放射標誌以作為肝受體造影劑之方法”研究成果，榮獲金牌獎。
 5. 2014 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。
 6. 2014 年連續第二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。
 7. 2015 年「高分子、熱敏感載體及其用途」中華民國專利申請 1 件(TWI 104135781)，利用結合熱療與化療雙重治療的奈米金載體應用於腫瘤治療上，能更有效的殺死癌細胞，並且透過控制釋放大幅降低副作用與增加治療效果。
 8. 2015 年「一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法」完成中華民國專利申請，以帶胺基的鎖核糖核酸或鎖核糖核酸(LNA)在微波加熱下，在水相碳酸氫鈉溶液中以 94°C 5 分鐘反應或在含 2-10% 之 DMSO 碳酸氫鈉溶液中以 75°C 10 分鐘反應，可完成耦合異硫氰酸酯-苯甲基-二乙烯三胺五乙酸或二乙烯三胺五乙酸酐，而成鎖核糖核酸-二乙烯三胺五乙酸鍵結物。

9. 2016 年「一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法」提出美國、歐盟與日本專利申請，研發成果 Radiolabeling, biodistribution, pharmacokinetics and molecular imaging study of ^{111}In labeling LNA-modified small RNA in mice. 並發表於中華民國核醫學學會 2016 年會暨學術研討會。
10. 「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，係由硫苯甲醯基三甘胺酸(MAG3)和三鏈半乳胺糖鍵結經由 Tc-99m 標誌而完成，包括硫苯甲醯基三甘胺酸(MAG3)-三鏈半乳胺糖、 SnF_2 、0.2M 磷酸緩衝液(pH11.0)與 Tc-99m，室溫反應 15 分鐘，即可完成 Tc-99m-MAG3—三鏈半乳胺糖(MAG3-DCM-Lys(Gah-GalNAc) $_3$)製備，可得 97% 的標誌產率，放射比活度為 $3.7 \times 10^{10} \text{Bq/mg}$ 。獲得中華民國、美國專利各 1 件(證號發明第 I553017 號/US9,226,982B2)。
11. 2016 年本所採購之微流體反應器，經過測試後，可用於 HDACi 藥物標誌，在內建的程式部分，亦可合成 FLT 藥物，FLT 同時也用來觀察儀器目前的良好程度(定期測試、維修後測試)。我們除了使用自動化合成外，也想比較手動及自動化合成的差異，因此進行了 FLT 的手動標誌，同時利用自動化合成的藥物大量生產後，可用於腫瘤小鼠造影實驗，也符合經濟效應。
12. 2016 年度完成抗體標誌技術，施行於動物造影實驗，並由影像進行定量分析，辨別抗體標靶性之優劣。抗體產值高，分子影像為送審臨床試驗申請的重要技術，本計畫不但因此建立抗體標誌之標準流程，確立抗體活性、比活度、標誌穩定度等因素，提供最佳化動物分子影像。
13. 2016 年度完成糖尿病肽標誌與口服造影數據，提供標誌產品給中國醫藥大學進行生物體分布試驗二批次。
14. 2016 年度完成微核糖核酸之放射性標誌、生物體分布、分子影像及藥物動力學研究，為本所第一個 siRNA 分子影像研究，微核糖核酸在國際是相當新的技術，因為安全性受肯定成為生技新寵兒，因此相當熱門；但微核糖核酸很貴，活體分子影像的優勢，有助降低研發成本具經濟效益。
15. 2016 年度首次建立 AZD-X 的放射性碘標誌，並以碘-131 標誌 Saracatinib 藥物做為放射性示蹤劑打入乾癬(psoriasis)小鼠動物模式體內後進行標靶確效，提供有效給藥時間之佐證。

16. 2016 年度執行 NC109/NC105 前驅物製備及建立自動化 ^{18}F 標誌技術，以立體定位儀給藥完成小腦萎縮症動物模式造影。自動氟化於微反應晶片反應有效簡化製備流程，降低操作人員之輻射曝露；NC109/NC105 分別選擇性抑制 8/6/3 亞型及 6/1 亞型，可標靶至組蛋白去乙酰酶過度活化之病灶，因此可作為治療或診斷藥物。
17. 2016 年度完成骨形態發生蛋白放射標誌技術建立。

三、經濟效益(經濟產業促進)

1. 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。
2. 微核糖核酸 siRNA 之放射性標誌、生物體分布、分子影像及藥物動力學研究，為本所第一個 siRNA 分子影像研究，微核糖核酸在國際是相當新的技術，因為安全性受肯定成為生技新寵兒，因此相當熱門；但微核糖核酸很貴，活體分子影像的優勢，有助降低研發成本具經濟效益。
3. 完成抗菌肽生物體分布試驗，原先肽序列經分子影像研究在肝腎顯示有較高蓄積，經修飾後之抗菌肽 cecropin B 具肺癌腫瘤細胞標靶性，且肝腎吸收大幅下降，顯示修飾後之肽大幅降低其對肝腎的毒性；在執行 GLP 毒理試驗前，先以分子影像觀察其潛在可能毒性，因此降低後續因投資 GLP 毒理試驗失敗之風險。
4. HDACi NC109 完成體外 HDAC 抑制試驗 EC50 試驗，確立其對 HDAC3, 6, 8 有專一性；並以造影結果顯示使用者在試驗過程以體外試驗有效，但皮下給藥效果就是不明顯，經靜脈給藥進行分子影像試驗，發現 NC105 和 NC109 皆無進腦之影像，足以解釋皮下給藥無效之原因。
5. 參與國衛院糖尿病治療用小分子藥物開發，該藥物開發目的在希望降低可能之憂鬱症副作用，分子影像得以 mg 等級確認其進腦比率甚低，提供藥效證明。
6. 以分子影像驗證 budesonide 和 surfacta 一定比率肺部給藥可有效增加其在肺部的藥動時間，然而單給 budesonide 則因藥動時間太短；解釋何以 Budesonide/surfacta 共同給藥藥效遠優於 budesonide 單獨

給藥的原因。

7. 與工研院共同開發本土自製骨材醫材，完成橈骨截斷手術、醫材植入技術與藥物動力學等試驗，協助完成臨床試驗申請所需生物體分布試驗所需報告。
8. 完成台灣首座動物級微反應快速標誌系統建置，以微晶片反應有效將 F-18 FLT 產率由 10% 提升到 23%，不但減少溶劑使用，且儀器遠端電腦控制，相對減少人員劑量，符合維安減廢之原則；已完成第一批人員教育訓練。
9. 雖然生技醫藥國家型計畫將於 106 年告一段落，但有很多計畫仍在 3 階 target validation 階段，以及 5 階安全性與藥動試驗試驗階段，分子影像技術是快速可以解決藥物藥動分布的工具，可以及早提供有利證據供使用者判定”go” or “not go”，比如
 - (1). 工研院 BMP-2 是骨骼生長因子，但半生期太短，以 collagen sponge 可以讓 BMP-2 在局部緩慢釋放，本計畫提供分子影像技術取得本土自製骨材的藥動數據，使藥物能由 5 階進到 6 階，做為 IND 申請重要佐證；
 - (2). 國家實驗研究院抗菌肽體外試驗有效使腫瘤縮小，本所以分子影像技術，可觀察其生物體分布是否確實在腫瘤有聚積(使藥物由 3 階進入 4 階)，也可以因此於試驗早期觀察可能毒性。若有發現早期可能毒性，使用者可以及早進行藥物結構修飾，獲得低毒性之確據，如此可以避免後續毒理試驗(5 階)因投資巨額經費卻失敗的風險；
 - (3). 以既定的組蛋白乙醯酶抑制劑進行放射標誌與分子影像試驗，在 3 階由生物體分布看不到小腦有吸收，就可提早改變藥物結構或改為局部給藥，以提高轉譯成功可行性，減少後續較高實驗所需花費，就是相對減低成本支出，這樣的經濟產業效益非技服收入多寡可說明的。
 - (4). 建立 G1 腫瘤抗體生物體分布數據，結果 G1 抗體在腫瘤處有專一性結合， tumor /muscle >10, tumor/blood>2，藥效可長達 164 小時以上，使藥物成功由 3 階進入 4 階。
 - (5). 建立 In-111 核酸、抗菌肽(HBx)等藥動數據，提供 5 階進入 6 階所需數據。有關藥物發展各階之內容對照表，參考生技醫藥國家型計畫所製作簡報，如下：



藉分子影像能有效確立轉譯是否有朝下一階段進展，也可以及早發現無法轉譯的關鍵，做及早之處置；如此可以減少後續因為鉅額投資卻失敗之風險，這是分子影像在產業經濟效益的最大價值。

10. 截至 2016.12.31 止，已完成 7 家共 11 個技術服務案件，技服收入達 7,568 仟元。

四、社會影響(社會福祉提升、環境保護安全)

1. 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；本計畫創造就業機會，刺激生技製藥產業之發展。
2. 全台率先引進 3T 動物磁共振造影掃描系統，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。
3. 全台首度引進動物級微反應快速標誌系統，有效提升放射活度使用效率、反應時間，相對有效減少人員輻射暴露，符合維安減廢輻射使用合理抑低之原則。
4. 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。
5. 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。
6. 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，廢棄物皆集中貯存管理，待完全衰變後方才以一般事業廢棄物方式辦理。
7. nano SPECT/PET/CT/MRI 活體影像融合定量系統，其造影結果可以取代傳統自體放射顯影術與犧牲定點取樣生物體分布試驗，有效減

少犧牲動物之使用隻數。

8. 單株抗體的研發成本很高，但並不是適用每一個病患，因此 immunoPET 成了當今單株抗體藥物研發的最佳輔助藥劑，immunoPET 結合 PET 的靈敏技術以及抗體對腫瘤的精準標靶特性，可以快速篩選有效治療病患樣本，這正是目前個人化醫療所迫切需求的。

五、其他效益(科技政策管理、人才培育、法規制度、國際合作、推動輔導等)

1. 如期如質繳交週報、季報與成果效益報告書，完成各項執行進度表，有效掌握計畫進度。
2. 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。
3. 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，能有效協助正子藥劑開發，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。
4. 逐步強化 nano SPECT/PET/CT/MRI 分子影像定量整合系統，提供活體影像定量依據，使能有效減少實驗動物犧牲與放射性同位素之使用，並能提早知道實驗方向是否正確，有效節省實驗耗材與縮短研發時程。
5. 建立輻射應用與分子影像技術平台讀書圈，每人年度研習 20 小時。
6. 定期檢查小組成員實驗記錄並與其討論實驗相關事項及小組成員定期工作報告檢討進度與遭遇困難、修正實驗方向與策略，提供必要協助。參與所外機構辦理研討會以吸取儀器分析研究、GLP 相關規範與作業、動物試驗分析技術、藥物相關管理與法規概論、藥品之管理與查驗登記、專利及品管等相關應用知識與經驗，研習課程後與同仁簡報分享學習所得。
7. 2016 年赴台北榮民總醫院參加「第五屆台灣核醫心臟國際學術研討會」，蒐集國際知名核醫心臟學者及國內專家的技術與經驗分享，作為藥物研發及計畫執行參考。

8. 2016 年派員前往哈佛大學研習棕色脂肪於糖尿病診療藥物之應用研究，有望為本所開發新的藥物領域。

貳、跨部會協調或與相關計畫之配合

(請說明本計畫是否與其他科技發展計畫相關連，其分工與合作之配合情形為何；如相關連計畫為其他機關所執行，請說明協調機制及運作情形是否良好；計畫審議階段如委員特別提出須區隔計畫差異性並強化分工合作、強化與其他機關合作者，請強化說明配合情形；如計畫與其他計畫、其他機關無相關連，亦請簡扼說明該計畫業務屬性可獨立執行。)

1. 2013 年度與工研院配合，完成工研院骨材 BMP-2 本土自製骨材臨床試驗申請所需藥物動力學與生物體分布試驗報告。
2. 2013 年度與國衛院配合，完成臨床試驗申請所需減肥藥氟化標誌技術與生物體分布報告。
3. 2013 年度與台北醫學大學配合，完成驗證 budesonide 併用 Surfacta 肺炎治療藥物生物體分布有效之佐證。
4. 2014 年度與彰基合作案。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。
5. 2014 年度與台大合作鼻咽癌腫瘤胜肽分子影像研究，配製 L-peptide(CRLLEDTNRPLLPY) 胜肽分子，並將 L-peptide 之 amino 端修飾 DTPA 分子，作為標誌放射性物質之用途。利用高分子聚合方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)。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。

6. 2015 年度與中研院完成高分子量穿膜胜肽放射標誌前驅物合成與品管測試，為所內第一個長達 37 mer 胜肽研究。
7. 2015/2016 年度參與臺灣師範大學 HDACi 醫藥物放射化學標誌前驅物開發，引進小鼠腦部立體定位儀、進行 F-18 放射標誌與品管分析等，動物 MRI 造影結果顯示，正常組和基因轉殖小腦萎縮組雖無差異，但以 F-18 NC109 造影於基因轉殖小腦萎縮組之小腦有明顯放射活度聚積，顯示 F-18 NC109 比一般臨床 MRI 方法更能靈敏測出小腦萎縮症來，為所內第一個 HDACi 藥物研究。
8. 2015/2016 年度與成大醫學院抗發炎藥物動力學試驗，由委託單位提供藥物，本所完成標誌後進行生物體分布實驗(特別是觀察皮膚乾癬處的吸收以確認藥物標靶性)。提供該藥物生物分布實驗結果，有助 lead compound 之選擇。
9. 2015/2016 年度與台大共同開發一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法，以微波法 10 分鐘內即可完成核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之鍵結，此為核研所首例核酸藥劑之案例，有助國內核酸藥物之推動。
10. 2016 年度服務 7 家機構，共完成 11 件技術服務案件，今年度截至 12 月 31 日止技服收入金額已達 7,568 仟元。

參、檢討與展望

(請檢討計畫執行可改善事項或後續可精進處，並說明後續工作構想重點與未來展望等；屆期計畫請強化說明後續是否有下期計畫、計畫轉型或整併、納入機關例行性業務、或其他推廣計畫成果效益之作為等。)

1. 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。

2. 分子影像之開發宜隨時注意國際脈動與掌握臨床需求，適時掌握與建立核心技術與擴充完備核心設備，成為國內外標靶藥物開發與應用的最佳搭檔。無論就期刊或就國際會議，國際公認分子影像正當運得時，是有效篩選藥物的有力工具。雖然分子影像的設備也不便宜，動輒好幾千萬元新台幣，但比起新藥研發，如果它可以縮短藥物研發時程與大幅減少成本的支出，使藥物早日上市，就能越早收回全部投注的成本，投資報酬率十分高。本計畫被賦予要以分子影像協助國內藥物開發。雖然過去二三十年來本所已累積了相當豐富的輻射技術能量，還是有一些新的核心技術與設備需建構，本所宜及早準備，以掌握時勢。若能掌握先機，透過核心技術的掌握與核心設備的充實裝備，積極與產學研合作，發揮分子影像的優勢，是有效協助國內醫藥研發的快速發展，及時發覺具潛力的候選藥物。在策略上，團隊合作能發揮最大效能，短期本所擬先透過與學研合作，掌握幾項標靶藥物，融合本所造影標誌研發技術，開發出標靶 PET 造影劑，與完成藥物開發所需建立的藥物動力學數據。
3. 本計畫為讓更多人使用本所資源，將服務項目細分為單隻動物單點造影收費標準，如此可以使仍在很前期階段的計畫也能有足夠經費使用本計畫資源，同時我們也參照實驗動物人道原則，儘可能實施以活體分子影像定量方式來取代單點犧牲取樣生物體分布的方法，以達 replace(以活體取代犧牲)、reduce(減少動物隻數使用)、refine(精緻，減少實驗動物於實驗中產生疼痛)之原則。
4. 總結歷年來服務成果依照抗體類、胜肽類、核酸類、小分子類技術略有不同。抗體類藥物我們係以活體全身造影評析 G1/G2 抗體之標靶性，腫瘤胜肽藥物除可以分子影像技術觀察標靶性外，尚可評析是否帶有潛在肝腎可能毒性。針對越來越多的核糖核酸類研究，我們開發了新穎鎖核酸的 In-111 標誌技術(已申請台灣、美國、日本、歐盟專利)，如此可以分子影像技術大幅減低原料 LNA 的依賴，由於鎖核酸價格昂貴，因此相對節省鉅額研發成本。小分子類藥物技術較為複雜，有乾癬治療藥 AZD-X 及 AZD-Y，我們以分子影像技術驗證口服方式 AZD-X 藥物在乾癬處具有標靶性，另外也協助使用者製作乾癬動物模式，並以口服方式給藥 AZD-Y，臨床觀察皮膚厚度、紅腫與脫屑等進行療效評估。我們也有罕見疾病的研究

案件，本計畫以電腦模擬、體外試驗及分子影像技術驗證 NC109 對小腦萎縮病灶是有專一性聚積，值得一提的是本所以核磁共振儀卻無法早期診斷出小腦萎縮的疾病，這個案例凸顯出分子影像技術配合標靶藥物 NC109 可以早期診療小腦萎縮之病灶；且根據本計畫早期診療配對研發策略，以分子影像技術配合 F-18 NC109 早期篩選出有小腦萎縮之病患，再施以 NC109 進行小腦萎縮之治療，可大幅提升療效；在轉譯上這個藥劑因為是罕見疾病，目前沒有藥醫治，倘若能開發成功，是國際上很重要的創舉；但因為是罕見疾病，更需要政府資金與健保資源注入，才能有助後續產業發展。此外我們有在固醇類肺炎藥物的分子影像研究，目前固醇類國際還沒有可行的放射標記技術開發，本所是第一個，本計畫也同時研發出氣管插管技術，完成固醇類肺炎藥的動態分子影像數據，使用者因此發表在高影響係數期刊(IF=13) American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 193(1):86-95, 2016.之後瑞典 Karolinska Institute 醫師兼博士班學生 Jakub Zebialowicz 因此來信請求本計畫支援固醇類標誌技術；本計畫研發成果受到國際注目，顯明本計畫技術能量已具國際競爭力。

5. 重要成就有 105 年國家發明創作獎得主為國衛院的吡唑類化合物，該化合物作為抗第二型糖尿病藥物進腦量副作用低之佐證，是由本計畫平台於 103 年所驗證完成；固醇類肺炎藥物榮登高影響係數期刊(IF =13) American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 193(1):86-95, 2016.其中以分子影像驗證固醇類必須要併同 surfacta 給藥才有效之佐證，是本計畫之成果；本計畫完成一種高產率核糖核酸與二乙烯三胺五乙酸之快速鍵結方法台灣(TW104143832, 104/12/28)、美國(US15/212697, 105/7/18)、歐盟(EP16178202.4, 105/7/12)、日本(JP2016-137056, 105/7/13)專利申請；新穎膽道掃描用造影劑及其製備方法榮獲台灣及美國發明專利以及 2016 年台北國際發明暨技術交易展銅牌獎；新穎小腦萎縮症造影劑及其放射標製方法專利申請中；以生物體分布早期評析腫瘤胜肽可能肝腎毒性，有助最佳候選藥物之確立，並降低安全性失敗風險，國家實驗研究院肺癌腫瘤胜肽榮獲 2013 年第十屆新創獎。
6. 歷年服務案件內容、收入與報告如表一；歷年服務案件對委託者助益以及對本所的影響如表二；重要亮點績效如表三。
7. 本計畫雖已是最後一年，但仍有很多新的發現值得延續探討。例如

很多胜肽類與抗體類係用在標靶藥物的開發，若真有一二個高度標靶的藥物經驗證確實，本所可以發展伴隨式診斷造影藥劑，實施個人化醫療，係以分子影像造影劑先快速篩選有效治療病患，再施以昂貴的標靶治療藥劑，有助提高整體治療成功率。針對臨床未解決的醫療瓶頸，例如臨床無法以核磁共振儀早期診斷出小腦萎縮的疾病，經我們的研究顯示分子影像技術配合標靶藥物 NC109 可能有望早期診療小腦萎縮之病灶，如此未來診療配對研發策略可以是以分子影像技術配合 F-18 NC109 早期篩選出有小腦萎縮之病患，再施以 NC109 進行小腦萎縮之治療，如此可大幅提升療效；在轉譯上這個藥劑因為是罕見疾病，目前沒有藥醫治，倘若能開發成功，是國際上很重要的創舉；但因為是罕見疾病，更需要政府資金與健保資源注入，才能有助後續產業發展。而固醇類肺炎藥物的分子影像研究，目前配方中的 surfacta 有無物種上差異，將是未來研究重點；而乾癬的研究 AZD-Y 雖有療效，但仍需以分子影像技術看其藥動學結果，惟此藥劑之放射標誌無國際前例，需要較多時間開發。基於上述的研發需求，我們已於去年底向科技部提出新計畫「輻射應用及分子影像價創平台於轉譯醫學之應用研究」之申請。活體分子影像定量符合動物試驗 3R 原則(reduce, replace, refine)，是國際生技醫藥發展之主要平台，本所曾於 103、104 年派員前往歐洲卓越轉譯研究中心觀摩，了解目前核研所在分子影像研發能量恰與國際同步發展、並駕齊驅，建議納入國家級生技醫藥核心設施主軸計畫。