# 財團法人
# 國家衛生研究院

# 110 年度
# 工作計畫及收支預算

財團法人國家衛生研究院編

# 財團法人
# 國家衛生研究院預算目次
## 中華民國 110 年度


總說明

壹、 概況（設立依據、設立目的、組織概況）…… 1

貳、 本年度工作計畫…… 6

參、 本年度預算概要……112

肆、 108 年度及 109 年度預算執行情形及成果概述……114

伍、 其他……140

主要表

壹、 收支營運預計表……141

貳、 現金流量預計表……142

參、 淨值變動預計表……143

明細表

壹、 勞務收入明細表……144

貳、 其他業務收入明細表……145

參、 業務外收入明細表……146

肆、 勞務成本明細表……147

伍、 其他業務支出明細表……150

陸、 業務外支出明細表……151

柒、 固定資產投資明細表……152

捌、 基金數額變動明細表……153

參考表

壹、 資產負債預計表……154

貳、 員工人數彙計表……155

參、 用人費用彙計表……156

肆、 折舊及攤銷費用預計表……157

伍、 利息收入分析表……158

陸、 綱要計畫補助計畫明細表……159

# 總　　說　　明

# 財團法人國家衛生研究院

總說明

中華民國 110 年度

## 壹、概況

### 一、設立依據

(一) 有鑒於對醫藥衛生研究專責機構之殷切需求，關心國內醫藥科技及衛生保健相關研究的學者專家，自民國 77 年起即在中央研究院院士會議、全國衛生行政會議及全國科技會議等不同場合，倡議籌設國家級專責醫藥衛生研究單位的重要性。

(二) 國家建設六年計畫衛生福利部(由行政院衛生署於 102 年 7 月 23 日改制而成)主管項目之一：設置國家衛生研究院計畫。

(三) 民國 80 年 12 月，衛生福利部奉行政院核准成立國家衛生研究院規劃小組，國家衛生研究院之規劃工作始正式展開。

(四) 行政院 82 年 4 月 16 日臺 82 研綜字第 02070 號函，有關「國家衛生研究院規劃報告」之審查結論：同意國家衛生研究院以財團法人方式設置，初期在行政院成立指導小組，於醫藥衛生之科技研究政策上，進行主導、協調，並請衛生福利部考量政府整體資源及財政狀況，另擬具體計畫報院。

(五) 行政院 82 年 8 月 17 日臺 82 衛 29571 號函，核定成立「行政院籌設財團法人國家衛生研究院指導小組」。

(六) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02821 號函，通過「財團法人國家衛生研究院設置條例」。

(七) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02822 號函，通過「財團法人國家衛生研究院籌備處設置要點」。

(八) 行政院 83 年 1 月 25 日臺 83 衛 02823 號函，通過「財團法人國家衛生研究院第一期計畫」。

(九) 民國 83 年 3 月 1 日，成立「行政院衛生署財團法人國家衛生研究院籌備處」。

(十) 經過多方努力及各界的鼎力支持，民國 84 年 1 月 17 日，國家衛生研究院設置條例在立法院三讀通過，且於 2 月 3 日經總統公布並完成立法程序(民國 84 年 2 月 3 日華總(一)字第 0647 號總統令)。同年 4 月 28 日召開第一次董事會議；7 月 1 日，國家衛生研究院籌備處成立。

(十一)民國 85 年元月國家衛生研究院正式成立，成為我國第一個專責的醫藥衛生研究機構。

## 二、設立目的

經醫藥衛生研究界多方蒐集、分析美、英、日、法、德及瑞典等先進國家之國家及醫藥衛生研究機構組織體系等文獻資料，並廣徵國內各界意見，經過充分的溝通與共識，多年的努力及嚴謹的籌備與規劃，我國於民國 85 年正式成立第一個專責醫藥衛生研究機構—財團法人國家衛生研究院(以下簡稱本院)。本院為一任務導向的醫藥衛生研究機構。對於政府，本院扮演智庫的角色；對於學界，本院負責協調與支援學術研究，整合醫藥研究資源；對於民眾，本院提供正確且易理解之醫藥衛生實證資訊。因此，在「加強醫藥衛生之研究，以增進國人之健康福祉。」的設置宗旨下，以成為國際頂尖醫藥衛生研究機構為發展總體目標，整體研究發展策略主要以強化不同領域研究人才之垂直與水平整合，進行醫藥衛生政策實證研究，並依研究成果提出改善國民健康及健康體系問題之可行方案及建言，扮演政府制定醫藥衛生政策之智庫；結合基礎與臨床醫學研究，致力於開創性轉譯醫學研究，開發關鍵性預防策略、檢測與治療之新技術，以遏止疾病的發生及流行；發展新穎醫藥生技應用技術，強化國內生技醫療產業的核心能力，帶動國內醫藥衛生產業發展契機。另一方面，本院亦同時致力於加強國內、外知名大學與學術研究機構合作，並支援國內研究機構醫藥衛生相關研究。

為達成以上目標，本院積極推動之各項業務，皆依下列方針而訂定：

- **執行醫藥衛生政策研究與實證建言：扮演政府醫藥衛生智庫的角色，執行衛生政策實證研究與建言。**本院藉由知識轉譯(Knowledge translation)轉化為衛生福利部或民眾易理解且能運用的資訊，提出改善國民健康及醫療衛生體系問題之可行方案及建言，例如，完成西醫師與內、外、婦、兒、急診五大科醫事人力發展評估；出版「國家衛生研究院政策建言報告書藥物成癮防治策略論壇」；研訂本土的慢性腎臟病臨床診療指引；開發呼吸器使用決策資訊系統，經推廣使用後分析，進一步向健保署提出提升預立照護計畫實施的策略建議。完成美牛進口後民眾攝食安全風險評估；進行塑化劑暴露監測與健康風險研究、空污與健康效應研究等。所得成果運用於相關單位之業務推動及政策規劃，以落實推行實證衛生政策，提升衛生政策之品質，亦將以國家級醫藥衛生政策智庫的角色，促進衛生實務政策科技研究的永續發展，適時適切提出前瞻、客觀的政策建言，以促進全國人民的健康福祉。
- **從事本土重大疾病之預防與治療研究：針對政府與社會關注之醫藥衛生議題，加強任務導向型研究。**以國人常見疾病為主軸，包括代謝及發炎疾病、癌症、感染症、老化及神經退化疾病、環境健康等等，透過基礎科學研究及

搭配新穎生物技術，探索國人常見疾病的發生機制與生命現象，藉由瞭解疾病的根源，進行創新性醫學研究，發展新藥研發、新治療方式的建立、早期診斷生物指標研發，以達到早期預防及早期治療的目的，進而減少不必要的醫療負擔與藥物濫用。

- **推動醫藥生技產業起飛：加強產學合作，落實研究成果的應用，有效推動國內生技產業發展。**針對本土及重要疾病，如：癌症、糖尿病、登革熱、腸病毒等等，進行新穎治療藥物的開發，另亦投入新型疫苗與量產技術、生物醫學工程技術、奈米生醫材料等領域之研發，強化產業價值鏈中產業化研發角色，積極將上游研究成果推進至臨床前及臨床試驗階段，強化國內生技醫療產業的核心能力，以補足當前產業發展上的缺口，向前銜接優質的基礎研究，向後推動商品化。也強化法人研究機構「產業化研發」的能量，並透過技術移轉，吸引國、內外資源投入，以期能迅速累積我國生技產業發展的能量。
- **支援全國醫藥衛生研究與建立醫藥衛生合作網絡**：國際上醫藥衛生科技研究發展日進千里，然國內研究資源及專業人才相對不足。因此，本院為強化我國醫藥衛生能量，使有限資源得以發揮最大效力，積極加強與國內、外大專院校、醫療院所、學術研究單位進行學術合作交流，協調國內各大型醫院建立院際合作醫療網，建立良好的早期臨床試驗至大型多中心臨床試驗之橫向整合架構。整合並提供全國研究人員醫藥衛生研究資源，包括全民健康保險研究資料庫、國民健康訪問調查資料管理系統、細胞庫核心設施、生物資訊核心設施、國際實證醫學資料庫及衛生地理資訊系統等。此外，針對不同階段研究人力所需，設立各項培訓與獎助制度，為我國培育醫師或博士等醫藥衛生研究人才。對外則提供補助「推動醫藥衛生研究」，提升我國醫藥衛生研究水準，促使我國醫藥衛生研究有突破性發展。

本院希望藉由研究環境與制度的改善，優秀人才的積極投入，與整合性的運作與規劃，使我國的各種醫療問題，都能經由學術的研究，得到完善的解決；更期望國家衛生研究院能成為具世界水準的一流醫藥衛生研究機構，協助推動我國成為二十一世紀衛生大國。

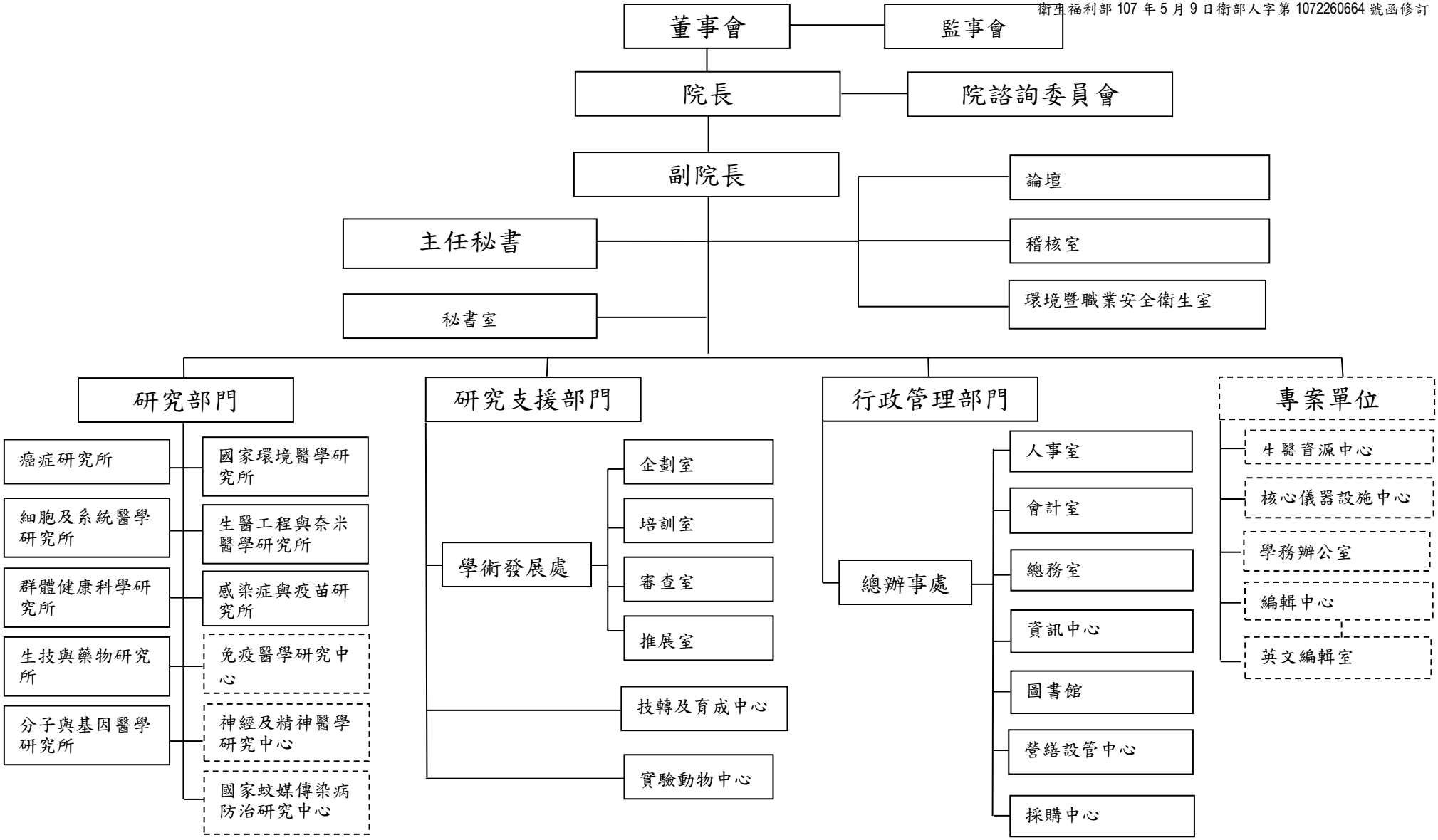
## 三、組織概況

本院之組織型態為公設財團法人，董事會為最高決策單位，院長受董事會之監督綜理院務，並經董事會授權，對外代表本院。本院設置諮詢委員會，延聘國內外聲譽卓著之醫藥衛生學者專家針對本院學術研究方針提供建言。

本院依任務分為研究部門、研究支援部門、行政管理部門及專案單位。其中，研究部門包含癌症研究所、細胞及系統醫學研究所、群體健康科學研究所、生物技術與藥物研究所、分子與基因醫學研究所、感染症與疫苗研究所、生醫工程與奈米醫學研究所、國家環境醫學研究所、神經及精神醫學研究中心、免疫醫學研究中心，以及國家蚊媒傳染病防治研究中心。各研究單位依其專業領域，執行本院所規劃的各項任務型導向研究計畫。為提升健康科學新知，促進大眾健康福址，並有效因應當前重要且急迫之健康及福利課題，特設立論壇，藉以前瞻趨勢，建構跨領域、跨科際、跨單位之多元運作機制，發揮「國家級衛生福利政策智庫」之功能。另設有秘書室，辦理秘書綜合業務、學術研討會、公共關係等相關事宜；稽核室，規劃並執行內部作業之查核並追求改善；環境暨職業安全衛生室，綜理全院環境保護與輻射安全、化學安全、生物安全、職業安全與衛生及設施管理。研究支援部門包括學術發展處、技轉及育成中心、實驗動物中心。學術發展處負責整合及協調院內各研究單位之研究工作；配合研究單位及院務發展需求，接受主管指示，或主動發掘問題並研擬企劃方案；建立客觀研究單位及研究人員學術評鑑制度；積極與國內各公私立學研單位進行長期學術交流合作；強化與相關學校研究生訓練合作關係；並舉辦各項學術研討會議等。技轉及育成中心負責院內研究人員之專利申請、技術移轉及產學合作等事宜。實驗動物中心提供研究人員動物實驗場地及全面性的實驗動物之飼(代)養服務等。行政管理部門為總辦事處，下設人事室、會計室、總務室、資訊中心、圖書館、營繕設管中心及採購中心，負責處理全院行政相關事宜。專案單位包括生醫資源中心、核心儀器設施中心、編輯中心、英文編輯室及學務辦公室等，依專案任務辦理相關事宜。

# 財團法人國家衛生研究院組織架構圖

衛生福利部 104 年 7 月 6 日衛部人字第 104220456 號函修訂
衛生福利部 107 年 5 月 9 日衛部人字第 1072260664 號函修訂



## 貳、本年度工作計畫

本院於民國 85 年元月正式成立後，即積極協助政府推動醫藥衛生科技發展，延攬國內外傑出的醫藥衛生人才，全力發展任務導向之醫藥衛生研究，期望以本院良好的研究環境與頂尖的研究人才，使我國醫藥衛生研究成果達到國際水準。本年度本院所推動的工作計畫主要為延續上一年度之年度綱要計畫，包括「醫衛生命科技研究計畫」、「符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模」、「新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發」、「全人健康促進與成癮防治－成癮防治的深耕與推廣」、參與中央研究院「國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫－藥物化學加值創新研發中心」、規劃執行第二期之「蚊媒傳染病防治研究合作體系」、與經濟部工業局、衛生福利部附屬醫療及社會福利機構管理會共同執行之「智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫」、「臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發」、「建立國安及高價值疫苗之產業化中心」、參與衛生福利部「新興生醫臨床試驗提升計畫－強化早期臨床試驗能量」、與國民健康署共同執行之「精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手」，以及參與食品藥物管理署「食品安全智慧先導防制科研計畫-安全評估研析」、「肥胖之整合性智慧醫療研究」、與環境保護署、衛生福利部國民健康署共同執行之「空污危害與健康防護之防制新策略」、與衛生福利部中央健保署、食品藥物管理署共同執行之「導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護」，以及與衛生福利部醫事司共同執行之「建置國家級生物資料庫整合平臺」等 16 項計畫。110 年度新增「健康大數據永續平臺」及「開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗」等 2 項科技計畫。綜上，110 年度本院執行 18 項科技計畫。同時，為完整疫苗開發網絡，降低疫苗供應中斷風險，並健全國內疫苗產業發展基礎架構，規劃執行「國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫」1 項經建計畫。

相關研究預期達成：

一、透過知識轉譯，整合基礎研究所得之知識、技術或理論，建立國內衛生政策轉譯之架構模式及評估方式，有效將研究結果轉化為政府或民眾易理解或是能運用的資訊，運用於相關單位之業務推動及政策規劃，以落實推行實證衛生政策，提升衛生政策之品質，亦將以國家級醫藥衛生政策智庫的角色，促進衛生實務政策科技研究的永續發展，適時適切提出前瞻、客觀的政策建

言，以促進全國人民的健康福祉。

二、針對重大健康議題，包括老化及神經退化疾病、感染症、癌症、代謝及發炎疾病、環境健康等，持續透過基礎科學研究及搭配新穎生物技術，探索國人常見疾病的發生機制與生命現象，藉由瞭解疾病的根源，進行創新性醫學研究，以研發新穎藥物、建立新的治療方式、研發早期診斷生物指標，期達到早期預防及早期治療的目的，進而減少不必要的醫療負擔與藥物濫用。

三、全面性針對各種環境議題進行其對國人健康影響之研究，依據實證研究結果及政策轉譯，協助政府修訂相關公共衛生政策、管制標準，以及提出疾病預防方案，以預防或減低環境議題導致國人健康傷害的社會與經濟影響。

四、結合藥物研發、生物醫學工程、奈米科技等技術，藉由技術移轉，或是產業合作方式，促進國內生技產業研發上中下游運作體系的完整，提供國內外生技廠商新穎研發技術並進行技術轉移，降低研發成本，加速產品商業化時程，間接提升生技產業之競爭力與帶動產業之蓬勃發展。

五、建置優質研究環境，以支援國內研究人員卓越醫藥衛生研究；積極利用現有資源，針對不同階段研究人力所需，設立各項醫培訓與獎助制度，為我國培育醫師科學家或生物醫藥博士等醫藥衛生研究人才。並舉辦或參與國際性學術研討會，促進國內外研究人員之學術交流，以厚植研究人員學術潛能，增進國際學術能見度。

六、預計 110 年度提出 5 件政策建言；執行 30 件產學合作(含服務)案；進行技術移轉 6 件，技轉金 2 億(合約金額)；發表 Top 15%國際期刊論文 120 篇第一或通訊作者論文。

單位：新臺幣千元

| 科技研究計畫 | | |
|---|---|---|
| 計畫名稱 | 計畫全程預算數 | 110 年預算數 |
| (一) 醫衛生命科技研究計畫<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 6,757,048 | 1,548,424 |
| (二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 461,940 | 105,855 |
| (三) 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 309,428 | 70,906 |
| (四) 全人健康促進與成癮防治－成癮防治的深耕與推廣<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 62,553 | 15,923 |
| (五) 國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫－藥物化學加值創新研發中心<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 156,172 | 24,000 |
| (六) 蚊媒傳染病防治研究合作體系<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 545,524 | 125,008 |
| (七) 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 422,496 | 63,374 |
| (八) 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 479,152 | 73,667 |
| (九) 建立國安及高價值疫苗之產業化中心<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 300,616 | 68,887 |
| (十) 新興生醫臨床試驗提升計畫－強化早期臨床試驗能量<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 288,632 | 58,310 |
| (十一) 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手<br>(108 年 1 月～111 年 12 月，共 4 年，第 3 年) | 129,380 | 29,868 |
| (十二) 食品安全智慧先導防制科研計畫-安全評估研析<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 38,492 | 8,821 |
| (十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 250,451 | 59,416 |

| 科技研究計畫 | | |
|---|---|---|
| (十四) 空污危害與健康防護之防制新策略<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 164,205 | 38,010 |
| (十五) 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 304,433 | 40,676 |
| (十六) 建置國家級生物資料庫整合平臺<br>(109 年 1 月～112 年 12 月，共 4 年，第 2 年) | 441,144 | 90,234 |
| (十七) 健康大數據永續平臺<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 760,800 | 171,180 |
| (十八) 開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗<br>(110 年 1 月～113 年 12 月，共 4 年，第 1 年) | 388,620 | 61,887 |
| 科技計畫小計<br>註：上述計畫經費由科技部逐年審查逐年核定之 | | **2,654,446** |
| **經建計畫** | | |
| (十九) 國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫<br>(110 年 1 月～116 年 12 月，共 7 年，第 1 年) | 4,400,000 | 10,000 |
| 總計 | | **2,664,446** |

## 計畫內容說明

## 一、科技研究計畫

| (一) 醫衛生命科技研究計畫 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 778,874 千元<br>材料費： 54,715 千元<br>其他費用： 362,892 千元<br>設備費： 50,000 千元<br>管理及共同費用： 301,943 千元<br>支出小計： 1,548,424 千元 |
| 計畫說明 | 本院在「加強醫藥衛生研究、增進國人健康福祉」的設置宗旨下，配合衛生福利部科技發展策略目標，以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」等作為院研究策略，以成為「學術卓越、科技創新、政府智庫」的國際頂尖醫藥衛生研究機構為發展總體目標。透過各項醫藥衛生基礎與臨床的雙向轉譯研究，積極解決國人重大疾病問題，發展國內生物科技研究，提供醫療保健、環境管理政策建議和提升國內醫療衛生研究水準，以全面提升國人健康水平。擔負國家健康危機的科研先鋒，並以實證基礎的知識創見，扮演政府醫藥政策的研發智囊，協助衛生福利部達成「促進全民健康與福祉」之使命。<br>為完善研究領域，本院**以「醫衛生命科技研究計畫」支持全院醫藥衛生政策、臨床與基礎研究，負擔本院全院營運、人事費用等基本需求，維持本院的基本運作，並隨時支援及配合政府進行前瞻性醫藥衛生政策研究**。在「醫衛生命科技研究計畫」的穩定支持與發展下，本院另配合政府及衛生福利部的科技政策發展，承接多項政策額度計畫。在國家防疫政策方面，主要以「符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模」計畫，提供國家防疫政策所需疫苗及生物製劑，並維繫疫苗製備開發能力以便因應國家經常性及緊急防疫需求；在國家健康政策智庫方面，主要為「蚊媒傳染病防治研究合作體系」、「成癮防治的深耕與推廣」、「精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手」、「食品安全智慧先導防制科研計畫-安全評估研析」等計畫，藉研究之實證成果，形成與國人健康相關之政策建言，協助政府規劃制訂更為精確與有效率之政策；在健康老化之高齡醫學及健康福祉研究方面，主要為「智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫」、導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護」等，因應成為高齡化社會所帶來的威脅；在生技醫藥產品與技術研發方面，主要為「新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發」、「臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發」、「建立國安及高價值疫苗之產業化中心」、「強化早期臨床試驗能量」、「藥物化學加值創新研發中心」、「肥胖之整合性智慧醫療研究」、「建置國家級生物資料庫整合平臺」、「健康大數據永續平臺」、「開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗」等，加速新藥新科技轉移，並透過技術移轉或產學合作方式，輔導國內廠商投入醫藥生技開發，協助政府快速製備新興感染疾病相關疫苗，發展疾病預 |

| | |
|---|---|
| | 防與診斷方法、治療藥物及新穎診療儀器。<br>「醫衛生命科技研究計畫」有 4 項總目標：1. 將研究結果轉化為政府或民眾能理解及運用的資訊，運用於相關單位之業務推動及政策規劃。2. 針對重大健康議題，研發新穎藥物、建立新的治療方式及研發早期診斷生物指標。3. 結合藥物研發、生物醫學工程等技術，提供國內外生技廠商新穎研發技術並進行技術轉移。4. 支援國內研究人員卓越醫藥衛生研究。本院雖然已具有許多跨領域、跨單位研究團隊，為達成上述目標，積極邀請國內相關領域優秀人才，組成國家級研究團隊。為使研究發展能符合政府政策需求，107 年度在梁賡義院長的帶領下，於院內組成工作小組，針對階段性(2018-2020)營運目標「界定未來重要醫藥衛生議題並強化研發應用」、「擔任國家智庫」、「橋接與鏈結產業」、「開創跨領域、跨國際合作之重大研究」進行研議。「國家衛生研究院論壇」亦以前瞻趨勢，建構跨領域、跨科際、跨單位之多元運作機制，發揮「國家級衛生福利政策智庫」之功能，以面對現今少子女化與高齡化問題，滿足弱勢族群的健康服務與生活照顧之需求，進而讓勞動人口能安心投入職場發揮生產力，創造更大的社會總體福祉。自 103 年至 108 年底，「本院論壇」已提出 2 件指引(食品安全政策委員會會議研議指引、新版運動指引)及 21 件衛生政策出版品。<br>「醫衛生命科技研究計畫」109 年度持續以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」等為規劃策略，透過各項任務型之醫藥衛生基礎與臨床的研究，積極解決國人重大疾病問題。並持續加強推動：<br>1. 扮演政府醫藥衛生智庫的角色，執行衛生政策實證研究與建言。<br>2. 針對政府與社會關注之醫藥衛生議題加強任務導向型研究。<br>3. 重要研究主題整合聚焦整合，加強跨研究單位橫向合作。<br>4. 改善本院研究環境，加強核心設施建構：強調資源共享，推動共用研究平臺建置。<br>5. 加強與國內其他研究機構之合作，整合及支援國內醫藥衛生研究資源。<br>6. 加強國際合作與跨領域整合研究，維持與國際間一流團隊長期緊密合作，使相關研究與國際接軌，提供院內研究人員參與尖端研究的機會。<br>7. 加強產學合作，落實研究成果的應用，有效推動國內生技產業發展。<br>8. 持續優秀人才延攬及醫藥衛生研究與產業發展人才培育的工作。 |
| **計畫項目** | **衛生政策與醫療保健** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 醫事人力發展評估計畫 V<br>2. 探討臺灣民眾長期及合併服用不同種類藥物之趨勢與用藥安全相關研究<br>3. 癌症史對妊娠婦女生育結果之相關性研究<br>4. 以「國民健康訪問調查」監測國人健康指標的時間趨勢<br>5. 臺灣重症疾病之發生以及疾病治療模式與預後的 20 年趨勢演進分析 – 大數據分析運用與相關健康政策展望<br>6. 動態生活暨多植態飲食健康體位促進計畫：職場高風險族群介入策略研究<br>7. 成癮行為的數位表現型(Digital phenotyping)：從成癮本質探究，症狀差異性到療效驗證<br>8. 藥物濫用與懷孕、變換毒品使用種類及遷移等關係之研究<br>9. 國民健康調查資料管理中心任務之執行與運作<br>10. 邁向新世紀健康管理之實踐科學研究 |

| | |
|---|---|
| | 11. 整合性生活型態與環境健康風險評估研究 |
| **預期績效** | 因應整體環境的變化及人口結構改變趨勢，掌握醫療保健研究的關鍵方向，規劃進行各項衛生政策及醫療保健研究。使各項實證研究成果能有效且直接地運用於衛生政策之規劃與制訂，同時整合國內現有研究成果與提供知識轉譯平臺。本計畫之研究成果藉由各種轉譯機制，推廣應用於政府政策及行動策略上，為國家的醫療保健把脈並提出建言，協助政府達到促進國人健康、改善國人醫療/健康服務、消弭健康不平等之目標。此外，本研究也針對重要且迫切之議題，組成跨領域、跨科際、跨部會之團隊，進行研究與相關政策之轉譯，期盼以實證研究為基礎，建構學術研究、政策發展與實務推動之溝通平臺，以改善國人健康品質。 |
| **計畫項目** | **促進中老年人健康老化** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究－第三期<br>2. 健康行為與中老年人認知衰弱及其後續健康狀況之相關性研究<br>3. 內在能力多年期變化軌跡與危險因子：連結衰弱症/肌少症與健康老化<br>4. 社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究： 次臨床心臟功能不全之盛行率與決定因子<br>5. 探討環境因素、老年衰弱或肌少症與糖尿病且有高血壓病人腎功能變化之關聯-長期追蹤研究 |
| **預期績效** | 透過長期追蹤資料的建立，探討並研發國內老人健康促進政策；透過臨床試驗以開發具成本效益之老年健康促進策略；調查並監測國內長期照護供需之平衡，建立智慧長期健康照護整合平臺；以醫療經濟學方法評估老年健康促進相關策略；發展個人化健康老化健康促進處方；透過流病追蹤研究，研發失能、失智防治策略；科技化健康管理體系之建置，醫療加「營養、運動、智慧裝置」之整體照護系統。 |
| **計畫項目** | **兒童醫學與健康研究** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 臺灣高危險新生兒之健康相關因素與預後探討<br>2. 兒童及青少年行為之長期發展研究：成年期<br>3. 我國母乳哺育的時間趨勢及影響因子 |
| **預期績效** | 本年度預計建置 1 個涵蓋率高之高危險新生兒的世代追蹤(行政)資料庫。完成出生嬰兒中，有多少媽媽曾罹患過癌症，及其癌症種類之統計分析。 |
| **計畫項目** | **臺灣微生物抗藥性監測** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 臺灣微生物抗藥性監測計畫<br>2. 社區人畜共通抗藥細菌之研究<br>3. 臺灣黴菌抗藥性偵測計畫<br>4. 臨床重要致病菌感染之治療預後分析：強調抗生素的選用 |
| **預期績效** | 抗生素的發明是現代醫療的基礎，然而伴隨而來的抗藥性問題，卻同樣影響每個人。本院持續進行細菌與黴菌抗藥性蒐集，並進行抗藥性與分子生物分析，利用大型資料庫監測感染症與其相關藥物對於國民健康的影響，作為微生物抗藥性機制與基因體研究之基礎。調查抗生素使用跟抗藥菌之關連及探討抗藥菌在醫療院所及社區間的傳播情況並提出政策建言至少 1 件。 |
| **計畫項目** | **代謝及免疫發炎疾病** |

| | |
|---|---|
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 動脈粥狀硬化機制與治療研究<br>(1) 鑑定動脈粥狀硬化之生物標記及治療標的：探討流體誘導 Yin Yang 1 磷酸化在內皮細胞所扮演的角色及相關分子機制<br>(2) 探討雄激素訊息與天然物對血管疾病的預防保護機制<br>(3) 探討腦血管瘤形成、進展與破裂的機制<br>(4) Nrk 調控血管發炎及在血管內膜增生相關疾病之角色探討<br>(5) 探討於紅斑性狼瘡患者誘發合併心血管疾病的潛在因子及於致病機轉上所扮演的角色<br>(6) 探討訓練免疫在肥胖和肥胖所引發動脈粥狀硬化症的機轉<br>(7) 研究 NAD 激酶在動脈粥樣硬化中的病理作用<br>(8) 分析外泌體蛋白和代謝症候群及心肌梗塞之關聯<br>(9) 篩選調控脂肪幹細胞外泌體細胞凋亡與免疫抑制能力之藥物以發展心衰竭治療策略<br>(10) 利用代謝體影像學解析疾病相關因子<br>(11) 研究出血性腦中風後的應激反應機制及治療策略<br>2. 免疫發炎疾病<br>(1) T 細胞免疫反應及相關疾病之細胞訊息傳遞<br>(2) 先天免疫訊息傳導活化所引起的抗癌及促癌反應<br>(3) 飲食調節小鼠自體免疫疾病之機轉探討<br>(4) 研究腸道屏障與菌相對發炎性疾病之影響<br>(5) 研究篩選找出導致免疫排除冷腫瘤的腫瘤內生性訊息路徑<br>(6) MAP4K4 在 B 細胞訊息傳遞及發炎反應中的角色<br>(7) 前瞻性免疫醫學研究平臺<br>3. 脂肪代謝<br>(1) 肝細胞癌之脂質代謝研究：機制與轉譯研究<br>(2) 肝臟脂質代謝與腸道慢性感染之關聯性<br>(3) 蛋白質去磷酸酶缺失在非酒精性脂肪肝病與癌症中之角色<br>(4) 研究 miR-34a 和 MCT-1 對脂質代謝調控是否影響巨噬細胞分化和癌症生成<br>(5) 建立斑馬魚模式研究臺灣常見肥胖風險及飲食因子交互作用造成肥胖、脂肪肝和肝癌的分子機制及開發藥物<br>(6) 以裂殖酵母為研究模式探討細胞對脂質代謝異常所造成氧化壓力的調適作用<br>(7) 以斑馬魚研究 Udu/GON4L 對脂肪代謝及導致肝癌的基因調控機理<br>(8) 以高脂飲食的小鼠模型發展以序列為基礎的腸道保護藥物<br>(9) 探討非酒精性脂肪性肝病誘發肝癌時肝臟/腫瘤微環境之改變<br>(10) Daxx 蛋白質脂質代謝的角色與脂肪肝與肝癌之相關性<br>(11) 邁向疾病的飲食干預：了解脂質吸收和細胞功能之間的聯繫<br>(12) 肝臟老化及脂肪代謝功能障礙之分子遺傳研究 |
| **預期績效** | 110 年度從「血管堵塞機制與治療研究」、「免疫及發炎疾病研究」及「脂肪代謝」等 3 項重點方向切入，深入探討代謝及免疫發炎疾病之成因，以發展預防醫學。預計在所建立之生物模式，完成 3 個脂肪代謝訊息路徑之生物模式之探討，得到參與基因角色之初步結論。 |
| **計畫項目** | **癌症預防與治療** |

| | |
|---|---|
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 上呼吸消化道癌研究<br>(1) 探討頭頸癌之環境及基因預後因子<br>(2) 以臨床應用為導向之口腔癌腫瘤微環境細胞組成解析研究<br>(3) 探討微型核糖核酸在口腔癌代謝異常及腫瘤微環境中扮演的角色及其臨床應用<br>(4) 同源小鼠口腔癌細胞株之建立及分析<br>(5) 口腔癌前病症分子亞型與風險關連性分析<br>(6) 探討抑癌基因 LDOC1 對於人類磷酸激酶的調控機轉<br>(7) 粒線體 DNA 在口腔癌發炎腫瘤微環境及免疫逃脫之角色：聚焦粒線體代謝與自嗜作用<br>2. 胰臟癌/膽道癌研究<br>(1) 胰管腺癌組織高間質化的內皮間質化細胞與 M2 型巨噬細胞之交互作用<br>(2) 標定巨噬細胞與癌細胞融合機制以改善癌症纖維增生<br>(3) 胰臟癌細胞面對酸化微環境之早期反應與動態適存<br>(4) 探討 AXL 表現之調控機制以及其在胰臟癌與肺癌惡化上所扮演的角色<br>(5) RNF43 在胰臟癌形成之功能性角色<br>3. 實驗性療法開發<br>(1) 探詢癌症治療對於腫瘤免疫的影響及其應用<br>(2) 新的次世代定序在癌症和細胞治療中的應用<br>(3) 泌尿癌代謝異常及代謝物質與突變累積的相關性研究<br>(4) 探討內質網壓力伴護蛋白 BiP / GRP78 在胃癌組織的表現影響及作用機制<br>(5) 開發調控腫瘤微環境免疫狀態之策略作為改善癌症治療之新穎方案<br>(6) 發展新穎治療晚期胰臟及膽道癌的全身性療法<br>(7) 胃腸胰臟神經內分泌瘤之致病機轉及抗藥性之研究<br>(8) 探尋具有潛能的生物標記應用於膽道癌之治療發展<br>(9) 研究 CHK2 導致大腸直腸癌染色體不穩定與抗藥性發生<br>(10) 探討大腸直腸癌細胞微環境中抑制免疫功能的分子機轉及可行的臨床應用<br>4. 臨床試驗研究：癌症臨床研究合作組織<br>5. 癌症的演進、轉移與復發<br>(1) 運用陰性對照組評估干擾因素控制策略的表現對真實世界資料研究的影響<br>(2) 探討代謝症候群造成癌症生成及抗藥性產生的可能機制<br>(3) B 型肝炎病毒表面抗原突變與肝癌形成之功能性研究 |
| **預期績效** | 針對國人好發的癌症，從分子遺傳病變、病毒致癌機轉及癌症惡化、轉移過程等層面，進行癌症基礎研究，聚焦轉譯醫學研究，110 年度預計篩選出 5 項癌症生物標記，以發展新的診斷與治療標的。 |
| **計畫項目** | **神經退化疾病** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 幹細胞之再生醫學應用<br>(1) 神經生長因子於神經再生之作用<br>(2) 研究間葉幹細胞形成血管結構之角色<br>(3) 腦血管系統於腦神經再生、神經保護及神經退化的治療 |

| | |
|---|---|
| | (4) 發展再生醫學之多智能型高分子水凝膠<br>2. 神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究<br>(1) 以免疫療法治療出血性腦中風神經退化<br>(2) 修復神經退化疾病之大腦功能的調控機制<br>(3) 調控內質網壓力治療腦中風<br>(4) 開發以磷酸二酯酶抑制劑治療巴金森症<br>(5) 近紅外光譜儀於預測精神藥物療效之研究 |
| **預期績效** | 以「神經退化疾病轉譯及臨床醫學研究」及「幹細胞與再生醫學應用」等方向，探討神經再生與退化相關疾病之病因及其預防或治療方法，並以幹細胞醫學及再生醫學出發，發展治療、減緩老化及神經退化性疾病之相關技術與臨床應用，以造福人群。預計建立 1 項退化性神經疾病實驗模式。並以細胞模式試驗找出至少一個神經再生之關鍵因子。 |
| **計畫項目** | **環境健康** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 建立環境暴露相關資料庫、界定相關危害因子及生物標記<br>2. 發展空氣污染物之精準暴露評估方法與技術<br>3. 研析非動物性之風險評估替代策略<br>4. 內分泌干擾誘發代謝異常與重大疾病的因果關係<br>5. 多環芳香烴(PAH)暴露和慢性呼吸道疾病的因果關係<br>6. 發掘職業相關重大及新興形態之職業災害與職業病問題，建立減災減病之防制策略 |
| **預期績效** | 透過實證醫學的研究，預防或減少環境物質對國人健康的危害；整合政府及學術單位資源，建立環境醫學研究團隊，開發創新及新穎性技術，以提升環境醫學的研究能量及國際競爭力；針對國內重要環境與健康議題，提供政府專業學術研究資訊、諮詢及必要協助；建立國際化之環毒及食安資訊平臺，提升國人之認知及預防能力；培養環境醫學領域之專業人才等，期望以實證研究成果佐助政府政策，進而提升國人生活品質並促進國人健康。預計提供 1 項政策建議。 |
| **計畫項目** | **感染症及微生物菌相** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 全國重要致病菌研究<br>(1) 臺灣絲狀黴菌抗藥性監測<br>(2) 感染症疾病負擔之推估與相關醫療處置成本效益之評估<br>(3) (A) 動物與環境抗藥性細菌之分子流行病學調查 (B) 以健保資料庫推估臺灣重要疾病之疾病負擔與醫療處置之成本效益<br>(4) 利用比較基因體學方法開發新的克雷白氏桿菌疫苗標的<br>(5) 研究新型藥物與疫苗對抗肺結核病分枝桿菌效力評估<br>(6) 評估由測序預測金黃色葡萄球菌對扼煞西林最小抑菌濃度<br>(7) 臺灣腸炎沙門氏菌臨床及動物盛行率,基因型,抗藥性相關性研究<br>2. 新興再現之急性病毒監測、致病機制研究與疫苗研發<br>(1) 國家衛生研究院臺南病毒檢驗與研究實驗室<br>(2) 研發高敏感度感染性登革病毒顆粒報導系統<br>(3) 研究克沙其病毒及腸病毒 EV-D68 引起的感染機轉及預防<br>(4) 利用類病毒顆粒技術平臺開發季節性流感疫苗<br>3. 臺灣重要慢性病毒致病機制研究與治療研發 |

| | |
|---|---|
| | (1) RNA 病毒感染及其致病機轉研究<br>(2) 建置全國重要致病原核酸序列資料庫與開發即時監測系統 |
| **預期績效** | 抗藥性細菌比率逐年攀升,新型流感與腸病毒對於國人的威脅也未停歇,本研究將從微生物抗藥性機制與基因體研究，提出疫苗與藥物可能標的，及進行快速鑑定平臺開發，並根據病毒基因型之全基因體序列找出可能的毒性決定因子與造成流行的原因，並依循實證醫學，提供治療指引與相關建言。本年度找出至少 1 種微生物的潛在致病影響因子。 |
| **計畫項目** | **研究平臺及疾病模式發展** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 建立研究平臺及發展疾病模式<br>(1) 系統生物學方所預測之基因功能的驗證<br>(2) 發展新世代序列分析工具以應用於感染症疾病之臨床檢測<br>(3) 以深度學習模型來重建與解析病原與人體間之蛋白質交互網路<br>(4) 分群方法在疾病監測系統上的應用<br>(5) 膨脹顯微術於果蠅腦神經迴路上之分析應用<br>2. 大數據分析應用、智慧化加值<br>(1) 基因、環境與其交互作用對複雜型疾病影響之縱貫研究<br>(2) 專利與法律資訊分析與應用<br>(3) 高通量組學、環境及健康資料庫於複雜疾病之大數據整合分析方法及平臺建置<br>3. 臨床試驗與統計研究<br>(1) 發展生物相似藥物臨床試驗統計方法<br>(2) 發展複合式創新試驗設計及替代指標之統計方法 |
| **預期績效** | 生醫資料日趨龐大複雜，超過人力以及過往計算生物方法所能負荷，資料分析往往成為研究之瓶頸。妥適運用新穎計算生物及統計方法，可加速生物醫藥研發，並節約研究經費，促進產業發展。110 年度將持續設立/維護 10 項資料庫&資訊平臺系統。建立實驗平臺驗證至少 30 個新發現的眼科與心臟發育相關基因功能。 |
| **計畫項目** | **整合性新藥開發核心技術平臺** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 分子生物技術與疾病分子藥理研究<br>2. 自動化高速藥物篩選研究<br>3. 循理化藥物設計研究<br>4. 結構生物學研究<br>5. 疾病動物模式與動物藥理及毒理研究<br>6. 藥物動力學與代謝研究<br>7. 藥物預配方與早期劑型研發 |
| **預期績效** | 藉由本計畫的 7 大研究重點，除期透過新藥開發成功經驗來提昇國內新藥研發方面的專業人力素質，培育約 20 位具藥物開發實務經驗之人才外，希望能針對抗癌、抗糖尿病、抗病毒、抗菌方面發展產出候選發展藥物 1-2 個。藉由相關成果發表 20 篇 SCI 論文，並申請或獲得 5 件專利 |
| **計畫項目** | **生醫工程與奈米醫學** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 生醫材料及再生醫學 |

| | |
|---|---|
| | (1) 開發新穎性緩釋型藥物系統作為肌少症的預防用藥<br>(2) 超音波等物理刺激改善糖尿病與老化骨骼肌肉功能之基礎研究<br>(3) 震波作用對於腦刺激治療之先期試驗與應用<br>(4) 建立臨床眼科常見眼部感染症快速且精準檢測多平臺應用<br>(5) 以組織工程開發人類疾病假體<br>(6) 微流體血管屏障技術開發<br>(7) 探討舌頭表面和摩擦潤滑特性以建立體外口腔潤滑測試平臺<br>2. 生醫影像<br>(1) 發展中大型動物腦神經影像專用之磁振造影系統平臺<br>(2) 艾灸與低強度聚焦超音波於人體的治療及保健應用研究<br>3. 奈米醫學<br>(1) 發展奈米聲動力搭配免疫治療以調節腫瘤缺氧及抑制癌轉移之綜合療法<br>(2) 紅血球微囊奈米粒子的研發與利用奈米科技加速幹細胞治療<br>(3) 以奈米劑型再活化學名藥或暫停開發藥物<br>(4) 利用「奈米仿生酶」藥物增加抗癌效能<br>(5) 可吸入藥物劑型在慢性阻塞性肺病動物模式之評估<br>4. 醫用電子<br>(1) 聚焦超音波對皮質傳播抑制訊號之效應<br>(2) 利用電生理-光學造影技術來評估聚焦式超音波神經調控於癲癇治療之效果 |
| **預期績效** | 本計畫依醫療現況所需，開發各類型新興生醫材料、醫療技術及生醫裝置等，110 年度預計持續開發微流體晶片、發展 MRI 磁振造影、開發奈米藥物等。預期可以申請或取得 4 件國內外專利、促成 1 件產學合作案，並積極爭取廠商或產業投資。 |
| **計畫項目** | **建立生物經濟鏈結的技術平臺** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 使用連續式高壓射流方法製備乳液佐劑之效能優化與免疫調節機轉研究<br>2. 發展細胞培養腸病毒 D68 型病毒疫苗<br>3. 開發新型抗原遞送系統以增強免疫反應<br>4. 發展以奈米化藥物作疫苗載體發展念珠菌疫苗<br>5. 廣效型黃病毒疫苗可刺激具保護力的免疫反應並消除 ADE 之潛在風險<br>6. 開發治療型 B 型肝炎病毒疫苗<br>7. 新型流感疫苗血清凝集素蛋白醣體定量分析平臺與其應用<br>8. 探討人類代謝、發炎與感染性疾病之免疫與疫苗作用分析 |
| **預期績效** | 「疫苗接種」仍是預防醫學主動作為之主流，我國目前除了傳統疫苗可預防疾病外，更持續面臨新興及再浮現病原之威脅，因此將透過本研究建置疫苗研發平臺，優化現行疫苗產製技術，並著重於臨床與產業的相關性，加速研發成果進入臨床試驗。110 年度將發展或改良 1 項疫苗產製技術。 |
| **計畫項目** | **生醫研究資源服務與核心設施** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>推動便捷研究資源服務計畫，將生物醫學基本的研究需求，以資源共享原則開發與集中管理，並支援國內各界研究人員所需之研究素材及諮詢服務，節省各機構在設備及管理的人力與經費。包括：<br>1. 生醫研究資源：提供生物資訊、基因體研究平臺與動物細胞庫設施，以及 |

| | |
|---|---|
| | 醫藥衛生研究資料庫(衛生福利資料科學中心國家衛生研究院研究分中心)之服務與相關教育訓練。<br>2. 生醫研究核心設施：穩定提供貴重儀器設施研究分析，以及實驗動物研究相關之服務與教育訓練。 |
| **預期績效** | 除穩定提供上述研究設施服務外，預定辦理 120 場研究資源之教育訓練與研習等相關活動，推廣本計畫之服務並提升研究同仁之試驗效率與水準。 |
| **計畫項目** | **推動醫藥衛生研究** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 推動醫藥衛生研究<br>2. 醫衛人才培育<br>3. 醫衛人才獎助 |
| **預期績效** | 為支援國內醫藥衛生研究機構發展具特色研究，以厚植醫藥衛生相關研究人力及能力，本院以較長的研究期程及較充裕的經費，補助國內最有潛力的醫藥衛生研究主題、研究團隊和優秀的研究人員，藉以截長補短、共享研究資源，促進跨院際之合作研究。達成本院「支援、協調、整合及補助國內各醫藥衛生研究機構之研究工作」之任務。並透過培育及獎助方式，鼓勵優秀科學家投入，以提升國內醫藥衛生研究水準及品質。除積極延攬博士後研究人員外，並與國內多所大專院校辦理特色合作課程學程，共同訓練研究生，以及辦理暑期大專生實習等人才培訓，培訓醫藥衛生研究人才，厚植國內醫藥衛生研發量能量。本年度預計辦理補助 100 件以上研究計畫。辦理 2 場學術研討會，促進研究人員交流與合作。 |
| **計畫項目** | **推動臨床研究合作網絡** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 臨床試驗研究網絡：精神醫學研究網絡<br>2. 臨床研究資料處理與統計分析 |
| **預期績效** | 藉由醫藥衛生合作網絡，建立以疾病為主軸之多中心研究合作模式，結合我國各地區臨床醫學研究人才，針對國人重要疾病議題如物質成癮、小兒感染及癌症治療等進行臨床醫學與轉譯研究。並由臨床研究資料處理與統計分析團隊，提供各項計畫之試驗設計、資料管理及統計支援。建構之 CTIMeS 臨床試驗資料處理平臺，目前提供國內外 79 醫院與機構使用，使用者人數已達 1 千餘人，有效協助臨床試驗執行並大幅減低資料處理成本。預計推動 3 個以上之臨床研究合作網絡。協助本院各項臨床試驗計畫進行。 |

| (二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 57,896 千元<br>材料費： 5,000 千元<br>其他費用： 22,317 千元<br>管理及共同費用： 20,642 千元<br>支出小計： 105,855 千元 |
| 計畫說明 | 本計畫係支應維持符合我國 PIC/S GMP 法規之生物製劑廠基本營運規模，用以維繫國家疫苗及生物製劑製備的能力，並以「強化生命科學技術研究，邁向生醫科技產業」為執行策略之起點，發展我國疫苗自製能力，執行疫苗相關之國家政策並開發新型疫苗，以因應新興傳染疾病疫苗之緊急需求，提供臺灣甚至亞洲地區之疾病預防與健康照護。本院生物製劑廠在產業鏈功能上位於連結上游學術研發及下游業界產品化之角色，負有本土疫苗及生物製劑供應、因應緊急疫情之疫苗製造、轉譯研發成果、協助產學界開發新型生物製劑、培訓國家人才及提升國內生技產業等重要功能。<br>透過本計畫支應生物製劑廠基本維運，本院得以對外承接政府防疫保健政策任務，開發製備國家防疫所需疫苗及生物製劑。本院已完成「細胞培養流感疫苗(H1N1/H5N1)」、「無血清細胞培養腸病毒 71 型(EV71)疫苗」、「EV71 疫苗第 1 期臨床試驗結果」及「無血清細胞培養 H7N9 流感疫苗」之產業界技術授權共 6 件；本院也已進行具商業價值之疫苗開發，例如 B 型腦脊髓膜炎(MGB)疫苗；另積極與本土生技疫苗公司共同合作開發新型疫苗，接受各式委託服務；本院亦承接疾病管制署之卡介苗及抗蛇毒血清委託製造，提供國人使用 PIC/S GMP 等級製劑，充份發揮生物製劑廠之研製能量，提升本國自主防疫能力，增進我國在生技產業之成果與未來發展性。 |
| 計畫項目 | 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 維持符合 PIC/S GMP 法規之生物製劑廠基本營運規模：確保藥品之有效性及安全性，以提供國家防疫政策所需疫苗及生物製劑，並維繫疫苗製備開發能力以便因應國家經常性及緊急防疫需求。<br>2. 透過生物製劑廠穩定維運，本院得以承接政府防疫保健政策任務，例如：(1) 承接疾管署委託製造合約，含卡介苗及 4 項抗蛇毒血清。(2) 維持政府防疫緊急細胞培養疫苗之製備能量及技術，主要為新型流感疫苗。(3) 輔導產業界開發 EV71 及新型流感疫苗。(4) 培育專業人才，扶植本土疫苗產業，降低本國對進口疫苗之需求。(5) 提供核心設施服務平臺，協助產、官、學產品開發與製造。 |
| 預期績效 | 1. 承接卡介苗及抗蛇毒血清委託製造使本院成為符合 PIC/S GMP 國際規範之上市藥製造場所，提供國人防疫保健之需求。<br>2. 透過本院已建立的細胞培養疫苗研發能量，可因應新興傳染病或突發緊急疫情之疫苗研製，並可開發量產製程技術或技轉業界進行量產供防疫使用。<br>3. 本院已建置之疫苗量產技術與品管檢測平臺，可提供產學界服務和諮詢平臺，充分利用資源並帶動相關產業。<br>4. 發展自製疫苗能力，使我國能在他國有迫切疫苗需求時，提供疫苗或生產技術援助他國，進而推動國際衛生外交。 |

| (三) 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 16,581 千元<br>材料費： 9,528 千元<br>其他費用： 28,970 千元<br>設備費： 2,000 千元<br>管理及共同費用： 13,827 千元<br>支出小計： 70,906 千元 |
| 計畫說明 | 本計畫聚焦於臨床上尚未了解明確致病機制的新穎藥物標靶，利用本院生技藥研所新藥研發平臺技術、專長與經驗，結合已建立的核心技術，並籌劃建置新一代技術平臺，進行新穎標靶之鑑定、驗證(target identification and validation)與相關藥物開發，並針對臨床上未被滿足的醫療需求(unmet medical needs)進行新穎標靶鑑定與確效，從 me-too/me-better 進階至 First-in-Class/Best-in-Class 為策略目標。希望作為國內生技醫藥產業的研發案源提供者，屬研發極早期至早期階段、尋找新穎研發標的之前瞻型研究，計畫執行期間隨時依各子計畫進展狀況以及全球研發趨勢進行檢視與 GO/NO-GO 的評估，讓優勢漸失的子計畫下車，並引進具發展潛力之新研發項目。<br>透過分子生物學與轉譯科學(translational science)確認疾病與標靶之關係、化學分子庫篩選進行化合物設計、合成與最優化、動物試驗確定化合物於活體內之藥動特性與藥理活性，以及新一代核心技術平臺等，產出具創新性、前瞻性與本土性的創新藥物，並將所研發之候選發展藥物進一步推動至臨床前與臨床發展，落實新藥上游研究成果之開發與應用。計畫總目標為：<br>1. 進行創新標靶之鑑定與確效，以應用開發為導向，進行 First-in-Class /Best-in-Class 之整合性新藥研究，升級關鍵性創新藥物研發技術平臺；<br>2. 推動產學醫研合作與技術移轉，落實新藥研發成果；<br>3. 建立具國際水準的新藥研究與發展技術平臺，成為我國及亞洲重要的創新藥物研究中心之一。 |
| 計畫項目 | 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 癌症/癌症免疫療法研發標靶<br>2. 感染症藥物開發<br>3. 非酒精性脂肪肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)<br>4. 新一代技術平臺 |
| 預期績效 | 本計畫透過 out-reach 方式與學研單位進行早期藥物研發，導入新藥研發的新領域知識 (domain knowledge)，將基礎研究成果轉為應用研究，進行 First-in-Class/Best-in-Class 之新藥研發，持續促成產業合作、技術移轉或衍生新創公司，亦可對有相關需求的案例，提供輔導以及服務。將研發出來的候選發展藥物繼續透過合作或其他經費支持而推展至臨床前及臨床試驗等中下游階段，創造我國發展生技製藥產業之競爭優勢，強化國內產業價值鏈中的第二棒角色，研發能量得以透過驗證與加值，達到技術產業化、商品化的願景，同時亦可培育新藥研發的跨領域專業人才。 |

| (四) 全人健康促進與成癮防治－成癮防治的深耕與推廣 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費：　5,022　千元<br>材料費：　715　千元<br>其他費用：　7,081　千元<br>管理及共同費用：　3,105　千元<br>支出小計：　15,923　千元 |
| 計畫說明 | 結合本院、食藥署及中醫藥司，協同國內藥癮防治機構籌組跨機構研究團隊，藉由藥物成癮之流行病學、臨床、轉譯醫學研究及教育推廣等面向，依專業分工推動多元成癮防治研究。成果以提供物質濫用防制政策建言、強化新興物質濫用防治、研發成癮治療藥物與策略。輔以成癮治療與處遇專業養成，以及新興濫用藥物檢驗技術開發，實質提升成癮戒治品質，有助於管理及改善藥物濫用及物質成癮問題，落實行政院「有我無毒，反毒總動員方案」之「推動多元戒癮方案」政策，及新世代反毒策略主軸四「多元、具實證且連續之戒毒處遇服務」。 |
| 計畫項目 | 成癮防治的深耕與推廣 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 成癮衛生政策研究：維持社區物質成癮者長期追蹤研究網絡，分析政府藥癮資料庫，實證成果為防制政策參考。<br>2. 藥癮防治轉譯及臨床研究：探討甲基安非他命使用者之臨床特徵與治療動機及需求影響因子。運用成癮動物自我給藥實驗模式，開發具新興影響精神物質治療潛力的藥物，以及成癮治療與處遇專業養成訓練。<br>3. 從診斷生物標記及候選基因探討酒精成癮：找尋國人長期飲酒相關的候選基因與蛋白、發展治療標的。 |
| 預期績效 | 1. 以科學研究為基礎，提供藥物濫用防制決策所需的實證數據及創新技術，擴大我國藥物防制面向，減少藥物濫用引發之危害。<br>2. 研提具實證基礎之藥癮者戒治相關政策建言，及開發具新興影響精神物質治療潛力的藥物、發展戒癮模式，協助提升藥癮戒治成效。<br>3. 找尋國人長期飲酒相關的候選基因與蛋白，開發酒精成癮治療標的。<br>4. 成癮治療與處遇專業養成，精進成癮醫學專業人才培育。 |

| (五) 國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫－藥物化學加值創新研發中心 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 7,843 千元<br>材料費： 5,500 千元<br>其他費用： 4,477 千元<br>設備費： 1,500 千元<br>管理及共同費用： 4,680 千元<br>支出小計： 24,000 千元 |
| 計畫說明 | 配合「亞太生技醫藥研發產業中心」及「國家生技研究園區」的成立，由中研院主提，與經濟部及衛福部於 106 年起共同推動「生技醫藥轉譯創新發展計畫—技術支援平臺主軸」，整合多年來建置有成之專業團隊、技術平臺及所累積之經驗與know-how，解決我國生技產業發展瓶頸之新技術/服務平臺，加速新穎性藥品及醫材進入轉譯驗證及臨床試驗，強化在地產學研創新性生醫產品研發及商品化。此外為強化國家生技園區價值鏈(value chain)第二棒的產業研發能量，達成建構「臺灣創新研發走廊」之總目標，由中研院與衛福部於 110 年共同規劃「國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫」，持續推動核心設施技術升級與關鍵技術開發，並規劃建立整合性國際合作平臺，期能促進國內新技術或新藥研發成果之國際合作契機與技轉機會，拓展國際市場。另外甄選優秀團隊進駐園區，提供種子經費，結合園區所有技術平臺資源，全力支援輔導，完成基因及細胞治療或其它創新轉譯研發等次世代治療方法之轉譯研究及產品開發。 |
| 計畫項目 | **藥物化學加值創新研發中心** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行如下：<br>VMIC 於國家生技研究園區的實驗室設置，持續提供進行新藥研發流程中從活性化合物(hit compound)到先導化合物(lead compound)乃至候選發展藥物(development drug candidate)的一系列開發與評估等服務。新一期計畫將規劃開發更多新藥關鍵技術服務平臺，包含：1. pre-GMP 放大量製程開發；2. 分析方法開發與品質管制；3. 藥物預配方與製劑開發技術等服務平臺，未來也將協助強化所有軟硬體設施，垂直整合園區資源，提供多元化技術服務，進而提升新藥產業發展的國際競爭力。 |
| 預期績效 | 1. 透過「產學研醫合作」模式，將可培育30位以上具藥物開發實務經驗之藥物化學合成人才，填補國內此部分人才不足的缺口。<br>2. 利用三年實戰經驗所累積的能量，持續提供國家生技研究園區進駐廠商及國內產、學、研、醫界小分子新藥研發所需的「藥物化學研究」關鍵技術平臺服務。預計可服務超過50家以上的廠商，締結100件以上委託服務合作契約。<br>3. 既有技術服務平臺升級及開發創新關鍵技術服務平臺，提高國際競爭力。<br>4. 整合園區各單位技術服務平臺，透過群聚效應共同培育基因及細胞治療、或其它創新領域之次世代治療方法之優秀研發團隊，加速建構我國生技產業之研發動能與競爭優勢。 |

| (六) 蚊媒傳染病防治研究合作體系 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 472 千元<br>材料費： 35,000 千元<br>其他費用： 60,659 千元<br>設備費： 4,500 千元<br>管理及共同費用： 24,377 千元<br>支出小計： 125,008 千元 |
| 計畫說明 | 近年臺灣出現登革熱的病例急遽攀升，造成登革病毒有本土化趨勢。為協助解決臺灣登革熱疫情嚴重問題，以及預防如茲卡病毒感染症等新興蚊媒傳染病的爆發流行,本計畫擬建構臺灣登革熱病媒蚊蟲防治之防治技術體系，以及相關病媒蚊蟲防治人才培育。同時投入各縣市登革熱好發地區參與第一線病媒蚊防疫工作。依據環境特性與病媒蚊習性，針對孳生源清除、環境管理、以及成蟲誘捕等全面性施做方式的方案，進行實地施做，依施做結果綜合檢討、調整，建置成一套具體可行之城市登革熱預防醫學推動方案，提供政府施政與社區防疫推動之參考。110-113 年度計畫為延續 106-109 年度綱要計畫，以「預防及控制(prevention and control)」為主軸，結合疾管署、環保署、地方縣市政府防疫工作，將蚊媒相關的研究成果導入至中央與地方的第一線防治工作，期能完成資訊整合、流行病學預測及建置決策支援系統，以降低蚊媒將病毒傳播給國人，減少蚊媒傳染病的發生。 |
| 計畫項目 | 蚊媒傳染病防治研究合作體系 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 因應中央地方即時之防疫需求<br>2. 發展蚊媒防疫新產業<br>3. 配合政府南向防疫之國際合作<br>4. 持續防疫人才之培訓並舉辦國際蚊媒研討會<br>5. 鼓勵新穎蚊媒防疫之基礎與臨床學術研究 |
| 預期績效 | 1. 整合地方與中央防疫資訊,研發新式病媒蚊監測系統及新型蚊媒調查儀器，達到即時有效的防疫預警系統以期在短時間預防疫情發生及長時間控制疫情，即時提供以科學實證為基礎之研究成果供防疫團隊決策之參考。<br>2. 以學術創新支援新興產業關鍵技術，一方面帶動產業創新，一方面配合政府新南向政策將本中心與產官學研合作之相關研究成果、創新技術、分析平臺及防疫商品作為國際交流之基礎，落實防疫科技新南向政策，協助廠商前進東南亞，將科學防疫實務經驗與國內產業合作共同推向國際。<br>3. 延攬國際人才，促進國際交流並強化新興疫病跨域網絡整合與應變能力，阻絕傳染病於境外，也展現臺灣在防疫產業方面的實力，使臺灣成為亞太地區蚊媒傳染性疾病之研究重鎮。<br>4. 利用科普教育的形式如博物館特展及校園社團活動，引介予校園、民眾及外國友人，相信可有效提升民眾對於蚊媒傳染病防治的正確認知，除保障國人身體健康，亦有助促進社會進步發展，大眾對於國家的公共衛生政策及國家專業公共衛生機構的貢獻，也將會因為有效接觸而了解及支持。 |

| (七) 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 1,344 千元<br>材料費： 726 千元<br>其他費用： 31,396 千元<br>設備費： 17,550 千元<br>管理及共同費用： 12,358 千元<br>支出小計： 63,374 千元 |
| 計畫說明 | 隨著長照 2.0 資源佈建與健康照護產業蓬勃發展，照護資源與資訊需良好整合，以利帶動提供優質之整合式服務。本計畫延續前階段之智慧化科技導入長照各個環節，並更強調「整合性」之照顧服務，融入公共衛生預防醫學三段五級概念，透過智慧物聯網及 AI 科技，規劃以 ICT 串連整備整體照顧體系，以建立智慧醫療長照整合應用、本土化在宅醫療服務型態實證研究、精準醫療與證據醫學的失智症照護發展，以完善我國在宅醫療及社區整體照顧模式之發展。其次，以 AI 科技強化自主健康管理，建立輔助失智症預測與評估及具證據醫學之非藥物介入模式，延伸並整合健康促進、延緩失能、失智及長照服務支援居家醫療的全人照護服務。同時聚焦提升偏鄉長照及醫療照護資源的量能與有效運用，開發偏鄉在地化之多元長照服務模式，並透過創新研發、科技應用、整合與推廣，致力於建構偏鄉從預防保健至長照醫療之連續性資訊服務整合，推動形成多元連續性之社區照顧防護網。過程中透過技術加值帶動健康福祉產業發展與衛福部政策連結，發展具 AIoT 技術應用之輔導案，透過法人客製化輔導廠商跨業整合推動符合在地需求之健康福祉創新服務，並能夠透過場域試驗推動至國內外市場。<br>本計畫為「銀髮智慧健長照及科技服務創新模式開發計畫」第二期計畫，與經濟部工業局、衛生福利部醫福會共同執行，預計自 110 年 1 月起執行至 113 年 12 月止。 |
| 計畫項目 | 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 智慧整合長照服務與醫療照護服務資源，優化整體照護模式<br>2. 以智慧物聯網實踐偏鄉社區共生長照整合模式<br>3. 以精準醫療與證據醫學為基礎發展失智症相關照護<br>4. 利用智慧物聯網及 AI 科技建立個人化健康管理服務模式 |
| 預期績效 | 1. 透過資通訊科技強化服務整合與資訊統籌分析應用於判讀決策，建立品質指標監測跨域服務銜接的評值與成效。對各級醫療長照單位，降低整合所需的人工成本、提供更多決策數值以提高整合式服務品質為目的、提供快速產出資料提升評鑑作業效益。<br>2. 培養跨專業合作的居家醫師，精進臨床醫師專業能力，並提供本土化在宅醫療服務型態之政策建議，以提升居醫照護品質；發展符合偏鄉在地需求之長照人力培訓模式及以智慧物聯網實踐偏鄉社區共生長照整合模式，以翻轉偏鄉在地照顧模式，創造在地的產業永續與照顧的經濟發展，輔助並提升偏鄉長照服務效率；<br>3. 瞭解失智症患者的流行病學特徵，探討其長期病因與死因，以作為實證基 |

| | |
|---|---|
| | 礎供國家發展失智症照護政策，建立失智症患者與其子女之世代登錄系統，及證據醫學的非藥物介入平臺協助照護模式推廣，以強化失智症相關照護；建立疾病風險預測模型及預警機制，有效降低疾病負擔及社會成本，優化整體照護模式之內容、建立資料生態系，並串聯相關業界帶動相關產業發展。<br>4. 透過品質監控指標，提高整合式照顧服務的可近性與品質；推動歸人連續性健康資訊整合，協助地方政府建立服務綜效分析模型，回饋政策之施行，促進活躍老化，並舒緩高齡社會勞動力不足的問題。同時透過技術加值帶動健康福祉產業發展與衛福部政策連結，發展具 AIoT 技術應用之輔導案 |

| (八) 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 5,448 千元<br>材料費： 29,750 千元<br>其他費用： 24,104 千元<br>管理及共同費用： 14,365 千元<br>支出小計： 73,667 千元 |
| 計畫說明 | 本計畫聚焦於罕見疾病(罕病)，包括難以診斷之症狀(難症)，將為病患提供有效之全基因體診斷，用以改善治療，並且採用 iPSC 技術，從事相關之功能性基因體學(functional genomics)研究與藥物開發。本院以先前執行「亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫」所建立之技術團隊與合作網絡為基礎，進一步擴大規模提昇品質，除了持續加強罕病及難症之全基因體檢測，建立全國性登錄系統之外，另外將引進細胞生物學、系統生物學、生物資訊、大數據分析和生技製藥的專才，針對臺灣特有之單基因疾病，包含 Fabry disease cardiac variant, CASADIL, Marfan Syndrome, familial cancer 等疾病標的，以系統化產業化方式，提供罕病及難症之個人化醫療，瞭解分子致病機轉，並且佐以 AI 技術進行藥物篩選。本計畫包含三個相互扣合的子計畫：優化罕病及難症之基因體檢測流程；建立罕病病患 iPSC 細胞株與分化之平臺；罕病及難症藥物開發，將以服務病患為出發點，和國內外產學研單位進行合作，開發創新治療方式，落實精準醫療。本計畫具備研究題材、技術團隊、產業鏈結之有利發展條件，將以臺灣醫療體系之優勢，拓展相關生技產業發展之機會。 |
| 計畫項目 | 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 優化罕病及難症之基因體檢測流程<br>2. 建立罕病病患(心血管、癌症) iPSC 細胞株之平臺<br>3. 家族性癌症及罕病之藥物開發 |
| 預期績效 | 1. 跨域整合，提升我國在疾病的診斷與治療之研發能力。<br>2. 建置健康資料庫，疾病研究之永續基礎建設，包括：罕病及癌症基因體資料庫、罕病及難症之基因目錄、iPSC 細胞庫等。<br>3. 加入國際研發社群，獲得國際夥伴技術支持並提升能見度：與 GA4GH (the Global Alliance for Genomics and Health)及 Illumina 等單位合作，增進資訊交流。<br>4. 透過持續加強罕病及難症之全基因體檢測、分子致病機轉之了解、罕病及難症之個人化醫療，以 AI 技術進行藥物篩選，改善罕病檢測及治療，並降低無效醫療之衝擊與支出。<br>5. 藉由本計畫團隊在過去已建立的各項基礎，加上臺灣完善的醫療網絡，提升各界對罕病關注，有機會創造臺灣罕病及難症之特色醫療健康產業。 |

| (九) 建立國安及高價值疫苗之產業化中心 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 678 千元<br>材料費： 8,000 千元<br>其他費用： 30,776 千元<br>設備費： 16,000 千元<br>管理及共同費用： 13,433 千元<br>支出小計： 68,887 千元 |
| 計畫說明 | 國家強化自我防疫能力以確保國家安全，重要之一環為疫苗自製，本院奠基於過去疫苗臨床開發及上市疫苗委託製造經驗，執行本計畫以全面提升因應緊急疫情有效/快速研發疫苗之能力，並進行高價值疫苗開發，將以數個重要疫苗為開發標的並據以構建生產技術平臺，亦將極力爭取廠商合作進行後續量產及臨床試驗，以強化我國防疫網絡。計畫執行重點如下：<br>1. 構建符合 WHO 規範 GLP 等級新流感疫苗株之製備能力，並搭配現有臨床使用佐劑，同步建構大型生物反應器，開發高量生產之新製程，以強化政府因應新型流感防疫能量。<br>2. 開發高價值廣效型肺炎鏈球菌疫苗，完成 GMP 製程開發，強化疫苗生產技術以協助政府進行肺炎之防範，爭取產業合作提升國內疫苗產業。<br>3. 開發治療性肺結核疫苗用於治療潛伏性肺結核，並以本院接受 BCG 上市藥委託製造經驗為基礎，製成高劑量 BCG，結合奈米技術的應用，克服目前在治療膀胱癌上的瓶頸。<br>4. 發展新穎腺病毒粘膜載體疫苗對抗腸道病毒如諾羅病毒及新興腸病毒如 EV-D68 的感染為主要目標，可因應緊急或大規模新興傳染病的疾病控制。<br>5. 發展核酸疫苗以應付緊急疫情，並以開發廣效型流感疫苗為標的，建立核酸疫苗產程，以因應未來可能的高危險性無法培養的病原體威脅。 |
| 計畫項目 | 建立國安及高價值疫苗之產業化中心 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 大流行流感疫苗緊急生產國安疫苗<br>2. 廣效型肺炎鏈球菌疫苗產業化應用<br>3. 開發肺結核治療型疫苗與高劑量卡介苗作為膀胱癌治療型疫苗<br>4. 新興傳染病疫苗緊急生產開發平臺 |
| 預期績效 | 1. 建立 GLP 等級的大流行流感病毒疫苗株生產技術，建置 200 公升量產製程技術並進行演練，以 6 個月生產 10 萬劑為目標。<br>2. 以本院既有技術為基礎，開發廣效型肺炎鏈球菌疫苗，建立候選疫苗細胞庫、GMP 製程技術及完成 GLP 臨床前試驗。<br>3. 發展治療型肺結核疫苗有效控制潛伏性肺結核，結合奈米技術的應用，縮短整個治療膀胱癌療程。完成治療型肺核疫苗，強化肺結核防疫。<br>4. 利用腺病毒載體構築帶有諾羅病毒及腸病毒 D68 抗原基因之多價型疫苗 Ad-D68/NoV，並進行相關特性分析及開發製程與發展檢測技術。利用 DNA 載體構築帶有流感病毒 Me2、HA 與 NA 抗原基因(pMe2/HA/NA)，並進行相關特性分析及開發 GMP 製程與分析方法。 |

| (十) 新興生醫臨床試驗提升計畫－強化早期臨床試驗能量 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 5,408 千元<br>材料費： 9,910 千元<br>其他費用： 31,622 千元<br>管理及共同費用： 11,370 千元<br>支出小計： 58,310 千元 |
| 計畫說明 | 完善的早期臨床試驗平臺是國內生技醫藥產業能否成功進入臨床應用前最重要的一環。隨著精準醫療(Precision Medicine)快速發展，早期臨床試驗在新藥/新療法的開發上扮演的角色更是日趨重要，然我國早期臨床試驗中心之相關人力與軟硬體設施、資源早已不敷因應。此外，相較於跨國大藥廠，國內廠商於新藥、新療法及新創醫材開發的資金、規模與經驗上確實較為不足。因此如何整合並強化我國相關領域之資源與專才，配合政府生技產業法規鬆綁及人才培育政策之推動，全面完善早期臨床試驗能量，提供我國廠商一個優質之早期臨床試驗環境，協助廠商試驗設計與執行，提供方向策略、法規諮詢，最終達成協助國內廠商送食品藥物管理署審查新藥/醫材等早期臨床試驗案件達 75%；及國內廠商開發之生技相關產品成功上市是本計畫推動之目標。<br>本計畫自 109 年度起併入衛生福利部「新興生醫臨床試驗提升計畫」項下，預計自 109 年 1 月起執行至 112 年 12 月止。 |
| 計畫項目 | 強化早期臨床試驗能量 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 建立早期臨床試驗網絡，提升早期臨床試驗中心之規模與品質<br>2. 培育高階早期臨床試驗人才與國際合作<br>3. 建立國人特有或常見之疾病相關基因變異資料庫 |
| 預期績效 | 1. 至少培養 10 位早期臨床試驗專業人員(研究醫師、研究護理師、藥師、統計專家、臨床試驗行政管理/策略分析專才)。<br>2. 提供臨床試驗規劃及諮詢至少 8 件；執行產學合作案至少 8 件；執行早期臨床試驗至少 8 件。預計 112 年達成國內廠商送 CDE 審查新藥之早期臨床試驗案件之 75%。 |

| (十一) 精進臺灣環境健康－以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 4,222 千元<br>材料費： 3,230 千元<br>其他費用： 16,592 千元<br>管理及共同費用： 5,824 千元<br>支出小計： 29,868 千元 |
| 計畫說明 | 儘管石化工業區附近監測研究不少，但長時間廣泛性及系統性地監測評估研究仍缺乏；再者，在進行健康調查與生物暴露或效應指標研究時，並未同時進行環境檢測，故無法釐清石化工業區附近污染物暴露與居民不良健康效應之因果關係。若能針對石化工業區內之污染物質的毒理資料、環境暴露資料 (環境監測數據) 及流行病學進行整合，結合新穎的風險排序技術，提供整合性的健康風險評估架構，將可瞭解石化工業區主要污染源暴露及其貢獻量，提供環保相關單位擬定管制對策。此需要結合暴露評估、風險評估、毒理學、流行病學等不同領域的專家學者共同合作、努力，藉由不同面項的整合，全面了解外在環境暴露、人體內在暴露與健康效應的關聯，以預測、監控可能的影響，以達早期偵測預警、及時預防和解決問題的效果。<br>本計畫將建立石化工業區環境中關切毒性危害物質之特徵、分布與來源，並進行健康影響推估，以及結合周遭學童之健康調查，藉由系統性研究，瞭解污染物及其來源對健康造成的影響，建立「以健康為基礎」之環境衛生研究及管制策略，有效降低國人受到石化工業環境之健康影響。<br>本計畫由本院及國民健康署共同執行，預計自 108 年 1 月起執行至 111 年 12 月止。 |
| 計畫項目 | 石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估 |
| | 本計畫 (108 年 1 月-111 年 12 月，共 4 年，第 3 年)執行內容包括：<br>1. 石化工業區學童環境 VOCs 及 $PM_{2.5}$ 之暴露回溯<br>2. 石化工業區毒性化學物質毒性資料彙整與健康影響評估<br>3. 石化工業區周邊居民與學童流行病學調查。<br>4. 石化工業區特定污染物生物指標分析方法建立<br>5. 石化工業區 $PM_{2.5}$ 之健康成本效果評估<br>6. 石化工業區居民呼吸防護具效能評估與開發 |
| 預期績效 | 1. 提出工業區空氣污染物質之危害鑑識、時空間分布特徵與管制策略研擬，改善工業區環境空氣品質。<br>2. 進行環境易感族群健康調查，瞭解石化工業區毒性危害物質暴露對民眾健康之影響。藉由實證科學證據，協助公共衛生政策、管制標準修訂；並提出環境危害物之個人保護建議。<br>3. 提供石化工業區孩童體內特定污染物之暴露劑量或產生生物效應之劑量，以進一步提供評估污染物對孩童可能造成健康危害之依據。 |

| (十二) 食品安全智慧先導防制科研計畫－安全評估研析 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 1,575 千元<br>材料費： 530 千元<br>其他費用： 4,996 千元<br>管理及共同費用： 1,720 千元<br>支出小計： 8,821 千元 |
| 計畫說明 | 本計畫於前期「食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進」已引進 Tox 21 對國內疑似內分泌干擾物質之農藥進行危害預測，及以毒理生物資訊工具對農藥共暴露進行危害分析，建構結合 QSAR 與毒理路徑資訊預測致癌性之生物資訊工具及斑馬魚毒物篩檢平臺，快速篩選食品中潛在危害，且完成農藥及動物用藥危害排序矩陣，提供危害物優先關注程度，有效分配管理資源，並建構證據權衡評估系統及發育毒性篩選驗證機制，針對生殖發育毒性提出食品容器、包裝材料及印刷油墨之優先關注名單。惟過去僅針對單一食品接觸物質進行預測，而混合物效應複雜度更高，建立其危害分析模式有其必要性，此外考量飲食建議值之制定應同時權衡危害與效益兩層面方能更為全面。因此本期計畫預計建立食品接觸物質與混合物風險評估模式及整合性食品效益與風險評估架構，提供食品相關政策規劃之科學依據。<br>本計畫為衛生福利部食品藥物管理署「食品安全智慧先導防制科研計畫」項下的子項計畫，預計自 110 年 1 月起執行至 113 年 12 月止。 |
| 計畫項目 | 食品安全智慧先導防制科研計畫－安全評估研析 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 引進及解讀 EFSA (2019)新風險評估指引及彙整國際間單一及多種食品的風險與效益評估方法。<br>2. 開發預測模型研析食品接觸物質遷移量，並以紙類為測試標的，建立 LC-MS、GC-MS 等檢測系統。<br>3. 連結新的營養調查資料進行 FoodEx2 分類。 |
| 預期績效 | 1. 建立食品接觸物質及混合物風險評估模式，瞭解混合物質之交互作用，降低評估之不確定性，並提出具食品安全之建議攝食基準值，作為未來訂定容許量及飲食建議量之參考<br>2. 建構食品接觸物質遷移量預測模型及包材原料污染評估檢測系統各 1 個，完成混合物之健康風險評估及食品效益/風險評估方法研究報告各 1 份，及針對攝食資料庫建立 FoodEx2 的部分分類。 |

| (十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 2,335 千元<br>材料費： 25,736 千元<br>其他費用： 18,759 千元<br>設備費： 1,000 千元<br>管理及共同費用： 11,586 千元<br>支出小計： 59,416 千元 |
| 計畫說明 | 為解決國人肥胖衍生相關健康問題，本計畫將利用本院所研發的生醫材料與儀器，並整合醫院臨床資料與人體樣本之多重體學分析數據，以及本院營養飲食行為的世代研究資料和全基因分析結果，透過與本土優秀人工智慧業界團隊合作，建立國人肥胖基因與飲食和環境因子的完整大資料庫，成為預測國人肥胖症衍生相關疾病及建議治療策略的整合性智慧醫療支援系統。同時，將針對中壯年族群體重過重及肥胖者，發展生活型態改變之介入服務，運用隨機分派進行介入，透過後續追蹤及試辦推廣，執行結果導入系統進行回溯性驗證，再透過反覆學習，優化系統的演算邏輯，使智慧醫療系統運作之精確度及效能達到最佳化。此外，也透過多重體學分析發現疾病新的生物標記及新穎治療標的，成為未來研發醫工材料、儀器及藥物的依據。已研發中的醫療儀器及生醫材料也藉由本計畫之動物疾病模式及分子遺傳研究平臺的驗證，發展出一套肥胖症的新穎治療技術。<br>運用為國人專門開發出之整合性智慧疾病預測系統，將預測出肥胖個體未來可能發生之代謝疾病，並提供科學實證基礎之政策建言，降低健保醫療支出。並藉此建構成一在地化、適合國人之整合性肥胖症及相關衍生疾病的創新智慧醫療技術與產品。 |
| 計畫項目 | 肥胖之整合性智慧醫療研究 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 肥胖症治療：工程技術對抗肥胖問題之應用<br>2. 智慧預測系統及介入模式<br>(1) 肥胖生活型態流行病學調查資料庫<br>(2) 智慧預測系統之建置<br>3. 運用多種細胞與動物模式開發肥胖及其衍生疾病之新穎標靶及治療方式 |
| 預期績效 | 1. 研發治療肥胖症之醫工材料及儀器，創造肥胖治療產業價值。<br>2. 建立國人肥胖與相關疾病之遺傳代謝多重體與流行病學大資料庫，發掘新穎治療標靶，協助疾病預測與治療策略之開發，建議有效治療策略，減少肥胖產生的健康問題。<br>3. 與業界合作，開發人工智慧科技用於診斷與預測肥胖引起之代謝疾病，推動智慧預測疾病的產業發展。<br>4. 透過大數據分析，發掘肥胖及衍生慢性疾病之新穎的診斷生物標記及治療標的，促進製藥產業發展。<br>5. 提供整合性智慧醫療之科學實證的政策建言，降低健保醫療支出，提升國人健康。 |

| (十四) 空污危害與健康防護之防制新策略 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 2,728 千元<br>材料費： 12,022 千元<br>其他費用： 15,848 千元<br>管理及共同費用： 7,412 千元<br>支出小計： 38,010 千元 |
| 計畫說明 | 近年來民眾對於空氣品質之需求日益殷切，改善空氣品質施政步伐刻不容緩，行政院於 106 年 12 月通過「空氣污染防制行動方案」，要求行政單位透過跨部會協調機制進行業務整合，加速確實解決國內空氣污染的問題，同時將空氣污染防制法修正草案審查列為立法院優先法案，該案已於 107 年 8 月 1 日公告修正通過，現階段改善空氣品質為環境保護署施政首要重點。<br>空氣污染問題對於環境及民眾健康影響，普遍受到重視，中央及地方各級環保主管機關依空氣污染防制法立法宗旨，須負起空氣污染防制，維護生活環境及國民健康之責，本計畫基於行政院推動空氣污染防制行動方案，改善空氣品質之施政重點，環境保護署除將空氣品質監測資料，進行解析空氣污染物時間與空間分布特徵及影響因素、推估監測地區污染來源及提供污染源管制策略評估參考外，並透過跨部會與衛生福利部合作，提升環境空氣品質與促進民眾健康，應上從空氣污染防制、空氣品質預警，中至生活環境的空氣品質改善，下到強化個人保健與健康防護著手，提升民眾健康，達成落實國家空氣污染防制政策。<br>本計畫由本院與環境保護署、衛生福利部國民健康署共同執行，預計自 109 年 1 月起執行至 112 年 12 月底。 |
| 計畫項目 | 空污危害與健康防護之防制新策略 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 臺灣空氣污染物暴露評估、預警及防護<br>2. 空氣污染健康效應評估與成分危害評估<br>3. 早期預警生物指標與檢測平臺<br>4. 利用網格模式、環境法醫與建築醫學探討空氣污染防制：著重於呼吸道健康與疾病之影響 |
| 預期績效 | 1. 提供符合國內真實情形的暴露參數及合理性的風險參數。並利用本地暴露與健康評估成果，偵測空氣污染對主要健康(如肺部或心血管)之最低效應濃度，可做為空氣污染管制建議標準之強力依據。<br>2. $PM_{2.5}$ 化學成份可作為環保施政及健康風險評估科學依據。<br>3. 藉建築醫學專業，研發創新的環境介入治療模式，改善居家室內外空氣污染環境，降低疾病的惡化及發病率。<br>4. 開發與應用巨量資料分析技術、暴露評估技術等，培育環境、生醫與數理跨領域人才。 |

| (十五) 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 3,039 千元<br>材料費： 6,555 千元<br>其他費用： 12,150 千元<br>設備費： 11,000 千元<br>管理及共同費用： 7,932 千元<br>支出小計： 40,676 千元 |
| 計畫說明 | 行政院規劃之臺灣 5G 行動計畫，總體目標包括 1. 打造智慧醫療、智慧製造、智慧交通等 5G 應用國際標竿場域；2. 建構 5G 技術自主與資安能力，打造全球信賴的 5G 產業供應鏈；3. 以 5G 企業網路深化產業創新，驅動數位轉型；4. 實現隨手可得 5G 智慧好生活，均衡發展幸福城鄉。其中行動計畫主軸二為建構 5G 創新應用發展環境。本計畫由衛福部提出，旨在建立 5G 智慧醫療標竿實例，並將與經濟部、原委會等相關機構建立協力機制，並紮實地在偏鄉等實作環境提出結合 5G 的整合方案以解決相關醫療資源缺乏問題。<br>本計畫善用衛福部大數據網絡及臺灣資通訊產業能量優勢，導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護，利用遠距醫療及行動醫療改善偏鄉醫療環境，帶動智慧醫材，擴大居家輕量藍牙 APP 之使用情境並提升居家醫療服務效率，多元醫療場域健保虛擬卡試辦，朝健保卡虛擬方案建置使用模式，以及研析美國、歐盟、日本等先進國家智慧醫療器材軟體上市前審查制度，蒐集行動醫療科技醫材之最新國際標準、指引等，並透過加強智慧科技醫療器材法規諮詢輔導，加速國內智慧科技醫療器材產品發展與上市，以提升臺灣生醫/數位醫療產業之國際競爭力。<br>本計畫由本院與衛生福利部中央健保署、食品藥物管理署共同執行，自 109 年 1 月起執行至 112 年 12 月底。 |
| 計畫項目 | 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 利用 5G 智慧科技建置線上遠距學習及遠端協同會診支援系統平臺，提升偏鄉醫療人力專業技能信心。<br>2. 運用行動醫療服務開發偏鄉醫療資源共享系統。 |
| 預期績效 | 1. 在偏鄉利用 5G 智慧科技結合遠距醫療與行動醫療之解決方案，並完成 1-2 個場域測試及實證。<br>2. 利用 5G 智慧科技開發偏鄉醫療資源共享系統及線上學習系統，並完成 1-2 個場域測試及實證。 |

| (十六) 建置國家級生物資料庫整合平臺 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 1,649 千元<br>材料費： 36,600 千元<br>其他費用： 31,389 千元<br>設備費： 3,000 千元<br>管理及共同費用： 17,596 千元<br>支出小計： 90,234 千元 |
| 計畫說明 | 2018 行政院生技產業策略諮議委員會(2018 BTC)歸納多位委員重要意見指出，綜覽全球新技術趨勢下，臺灣的創新競爭力、研發能量十分豐沛，但必須引進國際產業，進行國際化鏈結，才能於國際占一席之地，並強調醫療資料與生物資料庫整合的重要性，期望在兼顧個人隱私保護及電子數據品質下，參考歐盟 GDPR 標準或美國 FDA Part 11 Compliance 認證規範，開放健康醫療資料等大數據予產學研醫使用，並整合 Biobank 使臺灣能在數位醫療發展上站穩腳步，讓資料庫的應用能夠將臺灣推上國際。<br>為能達成上述目標，本計畫將透過經費補助與協商，建立一個國家級人體生物資料庫整合平臺。並委由國家衛生研究院建立中央辦公室來管理，負責收集各加入整合平臺的人體生物資料庫檢體數量及資料，並將檢體收集流程以及檢體品質達成一致性的標準；也要建立充足且一致性的醫療資訊。也將投注部分經費於收集檢體之加值服務，以進一步擴增這些醫療資訊之附加價值，以及數據內容，建立一個龐大完整的生醫大數據，符合生技製藥，人工智慧，輔助醫療等產業界的需求。也有利於新藥新技術和人工智慧新技術的研發，此整合平臺將擁有龐大商機。經由商業利益回饋機制，也可以進一步壯大此國家級人體生物資料庫平臺的所有加盟機構。 |
| 計畫項目 | 建置國家級生物資料庫整合平臺 |
| | 本計畫 (109 年 1 月-112 年 12 月，共 4 年，第 2 年)執行內容包括：<br>1. 透過國家級生物資料庫整合平臺的建立，鼓勵國內現有 32 家生物資料庫加入，統一檢體以及醫療資訊之收集、處理、儲存、利用等標準作業流程。<br>2. 在申請案方面也將建立合作機制，以中央辦公室為單一窗口。經由透明且公開之機制，匯集各家生物資料庫所持有之檢體及醫療資訊，供外界申請運用。中央辦公室目前預定設於國家衛生研究院人體生物資料庫。<br>3. 此人體生物資料庫整合平臺也將以經費投注於人體生物資料庫檢體之加值服務，以進一步增加這些醫療資訊之附加價值，擴大本人體生物資料庫整合平臺的數據內容，建立一個龐大完整的生醫大數據，符合生技製藥，人工智慧，輔助醫療等產業界的需求。 |
| 預期績效 | 1. 活化臺灣現有之各人體生物資料庫功能及其寶貴檢體和相關臨床資訊。藉由專家指導，執行這個整合平臺入/出庫檢體品質及臨床數據的標準化及格式化，將可以落實跨庫分享的目標。<br>2. 透過人體生物資料庫檢體之加值服務，以及獎勵申請案之提供，可以擴大本人體生物資料庫整合平臺的數據內容。出庫臨床數據的標準化及格式化，更是建立一個龐大完整的生醫大數據的重點核心。<br>3. 人體生物資料庫標準化的檢體品質和醫療資訊，可以合法出庫提供學術界 |

| | |
|---|---|
| | 和產業界多元化之利用。本平臺也將建立友善的申請路徑，符合生技製藥，人工智慧，健康醫療等產業界的需求，出庫後之效益龐大。<br>4. 透過高品質的資料與數據庫，可以吸引國際資源投入，進行國際合作以開發新藥或新技術。<br>5. 一旦有豐富的申請案，透過商業利益回饋機制，除了可以回饋公益團體，也可以進一步壯大各家機構之人體生物資料庫，提升本整合平臺之效能。 |

| (十七) 健康大數據永續平臺 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 4,946 千元<br>材料費： 8,000 千元<br>其他費用： 111,474 千元<br>設備費： 13,380 千元<br>管理及共同費用： 33,380 千元<br>支出小計： 171,180 千元 |
| 計畫說明 | 臺灣具有全球最好的醫療照護及健保體系、堅實的資通訊科技(ICT)、豐富的工程人才庫與研發能量以及世界知名的製造業生態系統。2019 年臺灣健康照護體系被國際商業雜誌(CEOWORLD)評比為全球第一；另根據全球資料庫網站 Numbeo 資訊，2020 醫療保健指數(Health Care Index)排行榜臺灣繼續蟬聯世界第一。無論是醫療水準、創新、資訊硬體製造等方面皆獲國際肯定，透過這些優勢的資通訊技術及醫療大數據，結合 AI 軟體技術的快速發展與前瞻應用，臺灣將在全球的生技產業扮演更重要的角色。本計畫配合行政院推動的「生醫產業創新推動方案」，透過跨部會合作，推動臺灣生醫邁向數位、精準及智慧醫療等新興科技領域發展。為落實 2030 智慧國家之願景，在既有「5+2 產業創新方案」及「數位國家．創新經濟發展方案(DIGI+)」的推動基礎上，擘劃我國精準健康藍圖，建構新興生醫臨床試驗及產業發展環境。本計畫將聚焦我國重點癌症、感染症致病原、心血管疾病等重要健康議題，前瞻性進行基因定序及基因檢測資料與臨床資料之收錄，以建構臨床卓越之精準建康平臺，促成臺灣精準醫療/個人化醫療、臨床研究與產業發展之環境，俾使臺灣生技產業成為國際價值鏈重要之一環。 |
| 計畫項目 | 健康大數據永續平臺 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 建立精準健康大數據主題式資料庫及整合分析<br>2. 建立癌症醫療次世代基因定序臨床資料<br>3. 精準醫療國內外公私合作聯盟運作 |
| 預期績效 | 本 4 年期計畫將：<br>1. 完成建置癌症/感染症/心血管疾病精準健康主題式資料庫，結合癌症基因檢測圖譜與臨床/治療資料，以健康大數據專區提供服務，並應用 RWD 及大數據整合分析平臺促進藥物及健康產業創新研發，建構具垂直整合橫向連結永續經營的國際級健康大數據平臺。<br>2. 建立數位化管理之檢體收集/保存/利用之系統，擴充國家級人體生物資料庫整合量能。<br>3. 達成前瞻性(prospective)收錄 4000-4800 例癌症病患之次世代癌症基因檢測圖譜與隨後相關治療之臨床資料庫建置。<br>4. 招募 10 家國內外精準醫療業者參與公私合作聯盟(PPP)，訂定組織章程及合作聯盟資源使用之管理規範及監督機制，持續運作，驅動精準醫療研發。建置生醫資料運用加值之精準健康照護平臺，推動創新健康醫療商化應用服務模式 1 案，並促成 1 家與國際鏈結之科技大廠設立研發中心。 |

| (十八) 開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗 | |
|---|---|
| 經費需求 | 人事費： 4,016 千元<br>材料費： 20,000 千元<br>其他費用： 19,303 千元<br>設備費： 6,500 千元<br>管理及共同費用： 12,068 千元<br>支出小計： 61,887 千元 |
| 計畫說明 | 本計畫規劃研究技術平臺之開發至臨床試驗之進行，發展一多面向之新穎癌症、腦神經及阻塞性血管疾病的細胞及基因治療方案，突破這些疾病現有之癌症免疫治療的瓶頸。本計畫的創新策略包括：1. 將以原有豐富動物實驗及臨床試驗基礎的樹突細胞輔助之癌症疫苗策略為中心，引進精準治療及重組蛋白技術，進行初期臨床試驗以及結合基因轉殖胞及免疫調控藥物之動物實驗。運用嵌合抗原受體基因轉殖技術，建構新穎基因轉殖自然殺手細胞，除可直接進行免疫治療外，也可結合樹突細胞免疫治療達到加成之療效。並開發獨特之免疫功能調控藥物，進一步活化免疫刺激及腫瘤毒殺功能細胞，同時抑制免疫調節細胞，擴大細胞免疫治療之功效。同時，2. 除了以幹細胞及誘導性多功能細胞，或其分化之特定細胞直接移植入組織的細胞治療途徑，將開發以幹細胞或特定細胞衍生物為基礎的新興療法，並聚焦於開發新興細胞應用技術。此外，3. 計畫團隊將設置一套支援細胞量產、修飾、鑑定、及管理，藥物傳遞、放射性標記、基因轉殖、實驗動物、輔助治療技術及醫學影像偵測之技術平臺，以加速未來細胞及基因療法相關製劑之生產。預期執行本計畫後，所開發的各項支援平臺技術，除能授權或技轉，亦能推升我國在細胞及基因醫療的產業發展。 |
| 計畫項目 | **開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗** |
| | 本計畫 (110 年 1 月-113 年 12 月，共 4 年，第 1 年)執行內容包括：<br>1. 創新性樹突細胞及 CAR-NK 細胞合併抑制免疫調節細胞之多面向癌症治療策略<br>2. 開發細胞與基因應用技術以治療腦神經及阻塞性血管疾病<br>3. 發展全方面細胞與基因治療關鍵平臺：細胞治療之基礎關鍵平臺之建置，包括細胞量產、疾病診斷、輔助治療及預後評估 |
| 預期績效 | 本 4 年期計畫將：<br>1. 完成 2 項以樹突細胞為基礎之新穎癌症疫苗臨床試驗，以及預定產出 1～2 項 CAR-NK 細胞發展候選藥物或促進癌症免疫治療小分子候選藥物。<br>2. 完成開發 1-2 項以細胞或其衍生物之新興治療技術，及開發 1 項基因編輯為基礎的新興治療技術，藉以提供產業與臨床之應用。<br>3. 開發 1 套細胞量產化之生物反應器原型機組。完成至少 1 種奈(微)米藥物載體之製程開發。建立 1 套能在活體動物偵測胰臟腫瘤的核子醫學影像方法，用於評估細胞治療之療效。 |

## 二、經建計畫

| (十九) 國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫 | |
|---|---|
| 經費需求 | 資本門： 10,000 千元<br>支出小計： 10,000 千元 |
| 計畫說明 | 1. 建立平時/戰時皆可發揮功效之全功能國家級疫苗廠：受到全球化與國際化影響，疫病已無遠弗屆，面對國內外各種傳染病的威脅，各種傳染病高階疫苗研發技術與系統不斷推陳出新，先進國家紛紛導入防疫政策，故新建全功能國家級疫苗工廠，以迅速強化並提升國家疫苗自行研製能力並與國際接軌，相關工作刻不容緩。<br>2. 與疾管署防疫中心組成完整疫苗開發網絡，降低現有疾管署委託製造產品供應中斷風險：疾管署防疫中心與國衛院功能互補，可共同串接台灣疫苗開發任務，配合疾管署防疫中心提升傳染病致病原偵測、確診及分離等能量，國衛院將可銜接後續之檢測及疫苗開發任務，以建置完整之防疫體系，相輔相成。<br>3. 健全國內疫苗產業發展基礎架構：有鑒於生物科技產業為 21 世紀世界各國科技發展重點之一，美國衛生研究院(National Institutes of Health,NIH)曾指出疫苗研發為帶動相關生物技術發展的最好基石，且著眼於疫苗產業為生物科技產業重要的一環，實應建全國內疫苗產業發展基礎架構。因此建立我國疫苗研究發展與承接量產的一貫體系，有助提昇我國生物科技整體產業水準。 |
| 計畫項目 | 國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫 |
| | 本計畫 (110 年 1 月-116 年 12 月，共 7 年，第 1 年)執行內容包括：<br>整體規劃設置包括：卡介苗區、抗蛇毒血清區、病毒性疫苗區、細菌性疫苗區、新疫苗及生物製劑產品開發區及產品開發區等 6 條分別獨立完整之生產線，並配置製造設備及隔離操作艙(Isolators)；以及生物安全第三等級動物實驗室(2 單位)。以生物製劑之開發階段分區規劃：1. 臨床用藥至上市藥階段產品生產區；2. 臨床前試驗至臨床一期產品開發區。 |
| 預期績效 | 本計畫將：<br>1. 生物製劑二廠將建置疫苗研製高品質模組化技術平台<br>(1) 提升疫苗開發之上、中游研發品質、能量及效率。<br>(2) 建立各式疫苗研發「模組化」標準流程及疫苗候選株資料庫，可加速緊急疫苗開發。<br>2. 強化緊急疫苗研製能力，並銜接產業界量產。<br>(1) 因應緊急疫情疫苗常無商業利益，國家需研製疫苗以供應第一線防疫及國安人員使用。所以新廠需建置基本量產能力，必要時可以進行臨床三期與上市疫苗生產。<br>(2) 位於疫苗產業鏈中游，承接上游研發成果開發至下游產品，跨越產品開發死亡之谷；提升國內產業投資意願，進而協助國內外廠商進行臨床三期與上市疫苗量產，以全面提升國家疫苗自製能力及國際競爭力。 |

## 三、工作計畫-專案計畫

(一) 政府機關：共編列 5 億 2,084 萬元(經常門 5 億 1,592 萬元，資本門 492 萬元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 4 億 5,060 萬元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 7,024 萬元。

(二) 民間機構：共編列 5,693 萬 4 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 213 件，經費共編列 5 億 7,777 萬 4 千元，其中包含 159 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 4 億 8,737 萬 6 千元。

### 專案計畫預期效益

本院透過執行基礎研究以增加國家研究量能，對我國醫藥生物科技研究水準之提升及研究人才之培育有明顯貢獻，開創之競爭利基。並以多項研究成果提供政策建言，節省國家醫療支出與增進國人健康。與研發新的治療及診斷方式和產業進行合作研究，促進國內產業發展。

### 專案計畫內容說明

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **核孔蛋白藉由小泛素化調控減數分裂之分子機轉** | |
| **經費需求** | **397 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 減數分裂錯誤是產婦高齡化引起的流產和染色體三倍體症的主要原因。已知老化的卵子減數分裂前期之染色體結構經常受到破壞，但是其分子機制尚不清楚。在老化的細胞裡，構成核孔複合體(Nuclear pore complex)的支持型核孔蛋白 (Nup107-160 complex)易受到氧化損傷而遭破壞。針對Nup107-160 complex的組成成員Nup132做深入的探討，本團隊利用分裂酵母(Schizosaccharomyces pombe)作為研究減數分裂的模式生物，前期實驗結果發現Nup132的缺失會影響減數分裂前期的染色體著絲點組裝(kinetochore reassembly)和同源染色體互換(homologous recombination)，因而增加減數分裂錯誤的發生率。在本研究使用免疫電鏡術和質譜分析初步探討Nup107-160 complex的組成結構，並發現Nup132主要位於核孔複合體面向細胞核的那一側。當Nup132缺失，會讓去小泛素化酶(SUMO-specific protease)不再座落於核孔複合體。初步研究也顯示小泛素(SUMO)會在減數分裂前期於細胞核內聚集，但是小泛素聚集並無法在Nup132缺失的細胞株觀察到。本研究除提供核孔蛋白調控減數分裂染色體結構的分子機制，對於降低減數分裂錯誤的研究發展亦有所助益。 | |
| **計畫項目** | **B型肝炎病毒表面抗原基因W182終止型突變之肝癌致癌機轉研究** | |
| **經費需求** | **758 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 本研究團隊在動物實驗已發現B型肝炎病毒表面基因的三種終止型突變具有致癌活性，特別是sW182終止型突變。在肝癌腫瘤組織內最常見之S gene終止型突變也是sW182終止型突變。最近，本團隊在細胞株實驗的初步結果顯示，sW182終止型突變體蛋白與野生型相比是不穩定的。在sW182終止型突變穩定細胞株中，本團隊發現一些蛋白酶體調節基因被不正常調控。經由資料庫搜尋，本團隊還發現蛋白酶體調節基因E3連接酶在肝細胞癌腫瘤頻繁改變。這些結果顯示sW182終止型突變體所導致高致癌性是來自多方面的路徑：包含病毒因子、宿主因子與其環境因子之間的交叉相互作用。本研究團隊將進一步探討其詳細的分子機轉與作用機制。另外，本團隊也將建立流體力學注射方法(hydrodynamic injection)結合睡美人轉座酶(Sleeping Beauty transposase)介導小鼠體細胞整合來建立sW182終止型突變基因在肝組織長期表達的動物模式，利用此動物模式來調查活體內sW182*單獨表達或與宿主因子或其它環境因子結合以促進肝癌發生的機制。 | |
| **計畫項目** | **褐藻多醣體對腫瘤微環境改變和侵犯性乳腺癌的輔助治療潛力** | |
| **經費需求** | **1,200 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 研究目的：三陰性乳腺癌(TNBC)是一種特殊類型乳腺癌，其缺少雌激素受體(ER)、孕激素受體(PR)和人表皮生長因子受體-2(HER2)。三陰乳腺癌患者對免疫療法和化療組合具有良好反應，對於免疫治療，癌細胞可能啟動免疫編輯機制藉此躲過免疫系統防護機制。本計畫將利用動物和細胞實驗深入探討PARP抑制劑或PD-L1免疫療法與天然化合物褐藻多醣體共事效應是否能夠改善腫瘤微環境，且能抑制侵犯性乳腺癌發展、轉移或復發。前期研究發現將褐藻多醣體(Fucoidan)中進一步分離出的小分子量褐藻多醣體(Oligo-Fucoidan)具有抗氧化特性、降低轉移性大腸癌細胞基因體不穩定性、增加抑癌基因p53功能活性、增強癌細胞化療效應、減輕化療法副作用、並且有效抑制腫瘤生長。研究目標：治療癌症除了針對癌症細胞本身，其周邊的細胞包含免疫細胞可以相互影響。腫瘤微環境中的各種細胞與各類型細胞激素 (cytokines) 的功能平衡與交互作用，可以讓免疫系統維持在較佳的狀態。擁有健康微環境、好的細胞特質，自然癌症就不易發生、轉移或復發。本計畫將進一步運用各項實驗研究Oligo-Fucoidan與抗癌藥劑(PARP inhibitor)或免疫療法(anti-PD-L1)共事效應是否更有效率降低高侵犯性乳腺癌細胞生長因子產生及釋出、防止乳腺癌細胞移動和侵犯能力、減少癌幹細胞特性、改善腫瘤微環境、並提升抗癌藥物的功效。結合這些重要的生物資訊及數據，將證實Oligo-Fucoidan是否能改善腫瘤微環境並且輔助各種抗癌藥物，更有效率地阻止乳腺癌發展、轉移或復發。藉由這些新發現鑑定治療高侵犯性乳腺癌的治療新策略和觀點，並增強免疫防護網絡提升醫療品質。未來研究成果也將陸續在重要的國際醫學期刊發表。 | |
| **計畫項目** | **阿茲海默症：將神經保護接收器轉化成促進凋亡分子的過程** | |
| **經費需求** | **1,662 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 阿茲海默症(AD)已成為全球流行的健康威脅，然目前的治療方法無法治癒或延緩病情。最近流行病學研究，發現維他命D缺乏與失智症的風險有關聯性，加以因為維他命D對多發性硬化與創傷性腦損傷有神經保護作用，所以產生補充維他命D可以對抗失智症的說法。本團隊進行全國性回溯分析一群追踪10年的失智患者，結果發現長期補充維他命D的失智患者死亡風險反而比對照組更高。本團隊用維他命D補充AD小鼠，也證明會加劇病情。並發現AD病患大腦的維他命D接收器(VDR)量明顯增加，而Aβ會使細胞質中VDR的量上升，但沒有形成VDR-RXR，或進入細胞核，暗示VDR可能被非典型化的方式活化了。此外，亦發現Aβ會促進VDR-p53結合。所以本團隊認為Aβ將VDR-RXR的結合，轉換成VDR-p53的結合，藉此促進神經細胞凋亡。的確，以siRNA將VDR降低，發現Aβ所造成的神經自噬作用與凋亡皆減輕。根據這些初步研究發現，本計畫將驗證這些結果，並且解析這個非典角色的VDR訊息路徑。本團隊提出三個研究目標：1. 進行回溯性分析長期補充維他命D是否會增加正常長者失智症的風險；2. 解析VDR-p53在AD扮演促進凋亡的角色；3. 以藥物破壞VDR-p53作用減輕AD小鼠的病情。本計畫的研究結果將提供AD神經退化機制的創新見解，及未來新穎藥劑開發的線索。 | |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫項目 | 使用斑馬魚模型研究 WNK 賴氨酸缺乏蛋白激酶 1 在腫瘤誘導的血管生成中的功能並開發新的抗癌策略 | |
| 經費需求 | 1,900 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 本團隊之研究表明離氨酸缺陷型蛋白激酶-1(WNK1)是血管內皮生長因子(VEGF)的下游，參與斑馬魚胚胎血管生成。已知VEGF參與腫瘤誘導血管新生，新血管為癌細胞增殖提供營養和氧氣甚至轉移，這是癌症標誌。因此， FDA已批准幾種腫瘤誘導血管新生抑制劑用於癌症治療。已有WNK1參與血管新生的報導，但仍缺利用動物模型探討WNK1在腫瘤誘導血管新生的研究。團隊將使用斑馬魚研究WNK1在腫瘤誘導血管新生的功能並研究其分子機制，並開發針對WNK1的抗癌策略。初步結果中將高VEGF水平的肝癌細胞異種移植到有或沒有敲低的wnk1斑馬魚中，顯示減弱wnk1基因的表達減少了腫瘤誘導的異位血管形成以及腫瘤增殖。用WNK1抑制劑(WNK463和Closantel)處理的異種移植肝細胞的斑馬魚也表現出血管生成和腫瘤細胞增殖減少。口服餵食WNK抑制劑至有腸癌及肝癌的轉基因斑馬魚可減少腸癌及肝癌的生成。該結果為WNK1作為癌症治療靶點提供新視角。本研究三個主要方向：1. 鑑定wnk1介導腫瘤誘導的血管生成中的關鍵事件。即血管內皮細胞特異性wnk1和osr1 / spak敲除魚以及尖端基因體學工具將被整合以闡明wnk1在腫瘤誘導的血管生成中的機制；2. 研究WNK抑制劑和內皮細胞wnk1敲除魚的抗癌機制。即建立血管內皮細胞特異性過表達wnk1轉基因魚，血管內皮細胞條件性wnk1敲除魚，與有腸癌及肝癌的轉基因斑馬魚交配，研究抑制wnk1的抗癌功能；3. 通過結合WNK抑制劑與其他藥劑，研發新穎抗癌藥劑，優化癌症的治療方法。團隊將通過與Aim2產生的其他抑制劑組合，口服餵食有腸癌及肝癌的轉基因斑馬魚，來解決WNK1抑制劑的副作用，以獲得最佳功效。結果將揭示WNK1在腫瘤誘導的斑馬魚血管生成中的體內作用，並證明WNK1的抑制將減少腫瘤細胞增殖和癌症形成。通過使用斑馬魚成魚作為臨床前模型，可以進一步揭示WNK1抑制介導的抗血管生成和抗癌的分子機制，並通過靶向WNK1開發新的癌症療法。 | |
| 計畫項目 | 剖析 Daxx 與 Exosc10 結合共同調控非編碼核糖核酸的分子機轉及生理意義 | |
| 經費需求 | 1,920 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 長鏈非編碼RNA(lncRNA)在包括癌症在內的人類疾病中扮演重要作用。腫瘤中有些lncRNA表達失調與致癌和腫瘤抑制功能息息相關。儘管許多lncRNA被發現，但對於這些lncRNA本身調節知之甚少。最近，Exosc10是RNAexosome的一個組成部分，可以降解lncRNAs。然而，目前還不清楚Exosc10如何特異性地調控lncRNA的量。本團隊初步研究發現，Exosc10 SUMO化突變點K583R可以增加細胞lncRNA，這表明Exosc10 SUMO化/去SUMO是調節lncRNAs的樞紐。此外，Daxx為一種能夠識別SUMO化因子的蛋白質，可以與K583 sumoylated Exosc10接合也可以和HOTAIR lncRNA接合。這種相互作用導致HOTAIR lncRNA衰變。本計畫為了進一步闡明Exosc10和Daxx調控軸在lncRNA調控中的作用，將剖析Exosc10 SUMO化的調控。此外，研究團隊將進一步探討由Exosc10和Daxx調節的HOTATIR的細胞影響。亦將探索由Exosc10和Daxx所調節的其他lncRNA。最後，使用Exosc10K583R敲入小鼠和癌組織建立sumoylated Exosc10和Daxx的生理和病理角色，用於臨床癌症關聯性。總之，本研究不僅提供了Exosc10降解lncRNA的分子機制，而且還提供了Daxx在lncRNA結合和調節中的新角色。這些研究還將為轉譯研究創造潛在的生物標誌物和治療標靶。 | |
| 計畫項目 | 探討於人類嗜中性白血球分化過程中之功能蛋白質組及蛋白質相互作用組 | |
| 經費需求 | 326 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 多型核嗜中性粒細胞(polymorphonuclear neutrophilic granulocytes)是白血球的主要成分，是人體內針對外來微生物入侵的先天性免疫反應主要的執行者。，近年來有許多證據指出在體內恆定和疾病狀態下，嗜中性白血球是具有不同的表型和功能 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 特性的異質性細胞群，而非如傳統上認為嗜中性白血球是高度同質性的細胞。利用血球幹細胞(hematopoietic stem cells)來重建血球/免疫細胞是目前臨床上許多人類惡性或非惡性疾病治療必要之處理過程，然而有關如何產生這些異質中性粒細胞以及如何控制嗜中性顆粒細胞生命週期等相關的研究仍極為有限。了解控制嗜中性顆粒細胞分化的分子機制將使研究團隊能夠了解這些細胞如何產生功能特性的異質性，並使研究團隊能夠找到更適合作為臨床生物標誌物和治療靶標標誌的潛力。由於細胞的生理和病理過程大多表現在蛋白質作用的層次上，本計畫的主要目標是著重在利用人類血球幹細胞進行體外血球新生作用並結合化學探針來探討對嗜中性顆粒細胞分化過程中相關調控所需要的重要蛋白質和蛋白質 - 蛋白質相互作用機轉。期盼未來使用血球細胞進行移植重建時，能透過研究團隊對嗜中性白血球生成調控的研究達到提供臨床上更大的治療效益，進而在血球新生作用以及感染控制等相關問題中有所貢獻。 | |
| **計畫項目** | **系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-免疫調節因子在腫瘤微環境及癌症轉移的分子作用機制及治療效果** | |
| **經費需求** | **730 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 研究發現：致癌基因MCT-1過表達促進三陰性乳腺進展，誘導上皮間質轉化(EMT)和IL-6共同促進癌幹細胞特質(細胞球囊形成和癌幹性相關分子CD44, CD133 , ALDH1, Oct4, Sox2, Nanog)。小分子核醣核酸miR-34a是前瞻性新抗腫瘤分子，因為它的靶蛋白參與癌轉移、幹細胞增長和藥物及化療抵抗效應。本團隊發現MCT-1通過IL-6/IL-6R信號傳導來抑制乳腺癌細胞中miR-34a表現；而miR-34a以負回饋方式直接靶向由MCT-1誘導的IL-6R。另IL-6R拮抗劑也減少MCT-1表達，並且減少了乳癌細胞球囊形成和幹細胞標記物表達。本團隊推測IL-6/IL-6R拮抗劑單獨使用或結合其它免疫分子療法將增強對侵襲性乳腺癌的療效。天然化合物Oligo-Fucoidan(～8kDa)是從褐藻中純化的富含硫酸化岩藻糖的多醣體，已顯示具有有益人體的健康作用。本研究團隊新鑑定出Oligo-Fucoidan減弱化療副作用所促進之IL-6分泌和活性，伴隨著增加大腸癌細胞死亡和提升DNA損傷檢查點，顯著抑制異種移植小鼠中的腫瘤進展，同時減少腫瘤微環境中M2巨噬細胞數目。因此結合Oligo-Fucoidan 和IL-6免疫治療法可能對侵襲性乳腺癌也有相當的治療功效。 | |
| **計畫項目** | **慢性 B 型肝炎之肝臟作用型 T 細胞功能修復之機制探討** | |
| **經費需求** | **904 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 全球有超過2.5億人慢性感染B型肝炎病毒，這些慢性帶原者具較高風險發展為末期肝病和肝癌患者。因此，慢性B型肝炎仍是全球公共衛生一個重大缺口。先天性和適應性免疫反應在控制B型肝炎病毒感染中具重要作用。先天性免疫細胞的缺損例如自然殺手細胞和Kupffer細胞已經在慢性B型肝炎中被證實。在急性B型肝炎期間，病人體內可檢測到強健的具病毒特異性T細胞反應，而在慢性患者體內T細胞反應相對微弱。肝臟的免疫抑制環境造成具病毒特異性T細胞的缺陷及病毒持續感染性。肝細胞，肝竇內皮細胞(LSEC)，骨髓衍生抑制細胞(MDSC)，自然殺手細胞和Kupffer細胞均被證明會誘導T細胞死亡，耗竭或無反應而損害抗病毒T細胞免疫。 因此免疫抑制肝微環境可能是治療慢性B型肝炎失敗的主要原因。目前越來越多的治療方法，例如免疫檢查點抑制劑、免疫調節劑和細胞療法正被開發，用於改善慢性B型肝炎缺損的免疫細胞。本研究團隊已經建立研究慢性B型肝炎過程中T細胞耗竭的方法，並觀察到Akt訊息對調節肝內抗病毒作用型T細胞免疫有重要的影響。透過比較Akt高表達的作用型T細胞與控制組T細胞，將可提供對肝臟中T細胞耗竭機制的深入了解。研究團隊在此研究計畫中將研究Akt訊息如何使抗病毒作用型T細胞可避免T細胞耗竭，且能夠在肝臟中增值並且能夠執行其對抗病毒的效力。研究團隊旨在了解1. Akt基因改造之作用型T細胞的分化特徵，2. Akt作用型T細胞的代謝狀態，3. Akt作用型T細胞的轉錄圖譜，4. 能夠預防慢性B型肝炎期間T細胞耗竭的代謝物，5. 評估某些基因提高作用型T細胞之壽命和功能的能力，6. 該些基因於T細胞工程之應用性，7. 某些代謝調節機制可用於慢性B型肝炎疫苗研發的藥物標靶，8. Akt基因改造之作用型T細胞對後續體液免疫反應及細胞反應之影響。研究團隊期望闡明慢性B型肝炎中T細胞竭的詳細代謝機制，並探討能 | |

| | |
|---|---|
| | 夠逆轉T細胞耗竭的關鍵代謝物和新基因，並恢復慢性B型肝炎期間的T細胞功能，這將有利於未來發展治療慢性B型肝炎及肝癌之T細胞療法 。 |
| **計畫項目** | **神經降壓素受體抗體藥物複合體之特性分析與評估作為抗癌藥的潛力** |
| **經費需求** | **1,250 千元** **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 抗體藥物複合物(antibody-drug conjugate, ADC)是結合抗體與細胞毒物，將細胞毒物遞送至特定腫瘤細胞以達到治療效果。目前有四個ADC已獲得美國食品藥品管理局和歐洲藥品管理局的批准，用於治療轉移性疾病，另外有超過80個ADC參加臨床試驗。迄今用於癌症治療的新靶點中，神經降壓素受體(neurotensin receptor 1,NTSR1)是其中之一，其特色是一種具有七個穿膜區的G蛋白偶聯受體。NTSR1的過度活化會促進不同癌細胞的增生、侵略與轉移能力。根據本院的全基因組關聯分析結果，NTSR1對於非小細胞肺癌病人的預後扮演重要角色。有報導指出：在50％的肝細胞癌患者中發現，NTS / NTSR1複合物的伴隨表達與預後不良具有相關性。因此，對於非小細胞癌與肝細胞癌，NTS / NTSR1複合物是潛在的藥物標靶。本團隊已建立幾種自有技術平臺，包括：抗體篩選、噬菌體展示資料庫、表面電漿共振、螢光流式細胞分選儀、抗體人源化以及抗體親和力成熟等技術，其中的人類與免疫小鼠噬菌體資料庫，已應用於篩選對NTSR1有親和力的抗體。從兩個資料庫所篩選出來的抗體，都展現出對NTSR1具有高親和力。將其中親和力相對突出的7C3抗體(KD = 12 nM)進一步人源化與加強親和力，成功獲得高親和力的抗體：AKH-S92A (KD = 2.5 nM)。AKH-S92A對大量表達NTSR1的非小細胞肺癌(其中對A549細胞的EC50為1.8 nM)與肝細胞癌細胞都具有高親和力。然而，AKH-S92A未能辨識短暫表現NTSR1的細胞，代表NTSR1的結構在癌細胞和短暫表現NTSR1的細胞之間存在著結構差異。而且，在人體組織中，NTSR1的表現量皆是屬於低表達。這強烈的代表AKH-S92A結合ADC，對於非小細胞肺癌和肝細胞癌的癌症治療具有潛在發展性。本計畫的目的是透過廣泛研究與優化AKH-S92A結合ADC，以作為癌症治療的抗體藥物。考量到NTSR1在人體組織中的低水平表達量，AKH-S92A結合細胞毒物預期將有效的抑制大量表達NTSR1的癌細胞，而不損害其他健康細胞。因此，提議對AKH-S92A 結合MMAE藥物進行特性分析與評估，以期許應用於治療非小細胞肺癌和肝細胞癌病人。 |
| **計畫項目** | **探討嗎啡在人源性 MOR 受體基因轉殖小鼠的藥理作用** |
| **經費需求** | **1,640 千元** **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 發展有效控制疼痛但無副作用的藥物是疼痛治療的一大目標。2014年全球鴉片市場的收益即超過150億美金。臨床用鴉片類止痛藥，如嗎啡，是經由mu鴉片受體產生強力止痛效果與諸多副作用。目前已發現細胞能針對單一mu鴉片受體基因進行選擇性剪接而產生多種變異體，而這些變異體可能與鴉片類藥物諸多的藥理作用有所關聯。該領域目前也著重於探討特殊的小鼠mu鴉片受體變異體與鴉片藥理的關聯性。然而，已知小鼠，大鼠，人類的mu鴉片受體變異體存在明顯的差異性。此計畫主要目標是探討經由人類mu鴉片受體產生的藥理作用。本團隊計畫雜交人類mu鴉片受體基因轉殖鼠，以及小鼠mu鴉片受體基因剔除鼠，以產生人源化mu鴉片受體基因轉殖鼠。本團隊認為該人源化小鼠將表現多種人類mu鴉片受體變異體/受體，而不表現大部分小鼠mu鴉片受體。本團隊目前已成功培育出人源化mu鴉片受體基因轉殖鼠，也已確定該小鼠能產生多種人類mu鴉片受體變異體。此外，目前在此人源化小鼠觀察到多種特別的嗎啡藥理作用。進一步的團隊研究分工如下：1. 鑑定人源化mu鴉片受體基因轉殖鼠中的mu鴉片受體變異體/受體性質及分布。2. 人源化mu鴉片受體基因轉殖鼠的嗎啡藥理探討。3. 探討嗎啡在以人源化小鼠所建立的疾病疼痛模型中的止痛效果。綜上所述，希望藉由執行此研究計畫能得到人類mu鴉片受體所媒介的藥理資訊。此外，人源化mu鴉片受體基因轉殖鼠亦值得作為藥物開發平臺以節省因物種差異性所衍生的研發成本。 |
| **計畫項目** | **在 TGFb1 引發的細胞訊息傳遞中核纖層蛋白質與組蛋白表觀遺傳修** |

| | | |
|---|---|---|
| | 飾的交互作用 | |
| 經費需求 | 1,800 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 細胞核是細胞最主要的胞器，然而細胞核的形狀和大小如何調控仍屬未知。本團隊之前的研究發現在某些細胞株中細胞核形狀在TGFb1處理下引起的上皮細胞間質轉化(EMT)過程中會產生巨大的改變。在過去科技部計畫106-2311-B-400-001的支持下，本團隊得到以下初步結論： 核纖層蛋白質lamin A和lamin B1對TGFb1引起的細胞核形狀改變貢獻不同，而此現象主要是透過Smad訊息傳遞路徑。此外，也發現核纖層蛋白質在有TGFb1處理的情況下會跟不同的組蛋白變異體(variant) 結合。因此，本計畫將繼續探討染色質組成與核纖層蛋白質的結合在TGFb1處理下對細胞核形狀改變的關係。主要目標為：1. 探討在TGFb1引發的上皮細胞間質轉化過程中核纖層蛋白質與不同表觀遺傳修飾的組蛋白的交互作用。2. 探討組蛋白甲基和乙醯轉移酶對TGFb1引發的上皮細胞間質轉化過程中細胞核形狀改變的角色，以及它們跟核纖層蛋白質的交互作用。3. 探討在TGFb1引發的上皮細胞間質轉化過程中核纖層蛋白質和組蛋白與基因體的結合序列。4. 利用培養三維人類原代肝細胞探討核纖層蛋白質在TGFb1引起的細胞訊息傳遞中的生理相關性。 | |
| 計畫項目 | 培育輔導人才計畫：建立具專利性二萜類天然物之開發與生產技術平臺 | |
| 經費需求 | 2,334 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 經過數十億年之演化所得的天然物，比起一般合成化合物而言，其化學結構具有相當多樣性，並提供具生物活性之高潛力先導化合物。目前上市的小分子藥物中，超過 50% 的藥物源自於天然物或受到天然物的啟發。透過新一代的基因定序及基因組學的發展，微生物菌株可以幫忙生產多樣性新穎天然物。一直以來，絕大多數的 微生物無法在實驗室中培養，以致大幅限制微生物菌株生產天然物的全貌了解。即便是一小部份可培養的微生物，其如何利用生物合成基因簇產生天然物，比起一般傳統天然代謝物而言，仍舊了解有限。故本計畫將著重於結構多樣性之天然萜(烯)類化合物，透過萜(烯)類基因體學及總體基因體學技術，開發具有新穎生物活性之二萜類化合物，並透過研究生合成之關鍵酵素，解析二萜類化合物在生合成中官能基選擇性與核心結構之架構。由於臺灣柳珊瑚中，有諸多二萜類化合物具有相當不錯生物活性 (抗癌活性、免疫調節以及抗微生物活性)，故本計畫將以臺灣柳珊瑚之總體基因體學為研究主軸。除了找尋新的藥物分子，本計畫將會建立製造多樣性二萜類之關鍵酵素庫。透過此關 鍵酵素庫之平臺技術建立，進而利用生物催化之利器，進行二萜類半合成以及隨插 即用的微生物菌株生產，以開發具潛力的二萜類先導藥物。 | |
| 計畫項目 | 以 CXCR4 受體為分子標的之急性心肌梗塞治療藥物開發 | |
| 經費需求 | 2,000 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 依據衛福部最新出爐的統計結果，急性冠狀動脈綜合症候群(acute coronary syndrome)是2016年臺灣的第二大死因。在此症候群中，急性心肌梗死(acute myocardial infarction，AMI)是具有高發病率和死亡率，其特徵在於冠狀動脈閉塞而導致心臟血流中斷和部份心肌細胞死亡，嚴重時便會誘發猝死，目前對AMI的後續處置除了藥物治療，經皮冠狀動脈介入性治療(percutaneous coronary intervention，PCI)也是其中不可缺少的醫療技術。然而，目前市面上並未有上市藥物可在PCI手術上搭配使用，當PCI手術在閉塞血管要打開時，沒有藥物可減少缺血再灌注所造成的損傷(ischemia-reperfusion injury, IRI)改善術後心臟的功能恢復。因此，在迫切需求下，應加速藥物發展來因應手術中早期急性發炎症狀的抑制。BPRCX807為國家衛生研究院生技與藥物研究所自行開發以CXCR4為分子標的之小分子拮抗劑(antagonist)，其為市場首見新藥(first-in-class)做為手術過程中保護心肌細胞免於過度的損傷。在心肌梗塞試驗大鼠動物模型中，使用BPRCX807 (皮下注射)的結果顯示，此藥物可透過減少嗜中性白血球的浸潤，有效降低急性心肌梗塞缺血再灌流後所引起的心肌損傷，其心肌梗死的區域較對照組減少約43%。本計畫規劃在BPRCX807的後續 | |

| | |
|---|---|
| | 發展中，將以李宋迷你型豬急性心肌梗塞模型的確效試驗結果，決定是否要繼續進行其它相關的臨床前毒理與安全試驗。第一期規劃之項目以完成李宋迷你型豬動物模型確效試驗及其藥物動力試驗為目標，第二期將進行委外試驗完成李宋迷你型豬心肌梗塞動物試驗。這些將是臨床前研發最重要的里程碑，極需獲得藥品商品化中心(DCC)的經費支持，而後續臨床前毒理、安全試驗、及其他臨床前試驗與臨床試驗規劃的經費，將積極尋求技術移轉及業界合作夥伴的支持，最後期能達成提出臺灣與美國IND申請的目標。 |
| **計畫項目** | **石松生物鹼的全合成與其相關生物活性之應用** |
| **經費需求** | **2,260 千元** / **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前上市的小分子藥物超過一半是來自於天然物或是模仿天然物的藥效基團，可見天然物對於藥物的研發是一重要來源，而中草藥的臨床經驗悠久，因此可以提供許多具有活性的天然物，例如，用於治療屈伸不利、風濕痺症及跌打損傷的伸筋草，含有許多有生物活性但結構複雜的石松生物鹼，此類天然物具有複雜多環化學結構，對於合成化學家來說是一大挑戰。2010年以來，有一新穎類型的石松生物鹼Palhinines 類被分離鑑定出來，其結構具有其他石松生物鹼沒有的異扭曲烷(isotwistane)骨架，因此形成與眾不同的 5/6/6/9 四環結構或 5/6/6/6/7 五環結構，但其含量稀少，以致生物活性方面的研究大大受限，因此發展有效率的合成策略，將有助於此類天然物的藥物研究。近期本團隊經由『仿生合成策略』，以不到二十步的合成步驟，經由一「仿生中間體」快速合成出石松生物鹼 Palhinine A、Palhinine D 及 Isopalhinine A，因此本計畫是以本實驗室在上述天然物全合成研究的經驗為基礎，預定完成下列四大目標：1. 完成天然物 Palhinine B 及 Palhinine C 的首次全合成；2. 完成Palhinines 生物鹼的首次不對稱全合成；3. 開發新穎自由基重排反應，並應用於縮短Palhinines全合成步驟之全新方法；4. 應用掩飾鄰苯醌在其他複雜天然物全合成研究。最後，透過合成出一系列天然物與相關衍生物，研究藥效基團之重要性，進而簡化天然物之複雜結構，以期開發出可應用在治療癌症、病毒感染或糖尿病等方面的『類天然物』為先導藥物。透過此三年計畫的執行研究，使本實驗室在天然物的全合成上能有更豐富的合成經驗，並可將其應用於其他活性天然物的合成研究中，有助於國內創新藥物研究的發展，符合政府推動「生技醫藥」研發產業政策，並對國人健康有具體貢獻。假若在人力和經費上獲得充分的支持和補助，預期在未來三年內，可完成五個天然物的合成與約三十個衍生物，藉此發展出『類天然物』的藥物研究與應用，並可發表超過三篇以上國際期刊論文以及申請一項國際專利。 |
| **計畫項目** | **研發有機合成新方法、抗菌天然物全合成與次世代抗肝癌療法** |
| **經費需求** | **2,560 千元** / **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫旨在發展新的有機合成方法及具抗菌活性之天然物全合成與新一代抗肝癌組合療法。在合成方法方面，本團隊將研究下列三大主題。主要目的在於發展出新的合成方法，利用[4+2]陰離子增環反應促進碳-碳鍵的生成並達到具位向與立體化學選擇性。計畫一：為延伸先前發展的自身氧化合環反應，在空氣下透過活化ω-乙炔基-α-氰基/膦酸酯/酮基之酮化合物系統，可製備多樣化的α,β-不飽和酮基系列化合物。計畫二：利用α-烷酯基-β-甲基-α,β-不飽和酮基系列化合物以插烯麥可加成-狄克曼合環反應的方式完成[4+2]陰離子增環反應，此反應與Diels-Alder 反應具互補的功能。計畫三：將先導化合物CX0714上的三唑雜環以它類五圓雜環更替，期望發展出親和力與效力更佳的新穎CXCR4拮抗劑，進而增強其與抗肝癌標靶分子或免疫抗體併用時，在肝癌老鼠模型中的癌細胞毒殺功效。天然物合成的方面，主要致力於有抑制抗藥性金黃色葡萄球菌活性之(±)-ABX,benastatin A & B, formicamycin J, (+)-pseudopteroxazole, (-)-daphenylline, 和bikaverin的全合成。從化學結構的複雜度與生物活性的重要性，上述天然物皆具有合成開發的價值。此外，目前(±)-ABX與benastatin A 的全合成設計，在實驗操作上已將近完成。 |
| **計畫項目** | **剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色：治療策略與生物標記開發--腫瘤微環境中 NRF2 調控干擾素路徑促使口腔癌惡性轉化：** |

| | | |
|---|---|---|
| | **臨床意義與新穎治療策略之開發** | |
| **經費需求** | **787 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 近來NRF2被發現可以削弱樹突細胞的功能以及促進骨髓衍生抑制細胞 (MDSC)的活性，顯示NRF2可能參與腫瘤細胞免疫逃逸機制。據此研究團隊提出了一個重要而新穎的假說：「NRF2可能透過調節IFN相關基因的表現，營造免疫抑制的腫瘤微環境，進而促進口腔鱗狀上皮細胞癌的惡性進展」。據此，本研究計畫將致力於闡明NRF2是否為調節IFN相關基因失調的重要因素，以及釐清在腫瘤微環境中，兩者之間的交互作用與口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的關係。本三年期的研究計畫目標如下：1. 探索NRF2調控的IFN路徑中，潛力誘發口腔鱗狀上皮細胞癌惡性進展的關鍵基因；2. 剖析腫瘤微環境中，NRF2調控的IFN相關基因對腫瘤惡性進展、免疫抑制、與治療抗性的作用機制；3. 通過破壞NRF2介導的IFN相關路徑，開發更有效的口腔鱗狀上皮細胞癌治療策略，以期突破目前臨床治療的瓶頸。這是一個原創性且具多元價值的研究，如能成功，將對腫瘤-免疫微環境的闡明提供重大貢獻，並且能在臨床上提供病患治療的利基。 | |
| **計畫項目** | **開發非酒精性脂肪肝及脂肪性肝炎的新穎治療方法** | |
| **經費需求** | **3,349 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 非酒精性脂肪肝及其更嚴重的形式脂肪性肝炎(脂肪肝伴隨肝發炎及纖維化)為最常見的肝臟病變，其盛行率占全世界一般族群20-30%。然而，目前沒有已核准藥物可以有效治療「非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎」。另外，儘管有些進行中的臨床測試，但似乎無單一藥物配方能有效治療此疾病。因此，臨床上急迫需要發展新穎的治療方法。先前的研究發現Cisd2基因表現下降會導致「非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎」，一半(50%)的Cisd2蛋白量不足以維持肝臟正常功能，進而導致脂肪 肝及肝發炎。此發現提供理論基礎與實驗根基，也顯示發展促進Cisd2表現量的 Cisd2活化劑，將可能改善「非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎」。本計畫的整體目標是針對「非酒精性脂肪肝/脂肪性肝炎」發展新的治療策略，開發Cisd2活化劑，並獲得具有藥物特性的化合物以治療此疾病，從而預防後續可能引發的代謝併發症、肝 癌及肝衰竭。本計畫提出以下目標：1. 優化先導化合物以發展具有藥物特性的化合物作為Cisd2活化劑治療脂肪肝及肝炎；2. 找到並分析BPRCD0001S0及其衍生物的藥物標靶；3. 利用Cisd2報導基因細胞平臺、小鼠模式及臨床病人檢體驗證藥物標靶並探討其作用機制。預期本計畫將開發具有產業價值與國際競爭力治療脂肪肝及脂肪性肝炎的新穎藥物與治療方法。 | |
| **計畫項目** | **利用多模態電生理-光聲造影技術來了解周邊神經刺激干預於大鼠缺血性腦中風前後之神經血管功能性變化與血腦屏障的完整性** | |
| **經費需求** | **709 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 重組組織纖溶酶原激活劑(rtPA)是目前缺血性中風唯一有效，且經FDA認證的治療方法，但其缺點包括：給藥時間短、造成破壞性血腦屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障礙等。這需要1. 對缺血半影中的神經血管功能和BBB的完整性進行完整的研究；以及2. 找尋具有最小副作用的臨床可替代療法。本研究團隊提出一種可轉譯至臨床的解決方案 - 外周感覺刺激干預作為補充rtPA溶栓的輔助神經保護療法。本研究團隊假設外周感覺刺激將有助於通過暫時增加進入缺血區域的血流來延長溶栓的治療窗口。為了進一步確證這種組合治療機制的有效性，本研究團隊將利用光聲(PA)納米顆粒與ECoG-fPAM系統一起追踪血腦屏障通透性的實時變化。血腦屏障的完整性評估將可以是一種新的生物標誌物(Biomarker)來評估所提出的治療干預功效。這項研究的結果將成為增強中風治療和康復的重要環節。 | |
| **計畫項目** | **利用電生理-光學造影技術來評估奈米液滴結合聚焦式超音波神經調控於癲癇治療之效果** | |

| | | |
|---|---|---|
| **經費需求** | **1,227 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 揭露大腦如何運作到目前為止仍然是一個巨大的挑戰，它不僅將揭示科學的奧秘，而且也為本計畫所感興趣的的癲癇等腦疾病的認識和治療提供了關鍵一步。本計畫的研究將提供一個獨特的機會來了解大腦在癲癇發作期間的運作情況，尤其是在癲癇發作時可能的干預療法，如1. 載藥納米液滴(總計畫與子計畫一)和2. 超聲波刺激(子計畫二)。本計畫所設計的多模式成像技術：皮層腦電圖(ECoG)-功能光學成像平臺可用於監測4-氨基吡啶(4-AP)誘導的小鼠癲癇模型中癲癇發作期間的神經血管功能。本計畫預計將開發兩種類型的光學成像系統，一種是激光散斑對比成像(LSCI)系統，另一種是暗場功能性光聲造影顯微術(fPAM)。本團隊假設，在癲癇發作期間，所提出的電生理(ECoG)-功能性光學成像平臺可同時觀察神經血管動力學。多模式成像平臺與開發的4-AP癲癇發作模型將使本團隊能夠展示成像設置的能力，專門用於癲癇發作的連續三維可視化。該發現將成為增強癲癇發作治療的重要環節。 | |
| **計畫項目** | **細胞激素經由肺-腦軸刺激影響藥物分子及懸浮微粒傳輸進入腦部** | |
| **經費需求** | **969 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究提出運用細胞激素/趨化激素來刺激肺-腦軸的交互作用以調控血腦屏障的通透性，促進胜肽藥物能穿過血腦屏障進入腦部組織中，且能同時幫助探究為何在腦組織中發現懸浮微粒的原因。本團隊將運用體外的血腦屏障細胞模式來比較各種細胞激素/趨化激素調控血腦屏障通透性的能力，接著運用急性肺損傷與慢性懸浮微粒暴露動物模式來驗證胜肽藥物及懸浮微粒經鼻腔投予後進入腦部的現象。研究方法方面，將使用正子斷層攝影來觀測放射性碘-124標記的胜肽藥物經鼻腔投送至細胞激素/趨化激素刺激過大鼠的藥物動力學及生物分布；動物的腦組織切片先進行組織澄清化技術處理，再以銀染法來檢查腦組織中是否存在著含有金屬成分的懸浮微粒。本團隊期待找出肺-腦軸交互作用調節血腦屏障通透性的證據，用來解釋懸浮微粒如何能穿越血腦屏障進入腦組織中。 | |
| **計畫項目** | **創新低密度脂質蛋白奈米顆粒分析(LDL4.0)方法開發與冠狀動脈疾病檢測應用研究** | |
| **經費需求** | **4,000 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫提出一個創新的分析人體血液中的低密度脂蛋白(LDL)形貌特徵方法(LDL4.0)，包含建立詳細的LDL型態描述特性(morphologicaldescriptorprofile,MDP)以及分析其顆粒數、濃度。利用穿透式電子顯微鏡得到人體血液裡純化後的LDL影像，經由機器學習處理後，建立LDL之定性(MDP)與定量(顆粒濃度)分析方法。並交互比對與研究冠狀動脈疾病(CAD)病人與普人之MDP資訊。傳統的LDL分析方法從分析LDL所含之膽固醇濃度(LDL1.0)到分析其顆粒大小(LDL2.0)再到分析其表面電性，雖然這些分析與臨床結果之相關性已被應證，但對於動脈粥樣硬化病症，或許型態特性才是重要的關鍵因素，卻還沒被系統性的研究。未來本團隊的MDP可作為針對CAD更有效且更好的生物標記或風險因子。 | |
| **計畫項目** | **奈米抗肥胖藥物創新應用** | |
| **經費需求** | **3,792 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前在市面上，運用減低油脂吸收的控制體重藥物，如羅氏鮮(Xenical)皆有難以避免之副作用，使得此類藥物使用時須降低劑量以減緩油脂排除，致藥物效用減低許多，造成控制體重的成效下降及時間成本增加，同時對於此類抗肥胖藥物之整體市場銷售造成相當程度的影響。該藥物副作用是因為以奧利司他(Orlistat)為主要有效成分，作為脂肪酶(Lipase)抑制劑來降低進入腸胃道脂肪的降解作用及體內吸收，導致無法降解的油脂只能從大腸排出體外，因此導致腹瀉及油便等擾人副作用。本研究主要利用一種可吸附油脂並將油脂膠固化的奈米材料來降低這類藥物 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 的副作用，中孔洞奈米矽球(Mesoporous Silica Nanoparticle, MSN)的高表面積(800-1000 $m^2/g$)正適合來作為此類材料的選項，而且二氧化矽亦具有生物可相容性，且在食品添加物中已被大量使用，並且在腸胃藥中也常被作為抑酸劑，基於上述特性，MSN相當合適作為與Orlistat藥物合併治療的材料。本團隊將發展並藉由MSN，來降低以Lipase抑制劑為主的抗肥胖藥物之副作用，進而強化該類藥物的效用及市場發展。 | |
| **計畫項目** | **泛素特異性蛋白酶4表達的表觀遺傳調控及其在控制腫瘤相關發炎，幹細胞性和腫瘤生長中的作用和機制** | |
| **經費需求** | **980 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 泛素化可以調節NF-κB介導的發炎反應，而發炎反應是促進癌細胞幹細胞化和促進腫瘤生長的重要因素。為了研究發現能夠控制癌細胞中NF-κB活性，發炎反應和幹細胞化的關鍵分子，本研究團隊在OncoLnc數據庫中分析了肺腺癌患者中各種去泛素化酶基因表達的Cox係數，在72個被分析的去泛素化酶基因中，USP4具有最低的Cox係數。這說明USP4在肺癌中的低表達與患者的低存活率是有關的。USP4是已知可以調控NF-κB活化的去泛素化酶，USP4的表達與發炎和幹細胞相關基因的表達是逆向相關的。進一步的生物資訊分析顯示USP4在不同類型的癌症中均有較低的表達量。Snail1是一種表觀遺傳調節因子，在Snail1高表達所促成的腫瘤幹細胞中，USP4的表達量下降。本團隊進一步分析USP4基因的啟動子區域，發現數個可能的Snail1結合和甲基化的位點。由此推論，在癌細胞中USP4的表達可能被snail1的表觀遺傳學調控所抑制，USP4並可能調節癌細胞的發炎症和幹細胞性。發炎是腫瘤形成的主要特徵之一，巨噬細胞是腫瘤微環境中的主要炎性細胞。 | |
| **計畫項目** | **探討PTEN於B細胞調控輔助型Th17細胞導致之發炎疾病的致病機轉** | |
| **經費需求** | **1,700 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 過去以CD19/cre去除B細胞專一性PTEN基因小鼠相關研究顯示，B細胞缺少PTEN表現伴隨B細胞增生現象，但無自體免疫相關疾病。本團隊懷疑，由CD19/cre誘導的基因剔除系統在B細胞發育的過程中產生免疫耐受性。為探究此問題，本團隊以CD23/cre誘導成熟B細胞專一性的PTEN基因剔除，用CD23/cre；PTENF/F小鼠模擬成人周邊成熟B細胞的PTEN基因失活。此基因突變小鼠的B細胞發育正常，然而，自十六週齡起便漸漸死亡，小鼠百分之五十之存活率僅為二十三週。本計畫擬定的研究目標為：第一目標：探討CD23/cre；PTENF/F小鼠的死亡原因。第二目標：研究B細胞維持免疫耐受性與T細胞免疫恆定性的分子機制。第三目標：發展治療CD23/cre；PTENF/F小鼠全身性發炎的策略。本計畫預期揭示，表現PTEN基因的周邊B細胞同時控制自身與後天免疫系統的免疫耐受性，並抑制Th17細胞分化。對於以Th17發炎細胞為主的相關疾病的治療、診斷與癒後，可同步監測B細胞之PTEN表現，評估發炎性B細胞是否為造成發炎疾病的關鍵因子。 | |
| **計畫項目** | **篩選找出腫瘤擴散細胞中控制免疫排除的新穎分子標靶** | |
| **經費需求** | **1,250 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 過去的研究顯示帶有高移動侵襲性的腫瘤細胞通常是具有成功脫逃避免宿主免疫系統攻擊的能力，可能是高移動侵襲性腫瘤細胞主導的內生性訊息路徑會引起週邊腫瘤免疫逃脫或抑制，因此本團隊利用細胞移動實驗所用的雙層培養盤來篩選移動到下層的高移動侵襲性老鼠同源肺腫瘤細胞TC-1，顯示出此腫瘤實驗模式可以用來研究"冷熱"腫瘤的調節，來了解腫瘤內生性路徑如何主導免疫排除來抑制免疫細胞入侵的機制，因此本團隊針對從高移動侵襲性TC-1活體腫瘤進行RNA序列定序分析，有趣的是發現高移動侵襲性TC-1腫瘤中下降基因中，多半與對抗腫瘤免疫反應有關的IL-2/STAT5,TypeIandIIInterferons,與TNF訊息路徑基因都顯著下降，顯示高移動侵襲性TC-1腫瘤是可以在活體形成免疫排除的冷腫瘤，就是冷腫瘤內的未知關鍵訊息因子可能具有對抗免疫細胞入侵與攻擊功能的特性，因此找出抑制免疫細胞入侵腫瘤的關鍵訊息分子，有助於未來增強冷腫瘤的腫瘤免疫治 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 療的效用。 | |
| **計畫項目** | **雙特異去磷酸脢22缺乏導致腫瘤引起的免疫抑制分子機制：透過免疫檢查分子** | |
| **經費需求** | **1,200 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | TCGA肺癌資料庫的生物資訊分析顯示雙特異性去磷酸酶22的下降與肺腺癌病人的低存活率有高度相關，重要的是本團隊觀察到大量表現雙特異性去磷酸酶22會抑制肺癌與攝護腺癌細胞表面PD-L1表現，除了調控癌細胞生長外，喪失雙特異性去磷酸酶22功能或表現可能會引起免疫檢查分子如PD-L1的上升，造成免疫抑制性的腫瘤微環境，因此本團隊假說是在腫瘤微環境DUSP22喪失功能或低表現會活化未知訊息路徑，引起腫瘤細胞與其他免疫細胞上如PD-L1或其他免疫檢查分子的上升，進而造成免疫抑制的微環境，本計畫研擬三個的研究目的來研究DUSP22調控免疫檢查分子的機制：1. 研究篩選出在同源腫瘤受雙特異性去磷酸酶22控制的免疫檢查分子；2. 研究阻斷因喪失雙特異性去磷酸酶22誘發的免疫檢查分子是否可以增強抗腫瘤免疫反應因而抑制腫瘤生長；3. 研究雙特異性去磷酸酶22控制免疫檢查分子的機制。 | |
| **計畫項目** | **探討DUSP6調節T細胞代謝與腫瘤免疫療法之分子機轉** | |
| **經費需求** | **1,450 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本團隊先前的研究發現，DUSP6透過PFK來聯繫T細胞訊息傳遞鏈至糖解作用的正向調節因子。缺乏DUSP6表現的T細胞其PFK、Bcl-xL以及與Bcl-xL共同定位分佈PFK都減少。本研究計畫為探討DUSP6參與T細胞糖解作用的分子機轉。其次為研究DUSP6是否調節T細胞mTOR的活化狀態來調節粒線體功能，並探討mTOR磷酸化改變之生理意義。第三目標欲探討是否可藉由抑制DUSP6以增強抗腫瘤之免疫療法。本計畫預期之學術影響性：就細胞代謝而言，本團隊預期DUSP6在T細胞活化過程，經由轉譯後修飾增加PFK附著於粒線體的外膜。此舉可同時增加PFK催化糖解反應的活性，並透過穩定Bclx而提高細胞存活率。多數腫瘤細胞主要依賴糖解作用來取代粒腺體的有氧呼吸，闡述DUSP6與PFK之調節將有利於針對腫瘤能量代謝的特性發展出新穎之糖解作用抑制劑。就免疫面向而論，本團隊預期T細胞缺乏DUSP6因同時兼具Th1與濾泡輔助型T細胞的特性，在腫瘤之細胞治療上可誘發免疫記憶並形成長遠的防禦力，研究成果應具有應用價值。 | |
| **計畫項目** | **雙特異性去磷酸酶22和其他雙特異性磷酸酶在T細胞訊息傳遞及發炎反應的角色** | |
| **經費需求** | **1,550 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本團隊過去的研究發現，雙特異性去磷酸酶DUSP22除了可活化JNK蛋白激酶以外，它也負責將FAK激酶去磷酸化、去活性，因此可抑制細胞活動力。DUSP22透過去磷酸化並抑制Lck激酶之活性，進而負調控T淋巴細胞中之TCR(T-cellreceptor)訊息傳遞。本團隊運用蛋白質體學分析與DUSP22結合的分子，發現泛素酶UBR2為其中一分子。雖然UBR2在免疫細胞中高量表現，其角色卻始終不清楚。本團隊已初步驗證DUSP22會與UBR2結合，且蛋白酶體抑制劑MG-132處理後，此DUSP22-UBR2之蛋白質結合量會增加。初步結果意外發現，DUSP22過量表現會造成UBR2蛋白質降解。此外，TCR訊號刺激下，UBR2蛋白量快速地下降。本計畫將研究DUSP22與UBR2結合後彼此調節的分子作用機制，及其在T細胞訊息傳遞或T細胞誘導之發炎反應中扮演的角色。除此，本計畫也將創建各式基因改造小鼠供整合型計畫內各子計畫使用。本團隊的研究將揭示DUSP22及UBR2在T細胞誘導發炎反應中的作用機制，除了將發表高質量期刊論文外，也將提供治療發炎疾病或自體免疫疾病之新標靶與治療策略。 | |
| **計畫項目** | **雙特異性去磷酸酶8在T細胞訊息傳遞及Th9細胞調控發炎反應的角色** | |

| | | |
|---|---|---|
| 經費需求 | 1,350 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | Th9失調與許多發炎性疾病有關。為了研究DUSP8是否調控Th9細胞分化或活化，本團隊分析由總主持人創建的T細胞專一性DUSP8基因剔除(cKO)小鼠。初步發現DUSP8剔除的T細胞，在體外Th9細胞分化明顯降低。此外，以DUSP8cKO小鼠進行自體免疫誘發模式後發現，此小鼠自體免疫病徵減輕，且血液中Th9細胞族群較少。因此，本計畫將研究DUSP8在T細胞訊息傳遞及Th9分化及誘發發炎、自體免疫、過敏、抗腫瘤等免疫反應中的角色。另一方面，本團隊初步蛋白質體學分析發現，有些DUSP8結合分子可能是促進IL-9基因轉錄的轉錄因子或共同活化分子。另外有些DUSP8結合分子屬於甲基化轉化酶、泛素酶。DUSP8可能透過這些酵素誘發Th9細胞分化；相反的，這些酵素也可能引發甲基化或泛素化來調控DUSP8蛋白質表現或去磷酸酶活性。因此，本計畫將研究DUSP8誘發Th9分化之訊息傳遞機制，以及DUSP8本身的表現量與去磷酸酶活性接受上游分子調控之機制。計畫成果將提供治療Th9淋巴細胞誘發發炎疾病之新穎醫療策略。 | |
| 計畫項目 | DUSP6在腦缺血的角色 | |
| 經費需求 | 1,380 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 心臟驟停和腦中風是全世界死亡及殘疾的主要原因，兩者發生後皆可導致大腦缺血。NMDA受體在大腦缺血後會因為大量釋放的神經傳導物質而引發興奮性毒性。近年來的研究指出，NMDA受體在大腦缺血後神經元存亡中扮演雙重的角色。突觸上的NMDA受體會活化ERK1/2及CREB，並誘發細胞存活基因的表現。而突觸外的NMDA受體則會誘導p53表現，並藉由ERK1/2去磷酸化造成細胞走向死亡一途。但是大腦缺血後，導致ERK1/2去磷酸化的去磷酸酶尚未被找到。DUSP6是具有雙特異性的去磷酸酶，可將ERK1/2去磷酸化。本團隊最近研究結果顯示大腦缺血後4~24小時，DUSP6在大腦海馬區和紋狀體的神經元中快速被誘導表達。根據這些證據本團隊提出假設，當大腦缺血後突觸外的NMDA受體和p53會誘導DUSP6的表現，誘導的DUSP6會使ERK1/2去磷酸化進而讓細胞走向死亡。本計畫將利用DUSP6基因剔除小鼠和DUSP6小分子抑制劑來探討DUSP6在大腦缺血後扮演的角色，了解NMDA受體-p53-DUSP6-ERK1/2傳訊的分子機制，藉以評估抑制DUSP6是否可提供缺血性腦損傷一個新的治療方向。 | |
| 計畫項目 | 利用調節D-絲氨酸研發愷他命成癮新療方 | |
| 經費需求 | 1,450 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 為闡明D-絲氨酸(D-serine)訊息於愷他命成癮過程中的重要性以及利用調節D-serine來治療愷他命成癮疾患的潛力。過去研究支持調節D-serine可能是治療愷他命成癮的理想策略。所以本團隊假設愷他命成癮的成因，至少包含與成癮和再犯相關的依核(nucleusaccumbens)腦區中，D-serine訊息發生改變，進而引發突觸可塑性的缺失。透過調節D-serine，包括補充D-serine，抑制其代謝酵素D型胺基酸氧化酶(D-aminoacidoxidase)或抑制D-serine的回收系統ASCT1，不但可以降低愷他命之增強效應，恢復成癮所導致的NMDA受體活性相關之突觸可塑性改變，同時有效減輕愷他命成癮和再犯。本計畫將以五個具體目標測試以上假說。1. 檢測調節D-serine對愷他命增強作用效能(reinforcingefficacy)的影響；2. 檢測調節D-serine對相關線索、藥物、和壓力所誘發愷他命渴藥行為的影響；3. 測定在K他命不同成癮階段，依核中D-serine訊息是否產生變化；4. 測定在K他命不同成癮階段，依核中和NMDA受體相關的神經可塑性；5. 利用調節D-serine決定K他命所誘發依核中之神經可塑性異常且和渴藥行為的再犯之相關性。 | |
| 計畫項目 | 學齡兒童細懸浮微粒暴露評估方法開發、驗證與應用 | |
| 經費需求 | 787 千元 | 經費來源：科技部 |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 本研究將從桃園長庚紀念醫院所追蹤之世代族群招募兒童參與研究，年齡層為5-15歲。利用新式低成本個人微型採樣器(low-cost sensor)，由國家晶片系統設計中心所開發與提供，搭配智慧型手機量測兒童$PM_{2.5}$暴露濃度與所處環境，參與兒童或家長亦被要求記錄每日時間活動問卷，開發以量測為基礎之暴露評估方法學，並利用混和效應模式(mixed-effects model)或廣義估計方程式(Generalized estimating equation, GEE)鑑別影響兒童$PM_{2.5}$暴露之重要因子。個人量測$PM_{2.5}$資料將被用來驗證所開發之評估方法學與廣泛使用之 空間估計模式(如kriging、土地利用回歸方程式)。本研究所發展之$PM_{2.5}$暴露評估技術將使用於氣喘兒童世代追蹤研究。初步研究顯示在實驗室暴露腔於不同濃度與溫濕度下，該個人微型採樣器與TSI氣膠採樣器(DustTrak 8533)有高度相關性 (R2>0.9)，且在實場量測中也能即時反應(1 sec)，並有效記錄個人$PM_{2.5}$暴露濃度與地理資訊(GIS)。 | |
| **計畫項目** | **臺灣空氣懸浮微粒引起小鼠肺血管病變之健康效應及其細胞機制之探討** | |
| **經費需求** | **799 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究團隊觀察到小鼠經由口咽暴露臺灣工業區的懸浮微粒($PM_{2.5-10}$)，會誘發肺小動脈中膜層增厚；持續暴露8週後，會造成鄰近細支氣管的肺小動脈內膜增生。平滑肌α-肌動蛋白的組織免疫染色顯示肺部血管中的血管平滑肌細胞正在進行組織修復重構。一般認知，所謂肺動脈修復重構是由於肺動脈平滑肌細胞過度增殖，而導致內膜厚度增加，進而造成肺血管狹窄或閉塞。惟仍有必要進一步確認臺灣懸浮微粒的有害成分或貢獻來源，進行以機制為基礎的風險評估，來評估懸浮微粒所引起的血管功能障礙。因此，本研究團隊以探討懸浮微粒所誘發小鼠肺動脈修復重構和血管功能障礙造成的病理及生理效應。在原生血管平滑肌細胞中，了解$PM_{2.5}$和$PM_{2.5-10}$造成血管平滑肌細胞功能障礙的機制並解析其成分、排放源和引起血管不良反應的貢獻。解析血管平滑肌細胞功能障礙的機制和路徑，以建立基於體外毒理機制的風險評估策略。本團隊期望找到臺灣懸浮微粒中影響健康最重要的化學組成及來源，可做為政府部門監控成分或管制污染源之參考。 | |
| **計畫項目** | **以婦幼族群發展異位性皮膚炎及氣喘之精準預防醫學—運用人工智慧建立預測模式和運用** | |
| **經費需求** | **2,451 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫將整合國內最早建立的大型、完整的3個出生世代之長期追蹤資料庫，研究對象包括本院與臺大醫學院於2001-2005年間、與2009-2014年間所執行的環境健康之出生世代，分別納入約2,500對、與1,200對的孕婦、及其新生兒。第一階段運用2001-2005年間的出生世代，探究孩童2歲異位性皮膚炎，與5歲、9歲氣喘、14歲過敏性鼻炎發生，與胎兒、新生兒時期的空氣品質，遺傳訊息和環境荷爾蒙暴露之相關性。而後使用2009-2014年間的出生世代，進行模式驗證和修正。第二階段乃建構個人化環境污染物暴露和健康的相關模式，並運用傳統的個人採樣方法進行比對和校正，加上已追蹤的個人生活型態和醫病資料，建構環境暴露與個人健康的相關性模式。第三階段運用人工智慧與深度學習，整合生醫與微環境的大數據分析，精準建構兒童過敏性疾病的預測模式。運用行動APP軟體與雲端建置，結合即時環境空品、個人健康等資料來推導預測個人化(Personalized)及適地化(Location-Aware) 之發病風險，讓孕婦、兒童盡早採取預防措施，降低孩童罹病或急性發作的機會。 | |
| **計畫項目** | **腫瘤分泌之琥珀酸和琥珀酸受體在腫瘤巨噬細胞極化和腫瘤發展的病理相關性** | |
| **經費需求** | **992 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 代謝在癌症中的重要性已成為新興主題。腫瘤細胞在其微環境中釋放可溶性分子影響其生長，存活和轉移，也影響周圍細胞以促進腫瘤本身發展。巨噬細胞為腫瘤微環境中主要細胞群，可被腫瘤或微環境信號激活並極化為腫瘤相關巨噬細胞 | |

| | | |
|---|---|---|
| | (TAM)，進而促進腫瘤發展。本研究團隊使用比較代謝組學發現：癌細胞包括肺癌和前列腺癌細胞會釋放琥珀酸到其微環境，此腫瘤分泌的琥珀酸可以啟動琥珀酸受體(SUCNR1)信號將巨噬細胞極化成TAM並促進腫瘤轉移。重要的是，與健康受試者相比，肺癌患者的血清琥珀酸量明顯偏高，此結果具有重要的臨床意義，且指出血清琥珀酸可做為開發抗癌單克隆抗體的標靶。本研究團隊擬提出4個具體目標：判定腫瘤分泌的琥珀酸生成及分泌運輸機轉、探討琥珀酸及SUCNR1在TAM極化和腫瘤發展中的病理生理相關性、闡明琥珀酸促進巨噬細胞極化和腫瘤轉移的詳細機制、開發單克隆琥珀酸抗體作為抗癌治療性抗體。本研究結果將有助於提供癌症預防藥物開發。 | |
| **計畫項目** | **研究三維立體類器官/球體培養方式作為癌症轉移之體外模擬：體外癌症轉移標靶療效之篩選平臺** | |
| **經費需求** | **1,308 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前有些癌症，如結直腸癌(CRC)其致癌路徑Wnt/βcatenin的相關致癌機轉已被闡明，但針對抑制此路徑的臨床治療效果卻一直不理想。究其原因可能是因為這些致癌機轉是在培養皿二維(2D)的環境中所獲得，而真正的人體腫瘤是在立體三維(3D)的環境下生長，兩者仍有所差異。研究團隊有多年以胚胎、多功能幹細胞之類胚胎球體(embryoid body)培養方法的經驗，利用三維立體類器官/球體 (3D-organoid/ spheroid； 3D-O/S)的培養方式來模擬人體真實的狀況，因此研究團隊打算利用這種系統以提供做為癌症轉移的更精準之體外治療篩選的模式。臺灣CRC的發生率近年來已超越歐美躍升為全球第一，是本土急需要探討研究的主要癌症。而根據利用CRC患者腫瘤組織的轉錄組(transcriptome)的大數據研究顯示，β-catenin其表現量並無法預測此癌症的期別(轉移程度)或存活率。令人驚訝的是，當使用3D-O/S方式培養CRC細胞時，其3D-O/S的形成竟然是隨著β-catenin的功能促進而減少，反而是當β-catenin功能被抑制時其3DO/S的形成才增加，且在小鼠癌症快速轉移模式中也顯示當β-catenin被抑制時，肺部有較高比率的癌細胞播種(seeding)。這些初步數據，很可能可以解釋長期以來的臨床現象。 | |
| **計畫項目** | **蟲草素及其結構衍生物作為抗癌輔助成分之探討與應用-對癌細胞、腫瘤微環境及代謝之影響** | |
| **經費需求** | **1,000 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 蟲草素為腺苷酸之結構相似物，其為蟲草屬真菌中主要的抑癌成分之一。先前研究發現蟲草素可透過促進白血病細胞中β-catenin之蛋白水解，進而降低白血病之細胞生長與癌幹細胞活性。同時也發現蟲草素可抑制白血病與骨髓間葉幹細胞之交互作用，減少間葉幹細胞受白血病細胞所誘導之附著分子與發炎因子的表現。此外，近期的研究結果更發現蟲草素可藉由抑制肝細胞癌及血管內皮細胞之FAK的表現及磷酸化，進而減少癌細胞與內皮細胞之生長、移動能力、血管增生及腫瘤生長，其中抑制血管增生之現象有部分機轉可能是透過誘引內皮細胞中p53及p21表現。基於這些發現，研究團隊認為蟲草素可能具有作為抗癌輔助成分之潛力，擬探討蟲草素及其結構衍生物對癌細胞、腫瘤微環境及細胞代謝途徑之影響。 | |
| **計畫項目** | **探討CD40-CD40L調控巨噬細胞抗腫瘤之免疫反應的分子機制** | |
| **經費需求** | **1,400 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 癌症免疫治療成為近年最受矚目和有效的治療方式，但發現其療效不佳的病人主要是和腫瘤免疫抑制性微環境(immunosuppressive TEM)有關。在腫瘤微環境中，腫瘤巨噬細胞(TAM)是腫瘤內最多的發炎細胞，腫瘤微環境會促使異常抑制免疫的M2型巨噬細胞活化，此型巨噬細胞和腫瘤的血管新生與癌細胞增生，抑制抗癌免疫力和癌轉移過程中扮演關鍵角色。研究顯示抗癌藥物若能使得腫瘤M2型巨噬細胞消失或是轉型成促進免疫的M1型巨噬細胞，可引發適當抗腫瘤免疫反應，抑制腫瘤的病程發展。目前研究指出抗體藥物agonistic anti-CD40 mAb已經被多次報導可以有效摧毀癌細胞且促進M2型巨噬細胞轉型成M1型巨噬細胞，因此正成為抗體藥 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 物研發的熱點方向，因此促進本團隊研究其作用機轉。之前研究已經發現可藉由控制細胞內代謝途徑進而影響M1及M2巨噬細胞其活化及功能，M1型巨噬細胞可利用葡萄糖解作用(aerobic glycolysis)；M2型巨噬細胞則依賴於脂肪酸代謝 (FA-oxidation)和粒線體氧化磷酸化(OXPHOX)來活化維持其免疫反應。有趣的是，在腫瘤缺乏葡萄糖但脂肪相當多的微環境中，agonistic anti-CD40 mAb可利用“其他非葡萄糖代謝的新方式”引發M1 型腫瘤巨噬細胞活化和免疫反應。因此在本研究計畫中，團隊推測agonistic anti-CD40 mAb藉由活化粒線體中“脂肪酸代謝和粒線體氧化磷酸化”方式來控制引發M1型腫瘤巨噬細胞活化以有效摧毀癌細胞。本計畫之目標為：1. 釐清agonistic anti-CD40 mAb 是否經由改變細胞的脂肪酸代謝和粒線體氧化磷 酸化反應活化M1型巨噬細胞的抗癌力2. 探討 agonistic anti-CD40 mAb調控細胞代謝途徑的分子機轉進而影響M1 型腫瘤巨噬細胞的抗癌力3.解構粒線體的動態平衡和細胞內謝途徑重編程(metabolic reprogramming)之間的因果關係應用在調控腫瘤巨噬細胞的抗癌力本研究目的是藉由尋找agonistic anti-CD40 mAb調控腫瘤巨噬細胞活化和免疫反應的新代謝分子機轉，未來期望可以提供有助於癌症免疫治療新藥物開發。 | |
| **計畫項目** | **從血管系統及免疫調控層面，探討唾液酸醣化對乳癌肺轉移趨性之調控** | |
| **經費需求** | **1,650 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 肺臟是乳癌轉移主要侵襲的器官之一，而肺臟衰竭常是癌轉移病患死亡之主因。為發展治療策略，須先了解乳癌在肺轉移過程中是如何調控肺部微環境，使得乳癌細胞可以逃脫免疫系統的監控、侵入肺臟、並形成腫瘤轉移。腫瘤可藉由癌細胞及其釋放之因子去調節組織微環境，進而控制癌細胞的行為並決定病程發展。過去的研究發現，轉移能力較高的乳癌細胞會釋放較多的胞外泌體，它可於細胞之間傳遞蛋白、脂質、及核酸，在腫瘤和微環境溝通中扮演了重要的角色。胞外泌體最初是在免疫系統中被發現，是免疫細胞傳播外來抗原的方法之一。研究團隊比較不具轉移能力、具淋巴轉移趨性、及具肺轉移趨性之乳癌細胞後，發現具肺轉移趨性之乳癌細胞獨特地表現大量唾液酸醣化之酵素。因此將分別利用免疫缺乏及免疫健全小鼠，研究唾液酸醣化造成癌肺轉移趨性之非免疫及免疫相關機制，希望找出具肺轉移趨性之乳癌細胞其唾液酸醣化在癌肺轉移之角色，而得以針對此癌細胞及其胞外泌體之唾液酸醣化發展出癌肺轉預防及治療之策略。 | |
| **計畫項目** | **探討雙特異性磷酸酶6在血管疾病扮演的角色及其分子機制** | |
| **經費需求** | **874 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 心血管疾病主要是由血管慢性病變所引起的，包括動脈粥狀硬化與血管再狹窄等。動脈粥狀硬化是由於斑塊在中大型血管慢慢形成而逐漸阻塞管腔及血流。醫療干預通常利用冠狀動脈球囊血管成形術、支架置入或冠狀動脈搭橋術等來疏通血管；但這些醫療干預常造成血管壁損傷導至血管再狹窄。血管平滑肌細胞在正常血管不太增生，負責調控血管彈性；但血管壁受傷後平滑肌細胞則會增生並遷移至內膜層造成血管堵塞。MAP kinases活化途徑(尤其是ERK1/2)在調控生理反應扮演重要角色(包括細胞增生、遷移等)以維持生理恆定；一旦這途徑受干擾就可能造成病理反應。雙特異性磷酸酶可將活化的MAPK去磷酸化使其失去活性。雙特異性磷酸酶6 (DUSP6)特別可對ERK1/2去磷酸化。先前研究顯示DUSP6參與心臟衰竭與肥胖等疾病，但其在血管疾病之角色未明。在本計畫中，本團隊設定三個目標：1. 探討DUSP6在血管病變時扮演的角色；2. 探討DUSP6影響血管細胞功能的分子機制；3. 鑑定DUSP6在血管細胞中之新穎substrates或interaction partners。 | |
| **計畫項目** | **如何增進神經幹細胞之髓鞘化以促進神經再生** | |
| **經費需求** | **627 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫假設神經幹細胞的作用在於NSCs分化成寡突膠質細胞亦或神經元、分泌神經生長因子、以利提供有效的神經再生微環境，並進而幫助形成髓鞘。纖維母細 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 胞生長因子(Fibroblast growth factors, FGFs)對於胚胎幹細胞與NSCs生長極為重要，細胞表達此蛋白質的FGF1B啟動子只在大腦SVZ組織中被活化。本團隊從而建構了一系列專利方法(USA Patent No. 6,984,518; 7,045,678; 7,745,214)利用F1B-GFP質體來分離NSCs。本研究團隊經由蛋白質體分析進一步發現治療周邊神經損傷時IL12至為關鍵，包括：神經導管配合NSCs加入IL12p80的組別較未加入IL12的組別，有多達4.5倍的神經再生，同時也有較好的電生理及運動功能恢復。本研究團隊的初步試驗結果亦顯示IL12p80可經由活化Stat3來促進NSCs的分化成爲神經寡突膠質細胞。此外，本團隊也建立高效率的自體誘導神經細胞來避免異體細胞移植所引發的免疫排斥問題。根據研究成果將有助於確認IL12及FGF1在神經再生及因此而促進運動功能恢復的效果，並提供未來可能的臨床應用。 | |
| **計畫項目** | **5-MTP 製造、功能及臨床應用-探索正常及癌細胞製造 5-MTP 的 HIOMT** | |
| **經費需求** | **3,050 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫目標是尋找製造5-MTP的HIOMT isoform，並且以結構生物學了解其製造5-MTP之結構機制。另一個目標是探討癌細胞HIOMT表達的缺陷以及缺陷表達如何影響癌細胞色胺酸的新陳代謝及癌轉移。本計畫也看重轉譯研究。最終的目的是研發出以serum 5-MTP為主的癌指標並且開發出新的防癌化學產物。要達到這些目標本研究團隊提出六項計畫目標：1. 確定HIOMT298 isoform 為製造5-MTP之酶並解其之結構；2. 研究癌細胞HIOMT表達缺陷及其對色胺酸代謝的影響；3. 以stable transfection增高HIOMT表達其對癌細胞功能之影響；4. 分析人體癌組織HIOMT表達及血液5-MTP濃度並以及其為biomarker的可行性；5. 5-MTP stable analogs之癌預防作用及6. 5-MTP抑制癌細胞COX-2表達之transcriptional mechanism。特以創新的思考及新款的研究方法執行這個研究計畫。本研究團隊初期這個計畫對於HIOMT isoform之生化功能及其對癌轉移的作用會有徹底的了解，並且會研究出新的cancer chemoprevention之新的biomarker及產物，在醫學上及經濟上都具有很高的價值。 | |
| **計畫項目** | **5-MTP 製造、功能及臨床應用-探討 5-甲氧基色胺酸於發炎疾病中的抗發炎機轉及藥理機制** | |
| **經費需求** | **2,400 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 血管內皮細胞是釋放5-甲氧基色胺酸(5-MTP)進入循環血液中的主要來源，5-MTP可作為體循環中的自體分泌激素來調控血管發炎的恆定以及防禦全身性發炎。訊號傳遞與轉錄研究的結果發現，5-MTP的抗發炎作用可能是透過細胞膜上之受體啟動抑制訊息來阻斷p38及其下游NF-kB和p300HAT的轉錄活性。因此鑑定5-MTP受體並了解此受體的生理特性將可以全面了解5-MTP如何控制發炎及其相關藥物測試和開發。此外，探索5-MTP作用機制有助於瞭解其在全身性發炎反應中的生理角色，為人類發炎疾病的藥物開發提供新標的。蛋白質與配體交互作用的生化實驗之初步結果指出5-MTP可以與膜上受體蛋白質結合。訊號傳遞的研究顯示5-MTP可活化PTP1B以阻斷p38 MAPK的活性，從而抑制NF-kB所調控的發炎反應。本團隊提出了以下具體研究方針：1. 5-MTP受體的鑑定與了解其特性；2. 闡明5-MTP控制發炎物質的表現及抑制全身性發炎的機制；3. 評估內皮細胞HIOMT亞型在發炎控制中的生理角色；4. 開發5-MTP衍生物做為抗發炎藥物。每個具體的目標都將透過創新的方法來達成。 | |
| **計畫項目** | **5-MTP 製造、功能及臨床應用-探討羥基吲哚氧位甲基移位酶在製造 5-甲氧基色胺酸、色胺酸代謝與血管疾病扮演的角色** | |
| **經費需求** | **2,400 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 在臺灣，2016年國人十大死亡原因中血管相關疾病就占了三名(心臟疾病、腦血管疾病與高血壓)，耗費了相當大的醫療支出。例如心血管疾病病人有較高的犬尿氨酸(kynurenine)/色胺酸比例。另一方面，動物體具有自我防衛功能，能產生保護因子。一個最近發現的色胺酸代謝物5-methoxytryptophan (5-MTP)有抗發炎功能。本研究團隊發現冠狀動脈病人血液中5-MTP的濃度較正常人低。在動物模式，本團隊也 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 發現5-MTP可以降低血管內膜增生與堵塞。因此，探討5-MTP的合成酵素將有助於了解5-MTP如何產生。初步研究顯示羥基吲哚氧位甲基移位酶(hydroxyindole O-methyltransferase (hHIOMT))為製造5-MTP的主要酶，在人類有三個亞型，但並不清楚這些亞型在血管疾病的功能，也不知增加其表現是否會影響其他色胺酸代謝物濃度，及後續如何影響血管細胞功能。因此這個子計畫設定三個主要目標：1. 探討在基因轉殖鼠表現不同hHIOMT亞型對血管疾病的影響；2. 探討表現不同hHIOMT亞型是否改變血管組織及血管細胞中其它色胺酸代謝物濃度；3. 探討色胺酸代謝的改變如何調控血管細胞功能。 | |
| **計畫項目** | **探討 carbapenem 抗藥克雷白氏肺炎桿菌所攜帶的毒性質體的傳播及致病機轉** | |
| **經費需求** | **709 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究團隊於2012至2015年間參與了臺灣疾管署的國內多重抗藥性細菌之流行病學研究，在所收集的carbapenem抗藥克雷白氏肺炎桿菌中，有310株亞洲流行的克雷白氏肺炎桿菌ST11型帶有carbapenem抗藥基因KPC-2。經由聚合酶連鎖反應(PCR)的實驗，研究目前已完成其中100株菌株的毒性基因偵測，結果發現其中一株同時帶有rmpA，rmpA2，iucA及iroN基因，其中一株同時帶有rmpA2及iucA 基因，其中兩株帶有iucA基因；經由質體剔除(plasmid curing)的實驗，可歸納出這些基因皆位於質體上；研究分析發現，目前所偵測到的毒性質體樣式與上述在中國大陸所發現的不盡相同。高抗藥性加上高致病力將為研究團隊帶來高威脅性，本團隊將繼續研究完成其他菌株的毒性質體偵測，以探討此類毒性質體在臺灣carbapenem抗藥克雷白氏肺炎桿菌中的盛行率，並進一步詳細探討這類毒性質體的全基因序列、傳播能力、毒力及毒性機制。本計畫研究成果將可做為感控措施制訂的參考，有助於降低此類菌株感染所造成的疾病危害。 | |
| **計畫項目** | **評估靶向 Fcγ 受體生存素用於癌症免疫治療** | |
| **經費需求** | **817 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 重組蛋白之次單位疫苗雖然有較好之安全性，但是主要之缺點是不容易誘發健全的免疫反應。為克服此缺點，本研究團隊開發一個新穎Fcγ受體導向抗原技術，利用FLIPr為載體將抗原導向到Fcγ受體進而增強抗原特異性免疫反應。FLIPr是由Staphylococcus aureus所分泌之蛋白，會與Fcγ受體結合。以卵蛋白素(ovalbumin)為模式，表達卵蛋白素與FLIPr之融合蛋白，本研究團隊證明此概念可以增強對抗卵蛋白素之免疫反應。因此本計畫擬利用Fcγ受體導向抗原技術，生產重組生存素(survivin)與FLIPr之融合蛋白，評估此融合蛋白誘發抗生存素之免疫反應。生存素是屬於抑制細胞凋亡蛋白家族之成員，在許多腫瘤細胞會過度表達，所以是一個潛在可作為免疫治療之標的。本計畫之核心假說是FLIPr可將重組生存素與FLIPr之融合蛋白導向到Fcγ受體以加速抗原被抗原呈獻細胞吞噬，進而有強化誘發生存素特異性免疫反應之效果。除了評估重組生存素與FLIPr之融合蛋白用於癌症免疫治療效力，本研究團隊也會檢視重組生存素與與FLIPr之融合蛋白被抗原呈獻細胞吞噬與運送路徑，探討增強免疫反應可能之機制。因此，如能成功執行本計畫將可開發一個新穎腫瘤免疫治療技術，並生產一個候選疫苗。相關結果將會對次單位疫苗開發與癌症免疫治療有重大之影響。 | |
| **計畫項目** | **臺灣高毒力鮑氏不動桿菌之轉譯研究，從臨床流行病學，基因體，毒力因子，免疫反應研究到疫苗研發** | |
| **經費需求** | **856 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本三年計畫將擴大調查多個醫學中心，第一年具體目標為：1. 找出高毒力菌株並描述其特性，利用多重聚合酶連鎖反應，於兩個大型資料庫中找尋高毒力菌株，包括單一中心長期菌庫(1997-2007)，與一多中心研究菌庫(2009-2015)。尋找其他臺灣標準低毒力菌株作為對照，描述其臨床特性並了解其抗藥性與分子流行病學相關性。2. 利用比較基因組學了解高毒力與一般菌株差異，並找出可能的毒力因子， | |

| | | |
|---|---|---|
| | 將所有菌株做全基因定序，組裝，與分析；描述抗藥機制，找出可能的毒力因子；描述親緣性，基因組變化與演化。第二年具體目標為：以新研發的實驗平臺，比較宿主對於不同菌株的反應，包括生長曲線與競爭性培養、黏菌吞噬實驗、改進小鼠肺炎模式。第三年具體目標為：尋找有潛力的疫苗標的(多個)，將前兩年之結果利用生物資訊工具縮限疫苗標地 (考慮蛋白位置，secretomic profiles，文獻與NCBI搜尋，抗原性與可溶性等)，並驗證各種疫苗標的之保護效果，進一步表現並純化疫苗標的，以小鼠免疫反應測試其immunogenicity，觀察免疫小鼠對於高毒力菌株的抗性，以測量其保護效果。 | |
| **計畫項目** | **解開人類致病黴菌白色念珠菌型態轉換之重要調控機制** | |
| **經費需求** | **1,470 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 每年約一百萬人的死亡與黴菌感染相關。免疫系統不全高危險群的病患人數逐年增加，酵母菌型黴菌已是最常造成臺灣加護病房院內感染的病原菌。最近，Candida auris新興抗多藥念珠致病菌種的報導，更提升研發新的抗黴菌藥物的必要性。白色念珠菌可以從單細胞酵母型和絲狀/生物膜之間轉換能力與其致病機制相關。最近本研究團隊在白色念珠菌成功證實Tup1p負調控因子和Ndt80p激活因子有相互結合，此研究是持續探討阻礙絲狀/生物膜生長的負調控因子藉由與激活因子直接相互結合，來調控型態轉換的假說。目標一是鑑定與Tup1p相互結合作用的其它與絲狀/生物膜生長相關之激活因子。利用啤酒酵母菌雙雜合系統方法來測試Tup1p是否和其他激活因子也有相互結合。目標二是分析Tup1p與Ndt80p在不同條件或白色念珠菌不同型態下相互結合的情形。將標記的Ndt80p和Tup1p轉移至ndt80/ndt80tup1/tup1雙突變株中，在不同絲狀/生物膜生長誘導條件時間下進行免疫共沉澱。目標三是偵測參與蛋白質的相互結合作用的區域。本研究團隊研究可以進一步揭露白色念珠菌的型態轉換能力與致病機制，有助於設計更好的新又有效的抗黴菌藥物。 | |
| **計畫項目** | **新型重組卡介苗在抗高毒力肺結核菌北京株之效力研究** | |
| **經費需求** | **1,450 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 據世衛組織報導，2017年估計全球有一千萬人感染結核病，近170萬人死於肺結核。儘管國內從1950年全面施打卡介苗( Bacilles Calmette- Guein，BCG )預防肺結核病，雖有效降低嬰幼兒的肺結核致死率，至今仍無法有效的扼阻此病的傳播。近期研究顯示，臨床菌株間基因型的表現與其毒力強弱相關，尤其是北京株。臺灣的流病調查也發現，感染肺結核的年輕人中約80%是北京株。由此推知，卡介苗誘導抗結核免疫保護性，可能對不同基因型分枝結核桿菌菌株之保護效力有差異。過去幾年來，本實驗室以BCG Tokyo172 株當背骨架構，以基因重組法加入Ag85B，CFP10等TB基因，並加入IL-12，以增加免疫反應。經小鼠攻毒感染M. tuberculosis H37Ra實驗，證實本研究團隊的重組BCG疫苗的確對小鼠有保護效力，比現行BCG更好。為評估我國施打BCG預防肺結核病之政策，本研究團隊將繼續研究重組BCG疫苗在動物身上的保護效力，尤其是北京株的感染實驗。本研究團隊將以小鼠先分別以BCG或rBCG免疫後，再感染MTB北京株模式，進行攻毒實驗，分析這兩種疫苗對不同基因型肺結核之免疫反應與保護效力。本研究有四大目標：1. 評估重組BCG疫苗在北京株感染動物身上的保護力。2. 偵測在二次感染後的記憶性T細胞。3. 重組BCG疫苗的安全性測試。4. Priming-boost test 在青少小鼠中接種測試。本研究可望完成三項重要工作：評估重組BCG疫苗在對抗臺灣本土流病株北京株的效力；新型重組BCG疫苗在接種政策上優化，以及為肺結核防治政策提供公共衛生上的重要訊息。 | |
| **計畫項目** | **臺灣毛黴菌環境分布及毛黴菌症流行病學** | |
| **經費需求** | **1,385 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 毛黴菌症為毛黴菌引起的侵襲性黴菌感染症。免疫低下、糖尿病、長期使用類固醇、或具重大創傷等病人，為感染此病的高危險族群。引起毛黴菌症的菌屬中以 | |

| | |
|---|---|
| | Cunninghamella bertholletiae (灰色小克銀漢黴菌)是致病力最強的菌種之一。毛黴菌症死亡率極高，部分可歸因於高侵襲性、不易早期診斷及對常用的抗黴菌藥物具抗藥性等。由於毛黴菌分子鑑定及藥敏試驗複雜費時，臺灣醫院並未常規進行，因此目前臺灣毛黴菌症分子流行病學及藥物敏感性現況尚未建立；其環境分佈情形亦尚未被調查。約半數毛黴菌症培養為陰性，因此使用直接於臨床檢體檢驗毛黴菌基因的分子技術有助早期診斷。雖然核醣體核酸基因內轉錄區(ITS)為鑑定毛黴菌的主要條碼基因，但本研究團隊研究發現C. bertholletiae常有ITS異質性表現導致定序訊號雜亂，不利菌種的鑑定，而且此現象尚未有文獻報告。目前以全基因序列進行親緣演化分析已逐漸成為群突發菌株傳播研究的新興研究方法，在臺灣此技術尚未應用於黴菌親緣關係研究。本三年期計畫目標為：1. 透過多中心臨床研究及健保資料庫分析，了解臺灣毛黴菌症疾病負擔、分子流行病學、臨床特徵及治療預後；2. 了解臺灣致病毛黴菌之環境分佈；3. 了解致病毛黴菌之抗黴菌藥物敏感性現況；4. 建立毛黴菌症分子診斷技術；5. 深度定序*C. bertholletiae* ITS基因，探討 ITS 異質性現象；6. 以全基因序列比較方法，探討*C. bertholletiae*菌株親緣關係，釐清*C. bertholletiae*感染症為偶發病例或來自相同感染源。研究結果將可作為臺灣毛黴菌症治療之重要參考，期達到早期診斷及有效治療，改善病人預後。 |
| **計畫項目** | **探討 T 細胞中 c-Maf 蛋白小泛素化修飾與胰腸軸線在自體免疫糖尿病中之功能性連結： 以嶄新 T 細胞專一性小泛素化缺陷 c-Maf 及胰島抗原專一性 T 細胞受器之基因轉殖 NOD 小鼠模式剖析之** |
| **經費需求** | **800 千元** ／ **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 自體免疫糖尿病是由T細胞主導造成胰島細胞凋亡之發炎性疾病。NOD小鼠會自發產生糖尿病，且致病機轉與人類類似，而成為最佳疾病研究模式。本團隊過去以基因操控技術建立T細胞專一性高度表達轉錄因子c-Maf (Tg-WTc)或小泛素化缺陷K33R c-Maf (Tg-KRc)之基因轉殖NOD小鼠，證實小泛素化缺陷c-Maf會增強位於NOD小鼠Idd3基因組內介白質二十一(IL-21)之基因轉錄：進而加速NOD小鼠糖尿病惡化。近期研究指出置換NOD小鼠中Idd3基因組可引發腸道菌叢相關之免疫功能變化，誘發胰島抗原免疫耐受性而對疾病產生保護。然而T細胞專一性c-Maf蛋白小泛素化修飾是否對腸道菌叢相關之免疫耐受性扮演重要調控角色，及其致病機轉目前尚不清楚。本團隊初步研究結果顯示：小泛素化缺陷c-Maf可促使濾泡外輔助性T細胞分化，並增強其IL-21來促進B細胞發展以及免疫球蛋白IgA表現，且顯著促進腸道中梭菌綱、丁酸弧菌屬以及乳桿菌屬之菌叢增生，而影響腸道發炎。利用T細胞中高度表達抑制型轉錄因子Blimp-1可降低c-Maf所調控之IL-21表達，且明顯減弱NOD小鼠糖尿病產生。本團隊假設：T細胞中c-Maf蛋白小泛素化修飾程度與致糖尿病能力幅度具有負相關性，進一步影響IL-21-IgA軸線而改變腸道菌叢相關之免疫耐受性。本研究目標如下：1. 分析胰島抗原專一性Tg-WTc 及Tg-KRc CD4 T細胞致糖尿病之能力及其對腸道菌相之影響。2. 研究c-Maf與Blimp-1雙基因轉殖NOD小鼠T細胞辨識自體抗原後之反應及其對免疫耐受性之調節。3. 結合高通量分析策略剖析T細胞之基因轉譯、轉錄或後轉譯修飾是否有相關自體免疫糖尿病發展的差異。本計畫預期建立嶄新觀點說明T細胞中c-Maf蛋白小泛素化修飾對胰腸軸線與自體免疫疾病之間的功能性聯結，並提供免疫科學證據支持未來精準醫療策略發展。 |
| **計畫項目** | **減低有抗藥性熱帶念珠菌對人類健康的威脅-以免疫不全小鼠模式研究熱帶念珠菌宿主與病原相互作用與生物診斷標記** |
| **經費需求** | **758 千元** ／ **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 熱帶念珠菌是人類的共生菌，但在免疫系統不全的人會引起致命的侵襲性黴菌感染。雖然熱帶念珠菌因生物膜生成及高抗藥性而被人熟知，但它的致病機轉及抗藥機制和宿主防禦卻尚不明瞭。本團隊著重在分析有高抗藥性或對藥物有感受性的熱帶念珠菌感染免疫不全小鼠引起的宿主基因表現及胃腸道微生物菌相改變。此免疫不全小鼠動物模式可讓熱帶念珠菌移生到小鼠胃腸道並進而造成侵襲性黴菌感染。藉由基因體及微生物菌相變化分析，篩選生物診斷標記並以不同特性的熱帶念珠菌感染免疫不全小鼠模式評估其效果。這些不同特性的熱帶念珠菌對 |

| | | |
|---|---|---|
| | 免疫不全小鼠的毒性可以與致病基因研究做對照，而免疫不全小鼠實驗結果可以與免疫健全小鼠互相做對比，藉由對熱帶念珠菌與免疫系統交互作用的研究，可幫助本團隊了解熱帶念珠菌如何從人類共生菌(免疫健全小鼠)轉變成致病原(免疫不全小鼠)。本計畫整合成果可以降低高抗藥性熱帶念珠菌的威脅。 | |
| **計畫項目** | **減低有抗藥性熱帶念珠菌對人類健康的威脅-降低有抗藥性熱帶念珠菌的篩選與傳播** | |
| **經費需求** | **817 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 在2006年前，臺灣臨床分離抗藥菌株中，大部分是屬於兩個親源非常相近基因分型(DST：diploid sequence type) DST140/DST98。因為，這些抗藥菌株非源於集體感染，因此追蹤對唑類有抗藥性親源相近的熱帶念珠菌clones之源頭，是阻斷這些抗藥菌株擴散重要的一環。初步結果顯示，2014由病人分離和2012由農場的水果及泥土分離對氟康唑有抗藥性熱帶念珠菌是屬於新的DST225 clone。因為75%植物病害是黴菌引起的，每年唑類(azole)農藥使用約350公噸。唑類在臨床和農業都廣泛地被使用，可能提高抗藥性熱帶念珠菌被篩選出來的風險。本計畫將探討農業用唑類對篩選抗藥性熱帶念珠菌的風險，監測超市水果表面分離的熱帶念珠菌的變遷，瞭解民眾直接接觸食物中熱帶念珠菌的特性，分析從水果農場環境分離的熱帶念珠菌，比較從有使用與無使用唑類水果農場的水、土及水果分離的熱帶念珠菌之特性；探討減少使用唑類抗黴菌藥後是否可以降低篩選有抗藥性熱帶念珠菌的壓力，在不變或減少唑類抗黴菌藥後，所分離的熱帶念珠菌對唑類的感受性。 | |
| **計畫項目** | **美國多方複審程序立案與最終書面判決結果之預測模型建立** | |
| **經費需求** | **314 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 多方複審(Inter Partes Review) 制度是美國於2012年制定，提供社會大眾在聯邦地方法院以外的，另一個挑戰專利有效性的途徑。多方複審制度由於有較寬廣的請求項範圍解釋原則(broadest reasonable interpretation)，以及較低的專利無效舉證責任(preponderance of evidence)，因此比聯邦地方法院更容易推翻被挑戰之專利請求項。自該制度施行以來，已成為極受歡迎的專利挑戰機制。實證資料顯示，多方複審一旦立案且未提前終止者，有80%以上的案例其被挑戰之請求項至少有部分被判決無效。因此若能事先評估立案之機率以及書面判決之結果，對於專利爭訟的兩造而言，有極為重要的意義。本計畫旨在建立預測多方複審立案與最終書面判決之模型，供利害關係者評估是否應持續進行多方複審程序，或宜思考其他法律/商業選項。將分析自2012年迄今已有立案決定之數千筆多方複審案件，分別從訴願書內容、被挑戰專利與多方複審案件之特徵，以及多方複審案件構成的實體網路(entity network)特徵等三個面向來建立預測立案決定與最終書面判決之模型。 | |
| **計畫項目** | **從醫療人員手機行為大數據，建立即時工時與值班監測系統** | |
| **經費需求** | **601 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫的研究目的為：1. 利用手機使用行為、以及手機之所在地定位，設計自動紀錄工時與值班的手機程式系統。2. 針對不同科別的醫師、各種的輪班制度調整演算方法，優化自動紀錄不同作息型態的演算方法。3. 藉由手機使用行為紀錄與主觀的精神狀態評估，同時瞭解工作時數(量)與效率(質)的議題。本計畫依據App開發的階段，設計兩階段的系統開發以及各階段所需的受試者：第一階段：以小樣本且具有代表性的醫師為研究對象，為了解各專科醫師「工作」、「睡眠」以及混合工作與睡眠的「值班」狀態的手機使用行為，比對醫師和大眾族群的差異，修正自動判斷演算法，以提高本系統自動判斷醫師工作、值班及睡眠之間差異的能力。第二階段：擴大醫師受試者，以及使用公務手機的其他工作型態醫療人員，進一步驗證工時、值班及睡眠時間等變項，與身心健康狀態手機幻覺經驗與憂鬱的關聯。並探索能量化工作品質效率的演算方法。 | |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **利用巨量罕見變異與環境交互作用檢定與機器學習，搜尋疾病預測因子之自動演算法** | |
| **經費需求** | **624 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前雖已有少數幾個利用統合或巨量分析偵測罕見變異基因與環境交互作用的統計方法，但那些方法，尚未能整合與利用所有不同的研究設計資料，且現有的整合統計量，尚未考慮罕見變異間的相關性，以提升檢定力。本研究將發展檢定一組罕見變異與環境交互作用的整體基因與環境交互作用效應檢定法，這組罕見變異，可來自同一基因、同一段染色體、同一調控路徑、或其它定義之組別。本研究所提出的檢定統計量，是先前檢定罕見變異主效應方法的延伸，因此除了能整合所有不同的研究設計資料，考慮罕見變異間的相關性外，亦保留了下列與眾不同的特點如：可檢定連續、離散、存活等表現型資料；所提出的檢定統計量，採回朔定義方式。亦即，給定表現型資料，將基因型視為隨機變數，因而降低了與表現型相關的抽樣方式所造成的偏誤或因表現型的分佈，所造成的影響及可檢定X染色體上之罕見變異與環境之交互作用。 | |
| **計畫項目** | **探討基因變異、基因與基因或基因與環境的交互作用在兒童過敏免疫疾病和兒童肥胖上所扮演的角色和影響** | |
| **經費需求** | **700 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前對基因與基因或基因與環境的交互作用與兒童過敏免疫疾病或肥胖的發生之關係的研究並不多，而其間作用機制，目前仍不清楚。因此，本研究計畫將利用3個獨立的研究世代：第一個為於2010和2012年間在臺北及林口長庚醫院出生的學齡兒童、第二個於基隆地區所收到的一千多位學齡兒童以及第三個於美國及波多黎各地區所收到的學齡兒童；計畫團隊於此3個獨立的研究世代，收集genome-wide遺傳因子的資料，並收集目前已知與兒童過敏免疫疾病或肥胖有關之危險因子的資料，針對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病，例如：異位性皮膚炎、呼吸哮鳴以及氣喘，以及肥胖，分別進行一系列遺傳因子、基因與基因或基因與環境的交互作用分析探討。期望能經由這項研究計畫之結果，藉以釐清與兒童過敏免疫疾病及肥胖相關之致病基因，以及導致風險增加之基因與基因或基因與環境的交互作用，對孩童在臨床上常見的過敏免疫疾病或肥胖發生之影響，並能有更進一步的了解其對相關之免疫發炎機制的調控。 | |
| **計畫項目** | **在流病擴散中的廣義空間迴歸分群法** | |
| **經費需求** | **377 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 當潛伏變數存在時候，使用傳統的空間迴歸分析可能會錯失重要訊息。本計畫的主要目標即為，當某些重要結構和科學問題有密切相關卻無法觀測到的時候，如何透過在廣義空間迴歸中的群聚分析將相關結構找出。本計畫的動機來自登革熱研究。在研究登革熱傳播的時空進程時，病媒蚊孵化時間對疫情擴散趨勢是一個非常重要的因素。由於實際的病媒蚊孵化時間無法被觀察，因此本研究團隊將應用所發展的方法對疾病群聚演化進行分析。 | |
| **計畫項目** | **常見處方使用、緩和照護、與透析治療對罹患末期腎病老年人的影響** | |
| **經費需求** | **1,055 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 如何減緩老年人透析發生率與盛行率，乃是醫學界重要的課題與挑戰。因為老年人長期多重用藥容易造成腎臟負擔，本研究團隊若想減少老年人腎臟功能惡化，首先必須注意用藥安全。本研究規劃建立一套監測老年人用藥系統，以達到降低老年人透析發生率的目的。其次，為了減少透析盛行率，有必要充分了解末期腎病患者接受緩和醫療的現況，雖然臺灣已將末期腎病患者納入安寧緩和治療對象，但國內相關研究仍十分缺乏，且對於末期腎病長者採取保守治療與透析治療 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 結果的比較，國內外研究結論並不一致，有必要做進一步釐清。故本計畫將利用全國性資料進行研究，首年將評估老年人常見處方使用頻率，違反禁忌原則使用的比例，與對老年人發生末期腎病的影響，並採用兩種研究設計(病例交叉研究、世代研究)加以驗證。第二年除了持續做藥物監測外，將探討末期腎病老年人透析後、臨終前醫療利用與醫療費用的趨勢，並比較在安寧緩和照護下，對病患透析後、臨終前醫療費用及醫療利用之差異。最後一年會持續做藥物監測，並將評估高齡末期腎病患者採用保守治療與透析治療對後續存活、醫療利用的差異，從不同年齡、合併症、營養狀態、貧血狀態分層中，了解此差異的大小。本計畫研究成果，有助於提供臨床照護建言，並提昇老年慢性腎臟病照護規劃及醫療資源使用效益。 | |
| **計畫項目** | **BRAF 突變之大腸直腸癌的訊息傳導變異與標靶治療策略** | |
| **經費需求** | **846 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 典型大腸直腸癌發生起始於adenomatouspolyposiscoli(APC)基因的突變。約30%的大腸直腸癌為鋸齒狀大腸直腸癌，導因於BRAF或KRAS突變並鮮少發現有APC突變。此類型大腸直腸癌常發生DNA微小衛星不穩定性 (microsatelliteinstability)及CpG island的高度甲基化。BRAF的突變與這兩種特性的關聯未明。BRAF V600E大腸直腸癌對Oxaliplatin及BRAF抑制劑vemurafenib不敏感。即使合併使用EGFR或是PI3K等抑制劑(活化的EGFR及PI3K為BRAF V600E大腸直腸癌可能的抗藥途徑)，抑制效果仍不佳。顯示BRAF V600E大腸直腸癌能藉其他途徑逃脫藥物毒殺而繼續生長。為瞭解BRAF突變與國人大腸直腸癌的關聯性，本團隊分析成大醫院人體生物資料庫提供之基因變異資料，發現8.2%的大腸直腸癌有BRAF突變，且突變的位點除V600也在G596、N581及D587發生突變，這些突變的BRAF對大腸直腸癌的進程與抗藥性需要進一步分析。此外，本團隊發現NF1G848W多發生在BRAF V600E大腸直腸癌中，顯示NF1 G848W與BRAF V600E的高度關聯性。本計畫將運用細胞株、3D球狀細胞團以及轉基因鼠模式探討BRAF突變對大腸直腸癌的進程與抗藥性的影響及相關分子機轉。 | |
| **計畫項目** | **蛋白精氨酸甲基轉移酶3所誘導的胰臟癌細胞代謝重組及其治療應用** | |
| **經費需求** | **787 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 胰臟癌具有高度侵犯性並且對各種治療方式都呈現不好的預後效果。因此為了有效治療胰臟癌，找出新的標靶因子是迫切的議題。化療藥物Gemcitabine (GEM)是治療胰臟癌的第一線用藥，在臨床病人卻常對GEM產生抗藥性。為探討癌細胞產生GEM抗藥性的機制，本團隊分析具GEM抗藥性的胰臟癌細胞表觀基因相關調控酶的表現。在表現增加的表觀基因相關調控酶中，蛋白精氨酸甲基轉移酶3是表現量增加最多者。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶3會促進胰臟癌細胞對GEM產生抗藥性；於具GEM抗藥性的胰臟癌細胞中剔除蛋白精氨酸甲基轉移酶3，則會讓細胞對GEM藥物敏感性增加。本團隊進一步發現一個新的蛋白精氨酸甲基轉移酶3標的基因，ATP binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2)。ABCG2已經表觀基因相關調控被報導在細胞產生抗藥性過程中扮演重要角色。高度表現蛋白精氨酸甲基轉移酶3會經由增加mRNA的穩定而提高ABCG2的表現。利用質譜技術分析，本研究團隊發現hnRNPA1是蛋白精氨酸甲基轉移酶3的交互作用蛋白質。且蛋白精氨酸甲基轉移酶3會在hnRNPA1第31個精氨酸位置進行甲基化。在細胞中剔除hnRNPA1表現會減少ABCG2 mRNA的表現。本團隊的初步研究結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶3在胰臟癌細胞產生GEM抗藥性過程中扮演重要角色；質譜分析結果發現多個糖解酵素是蛋白精氨酸甲基轉移酶3的交互作用蛋白；細胞能量實驗結果顯示蛋白精氨酸甲基轉移酶3可能參與細胞糖解作用。因此，本研究將探討蛋白離氨酸甲基轉移酶3如何調控細胞代謝作用進而促進腫瘤生成，並設法合成致死藥物(synthetic lethal drugs)來殺死蛋白離氨酸甲基轉移酶3過度表現的腫瘤。 | |
| **計畫項目** | **成人蛋白尿基因突變的功能研究** | |

| 經費需求 | 1,350 千元 | 經費來源：科技部 |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 原發性蛋白尿和腎病症候群在成人慢性腎臟病和末期腎病有著顯著的比例。改善慢性腎臟病患者的蛋白尿可以減緩慢性腎臟病的惡化並減少末期腎病，但是目前原發性蛋白尿的治療選擇有限，主要原因是對原發性蛋白尿的病因和發病機制缺乏了解。系統性疾病，如高血壓與糖尿病造成的蛋白尿的病因和發病機制很複雜，而以研究單基因突變導致的原發性蛋白尿，可以較容易了解蛋白尿的發病機制並提供未來蛋白尿治療的模型。在臺灣成人蛋白尿患者中是否有單基因突變導致的原發性蛋白尿之前並不清楚也沒有較大規模的研究。本團隊最近在192名非家族性蛋白尿腎臟切片的患者中，進行21個已知蛋白尿致病基因的分析，發現單基因突變導致的蛋白尿占成人蛋白尿腎臟切片患者的8%。臨床上這些基因突變患者有著大量的蛋白尿且對傳統的類固醇與免疫調節藥物反應不佳，而腎功能惡化的速度也明顯的比一般蛋白尿患者來的快。本計畫研究的課題想要知道為什麼這些單一蛋白質的異常可以導致蛋白尿腎病症候群發病與腎功能惡化？除單一蛋白質突變外，有甚麼其他的因子讓這些變化在成人時才出現蛋白尿？以及為何同一家族中有著相同突變的人的臨床嚴重度卻大不相同？在這21個基因中，以INF2、TRPC6和HNF1B突變占著較高的比例。本計畫將對INF2、TRPC6和HNF1B致病基因中新發現的突變點進行各種不同功能研究，以了這三種蛋白尿致病基因的發病機制，並為將來蛋白尿患者提供潛在的新型治療選擇。這些單一蛋白質的異常可以導致蛋白尿腎病症候群發病與腎功能惡化，同時提供蛋白尿發病機制與未來各種新型蛋白尿治療的研究模型。 | |
| 計畫項目 | **探討干擾素路徑中發炎激素 IL-8 及相關的微小核醣核酸對口腔癌的臨床意義** | |
| 經費需求 | 1,450 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 口腔癌是臺灣男性十大癌症中排名第四位的癌症，本團隊分析了40位口腔癌患者的基因微陣列圖譜，結果發現IL-8基因在腫瘤組織的表現量顯著高於正常的上皮組織。這些證據顯示IL-8蛋白在口腔癌的發生過程中，可能扮演重要的角色。然而，有關於IL-8的致癌機轉及相關研究，到現在還不是十分清楚。IL-8是一種促進發炎反應的細胞激素。研究顯示，腫瘤細胞分泌的IL-8可以經由自分泌的方式，來活化本身的致癌訊息，造成增生、移動及轉移能力的增強，亦可藉由旁分泌的方式，造成腫瘤周邊微環境的變化及間質細胞的變化。有鑒於此，本團隊分別將兩株口腔癌細胞株SCC-4及OEC-M1處理IL-8，結果發現，癌細胞的增生、移動及侵入能力都明顯增加了，這個結果表示，IL-8的確參與了癌細胞的增生、移動及侵入作用，可能具有致癌基因的功能。此外，本團隊也懷疑口腔癌細胞中IL-8表現量顯著上升的原因，可能是細胞中會抑制IL-8表現的微核糖核酸(miRNA)含量降低所導致。為了驗證這個假設，本團隊利用不同的資料庫進行序列比對，均顯示IL-8的3端非轉譯區域具有miR-363的結合序列。利用IL-8的3端非轉譯區域進行冷光酶報導基因分析，研究團隊發現miR-363的確會抑制IL-8的基因表現。而定量即時聚合酶鏈鎖反應也顯示口腔癌細胞株及口腔癌病人組織中，miR-363a的含量的確較正常的口腔細胞及口腔組織來的低。 | |
| 計畫項目 | **粒線體氧化逆境誘發之細胞塑性及巨噬細胞極化與腫瘤微環境之關聯：機制研究與診斷標記** | |
| 經費需求 | 1,850 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 本計畫將探討粒線體在氧化逆境下癌細胞存活策略之角色。粒線體負責控制細胞生死的功能，同時它也是細胞內ROS的主要來源。Lon是位於粒線體基質中的多功能逆境蛋白，會受氧化壓力、缺氧等逆境誘導而大量表現，給予細胞抵抗逆境的能力。雖先前結果顯示Lon過量表現與癌症形成、EMT有關，但對其在氧化腫瘤微環境下如何惡化之詳細分子機制所知有限。由於活性氧的增加正是造成免疫發炎的元兇，因此研究團隊推測在氧化壓力下，Lon 過量表現會誘發發炎激素的產生，然後造成發炎反應。研究團隊初步發現 1. Lon 過量表現可經由ROS所啟動的p38 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 與NF-κB-TGF-β訊息傳導來促進EMT；2. 以 microarray 方法分析口腔癌細胞，發現Lon與NF-κB及干擾素(Interferon, IFN) 反應的途徑相關；3. 巨噬細胞的極化現象與Lon表現及分泌胞外小體 (exosome)多寡有關；4. 粒線體 Lon 過量誘發STING-IRF3干擾素相關反應途徑，而且與mtDNA 的釋放有關。本計畫目標是以Lon相關發炎因子路徑和巨噬細胞極化現象為主要對象，研究Lon過量誘發p38與NF-κB-TGF-β訊息傳導來促進EMT；同時將研究Lon過量誘發NF-κB-TGF-β/IL4/13相關途徑與巨噬細胞極化之關係，輔以細胞及動物模式平臺確認機制；研究粒線體Lon 過量如何促進含mtDNA的exosome的分泌及與巨噬細胞極化之關係；以臨床應用為導向，來篩選與驗證出可有效呈現口腔癌惡化之生物標記。 | |
| **計畫項目** | **聚焦於 NMU 與 EGFR 路徑中新穎標的之 EGFR-TKI 肺癌標靶治療精準醫學探究** | |
| **經費需求** | **1,250 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 肺癌高致死率的原因主要為缺乏早期診斷的工具以及缺乏有效的治療方法。EGFR-TKI標靶治療是目前相對有效的治療方法，若肺癌病人的腫瘤屬於EGFR突變陽性者，對於EGFR-TKI的治療，比起化療而言，有較好的預後。然而仍有很多腫瘤具有EGFR突變的肺癌病人對EGFR-TKI的治療沒有反應。利用全基因組關聯研究(Genome Wide AssociationStudy, GWAS)的方法，研究團隊於先前的研究在染色體4q12找到了一些與不抽煙女性接受第一線EGFR-TKI標靶治療之存活預後顯著相關的遺傳變異位點，也同時利用『基因表達式數量性狀位點』(Expression Quantitative Trait Loci, eQTL)以及大數據資料探勘等分析方法，獲得了與遺傳變異顯著相關之一群基因及其所參與之細胞訊息傳遞路徑，而4q12的遺傳變異，可能即是透過影響這些路徑中基因之表達，終而導致病人有較差之存活預後。於本三年期研究計畫，研究團隊將深入探究上述位於4q12之遺傳變異標記以及較可能受這些遺傳標記影響的NMU 以及EGFR 等與癌細胞增生、存活、及侵犯有關之訊息傳遞路徑，研究此顯著相關性所隱含之作用機轉。計畫分為三大主軸：1. 以先前發現的NMU及EGFR訊息傳遞路徑中之重要有關成員基因為優先，進行分子生物學、細胞生物學及動物模式研究，提供自遺傳變異至預後不佳的分子生物學及功能性基因組學闡釋。2. 針對NMU及EGFR路徑中的可用藥靶點，測試其對可用藥物之敏感度與遺傳變異之相關性。3. 利用生物資訊方法，根據公用資料庫中4q12之遺傳變異和基因表現的高通量數據，分析與NMU、EGFR及病人預後特徵相關之新穎生物標記及路徑。 | |
| **計畫項目** | **發炎反應相關的微小核醣核酸在咽癌放療抗性之機制及臨床意義研究** | |
| **經費需求** | **1,400 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | IL-8是一種促進發炎的趨化因子，在腫瘤微環境中可以透過自分泌和旁分泌的方式促進腫瘤生長、轉移和抗藥性。根據報導，IL-8激活的信號轉導與鼻咽癌的放射抗性相關。最近的研究結果也顯示，在頭頸癌組織和細胞株中IL-8的表現量是增加的。雖然IL-8可以激活多種細胞信號傳導途徑，但不知道IL8是否會增加咽癌(包括口咽及下咽)的放射抗性。另外，許多研究已經發現一些microRNA(miRNA)可以作為“放射增敏劑”來加強癌細胞對放射反應的敏感性，並可以作為治療靶點。使用生物信息學分析，研究團隊將IL8鑑定為miR-363的標靶基因。研究團隊發現miR-363經在頭頸癌中是下降的，具有腫瘤抑制基因的特性。並且轉染miR-363模擬物顯著降低IL-8水平。這些發現引起了研究團隊的興趣，是否IL-8在頭頸癌中發揮重要作用，特別是在口咽及下咽放射抗性中。此外，也發現IL-8會透過DRP1蛋白調控粒線體的型態。而粒線體的型態改變與腫瘤惡性及放射抗性有密切關係。近年來，通過miRs相關機制調節腫瘤放射敏感性引起了很多關注。希望此研究能夠為miRNA提供信息，作為改善HNSCC放射敏感性的潛在預測生物標誌物和/或治療靶點。 | |
| **計畫項目** | **粒線體氧化壓力誘發之發炎與缺氧反應影響纖維化作為口咽癌放療抗性機制研究與治療策略** | |

| 經費需求 | 1,400 千元 | 經費來源：科技部 |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 依據衛福部公佈之國人十大癌症統計，口腔癌是目前男性前十大癌症前三名。考量器官功能保全，化療或放射線便成為第一線治療的選項。癌症復發與癌細胞適應環境的生理反應息息相關，活性氧自由基 (ROS) 造成的氧化壓力是造成基因不穩定及產生免疫發炎的主因之一，而發炎激素造成的組織纖維化，也是造成放射治療抗性的推手。粒線體是細胞內 ROS 產生的主要來源，因此研究團隊推測在粒線體氧化壓力下，Lon 過量表現會誘發發炎激素的產生，然後造成發炎反應。研究團隊初步發現 1. 以基因表現微陣列 (gene expression array) 方法分析口腔癌細胞，發現與活化 NF-κB 產生發炎激素的途徑有關；2. 粒線體 Lon過量表現透過 NF-κB 訊號誘發 IL-6、VEGF-A、TGF-β 的產生；3. 粒線體 Lon 過量表現促進血管新生與轉移；4. 粒線體 Lon 過量表現結合 PYCR1 與膠原蛋白(collagen) 生成多寡有關。本子計畫目標是1. 以粒線體 Lon 相關發炎因子路徑研究為主要對象，在放射治療後，研究粒線體 Lon 是否因缺氧經 IL-6、VEGF-A 的產生而活化血管新生，然後測試以 VEGF121-VEGF165 抗血管新生藥物來減輕放療抗性；2. 放射治療氧化壓力下，研究是否粒線體 Lon-TGF-β 誘導膠原蛋白生成而造成纖維化以及其機制；3. 以臨床應用為導向，來篩選與驗證出可區分口腔癌惡化及作為篩選放療抗性之生物標記，且將嘗試篩選粒線體 Lon的抑制劑，然後合併VEGF121-VEGF165 抗血管新生藥物，針對放療抗性的患者，增加對放療的敏感度。 | |
| 計畫項目 | 放射線治療對口咽及下咽癌引起的免疫反應的資料分析與其調節 | |
| 經費需求 | 1,400 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 團隊研究關注放射治療相關的微環境變化和巨噬細胞的改變，兩者都對腫瘤免疫中的細胞毒性T細胞有影響。將分析出在細胞間協調通訊中的關鍵因子，尤其是細胞毒性T細胞的調控者。團隊所開發的小鼠頭頸癌方面的關鍵性研究中，長期以致癌物餵養可導致咽部區域發生自發性腫瘤。組織學檢查亦表現出與人類癌症相似的表現。相似的造成原因以及病理表現因此認為足以模擬臨床上的疾病。在臨床樣本的分析中，研究團隊發現在放療後頭頸癌其髓樣細胞和細胞毒性T細胞亞群的基因表現皆有增加。再加上先前發現PD-L1的表現隨傳統治療而上升，研究團隊因此針對該發現將提出放射療法與目前流行的免疫調節策略抗PD-1 / PD-L1抗體相結合應用，以預期增強抗腫瘤T細胞的功能。除了T細胞之外，研究團隊還注意到放射療效對於巨噬細胞以及其他免疫細胞的影響。此為因為臨床樣品中的子細胞群分析可見到更高的隨髓樣細胞表達，以及放射處理後的同基因口腔癌小鼠模型內有更高的CD11b +細胞表現。基因分析可見在治療後的標本中有37個基因增加是增加的，並且其中一些可能為腫瘤釋放體出的因子，以在調節免疫細胞功能中發揮作用。研究團隊的研究目標為找尋與臨床治療相關的免疫基因特徵。為達成目標，設定了三個目標。1. 鑑定放射線治療造成與腫瘤和微環境間相互作用相關的的免疫表型改變。2. 確定放射線治療對腫瘤免疫調節作用機制。3. 研究腫瘤微環境的相關介入作用。研究團隊的研究將有助於了解治療相關的腫瘤免疫的生理反應。 | |
| 計畫項目 | 探討 LKB1 缺陷型胰腺癌免疫微環境的特徵及其對癌症免疫治療的影響 | |
| 經費需求 | 1,550 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 免疫檢查點抑制劑(checkpoint inhibitor, CPI)單獨使用，對大部分標準治療失敗的非高免疫性晚期實質惡性腫瘤，如肺，胃及肝癌等，約可有10-15%緩解率及近20%一年存活率。然胰腺癌(PDAC)對免疫CPI單獨使用的緩解率則近乎零，且對免疫細胞或疫苗治療的成果亦不理想。探討PDAC細胞與免疫抑制性TME的形成與交互作用，應有助於開發PDAC免疫療法。研究團隊先前發現30%-40%PDAC會有LKB1低表現(LKBlow/loss)，而這些病患的預後較LKB1高表現者為差！且LKB1low/loss PDAC細胞會具有較高的癌幹細胞表現型。IHC則發現KRASG12DLKB1L/+P53L/L基因鼠的PDAC組織相對於KRASG12DP53L/L者有明顯較少的毒殺性TCD8+細胞；但有較高的 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 免疫抑制性單核球細胞CD68+，M2巨噬細胞CD163+/Arginase+和巨噬細胞CD11b+。本研究目標：1. 使用多種遺傳定義的PDAC基因鼠模型來找出LKB1介導的免疫抑制性TME的癥結。2. 藉由各種免疫細胞和PDAC 細胞共培養來研究免疫圖譜的差異點及其受LKB1途徑調節的分子機制。3. 評估人類PDAC LKB1表現高低，對免疫圖譜與其他臨床病理學特徵和預後的影響。4. 分析抗TNF激活劑或MCP-1抑製劑單獨使用或與gemcitabine或免疫調節劑併用，在LKB1L/L和LKB1+/+ PDAC動物模型內抑制腫瘤惡性化的程度。研究團隊期望找到LKB1low/loss 誘導產生的關鍵免疫調節劑，並歸納出LKB1low/loss影響PDAC TME重編程的機轉。 | |
| **計畫項目** | **系統性探討乳癌惡化及復發時之免疫逃脫-乳癌細胞與淋巴纖維網狀細胞的交互作用對免疫調節及淋巴轉移的作用** | |
| **經費需求** | **818 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本項研究主軸鎖定在乳癌經由淋巴系統轉移的訊息傳遞途徑及重要的參與分子，探討具高度淋巴結轉移能力之MDA-MB-231-LC乳癌細胞(王陸海教授由MDA-MB-231乳癌細胞進行動物注射與轉移器官篩選所建立的subline)與哨兵淋巴結的淋巴內皮細胞(Lymphatic endothelial cells, LEC)的相互作用及其調控哨兵淋巴結微環境的機制。實驗結果發現MDA-MB-231-LC乳癌細胞能誘使淋巴內皮細胞產生數種化學激素來吸引CXCR2表現的骨髓衍生抑制細胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)至腫瘤發生處及哨兵淋巴結營造免疫抑制的環境以利於腫瘤的轉移至淋巴結，抑制CXCR2訊息傳遞可有效降低腫瘤淋巴新並減少MDSC移動到淋巴結及遠端轉移。淋巴結中含量最多的FRC細胞在一般發炎或對抗外來病原的免疫反應所扮演的角色已有部分研究，但這些細胞是否參與乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控仍然未知。本團隊初步結果顯示乳癌細胞的培養液(conditioned medium)會顯著改變FRC細胞的基因表現，共同培養乳癌與FRC細胞也會造成相似的基因變化，顯示FRC細胞可能在乳癌淋巴轉移及淋巴結微環境的調控扮演重要的角色。 | |
| **計畫項目** | **剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色：治療策略與生物標記開發-發展新穎口腔癌治療策略所需之干擾素相關預後生物標記** | |
| **經費需求** | **787 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 在臺灣，口腔癌的復發是造成口腔癌病患死亡最大的原因。雖然臨床期別和淋巴結轉移狀態是目前已知的口腔癌復發預後因子，在臨床上目前並沒有實用的生物標記，可供確立病人是否屬復發高危險群者，或供選擇治療方法之參考建議。本團隊在先前利用一批冷凍保存的口腔癌組織所進行基因表現等基因體剖析的研究中，發現某些基因表現量不僅在癌組織檢體中明顯高於非癌組職者，其基因表現並與病人之無復發存活或整體存活等預後明顯相關。而利用生物資訊分析發現上述預後相關基因中，發炎及免疫反應的基因組，特別是干擾素訊息路徑相關基因，為最顯著聚集的基因表現特徵，這意味著這些發炎反應、干擾素路徑相關基因或有被轉譯於臨床應用之潛力。於本項計畫中，將聚焦此發現，建立以干擾素相關基因為主之口腔癌預後分子標記，並引進NanoString技術，以建立能夠應用於石蠟包埋(FFPE)口腔癌檢體之分子檢測平臺亦將深入聚焦免疫腫瘤學相關基因表現特徵，研究這些特徵作為現行免疫治療藥物選擇依據之可能性。 | |
| **計畫項目** | **剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色：治療策略與生物標記開發-干擾素路徑中 ISG15 蛋白在口腔癌形成過程中參與先天免疫細胞調控** | |
| **經費需求** | **787 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 口腔鱗狀細胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)為臺灣男性第四大癌症死因。本研究團隊利用40對OSCC組織及其相對應的非腫瘤組織的微陣列資料進行系統性分析，發現IFN相關基因標記(IFN-related signature)為口腔癌預後重要因子。因此本計畫旨在剖析干擾素相關基因特徵在口腔腫瘤微環境之角色以利治療策略與生物標記開發。本團隊將著重於在OSCC中大量表達屬於IFN相關訊息路徑的ISG15 | |

| | | |
|---|---|---|
| | (interferon stimulated gene 15)基因。目前為止，ISG15是否促進或抑制體內腫瘤生長仍具爭議。初步結果顯示在OSCC細胞中減低ISG15表現會減少腫瘤生長和淋巴結轉移。但降低ISG15表現並不會抑制OSCC細胞體外生長和球體形成，故ISG15表現的OSCC細胞 (ISG15-expressing OSCC cells)和腫瘤微環境存在相互作用的可能。然而，ISG15是否參與調節先天免疫進而影響腫瘤發生和淋巴結轉移，尚不清楚。本團隊將探究ISG15表現之OSCC細胞是否會調節腫瘤微環境的先天免疫細胞，並影響OSCC的腫瘤生長和淋巴結轉移及其分子機制，以評估藥物治療標的之可能。 | |
| **計畫項目** | **粒線體 DNA 損傷在主動脈瘤扮演的角色及機制** | |
| **經費需求** | **300 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 科學是無國界的，但來自不同國家的科學資源可所不同。 因此，進行國際合作匯集可用資源以促進科學進步和發現是非常重要的。對於這一個俄羅斯與臺灣的合作，俄羅斯團隊在mtDNA研究方面擁有專業知識，並可以獲取人類主動脈瘤樣本。另一方面，臺灣團隊在動物血管疾病模型(包括主動脈瘤)方面擁有豐富的經驗，但缺乏人類主動脈瘤樣本的獲取和mtDNA研究的專業知識。因此，這種國際合作是兩個團隊互補研究的理想平臺。 | |
| **計畫項目** | **探討 aspalathin 改善療糖尿病及抑制攝護腺癌之機轉** | |
| **經費需求** | **350 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 依據世界衛生組織的統計，2016年全球糖尿病病患約4.22 億人，盛行率8.5%，每年因糖尿病死亡的人數約500萬人。攝護腺癌則是全世界第二常見癌症，也是男性癌症第五大死因，每年約新增病例110萬人。在臺灣，糖尿病是促成腎臟病並導致病人需要洗腎最重要的疾病，臺灣每年超過一萬人因糖尿病死亡。攝護腺癌則為第六大癌症，罹患率並在過去30 年持續增加。南非方面協同主持人Dr. Lizette Joubert 長期研究rooibos 和honeybush 兩種南非特有的植物，這兩種植物都長期被當地居民作成茶飲，近十年來被Muller/Louw/Joubert 團隊發現對預防糖尿病、高血壓、心血管疾病及一些癌症有療效。本計畫將進一步探討rooibos 對條尿病的益處是否來自aspalathin，若證明，則因MRC/ARC 握有合成專利，將可舉此開發aspalathin為主的糖尿病藥物，從而造福全世界的糖尿病病患。而越來越多的證據顯示腸道微生物叢(microbiota)對糖尿病和癌症的產生有極大的影響。計畫團隊先前研究顯示rooibos 可以調控與新陳代謝疾病相關的腸道菌，因rooibos 對糖尿病和癌症的預防/治療效果，極可能是透過調控microbiota 而產生。 | |
| **計畫項目** | **MAP4K4 蛋白激酶在發炎與代謝疾病中的角色** | |
| **經費需求** | **8,600 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 過去的研究運用基因改造小鼠及臨床檢體證實，MAP4K4激酶缺失之IL-6+Th17細胞，會抑制胰島素訊息傳遞誘發非肥胖型第二型糖尿病。初步結果發現，IL-17A刺激可能會透過一特定的激酶，誘發IRS1之負調控磷酸化，並抑制IRS1表現量。本團隊將研究Th17細胞造成胰島素阻抗的機制(目標一)，之前研究發現，病患T細胞中MAP4K4基因甲基化上升，造成MAP4K4表現量下降。已知人類MAP4K4基因多型性(SNPs)與糖尿病相關。此外，空氣汙染與糖尿病盛行率相關。初步實驗也發現，空污微粒$PM_{2.5}$會造成小鼠產生早期糖尿病，且T細胞中MAP4K4之mRNA表現量下降。同時將研究環境因子與基因變異造成MAP4K4表現量下降之機制(目標二)。另先前文獻認MAP4K4促進巨噬細胞活化與發炎反應。但發現，MAP4K4缺失會誘發骨髓衍生巨噬細胞活化，並導致小鼠產生胰島素阻抗。本團隊將運用骨髓細胞專一性MAP4K4剔除小鼠釐清MAP4K4在巨噬細胞免疫反應中的角色(目標三)。其成果將提供非肥胖型第二型糖尿病之新穎預防方式與精準醫療策略。 | |
| **計畫項目** | **Argonaute 2 次細胞異質性在腫瘤發展、診斷、治療的角色及應用** | |

| | | |
|---|---|---|
| **經費需求** | **9,954 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 在RISC中，Ago2是唯一具核酸酶活性的Argonaute蛋白，在miRNA抑制mRNA表現的過程中扮演核心角色。因此Ago2在細胞中的位置可用於識別miRNA作用的點。除存在細胞內，miRNA還存在於體液中，並影響正常發育及疾病發展。MicroRNA藉由被裝載到囊泡(如外泌體)中以釋放於胞外，並受到囊泡保護，免於被分解本研究團隊發現幹細胞特性可藉由富含miRNA的外泌體轉移到非幹細胞，進一步的研究發現，這些幹細胞外泌體中的miRNAs是透過一新穎的Ago2-protein X結合作用被裝載到外泌體中。又除幹細胞外，此新穎的Ago2-protein X結合作用還存在於何處。進一步檢驗Ago2和proteinX在不同細胞中的相互作用，發現此Ago2-protein X相互結合作用只存在於癌細胞中，而不存在於正常上皮細胞中。又本團隊觀察到在1. 癌細胞相對於正常上皮細胞中及2. 腫瘤相對於正常組織中，Ago2的次細胞分佈(subcellulardistribution)並不同。Ago2-protein X結合作用在癌細胞中的獨特存在顯示其在腫瘤發展和進程中具有重要作用。本研究目標在解密此新穎的Ago2-protein X結合作用和Ago2次細胞異質性之間的關係，並將其應用於癌症診斷和治療。 | |
| **計畫項目** | **一個新穎類鐸受體 9 激活劑在癌症免疫治療上的佐劑之活性的探討** | |
| **經費需求** | **1,862 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫團隊最近開發了一個新穎，稱之CpG-2722的CpG-ODN，並獲得了專利。與其他已開發的CpG-ODN相比，CpG-2722在人類、小鼠和魚類的不同物種中均具有良好的活性。更有趣的是，這個CpG-ODN在哺乳動物細胞中，對第1型干擾素表達的誘導，具有更好的活性。第1型干擾素在連結先天免疫與適應性免疫，以殺死腫瘤方面具有著關鍵性的作用。因此，本計畫的具體目標是：1. 進一步的研究CpG-2722的免疫學活性；2. 研究CpG-2722激活第1型干擾素表達的功能機制；3. 研究抗CpG-2722在單獨治療，以及與免疫檢查點抑制的合併治療中的抗腫瘤活性；4. 研究CpG-2722在腫瘤的樹突細胞疫苗治療法中的活性。最近，本計畫團隊已經開發了一種用於研究頭頸癌的原位同基因小鼠模式。該動物腫瘤模式將用於研究中，雖在癌症治療方法的開發上已取得了重大進展，但它的死亡率仍然很高，並且需要更多的研究來開發新的診斷和治療的方法。在本研究團隊開發出來的這個新型TLR9的激活劑,CpG-2722，希望可以幫助開發一種用於癌症免疫療法的新型免疫調節劑。 | |
| **計畫項目** | **利用調整腸道微菌叢平衡與腸道屏蔽以改善發炎性腸道疾病** | |
| **經費需求** | **2,989 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 發炎性腸道疾病在西方多數已開發國家盛行率持續上升，已是重要的醫藥衛生議題。而在亞洲/臺灣近來可能由於飲食西化及環境衛生改善，減少腸道免疫系統發育期的正常刺激與教育，亦有漸增的趨勢。本研究團隊以雙特異性去磷酸酶六(Dusp6)基因剔除鼠進行硫酸葡聚糖飲水造成發炎性腸道疾病模式研究，發現Dusp6基因剔除鼠會有較不易發病的趨勢，也發現其腸道屏障功能有增強的現象。因目前認為腸道菌叢對腸道粘膜屏障功能及免疫平衡扮演重要的角色，本計畫預定研究DUSP6是否會經由調控腸道菌相來改變對發炎性腸道疾病之感受性。目標一：探討 Dusp6基因剔除鼠特有之腸道菌叢對發炎性腸道疾病的調控角色。目標二：研究Dusp6基因經由腸道粘膜代謝功能與氧氣微環境改變進而調控腸道菌相的機制。目標三：於小鼠中進一步試驗DUSP6抑制劑與其特有微菌對於結腸炎之療效。本計畫未來期以此發展透過以DUSP6為標靶，針對黏膜屏障功能發展出新穎的發炎性腸道疾病治療藥劑或相關益生菌預防方法。 | |
| **計畫項目** | **利用免疫修飾暨飲食調控之小鼠模型研究體液免疫與脂肪肝形成之互動機制** | |
| **經費需求** | **2,071 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 隨著飲食西化與工作型態改變，國人非酒精性脂肪肝(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)的盛行率直線上升，目前有各種治療策略正在進行臨床實驗，例如減少肝細胞死亡對免疫系統的刺激、降低肝細胞脂肪生成、改變腸道菌叢、減少發炎反應、以及避免纖維細胞活化等等。而免疫系統中的適應性免疫系統(adaptive immunity)對於此疾病也相當重要，其中IgA多寡可以預測肝臟纖維化嚴重程度，對抗氧化低密度脂蛋白(anti-oxLDL)的單株抗體可以屏蔽抗原大幅減少粥狀動脈硬化以及肝臟發炎程度，這些都證實了適應性免疫系統對本疾病的重要性，與大分子抗體藥物也可以做為治療此疾病的新選擇。本計畫目的為利用飲食控制與免疫修飾的小鼠模型來驗證此假說，研究是否存在特異抗體對NAFLD疾病的嚴重程度產生影響；若驗證為真，進一步將利用實驗室發展之新技術克隆出單株抗體，一方面作為抗體探針，研究其標定物質；另外一方面則改造抗體成為單獨的抗原屏蔽蛋白，驗證是否可以成為NAFLD疾病的大分子藥物，期待能夠更有效地控制疾病。 | |
| **計畫項目** | **以代謝量化原則建立益生菌之使用邏輯** | |
| **經費需求** | **2,187 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 使用益生菌改變體質已為一般大眾接受，針對個人體質與益生菌特性，提供臨床上可參考之使用邏輯，實為刻不容緩之任務。依據世界衛生組織之益生菌定義，其增進健康效果必須仰賴足夠數量之活菌，而強化益生菌數量之手段除了增加食入初始數量外，也必須參考宿主既存之菌叢代謝潛能，如果彼此匹配，益生菌方有空間成長繁衍。因此，預先評估益生菌與宿主菌叢之代謝潛能，預測彼此之互補或相容性，或可作為益生菌的適用性參考。研究團隊過去研究發現利用機率模型量化單菌種或整體菌叢內具備醣類活性之蛋白質結構域，可提供醣類代謝潛能參考。基於此原則，本計畫將進一步拓展上述方法至其他種類之蛋白質結構域，一方面量化益生菌本身之蛋白質結構域總譜(quantitative repertoires of protein domains)，同時也將培育帶有異質(heterogeneous)腸道菌叢的小鼠宿主來模擬人類彼此間之腸道異質性，且以同樣量化方法呈現個體食用益生菌之前的既有蛋白質結構域總譜，以了解益生菌與宿主彼此之間的潛在代謝互動關係。 | |
| **計畫項目** | **研究糖酵解體和代謝基因調控網絡以開發新的抗脂肪肝和肝癌策略** | |
| **經費需求** | **2,065 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫是通過研究肝癌發生過程中的糖酵解體和代謝調控網絡失調來為治療脂肪肝和肝癌奠定基礎。為此提出了3個具體目標：1. 鑑定脂肪肝，脂肪性肝炎和肝癌中糖酵解體的形成及其臨床意義，2. 探討脂肪肝，脂肪性肝炎和肝癌中的代謝調控網絡。使用染色質免疫沉澱測序在體外研究IL6刺激肝癌細胞和在轉基因斑馬魚肝癌形成過程中pSTAT3的全基因組靶向位點。同時將進行轉錄體分析體外IL6刺激肝癌細胞，以及通過使用單細胞測序探索脂肪肝，脂肪性肝炎和肝癌發生過程的基因體表達圖譜，由此重建肝癌發生的軌跡並確定新的代謝靶標，3. 使用斑馬魚模型評估脂肪肝和肝癌新型療法的臨床有效性，用於評估根據1和2找到的代謝標靶的有效性，開發小分子抑制劑或miRNA消除糖酵解形成，及使用斑馬魚模型研究它們在脂肪肝和肝癌治療中的功能。同時將通過使用斑馬魚揭示肝癌形成過程中脂肪肝和肝癌的糖酵解體及代謝調控網絡，找出代謝標靶，並針對代謝異常開發治療策略，最終預防和治療脂肪肝。 | |
| **計畫項目** | **PML 突變造成急性前骨髓細胞性白血病砷抗性之機理研究** | |
| **經費需求** | **3,752 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 急性前骨髓細胞性白血病 (Acute promyelocytic leukaemia； APL)是由第15與第17對染色體的基因位移而產生之融合基因(PML-RARalpha)所導致之前骨髓細胞分化異常所造成。臨床實驗已經證實此類抗藥性病人身上的前骨髓細胞性白血病基因(PML)上的B-box2 domain 帶有某些特定位點的點突變，而目前這些點突變可導致三氧化二砷療法之抗藥性之分子機制並不明確。本研究團隊現已在細胞中初步證實PML蛋白質上B2突變會降低原本PML與E2 SUMO-conjugated 酵素Ubc9之間的結合， | |

| | | |
|---|---|---|
| | 進而導致K160與K65之類小泛素化下降。而三氧化二砷的作用在促進PML蛋白質上的K160位點被SUMO-2/3 polychain 所修飾並進而達到使其蛋白質降解，因此恢復PMLRARalphaB2突變與Ubc9結合將有助於三氧化二砷抗藥性之白血病病人的治療。本團隊將會試著解開PML B2 domain與Ubc9之間互相結合之結構，並也會在in vivo證明藉由改造Ubc9之胺基酸可重新與具突變融合蛋白PML-RARalpha結合並進而達到使其降解之目的。本計畫不僅揭示PML B2突變與三氧化二砷抗藥性之分子機轉且開創出針對因具有突變而產生抗藥性之急性前骨髓細胞性白血病病人之新穎治療方式。 | |
| **計畫項目** | **Norrin/Fzd4/β-catenin 訊息中的 Rcbtb1 及 Znf408 在斑馬魚視網膜血管新生所扮演的角色** | |
| **經費需求** | **2,104 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 家族性滲出玻璃體視網膜病變(FEVR)是一組由視網膜血管生成異常而引起的罕見遺傳性疾病。本計畫想探討使用斑馬魚系統研究FEVR的可行性，鑑定在視網膜血管生成中協同維持Norrin / Fzd4 /β-catenin訊息傳導途徑中的構成蛋白的泛素化和去泛素化平衡的潛在E3和DUB及剖析Rcbtb1和Znf408的參與機制。這項研究可為治療FEVR和相關疾病的未來藥物開發提供新的標地。此外，這些突變種將可作為FEVR治療篩選的臨床前工具。四個具體目標是：1. 研究斑馬魚FEVR突變種(包括rcbtb1，znf408，lrp5和tspan12)的血管表型及行為特徵。2. 產製其他FEVR和潛在FEVR(包括ndp，fzd4和lgr4)的CRISPR介導基因敲除魚和研究其血管生成表型。3. 開發和建立暗場光聲造影顯微鏡，並用在觀察FEVR突變種的血管動態。4. 探索Rcbtb1和Znf408如何參與Norrin / Fzd4 /β-catenin途徑的機制，其中包括鑑定E3/DUB的受質；以轉錄組分析從rcbtb1和znf408突變種中找到共同的影響基因；使用細胞培養和/或斑馬魚來驗證其參與並解析其機制，及產生相應的CRISPR介導基因敲除魚(包括cul3a，usp9和zranb1b) | |
| **計畫項目** | **泛素化與去泛素化對斑馬魚胚胎母源-胚源基因轉換時期蛋白質降解的調控** | |
| **經費需求** | **2,233 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫目標：1. 使用其所發展的高通量蛋白體分析法找尋具潛力參與MZT的E3泛素連接酶，去泛素酶和受質，包括從不同時間序列(0-10 hpf)的斑馬魚野生種胚胎；MG132處理過的胚胎；母體合子突變體(maternal-zygotic mutant) mib2的胚胎；母體合子突變體zranb1a (為一DUB)的胚胎；及mib1 mRNA注射的胚胎。2. 檢測從BioGRID發現的E3泛素連接酶、相關蛋白與去泛素酶可否與REDD1或CPEB結合，包括PARK2；HUWE1；NEDD4；CUL4A；DCAF15；BTRC；MIB1；KEAP1；OTUB1。3. 確認從以上鑑定出的E3泛素連接酶，去泛素酶和受質間的交互作用和酶活性。先採用生物資訊方法，縮小需要分析的蛋白質數量，檢驗包括E3泛素連接酶，去泛素酶和受質間的結合能力;E3泛素連接酶對潛力的去泛素酶和受質間的酶活性(包含蛋白質水解)；去泛素酶對潛力的E3泛素連接酶和受質間的酶活性；使用免疫組織化學檢出成對的E3泛素連接酶/去泛素酶和受質的胞內位置。4. 研究從以上確認成對的E3泛素連接酶/去泛素酶和受質在MZT上的功能，包括其酶活性與交互作用是否發生於MZT時期進行功能研究。 | |
| **計畫項目** | **斑馬魚疾病偵測系統之建置及應用 II** | |
| **經費需求** | **1,509 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫第1年將分別用健康跟感染的斑馬魚或魚胚來進行不同的實驗，找出不同致病原對實驗的影響，也將比較有否感染對行為測試、顯微注射及癌症研究常須檢測的細胞或組織增生等實驗所產生的差異。第2年將專注於找出各種致病原之感染量與其對特定實驗所造成的影響並規劃籌辦研習會來分享研究團隊的成果。本院的斑馬魚核心設施每年供給臺灣斑馬魚社群數以千計的斑馬魚及魚胚，以滿足各種不同研究領域的需求，此計畫預期可有下列四項主要成果：1. 建立全國斑 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 馬魚最常用之10個品系之健康報告書，並提供其較適用的實驗項目及範圍。2. 建立臺灣斑馬魚疾病偵測系統及應用準則。3. 開辦研習會將完整的SOP分享給全國，本院的斑馬魚核心設施在經過TAF認證後，可以成為國內「第一個斑馬魚疾病檢測中心」並開始提檢測供服務。4. 由於斑馬魚健康偵測系統之建立及本計畫之其他產出，使國內斑馬魚研究計畫之執行能符合實驗動物使用之3R原則並因此使實驗更臻於完善。 | |
| **計畫項目** | **胺基酸 tRNA 合成酶輔因子在轉譯前起始複合體的功能及與帕金森氏症形成的關聯** | |
| **經費需求** | **2,603 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 胺基酸tRNA合成酶的作用是將特定胺基酸連結到對應的tRNA上，進而活化胺基酸，以利其進到核糖體進行蛋白質生合成。為進一步了解其作用，本團隊以裂殖酵母為研究模式探討MSC的功能，意外發現裂殖酵母胺基酸tRNA合成酶輔因子Asc1，除了參與胺基酸tRNA的生合成外，與蛋白轉譯的起始作用有關，能直接並穩定起始因子eIF3a與40S核糖體的結合，抑制不具活性80S核糖體的產生，促進聚核糖體的形成，進而幫助蛋白質的生合成。研究結果顯示人類的輔因子AIMP2亦具有相同功能，與臨床研究相關的是eIF3a在癌細胞有過度表達的現象，並有小分子抑致劑開發。在本研究計畫，會進一步定出整個eIF3與胺基酸tRNA合成酶輔因子甚至整個MSC的組織架構及與40S核糖體的作用方式與調控，其成果將有助於了解MSC的功能與eIF3a抑致劑的研究，同時發現AIMP2過度表達會影響另一個帕金森氏症相關蛋白DJ-1在細胞的含量與分佈，並進一步探討這些作用的分子機制以及人類AIMP2在蛋白質合成所扮演的角色和造成帕金森氏症神經細胞毒性之相關。 | |
| **計畫項目** | **肝細胞癌之跨族裔比較基因體科學研究** | |
| **經費需求** | **2,193 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 為執行肝癌的精準醫療與預防醫學之研究，本研究團隊將會使用自臺灣肝癌網(TLCN)取得的肝癌檢體，進行全面性的基因體分析。先前，本團隊開發一個基因體分析方法：AlleleRetention Status (ARS)，透過這個方法找到了一些肝癌的遺傳因子，發現了這些肝癌相關的遺傳變異會出現在基因重組區域較高的區域，並且在肝癌的形成過程中，癌細胞會藉由細胞分裂時進行基因重組，使得與癌細胞形成有關的遺傳變異，累積在相同的染色單體上，並在基因座缺失產生時，保留在癌細胞中。在本計畫中，研究團隊將會進行完整的基因體分析，建立每個檢體的突變輪廓(mutationalprofiles)，包含：1. 在已知的生物路徑中的功能基因的突變、2. 腫瘤突變負荷量(tumor mutation load)、3. 腫瘤突變標幟(mutational signature)，並偵測這些突變輪廓是否會與特定的癌症類型有關。此外，在先前的研究中，將利用SNP晶片進行肝癌細胞的染色體之拷貝體突變分析，觀察到CD36基因的拷貝數增加與ABCG4基因的拷貝數減少的現象。而這兩個基因皆會在肝癌細胞中，參與到脂質的代謝與平衡。 | |
| **計畫項目** | **以細胞連結缺失小鼠作為人類疾病的動物模式** | |
| **經費需求** | **1,783 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 細胞間連結對維持上皮組織細胞的頂端與底/側端極性還有對外界刺激形成屏障非常重要。本研究團隊發現雙特異性去磷酸酶3(DUSP3)的剔除造成細胞間連結異常，尤其是在緊密連結的部分。因此DUSP3剔除小鼠可以做為細胞間連結異常所引起的疾病如上皮細胞的癌症的實驗模式。這些結果顯示DUSP3的下降可能是肺腺癌發展的重要因素之一。因為上皮細胞生長因子受體(EGFR)突變是臺灣肺腺癌最常出現之基因變異，在這個研究計畫，本團隊將使用DUSP3基因剔除小鼠研究EGFR突變誘發肺腺癌過程中DUSP3所扮演的角色。研究假設是－DUSP3缺失導致異常的酪氨酸激酶活化和細胞間交互作用，伴隨著引起YAP訊息的活化還有肺腺癌的發展。在本計畫將研究在肺腺癌致病過程中，聚焦於DUSP3的缺失所造成的影響，主要目標有：1. 研究DUSP3調控細胞連結之機制、2. 研究在DUSP3缺失狀 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 態下Hippo-YAP和Merlin訊息路徑的異常、3. 研究DUSP3缺失在肺腺癌發展過程中的綜合影響。這三個方向將在突變EGFR之基因轉殖鼠背景下進行，以模擬臺灣肺腺癌病患的臨床特徵。 | |
| **計畫項目** | **建構螢光魚環境污染物篩檢平臺** | |
| **經費需求** | **1,957 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 化學品的大量生產和應用引發其對人類健康和環境安全的潛在威脅，雖然電腦模擬和體外篩選大幅改善化學品毒性預測，仍需活體檢測評估風險。囓齒動物費用高昂，檢驗費力費時且不符3Rs原則，Tg(cyp19a1b：GFP)斑馬魚研究經驗是意識到具化學偵測能力之螢光斑馬魚是具高效益替代動物。本計畫將利用基因重組及轉殖技術，建構偵測環境雄激素和甲狀腺素干擾物之螢光斑馬魚，環境雄激素和甲狀腺素干擾物雖為重點關注之內分泌干擾物，卻無可用之生物偵測系統，計畫建構之DNA質體與魚種具專利與經濟價值，並將審視各類螢光斑馬魚的化學偵測能力，包括胚胎毒性、螢光表現和組織變化。此外將利用透明變種斑馬魚雜交育種通體透明之螢光魚，以利鑑別化學傷害之標的器官。螢光魚環境污染物篩檢平臺不僅加速化學毒性篩檢，亦有助於環境監測，尤其水質監測，鑒於其可學理性串連作用機制與暴露傷害，螢光魚環境污染物篩檢平臺將助益危害鑑定和風險評估，進而改善化學品安全標準和法規的訂定。 | |
| **計畫項目** | **甲基汞和內分泌干擾物共暴露及對神經行為發育的影響—跨臺灣之出生世代的 7 年追蹤 (TMICS II)** | |
| **經費需求** | **2,197 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫擬運用2012至2014年跨臺灣北、中、南、東地區，所建立的近2000對的母嬰出生世代族群，預計於2020-21年進行約600位孩童的6-8歲追蹤，運用智力測驗和心理量表等，評估神經認知和行為發展情形，並探究其是否受到孕婦和3歲時尿液中的鄰苯二甲酸酯代謝物、以及血液中甲基汞濃度的影響，其他相關的環境因素和營養狀況也將予以考慮甚或校正。並使用DNA的多型性和甲基化技術，探討基因-環境交互作用對神經行為發展的影響。本研究之目的：1. 出生世代中甲基汞和鄰苯二甲酸酯的暴露濃度，以及3、6歲兩次追蹤之間暴露的差異。2. 單獨或同時暴露於甲基汞和鄰苯二甲酸酯對神經認知、心理和行為發展的影響。3. 暴露與遺傳因素之間的交互作用。4. 表觀遺傳/遺傳因素的潛在中介/修飾作用。結果除了學術上的突破性貢獻外，亦有助於更加周全的建議暴露的最大容許量，來確保兒童神經認知功能、心理行為健康。 | |
| **計畫項目** | **整合轉錄體學與脂質體學資訊解析白色脂肪細胞褐化陰陽面之調控** | |
| **經費需求** | **1,834 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫是要釐清白色脂肪細胞褐化所導致的正反面健康效應，其調控的機轉為何；在此將選用三類褐化藥品來作測試，其作用機轉及健康效應已有相當瞭解，包括： 乙型腎上腺素促進劑(β-adrenergicagonists)(如CL316,243)、過氧化物酶體增殖物活化受體γ配體(PPARγligands)(如rosiglitazone及mono(2-ethylhexyl)phthalate) 和週期蛋白依賴性激酶(CDK)抑制劑 (如roscovitine)；此計畫擬將脂肪細胞以選定的褐化藥品處理後，先確認脂肪細胞褐化特徵的表現、能量代謝功能的活性及相關基因的表達；此外，由於脂質參與調控能量代謝、囊泡運送、膜結構和訊息傳遞，脂質可能扮演蛋白質生成和分泌的重要調節角色，且研究也證實脂質代謝和白色脂肪細胞褐化之間的關聯性；在脂肪細胞褐化過程中，對於其脂質組成和基因表達之間交互作用的瞭解仍相當有限，因此，利用“體學”(omics)的數據分析，包括脂質體學(lipidomics)和轉錄體(transcriptomics)，以瞭解兩者之間的交互作用，並擬採用轉錄體學和脂質體學方法來探討脂肪細胞褐化的機制，應用於瞭解脂質組成與基因表現的變化。 | |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **闡明芳烴受體(AhR)-ISX 軸在非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)中的調節作用** | |
| **經費需求** | **2,351 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)涉及多種細胞類型和複雜的細胞和分子相互作用，但其致病機制不明；其中，肥大細胞和鞘脂重塑扮演重要角色，但確切作用尚待釐清。本計畫最近在肝癌的研究中，發現在高脂餵食後，肝臟特異性ISX轉基因小鼠體重顯著增加，呈現疾病相關表型。此外，相關研究揭示ISX和芳烴受體相互作用，其中1-磷酸鞘氨醇(S1P)顯著增加。因此，假設環境PAH暴露和高脂飲食，通過AhR-ISX-S1P軸，調控肥大細胞反應，並在致病機制上扮演重要角色。為了證實這一假設，擬完成“概念證明(proof-of-concept)”，以達成3個具體目標：1. 建構肥大細胞在PAH暴露和高脂餵食後的多維網絡；2. 界定AhR-ISX軸在肥大細胞控制鞘脂穩態的作用；3. 闡明AhR-ISX軸在體內疾病發展中的作用，並扣合子計畫1針對ISX在脂質代 謝中的分子機制探討、子計畫3針對病例PAH暴露和脂質代謝物分析研究和子計畫；4. 在巨噬細胞極化與反應中的作用研究，其結果有望提供創新的思維，並為確定致病機制和設計有效的防治策略奠定基礎。 | |
| **計畫項目** | **新菸鹼類暴露經由氧化性壓力對易感族群早期腎臟傷害之評估研究** | |
| **經費需求** | **1,525 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 新菸鹼類(Neonicotinoids, 簡稱NEOs)為類尼古丁之新興殺蟲劑，近年環境生態顯示其藉由食物鏈影響高等生物之證據逐年增加，美國人體生物監測亦發現約有3- 4成可測得至少一種NEOs，因此，歐盟及美加等國已逐步禁用或限用，而臺灣仍持續使用。近期研究顯示一些環境有害物可能經由氧化性壓力而影響早期之腎功能，然目前仍缺乏國內人體NEOs相關暴露資料以作影響腎臟功能之評估。因此，本研究欲使用以臺灣營養調查與變遷 (2015-2016)為基礎建立之臺灣環境毒物生物資料庫來探討臺灣易感受族群暴露 NEOs經由氧化性壓力對腎臟早期功能進行評估研究。第1年將進行自資料庫中約選取約200位全國代表性易感兒童、青少年及約400位成年男女性，進行尿液中7種NEOs之濃度分析、暴露劑量模式建立與推估及暴露來源特徵解析。第2年將進行NEOs及氧化性壓力對腎臟損傷影響之相關性解析。第3年將進行NEOs經由氧化性壓力對腎臟損傷影響之中介模式解析與致病模式建立，並將成果轉譯後，共同研擬臺灣在NEOs之暴露防制對策。 | |
| **計畫項目** | **葡萄糖代謝對登革病毒複製與宿主先天免疫反應之影響** | |
| **經費需求** | **2,234 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 在2015年臺南登革病毒感染案例中，重症甚或死亡的個案主要都是長者或是糖尿病患者；而在新加坡進行的一項回顧性研究發現，metformin(一種用來控制並降低血糖的藥物)可以藉由尚未明瞭的機制減輕感染登革病毒的糖尿病患者的疾病嚴重度。雖然背後的成因可能十分複雜，但糖尿病患者本身的代謝問題亦可能是登革病毒重症的重要肇因。因此，本計畫假設登革病毒可能改變細胞對能量來源的偏好、影響登革病毒複製效率、調控宿主先天免疫反應；為了探討這個可能性，本計畫提出下列研究目標：登革病毒對宿主糖類代謝的影響不同能量來源對登革病毒生命週期的影響糖類代謝對登革病毒誘導的先天免疫反應的影響以代謝抑製劑作為抗登革病毒藥物。藉由本研究以探討葡萄糖代謝對登革病毒感染症的影響，並評估代謝抑制劑用於對抗登革病毒感染症的可能性。並將揭開新穎、重要的登革病毒致病機制，提供未來登革病患更好的抗病毒策略與營養供給指南。 | |
| **計畫項目** | **以斑蚊傳染小鼠模式辨識高流行性登革病毒之病原性毒立因子** | |
| **經費需求** | **2,632 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 登革熱病毒具有單鏈正股RNA基因組及外套膜，主要可藉由埃及斑蚊在人類間傳播。被登革病毒感染後，患者會出現典型登革熱的特徵如發燒、出疹、肌肉疼痛和出血或是嚴重的登革熱出血熱和登革休克綜合症。本計畫已使用第I型和第II干擾素訊號傳導缺陷的小鼠建立了病媒蚊傳播DENV的傳播模型；結果顯示與登革熱病毒第二型NGC病毒株相比，造成臺灣2015年大流行的的第二型登革熱病毒(TW2015)，在小鼠體內有很強的毒性，且從易脊椎動物宿主到傳播蚊子。TW2015病毒可以在整個蚊子-小鼠-蚊子-小鼠傳播循環鏈中持續傳播。本計畫旨在利用新建立的 DENV蚊媒傳播的小鼠模式剖析脊椎動物宿主發病機理和蚊子傳播效力的病毒決定因素。具體研究包括1. 檢視TW2015病毒對於的細胞種類的趨向性，複製效率和細胞毒性。2. 剖析DENV TW2015流行株在小鼠中的高組織侵襲性的原因。3. 探討TW2015病毒在蚊子中的高傳播性。這項研究得出的結果將有助於開發有效的登革熱重症治療方法和控制埃及斑蚊傳播病毒的新策略。 | |
| **計畫項目** | **類鐸受體 2 與 GM-CSF 雙功能性融合蛋白對腫瘤微環境的修飾研究** | |
| **經費需求** | **2,406 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 近來已將脂化HPV16 E7突變蛋白(rlipoE7m)應用於小鼠陰道原位癌模型的治療。rlipoE7m合併TLR9的配體(CpG)可抑制腫瘤生長，並減少腫瘤微環境中的免疫抑制細胞的數目(Chang et al. Mol. Cancer, 2014; Chang et al. OncoImmunology, 2016)。然而，腫瘤微環境中的髓系免疫抑制細胞(MDSCs)和腫瘤相關巨噬細胞(TAM)的累積還是會降低疫苗的治療效果。顆粒球與巨噬細胞刺激因子(GM-CSF)是種骨髓造血細胞生長因子，可促進樹突狀細胞和巨噬細胞分化與活化。且GM-CSF具吸引抗原呈獻細胞的特性，是具潛力佐劑效果於抗癌疫苗(Yan et al. Immunotherapy, 2017)。本計畫的4個執行目標：1. 建立具有高度GM-CSF活性的脂化重組蛋白，2. 研究GM-CSF融合脂化蛋白的免疫原性並評估是否具有更優越的抗癌能力，3. 比較各種重組蛋白刺激抗原呈獻細胞的能力與細胞激素產生的免疫趨向，4. 探討GM-CSF融合脂化蛋白是否可促進腫瘤微環境中的免疫抑制細胞活化成熟。這些研究成果，將能進一步應用於開發不同的疫苗治療腫瘤，是一個用途廣泛的疫苗開發技術平臺。 | |
| **計畫項目** | **建立腸病毒 D68 型類病毒顆粒發展檢驗腸病毒 D68 型病毒抗原之研究** | |
| **經費需求** | **1,616 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 腸病毒D68型(EV-D68)是近年的新興感染症，並陸續在世界各國都有疫情報導 。EV-D68被分類為人類腸病毒D型，但與其它引起手足口症的腸病毒有所不同，EV-D68感染主要引起呼吸道系統有關疾病。主要感染嬰兒至10歲以下兒童，而成人感染率較低。近年來EV-D68在臺灣已被檢測出並觀察到數個嚴重的病例，至今還未有針對EV-D68的抗病毒藥物和疫苗，也沒有用於EV-D68病毒分析的特定抗 原標準品。為了檢測和定量EV-D68病毒抗原，必須開發EV-D68抗原標準品和實用的分析方法。在本研究中，研究團隊將建立非感染性之EV-D68類病毒顆粒作為抗原 標準品，並開發量化EV-D68病毒的可用分析方法，大量化培養製程和液相色層分析法將用於生產和純化EV-D68類病毒顆粒。小鼠和兔子將用於評估類病毒顆粒之免疫原性和中和能力。本計畫將收集抗EV-D68之兔子抗血清並純化多株抗體，以用於發展定量酵素免疫分析法測定病毒抗原，預期EV-D68類病毒顆粒和抗EV-D68多株抗體，發展出具實用的對EV-D68病毒抗原進行之定量技術。 | |
| **計畫項目** | **c-Maf 與 Blimp-1 的相互調控在小鼠腸炎模式中對 IL-27 誘發 IL-10 調節機轉之剖析** | |
| **經費需求** | **2,153 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 發炎性腸道疾病致病過程中攻擊性T細胞IL-10的產生扮演重要的自我調節機制，可減緩過度發炎造成腸道損傷。但也有報導指出TGF-β在Th17分化中對細胞激素所誘發 Blimp-1的表達反而造成抑制。基於T細胞內不同轉錄因子的交叉活化可調控此細胞產生IL-10之能力並影響其致病性，本計畫提出假說：Blimp-1與c-Maf交互調控IL27所誘發之IL-10並影響T細胞腸炎致病能力。為驗證此假說，擬建立Blimp1基因 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 嵌入(floxed) NOD鼠，此小鼠與另建立之T細胞-Cre基因轉殖鼠交配，可產出T細胞Blimp-1基因剔除鼠。此小鼠未如預期發展出更嚴重之糖尿病，反而產生嚴重的類克隆氏腸炎。此鼠Th1/Th17細胞明顯增加且IL-10+Th1/Th17明顯減少，支持Blimp-1與IL-10在腸炎中的保護角色。為釐清IL-27角色，擬將IL-27基因減弱鼠與Blimp-1剔除鼠交配，發現IL-27減少時Blimp-1剔除鼠發展出更嚴重的結腸炎，顯示IL-27可限制腸炎嚴重度。為進一步剖析c-Maf與Blimp-1相互調控對IL-27所誘發IL-10的調節，將以上述已經開發出的各種基因轉殖、剔除及減弱小鼠為基礎，深入剖析誘發攻擊性T細胞分泌IL-10及緩解腸炎之分子機制。 | |
| **計畫項目** | **創新研發奈米 P 顆粒疫苗預防腸道諾羅病毒及腸病毒 D68 感染** | |
| **經費需求** | **1,884 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 腸道感染如克沙奇病毒，腸病毒71型及腸病毒D68 型皆會引起手足口病和神經系統的病變。其他腸道感染如諾羅病，導致全世界每年有20萬嬰幼兒死亡。除了腸病毒71型疫苗的研發已進入臨床試驗或使用，至今並沒有廣效型疫苗可控制上述腸道感染。本計畫已建立SCARB2基因轉殖鼠做為腸病毒71型和克沙奇病毒感染之感染動物模式。先導研究發現臨床株EV-D68感染也會引起神經系統的病變顯示此基因轉殖鼠可為動物模式。同時斑馬魚為諾羅病毒感染模式已被建立。為建立創新疫苗預防腸病毒及諾羅病毒感染，本計畫開發新穎的在大腸桿菌表達的諾羅-P奈米病毒顆粒 (P-nanoparticle) 疫苗平臺。目標一：構築PD68VP1，分析P-D68VP1奈米顆粒的表達及抗原特性分析。目標二：研究PD68VP1在免疫實驗動物的黏膜抗體反應及細胞性免疫反應。目標三：實驗動物攻毒試驗下，P-D68VP1對諾羅病毒及腸病毒感染的免疫保護力研究。目標四：鑑定PD68VP1在腸病毒及諾羅病毒蛋白質的T及B細胞抗原胜肽位點，分析腸道病毒引起的病理免疫反應機轉。 | |
| **計畫項目** | **利用抗原呈現之類病毒顆粒生產眼鏡蛇毒治療型單株抗體** | |
| **經費需求** | **3,578 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 抗蛇毒血清是治療毒蛇咬傷病患的主要生物製劑。傳統上是以粗蛇毒免疫動物後的血清純化出抗體製備而成，唯眼鏡蛇毒中與臨床症狀相關的三指毒素蛋白免疫性不佳，影響抗血清產品中有效抗體含量。近來，以純化後的三指毒素作為免疫原被視為改善抗血清效價的可行策略，然而此類生物製劑仍需進行耗時費力的動物免疫與抗體純化製程。相對而言，單株抗體具有高親和性，且可以利用細胞反應器大量生產，因此針對三指毒素研發單株抗體作為新型眼鏡蛇傷治療試劑可行的方向。三指毒素蛋白具有低免疫性結構。因此，挑選能有效表現中和三指毒素抗體的B細胞是發展單株抗體的關鍵。在此研究計畫將利用類病毒顆粒能大量表現抗原決定部位的特性，取代傳統以蛇毒蛋白為主的免疫流程，以此胜肽免疫原載體刺激免疫系統產生專一性B淋巴球細胞並建立cDNA基因庫。最後，單株抗體進行擬人化，製作出可供臨床使用，高安全性與高專一性的擬人化單株抗體治療試劑。 | |
| **計畫項目** | **人類 ZFP36L1 蛋白質在抗 A 型流行感冒病毒機制之研究** | |
| **經費需求** | **1,366 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | ZFP36L1 (也被命名為 TIS11B/BRF-1 )屬於 CCCH-type 鋅指蛋白質(Zinc finger protein)家族中的一員，目前已知在細胞內 mRNA decay 或 post-transcriptional levels 上調控細胞基因的表現扮演著重要的角色。ZFP36L1 蛋白質具有兩個連續性重複(tandemly repeated)與高度保留(highly conserved) 的zinc finger domains，可以結合到mRNA的3'UTR (3'-untranslated region)上的adenine uridine (AU) rich elements (AREs)，導致mRNA的decay，進而達到抑制 AREs-containing mRNA的表現。本計畫發現人類ZFP36L1蛋白質可以有效的抑制A型流行性感冒病毒(Influenza A virus)感染。再者，初步的研究結果顯示 ZFP36L1 蛋白質主要能經由抑制IAV NS、M、與 HA 的mRNAs表現，而抑制 IAV 病毒的感染。對 ZFP36L1 的研究文獻所知，這是第一次知道ZFP36L1 可以做為宿主抗病毒的細胞因子去抑制 A 型流行性感冒病毒的感染。 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 因此，說明了 ZFP36L1 可能在宿主抵抗病毒感染上可以有所貢獻。在此三年的計畫的第二年裡，將繼續探討 ZFP36L1 在抗 A 型流行性感冒病毒感染過程所扮演的角色與機制，研究的主題接著進行包括：1. 研究ZFP36L1 在抗A型流行性感冒病毒的作用機制。2. 探討 ZFP36L1 上的兩個Zinc-finger domains對病毒 RNA 結合與抗病毒感染之重要性。3. 探討 ZFP36L1 蛋白質在 A 型流感病毒 mRNA 的結合區域。 | |
| **計畫項目** | **開發猴腎細胞衍生的高成長 B 型流感全能病毒株** | |
| **經費需求** | **1,300 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 美國在2019年9月發佈行政命令成立「流感疫苗專案組」引進新疫苗技術如細胞培養及重組蛋白技術，未來將逐漸取代雞蛋生產平臺。細胞培養生產平臺主要有狗腎細胞及猴腎細胞兩種，狗腎細胞的優點是野生流感病毒產量高，缺點是只能生產流感疫苗，無法廣泛應用；而猴腎細胞的優點是可廣泛應用在多種疫苗生產，缺點是野生流感病毒產量低，為了克服野生病毒在猴腎細胞低產量的缺點，需要開發高成長全能病毒株(master donor virus, MDV)來製備高成長重組疫苗株(High-growth reassortant, HGR)。目前季節性流感疫苗包含四個病毒株，其中2株A型(H1N1及H3N2)及2株B型(Victoria及Yamagata)，因此，本計畫將進一步開發B型流感高成長MDV，研究步驟如下：1. 將B型流感在猴腎細胞多次繼代，選殖高成長病毒株；2. 將此高成長病毒株的 8段基因選殖到質體，建立反向基因工程(reverse genetics, RG)平臺；3. 結合 MDV的6段內部基因及野生病毒的2段表面蛋白基因，利用RG平臺來生產HGR；4. 利用微載體猴腎細胞生產平臺來比較HGR與野生病毒的抗原產量，來選擇最適的 MDVs。 | |
| **計畫項目** | **以四價疫苗誘導與單價疫苗追加免疫方式增強四型登革病毒保護性免疫反應** | |
| **經費需求** | **1,840 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 目前雖有登革熱疫苗已上市或在臨床測試中，但對年齡九歲以下小孩沒有可靠的登革熱疫苗可用。登革熱疫苗最大的挑戰是引起對四型登革病毒都能反應且持久的免疫力。之前研究以麻疹疫 苗作病毒載體發展四價型登革熱疫苗，原因是現用麻疹疫苗有良好的安全性與持久的免疫力。雖然麻疹載體登革熱疫苗在小鼠可以引起中和抗體對抗四型登革病毒及持久的T細胞免疫反應，但T細胞免疫反應卻是偏向第三型登革病毒，此點與登革熱疫苗臨床測試出現的T細胞免疫反應偏向第二型登革病毒相似。這種四型不均的免疫反應原因並不清楚，但可能與病毒間複製效率差異與不同T細胞抗原表位的免疫優勢有關。本計畫中，假設是用四價型登革熱疫苗誘導與單價第二型登革熱疫苗追加免疫施打方式可以引起較均衡的保護性免疫對抗四型登革病毒。本次研究成果可以對登革病毒T細胞抗原表位間的免疫優勢提供更多瞭解，同時也解析血清專一型免疫弱勢T細胞抗原表位在登革病毒感染的角色。 | |
| **計畫項目** | **探討人類紅斑性狼瘡之自體抗體生成與其致病機轉的角色** | |
| **經費需求** | **1,911 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 全身性紅斑狼瘡(Systemic Lupus Erythematosus，簡稱SLE)，是綜合了來自遺傳與環境等多重因素造成反覆性發炎而侵犯全身多重器官系統乃至病情嚴重可能致死的一種具有高度變異之慢性自體免疫疾病。儘管目前SLE的罹病存活率已獲得明顯的提升，SLE的患者卻常因此類自體免疫發生的高度複雜變異性使得臨床上症狀從輕微到極嚴重等不同程度的表徵而未能及時正確診斷，導致疾病控制與適當治療上的難度，甚且罹患該疾病之患者需要終生治療與用藥，對生活影響甚鉅。如何提高疾病的診斷與了解疾病病程與病理致病關聯進而開發特定病患適合的治療乃是極 為迫切的工作。本研究計畫希望利用已建立之SLE疾病擬人小鼠模式來探討： 1. SLE自體免疫抗體生成與免疫細胞變化的關聯性 2. 了解SLE擬人小鼠腸道菌/糞菌叢型態與IgA抗體分泌的關聯性 3. 研究利用微生物菌叢進行SLE疾病 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 調控與免疫調控的作用機轉作為開發新型治療性藥物/疫苗。 | |
| **計畫項目** | **建立遺傳疾病楓糖尿症動物模型** | |
| **經費需求** | **1,909 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 楓糖尿症(MSUD)是一種罕見隱性遺傳疾病，由降解支鏈氨基酸(Branch Chain Amino Acid/BCAA)的支鏈α-酮酸脫氫酶(BCKDH)酵素複合物功能異常引起。患者血液累積高量無法代謝支鏈氨基酸，且伴隨神經元損傷，但是其真正致病原因目前仍未知。為了研究MSUD的潛在致病機制，本計畫使用CRISPR-Cas9技術建立果蠅BCKDH酶酵素複合體和BCAA降解途徑酵素突變株。BCKDH酶由三個酵素蛋白單元組成，E1/由α單元β單元組成，含α-酮酸脫羧酶(E1α單元(果蠅基因 CG8199)，E1β單元(CG17691)組成，E2由二氫脂酰轉酰基酶(E2 / CG5599)和二氫脂酰胺脫氫酶(E3 / CG7430)。以及BCKDH複合物上游的支鏈氨基酸氨基轉移酶(BCA/CG1673)。此計畫共建立此五株酵素突變株，由於BCKDH突變株幼蟲低羽化率，且累積高量BCAA並伴隨嚴重的發育缺陷。本計畫的研究結果進一步表明在幼蟲期主要的BCKDH功能喪失會導致爬行行為受損及神經元凋亡。在觀察由於遺傳異質/單倍BCKDH功能喪失突變株則可以存活到成年期，但生命週期縮短，並在中樞神經系統中出現病變。 | |
| **計畫項目** | **C 型凝集素在埃及斑蚊的免疫與生殖系統的角色** | |
| **經費需求** | **1,894 元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 免疫反應和生殖能力之間的恆定可能與生理能量分配有關。其真正的基本機制目前仍不清楚。本研究提出埃及斑蚊C型凝集素家族成員可能參與免疫和生殖的恆定過程，扮演影響這些恆定的角色。本計畫使用CRISPR / Cas9方法建立了C型凝集素GCTL-3突變埃及斑蚊品系，研究其在免疫反應和生殖能力相關的作用。GCTL3突變株顯示病毒載量和腸道共生菌群明顯減少。顯示GCTL-3突變可能提升免疫反應，但在生理上，突變品系顯示生殖能力降低。因此敲除C型凝集素GCTL-3提升免疫上調但以生殖能力作為代償。本計畫將探討埃及斑蚊C型凝集素在生殖免疫恆定關聯性的分子和遺傳機制。 | |
| **計畫項目** | **評估 FLIPr 作為導航載體以增強免疫反應及其在癌症免疫治療中的應用** | |
| **經費需求** | **2,157 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 甲醯基肽受體類1抑制蛋白(formyl peptide receptor-like 1 inhibitory protein, FLIPr)是由Staphylococcus aureus所分泌之蛋白，會與Fcγ受體結合。先前本團隊開發一個新穎Fcγ受體導向抗原技術，利用抗原-FLIPr融合蛋白將抗原導向到Fcγ受體進而增強抗原特異性免疫反應。為更加擴展此技術應用到現有疫苗之抗原、合成胜 肽、或去活性病毒，擬在本研究計畫中藉由靜電力將抗原與FLIPr結合成複合物。本計畫之核心假說為抗原與FLIPr結合成複合物會和抗原-FLIPr融合蛋白一樣，將抗原導向到Fcγ受體進而增強抗原特異性免疫反應。為驗證此概念，準備生產重組FLIPr並使FLIPr之C端帶有9個精氨酸(FLIPr-9R)，與重組之去活性人類乳突病毒E7癌蛋白(rE7m)。FLIPr-9R和rE7m之等電點分別為9.75和4.77，因此在一般生理情況下分別具有正和負電荷，將可以形成rE7m-FLIPr-9R複合物。本計畫將評估rE7m-FLIPr-9R複合物被抗原呈獻細胞吞噬效率、誘發rE7m特異性免疫反應及抗腫瘤之效果。另外，本團隊也會檢視被抗原呈獻細胞吞噬與運送路徑，探討增強免疫反應可能之機制。若成功驗證此概念，除了將rE7m用於腫瘤免疫治療，也可以擴及到現有帶負電疫苗之抗原、合成胜肽、或去活性病毒等；或是生產重組FLIPr並使FLIPr之C端帶有9個谷氨酸或天冬氨酸使其具有負電荷，可作為帶正電荷抗原導航載體，相關結果將會對疫苗開發與癌症免疫治療有重大之影響。 | |
| **計畫項目** | **持續性菌血症 MRSA 對後線抗生素治療失敗所產生抗藥性之分子演化** | |

| 經費需求 | 1,259 千元 | 經費來源：科技部 |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 治療嚴重抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌(MRSA)感染的主要選擇為萬古黴素，然而近來已有MRSA對萬古黴素的敏感性降低，新型抗生素達托黴素的使用也因此增加。然而，達托黴素治療失敗的個案也已發生，但對達托黴素抗藥性常伴隨對扼煞西林感受性增加，此機制的研究也許可延長現有抗生素使用壽命及找出新抑制標的。本團隊研究自接受壁黴素、利奈唑胺、達托黴素治療失敗的同一病患所分離的CGK1~8菌株發現對達托黴素降低感受性的MRSA (CGK6~8)，相反的對乙內醯胺抗生素感受性增加，且其中一株(CGK7)對萬古黴素具抗敏性。本團隊發現這些現象主要源自MprF蛋白的L431F突變，並在CGK5以基因操作驗證此突變(CGK5mut)能增加細胞壁合成調控基因vraSR的表現量，而導致對萬古黴素具抗敏性，且對扼煞西林感受性增加。由此衍生許多問題尚未獲得解答：其一，為何在接受後線抗生素療程中有的菌株對扼煞西林抗藥性增加，有的卻對扼煞西林感受性增加？CGK6~8臨床菌株皆有MprF突變，但只有一株對萬古黴素具抗敏性。其二，此突變造成對扼煞西林感受性增加的菌株中，為何只有CGK7會受2% NaCl的抑制？本計畫擬採用分子生物學方法找出上述問題的解答。 | |
| 計畫項目 | **探討單分散奈米級乳液豐富化腫瘤免疫微環境之研究以及癌症抗原疫苗合併化學治療之整合醫療方案** | |
| 經費需求 | 1,699 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 癌症抗原疫苗合併化學治療之整合醫療方案點燃癌症患者生存曙光；然而，不同化療藥物有其獨特之親疏水性與給藥方式，對於抑制腫瘤細胞之作用機制亦不相同，將來對於免疫細胞毒殺腫瘤細胞之敏感性也皆會產生不同影響。有必要在進入臨床試驗之前，釐清所設計之整合醫療方案對於腫瘤免疫微環境所造成的影響。本研究的總目標，將利用角鯊烯為基底之單分散奈米級乳液調合新劑型配方，同時遞送化療藥物與癌症疫苗抗原，調節免疫力並豐富化免疫接種部位以及與之連結鄰近的引流淋巴結、腫瘤患部等組織免疫微環境，整合出最優化的癌症治療效果。為了有效控制乳液粒徑分佈的均一性與再現性，擬採用連續式高壓射流方法製備單分散奈米級乳液。在小分子化療藥物方面，擬採用臨床上作用機制較為清楚明瞭也廣為使用的順鉑、紫杉醇，與分子標靶sorafenib進行評估。調合而成的藥物/疫苗配方，將完成基本的鑑定分析與相關的物理化學性質檢測，包括乳液粒徑分佈與介面電位、安定性、可注射性與流變性、藥物/疫苗釋放動力曲線；藉由體外小鼠骨髓培養分離之樹突細胞活化機轉研究，了解配方與細胞之相互關係，並可篩選出最優化配方；搭配小鼠活體影像系統以及免疫與腫瘤實驗，釐清藥物/疫苗調合配方對於免疫微環境所產生的影響，以及醫療給予途徑對於整體免疫系統調節性質之關聯性。本研究同時監控此新型調合配方對於免疫小鼠之組織病理觀察與血液生化指標評估等生物相容性質。本研究所設計的實驗與運用的方法，預期可以作為未來化學治療合併使用癌症抗原疫苗之整合醫療方案設計與臨床試驗的基礎。 | |
| 計畫項目 | **從結構解析 methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2 (MTHFD2) 的專一性機制及生物功能** | |
| 經費需求 | 2,390 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | MTHFD2 (methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2)在葉酸代謝中扮演重要角色，近年來MTHFD2在癌症代謝(cancer metabolism)研究中引起高度重視，主要的原因在於MTHFD2在多種癌細胞中大量表現，但在正常細胞中表現量低，因此以MTHFD2為標靶蛋白可以增加療效區間(therapeutic window) 及降低副作用。而如何設計對MTHFD2專一性的抑制劑，為藥物發展的重要方向。本團隊最近克服了蛋白質不易結晶的問題，成功解析出MTHFD2與caffeine-based 抑制劑結合的共晶體結構，caffeine-based抑制劑為對MTHFD2有專一性的化合物，本團隊發現此類化合物作用在allosteric site而非substrate site，並且造成 MTHFD2結構改變 (conformational change)，與已知的MTHFD2抑制劑作用機制明顯不同。本計畫將利用結構生物學、酵素抑制 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 及細胞實驗，了解這些化合物的作用機制及其選擇性。另外本團隊也將利用structure-based virtual screening的方法找出更多專一性強及活性良好的新穎化合物。截至目前為止，對於MTHFD2與作用蛋白(interacting protein)的交互作用研究很少，也缺乏MTHFD2與interacting protein蛋白結構來了解兩者之間的分子辨識 (molecular recognition)，所以本計畫希望利用生物物理的分析方法及結構生物學來探討MTHFD2在癌症代謝的分子機轉，進而提供以MTHFD2為標靶蛋白的抗癌藥物設計的新方向。 | |
| **計畫項目** | **巨噬細胞移動因子抑制劑之研發與腸道發炎疾病之應用** | |
| **經費需求** | **2,904 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 巨噬細胞移動抑制因子是重要的細胞激素，在許多細胞都有表現，例如免疫、表皮、內皮和神經細胞等，它可促進TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 和 interferon-γ等發炎性細胞激素的分泌。多個自體免疫及慢性發炎疾病皆與MIF的大量表現有密切關係，例如發炎性腸道疾病(IBD)、類風濕性關節炎和乾癬等。目前，已證實MIF抗體或其拮抗劑可有效防止發炎性細胞激素的釋放，顯示阻斷MIF的功能具有治療 IBD的潛力。 MIF與受體CD74結合後，可促使CD44、CXCR2、CXCR4或CXCR7被吸引，進行訊號傳遞，然而僅靠MIF/CD74的結合，無法傳遞此訊號。MIF本身具有互變異構酶的活性，其酵素活性區與CD74結合區部分重疊，所以可利用互變異構酶抑制劑來阻斷MIF與CD74的結合，目前有數個小分子互變異構酶抑制劑已證實在IBD動物模型實驗具有療效。強效的MIF抑制劑至今為數不多，非常值得投入開發。本團隊將化合物庫進行高速藥物篩選，得到許多活性化合物(hits)，具有很好的互變異構酶及趨化性抑制能力，藉由分子嵌合及人工智慧學習技術輔助，相信在未來兩年內，可透過這些活性化合物的核心結構完成 hit-to-lead 結構最優化。 | |
| **計畫項目** | **熱休克蛋白 90 alpha (HSP90-alpha) 與低密度脂蛋白受體關聯蛋白 (LRP1 or CD91) 的胞外區域交互作用與功能之研究** | |
| **經費需求** | **1,671 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 儘管目前在癌症的免疫療法和標靶療法方面已有許多進展，但胰腺導管腺癌(PDAC)依然是一種難治療的疾病，仍迫切需要有效的治療策略。胞外熱休克蛋白90α(eHsp90α)據報導能促進胰腺導管腺癌(PDAC)的腫瘤轉移和 M2巨噬細胞極化。PDAC占胰腺惡性腫瘤的95％以上，為發展國家中癌症相關死亡的主要原因之一，其5年生存率<10％，中位生存期短則6個月。已知eHSP90α通過與細胞表面蛋白低密度脂蛋白受體相關蛋白1(LRP1，CD91)結合來刺激癌細胞惡性腫瘤。最近，本團隊開發了一種單克隆抗eHSP90α抗體(HHH01)，該抗體在EndoMT衍生的M2巨噬細胞的PDAC腫瘤中具有強大的in vitro and in vivo功效(內皮-間充質細胞分泌HSP90α的M2巨噬細胞促使胰腺導管腺癌惡化 ，結果已發表於2019年J Hematol Oncol 12，138)。以鄰位連接分析(PLA)顯示 HHH-01(使用J Hematol Oncol論文中的人源化抗體版本)1阻止了胞外 HSP90α與THP-1衍生巨噬細胞表面上LRP)的相互作用。本計畫預計從分子層面上闡明胞外HSP90α在分子層面上如何與巨噬細胞M2極化中存在的 LRP1相互作用。其具體目標包括：1. eHSP90α和LRP1作用之結構區域的鑑定。2. 利用新型胜肽藥物抑制巨噬細胞M2極化的體外、體內實驗，以驗證 eHSP90α和LRP1的相互作用做為新穎藥物靶點之可能。3. 干擾eHSP90α和LRP1相互作用之新穎抑制劑藥物篩選。 | |
| **計畫項目** | **開發第四型胜肽精胺酸脫亞胺酶之天然物抑制劑及其衍生物_兼探討其抗發炎之效用與藥理機制** | |
| **經費需求** | **2,835 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 近 80 年以來，臺灣的天然物研究經過學者積極的追求和深入的探索，為臺灣的生物技術和藥物開發奠定了堅實的基礎。另外將老藥新用重新定位，為開發新的藥物靶標分子或新療法的應用提供了藥物開發捷徑。在此計畫中，本研究團隊將篩選天然化合物庫和及已上市批准的藥物，藉以開發第四型胜肽精胺酸亞胺酶 | |

| | |
|---|---|
| | (PADI4)之天然物抑制劑及其衍生物。PADI4 參與某些炎症疾病的發病機理，例如類風濕關節炎。當 PADI4 被誘發時，它隨後瓜氨酸化其受質蛋白，例如：組蛋白，從而產生自身抗原並引起自身免疫反應，進而產生抗體，例如抗環瓜氨酸化胜肽抗體，抗瓜氨酸化蛋白抗體。這些自體免疫抗體會進一步導致類風濕關節炎的發病惡化。迄今為止，還沒有治癒類風濕性關節炎的方法。目前用於類風濕性關節炎的非甾體抗發炎藥物和類固醇的臨床藥物主要用於緩解疼痛減輕炎症或減緩關節損傷。改變疾病的抗風濕藥和生物製劑雖然可以減緩類風濕關節炎的進展，但同時增加出現嚴重副作用或感染的風險。上述抗風濕性關節炎的藥物均未直接靶向引起触發自身抗原和自身免疫反應產生的起源標的分子。為了搜索炎症性疾病(如類風濕關節炎)的最新藥物靶標，以便更直接地針對主要/原始標的分子，本團隊將 PADI4 設定為一值得開發的藥物靶標，從而啟動了尋找 PADI4 抑製劑及其衍生物，最終希望能夠驗證及證明 PADI4 為臨床上的治療靶標。抗 PADI4 之治療可能對類風濕關節炎有益，因為 PADI4 之活性與類風濕關節炎患者高度正相關。另外 PADI4 與多種疾病有關。這些疾病包括癌症，多發性硬化症，阿茲海默症，帕金森氏病，肮毒體，皮膚病和類風濕關節炎。另外，本團隊還將進一步針對 PADI4 在炎症性疾病中的關鍵下游效應分子進行研究，例如類風濕關節炎中的膜聯蛋白 A2。這將有助於本團隊確認及開發治療疾病的新藥物靶標。膜聯蛋白 A2 與類風濕性關節炎的發病機理和關節炎發展高度相關，但其與 PADI4 在類風濕關節炎中的關係尚未有相關研究報導。從藥物篩選及精進研發所得的活性化合物或先導化合物，將測試其對 PADI4 之抑制活性，包括直接針對酵素本身或在細胞內之抑制力。強效的先導化合物將在以第 II 型膠原抗體誘發的小鼠關節炎動物疾病模式中，測試其在生體內之有效性。相對地，也將進一步研究強效先導化合物的治病分子機制，以促進藥物研發和開發新的藥物靶標。 |
| **計畫項目** | **研發具非酒精性脂肪肝炎治療潛力之 SSAO 抑制劑** |
| **經費需求** | **2,379 千元** / **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本計畫的主要目標在於研發具非酒精性脂肪肝炎治療潛力之 SSAO 抑制劑。非酒精性脂肪肝炎與肝纖維化或肝硬化，甚而肝癌的產生息息相關，是近年來於國際間備受矚目的疾病；由於目前缺乏有效的治療藥物，故該領域的藥物研發是當今刻不容緩且必須之重要課題。SSAO 為一含二價銅離子的胺氧化酶，在發炎組織的血管中或是非酒精性脂肪肝炎患者的血液中均有濃度較高的趨勢；而且，研究指出抑制或是移除慢性纖維化肝病小鼠的 SSAO，可以有效降低肝臟白血球的徵募及纖維化的程度。因此，抑制 SSAO 被認為具有改善非酒精性脂肪肝炎的效果。基於所篩選出的活性化合物結構，本計畫將應用骨架躍遷與循理性藥物設計策略於化合物的設計，構建結構多樣性的雜環系列衍生物，以尋求有別於現有結構的 SSAO 抑制劑。主要的執行重點如下：1. 優化活性化合物的結構；2. 評估所合成的化合物對 SSAO 的抑制活性；3. 評估 SSAO 抑制活性佳的化合物之細胞毒性、對 MAO 的選擇性與藥物性質；4. 評估具潛力的 SSAO 抑制劑之藥物動力學與活體藥效;5. 建立化合物的構效關係以及結構與藥物性質關係。透過本計畫的執行，本研究團隊預期可以得到具有潛力的新穎 SSAO 抑制劑，所建構的資訊亦將可應用於更聚焦的結構最佳化，加速候選藥物的識別。 |
| **計畫項目** | **孤兒 G 偶和蛋白受體在非酒精性脂肪肝病角色之研究** |
| **經費需求** | **1,676 千元** / **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | G 偶和蛋白受體為新藥研發中一個主要的蛋白族群，然而，仍有約 120 個此類受體為孤兒受體，有待後續研究。基於其未知性及 G 偶和蛋白受體本身即具複雜的訊息傳遞途徑，G 偶和蛋白受體仍是受矚目的藥物研發標的蛋白。GPRC5B 為一孤兒受體，之前在人類基因相關性研究中發現，GPRC5B 為一新發現與身體質量指數 (BMI)相關的基因，在 Gprc5b 基因缺乏小鼠，即使給予高油脂飲食，它也能抵抗此類飲食引發之肥胖，而其原因部分可能是降低脂肪組織發炎。在本研究團隊的研究中也同時發現，GPRC5B 在高脂肪飲食的刺激下在肝臟的表現會有顯著的上升，但此增加會在給予 CB1 拮抗劑減重後恢復。為了釐清 GPRC5B 在非酒精性脂肪肝病的作用，本研究團隊將研究 GPRC5B 在肝細胞及肝臟中的功能。藉由 |

| | | |
|---|---|---|
| | 研究 GPRC5B 在肝細胞的 調節與功能，本研究團隊希望能瞭解 GPRC5B 是否與脂肪肝或肝損傷有關。除此外，本研究團隊將利用肝細胞專一 Gprc5b 基因剔除小鼠在兩個非酒精性脂肪肝病的動物模型中，檢視其是否能影響脂肪肝、肝發炎及肝纖維化。 | |
| **計畫項目** | **藉由人工智慧平臺協助低副作用新穎 mu-/痛敏肽鴉片受體雙效促效劑之小分子止痛藥物開發** | |
| **經費需求** | **2,110 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 發展有效控制疼痛但無副作用的藥物是疼痛治療的一大目標。嗎啡成癮在過去二十年間已成為西方國家嚴重的社會問題，顯見開發不具成癮性之鴉片類止痛藥的重要性。MOR/NOP 作為低副作用的強效止痛藥標靶，在近十年的研究中獲得重視，而本研究團隊近年開發出結構新穎的 MOR/NOP 雙效促效劑可用以治療疼痛。本研究團隊推論 MOR/NOP 雙效促效劑，有機會產生無副作用的止痛效果。另外若能發展以人工智慧為輔助的虛擬藥物篩選平臺，則可加速研發初期活性小分子的獲得速度。初步結果：本研究團隊已於活體驗證 MOR/NOP 雙效促效劑能產生良好止痛效果且無明顯副作用。另外已有一個藉由人工智慧輔助之虛擬篩藥平臺，獲得的 MOR 促效劑在活體外活性獲得驗證。具體目標：1. 獲得結構新穎的 MOR/NOP 雙效促效劑。2. 研究 MOR/NOP 雙效促效劑的訊息傳遞途徑異同，驗證 cAMP 與 β-arrestin 所調控之 G-蛋白耦合訊息傳遞途徑與藥理上主要副作用的關聯。3. 建立以人工智慧為輔助的 MOR/NOP 雙效促效劑的虛擬篩選平臺，另外也建立虛擬的化合物庫。本研究團隊的長期目標：開發至少一個系列結構新穎的 MOR/NOP 雙效促效劑，並且逐步開發低副作用的止痛藥。另外是要建立有效率的人工智慧虛擬篩藥平臺，可加速藥物發展的進程。 | |
| **計畫項目** | **新穎 beta-半乳糖苷 alpha-2,6-唾液酸轉移酶抑制劑的藥物動力學特性之評估** | |
| **經費需求** | **2,541 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 目前，癌症藥物的開發已從基於傳統實證的化合物的方法轉變為一種更合理的、基於標的治療的方法。基於標的治療方法的目標包括增強的療效、選擇性、減少藥物的毒性，和加速其藥物上市時間。其臨床試驗的設計從基於最大耐受劑量 (MTD) 的目標轉向針對生物的終點。因為傳統的癌症藥物治療，基於 MTD 劑量選擇可能遠遠超過必需的最佳化的生物效應的劑量給藥方式。此外藥物如不能與其受體結合和相關酶活性的抑制作用可能有不可預知的臨床療效。此方法目前有一新穎例子即是 beta-半乳糖苷 alpha-2,6-唾液酸轉移酶抑制劑一類的藥物。然而，一個成功開發的藥物需有適當的藥動力、血液濃度及代謝程序才能具有療效並減少副作用，因此藥動力與藥物代謝是新藥研發過程極重要的藥物評選機制，可用以評估具活性之化合物是否具有開發成候選藥物之可能性。本計畫將以藥物動力學與代謝分析技術，著重於藥物生物分析方法評估、藥物動力、藥物藥效及藥物代謝等藥物在動物體內之特性研究之重任，進行各種新藥分子在動物體內吸收、分佈、代謝及排泄研究，以協助所研發化合物之最佳化修飾與篩選。研究結果經進一步與其他體內體外資訊整合後，選出最佳候選藥物，以便進一步向前臨床發展及毒性評估階段邁進，其所得結果可供作人體第一個劑量(FIM)與臨床研究之設計參考，同時可作為藥物在人體臨床試驗之安全性與有效性之參考依據。 | |
| **計畫項目** | **發展 MTHFD2 抑制劑做為治療癌症的標靶藥物** | |
| **經費需求** | **2,155 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 快速分裂的細胞仰賴於高量與穩定供應的「單碳單元」，以維持多種生理反應。近來有研究指出，利用腫瘤基因庫，從 19 種不同的類型腫瘤分析結果發現，產生「單碳單元」的「粒線體單碳代謝路徑」，相較於其他代謝相關路徑的基因，在腫瘤組織中過量表達的得分最高。更重要的是，亞甲基四氫葉酸脫氫酶 2-次甲基四氫葉酸環化酶 (MTHFD2)，在所有分析的腫瘤檢體 (1,981 例癌症病人檢體，包含 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 19 種癌症類型)，檢查的 1,454 個代謝基因中，高量表達的排名第一。MTHFD2 是參與「粒線體單碳代謝」不可或缺的雙功能酶，參與脫氫和葉酸環化反應。進一步研究發現，許多類型的惡性腫瘤皆有 MTHFD2 蛋白大量表現的特徵，並且 MTHFD2 表達量高的癌症病人其預後較差。MTHFD2 在高增殖分裂性的正常組織細胞中(如腸道或骨髓等) 與免疫 T 細胞活化過程中，其表現量都很低或不表現，因此假若 MTHFD2 能成為治療癌症之分子標靶，那合理預期將大幅減少傳統化療或標靶藥物治療時所產生的副作用，例如有腸胃道損傷、毛髮脫落與免疫抑制等。利用基因操縱的方式抑制癌細胞中 MTHFD2 的表達，可以顯著抑制許多不同種類癌細胞的生長，並在活體實驗中得到驗證。因此，MTHFD2 可能有潛力成為一個新穎的癌症治療分子，但其是否具有藥物標靶性的潛力目前尚有許多問題待釐清。有鑑於此，本研究計畫的目標擬發展出具專一性的 MTHFD2 抑制劑以驗證 MTHFD2 做為癌症標靶治療的潛力，為後續癌症治療、新藥發展與臨床應用建立新利基。 | |
| **計畫項目** | **發展一般和罕見 EGFR 基因突變之高選擇性精準藥物** | |
| **經費需求** | **2,587 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 根據衛福部統計肺癌致死率年年攀高，臺灣每年新增 1 萬 3,000 名肺癌患者，其八成 屬於非小細胞肺癌。近年來透過基因檢測，晚期肺腺癌患者的治療已經走向「個人化治療、量身訂做」的精準醫療時代。其中亞洲肺癌病人較具有 EGFR 基因突變，在刪除外顯子 19 與外顯子 21 上之 L858R 單點突變占 85%，屬於常見 EGFR 突變；除此之外約 15%病人屬於罕見 EGFR 突變基因；目前針對常見 EGFR 基因變異的肺癌病患，患者服用第一代或第二代 EGFR 標靶藥物於第一線治療；但具有最佳療效的藥物為第三代 EGFR 抑制劑泰格莎®，此為一種口服的第三代高選擇性 EGFR 抑制劑，具有較小的副作用且效果更好，然而目前其每月藥費高達 40 萬臺幣 (目前是買一送一)且健保不給付，讓許多患者無力負擔，面臨「有藥吃不起」的困境。另一方面，對於屬於罕見 EGFR 突變的 exon 20 insertions 肺癌患者，其對化療或是 EGFR 標靶用藥成效不佳，無法有效控制疾病進展，其存活率最低，因此亟需開發新型治療藥物。過去本實驗室已成功開發以呋喃嘧啶為核心結構的第二代 EGFR 候選標靶藥物「DBPR112」，此候選藥物已於 2017 年 7 月在臺灣進行第一期臨床試驗，目前已有收治 6 個病患。因此，本計畫第一部分主要是以「DBPR112」呋喃嘧啶為核心結構，設計第三代 mutant-selective EGFR 抑制劑。主要透過兩步驟高通量平行合成之平臺技術，合成具有 Michael acceptor 之分子庫，由多樣性分子庫找出具選擇性之藥效基團，並結合循理性與電腦輔助藥物設計進行結構最佳化，其中包括 1. 核心結構 4 號位置官能基對於選擇性之探討；2. 二甲基胺水溶性基團之引入；3. 核心結構 6 號位置雜環之置換；4. 核心結構骨架躍遷之開發。最後，透過研究化合物構效關係，並強化類藥性之性質，以期開發新穎高抑制活性與選擇性之第三代 EGFR 抑制劑。根據本研究團隊最近期的研究，DBPR112 對於 EGFR exon 20 insertions 具有良好的抑制活性，因此本計畫第二部分，本團隊將詳細研究 DBPR112 之衍生物，優化其對罕見 EGFR 突變的抑制活性，找尋新抑制劑填補 EGFR 肺癌標靶藥物在罕見突變的治療缺口。 | |
| **計畫項目** | **NRF2 介導的細胞代謝對頭頸癌致病機轉與臨床治療應用之研究** | |
| **經費需求** | **1,849 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 頭頸部鱗狀細胞癌是一種常見的惡性腫瘤，涵蓋了從口腔、鼻腔、篩竇、上頜竇、鼻咽、口咽、下嚥、喉、唾液腺、舌和唇產生的腫瘤。儘管早期頭頸部鱗狀細胞癌的可治癒性很高，但復發或轉移性頭頸癌患者的存活率卻急劇下降。本研究團隊和其他人最近發現 NRF2 過度表達與頭頸部鱗狀細胞癌在臨床上的惡性進展息息相關。此外，本研究團隊證明阻斷 NRF2 的訊息傳遞，可以顯著抑制動物體內頭頸癌的腫瘤生長和轉移。利用 RNA 干擾技術操縱 NRF2 基因的表現，之後以互補 DNA 微陣列結合 GSEA 分析發現，在 NRF2 路徑被阻斷的頭頸癌細胞中，高度富集的下調訊息路徑有三分之一與細胞代謝有關；其中，戊糖磷酸途徑是最顯著受到 NRF2 影響的細胞代謝路徑，本研究團隊初步的研究發現戊糖磷酸途徑中的 6-磷酸葡萄糖脫氫酶 (G6PD) 與轉酮醇酶 (TKT)可能在 NRF2 介導的細胞代謝途徑 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 所誘發的頭頸癌惡性進展扮演關鍵性的角色，亟需進一步的驗證與確認。據此，本研究團隊提出了一項為期三年的研究計畫，致力於闡明 NRF2 介導的細胞代謝對頭頸癌致病機轉與臨床治療的可能應用。本研究的具體目標如下：1. 確認 NRF2 在頭頸癌中調控戊糖磷酸途徑；2. 探討關鍵的戊糖磷酸途徑酵素在頭頸癌惡性進展中所扮演的角色；3. 闡明 NRF2 在頭頸癌中對戊糖磷酸途徑關鍵酵素的調控機制；4. 確定 NRF2 是否通過上調 6-磷酸葡萄糖脫氫酶 (G6PD) 與轉酮醇酶 (TKT) 促進頭頸癌的惡性進展；5. 研究 NRF2 在頭頸癌中對代謝重新編程的作用，及以及戊糖磷酸途徑在其中的意義；6. 以標靶戊糖磷酸途徑為利基，開發新穎的頭頸癌治療策略。這是一個原創性且具多元價值的研究，如能成功，將對頭頸癌病因學的闡明提供重大貢獻，並且能在臨床上提供病患治療的利基。 | |
| **計畫項目** | **合成小分子探針藥物複合體及其治療抗藥性腫瘤之研究** | |
| **經費需求** | **2,178 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫研發針對抗藥性癌症幹細胞之小分子藥物探針複合體，應用一鍋化多組串聯反應合成二甲基吡啶胺衍生物和前列腺素 E2 受體亞型 4 拮抗劑與市售的抗腫瘤藥物複合體。儘管精準醫學在癌症治療中提供了更好的治療選擇，但於初始治療後癌症的復發和疾病進展仍然是患者的一大負擔及艱鉅挑戰。腫瘤異質性導致治療失敗及如何有效的對付抗藥性癌症幹細胞是一項未滿足的醫學需求。抗藥性癌症幹細胞中過表達的 ATP 轉運蛋白家族參與了排除多種抗癌藥物，增強癌症幹細胞的致癌潛力和其抗藥性。本團隊研究發現，以本團隊擁有專利技術的小分子化合物取代抗體的角色，利用大量表現在腫瘤部位的 Phosphatidylserine 作為顯著的標誌物，可建立空間和時間控制的藥物傳輸系統為全新(First-in-Class)的癌症治療方法。再者本計畫通過拮抗前列腺素 E2 受體亞型 4(EP4R)，可以觸發腫瘤相關外泌體(tumorassociated exosomes)和 ABC 化療藥物排除轉運蛋白的釋放，並且大幅度消減癌症幹細胞的抗藥性。通過外泌體釋放將這些抗藥性轉運蛋白從癌症幹細胞中除去後，化療藥物在根除癌症幹細胞方面重新獲得了療效，並顯著抑制腫瘤的生長。本研究團隊已經完成初步概念驗證研究並顯示出靶向 EP4R 用於治療抗藥性癌症幹細胞的潛力，但是化合物溶解度和非理想的給藥方式，及組合療法中之藥物動力學的差異，大幅度侷限了應用性。為了克服這些挑戰，本計畫設計了一種新穎治療診斷複合體，提供了解決藥物動力學的方針，並通過合成方法增強溶解度。以二甲基吡啶胺衍生物和前列腺素 E2 受體亞型 4 拮抗劑與市售的抗腫瘤藥物結合，達到傳遞並集中抗癌藥物至高度表現前列腺素 E2 受體亞型 4 之抗藥性癌症幹細胞。此新穎前列腺素 E2 受體亞型 4 拮抗劑將通過一鍋化 Ugi 多組反應後與環張力促進的炔-疊氮化物環加成串聯合成。這也將是這種串聯反應首次應用於合成此類治療診斷劑複合體。其亮點為拮抗劑可觸發外泌體和化療藥物轉運蛋白的釋放及大幅度消減癌症幹細胞的抗藥性，此時藥物複合體所帶的藥物亦可增加腫瘤中抗癌藥物的濃度，提昇抗腫瘤藥效且降低副作用，讓治療效果更好。 | |
| **計畫項目** | **抑制 beta-半乳糖苷 alpha-2,6-唾液酸轉移酶的新穎化合物之新藥設計與合成** | |
| **經費需求** | **2,582 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本計畫主要目標是要研究並且開發具有選擇性的小分子 ST6GAL1 抑制劑。根據先前的研究告顯示磷酸衍生物(R)-5 具有非常強的 ST6GAL1 抑制活性(Ki = 0.019 μM)，本研究團隊根據 Danielle Skropeta et al.的合成方法設計與合成已知的磷酸衍生物(R)-5，並且將(R)-5 當作參考化合物控制組。為了進一步開發更強效並且具有選擇性的 ST6GAL1 抑制劑，擬根據已報導過的磷酸衍生物 ST6GAL1 抑制劑 (R)-5 以及(S)-5 的合成方法設計與合成一系列新型的磷酸衍生物(R)-9 以及(S)-9。接著針對這類新型的並且具有選擇性的 ST6GAL1 抑制劑進行先導化合物的優化並且建立結構與活性的關係 (SAR)。除此之外，根據先前的研究報告顯示化合物 C 是一個具有與磷酸衍生物(R)-5 化學結構完全不同的小分子化合物且具有非常強的 ST6GAL1 抑制活性 (Ki = 0.028 μM)，在這個研究計畫中，擬以化合物 C 的化學結構做為基礎，設計與合成新型的具有五員環的衍生物 (I) ~ (IV)，開發更具潛力、選擇性的 ST6GAL1 抑制劑。另一方面，正在嘗試利用 SBVS 以及 HTS 高速藥物篩選的方式 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 尋找新型的具有選擇性的 ST6GAL1 抑制劑，接著進行先導化合物的優化。 | |
| **計畫項目** | **評估新穎且專一的 beta-半乳糖苷 alpha-2,6-唾液酸轉移酶抑制劑於腫瘤疾病動物模式之藥效藥理作用** | |
| **經費需求** | **3,065 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本計畫的目標是找到新穎專一的小分子 ST6GAL1 抑制劑，作為近一步臨床前發展的先導化合物或是候選發展藥物。簡言之，本計畫將檢查包括三陰性乳癌、胰臟癌和大腸癌細胞株的 ST6GAL1 表現量、化學抗性的能力以及對新合成 ST6GAL1 抑制化合物的細胞毒性反應。爾後將會以皮下、原位或靜脈方式注射人源性腫瘤包括人源癌細胞株與 PDX 腫瘤(源自委託之 CRO 或內部已建置完成之)組織碎塊到免疫缺陷鼠，分別建立人類癌細胞之腫瘤異種移植和人源性腫瘤組織異種移植，並檢查具潛力的 ST6GAL1 抑制化合物，其對於腫瘤鼠的抗腫瘤生長與抗癌轉移的藥效藥理作用。本子計畫是由四個子計畫整合而成之一，新藥研發必須要集合多學科的之專業與技術知識。藉著成功地執行完整的總計畫內容所規劃的工作，期許可以發現具有體內活性的先導化合物或候選發展藥物，用於治療異常唾液酸修飾的表現型癌症患者。 | |
| **計畫項目** | **利用聚焦超音波誘發熱緊迫蛋白表現以保護化療藥物 Doxorubicin 引起的肌肉病變之可行性研究** | |
| **經費需求** | **1,635 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 抗癌藥物包括 Doxorubicin 造成心臟與骨骼肌肉病變是待解決重要課題。本研究計畫目的是探討低溫(升溫不超過 42℃)聚焦超音波(FUS)是否可應用於保護肌肉組織，減少癌症治療期間造成的肌肉傷害，以及探討 FUS 保護機制是否牽涉肌肉內誘發 Hsp60 表現。FUS 是臨床許可使用的裝置，可同時精準給予組織可調控的熱能與尚未被清楚研究的機械力刺激。FUS 許多未來應用仍待開發。相較其他升溫技術，FUS 可施力或加溫內部聚焦區域內之組織，微型 FUS 裝置能應用在基因小鼠模式，進行基因與分子層面機制的探討。在先導實 驗裡，本計畫團隊已架設成功可以刺激小鼠腓腸肌的新穎 FUS 系統，結果顯示 FUS 可以 誘發 Hsp60 表現與 p53 的變化。綜合言之，過去傳統領域無法證明的假說，包 括：1. 低溫 FUS 可否刺激活體動物組織增加保護蛋白質包括 Hsp60 的表現；2. Hsp60 是否是預防 Doxorubicin 引起肌肉病變之正確分子目標；3. 低溫 FUS 刺激或是 Hsp60 增加對腫瘤本身的影響等，將藉由執行本計畫得到初步答案。 | |
| **計畫項目** | **偵測細胞氧氣感應蛋白質的活性及評估其受內外源性因子的影響** | |
| **經費需求** | **4,378 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | Prolyl hydroxylase domain (簡稱 PHD)是細胞感應氧氣蛋白質，PHD 能催化 HIF1alpha 的 hydroxylation，由此進而引發 HIF-1alpha 的降解程序，無法氫氧基化的 HIF-1alpha 則會進入細胞核啟動下游基因的轉譯，PHD 是細胞內很重要的含鐵蛋白 。然而目前欠缺一個有效率、省成本的分析方法來偵測 PHD 的活性，因此本計畫將先嘗試找到一個可以即時偵測 PHD 活性的分析方法，先解決目前需依賴複雜且耗時的西方點墨法觀察產物 HIF-1alpha 的訊號，經由逐步累積不同時間點、不同濃度下的訊號，才能推算出 PHD 的活性，而且每一個數據點都需要終止 PHD 的催化活性，這是極為昂貴的蛋白，為此本計畫團隊發想或可利用一種 succinate assay 完成這項工作。若是驗證之後，藉由限制空間的概念包覆 PHD 或 succinyl-CoA synthetase (轉換 succinate 的蛋白質)，解決兩種蛋白質的相互干擾，希望改良這個分析方法進而應用到細胞及動物體特定組織的偵測，進而理解內外源性因子如何影響組織適應缺氧的環境，提供未來涉及調控 PHD 疾病的相關連，找出應對之道。 | |
| **計畫項目** | **膠質母細胞瘤之全面封鎖：發展金奈米蒲公英調控光熱療法—從抑制腫瘤生長轉移至驅動遠端免疫效應** | |

| | | |
|---|---|---|
| **經費需求** | **2,973 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 膠質母細胞瘤是大腦最常見的惡性腫瘤，儘管已有多種新式療法應用於臨床腦癌治療，然患者五年存活率仍低於 10%，為臨床治療上急需突破的重要瓶頸。現今腫瘤醫學中，局部熱治療受到廣泛地注視，除被應用為非侵入式手段取代過往手術治療，熱治療之附加效應更能重新活化免疫反應以抗衡癌症轉移。為徹底根除腫瘤及全面防堵癌細胞之轉移及復發，於本計畫提出利用金奈米蒲公英研發可調控性之高效能光熱轉換平臺。藉由惡性腫瘤高表現的基質金屬蛋白質酶-2/-9 酵素表現以誘使金奈米蒲公英聚集作為調控光熱治療之啟動因子開發高專一性之光熱治療平臺以降低對周遭組織之傷害。於此研究中高度基質金屬蛋白質酶-2/-9 表現之膠質母細胞瘤展現高度吞噬金奈米蒲公英，更同時觀察得其細胞之移動及轉移能力有受到抑制之現象。最後，本計畫將透過調控光熱治療之溫度評估免疫性細胞死亡之呈現能力藉以最佳化光熱治療之效應。 | |
| **計畫項目** | **組織工程運用於模擬骨微環境與開發骨轉移新治療方法** | |
| **經費需求** | **1,002 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 乳腺癌由於骨骼手術和數據收集上的困難，在一些實驗條件下，對巨大的動物犧牲，是不可避免的。在本研究中，將選擇 EGF(表皮生長因子)作為靶細胞因子。EGF 因其乳腺癌細胞 BT549 的增殖能力而被發現。在划痕試驗中，顯示 EGF 可以誘導癌細胞遷移。實際上，骨組織中的細胞因子可能不會自由移動，而是附著在骨組織上，很難發現細胞如何在 3D 環境(如骨組織)中與組織相互作用。本計畫用氫氧基磷灰石和明膠製備了多孔支架，以模擬人體骨骼結構，製造骨微結構、骨鈣含量與骨蛋白質分布等三種骨微環境。通過使用掃描電子顯微鏡和通過組織切片的生物相容性來鑑定支架的孔隙率。為研究 EGF 對 3D 環境中癌細胞遷移的影響，擬將 EGF 固定在孔表面，並使用高靈敏度 ELISA 定量固定化 EGF，將乳腺癌細胞接種在 EGF 固定的支架上並在動態生物反應器上培養。以 IVIS 偵測腫瘤形成，以 SPR 偵測細胞代謝物產生。最後，依此設計引導癌細胞於骨組織中再度遷移及設計收集癌細胞的捕獸器，以做為治療骨轉移後期的新方法。 | |
| **計畫項目** | **高通量心肌球細胞毒性測試平臺** | |
| **經費需求** | **1,088 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 儘管目前存在許多動物以及體外藥物測試模型，心臟毒性仍然是在新藥開發上一個很大的瓶頸，例如在美國仍有 22 - 28%在上市後被下架的藥品是因為具有心臟毒性之緣故。因此發展更具預測效果之新的心臟毒性藥物測試模型是當前一項很重要的議題。近年來體外三維培養之細胞模型已經被驗證較二維培養細胞模型可以更準確預測生物對藥物以及化學物品之反應。然而三維細胞模型相較於二維細胞模型用於藥物測試仍存在成本較高以及不容易再現之困難，以至於三維細胞模型難以被導入藥物測試使用。本計畫希望藉由發展一項新的心臟球心臟毒性藥物測試平臺來解決三維心臟球細胞應用在心臟毒性藥物測試使用之瓶頸。本計畫所發展之平臺將利用微流體技術來高通量產生心臟細胞球與不同濃度之藥物，並且與將藥物施加在心臟細胞球以達到高通量高與可靠度之藥物測試效果。本計畫將利用小鼠胚胎幹細胞產生之心臟細胞球以及蒽環類藥物來驗證所發展之平臺在體外心臟毒性測試應用之可行性。 | |
| **計畫項目** | **建立多重對比高解析離體胎兒腦磁振影像資料庫與早期偵測腦結構發育異常之應用** | |
| **經費需求** | **1,039 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 臨床上，胎兒大腦發育異常可透過超音波來判斷大腦結構是否已成形，多數可確診之時間點落於懷孕第 25 至 30 週，因胎兒已成形，引產是相當困難之決定，對母體也是負擔，故現階段亟需發展更精準之大腦發育診斷技術以改善臨床確診時 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 程。磁振造影是適合於胎兒的醫學影像工具之一，但多數僅用於超音波發現疑似異常時的第二階段掃描，目前並無法作為更早期之診斷用，故本計畫將發展前瞻磁振造影技術，使其成為未來早期診斷胎兒大腦發育的影像工具，本研究亦將建立多重對比高解析度離體胎兒腦磁振影像資料庫，並透過比對臨床與資料庫影像之大腦型態特徵以偵測發育異常，藉由與組織學結合，解析胎兒大腦發育歷程。本計畫將發展自動化大腦圖像分割技術，區分各腦區並計算其特徵；並將發展磁振影像與組織切片自動化影像融合技術，以觀察大腦發育於不同尺度中結構、型態與神經連結。所建立之資料庫對胎兒之腦部結構發育研究將會是極珍貴之資料，亦會是我國腦科學研究的一大特色。 | |
| **計畫項目** | **以腦連結體磁振造影技術探討光照對於腦部微結構及功能之影響** | |
| **經費需求** | **1,040 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 在本研究中，將使用磁振造影探討光照和西化飲食協同作用所引起之生理節律失調；此外，由於成人、青少年和老人的生理恆穩狀態不同，將針對不同年齡的睡眠剝奪小鼠模型進行研究。本計畫團隊將在本院自建多尺度高效能小動物 3T 磁振造影系統上發展與優化下列技術：腦連結體磁振成像技術，包含擴散與功能性磁振造影，用以觀察生理節律失調及腦部微結構功能變化；磁振頻譜成像技術，用以觀察大腦中代謝物濃度變化與生理節律失調。透過體素形態學分析，可評估群組間之差異且定位其腦區所在位置，最後將探討磁振影像、行為量測和組織病理學三者間之關聯性。透過各子計畫間相互整合，期能建立一個光照小鼠動物模型，整合跨領域之技術，包含磁振 神經影像、行為測量及組織染色切片等方法，探討光照對於生理節律與代謝之影響，此一整合型研究將有助於了解諸多重要的健康議題，如生理節律失調、3C 產品成癮與睡眠疾病等，對於神經科學研究與臨床醫學診斷都將有極大助益。 | |
| **計畫項目** | **聚焦超音波治療過程中空化現象增強溫度升高之離體和活體研究** | |
| **經費需求** | **1,247 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 高強度聚焦超音波(HIFU)是一種用於腫瘤消融的快速發展的方法，在其他方法無法應用時可以使用。如今，具有廣泛的應用範圍(例如，身體不同部位的腫瘤消融、聲止血、藥物和基因的傳遞，神經系統疾病的治療)，已成功應用於良性和惡性腫瘤的治療，將超音波能轉化為熱能，可以提高聚焦區域的溫度。在高超音波功率下，非線性傳播效應變得很重要，這可能導致在聚焦區域形成衝擊波和空化現象。這些效應可以將沉積的功率增加一個數量級，並相應地減少處理時間，還可以避免溫和強度超音波的一些局限性，例如，皮膚灼傷，治療時間長目標區域有限、效率低。本計畫將致力於開發和驗證用於治療腫瘤的超高超音波功率和毫秒脈衝的數學模型，且將進行迷你豬實驗。目前計畫的主要目標是藉由比較與離體和動物實驗進行來驗證開發的數學模型針對大體積的消融，通常需要非常長的治療時間(數小時)。本計畫團隊將發展最佳的治療策略，並在動物模型中證明治療計畫可以有效縮短治療時間。 | |
| **計畫項目** | **整合中草藥與幹細胞療法對阿茲海默疾病的治療：中草藥促進幹細胞外吐小體對類澱粉樣蛋白清除作用的探討** | |
| **經費需求** | **2,922 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 中草藥用於治療記憶損害已有數千年的悠久歷史。甚至於近代，有許多中草藥報被導持續使用於阿茲海默症而的確具有改善學習和記憶的生物活性。單一中草藥甚至是單一主要活性成分，亦可像幹細胞的作用模式，同時產生多重作用以利有效治療阿茲海默症。其中，許多中草藥當中的主要成分的研究結果顯示，可直接或間接與類澱粉樣蛋白的作用拮抗甚至是減少類澱粉樣蛋白在腦中的量，以達阿茲海默症狀治療之效。本計畫目標：「希望一方面將有利更加了解中草藥治療阿茲海默症的機轉與合理 臨床應用，另一方面也有助於開發幹細胞的阿茲海默症治療策略與加速實際應用；更進一步，若能整合這兩種治療方式，同時給予中草 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 藥與外源性的幹細胞兩種治療方式，除了原先幹細胞與中草藥的各自療效之外，或許有機會藉由中草藥加強幹細胞的治療能力，創造更加新穎的治療策略，達到一加一大於二的治療效果」。 | |
| **計畫項目** | **以腫瘤細胞外泌小體為目標開發肺癌骨轉移之預防及治療對策** | |
| **經費需求** | **1,526 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 肺癌高居臺灣癌症死亡首位，同時也是第三種容易產生骨轉移的癌症。近年來外泌小體(exosomes)生物功能性的發現，提供在治療肺癌病患骨轉移新的方向。exosomes 是一種由細胞分泌，在細胞與細胞之間扮演訊息傳遞的角色，內含蛋白質、RNA、微 RNA(miRNA)以及脂質，直徑約 30~100nm 的膜狀囊泡。研究指出腫瘤所分泌的 exosomes，會聚集到不同的器官，建立轉移前微環境 (pre-metastatic niche)進而促使腫瘤細胞進行器官趨性轉移(organotropic metastasis)。miRNA 是一種長度為 21 到 23 個核苷酸的分子，同時也是 exosome 中 的一種主成分，目前已知具有調控許多基因表現的功能。本計畫擬以腫瘤細胞所分泌的 exosomes 為主要標的，首先找出 exosomes 中參與調控基因表現的 miRNAs 及其下游基因，之後以 miRNA 抑制劑對 miRNA 的表現量進行調控，並觀察其下游基因的活性。之後投與降膽固醇藥物以減少腫瘤細胞分泌 exosome 的量，或是給予 GW4869 抑制腫瘤細胞分泌 exosome 的能力，藉此觀察降低 exosome 的分泌對肺癌細胞形成骨轉移的影響。 | |
| **計畫項目** | **建構雙模態超音波/光聲成像系統及時非侵入性評估活體內胰臟腫瘤之血氧動態變化** | |
| **經費需求** | **2,011 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 腫瘤細胞缺血及酸化常伴隨著腫瘤進展而發生，腫瘤細胞缺氧時會誘導細胞功能及 內在微環境的改變，使得腫瘤更具侵略性且與化療抗藥性有高度相關，扭轉腫瘤細胞缺氧的情形而讓癌細胞對治療再度敏感是目前正在發展的治療策略，所以如何監測胰臟腫瘤內含氧程度及動態變化是一個重要的課題。此計畫目的為發展一非侵入式功能性光聲顯微儀器來監測小鼠體內各種時期胰臟腫瘤的動態含氧量的差異，另一方面同步使用免疫組織染色來確定實際上組織缺氧的程度與使用此儀器測量之間的一致性。此技術將可提供胰臟腫瘤即時的血管分布及功能完整性，更可以用來觀察臨床上常用胰臟癌的藥物對腫瘤血管屏障的影響及內在微環境在治療前後的變化，包括含氧程度、腫瘤血管新生及酸鹼值，同時作為其他子計畫的支援平臺。 | |
| **計畫項目** | **以巨噬細胞治療放射照射引起的腸道纖維化** | |
| **經費需求** | **1,511 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 研究報告顯示，接受骨盆腔放射治療的病患中，有五分之一發生放射線導致的慢性腸炎、腸道纖維化引起的廔管或阻塞發生率，隨腫瘤與放射治療技術的不同而有差異，以往著重在剔除纖維細胞，導致器官組織纖維化主要角色的治療效果不彰，放射線引起的腸道纖維化，仍是不可逆的慢性併發症。放射照射後，巨噬細胞被吸引到放射照射區，巨噬細胞不僅在組織發炎扮演重要角色，在組織修復再生也十分重要。研究顯示，降低發炎型或增加抗發炎型巨噬細胞，可以加速組織修復，但持續的活化吸引抗發炎型巨噬細胞，會引起病理性纖維化。近年以自體骨髓巨噬細胞，治療肝硬化的第一相臨床試驗，顯示可行而有效。本計畫著重在以小鼠模式，建立放射照射引起的纖維化與非纖維化腸道病變，探討巨噬細胞的特性轉變，細胞融合現象，與腸道中誘發巨噬細胞型態轉變的誘因；並進而研究以純化抗纖維化巨噬細胞，抑制巨噬細胞融合之中和抗體，改善放射線導致的慢性腸道纖維化。 | |
| **計畫項目** | **探討 SH3GLB1 在 TMZ 耐受性神經膠質瘤之角色及臨床意義與影響** | |

| | | |
|---|---|---|
| **經費需求** | **2,095 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本計畫將使用臨床樣本及資料庫已了角 SH3GLB1 與膠質母細胞瘤特性間的關聯性，並將由臨床檢體培養初代細胞及衍伸的抗性細胞進行實驗，以此研究與氧化壓力、細胞自噬的關係。本計畫團隊會研究 SH3GLB1 如何影響疾病，針對其如何影響細胞命運，並探討其在細胞可塑性的影響，例如幹細胞特徵及 DNA 修復如何變化，藉此可以了解 SH3GLB1 如何影響治療抗性。初步結果：由腦腫瘤臨床數據庫中，SH3GLB1 高表現有較差的存活率且和較高的腦腫瘤級數有關。同時也發現在膠質母細胞瘤常有表現的 EGFR 與 SH3GLB1 的表現有關連性。在病患異種移植模型中，腫瘤給予 TMZ 後 SH3GLB1 表現會增加。當抗性細胞 SH3GLB1 表現降低時，細胞存活、自噬，C/EBP-beta 和幹細胞標記表現皆減低。假設：SH3GLB1 在腫瘤細胞獲得藥物抗性中扮演關鍵作用。本計畫具體目標：1. 確定 SH3GLB1 在膠質母細胞瘤的表現形態。2. 確立 SH3GLB1 保護性訊號機制。3. 研究 SH3GLB1 參與細胞癌化可塑性與疾病惡性程度惡化的機轉。這些結果將作為 GBM 發展新治療策略研究基礎。 | |
| **計畫項目** | **膜奈米通道促使胰臟癌細胞適存於酸化微環境進而惡化轉移** | |
| **經費需求** | **1,794 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 雖然先前已有文獻試圖研究酸化微環境對於腫瘤細胞的急性影響效應，但對於惡性腫瘤例如胰臟癌細胞如何得以適存於緩慢酸化壓力下，進而增進其惡化程度，仍所知甚少。透過本研究團隊長達一年以上逐漸緩慢降低腫瘤胞外微環境的酸鹼值與細胞偏酸培養，經由螢光染色及電子顯微鏡等實驗分析，本研究團隊發現並紀錄胰臟癌細胞受酸化微環境誘發產生瞬間微管狀細胞膜突起，此名之為「膜奈米通道」之特殊長距離管狀懸浮結構，把於酸化微環境下的相鄰或遠距胰臟腫瘤細胞彼此相連結，並進行癌細胞彼此間的物質相互輸送傳導。目前本研究團隊對於為何酸化微環境 得以促使胰臟癌細胞產生膜奈米通道以及其分子機轉幾無所知，因此在此一年期研究計畫，本研究團隊將致力於探討胰臟腫瘤受到胞外酸化壓力下所誘發形成的膜奈米通道及其輸送物質為何，並試圖釐清胰臟腫瘤如何利用此特殊長距離管道進行細胞物質傳遞以協助其適應微環境的逐漸酸化，進而惡化與侵襲轉移。 | |
| **計畫項目** | **探討胰臟癌之環境及基因預後因子** | |
| **經費需求** | **1,815 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 臺灣在民國 105 年有 1,996 人死於胰臟癌，在所有癌症死亡中排第八位。先前的研究已證明抽菸、糖尿病、肥胖、胰臟炎病史及家族有胰臟癌史會增加胰臟癌的風險。與胰臟癌風險研究相比，目前國際上對於與胰臟癌預後相關的環境及基因因子研究不多。因此本計畫的研究目的：1. 研究環境因子和胰臟癌病患存活的關聯性。2. 研究基因因子和胰臟癌病患存活的關聯性。3. 評估環境與基因因子之交互作用對於胰臟癌病患存活之影響。4. 評估基因因子對於胰臟癌治療的影響。 研究方法： 此計畫為流行病學的觀察研究(observational study)。計畫的試驗設計將採用世代研究(cohort)的設計，分析 600 位新發的胰臟癌病患的問卷資料。本研究團隊也將用他們的 DNA 檢體進行基因檢測。本研究團隊將採用 Cox proportional hazards model 估算風險比值(hazard ratio)，評估環境因子與基因因子、基因與環境之交互作用及基因與治療之交互作對於胰臟癌病患存活的影響。預期結果：此研究計畫將幫助本研究團隊確認會影響胰臟癌病患存活的環境及基因因子。 | |
| **計畫項目** | **LDOC1 在口腔衛生不佳相關聯之口腔鱗狀細胞癌中的抑癌機制：LDOC1 經由泛素化調控微生物誘導的發炎反應** | |
| **經費需求** | **2,555 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 假說 POH 口腔孳生的微生物刺激 LDOC1 缺乏之口腔細胞分泌大量介白素 1β 而推進口腔癌，LDOC1 經由與 E3 的結合調控 Akt，PI3K，NF-κB 和發炎體的活性，因而 LDOC1 是介白素 1β 的抑制劑，也是 POH 相關聯之 OSCC 的重要抑癌基因。初步結果- OSCC 檢體中偵測出白色念珠菌並刺激 LDOC1 缺乏的 OSCC 細胞分泌 IL-1β。- LDOC1 抑制微生物誘導的 IL-1β 產生和 NF-κB 活化。- LDOC1 缺乏的口腔細胞中抑制 Akt 和 PI3K 可降低微生物誘導產生的介白素 1β。- LDOC1 在肺癌細胞中與 E3，LNX1 和 RNF40 結合。- 抑制蛋白酶體可減少微生物所誘導的介白素 1β 產生，LDOC1 增強此抑制作用。- LDOC1 缺乏之口腔細胞中，GSK-3β 對微生物刺激產生之 IL-1β 的影響；LDOC1 如何經泛素化調控 Akt 和 PI3K 活性，- LDOC1 如何經泛素化調控 NF-κB 和發炎體活化；評估抽菸對 POH 相關聯之 OSCC 或癌前病變者唾液介白素 1β，介白素 6 和介白素 8 的影響；以口腔表皮細胞剃除 LDOC1 的小鼠評估 LDOC1 缺失對 POH 相關聯之 OSCC 發生率的影響。研究成果將闡明 LDOC1 調節免疫功能的機制以及 POH 相關聯之 OSCC 的致病機制，且具開發緩解介白素 1β 過量產生之胜肽抑製劑的潛力。 | |
| **計畫項目** | **臺灣口腔癌組織中免疫逃避機轉研究** | |
| **經費需求** | **1,272 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 在某些晚期或是癌症轉移的病人身上，施用免疫檢查點抑制劑，可以有效控制腫瘤生長，甚或達到完全緩解的療效。基此，本計畫擬聚焦於口腔癌免疫腫瘤學，結合包括建構免疫缺陷鼠異種移殖組織、次世代全轉錄體基因定序、多價性免疫組織染色、數位病理等研究平臺，深入探討臺灣口腔癌組織免疫逃避形成之機轉，期能針對口腔癌腫瘤組織各種不同的分子亞型對症下藥，達到精準治療之目的。以口腔癌為例，在口腔癌前病變組織中，可偵測到相當豐富且活躍的的免疫細胞與細胞趨化因子。此時不正常的癌前病變細胞與免疫系統達成一個平衡狀態，亦即處於「免疫–癌症循環」中的免疫編輯階段。一旦口腔癌形成，多數癌細胞已成功發展出不同的免疫逃避機制，即便組織中浸潤許多免疫細胞，卻無法抑制、甚或會促進癌細胞生長。本計畫執行重點有：釐清臺灣口腔癌組織亞型種類及其腫瘤免疫微環境組成與樣態；研究各亞型口腔癌組織與臨床預後關聯性；針對不同分子亞型、剖繪可用藥之標的分子。 | |
| **計畫項目** | **使用電子病歷建構多中心癌症共通資料模組進行比較效果研究 - 以肺癌標靶治療為例** | |
| **經費需求** | **1,471 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 癌症治療邁向精準醫療的時代，傳統評估癌症治療的成效結果指標(outcome)，多半以存活率為主。然而新興癌症藥品的治療，除了存活率之外，更強調的是腫瘤對治療的反應(tumor response)、無腫瘤狀態的維持(disease-free)、腫瘤無惡化的維持(progressionfree)以及較少的藥物副作用(toxicity， adverse events)。而這些治療結果的臨床資料，若能夠較即時且在一個比較實際 (pragmatic) (相較於臨床試驗)的族群被檢視成效，病人治療經驗的結果回饋會是可以持續精進癌症治療照護模式的重要參考，這些是目前醫療大數據，也就是真實世界資料 (real-world data，RWD) 的主要應用範疇。因此本研究預計以 2 年的計畫，以多中心的肺癌病人使用標靶藥物為例，1. 歸納彙整臺灣癌症通用資料庫欄位模組；2. 建構資料欄位的擷取模組，並與病歷回顧結果進行驗證；3. 歸納病歷文字報告中需擷取之癌症結果指標，進行後續自然語言處理的先導研究；4. 執行比較效果研究(comparative effectiveness research，CER)，比較肺腺癌病人使用 TKI (gefitinib，erlotinib & afatinib)與 ALK (crizotinib，ceritinib & alectinib)的各項癌症治療結果指標的差異。 | |
| **計畫項目** | **探索磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶在乳癌之功能** | |
| **經費需求** | **1,539 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 早期乳癌之治療除了手術以外，加上荷爾蒙療法、抗人類第二表皮因子受體療法、化學治療、或是上述藥物的合併治療，可達到很好的存活。然而產生復發或晚期 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 的病人，預後則相對變差，多種標靶藥物已被發展、證實可延長這些病人之存活。癌細胞的代謝異於正常細胞，因此癌細胞代謝途徑也廣泛被研究成為治療癌症之標的。磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)可將草醯乙酸轉換成磷酸烯醇丙酮酸，它有兩種同功酶，一存在於細胞質，一存在於粒線體，研究發現存在於粒線體之PEPCK(PEPCK-M)對於癌細胞應付外界環境壓力時的細胞代謝及存活占重要的角色，而且在一些腫瘤組織的檢體發現負責轉譯成 PEPCK-M 的基因 PCK2 其 mRNA 要比其正常組織高，包括甲狀腺癌、泌尿道癌、 乳癌及肺癌等等，此外肺癌細胞在營養狀態缺乏的情況下，PCK2 表現會因應環境 壓力而上升。本計畫想要了解 PEPCK-M 在乳癌的其他功能，進一步探討其調控機制，並研究 PCK2(PEPCK-M)是否可成為乳癌治療之新標的。 | |
| **計畫項目** | **研究組織蛋白酶的表現於大腸直腸癌治療策略上可行之應用** | |
| **經費需求** | **1,694 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究團隊先前的實驗結果中發現，組織蛋白酶 S(CTSS)的高度表現對於抗藥細胞 HT29-O3 產生 Oxaliplatin 抗藥性呈現高度相關。在兩株具抗性大腸癌細胞 HT29-O3 和 LOVO-O1 的細胞培養基，以及在接受完 Oxaliplatin 治療後復發病患的血清中，本研究團隊皆發現 CTSS 的酵素活性皆呈現增加的現象。在使用 CTSS siRNA 以及抑製劑 RJW-58 治療後，HT29-O3 細胞中對於 Oxaliplatin 的抗藥性可以下降。然而，可以調控藥物進出的膜蛋白 CTR1 表現卻呈現增加的現象。本研究團隊假設 CTSS 的表現具有調節 CTR1 在大腸癌細胞表現的能力，並進而影響到 Oxaliplatin 的抗藥性。因此，本研究團隊將完成以下四項的工作目標：1. 驗證 CTSS 的表現在接受 Oxaliplatin 治療的大腸直腸癌患者的臨床相關性並開發可應用之生物標記；2. 探討在大腸直腸癌細胞中，CTSS 對於 CTR1 可能之調控機制；3. CTSS 在大腸直腸癌細胞中的活性，對於癌細胞表現免疫抑制功能的機制探討；4. 在大腸直腸癌細胞中，開發針對 CTSS 為調控目標的可能治療策略研究。最後，希望透過本研究的努力可以積極改善大腸直腸癌患者的臨床治療效果。 | |
| **計畫項目** | **探討 EB 病毒 BRLF1 所導致染色體異常的機制及其在鼻咽癌治療中的應用(2)** | |
| **經費需求** | **1,808 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | EB病毒被認為是鼻咽癌發生的主因之一，在過去的研究，本研究團隊證明了EB病毒的再活化對於鼻咽癌的癌化過程是重要的。BRLF1(Rta)是EB病毒即早期蛋白，最近的研究中，本研究團隊發現了它可以在試管內及試管外的模式中造成染色體的異常分離和促進致癌過程。這樣的結果啟發了本研究團隊去假設BRLF1或許是一個新的癌症治療標的。在這個新的計畫，本研究團隊想要進一步利用酵母菌以及細胞系統來探討BRLF1造成細胞基因體不穩定與癌化的詳細機制。在第一年的計畫中，本研究團隊已經利用酵母菌模式與鼻咽癌細胞微晶片技術發現幾個包括cdc2，gar2及MERTK等候選基因。在接下來的兩年計畫中，本研究團隊透過細胞學，分子生物學及基因技術和建立好的老鼠模式來找出他們在BRLF1所造成的癌化現象所扮演的角色。而且，本研究團隊想要篩選更多的BRLF1抑制劑來抑制BRLF1活性，來達到緩解鼻咽癌癌化進程。這個研究成果將可以提供高危險鼻咽癌病患接受癌症治療緩解後處理上的新選擇。 | |
| **計畫項目** | **IGFBP3 參與口腔癌放射治療的功能探討** | |
| **經費需求** | **1,853 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 無論是術前或術後，放射線治療(簡稱放療)是口腔癌治療中常見的輔助療法。然而腫瘤異質性助於癌細胞適應放射線所產生的壓力，並發展出放射治療抗性(radiation resistance)，造成癌症復發。已知 insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)屬於分泌糖蛋白家族的一員。且實驗室先前研究也發現非經 IGF 調控的 IGFBP3 可促進原位小鼠口腔鱗狀細胞癌淋巴轉移及細胞移動。雖然 IGFBP3 在許多癌症細胞中指出有促進放療敏感性的功能，但在口腔鱗狀細胞癌中的角色仍未 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 釐清。本研究團隊的初步實驗結果指出高表現 IGFBP3 蛋白的口腔癌病人有較好的存活，口腔癌細胞中高表達 IGFBP3 可增加細胞對於放療的傷害。所以在本研究中，將藉由細胞及動物實驗來探討 IGFBP3 對口腔癌細胞接受放療後的影響，並更進一步了解粒線體及 NF-kB 訊息路徑對於 IGFBP3 在放療敏感性的角色。本研究意在釐清 IGFBP3 在口腔癌病人接受放療時的角色，以期能提供臨床藥物或標靶治療上有更好的選擇。 | |
| **計畫項目** | **骨髓性癌症相關纖維母細胞的特徵、功能及治療關連性之研究** | |
| **經費需求** | **1,636 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 胰管腺癌是最常見的一種胰臟癌，胰管腺癌組織內具有數量很多的癌症相關纖維母細胞(cancer-associated fibroblasts，CAFs)，這些 CAFs 可自組織內既有但數量很少的幹細胞或先驅細胞分化而來，也可源自於從循環血液滲入組織的纖維細胞(fibrocytes)退分化而成，另外，30-40%的癌症相關纖維母細胞甚至可經由內皮細胞進行間質細胞化(EndoMT)而成。CAFs 除可產生大量的細胞外間質以促進 desmoplasia 以外，本研究團隊先前的研究發現 EndoMT-derived CAFs 會誘使許多 M2 型巨噬細胞浸潤到腫瘤組織而促進腫瘤血管新生作用並使得腫瘤組織失去免疫性。由於 CAFs 也可源自於骨髓系細胞，因此本研究團隊將探討 myeloid-derived CAFs 的特性、功能及及治療關連性，並與 EndoMT-derived CAFs 做比較。在第一年計畫裡，將分離出 myeloid-derived CAFs，並分析其 hyaluronan 與 collagen 產量及促進 M2-macrophages 的能力。在第二年計畫裡，將在有或無 M2-macrophages 的實驗鼠體內測試並比較 myeloid-derived CAFs 與 EndoMT-derived CAFs 之促進腫瘤生長能力，也將比較腫瘤組織內之腫瘤細胞增生、血管新生作用與 desmoplasia 之情形。在第三年的計畫裡，將評估 HSP90alpha 抗體及 octyl gallate 是否亦能有效地抑制 myeloid-derived CAFs 的促癌能力。 | |
| **計畫項目** | **以單細胞定序與尿囊絨毛膜模型研究胰臟癌之微環境與精準藥物治療** | |
| **經費需求** | **2,641 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究團隊使用單細胞定序的方法分析胰臟癌中的細胞組成，找出何種特殊的細胞或是基因 RNA 表現或是細胞表面蛋白或是腫瘤免疫浸潤細胞是否可以做為藥物治療的篩選、癌症的分級或是當成治療指標與復發的依據。本團隊可以獨立且成功地進行胰臟癌的單細胞定序與資料分析。更進一步將單細胞定序運用於三度空間單細胞培養平臺與雞胚胎尿囊絨毛膜培養癌細胞，做為藥物篩選的平臺，並將定序與藥物篩選結果回報給醫師做為治療的參考。三度空間單細胞培養平臺與雞胚胎尿囊絨毛膜培養將可以做為藥物篩選與細胞治療中選定之免疫細胞是否可以有效毒殺癌細胞的評估。這對許多癌症患者是多了治療的機會。細胞治療的最大的問題在於做好的殺癌細胞大多數的情形是無法擴增到足夠的數目進行功能測試，所以療效往往無法評估。即使細胞數目夠，可用傳統辦法測試，患者也不會同意損耗大量的細胞進行測試。所以使用極少量細胞進行功能測試是全世界細胞治療產業中未被滿足的需求。 | |
| **計畫項目** | **安非他命使用的候選基因研究-美沙冬併用以及安非他命成癮患者分析** | |
| **經費需求** | **2,537 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 多重用藥影響美沙冬治療劑量是很多成癮病患常有的行為模式，在臺灣美沙冬維持治療(MMT，Methadone maintenance treatment)下的一群海洛因成癮病患隨機收案當中，有 15%病患同時合併使用安非他命。美國耶魯大學進行鴉片成癮患者的全基因型鑑定，探討成癮候選基因時，發現 APBB2 基因與鴉片成癮有關。這個基因在臺灣美沙冬維持治療下的收案分析，發現該基因的單一基因單核苷酸多型性(SNP)與合併安非他命的使用有關(rs3935357，P=0.0003/FDR=0.04; rs4861075，P=0.002/FDR=0.06)，主要基因型比次要基因型攜帶者有兩倍使用安非他命的風險。 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 然而針對臺灣美沙冬維持治療尿液安非他命反應的結果作全基因型鑑定分析(SNP-based association)時，發現 APBB2 基因與合併安非他命使用的相關性並不顯著。由於安非他命成癮目前並沒有任何治療藥物，本研究將持續以這個臺灣美沙冬維持治療下合併有安非他命記錄的收案，結合臺灣甲基安非他命成癮收案作候選基因驗證，同時觀察候選基因與哪些安非他命成癮反應有關，並且建立候選基因在神經細胞的機轉分析，期盼能找到可能的安非他命成癮治療標的。 | |
| **計畫項目** | **人乳低聚醣 2'-岩藻糖乳糖治療帕金森氏病** | |
| **經費需求** | **1,899 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本研究團隊最近研究發現，動物口服 2'-FL 可抑制缺血性腦損傷後的細胞凋亡和炎症，2'FL 調節大腦中的 GDNF 和 BDNF，並增強內源性神經祖細胞的遷移和分化。這項研究的目的為藉由 2'-FL 治療帕金森氏病(PD)制定藥物治療策略，將在 PD 的細胞和動物模型中觀察 2'-FL 的保護作用，用多巴胺能神經毒素處理原發性多巴胺能神經元培養物。例如高劑量的甲基苯丙胺或 6-羥基多巴胺(6-OHDA)，它們分別引起多巴胺能末端 和細胞體的變性。本研究團隊將檢查 2'-FL 是否能減少培養的多巴胺能神經元中的甲基苯丙胺或 6-OHDA 介導的神經變性。如前所述，6-OHDA 也將被單方面應用到內側前腦束，以誘導成年大鼠偏癱。本研究團隊將檢查口服 2'-FL 是否能減少神經功能障礙並抑制多巴胺細胞凋亡。為了進一步探討作用機制，本研究團隊將探討 2'-FL 是否調節 PD 腦中的細胞凋亡，炎症以及環狀核苷酸或營養因子的表現。總之，此研究將探討 2'- FL 對多巴胺能神經元神經元損傷的保護作用和機制。這項研究可能對的 PD 患者治療有所幫助。 | |
| **計畫項目** | **甲基安非他命濫用相關之內在表現型及預後標記之開發** | |
| **經費需求** | **2,141 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 本研究假設微核醣核酸可做為甲安濫用、使用模式、依賴嚴重度及引發精神病的標記。本研究團隊也假設甲安濫用者有異常不匹配負向波。期待能釐清基因、微核醣核酸、大腦神經傳導、 以及甲安相關結果間的因果關係。本研究團隊將招募 200 名甲安濫用者與 40 名健康者，收集人口學及臨床資訊，將檢驗候選微核醣核酸與甲安相關結果之相關性。本研究團隊也將檢驗微核醣核酸譯碼基因或是微核醣核酸結合目標基因是否與甲安相關結果有關。每位受試者將接受不匹配負向波檢測；因果中介與交互作用分析將找出基因、微核醣核酸、麩胺酸神經傳導及甲安濫用相關結果間的因果關係。本研究團隊預期發現和甲安濫用相關結果有關的微核醣核酸，也將找出與上述微核醣核酸相關之單核苷酸變異，預期建立基因、微核醣核酸、不匹配負向波及甲安濫用相關結果間的因果關係。開發新的生物標記以及更瞭解分子神經生物機轉都可能有助於及早發現、預防與治療甲安濫用者中的高風險族群。 | |
| **計畫項目** | **藉立體定位手術及神經移植減緩甲基安非他命成癮反應** | |
| **經費需求** | **2,004 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 安非他命類藥物(ATS)為國內、外常見濫用藥物。重複使用甲基安非他命(Meth)可漸進性加強藥物(致敏)反應。Meth 致敏反應被廣泛應用於藥物成癮研究。致敏反應 機制主要由於中腦邊緣系統通道的變化。Meth 致敏伴隨腦伏隔核持續性結構改變，影響多巴胺釋放及籌償反應。根據 WHO 最近報告，目前仍沒有核准藥物可治療 ATS 成癮。本計畫目的為開發以手術及神經移植治療 Meth 致敏。成年小鼠將接受連續七天 Meth 注射，以造成致敏反應。微量多巴胺神經毒素 6-hydroxydopamine 將以立體定位方法注射至腦伏隔核，以局部破壞多巴胺神經末梢。並將藉行為學、免疫化學及生化技術觀察致敏反應是否改變及對籌償反應影響。為重建籌償反應徑路，將移植多巴胺神經至遭局部破壞的伏隔核。將進一步分析移植後行為，結構及生化改變。總結，本研究將開發以手術治療甲基安非他命成癮新穎療策略。 | |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫項目 | 甜菜鹼用於治療甲基安非他命成癮者之臨床研究 | |
| 經費需求 | 2,201 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 甲基安非他命使用障礙症引起的危害是重要的健康與社會議題。臨床實務上，如何協助甲基安非他命使用障礙症患者降低渴癮、減少用藥達到戒除，並預防復發等重要治療目標，迄今仍沒有實證有效的藥物。 甜菜鹼是一個廣泛用於保健品之中的甲基甘胺酸衍生物，對於生物體進行甲基化反應扮演重要角色，並有調節N-甲基-D-天門冬胺酸受體反應及抑制神經發炎作用。本計畫擬招募甲基安非他命使用障礙症患者接受八週甜菜鹼治療，以探討其戒除甲基安非他命的效果。受試者將隨機分派為二組，分別接受每日 1 或 3 克甜菜鹼，根據二階段實驗設計，每組在第一階段將招募 20 名個案，若有治療反應者(定義為試驗最後 4 週，至少有三次為尿液藥物陰性反應)達 3 名或以上，則可進入第二階段再招募 29 名(總數為 49 名)，反之則判定該組試驗終止。若有治療反應總人數達到 9 名或以上，則判定該組試驗成功，值得後續開發雙盲對照臨床試驗。本計畫預期可促進理解甜菜鹼用於治療甲基安非他命濫用的潛能與可能機轉。 | |
| 計畫項目 | 治療阿茲海默氏症的新穎合併療法 | |
| 經費需求 | 1,866 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 新研發的抗糖尿病小分子藥物 CB912 不僅可以有效改善胰島素敏感度，更具抗神經發炎的效果。CB912 也能減低 AD 小鼠部分的病理發生。因此，本計畫擬以新研發的抗糖尿病用藥 CB912 與新穎 Aβ 抗體藥於低劑量之合併療法，希望能藉由其協同作用，更有效地達到治療 AD 的目的。研究也將深入探討其可能的協同作用的分子調控機轉，以作為日後發展疾病治療的基礎。本計畫將利用已建立的糖尿病 AD 小鼠研究平臺，檢驗合併療法在降低 AD 小鼠大腦的病理和恢復認知功能的作用，以及其改善胰島素阻抗、血糖失耐、血中脂蛋白代謝異常、與氧化壓力的情形。研究重點簡述如下：將以低劑量之 CB912 與新穎 Aβ 抗體藥之合併療法，研究其改善糖尿病 AD 小鼠的中樞與周邊病理以及行為異常的協同治療效果；探討此新穎合併療法在強化星形膠質細胞與微膠質細胞之免疫功能與 Aβ 清除作用時，可能參與調節機制的主要標的；探討此新穎合併療法在恢復神經細胞可塑性、降低神經毒性、與增加神經存活之調節機制。 | |
| 計畫項目 | 甜菜鹼對甲基安非他命成癮與認知缺失之治療與機轉探討 | |
| 經費需求 | 1,873 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 由於先前於甲基安非他命場地制約偏好成癮動物進行測試時，發現在消除記憶階段或在誘發覓藥行為之前給予甜菜鹼均能有效降低動物之覓藥再犯行為。預期完成：1. 建立延長甲基安非他命靜脈內自我給藥接近機會的大鼠成癮模型並驗證其產生成癮性、認知缺失、神經發炎和突觸可塑性異常。2. 檢測甜菜鹼在戒斷期間給予，對甲基安非他命渴藥行為復發的影響。3. 測定在甜菜鹼在戒斷期間給予，對甲基安非他命產生的認知缺失的影響。4. 測定甜菜鹼在戒斷期間給予後，對甲基安非他命引起神經發炎的影響。5. 釐清甜菜鹼對甲基安非他命引發 NMDA 受體導介之突觸可塑性異常的影響。6. 分析甜菜鹼治療後甲基安非他命引起神經發炎、突觸可塑性，渴藥行為復發、認知功能改變程度之間的相關性。 研究結果將證實甜菜鹼對甲基安非他命成癮與認知缺失具有療效，並了解其可能作用機轉，提供其具預防癮頭復發與恢復認知功能之學理基礎，提供信息以建立適合於甲基安非他命成癮者臨床試驗的治療方案。 | |
| 計畫項目 | 分析紅斑性狼瘡患者心血管疾病的免疫機制：干擾素的調控 | |
| 經費需求 | 1,237 千元 | 經費來源：科技部 |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 紅斑性狼瘡是一種影響全身組織器官的自體免疫疾病，早期紅斑性狼瘡患者的死亡與腎臟的侵犯有著密切的關係，但晚期患者的死亡與心血管疾病間的關聯性更加的密切。為尋找造成或加重紅斑性狼瘡患者心血管疾病的因子，本研究團隊找到 8 個潛在的基因。這些基因的特性包括 1. 在紅斑性狼瘡患者免疫細胞中表現增加 2. 具干擾素 alpha 可誘發性 3. 具免疫活化或發炎效應 4. 除微陣列的初步結果外，與血管硬化的關係未曾或很少被分析過。透過與長庚風濕科醫師的合作，在紅斑性狼瘡患者分離出來的血球細胞中，證實其中有些基因的表現是增加的。本研究團隊因此提出一個三年期計畫。由於沒有足夠的初步結果，計畫只獲得一年的補助。經過積極的努力，在此，本研究團隊強化了初步結果並更完整的提出一個三年期的計畫，以詮釋干擾素如何調控並導致狼瘡患者更傾向於發生血管硬化及心血管疾病。此計畫的成果或有助於狼瘡患者心血管疾病的預防和治療。 | |
| **計畫項目** | **探討新穎 beta-半乳糖苷 alpha-2，6-唾液酸轉移酶專一抑制劑於腫瘤發展及免疫抑制之作用機制** | |
| **經費需求** | **3,002 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 過度唾液酸常見於腫瘤細胞表面，因此可藉由抑制唾液酸酶抑制腫瘤過度唾液酸化 進而影響腫瘤發展。研究證明，使用非專一性抑制劑廣泛抑制多種唾液酸酶會影響體內多種器官，造成嚴重的肝腎傷害，然而目前並無針對單一唾液酸酶之有效專一抑制劑。為找出主要影響腫瘤發展的唾液酸酶並針對其開發專一性抑制劑為發展腫瘤治療之要務，本團隊之前研究發現 beta-半乳糖苷 alpha-2，6-唾液酸轉移酶 (ST6GAL1)在腫瘤發展及轉移上扮演重要角色。剔除癌細胞中之 ST6GAL1 基因可在不影響 α-2，3-唾液酸化的狀況下專一地降低癌細胞之 α-2，6-唾液酸化程度，並進而抑制腫瘤之發展。另，alpha-2，3-唾液酸轉移酶(ST3GAL1)控制 CD8+ T 細胞之恆定，研究已證明剃除 ST3GAL1 基因會造成 CD8+ T 細胞之凋亡。綜合以上結果，本團隊期在不影響體內 T 細胞的狀況下殺死癌細胞。其中本計畫(子計畫二)之目標為發展高通量篩選法以篩選 ST6GAL1 的專一抑制劑，並研究以專一抑制劑在腫瘤中之作用機制，以提供其他子計畫用以進一步優化 ST6GAL1 的專一抑制劑之依據。 | |
| **計畫項目** | **研究調控毛囊交界區幹細胞的族譜塑性與再生修復的分子機制** | |
| **經費需求** | **2,211 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 皮膚的表皮形成一個屏障，它能防止體液流失與環境有害物質的刺激。皮膚包括表皮與毛皮脂(毛囊與皮脂腺)單位，在平常與受傷時，表皮及毛皮脂中不同種的幹細胞負責組織的再生。而再生潛能與族譜塑性的變動，將導致皮膚病變與皮膚癌發生。本研究團隊的長期目標為研究維持幹細胞的恆定更新與組織部位的記憶。毛囊內有獨特的幹細胞群坐落在獨特的部位，它們於平時分別負責再生補充毛囊、 皮脂腺、與表皮，而皮膚受創傷時這些獨特的幹細胞群可以跨界去修復表皮與毛皮脂單位。本研究團隊的研究著眼在毛囊隆突部幹細胞(平時負責再生毛囊)與交界區幹細胞 (平時負責再生皮脂腺與漏斗口)的恆定性調控。運用基因重組小鼠於表皮抑制 Notch 跟 TGF-β 訊號途徑，本研究團隊發現 Notch 訊號剔除會混亂交界區幹細胞的組織部位記憶，導致其形成像基底細胞癌的類毛囊病灶，也發現 TGF-β 訊號途徑參與交界區幹細胞分化的維持。而在 Gsdma1/a3 (Notch 下游基因)表皮剔除鼠中，其表皮屏障恢復有缺陷。毛囊週期調控與皮膚傷口修復都需要幹細胞補充前趨細胞來進行組織再生，而細胞分裂、分化、與死亡的變動都會影響恆定性調控。本研究團隊假設 Notch 跟 TGF-β 訊號途徑能調控交界處幹細胞的族譜塑性與再生修復，將在本計畫中驗證本研究團隊的假說。目標一：詳述交界區幹細胞的 Notch 訊號剔除，形成類毛囊病灶的進程。目標二：研究 Notch 訊號調節交界區幹細胞的組織部位記憶的分子機制。目標三：調查 TGFβ 訊號跟 Gsdma3 在大面積傷口癒合的細胞調控機制。本研究成果將闡明交界區幹細胞於表皮受到刺激與傷害之際如何反應、修復或再生的調控機制。不僅將展示交界區幹細胞在修復或再生時幹細胞的組織部位記憶的變化，其族譜塑性與再生修復的特性，也將可以運用於大面積燒燙傷病人發展促進皮膚再生的治療策略。此外，本計畫的研究成果也將提供給臨床上基底細胞癌新的分子治療標的。 | |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫項目 | 探討咖啡酸苯乙酯及結構衍生物和臺灣綠蜂膠預防攝護腺腫瘤復發與癌症抗性之應用 | |
| 經費需求 | 1,797 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 攝護腺癌(前列腺癌)是 65 歲以上老年男性最常罹患的癌症。如果癌症轉移，通常利用荷爾蒙治療抑制體內雄激素(androgen)來治療轉移的攝護腺癌。然而 1-3 年內，病患體內的腫瘤會再復發，成為荷爾蒙抗性復發攝護腺癌(CRPC)。特別的是復發的攝護腺腫瘤雖然生長不倚賴雄激素，但是卻仍然表達 AR，甚至大多數的復發腫瘤的 AR 表現量還增加，顯示 AR 的訊息傳遞在腫瘤復發的過程扮演重要角色。攝護腺癌復發之後的治療選擇極為有限，近幾年來開發出幾種藥物，包含 1995 年的可蘇多(bicalutamide)、2004 年的歐洲紫杉醇(docetaxel)、2011 年的澤珂(abiraterone acetate)以及 2012 年的安可坦(enzalutamide)。其中可蘇多與安可坦是抗雄激素 (anti-androgen)，也就是會和雄激素競爭與雄激素受體 AR(androgen receptor)的結合，從而抑制 AR 的訊息傳遞。澤珂會抑制雄激素的產生，而歐洲紫杉醇則會抑制細胞的分裂，但也因此對身體的正常細胞產生不小的毒性。不論是上述哪一種藥物，均僅能延長病患壽命數個月，且病患會在數個月後產生抗藥性，最終導致治療失敗。因此，本研究團隊希望在天然物食品中找尋能預防腫瘤惡化為 CRPC 或是預防腫瘤產生抗藥性的成分。本研究團隊過去長期研究咖啡酸苯乙酯(CAPE)對攝護腺癌的抗癌機制。CAPE 是蜂膠的主成分。先前本研究團隊利用細胞實驗與動物實驗研究發現 CAPE 可以透過抑制 AKT 和 c-Myc 的訊息有效抑制攝護腺癌細胞生長。在細胞與動物實驗中本研究團隊也發現 CAPE 可以透過調控 Wnt 的訊息傳遞來抑制攝護腺癌的轉移。本研究團隊最近發現 CAPE 用完全不同的方式抑制 AR 訊息傳遞。CAPE 會抑制 AR 上的磷酸化，由於磷酸化是控制 AR 蛋白質穩定度的重要因子，因此 CAPE 會加速 AR 的降解。因為 CAPE 直接讓 AR 減少消失，因此 AR 下游訊息就被抑制，與其他藥物比起來是一種正本清源的方式。CAPE 作用機制不但與市面上其它攝護腺癌抗癌藥物不同，而且因為它是蜂膠的主成分之一，是一種天然物，因此副作用極小。由於 AR, c-Myc, AKT 訊息是促成 CRPC 復發、調控癌細胞新陳代謝與維持癌症幹細胞的重要因子，而後兩者與攝護腺癌抗藥性的產生有關。因此本研究團隊希望以系統生物學的技術，探討以 CAPE、CAPE 結構類似物或臺灣綠蜂膠來預防攝護腺癌 CRPC 復發和預防抗藥性的產生。 | |
| 計畫項目 | 活化神經幹細胞以探究緩解神經退化之方法 | |
| 經費需求 | 2,504 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 本研究團隊已建立穿顱聚焦超音波技術平臺，做為研究小動物腦部疾病的神經幹細胞治療。本研究團隊的結果證實 FUS 可以活化靜態的小鼠神經幹細胞，並誘導神經再生。本研究團隊將使用 FUS 追踪活化的神經幹細胞和新形成的神經突觸與神經再生。目前已產出 F1B-GFP 和 F1B-Cre 轉基因小鼠，目標一：本研究團隊將鑑別 F1BGFP 小鼠，使用 MRI 引導 FUS 來活化靜態的神經幹細胞，並以 BrdU 來定量新生的細胞，新生的神經元以及神經幹細胞的表現量。在目標二：本研究團隊將證明 F1B-Cre / ROSA26 小鼠在 FUS 的刺激後，即使 F1B 驅動的 Cre 不再表現，LacZ 仍將繼續表現。因此，在分化的子代細胞中可以追溯到 X-gal 染色。本研究團隊使用螢光激活的細胞分選方法，證實與 FGF1 或 T3＋CNTF 一起培養的 KT98P 神經幹細胞將分別分化為神經元和寡樹突細胞。目標三：本研究團隊將使用 FUS 刺激神經幹細胞，以確定其分化會因 FUS 而增強。本研究團隊也將以 FUS 確定神經球形成、神經傳遞表達譜、電分析的影響和鈣離子成像分析。目標四：本研究團隊將進行阿茲海默症 APP / PS1 小鼠的認知行為分析，將測試生化特性，包括免疫組化 APP 和 APP 裂解酶，並且以 TUNEL 測試細胞凋亡。目標五：本研究團隊將確定 FUS 是否可改善 APP / PS1 小鼠的阿茲海默症行為表型及生化測試，並檢測在 APP/PS1 小鼠中的 F1B-GFP＋神經幹細胞被 FUS 激活的結果，以及分析幹細胞的遷移和分化。 | |
| 計畫項目 | 探討血液白血球粒線體 DNA 數量與人體老化的關聯性 | |

| | | |
|---|---|---|
| **經費需求** | **952 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 為維持器官組織能量與代謝持續的恆定，細胞粒線體必須根據器官組織當下的能量與代謝需求，即時進行數量/質量上適當的改變；然此機制易隨年齡增加逐漸失調。細胞粒線體在數量上發生變化為生物老化的一重要特徵。廣泛存在於血液循環系統中的白血球，其粒線體 DNA 數量(拷貝數)近年被認為可能可以作為人體老化的嶄新生物指標。研究指出血液白血球粒線體 DNA 拷貝數易隨年齡降低，且低的拷貝數預測高的死亡率。本研究團隊進行的橫斷面研究更指出低的血液白血球粒線體 DNA 拷貝數不但與人體生理/臨床老化表型相關，更可能反應人體於微觀層面的老化變化 (inflammaging)。為延伸此發現並檢視血液白血球粒線體 DNA 拷貝數是否能反應人體老化的速度，本研究團隊計畫進行一縱貫性研究。目標為探討血液白血球粒線體 DNA 拷貝數與人體生理/臨床老化表型，兩者動態改變之間的關聯性。本研究團隊假設低的血液白血球粒線體 DNA 拷貝數預測快速的身體功能流失與衰弱症風險的提升；本團隊更假設拷貝數的變化速度反應人體生理/臨床老化表型變化的速度。本計畫預計納入參與臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究且同意進行臨床檢查並提供血液樣本以進行各項實驗室檢驗(含遺傳標記)的 5,349 位居住於社區 55 歲以上的中老年人，對個案除了進行社會人口學、生活習慣與慢性病罹病狀況的評估外，更將進行血液白血球粒線體 DNA 拷貝數、自述與觀測身體功能與衰弱症的基線及數次的追縱測量。本研究團隊將以廣義混合線性模型分析以上的追蹤資料。本研究團隊預期揭露血液白血球粒線體 DNA 拷貝數的絕對值與改變量分別與身體功能與衰弱症變化之間的詳細縱貫性關聯性。此結果將對白血球粒線體 DNA 拷貝數作為非侵入式人體老化生物指標提供關鍵的支持或反駁證據。非侵入式人體老化生物指標的開發，將有助於對健康老化議題的人群觀察與機轉研究的進行，尤其將加速減緩老化的臨床試驗之推進。老化是健康的重要決定因子，其生物指標預期將會帶來廣泛深遠的影響。 | |
| **計畫項目** | **以奈米孔定序建立全長基因檢測新方法** | |
| **經費需求** | **1,295 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 隨著科學的發展以及日新月異的科技進步，人類對基因功能的瞭解已逐漸清晰，然而實際上要獲得個體的基因序列，以至於實施精準醫療卻是受到限制的，主要是臨床端仍無法普及定序平臺，而 Oxford Nanopore Technologies (ONT) 所推出的攜帶式定序平臺提供了快速且便宜的定序選擇，然而，受限於奈米孔定序 (Nanopore sequencing) 的高錯誤率問題，以及資料分析的門檻障礙，使得奈米孔定序仍無法於臨床端應用，本計畫因此著重於解決臨床檢驗的問題，針對多重抗藥結核病以及癌症醫療用藥的問題與需求進行實驗設計，預計建立結核菌以及癌症標靶藥物的全長基因快速抗藥診斷工具，因此可以有效地促進精準醫療。 | |
| **計畫項目** | **兒童與青少年含糖飲料攝取與睡眠時間之關係及二者加成與健康的關係** | |
| **經費需求** | **1,402 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 兒少含糖飲料的攝取與健康的關係多有研究，例如身體質量指數(Body mass index, BMI)、腰圍、尿酸會偏高，而且會影響他們正常飲食的攝取，導致如蛋白質、磷、維他命 E 攝入量偏低。兒童睡眠不足除了對心理健康有影響，也對身體健康有影響，易引發肥胖與憂鬱情緒。而我國兒童與青少年在這兩項問題表現一直未臻完善。以我國含糖飲料店的密度，雖然校園內禁售含糖飲料，但是其可及性高，加上國人在買餐點時多會加一杯飲料，如此引發的含糖飲料問題雖人盡皆知，但是實證資料甚少。含糖飲料攝取是否和睡眠時間有關？兩者在體內是否有加成作用？目前並無實證結論。本計畫擬以 2010、2011、2012 營養調查的資料回答下列問題：1. 我國兒少近十多年的睡眠時間的趨勢，不同年代的學生，睡眠時間是否有改變？改變原因是什麼？男女是否有不同的改變型態？2. 不同含糖飲料攝取是否影響睡眠時間？男女反應是否有不同？3. 含糖飲料攝取與睡眠時間的加成作用是否會對身體測量值如 BMI、血壓等、組成如體脂、血液生化值如血糖、血 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 脂、尿酸，飲食型態如飲食多樣性分數是否有影響？是否有性別差異。這是一個兩年計畫，第一年分析前面兩個問題，第二年分析第三個問題。本計畫期望所得到的成果可用於兒少含糖飲料的攝取及睡眠時間的公共衛生教育。 | |
| **計畫項目** | **老人失能預估模式與智能健康地理媒介平臺的研發** | |
| **經費需求** | **2,163 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 內政部公佈 107 年臺灣國人平均壽命為 80.7 歲(男性 77.5 歲，女性 84.0 歲)，皆創歷年新高，長期而言，國人平均壽命呈現上升趨勢。比較聯合國公布 2015 年全球平均壽命，我國男、女性皆高於全球平均水準，分別多 8.4 歲及 10.5 歲。因全民健保普及、醫療保健及衛生環境改善，有效降低了國人各年齡別死亡率，促使國人平均餘命延長、老年人口增加，如何健康老化即成為國人重要的健康議題之一。因此，本研究計畫的規劃重點在於老人的疾病預防與健康環境的建構，若罹患了疾病或有健康問題，老人如何能就近使用公共衛生資源，若疾病癒後不良或需要長期照護，現有的機構型照護機構或是社區、居家型的照護資源分配是否能符合民眾的需求，透過公共衛生三段五級的預防概念，將老人在不同健康階段的需求辨識出來，再藉由調查或是二手資料分析空間中的資源供給與分配狀況，藉由空間分析與地理資訊系統進行需求與供給缺口的辨識，期望提供給國家未來老人照護政策上的參考，學術上也能提供其他國家透過空間分析方法進行老人衛生福利政策、醫療資源規劃、照護政策等決策分析上的實用案例。 | |
| **計畫項目** | **罹癌對懷孕婦女生育結果之影響** | |
| **經費需求** | **1,904 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 懷孕時診斷癌症非常的少見。近年來，隨著生育年齡上升，癌症發生在育齡婦女的機會增加，女性可能會遭遇懷孕時罹患癌症。目前，國際上的共識，第二及第三孕程的化療對胎兒是安全的，並可大幅提升母親的存活機率。然，該如何治療懷孕的癌症患者仍是醫師、患者及患者家屬最難抉擇的問題。本計畫將使用現有資料，即出生通報檔、全民健康保險資料庫、癌症登記檔及多重死因檔探討罹癌對懷孕婦女生育結果之影響。本研究團隊將從出生通報檔及全民健康保險檔篩選懷孕婦女，並使用癌症登記檔確認其於懷孕期內之癌症診斷情形。治療情形將由癌症登記檔及全民健康保險檔中摘出，出生狀況則由全民健康保險及出生通報檔中擷取。本研究團隊有興趣的出生結果包括、流產(包括人工流產及自然流產)、死產、早產、低出生體重、小於胎齡兒、及阿普伽新生兒評分。本研究團隊將估算 1. 懷孕時診斷癌症的盛行率、2. 罹癌之懷孕婦女其各項出生結果之盛行率及 3. 癌症治療與對出生結果之影響。希望本研究團隊的研究結果，能在醫師、患者、及患者家屬討論治療方案時提供參考依據，提升年輕癌症患者預後之生活品質。 | |
| **計畫項目** | **多區域等效性/不劣性臨床試驗設計及評估之統計方法** | |
| **經費需求** | **854 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 近年來，生技廠商為了加速藥物發展，冀望能夠於世界各地同步進行藥物研發、同步申請許可、以及同步通過上市。為了達到此目的，於全世界各區域，在同一計畫書下，同時收案的多區域臨床試驗之設計便應運而生。很多學者已經提出相當多的多區域臨床試驗之設計與評估之統計方法，然而這些方法均是針對優越性臨床試驗。然而近幾年，多區域等效性/不劣性臨床試驗之執行有漸漸增加之趨勢，特別是在生物相似性藥物之研發。因此本計畫將專注於發展多區域等效性/不劣性臨床試驗之設計與評估之統計方法。於等效性/不劣性臨床試驗，一般均假設試驗藥品與對照藥品之效能性不具差異性。然而由於種族之差異，各區域藥物反應的族群變異，便可能具有差異性。於此兩年計畫中，第一年將假設各區域藥物反應的族群變異均相同，第二年本研究團隊假設各區域的藥物反應之族群變異不盡相同情況下，建立多區域臨床試驗之評估方法與估算多區域等效性/不劣性臨床試驗所需的總樣本數。同時，本研究團隊也將建立評估單一區域藥物效能性的兩種準則。並藉由這些準則，提供估算單一區域所需的樣本數的方法。此外，子計畫 4 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 亦將發展以存活為療效指標之等效性臨床試驗之樣本數之估算，本研究團隊亦會運用本研究團隊建立之評估單一區域藥物效能性的兩種準則，估算單一區域所需的樣本數。 | |
| **計畫項目** | **發展評估多區域臨床試驗之區域相似性之統計方法** | |
| **經費需求** | **854 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 近年來，生技廠商均花費相當多努力，期望能在全球同步進行藥品研發、全球同步送件、並可以取得全球同步上市。為達成此目標，因而便發展了在同一計畫書執行下，全球多區域同步收案的多區域臨床試驗設計。然而評估區域間之藥品效能性之相似性，近年來均仰賴日本厚生省所建立兩種以點估計評估的方法為主。但是僅利用點估計，未使用點估計得不確定性評估，可能難以說服。因此本計畫將建立兩種信賴區間方法，來評估區域間之藥品效能性之相似性。本計畫第一年將考慮兩種情況：一為各區域之藥品效能性均相同，另一為各區域之藥品效能性均相同但各區域之變異不同。第二年則考慮各區域之藥品效能性不同，但各區域之變異相同。針對上述各種情況，利用所建立之評估區域間之藥品效能性之相似性方法，本計畫將計算各區域所需之樣本數。 | |
| **計畫項目** | **探討氣候與空氣汙染物之交互作用對於脆弱群體腎臟功能與失智之影響** | |
| **經費需求** | **904 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 近年，空氣汙染問題是大眾相當關注的議題。本研究將針對臺灣地區面臨之問題進行探討：1. 臺灣區的末期腎臟病盛行率與發生率皆居世界前茅，而糖尿病腎病變是導致腎臟衰竭需透析治療最主要的因素，如何預防糖尿病腎病變成為重要的公衛議題。目前空氣汙染物與第 2 型糖尿病病患腎病變之關係的相關研究較少，且無探討氣候因子與空氣汙染物之交互作用，故本計畫將使用 2013 年起新收案之合併有高血壓之第 2 型糖尿病病患世代，驗證空氣汙染與腎病變之關聯，並更進一步探討氣候與空氣汙染物之交互作用與病患之腎功能衰退的關聯。2. 內政部於 2018 年透過網站發布新聞稿，指出臺灣 65 歲以上人口比例 14.05%，達到世界衛生組織定義之「高齡社會」，此也意味著老年失智症之發生率將隨著增加，估計全世界每三秒即有新增一名失智症案例。目前已有很多研究證實空氣汙染物暴露量與失智症發生呈正向關係，然針對長期之空氣汙染是否加速臺灣老年失智症發生之實證結果仍不足。因此，本計畫將以「臺灣中老年健康因子及健康老化長期研究(Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan, HALST)」為對象，深入探討與其關聯。本計畫之研究結果將能有效制定本土化預防政策，以降低發生率以及龐大的醫療費用、提供更完善的照護規劃以提升病患的生活品質。 | |
| **計畫項目** | **多區域臨床試驗在有區域異質性的情況下之整體療效與特定區域療效的推估方法** | |
| **經費需求** | **342 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 透過多區域臨床試驗來發展新藥，已經是非常熱門的策略。多區域臨床試驗的第一目標是要驗證新藥的整體療效。傳統上會採用固定療效模型，假設各區域的療效是一樣的。由於許多臨床試驗的結果已經顯示區域間的療效有異質性，統計學家於是因應使用隨機效應模型來估計新藥的整體療效。當試驗的主要指標是連續指標，且新藥的整體療效和各組的群體參數有線性關係時，使用隨機效應模型來估計新藥的整體療效是可以得到一致性的估計值。然而，許多第二、第三期癌症臨床試驗的主要指標是客觀緩解率、無惡化存活期或是整體存活率，這些主要指標的整體療效常常是勝算比或是風險比率。此時，整體療效與各組的群體參數之間的關係是非線性關係，如果仍用標準的隨機效應模型來估計新藥的整體療效，將無法得到一致性的估計值。在此計畫中，本研究團隊將專注於兩組比較性多區域臨床試驗並且確定目標病人族群的混和模型。本研究團隊將提出新穎統計方法來評估整體療效、調整偏差，並檢驗估計量的一致性。本研究團隊將進一步探索 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 如何使用混合目標病人族群的數據來獲得對單一區域治療效果的可靠估計。本研究團隊也會以數據或實例來說明傳統方法面臨的問題以及本研究團隊提出的方法的優點。 | |
| **計畫項目** | **以深度學習為基礎之多體學資料分析流程軟體** | |
| **經費需求** | **1,234 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 複雜型疾病如阿茲海默症、高血壓及糖尿病等是由多種因素如多個基因的共同作用、基因間的交互作用、表觀基因體、環境及基因與環境交互作用所造成，因此，要瞭解複雜型疾病的致病機制，就必需利用不同體學的資料並共同考慮它們對於疾病的共同作用。隨著次世代定序技術的進步，許多高通量體學資料正快速的產生中，這些資料提供了研究者許多研究契機來探討多體學對複雜型疾病的影響，這可以利用考慮多體學共同作用的整合性分析來進行，而深度學習在應用於多體學資料整合性分析上也漸漸獲得重視。然而，多體學資料分析目前仍面臨兩大挑戰：1. 資料高維度；2. 資料異質性，多體學資料通常包含數百萬的高維度變數，而不同的體學資料因為資料值域分布的不同，產生了資料異質性，因此，在應用深度學習於多體學資料分析時，先進行維度縮減及資料轉換成為重要的議題。要能有效率的處理大型的體學資料，一套自動化分析流程軟體則變得非常重要，利用此計畫，本研究團隊將開發一套多體學資料自動化流程分析軟體，此軟體將先利用本研究團隊研究的合適方法進行維度縮減及資料轉換，再利用本計畫所研究的合適深度學習模型進行建模及疾病分類，本研究團隊預期所開發的軟體將會對分析多體學資料有很大的幫助。 | |
| **計畫項目** | **三聚氰胺與塑化劑共暴露與其交互作用對早期腎臟傷害的健康風險評估之閾值推估** | |
| **經費需求** | **1,291 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 已知臺灣的慢性腎臟病的盛行率是世界第一，根據美國腎臟資料系統所做的各國比較，臺灣的末期腎臟病的發生率與盛行率也是全球首屈一指。末期腎臟病通常是慢性腎臟病人的腎功能經由逐漸惡化所導致，而慢性腎臟病的發生原因，除了抽菸、肥胖、高血壓、糖尿病等危險因子之外，因為腎臟扮演解毒的器官角色，環境有害化學物質包括三聚氰胺、塑化劑、重金屬等也是慢性腎臟病的危險因子。本研究團隊先前的研究成果顯示，兒童暴露於三聚氰胺以及孕婦於孕期暴露於鄰苯二甲酸二(2- 乙基己基)酯(DEHP) 的每日耐受量，與歐盟的歐洲食品安全局以及美國環保署的建議值比較，約為其所建議的十分之一的劑量。在本研提計畫中，本研究團隊擬進一步探討三聚氰胺、塑化劑、重金屬，以及他們的共暴露與早期腎臟傷害的關聯性。本研究團隊將根據所建立的劑量反應關係，推導其相對的基準劑量，以期在腎臟傷害還在可逆的早期階段，降低暴露避免進一步惡化成慢性腎臟病。本研究團隊的研究資料來源分別是子計畫一的健康族群(國民營養調查的環境毒物調查樣本，以及臺灣人體生物資料庫樣本)，子計畫二的因糖尿病導致的腎臟傷害、慢性腎臟病、腎結石的脆弱族群病人，以及子計畫三的動物實驗數據，這些研究數據的取得為透過與高雄醫學大學的研究團隊的密切合作與討論。本研究團隊將利用貝氏馬可夫鏈蒙地卡羅模擬的方法，推估模式參數、暴露劑量的不確定性，以及相對的基準劑量，此外，本研究團隊將發展新的統計方法，推估在共暴露情況下的基準劑量，一個可行的方法是利用貝式樣條機器迴歸模式所建立的反應曲面，分別推估各自的暴露基準劑量下限，並與單獨暴露的基準劑量下限比較。最後，本研究團隊將比較根據人體研究與動物實驗所得的基準劑量，探討這兩種截然不同的做法的可能差異與原因，並總結研究成果，研擬制定三聚氰胺、塑化劑，以及共暴露分別的暴露閾值。 | |
| **計畫項目** | **氣候變遷影響臺灣地區夏季熱浪個數短期與長期推估** | |
| **經費需求** | **615 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| 計畫重點 | 背景：全球平均氣溫在過去 100 年間持續上升，尤其是自從上世紀末，除了提早死亡與住院急診等健康效應，持續高溫的熱浪也會造成森林火災、電力短缺、水資源缺乏，以及造成多重的生態傷害。臺灣目前並沒有關於熱浪的官方定義。研究目的：本研究擬界定一個適用於臺灣的熱浪定義，並建立短期與長期的熱浪預測統計模式，以推估氣候變遷影響下，臺灣未來到世界末的熱浪發展趨勢。研究方法：本研究團隊將收集臺灣 24 個低於海拔 1,000 公尺的氣象測站，自從 1951 年到 2019 年的逐時氣溫觀測資料，以及這段時間內逐月的聖嬰指數 Nino3.4，利用政府間氣候變化專門委員會(IPCC)第五次評估報告(AR5)所提供的八個大氣模式(GCM) (bcc-csm1-1m, CCSM4, CESM1-BGC, CESM1- CAM5, CMCC-CM, EC-EARTH, MRI-CGCM3, and MRI-ESM1)模擬結果，本研究團隊將進行統計降尺度推估各個測站到 21 世紀末的每日均溫與最高溫，再利用貝氏模式平均，根據各個大氣模式在 RCP2.6，RCP4.5，以及 RCP8.5 不同碳排情境的歷史資料推估，決定權重，整合模式未來推估結果。本研究團隊將利用布阿松過程(Poisson process)推估未來年度熱浪個數，並利用廣義普 雷多分布(generalized Pareto distribution)，超過 1961-1990 參考年份的 95% 高溫閾值，對尺度與形狀參數建立時間序列空間狀態統計模式。預期成果：本研究團隊預期可以分別對短期與長期熱浪推估，分別發表一篇學術期刊論文。本研究團隊預期研究成果，可以提供政府部門有關熱浪適用於臺灣的正式定義，並可以提供政策轉譯，供政府決策參考，以便事先預做資源分配與減輕熱浪損傷程度，以及長遠規劃管理與組織結構的設立調整。 | |
| **計畫項目** | **加護病房病人之後續住院風險與醫療負擔分析—以心肌梗塞以及腎損傷為例** | |
| **經費需求** | **1,334 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 隨著醫療科技的進步，重症的存活率大幅提升，另一方面，生活型態的改變導致心腎重症發生率上升，並導致醫院高死亡率與高費用，損害存活病人後續健康，導致 命折損與醫療花費增加。依據健保署資料顯示，臺灣近年來心腎重症發生率快速上升的現象將成為確保健保永續經營的一個重擔。加護病房出院後的再住院事件是一個病人後續存活不佳與醫療費用高漲的指標。近年來，許多學者呼籲學界應該進行更多研究以釐清加護病房心肌梗塞以及腎損傷存活病人之後續再住院風險與醫療負擔，以及再住院風險相關原因。臺灣目前在這些方面的研究相當缺乏；本計畫將分析 2009 至 2018 年臺灣加護病房心肌梗塞以及腎損傷病人發生率、特性、預後的趨勢，以增加臺灣相關狀況的資訊。計畫的終極目標是利用大數據分析以及機器學習模型建構有助於醫病溝通以及醫療資源配置的再住院預測模型。 | |
| **計畫項目** | **極端血管老化與認知功能衰退之臨床與流行病學研究：定義過早血管老化(Early Vascular Aging)與超級健康血管(Supernormal Vascular Aging)** | |
| **經費需求** | **1,791 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | **背景與問題**：心臟病、中風與認知功能障礙是世界重要的死因，也是臺灣重要的死因。高血壓是這些疾病的可改變的危險因子(modifiable risk factors)，也是動脈硬化的表現。頸股脈波傳動速率(Carotid-formal pulse wave velocity [cf-PWV]是動脈硬化評估的黃金標準。cf-PWV 目前尚未獲得廣泛地使用於臨床的疾病風險評估，未有公認的臨床定義標準可能是原因之一。過去以高加索人基礎的動脈硬化臨床標準，可能不適合亞洲人種。此外，動脈硬化有約 40%的遺傳貢獻，針對高加索人的全基因體掃描發現 COL4A1、3'-BCL11B 與 cf-PWV 有關，但是，少有針對亞洲人種，探索與動脈硬化有關的基因。此外，動脈硬化與傳統心血管疾病的危險因子，糖尿病、高血脂、肥胖及慢性發炎都有顯著相關，是否動脈硬化與心臟病、中風與認知功能障礙有因果關係？目前也仍未有定論。 **研究目的**：本子計畫有三個研究目標，1. 找出亞洲人種中，早期血管硬化(Early Vascular Aging, EVA)與超級正常血管(supernormal Vascular Aging, superNOVA)的臨床標準，這些標準篩選出之 EVA 與 superNOVA 將可被其他子計畫用於選擇個案，進行詳細測量與其他子題的深入研究研究。2. 找出動脈硬化的相關基因，並探討基因與環境(飲食、運動)對動脈硬化的影響。3. 利用追蹤資料，驗證與評估動脈硬化(包括 EVA 與 superNOVA)與失 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 智症的關係，以及動脈硬化基因與失智症的關係。方法：本研究團隊將利用三個獨立的世代研究(金門世代、竹東朴子心血管世代、雙北老年世代)，採用橫斷性設計來定義 EVA 與 superNOVA 的臨床標準，並利用縱貫性設計，連結國家健康資料庫追蹤，探討動脈硬化(包括 EVA 與 superNOVA)與失智症的關係。此外，本研究團隊將於竹東朴子心血管世代，進行全基因體掃描，進行基因相關性分析，找出與動脈硬化相關的基因，進一步利用孟德爾隨機分派方法，探討，此基因與認知功能(包含發生失智症)的關係。預期成果：本研究期望將能定義出 EVA 與 superNOVA 的亞洲族群臨床定義，並確認動脈硬化與認知功能衰退的關係，找出與動脈硬化相關的基因，並建立動脈硬化認知功能衰退的因果關係。 | |
| **計畫項目** | **甲基安非他命使用及安非他命精神病之全基因組多基因分析：遺傳病因、跨性狀多基因重疊、及可能之因果關係** | |
| **經費需求** | **2,325 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 研究證據顯示甲基安非他命(甲安)使用疾患具遺傳性並可能是多基因性狀。甲安濫用與其他精神科疾患的高共病性或許能以遺傳重疊來解釋，過去也有研究 顯示安非他命精神病與原發性精神病之間可能共享致病機制。本研究計畫中，團隊假設甲安濫用可能與其他精神疾病有基因關聯，而安非他命精神病可能與思覺失調症有基因關聯。研究團隊也假設部分致精神病的基因效應可能受到甲安使用的中介或調控。本計畫將招募 600 名甲基安非他命濫用者與 200 名思覺失調症患者，並使用臺灣人體生物資料庫中無精神科及物質使用病史之健康受試者資料。研究團隊將收集全基因單核苷酸多態性基因型、人口學、及臨床資訊。將計算思覺失調、雙極性疾患、重鬱症、注意力不足過動症、酒精成癮等主要精神科疾病的全基因及基因群之多基因風險分數並分別測試其與甲安濫用及安非他命精神病之相關性。本計畫也將評估思覺失調症之多基因風險分數對精神病之效應是否受甲安濫用之中介或有交互作用。預期甲安濫用與某些精神科疾病有基因重疊，安非他命精神病與思覺失調有基因重疊。預期找出可部分解釋上述基因重疊之特定基因。本計畫也預期確認甲安使用在致精神病基因效應所扮演的中介或調控角色。 | |
| **計畫項目** | **優化成人健康體位之場域擴散策略研究** | |
| **經費需求** | **4,725 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 我國成年人口體重過重/肥胖的情形相當普遍，文獻上指出多數慢性病與肥胖有緊密關聯，顯示成年人健康體位的維護至關重要。長期以來健康促進政策多以社會生態學模式之場域概念為推動骨幹，以場域設定介入對象，排除了「跨場域自然擴散機制」的研究或政策設計；且多數研究以 BMI 超過正常值者為對象，極少納入高體脂或高血脂鄰近 BMI 上限的族群，介入策略亦未著力於支持環境的長期建構，參與者往往因計畫結束呈現了高的復胖率。本研究試圖以創新擴散與擴散社會學理論，結合社群媒體，設計並驗證有助成人發展健康體 位生活型態之場域擴散策略、評估參與者健康體位及三高風險之改善情形，並探究場域擴散策略與成人健康體位生活及文化形成之特質，指出後續研究方向與政策建議。本計畫第一年及第二年均獲科技部補助，已執行一年四個月，初步成果包括：1. 已完成基線評估問卷調查、資料淨化與部分分析，場域擴散地理分布由原來的 5 縣市，新增 12 縣市；2. 資訊平臺數據分析指出網站造訪者擴及美加、日本、新加坡、港澳與東南亞；3. 產出論文一篇發表於 Active Living 2019 國際研討會；4. 整合衛教資源，含：新建健康體位生活網、新增影音教材 3 部(全 48 部)、衛教材料(26 件)與健康風險與營養需求分析工具(5 件)。本計畫書將詳述初步成果、第三年至第四年之研究重點、研究設計、工作規劃與預期成效。 | |
| **計畫項目** | **新穎的動脈粥狀硬化相關磷酸化蛋白在血管內皮中對擾流的響應及其分子調控機制與治療應用** | |
| **經費需求** | **3,952 千元** | **經費來源：科技部** |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫重點** | 動脈粥狀硬化是心血管疾病發生和高致死率的主因。臨床證據顯示動脈硬化好發於動脈分歧和彎曲處，此處的血液擾流會導致血管內皮失能；而在較直血管的脈動層流可保護血管內皮並抑制動脈硬化。最近研究顯示血流型態及剪力改變會刺激血管內皮細胞磷酸化蛋白異常表現，調控細胞功能。本計畫團隊最近的研究顯示一些特定的磷酸化蛋白會高度表達於擾流區的內皮細胞，誘發動脈硬化形成，然而這些磷酸化蛋白是否調控內皮功能及其相關分子機制迄今仍不清楚。因此，本計畫的主要目的是應用從血流力學到磷酸化蛋白質體學，從分子訊號、細胞反應、動物模型、到臨床人類檢體，研究並闡明動脈粥狀硬化過程中擾流引發磷酸化蛋白表現所誘導的內皮失能及相關分子機制。本計畫首先利用高通量磷酸化蛋白質體學建立擾流作用下內皮 細胞磷酸化蛋白表現圖譜，找出促進動脈硬化的新穎蛋白。透過實驗豬、組織特異性基因轉殖鼠及體外流體實驗，研究擾流誘發內皮細胞磷酸化蛋白異常之分子機制，並運用臨床人類檢體驗證並闡明其臨床相關性。計畫團隊將分析心血管病患者的醫療和用藥數據，發掘有潛力的候選藥物。計畫的研究結果將有助於闡明動脈粥狀硬化症的新穎病理機制，並有助於發展早期臨床診斷治療之新穎分子標的。 | |
| **計畫項目** | **神經新生與胰腺癌進展：機制探討** | |
| **經費需求** | **2,950 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 胰腺癌為美國與臺灣的第三與第八的癌症致死原因。胰腺癌常見之解剖病理特徵包 括間質組織纖維化(desmoplasia)和神經周圍侵犯(perineural invasion)與神經新生(neurogenesis)。過往之研究主要專注於神經周圍侵犯與胰腺癌導致難治性疼痛之相關性及發生機轉之探討；然近來研究則顯示腫瘤內神經細胞及其軸突(neurite)如同癌症微環境中之其他各類細胞群亦可能參與調控胰腺癌發展與惡化。本研究團隊約於兩年前開始踏入探討胰腺癌進展中神經與癌症細胞交互作用之領域。初步生物資訊分析與體外實驗顯示源自分化神經細胞的神經降壓素(neurotensin, NTS)經由與胰腺癌細胞的神經降壓素受體(neurotensin receptor-1, NTSR-1)作用可顯著提高胰腺癌細胞的遷移及侵犯能力。另外，胰腺癌細胞所表現之信號素 3A (semaphorin 3A, SEMA3A)則可經與分化神經細胞上的受體-神經叢蛋白 A1 (plexin A1, PLXNA1),作用而顯著提高神經細胞的遷移能力與神經軸突的生長。本計畫擬 1. 利用小鼠胰腺癌細胞株進行同系原位轉殖(syngeneic orthotopic xenograft)模式探討 shRNA 阻斷腺癌細胞 NTSR 表現對體內胰腺癌腫瘤生長或轉移之影響；2. 利用小鼠胰腺癌細胞株進行同系原位轉殖模式探討 shRNA 阻斷胰腺癌細胞 SEMA3A 表現對體內胰腺癌腫瘤內神經新生及腫瘤生長或轉移之影響；3. 分別評估 PI3K 抑制劑與 MEK 抑制劑阻斷 NTS-NTSR-1 與 SEMA3A-PLXNA1 之可能效果；4. 探討胞外泌體 (exosome)在胰腺癌細胞-神經細胞交互作用的角色。 | |
| **計畫項目** | **生命早期的暴露體學與兒童健康** | |
| **經費需求** | **1,399 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本計畫將利用既有的生物檢體暴露資訊、標準化問卷及健康評估，引入機器學習與 數據分析的新技術，以建立生命早期的暴露體分析模式。並藉由新興關注汙染物的檢測，在不同年代的出生世代中辨識重要或新興的化學物質，驗證分析模式。從政策規範、社經變遷等面向，評估不同時期的胎兒和兒童的暴露分布、時序變化與健康效應。 | |
| **計畫項目** | **探討跨細胞膜絲胺酸蛋白酶在正常及受傷腦的腳色功能** | |
| **經費需求** | **1,713 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 腦神經幹細胞、前驅細胞、及腦內生性神經再生具有運用於治療腦退化疾病的潛力。然其可行性及運用方式有賴於對調控這些功能的分子和細胞機制的鑑定及了解。研究團隊先前的研究發現，一個第二型穿透細胞膜絲胺酸蛋白酶 MTP，在神經幹細胞/前驅細胞，藉由與各種功能蛋白或訊息傳導蛋白的互動，可促使神經幹細胞/前驅 細胞的分化及遷移、調控神經幹細胞/前驅細胞與腦血管內皮細胞間的 | |

| | |
|---|---|
| | 互動、參與粒線體生物能量的生成、並保護神經幹細胞/前驅細胞不受生化生理壓力的迫害。為進一步深究 MTP 在神經幹細胞/前驅細胞及腦內生性神經再生的重要性，本研究計畫將利用誘導型條件性基因剔除鼠(inducible conditional genetic knockdown mice)，探討失去 MTP 表現對動物腦神經幹細胞/前驅細胞及腦神經再生功能的影響。本計畫並將在這些小鼠，利用大腦皮質撞擊(controlled cortical impact)擬臨床創傷性腦損傷之動物模式，探討失去 MTP 的表現對腦退化程度及反應的影響。兩組誘導性 Cre-LoxP 小鼠將用於本研究，各標的不同腦神經幹細胞/前驅細胞組群。本研究將在這些動物的腦組織切片，針對神經再生的各類細胞群蛋白及細胞增生標的蛋白，利用不同抗體組合進行螢光染色，並量化觀察各細胞族群在不同基因剔除鼠，及在腦創後的相互差異和變化。並搭配生化、分生、動物行為的觀察。 |
| **計畫項目** | **闡明擾流作用於血管內皮促進動脈硬化症形成的分子機制：新穎代謝物的發現及其臨床與治療應用** |
| **經費需求** | **7,953 千元** ／ **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 動脈硬化症在臺灣及全世界是非常重要的醫學問題，導致心血管疾病的發生。動脈硬化常發生在血管分叉處，而此處的血液擾流及低震盪剪力是造成早期動脈硬化的主要原因。擾流作用於血管內皮細胞導致其功能異常及動脈硬化。此外，高膽固醇血症亦會引起內皮功能異常及血管病變。最新的研究顯示代謝途徑或代謝物異常是造成血管內皮功能異常的重要因子，然而擾流與高膽固醇血脂間的交互作用對於內皮代謝、功能，和動脈硬化的調控及影響仍不清楚。本計畫的主要目的是闡明擾流與高膽固醇血脂症交互作用於血管內皮進而促進動脈硬化的分子機制，尤其針對動脈硬化相關的新穎代謝物發現，及其臨床與治療上的應用。本計畫依序從分子、細胞、新穎動物模式，乃至臨床檢體，提出五個具體研究目標，包括從血液動力和高膽固醇血症刺激到代謝組學分析，從分子訊號、細胞反應、到動物模式和臨床檢體分析，從基礎研究到臨床相關性分析等，闡明動脈硬化形成的新穎代謝物及分子機制。研究團隊將從高膽固醇豬主動脈的擾流和非擾流區收集內皮細胞進行代謝組學分析，並產生具組織特異性表現的條件式基因剔除或轉殖鼠，利用臨床檢體驗證所發現的結果，最終期望能發展出動脈硬化及心血管疾病新穎診斷及治療策略。 |
| **計畫項目** | **Akt 訊息傳遞對反轉 T 細胞耗竭與組織常駐記憶型 T 細胞之分化的影響,及於肝細胞癌之細胞療法的應用** |
| **經費需求** | **3,941 千元** ／ **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 肝癌是第六大最常見的癌症，每年在全世界造成約 80 萬例死亡。接受傳統療法的肝癌患者的平均五年生存率仍低於 30%。因此近來發展的 T 細胞輸入療法成為肝癌患者的新希望。一個成功的 T 細胞療法必須能克服肝腫瘤微環境的免疫抑制性，以達到顯著抗腫瘤功效。先前的研究發現在自發性肝細胞癌小鼠模型中，高表達 Akt2 的毒殺型 T 細胞有優異的抗腫瘤能力。Akt 訊息傳遞不僅增強了毒殺型 T 細胞功能，如細胞毒殺能力，也抑制了某些免疫檢查點的表達，並促進組織常駐記憶型 T 細胞的分化。這些數據促使我們將進一步研究 Akt2 訊息傳遞如何使毒殺型 T 細胞克服肝腫瘤微環境的免 疫抑制性並消除癌細胞。研究團隊假設 PI3K/Akt 訊息傳遞會影響與記憶型 T 細胞之分化及免疫檢查點有關的轉錄調控。加上已知 Akt 能增強 T 細胞功能，因而高表達 Akt2 的毒殺型 T 細胞能迅速攻擊腫瘤細胞並將肝腫瘤微環境轉變為發炎狀態。發炎環境所產生的因子可進一步將預先編程的 Akt2 毒殺型 T 細胞分化成肝內 CXCR6+LFA1+組織常駐記憶型 T 細胞。在本計畫將研究：1. 肝腫瘤微環境中 Akt2 訊息傳遞如何影響組織常駐記憶型 T 細胞分化的詳細機制。2. Akt2 訊息傳遞如何調節免疫檢查點表達。3. T 細胞治療前後肝腫瘤微環境中淋巴球與骨髓衍生/基質細胞群的數量和功能變化。4. 發展新穎肝癌 T 細胞療法。團隊相信這項研究將促進我們對毒殺型 T 細胞之存活，效能及分化的了解，這將促進肝癌的 CAR T 細胞療法之發展。 |

| 計畫項目 | 臺灣斑馬魚技術與資源中心 | |
|---|---|---|
| 經費需求 | 9,945 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 科技部自 2010 年起以「生物資源整合與建置計畫」支持臺灣斑馬魚核心設施(國衛 院分支及中研院分支)的成立，至 2018 年底為止共九年。國內使用斑馬魚的研究人 員及實驗室數目大增，其所產出的論文質量也提昇。斑馬魚已不再局限於生物的研究，近年來利用它來做環境檢測，毒物試驗、藥物篩選及疾病模式的研究與日俱增 。本院斑馬魚核心設施已於 2015 年及 2018 年通過 AAALAC 國際認證。這表示團隊的魚房設備及管理已達國際水準。為了全面推廣斑馬魚研究並開發其相關核心技術，建立一個提供研究人員諮詢與服 務的平臺確有必要。本院斑馬魚核心設施擴大服務的理念，在現有設施基礎上積 極拓展，自 2015 年開始，團隊獲得科技部的支持成立了「臺灣斑馬魚核心設施-人類疾病模式資源中心」。有了 2015~2016 兩年的經驗，根據服務績效及市場反應我們重整服務架構，於 2017 年建立「斑馬魚醫藥健康產學技術平臺」。2018 年起將名稱改為「斑馬魚疾病模式與毒性測試平臺」，更加著重於發展可以產業化及客製化的服務。設施的收入支出比從 2015 年的 13%增加到 2018 年的約 25%。2019 年起在「生技醫藥核心設施平臺二期」下，為因應「生物資源整合與建置計畫」的結束和延續服務斑馬魚學研界及醫藥環境產業界，團隊以「臺灣斑馬魚技術 與資源中心」申請，以本院分支及中研院分支為基礎，結合生物資源整合與建置計畫的資源分享與教育訓練目標與生技醫藥核心設施平臺計畫的轉譯服務與產業連接目標，提供完整的斑馬魚服務。這個計畫的總目標在於發展前瞻技術，落實上中下游整合及研發成果產業化的目標。短程目標為服務與整合斑馬魚研發體系與能量；中程目標為健全人類疾病斑馬魚模式與產業化推動；長程目標則為培育優質具國際競爭力的生技醫藥人才及產業，並將我國的研發能量及成果推向國際。 | |
| 計畫項目 | 生技醫藥生物資訊核心設施 | |
| 經費需求 | 15,041 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 生技醫藥產業為我國科技發展主軸之一，本核心引入大數據及人工智慧等新穎技術 ，提供全國產官學研界先端的生物資訊服務，推動轉譯醫學創新研發及臨床加值應用，以加速產業應用與投資。本核心整合國家衛生研究院、國立交通大學、國立清華大學、國立成功大學以及中央研究院等五所機構的生物資訊團隊，專業領域涵蓋功能基因體及轉譯醫學、轉錄體學及生醫影像分析、癌症基因體學及臨床研究、應用基因體醫學、結構蛋白質體學及藥物應用、人工智慧生醫文獻探勘及生物標記探索等，能滿足我國多領域多樣的生物資訊需求。本核心服務據點涵蓋北中南，由總 計畫國家衛生研究院設立協調中心，統籌服務管理與教育訓練。各子計畫以專業分工，開發新穎工具與資料庫，提供專業諮詢與線上服務；客製化資料分析服務則由協調中心以客戶為中心(client-centric)組成團隊，串接上(學研)、中(醫院)/下(廠商)游，提供從研究設計、實驗轉介、資料前處理、資料分析到生物意義闡釋的一站式完整服務。本計畫並透過教育訓練引介前瞻技術，以技術研發培訓高階人才，並藉由參與國內大型生技醫藥計畫、擴大與法人機構及廠商的合作提升研發能量，將研發技術轉化為社會資產，促進生技醫藥產業的整體進步與發展。 | |
| 計畫項目 | MAP4K3/GLK 在癌症免疫及腫瘤轉移之角色 | |
| 經費需求 | 20,000 千元 | 經費來源：科技部 |
| 計畫重點 | 癌症 37 年來為我國十大死因之第一名。癌症造成的死亡人數也持續增加中，癌細 胞遠端轉移往往造成病患難以治療而死亡，因此，癌症的早期診斷與治療，是醫界長久以來的挑戰。MAP4K3/GLK 蛋白激酶過量表現於肺癌病患腫瘤組織中，可預測病患日後癌症復發轉移之風險，且 GLK 過量表現之預測力，較肺癌癌症分期之預測力還要高。研究團隊分析臨床檢體，並運用基因改造小鼠及肺癌小鼠模式證明，GLK 過量表現在肺癌細胞中，透過磷酸化 IQGAP1 細胞骨架調控蛋白，誘 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 發肺癌細胞轉移。另，GLK 過量表現在 T 細胞中，誘發 IL-17A 大量產生，促使自體免疫疾病發生。特別的是，初步結果發現，GLK 過量表現之 T 細胞大幅增加於肺癌病患周邊血液中。T 細胞專一性 GLK 基因轉殖會促進肺癌模式小鼠的肺癌轉移。此外，GLK 基因轉殖小鼠中產生大量的裝載 GLK 蛋白之胞外小體；胞外小體被認為可誘發淋巴管生成及癌症轉移。除了肺癌之外，GLK 也過量表現於胰臟癌患者的癌組織中，而 GLK 過量表現的胰臟癌細胞會產生大量的 IL-17B。因此，本計畫將研究 MAP4K3/GLK 過量表現透過調控 癌症免疫反應以及促進癌症轉移之分子機制。也將研究調控誘發 MAP4K3/GLK 過 量表現於肺癌與胰臟癌細胞之機制。本研究計畫將提供治療發癌症、癌症復發轉移之新治療標靶與開發新穎之醫療策略 | |
| **計畫項目** | **利用腸道微生物相開發抗肥胖之次世代益生菌** | |
| **經費需求** | **9,986 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 肥胖盛行率在世界多數已開發及開發中國家正持續上升中，已是當今重要的醫藥衛生議題。腸道微菌叢是近來生物醫學研究的熱門領域，近年最新的研究認為不當飲食會造成腸道菌相失衡，誘發慢性發炎或改變宿主的營養吸收和代謝平衡，進而導致肥胖。若能調節腸道微菌叢，將可以用以對抗肥胖與代謝性疾病。研究團隊過去發現雙特異性去磷酸酶六基因剔除鼠在進行高脂飼糧後明顯不易肥胖，其腸道菌相會被該基因缺失所調控，並進而產生抗肥胖效果。延續此概念，本單一整合型計畫結合七個團隊，預定利用該抗肥胖鼠之特有腸道菌相調控現象，開發已人體腸道菌相為基礎的合成腸道菌相加上後生質之複方組合，可提供減肥或預防肥胖之需求。目標一：以人體糞菌移植到無菌之抗肥胖鼠，並以小鼠高脂飼料誘導肥胖模式搭配總體基因體學及微生物培養體學篩選。目標二：進一步以微流道及脂肪細胞，腸道上皮細胞篩選，並設計出抗肥胖合成人體腸道菌相組合。目標三：用多體學尋找其抗肥 胖機制。目標四：測試抗肥胖合成人體腸道菌相組合效力及安全性。本計畫期以開發出次世代益生菌組合以治療或預防肥胖。 | |
| **計畫項目** | **浩瀚新知, 衛普掀知- 生技醫學全民大探索** | |
| **經費需求** | **1,882 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本院任務為解決重要的醫藥衛生議題之外，亦為國家培育生醫領域人才，以善盡科學家的社會責任，本院期盼用科普為孩子、為人們搭一座橋，得以領略科學浩瀚之美，縮短科學與民眾的距離，為國家培育未來的生醫科學家。本案「浩瀚新知·衛普掀知—生技醫學全民大探索」將規劃一系列的科普活動，涵蓋範圍從學齡孩童到普羅大眾，活動形態包含【大手牽小手，科普向前走】科普嘉年華、臺灣科普環島列車【竹南車站】、《科普遍地開花》系列講座暨科普創意工作坊、【邁向國教新課綱，多元學習活動】等，同時創建數位多媒體素材及管道進行科普推廣，說明如下：1.【大手牽小手，科普向前走】科普嘉年華：邀請全國民眾及各級學校師生一同參與，透過設計趣味的科普闖關，用遊戲引領學習、用體驗啟發科學的好奇心。2.臺灣科普環島列車【竹南車站】：結合臺灣科普環島列車的竹南站點，以互動性的科普攤位，結合相關企業同盟，將科普知識分享給搭乘環島列車前來的每位學童。3.《科普遍地開花》系列講座暨科普創意工作坊：針對「人體、環境、醫藥、基 礎探究」四大方向舉辦專題講座，邀請相關領域的專家學者，用生動的語言開拓全民視野。此外，舉辦科普創意工作坊，透過科學實作實驗室觀察與分組討論，加深學員的學習印象。4.邁向國教新課綱，多元學習活動：包含實地參訪、舉辦科學營隊與小論文指導等，結合知識深化與實境體驗，將科普意涵融入教學現場，體現國民教育課綱之精神。 | |
| **計畫項目** | **研究訊息傳遞路徑以開發自體免疫疾病之新穎生物標靶** | |
| **經費需求** | **20,000 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 過度活躍的發炎反應或是失調的免疫系統會引發自體免疫疾病，自體免疫疾病為無法治癒且可能致死之重大傷病。研究免疫系統之調節而期望能了解自體免疫疾 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 病致病機制，發展創新性自體免疫疾病之生物標記與治療標靶，為研發自體免疫疾病新 穎醫療策略的首要之務。本計畫從自體免疫疾病病患的臨床檢體著手，並著重在全身紅斑性狼瘡病患，以創新轉譯醫學的角度切入研究自體免疫疾病治病成因。在第一期計畫中，研究團隊已經篩選鑑定並驗證 T 淋巴細胞之 GLK、GLK 所誘發特有 AhR-RORγt 蛋白質複合體，可做為全身性紅斑狼瘡生物標記以及治療標靶。透過藥物篩 選發現一種老藥 Verteporfin 可作為 GLK 抑制劑，已經證實可以抑制自體免疫疾病病 患之發炎性 Th17 細胞活性，並降低自體免疫疾病小鼠的病症程度。此外，透過多重體學分析，團隊篩選出四項蛋白分子、一項新穎的小分子代謝物、數個 LncRNAs 可作為全身性紅斑狼瘡之生物標記。本延續計畫，為了提高 GLK 抑制劑之專一性，將分析 GLK 結合 Verteporfin 之蛋白質結構，以設計新穎的小分子衍 生物。同時，也將運用虛擬篩選，尋找可抑制 GLK 蛋白激酶雙體的小分子藥物。此外，也將持續進行分析驗證上述新鑑定出的生物標記之臨床病理特性，並創建辨識這些新穎生物標記之單株抗體，以研發全身性紅斑狼瘡偵測及診斷方式。本計畫將促進開發新穎的全身性紅斑狼瘡診斷試劑以及治療藥物，並將促進自體免疫疾病之免疫精準醫療。 | |
| **計畫項目** | **發展一個新穎標的 CXCR2 的癌症治療性抗體：以胰臟癌為探討模式** | |
| **經費需求** | **14,201 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 胰臟癌為非常惡性的腫瘤，五年活存率僅 8%左右。整合統計分析發現 CXCR2 與它 的配體(尤其是 CXCL8，也稱為 IL-8)的過度表現在許多癌症都是不良的預後因子，計畫團隊的研究也發現攻擊 IL-8 / CXCR2 訊息路徑可能是治療胰臟癌有效的策略。本計畫將開發新穎治療性抗體用於癌症治療。如果可以成功開發抗 CXCR2 治療性抗體將對癌症治療將有很大的助益，未來成果技轉給國內生技公司將對我國生技產業帶來良好的經濟效益。 | |
| **計畫項目** | **功能性剖析 N 端醣化重塑對於 γδ T 細胞表面介白質二十一接受體的調控及其對實驗性自體免疫腦脊髓炎的致病性：以創新性 T 細胞專一性表達第五號乙醯基葡萄醣胺轉醣酶基因轉殖小鼠及點突變缺失基因嵌入小鼠模式剖析之** | |
| **經費需求** | **1,795 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 多發性硬化症是一種 T 細胞攻擊神經髓鞘損傷導致的神經發炎疾病，γδT 細胞是一群具有先天以及後天免疫特性與功能的特殊 T 細胞族群，近年來在多發性硬化症病人與小鼠腦脊髓炎中均發現該群細胞表現於神經損傷區域周圍，然而 γδT 細胞在自體免疫腦脊髓炎中扮演的角色以及作用機轉仍須釐清。蛋白質 N 端醣基化是一種透過許多酵素幫助形成的轉譯後修飾作用，Mgat5 主要負責第四個支鏈的形成，研究發現 T 細胞缺乏 Mgat5 會導致 N 端醣基無法形成第四個分支結構，會促使細胞活化以及加速自體免疫腦脊髓炎的發生；另外研究發現 N 端醣基支鏈與第三號半乳糖凝集素結合有助於細胞激素接受體停留在細胞表面上的能力，顯示 N 端醣基支鏈程度對於 T 細胞活化、分化扮演重要調控角色。團隊初步發現 γδT 細胞 N 端醣基化支鏈高於 αβT 細胞，且 B6 小鼠 γδT 細胞高於其他 EAE 敏感性小鼠品系，為探討 N 端醣基化支鏈對於 γδT 細胞致自體免疫腦脊髓炎的調節角色，我們生產 Mgat5 點突變缺失基因嵌入小鼠，在誘導腦脊髓炎模式下發現該小鼠發病時間較早且病症較為嚴重，並發現浸潤在中樞神經系統的 γδT 細胞細胞表現介白質第十七型及顆粒單核球群 落刺激生長因子的能力顯著增加。因此假設 γδT 細胞表面上的 N 端醣基支鏈複 雜程度與其致自體免疫腦脊髓炎病變有關。為研究此議題，本計畫提出三個目標：1. 比較不同腦脊髓炎敏感性小鼠品系中 γδT 細胞與 αβT 細胞表面上的 N 端醣基複雜程度是否與細胞內合成 N 端醣基化支鏈的相關轉醣酶基因表現量是否有關，並誘發 N 端醣基支鏈低或高的兩種基改小鼠產生自體免疫腦脊髓炎，評估 N 端醣基支鏈低或高的 γδT 細胞致自體免疫腦脊髓炎能力是否有差異。2. 利用過繼性轉移實驗評估 γδT 細胞的致腦脊髓炎能力與細胞表面上介白質二十一接受體表現量以及其下游調控影響顆粒單核球群落刺激生長因子相關促發炎因子或是細胞移動的能力有關。3. 探討給予野生型或是 Mgat5 點突變基因嵌入小鼠補充乙醯基葡萄醣胺後，γδT 細胞表面 N 端醣基化程度以及介 | |

| | |
|---|---|
| | 白質二十一接受體表現量是否增加，進而降地自體免疫腦脊髓炎症狀。總結以上，本研究計畫將成功建立免疫學嶄新觀點說明 γδT 細胞表面上 N 端醣基複雜程度在自體免疫疾病誘發之間的功能性聯結，並提供免疫科學證據支持未來精準醫療策略的發展。 |
| **計畫項目** | **探討 Isg15 對於口腔鱗狀細胞癌 T 細胞耗竭的功能性調控** |
| **經費需求** | **1,678 千元**　　**經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 口腔鱗狀細胞癌患者五年存活率仍維持 45%，顯示治療仍有進步的空間，近年來也有許多免疫治療的策略提出，但對於免疫治療有反應的病人不超過 20%。顯然，我們對於腫瘤微環境所產生的抗性仍需近一步探討。T 細胞的活性和數量是決定免疫治療成效的關鍵因子。然而，許多研究也指出長時間刺激 T 細胞也會造成 T 細胞耗 竭。所以，若能找出造成 T 細胞耗竭的原因，即可輔助維持 T 細胞活性及其功能。已知過多的干擾素刺激會造成 T 細胞耗竭，而 Interferon-Stimulated Gene 15(ISG15)則是干擾素主要的下游調控因子。是故，ISG15 有可能會在 T 細胞耗竭中扮演重要的角色。先前的研究中，利用螢光條形碼標誌單分子檢測技術，分析口腔鱗狀細胞癌患者的口腔癌組織，發現 ISG15 的表現量與 T 細胞耗竭特徵具有高度相關性。另一方面，也觀察到 ISG15 修飾蛋白的過程(ISGylation)去除與否，不影響口腔鱗狀細胞癌的生長，但 ISGylation 會促進老鼠腫瘤生長和淋巴轉移，且因為 ISGylation 是作用在細胞內。所以，本團隊提出 ISGylation 可能會經由改變細胞分泌細胞激素的組成，且長時間刺激 T 細胞，進而造成 T 細胞耗竭的現象，最終影響腫瘤生長和淋巴轉移。因此，本計畫將探討 ISG15 在口腔鱗狀細胞癌細胞中對於 T 細胞耗竭的功能性調控。首先，分別在口腔鱗狀細胞癌老鼠細胞株 M1-2 高表達 Isg15，以及在 NHRI-HN1 細胞中敲除 Isg15，以原位移植方式在免疫健全鼠身上偵測其腫瘤生長和淋巴轉移的情形，且觀察 Isg15 的表現量與 T 細胞耗竭特徵是否具有相關性。另外，會收集高表達 Isg15 和 Isg15 敲除的細胞上清液，在 in vitro 環境下與活化態 T 細胞共同培養，探討其對 T 細胞活性及功能的影響。最後，利用純化外泌體和老鼠細胞激素晶片分析主要影響 T 細胞活性及功能的細胞激素 A，並驗證外泌體或細胞激素 A 在 T 細胞活性及功能的影響。此一研究將會幫助更詳細了解 T 細胞耗竭的調控機制，以及釐清 ISG15 在口腔癌微環境的角色，並對於改善免疫治療策略有重要的影響。 |
| **計畫項目** | **琥珀酸脫氫酶在癌症衍生的琥珀酸介導性腫瘤發展的調控和病理生理作用** |
| **經費需求** | **2,508 千元**　　**經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 現在已廣泛認為代謝失衡會導致疾病並可能縮短壽命。越來越多的證據指出癌細胞代謝物具有促癌基因或是腫瘤抑制因子的特性，表示細胞代謝與癌症發展有密切的關係。本研究團隊近期使用比較代謝組學分析法，結合分子細胞生化方法與動物模型，發現癌細胞釋放琥珀酸至其微環境中並促進巨噬細胞極化與癌症轉移。重要的是，與健康受試者相比，肺癌患者的血中琥珀酸濃度較高，這結果具有重要的臨床意義。進一步的分子細胞實驗證實腫瘤琥珀酸會藉由活化 SUCNR1 介導的 PI3K 低氧誘導因子 1α(HIF-1α)信號路徑促進巨噬細胞極化與癌症轉移。除此之外，研究初步結果顯示抑制琥珀酸脫氫酶(SDH)會增加癌症琥珀酸的分泌和 SUCNR1 介導的腫瘤發生。然而，SDH 在控制癌症琥珀酸分泌和琥珀酸/SUCNR1 調控的腫瘤發生中的生理相關性和病理聯繫仍有待進一步確定。因此本計畫的目標是探討 SDH 在腫瘤分泌的琥珀酸促進腫瘤發展中的病理生理相關性與分子機轉，提出以下三個具體目標：1. 闡明 SDH 在癌症衍生之琥珀酸累積和分泌的調控機制；2. 了解 SDH 在琥珀酸調控的巨噬細胞極化和腫瘤發展中的病理作用；3. 探討癌症衍生之琥珀酸在腫瘤發展中的病理機制。每個具體目標將透過創新方法來達成。在此計畫中的發現將會提供創新的訊息，從基礎上增進對 SDH 在分泌型腫瘤琥珀酸和腫瘤微環境調節之間的病理生理相關性的了解，以及 SDH 如何影響癌症的代謝和行為。預計該結果將會為癌症化學預防藥的研發提供一條新的道路。 |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **探討代謝症候群造成癌症惡病質的可能機制** | |
| **經費需求** | **2,465 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 惡性腫瘤是國人的十大死因之首。將近八成的癌症患者產生惡病質症狀，約 22%的患者因惡病質死亡，而非因癌症本身。惡病質的主要症狀為骨骼肌大量流失，偶而伴隨著脂肪組織的減少。患者因腫瘤生長、化放療等治療方式、腸胃道損傷，或是心理因素，導致身心狀況控制不佳，食慾減退，體內累積嚴重發炎現象，骨骼肌組織被大量分解，活動力大幅下降，因而嚴重影響患者的生活品質及治療效果。臨床上尚未有較佳的惡病質早期診斷方式，也沒有標準有效的治療方法。近年來國人的生活型態改變、高糖低纖高油脂習慣、生活壓力增加等因素都大幅的增加罹患代謝症候群的機率。代謝症候群已被證實是造成許多慢性疾病及癌症的高危險因子。然而，代謝症候群在惡病質產生或骨骼肌耗損過程中扮演的角色則尚未被釐清。本計畫藉由長期的高脂飲食餵養方式建立代謝症候群小鼠模式探討鐵凋亡路徑是否參與在骨骼肌耗損過程中，配合鐵凋亡路徑調控藥物於體外試驗中驗證骨骼肌耗損的可能機制。本研究計畫將尋找能夠早期診斷惡病質的診斷分子，提供患者即早預防的方法，另一方面也可以針對鐵凋亡作用開發具專一性的標的藥物，以減緩骨骼肌的耗損，提升患者生活品質及治療效果，達到提高癌症存活率的最終目標。 | |
| **計畫項目** | **具有抗疱疹病毒活性的天然物質對於單純疱疹病毒相關的神經退化疾病的化學預防效果之評估** | |
| **經費需求** | **1,808 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 阿茲海默症(AD)是最常見的神經退化症，有 60-80%的老年癡呆和阿茲海默症有關，因而露出很大的醫療代價。阿茲海默症的發生原因很複雜，目前僅知道和遺傳，環境，代謝，病毒和其他因子有關，當前的機制研究中，最受矚目的是兩種機制：一是 amyloid 蛋白結塊的影響，另一是 tau 蛋白的過度磷酸化的機制。但直到今日，針對這兩種機制所研發的治療方式均因效果不彰而宣告終止，因此，尋找新的入藥標的或新療法對於阿茲海默症的防治來說是很重要的。最近，新的證據指出單純疱疹病毒和阿茲海默症的發生很有關係。單純疱疹病毒是屬於阿爾法疱疹病毒科，他能感染人類的神經細胞，並含有潛伏期和溶裂期兩種生活史。數篇研究指出阿茲海默症病人腦部檢測出單純疱疹病毒的基因，血清流行病學顯示升高的單純疱疹病毒抗體效價和得到阿茲海默症是呈現正向關係。另外，細胞及動物實驗的研究也發現，單純疱疹病毒的感染能夠讓 amyloid-β 蛋白和其前趨物累積而造成神經細胞的退化和死亡。總體來說，目前證據顯示，單純疱疹病毒的感染是造成阿茲海默症的原因之一，這也就是說，抑制單純疱疹病毒的活化就很有可能可以預防和治療阿茲海默症的發生。計畫團隊過去的研究發現數種天然物質，包含黃酮類和大黃素，通過抑制 sp1 蛋白結合到病毒啟動子的機制，來抑制 EB 病毒(EBV)的活化。在我們進一步的研究發現，這些天然物質具有廣效性的疱疹病毒抑制能力，包含抑制單純疱疹病毒的活性。因此，本計畫將測試這些具有抗單純疱疹病毒的活性的天然化合物對於抑制或緩解疱疹病毒引起的神經退化疾病是否有效。透過一些細胞和分子遺傳技術還有動物實驗，希望能測試天然物質抑制病毒活性後，對於腦部神經細胞的病理特徵以及動物行為的影響以評估其對神經退化疾病防治的可行性。期待這個研究能對阿茲海默症的治療找到新的模式並對於阿茲海默症的治療提供一個更有效的選擇。 | |
| **計畫項目** | **倒轉式懸吊液滴晶片應用於三維黑色素細胞培養與藥物篩選** | |
| **經費需求** | **2,613 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 本計畫旨在開發一項操作簡單、可單獨隔離細胞球體並實現藥物篩選功能及活體細胞即時分析之倒轉式懸吊液滴晶片(Flip hanging-drop chip, FHD chip)。研究將以生成懸吊液滴陣列與裝載不同藥物濃度的晶片技術為主軸，應用於探討分析黑色素細胞球體生長、黑色素含量與美白藥物三者之間的關係，研發出實用且創新的體 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 外美白藥物篩選工具。此晶片只需利用實驗室常見的移液器注入液體操作，即可形成個別獨立的懸吊液滴陣列與裝載不同的藥物濃度。能簡便快速地更換培養液和試劑，有效解決傳統方法的操作問題。可拆解式的晶片，能讓研究人員個別取出所需的細胞球體，做下游分析或培養。晶片具有雙側結構，能在不影響監測黑色素含量的同時，量測細胞球體的生長尺寸，並結合藥物篩選功能比較各別細胞球體間的差異。晶片的結構及尺寸可依照實驗需求經由公式計算更改，提高通量、減少樣品及試劑的用量。期望本計畫對於懸吊液滴藥篩系統的深入探討，可以提供相關產業研發人員參考應用，同時提高三維培養裝置的產業競爭力。 | |
| **計畫項目** | **聚焦超音波治療過程中粘彈性介質之空化現象的高效能運算建模** | |
| **經費需求** | **1,109 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 高強度聚焦超音波(HIFU)是一種快速發展的完全非侵入性手術之醫療技術。已經成功應用於良性和惡性腫瘤的治療。在非均質介質(組織)中，高強度超音波的傳播是非常複雜的過程。高效能計算是裝置開發及了解治療過程所必需的。計算流體力學是預測治療結果和執行治療計畫唯一的手段。在高強度下，非線性傳播效應變得非常重要，這導致在焦點區域中形成不連續(衝擊波)和氣泡雲。最近，實驗顯示，衝擊波和氣穴現象可大大增強功率沉積，充分減少治療時間，並有助於擺脫聚焦超音波對溫和強度治療的某些限制。目前，文獻中尚未提供用於描述組織中這些效應的適當數學模型。目前的計畫致力於構建在存在衝擊和氣泡的非均質介質中聲波傳播的數學模型以及在多 GPU 上開發的模型之高效能解決方案。將藉由在本院中之實驗數據進行比較以驗證這數學模型。 | |
| **計畫項目** | **F region/psm-mec 調控抗藥性金黃色葡萄球菌毒力的機制** | |
| **經費需求** | **1,482 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 近年來，原本感染無危險因子病患的社區相關(Community-associated，CA-) methicillin-resistant Staphylococcusaureus 有取代傳統醫療院所相關的(Health care-associated，HA-) MRSA 而成為強勢菌株的趨勢。CA-MRSA 比 HA-MRSA 毒性更高、散佈更快、易造成急性發炎性感染，HA-MRSA 則常見慢性、導管相關血流感染，但至今造成此差異的原因不明，因此對治療及感控造成極大的威脅。研究指出，僅出現於 HA-MRSA 基因體，而不見於美國最流行的 CA- MRSA—USA300 菌株的 F region 會影響毒性。將 F region 插入 USA300 後會使菌株移行力變差；反之，將 HA-MRSA 攜帶的 F region 剔除則會降低生物膜形成。近期研究發現位在 F region 中的 psm-mec 正是調控的關鍵。此外，MRSA 基因體中的 agr 系統會透過 RNAIII 調控包括 Panton-Valentine leucocidin(PVL)在內的促發炎毒性因子表現，並影響生物膜形成能力。因此，前期計畫中本團隊利用臺灣本土流行的 MRSA 菌株，釐清 F region/psm-mec 與 agr 系統的交互作用，以及如何影響其微生物特性。結果證實：1. 只有 HA-MRSA 菌株攜帶 F region/psm-mec；2. HA-MRSA SCCmec II 菌株的 psm-mec promoter 出現獨特的突變；3. F region/psm-mec 與菌株溶血性、移行力、生物膜形成及細胞毒殺力有關；4. F region/psm-mec 會藉由調控某些 regulators 進而抑制 agr 系統對菌株毒性因子的控制。因此團隊認為，F region/psm- mec 確實會透過影響 agr 系統而決定 MRSA 的毒力。本計畫將進一步進行動物及臨床研究，釐清 F region/psm-mec 對臨床疾病表現及治療的影響。研究的假說是，HA-MRSA 菌株中的 F region/psm-mec 藉由抑制 agr 系統而降低移行力、促進生物膜的形成，以致菌株容易黏附至導管上，造成導管相關血流感染及治療的困難。相對地，將 F region/psm-mec 導入 CA-MRSA，將負向調控原本表現的 PVL 等毒性因子、降低發炎反應、細胞毒殺以及嚴重組織壞死的能力。 | |
| **計畫項目** | **探討組蛋白去甲基酶 KDM4C 作為荷爾蒙抗性攝護腺癌的新治療標的** | |
| **經費需求** | **2,030 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 荷爾蒙治療是轉移之攝護腺癌(前列腺癌)的標準療法，其抑制體內雄激素，使腫瘤萎縮。然三年內，多數病患將復發荷爾蒙抗性攝護腺癌 CRPC。Docetaxel, | |

| | | |
|---|---|---|
| | enzalutamide, abiraterone 等化療藥物和抗雄激素藥物可有效抑制 CRPC 腫瘤生長並延長病患數個月生命，但腫瘤數個月內會產生抗藥性。先前發現組蛋白去甲基酶 KDM4C 會透過調控 c-Myc 和 AKT 助長攝護腺癌的生長。KDM4C 是雄激素受體 AR 的共同調節受體,AR 在攝護腺癌復發與轉移中扮演重要角色。初步研究顯示 CRPC 復發攝護腺癌細胞、抗藥性癌細胞和轉移的癌細胞中，KDM4C 蛋白質表現較高。KDM4C 剃除會抑制癌細胞的轉移，且會影響與新陳代謝有關的蛋白質表現。因此本計畫希望藉由蛋白質體學及代謝體學的技術探討 KDM4C 如何促進攝護腺癌惡化為荷爾蒙抗性 CRPC、促進癌症轉移、促進癌細胞對藥物產生抗藥性以及改變癌細胞新陳代謝的機轉。若釐清 KDM4C 的機轉，有機會透過抑制 KDM4C 來預防腫瘤產生 CRPC 和藥物抗性。本計畫將探討 KDM4C 可否作為復發攝護腺癌的治療標的與預後因子，並發展復發抗性攝護腺癌的新治療方針。 | |
| **計畫項目** | **研究茲卡病毒感染造成的非凋亡蛋白酶參與之細胞死亡** | |
| **經費需求** | **2,422 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 茲卡病毒已知是一種溶瘤病毒(oncolytic virus)，它會傷害被感染的細胞，並藉由許多還未被完全了解的訊息傳遞路徑導致細胞死亡。茲卡病毒感染對大眾健康、 公共衛生造成威脅，主要是因為許多幼兒先天性的殘疾已被證實與被茲卡病毒感染的孕婦有關；由於茲卡病毒造成新生兒神經病變相關的影響是終其一生，必定對健康保險與社會照顧系統造成沈重負擔與衝擊。儘管茲卡病毒感染所引發的小腦症病理機制仍未有定論，但不排除與病毒感染所造成胎兒神經細胞死亡有關。細胞死亡是維持組織恆定、去除危害性細胞的重要生理機制之一，目前學界已定義了至少三種主要的細胞死亡途徑：細胞凋亡、自體吞噬死亡以及細胞壞死。儘管不同死亡途徑包含許多複雜交錯的訊號傳遞路徑，仍可依其「是否有凋亡蛋白酶的參與 」進行重新分類。在初步的前導實驗結果中，發現廣效型凋亡蛋白酶抑制劑無法完全保護細胞免於茲卡病毒感染所造成的死亡，意味著茲卡病毒感染除了會活化凋亡蛋白酶造成細胞死亡，亦能誘發「非凋亡蛋白酶參與之細胞死亡」。由於依賴凋亡蛋白酶的死亡是當前學界的研究主流，為了保有研究的前瞻性及未來的國際競爭力，研究團隊提出這個計畫，希望探討茲卡病毒所誘發的非凋亡蛋白酶參與的細胞死亡機制，並針對以下幾個目標進行研究：1. 探索「非凋亡蛋白酶參與之細胞死亡」對茲卡病毒感染造成的影響。2. 探索茲卡病毒造成細胞死亡的病毒毒力因子。3. 剖析 gasdermin 蛋白家族在茲卡病毒誘導的細胞死亡中的作用。4. 針對茲卡病毒誘導的細胞死亡發展治療策略。藉由全面、專注地研究茲卡病毒感染所造成的「非凋亡蛋白酶參與之細胞死亡」機制，本計畫的研究成果將揭露一個嶄新、重要、卻被忽略的茲卡病毒致病機制。期望本研究未來能對茲卡病毒感染所造成的相關疾病治療提出重要的學理依據與政策建言。 | |
| **計畫項目** | **「轉錄體與表型體共模組化」的演化意涵：生物資訊探索與鼴鼠(Arvicanthis niloticus) 轉錄體計畫** | |
| **經費需求** | **1,910 千元** | **經費來源：科技部** |
| 計畫重點 | 生物體的運作可以用不同的生物網絡來呈現，模組化結構是生物網絡的共同特徵。在先期研究中發現，同一生物體內不同層次的網絡在模組結構上有顯著的關聯性，本研究團隊稱此現象之為「共模組化」。共模組化顯著存在於轉錄體與表型體之間。本計畫的目的在使用生物資訊方法更深入探索轉錄體與表型體共模組化現象的成因，進而對基因調控雜訊的來源以及遺傳訊息傳遞的法則有更深的了解。在此同時將所得之相關法則以及模型應用於鼴鼠(Arvicanthis niloticus)的轉錄體研究。鼴鼠為日行性鼠科動物，並且在視覺、醣類代謝以及行為方面有許多與人類近似的特徵，這些特徵的存在，雖使研究人員認為鼴鼠可以取代小鼠(Mus musculus)或大鼠(Rattus norvegicus)，成為代謝生理學、營養學、眼科醫學和神 經行為學上更理想的模式物種，這些特徵背後形成的原因和機制卻不明。本研究將對鼴鼠的 17 個組織進行轉錄體定序並建構鼴鼠的基因共同表達網絡，再將該網絡與對應的小鼠與大鼠網絡，合併比較基因體資料進行演化交叉比對。本研究結果預期能夠找出參與鼴鼠演化的重要基因，並拓展囓齒目模式生物在醫學研究上的應用。 | |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **鄰苯二甲酸酯暴露經氧化及發炎作用對復發性流產影響之中介效應研究** | |
| **經費需求** | **1,546 千元** | **經費來源：科技部** |
| **計畫重點** | 復發性流產為妊娠 20 週前之連續流產達兩次以上者，約 1~5%育齡婦女患有復發性 流產，內分泌系統功能失調占復發性流產病因約 2 成，而有近半數的病因不明。鄰 苯二甲酸酯類是環境中普遍存在的內分泌干擾物，常用於化妝品、個人衛生用品等產品中。在一般族群和孕婦中，鄰苯二甲酸酯類暴露與誘發脂質氧化、發炎反應及生殖/甲狀腺功能失調有關，並可能導致復發性流產的風險，但相關機制仍尚未釐清。本研究期望探討鄰苯二甲酸酯暴露透過脂質過氧化、DNA 損傷和發炎反應指標之影響，以中介模式來建立復發性流產之致病途徑。本三年計畫期望藉由病例對照之研究設計，從臺南成大醫院婦產部已建立的 20-50 歲育齡婦女的數據庫中(約招募了 300 位復發性流產及 120 位對照組)，進行尿液中 11 種鄰苯二甲酸酯類代謝物、脂質過氧化指標(如 MDA、8-isoPF2α 等)及 DNA 損傷指標(如 8-OHdG、8-NO2Gua 等)之分析，血液中甲狀腺荷爾蒙、性荷爾蒙和發炎反應指標(如 TNF-α 等)之分析，並利用中介統計模式建立鄰苯二甲酸酯代謝物與復發性流產之致病模型，估算出經由脂質過氧化、DNA 損傷及發炎反應等不同影響機制所介導之比例，以期能瞭解鄰苯二甲酸酯類與復發性流產之相關 致病機轉，以降低鄰苯二甲酸酯類暴露對育齡婦女復發性流產之發生，並提供政府作為衛生教育決策之參考。 | |
| **計畫項目** | **創新生技醫藥產業技術綱要計畫(2/4)** | |
| **經費需求** | **33,735 千元** | **經費來源：經濟部** |
| 計畫重點 | 1. 依臨床未滿足需求，開發利基新藥，如：(1) 具抑制腫瘤生長、抑制腫瘤轉移療效的高 AXL 激酶抑制活性之候選藥物；具高選擇性、低副作用的小分子 MERTK 與 AXL 雙重激酶抗癌抑制劑。(2) 專一性高之青光眼治療 ROCK 抑制劑。(3) 可由病人自行施用的治療濕式黃斑部病變眼藥滴劑。(4) 具靶向作用的 TLR9 活化劑。(5) 具專利性藥物傳輸系統 LHRHR 標的配體-藥物複合體。(6) RAS-PROTAC 抗癌藥物，解決 Ras 難成藥問題；AR-PROTAC 藥物，克服臨床藥物抗藥性。(7) 導入人工智能技術，開發低副作用的治療異位性皮膚炎植物新藥。(8) 建立碳十四藥物代謝技術平臺，提早確認新藥開發價值。2. 開發國內自有的非侵入式癌症液態生物檢體診斷系統，提供精準化用藥治療指引與後續治療追蹤。 | |
| **計畫項目** | **智慧醫療科技應用與跨場域驗證計畫(2/4)** | |
| **經費需求** | **5,005 千元** | **經費來源：經濟部** |
| 計畫重點 | 本計畫發展輕量化影像檢測裝置，導入軟硬體整合之智慧醫療創新解決方案，以解決臺灣行動醫療服務議題為切入點，提高臺灣慢性病照護的可近性，投入重點：1.輕量化影像實證醫療服務應用：從三段五級之預防、診斷與照護三主軸，發展出四應用：1. 預防-數位口腔病理醫護行動方案；2. 診斷-超音波影像系統；3. 照護-三合一傷口感測裝置；4. 復健-二合一動作感測裝置，透過創新服務模式，滿足政策推動之醫療與照護需求。2. 醫療資料應用基盤整備：1. 建置診間聯網與跨場域資料安全傳輸平臺，用以串聯前一分項之應用；2. 研擬醫資運用法遵與資料跨域應用服務情境，以完善創新應用服務發展；3. 建立醫療品質服務與產業交換研究與雛形，促進國內外精準醫療發展。 | |
| **計畫項目** | **新世代癌症免疫治療生物藥品開發四年計畫(1/4)** | |
| **經費需求** | **31,500 千元** | **經費來源：經濟部** |
| 計畫重點 | 1. 次世代抗體藥物複合體開發：將開發抗 NTSR1 抗體藥物複合體用於癌症治療，改善化療藥物非專一性作用的問題，提高患者生存率。2. 中樞神經系統抗體前驅 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 藥物開發：抗體前驅藥物開發可使治療抗體在周邊血循環時活性被抑制以降低副作用，並增加藥物進入 CNS 效率，可於 CNS 專一性活化達到治療效果。內容包含以多發性硬化症(MS)治療藥物 Lemtrada 為標的及針對阿茲罕默症臨床試驗藥物為標的進行優化。3. CAR-T 細胞技術及智能化製程開發：克服實體腫瘤微環境的抑制，發展結合免疫檢查點抑制劑之強化型 CAR-T 細胞以及以 Akt 基因取代共刺激分子的高效能 CAR-T 細胞。並導入 In ProcessControl 及 Quality Control 的臨床級自動化封閉型免疫細胞培養生產平臺，完成細胞治療之產業鏈結。 | |
| **計畫項目** | **「自體免疫殺手細胞(IKC)治療對接受過化療或標靶治療失敗後的第 IV 期非小細胞肺癌的有效性和安全性的開放之第 II 期臨床研究」之臨床試驗統計系統建置資料處理與統計分析** | |
| **經費需求** | **448 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商建置旨揭臨床試驗統計資料系統及分析。 | |
| **計畫項目** | **評估膠原蛋白眼科基質用於前板層移植手術** | |
| **經費需求** | **76 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商評估膠原蛋白眼科基質用於前板層移植手術的效果。 | |
| **計畫項目** | **藉由 PDC-1421 Capsule 在成人過動症上評估其安全性及療效，第一部份臨床試驗之資料處理與統計分析** | |
| **經費需求** | **250 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商建置旨揭臨床試驗統計資料系統及分析。 | |
| **計畫項目** | **富含猴頭素猴頭菇菌絲體對阿茲海默氏症模型中 Tau 蛋白病變之影響** | |
| **經費需求** | **400 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商評估富含猴頭素猴頭菇菌絲體對阿茲海默氏症模型中 Tau 蛋白病變之影響。 | |
| **計畫項目** | **buckyol® anisotropic fullerols C60 影響阿茲海默氏症之動物模型的研究** | |
| **經費需求** | **800 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商以阿茲海默氏症的動物模式研究 buckyol® anisotropic fullerols C60 的影響。 | |
| **計畫項目** | **GMP 等級疫苗原液委託製造** | |
| **經費需求** | **51,800 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 本院提供疫苗開發平臺，含 PIC/S GMP 品質系統、PIC/S GMP 倉儲系統、製藥品質之水電、空調以及生物製劑廠第二病毒生產線、核心之園區、倉儲區及若干辦公區域，提供疫苗原液委託製造。 | |

| | | |
|---|---|---|
| **計畫項目** | **藥物化學實驗室與臺灣研發中心的建立** | |
| **經費需求** | **2,750 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商建立藥物化學實驗室。 | |
| **計畫項目** | **利用斑馬魚模式研究褐藻醣膠放射增敏作用及其機轉** | |
| **經費需求** | **370 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商以斑馬魚模式研究褐藻醣膠對放射增敏作用及作用機制。 | |
| **計畫項目** | **鯽魚複方(鯽引樂)在斑馬魚模型中抗肝癌和抗脂質累積作用的應用開發** | |
| **經費需求** | **40 千元** | **經費來源：民間機構** |
| 計畫重點 | 協助廠商於斑馬魚模型評估鯽魚複方(鯽引樂)抗肝癌及抗脂質累積的作用。 | |

## 參、本年度預算概要

### 一、接受政府捐助經費

科技研究計畫經費，共編列 26 億 6,444 萬 6 千元，依計畫別分述如下：

(一) 醫衛生命科技研究計畫，編列 15 億 4,842 萬 4 千元。
(經常門 14 億 9,842 萬 4 千元，資本門 5,000 萬元)

(二) 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模，編列 1 億 0,585 萬 5 千元。
(經常門 1 億 0,585 萬 5 千元)

(三) 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發，編列 7,090 萬 6 千元。
(經常門 6,890 萬 6 千元，資本門 200 萬元)

(四) 全人健康促進與成癮防治－成癮防治的深耕與推廣，編列 1,592 萬 3 千元。
(經常門 1,592 萬 3 千元)

(五) 國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫－藥物化學加值創新研發中心，編列 2,400 萬元。
(經常門 2,250 萬元，資本門 150 萬元)

(六) 蚊媒傳染病防治研究合作體系，編列 1 億 2,500 萬 8 千元。
(經常門 1 億 2,050 萬 8 千元，資本門 450 萬元)

(七) 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫，編列 6,337 萬 4 千元。
(經常門 4,582 萬 4 千元，資本門 1,755 萬元)

(八) 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發，編列 7,366 萬 7 千元。
(經常門 7,366 萬 7 千元)

(九) 建立國安及高價值疫苗之產業化中心，編列 6,888 萬 7 千元。
(經常門 5,288 萬 7 千元，資本門 1,600 萬元)

(十) 新興生醫臨床試驗提升計畫－強化早期臨床試驗能量，編列 5,831 萬元。
(經常門 5,831 萬元)

(十一) 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手，編列 2,986 萬 8 千元。
(經常門 2,986 萬 8 千元)

(十二) 食品安全智慧先導防制科研計畫－安全評估研析，編列 882 萬 1 千元。

(經常門 882 萬 1 千元)

(十三) 肥胖之整合性智慧醫療研究，編列 5,941 萬 6 千元。

(經常門 5,841 萬 6 千元，資本門 100 萬元)

(十四) 空污危害與健康防護之防制新策略，編列 3,801 萬元。

(經常門 3,801 萬元)

(十五) 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護，編列 4,067 萬 6 千元。

(經常門 2,967 萬 6 千元，資本門 1,100 萬元)

(十六) 建置國家級生物資料庫整合平臺，編列 9,023 萬 4 千元。

(經常門 8,723 萬 4 千元，資本門 300 萬元)

(十七) 健康大數據永續平臺，編列 1 億 7,118 萬元。

(經常門 1 億 5,780 萬元，資本門 1,338 萬元)

(十八) 開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平臺至臨床試驗，編列 6,188 萬 7 千元。

(經常門 5,538 萬 7 千元，資本門 650 萬元)

經建計畫經費，共編列 1,000 萬元，計畫為：

(十九) 國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫，編列 1,000 萬元。

(資本門 1,000 萬元)

綜上所述本年度接受政府捐助經費共編列 26 億 6,444 萬 6 千元。

(經常門 25 億 2,801 萬 6 千元，資本門 1 億 3,643 萬元)

## 二、專案計畫經費

(一) 政府機關：共編列 5 億 2,084 萬元(經常門 5 億 1,592 萬元，資本門 492 萬元)，依經費來源概分為：

1. 科技部專案計畫編列 4 億 5,060 萬元。
2. 其他政府機關專案計畫編列 7,024 萬元。

(二) 民間機構：共編列 5,693 萬 4 千元。

綜上所述本年度專案計畫計有 213 件，經費共編列 5 億 7,777 萬 4 千元，其中包含 159 件申請中之政府補助計畫，申請經費為 4 億 8,737 萬 6 千元。

## 三、收支營運概況

(一) 收入預算數共編列 34 億 0,061 萬 7 千元，包括：

1. 勞務收入編列 33 億 0,916 萬 3 千元。
2. 其他業務收入編列 5,551 萬 2 千元。
3. 業務外收入編列 3,594 萬 2 千元。

收入預算數 34 億 0,061 萬 7 千元,較上年度收入預算數 33 億 7,710 萬 8 千元，增加 2,350 萬 9 千元，主要係其他業務收入增加所致。

(二) 支出預算數共編列 34 億 9,135 萬 5 千元，包括：

1. 勞務成本編列 34 億 0,400 萬 6 千元。
2. 其他業務支出編列 5,764 萬 5 千元。
3. 業務外支出編列 2,970 萬 4 千元。

支出預算數 34 億 9,135 萬 5 千元,較上年度支出預算數 34 億 7,164 萬 9 千元，增加 1,970 萬 6 千元，主要係其他業務支出增加所致。

(三) 收支相抵後預算短絀數 9,073 萬 8 千元，較上年度短絀 9,454 萬 1 千元，減少 380 萬 3 千元。

依財團法人法第二條第六項訂定之「財團法人基金計算及認定基準辦法」規定，屬於永續經營或擴充基本營運能量之財產應列基金相關科目。扣除轉列基金建築設備之折舊費用 1 億 0,198 萬 9 千元，實際並無短絀。

(明細詳第 141 頁收支營運預計表)

## 四、現金流量概況

(一) 業務活動之淨現金流入 1 億 4,665 萬 9 千元，係本期短絀 9,073 萬 8 千元及調整非現金項目 2 億 3,739 萬 7 千元。

(二) 投資活動之淨現金流出 1 億 3,135 萬元，係購置醫藥研究儀器等。

(三) 現金及約當現金增列 1,530 萬 9 元，係期末現金及約當現金 12 億 9,044 萬 1 千元，較期初現金及約當現金 12 億 7,513 萬 2 千元增加之數。

(明細詳第 142 頁現金流量預計表)

## 五、淨值變動概況

(一) 本年度期初淨值 74 億 6,978 萬 8 千元，變動增加短絀 9,073 萬 8 千元，期末淨值總計 73 億 7,905 萬元。

(二) 淨值總計 73 億 7,905 萬元。

1. 創立基金 20 億元，係依據「財團法人國家衛生研究院設置條例」由衛生福利部(前行政院衛生署)分年編列預算捐助。
2. 捐贈基金 61 億 8,709 萬 3 千元，係依財團法人法第二條第六項訂定之「財團法人基金計算及認定基準辦法」規定，屬永續經營或擴充基本營運能量之財產轉列。
3. 其他基金 2 億 6,080 萬 4 千元，係依主管機關查核意見，轉入以前年度自有資金購建之不動產並已列入法院登記之財產。
4. 公積 367 萬 9 千元。
5. 累積短絀 10 億 7,252 萬 6 千元。

(明細詳第 143 頁淨值變動預計表)

# 肆、前(108)年度及上(109)年度已過期間預算執行情形及成果概述

## 一、前(108)年度決算結果及成果概述

### (一) 決算結果：

1. 勞務收入決算數 33 億 1,146 萬元，較預算數 32 億 4,177 萬 4 千元，增加 6,968 萬 6 千元，約 2.15%，主要係外接專案計畫增加所致。
2. 其他業務收入決算數 6,408 萬 4 千元，較預算數 4,433 萬 7 千元，增加 1,974 萬 7 千元，約 44.54%，主要係授權金收入及技術材料服務收入增加所致。
3. 業務外收入決算數 4,490 萬 4 千元，較預算數 4,274 萬 7 千元，增加 215 萬 7 千元，約 5.05%。
4. 勞務成本決算數 33 億 6,409 萬 6 千元，較預算數 33 億 3,610 萬 4 千元，增加 2,799 萬 2 千元，約 0.84%，主要係外接專案計畫隨收入增加而增列相關成本所致。
5. 其他業務支出決算數 8,573 萬 1 千元，較預算數 5,202 萬 3 千元，增加 3,307 萬 8 千元，約 64.79%，主要係隨收入增加而增列相關成本所致。
6. 業務外支出決算數 2,811 萬 5 千元，較預算數 3,239 萬 5 千元，減少 428 萬元，約 13.21%，主要係宿舍設施汰換等減少所致。
7. 以上總收支相抵後，計短絀 5,749 萬 4 千元，較預算數 9,166 萬 4 千元，減少 3,417 萬元，約 37.28%，主要係勞務收入增加所致。

### (二) 計畫執行成果概述

本院自 85 年成立至今，為國內唯一任務導向的專責醫藥衛生研究機構，在「加強醫藥衛生之研究，以增進國人之健康福祉」的設置宗旨下，及配合衛生福利部科技發展策略目標，以「醫藥衛生政策建言」、「國內重大疾病防治研究」、「推動醫藥生技產業」、「整合及提升國內醫藥衛生研究」、「建立國內外學術合作」等為研究策略，以成為「學術卓越、科技創新、政府智庫」的國際頂尖醫藥衛生研究機構為發展總體目標。透過各項醫藥衛生基礎與臨床的雙向轉譯研究，積極解決國人重大疾病問題，發展國內生物科技研究，提供醫療保健政策建議和提升國內醫療衛生研究水準，以全面提升國人健康水平。108 年，行政院吳政忠政委指示衛生福利部，責成本院建置「國家級人體生物資料庫整合平臺」，108 年 10 月 30 日舉辦「臺灣精準醫療啟航 Biobank 整合平臺聯盟成立發表會」，由副總統陳建仁、中央研究院院長廖俊智、行政院政務委員吳政忠、衛生福利部部長陳時中與本院院長梁賡義等人帶領下，共同點亮「臺灣精準醫療啟航」儀式，正式啟動國家級生物資料庫整合平臺計畫。此整合平臺將結合 31 家生物資料庫，計 46 萬名參與者、450 萬件檢體，以及各大醫院共同參與，未來可結合包括健保、癌症登錄、罕病等政府資料庫，提高國內生醫研究與新興精準藥物之研發應用，帶動生技產業發展與國際合作，促進

國人健康福祉。本院也是衛生福利部主要的「智庫」，108 年衛生福利部陳部長請本院規劃精準健康照護體系的計畫，且親自主持會議，協助本院進行跨司署的協調，並請本院規劃精準高峰論壇會議、健康大數據資料標準化、共同聯盟/基金運作之策略及建議。此外，衛生福利部相關司署也請本院協助規劃或研議重要醫衛議題，例如：不孕症、兒童醫療照護、醫事人力推估、生命末期照顧、毒藥癮戒治等等。藉由本院研究成果產生的醫藥衛生政策建言方面，可分為政府因而提出新策略、現有法規因此而突破，例如：本院協助衛生福利部規劃的「2030 兒童醫療與健康政策建言書」，而醫事司正依建言書進行「幼兒專責醫師制度試辦計畫」、成立「兒童臨床必要藥品及醫材專家諮議會」，並規劃「兒童困難取得藥品及醫材調度中心」。國民健康署依據本院「2019 臺灣糖尿病年鑑-第 2 型糖尿病」，擬規劃將慢性腎臟病與糖尿病的個案管理整合。論壇協助臺灣腦庫突破法規限制，促成醫事司對人體生物資料庫管理條例作出行政解釋，將取腦定義為「採集」，不受解剖屍體條例第四條 6 小時內禁止解剖之限制。並於 108 年 11 月 19 日完成第一例腦組織捐贈取腦。

本院並配合行政院與衛生福利部施政方向及當前迫切性的健康議題規劃執行研究，以提供具實證基礎的成果供政府相關部門參考，以長照及智慧醫療為例，本院「銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫」與經濟部工業局合作，以長照 2.0 政策為指引，打造具地方特色之在地安老新藍圖，並動帶長照相關的產業發展，並特別針對生醫長照領域的缺口，也就是人民需求仍未滿足之處，利用智慧科技導入，以提升服務效能與促進相關產業發展。108 年度更新增以智慧物聯網建構醫療長照整合體系，建立長照 2.0 社區醫療長照整合管理系統，整合長照 ABC 資源與社區整體照顧模式。開發之長照人力資源及媒合系統，推展偏鄉長照共享系統，以新人力模式提升長照人力及資源運用的效率。執行中亦將透過 AI 分析，尤其機器學習，提供個管師、照管師或個案下階段最佳的照顧組合，或媒合最佳的長照供需配置、優化長照服務排程。

本院是由立法院三讀通過，並經總統公布完成立法程序後設立之財團法人，不屬於公家單位，也因此沒有公權力，但有的是公信力，但公信力需要努力「經營」才能取得民眾的信任。除了本院本身學術地位很重要之外，經由媒體將一些新知以淺顯的語言傳播給社會，也就是所謂的衛教或 knowledge transmission，也是獲得民眾信賴有效的方式，此為本院需再加強投入經營的項目。為提升各界對本院研究成果的瞭解，並間接促進醫藥衛生知識的傳播，除了定期於電子報刊登外，本院也積極透過召開成果發表會、記者會或發表新聞稿等方式，讓社會大眾瞭解。108 年度計有 40 件專題透過媒體進行發表，各項研究成果除了具備學術價值，同時回饋於政策建言、產業發展外，本院也針對民眾關心的專題做專業的分享，經由媒體將一些新知以淺顯的語言傳播給社會，善盡社會責任。此外，108 年度也榮獲 8 項院外獎項，研究成果深獲各界肯定。

**本院於 108 年度目標、績效指標、衡量標準及目標達成情形如下：**

| 年度目標 | 年度績效指標 | 衡量標準 | 目標值 | 目標達成情形/整體運作成效 | 達成率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 協調、整合及補助國內各醫藥衛生研究機構之研究工作 | 整合國內醫藥衛生科技研究，提升國內研究品質 | 推動「整合性醫藥衛生科技研究計畫」，發表國內癌症、心血管與代謝性疾病、神經退化及免疫等重大疾病整合性研究論文篇數 | 210 篇，IF 平均≧4.5 | WoS 期刊論文篇數共產出 255 篇，平均 impact factor 為 5.517，IF>10 論文共有 17 篇。**【說明 1】** | 100% |
| 研究當前重要疾病 | 進行國人重大疾病轉譯醫學研究，預測疾病發生及病程變化 | 研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項數 | 11 項 | 108 年度釐清 6 個與代謝、免疫相關的標的，以及篩選出 7 項癌症生物標記，為發展臨床應用與產業化之基礎，後續仍須進一步探討及驗證其可應用性。**【說明 2】** | 100% |
| 研究醫藥衛生政策及預防保健制度 | 配合政府政策需求，進行醫藥衛生政策實證研究 | 提出促進特殊族群健康、提升慢性病照護品質之政策建議報告/指引項數 | 8 項 | 藉由舉辦論壇、與政府部門研商會議或提出建言報告等方式，108 年度共提出 11 項政策建言。**【說明 3】** | 100% |
| 推廣醫藥衛生產品與技術之研發及其成果 | 獲得國內外專利及研發成果技術 | 國內外生醫研發專利獲證數 | 25 件 | 108 年度共獲得國內、外專利共 32 件。**【說明 4】** | 100% |
| | | 國內外生醫技術移轉件數 | 4 件 | 本年度共有 4 件國內技轉案，合約金額為 1.72 億元以上。**【說明 4】** | 100% |
| 培訓醫藥衛生研究人才 | 配合政府產業政策重點，培養橋接產學研之生醫科技人才 | 與國內大學合作開設生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關學程項數 | 13 個 | 108 年度與 13 所國內大專院校合作共開設 16 項學程。**【說明 5】** | 100% |
| | | 指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關科系研究生人數 | 280 人 | 108 年度合計指導 127 名博士班學生、134 名碩士班學生、28 名學士班學生，共 289 名。**【說明 5】** | 100% |
| 促進國際醫藥衛生研究之合作與交流 | 參與國際性合作研究 | 與國外研究機構合作或參與國際性醫學研究/臨床實驗計畫總件數 | 5 件 | 108 年度共有 7 件國際合作研究，合作對象涵蓋歐、美、日、韓及東南亞國家。**【說明 6】** | 100% |
| 發展其他相關醫藥衛生之研發事宜 | 提供國內生醫研究資源及服務 | 提供國內生物醫學研究相關資料庫、實驗分析及動物飼代養等服務 | 16 項 | 持續提供 17 項生物醫學相關資料庫、分析及動物飼代養服務。**【說明 7】** | 100% |
| 配合政府科技政策所需進行相關產品之製造、加工、供應 | 配合政府需求提升國內疫苗產製水準 | 提供專業疫苗上下游製程與品管檢驗技術服務&核心設施服務(生 | 22 件 | 本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，108 年度共提供 28 件服務。**【說明 8】** | 100% |

| 年度目標 | 年度績效指標 | 衡量標準 | 目標值 | 目標達成情形/整體運作成效 | 達成率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 及服務等事宜 | | 化分析服務平臺) | | | |

註 1：年度目標達成度：計算公式為實際值／目標值，最高以 100%計；如某項目標因遭遇不可抗力因素致未能達成，經簽奉主管機關首長核定後，該項可予免計達成度。

**說明 1：108 年度共補助 109 件「整合性醫藥衛生科技研究計畫」執行，包括 83 件為鼓勵具獨立研究能力者之創新研究計畫，26 件為鼓勵新進研究人員之研究發展獎助計畫，總計產出 WoS 期刊論文共 255 篇，平均 Impact Factor 為 5.517，其中 IF>10 論文共有 17 篇。**

過去整合性計畫整體論文產出成果優異，雖然近年總經費及補助計畫件數減少，但發表為 WOS 收錄之國內外論文數目均達 200 篇，平均之 Impact Factor 亦大多維持在 4.5 以上，對我國醫藥衛生科技研究水準之提升及醫藥衛生研究人才的培育均有明顯的貢獻。108 年度代表性成果包括(1) 開發出新型一氧化氮奈米載體，可有效將惡性腫瘤血管正常化，並幫助癌症藥物及免疫細胞活化，使治療藥物有效進入腫瘤內部，有效殺死癌細胞。此突破性研究成果已申請專利，並刊登於國際知名期刊 Nature Nanotechnology。(2)發現動物體內一組自然表現的微型核糖核酸(mir-17~92)，可作為預測漸凍症發病之生物標記，並可改善漸凍症病徵，此突破性研究成果已申請專利，並刊登於國際知名期刊 Cell Stem Cell。

**說明 2：本院持續藉由進行創新性醫學研究瞭解疾病的根源，期能進一步發展早期診斷生物標記、尋找新的治療方法與開發治療藥物。108 年度本年度釐清 6 個與代謝、免疫相關的標的，以及篩選出 7 項癌症生物標記，為發展臨床應用與產業化之基礎，後續仍須進一步探討及驗證其可應用性。**

1. **6 個與代謝、免疫相關的標的**，包括：
   (1) 在空腹血糖及 liver enzyme 的研究中，已分別找到數個顯著且獨立的基因位點，且發現有幾個位點的基因變異尚未在文獻報導。
   (2) 在國際合作研究中，以超過 140 萬個人的基因組近交係數(FROH)研究，確定近交衰退透過罕見的隱性遺傳變異的作用廣泛的影響人類表型。
   (3) 血管病變研究團隊證實了 Nrk 具有抑制血管平滑肌細胞中所誘導表現發炎因子之能力，且 Nrk 可能參與了動脈內膜增生等進程。
   (4) 經由動物與細胞實驗均證實，活化 TLR2 會引起發炎反應及降低體內鈣化抑制劑蛋白形成，進而引起血管軟骨形成與動脈粥樣硬化鈣化。TLR2 發炎訊息有潛力作為預防與治療鈣化的藥物開發標的。
   (5) 開發 PP4 抑制劑可阻斷 B 細胞增生與其衍生之免疫疾病，PP4 對於 B 細胞從發育至成熟都扮演不可或缺的角色，於 B 細胞發育早期剔除 PP4 完全阻斷 B 細胞發育，於周邊 B 細胞剔除 PP4 亦導致嚴重的後天免疫缺陷。故抑制 PP4 將有助於治療 B 細胞淋巴瘤或是 B 細胞增生的相關病症。。
   (6) DUSP22 是負面調控攝護腺腫瘤細胞表皮生長因子與男性賀爾蒙受體

的訊息傳導，因此喪失該分子會導致攝護腺腫瘤透過上述兩者路徑活化而惡性演變。

2. **7 項癌症生物標記**，包括：
   (1) 發展人類化 VEGFR-2 抗體藥物以治療癌腫瘤和血管生成不正常之疾病，相關成果已進行全球、美國及臺灣專利的申請。
   (2) 首次揭露 RGS11 蛋白的過度表現與肺癌的腫瘤轉移息息相關。因此認為在血液中測得其含量，有助於早期診斷或治療後追蹤病患的指標性蛋白。並與臺大生技所進行跨領域合作，設計出全新的競爭性免疫測定和等溫核酸指數擴增法。此系統能在最短的時間內，高敏感度測得血中的 RGS11 的含量。
   (3) 探討 c-Myc 表現與胰臟神經內分泌瘤淋巴轉移之相關性，並找出 c-Myc 為治療晚期胰臟神經內分泌瘤之潛在標的。
   (4) 本院研究發現調降 ISG15 表現抑制腫瘤生長，明顯減少了 LN1-1 細胞的腫瘤淋巴管生成和淋巴結轉移。
   (5) 本院研究發現 Hox 基因族群在具有不同基因變異的胰臟癌細胞會有不同的表現，顯示 Hox 基因族群可能對胰臟癌生長及轉移扮演重要的角色。
   (6) 釐清 beta-catenin/PDGF/PEGFR 訊息傳遞途徑在胰臟癌生長及轉移的角色，同時發現 Src 酪氨酸酶抑制劑對具有 beta-catenin 高度活化的胰臟癌病人可能具有較佳的治療效果。
   (7) 本院團隊首次證明檳榔生物鹼會誘導 DNMT3B 來調節口腔癌中的 miR-486-3p/DDR1 訊息傳遞，而 miR-486-3p 和 DDR1 可能成為口腔癌的潛在治療靶標。

**說明 3：108 年度共提出 11 項政策建言**

1. **完成「2017 年國民健康訪問調查(NHIS)」專題報告**：NHIS 已於 2017 年完成第 5 次全國性國民健康調查，截至 2019 年 9 月底，NHIS 資料管理中心在資料外釋作業方面已審查通過 446 件申請案，其已經發表的中、英文論文著作共有 141 篇；研究部份也持續分析五次調查國人健康相關指標之改變趨勢，108 年度配合國健署發布 7 篇健康議題之新聞稿。此外，為了讓成果與政策連結，本院與國民健康署討論後，決定 106 年的調查報告改以研究專題的方式，分別完成「國人自評健康狀態」、「國人蔬果攝食情形」、「國人體重控制」、「國人吸菸行為」、「國人口腔健康」、「國人憂鬱情形」等專題的初稿，預計於 109 年集結成冊出版。
2. **完成國內首本為兒童量身打造的「2030 兒童醫療與健康政策建言書」**：為建立跨部門的資源整合平臺及兒童健康研究合作機制，協助衛福部進行各項兒童健康研究，本院於 104 年 4 月 2 日正式成立「兒童醫學及健康研究中心」。兒研中心成立至今已四年，期間集結公部門、非政府組織(NGO)與專家學者等二百餘位之專業建議，於 108 年完成國內首本為兒童量身打造的「2030 兒童醫療與健康政策建言書」，並針對少子化議題以及如何降低

兒童死亡率的問題，提出要如何優化兒童醫療網絡、改善周產期與緊急醫療照護、減少新生兒與兒童可預防的死亡等之相關政策建議。採納相關政策建言，衛福部將推動「幼兒專責醫師制度試辦計畫」，並責成本院兒研中心進行「109-112 年度優化兒童醫療與照護計畫」之規劃。此外，基於為提升兒童醫學及健康知識轉譯能量的使命感，本院兒研中心創建「兒童醫學及健康研究中心—囝仔及少年仔的健康加油站」網站，提供專屬兒童的衛教科普文章、專業臨床建議、兒童緊急就醫查詢、衛福部兒童相關服務平臺資訊等，供民眾及專業人士查詢。為使父母在孩童需要緊急醫療協助時，能找到最近處理兒童緊急傷病之醫療院所，網站建置「兒童緊急就醫查詢」項目，可供民眾查找最近之 3 家具有 24 小時兒童緊急傷病救治之醫療院所。

3. **提出「臺灣原住民族健康研究中心規劃」**：立法院長期關注原住民健康問題，於 108 年度中央政府總預算案中提出主決議，責成本院協助研擬原住民健康優先問題及提供原住民健康研究中心設立之中長程規劃，並集結社群研究能量，期能有效改善原住民健康不平等。爰此，本院於 108 年 2 月 11 日召開第一次「原住民族健康研究規劃小組」專家會議，會中原住民族醫療照護、公共衛生、流行病學及社會福利等相關專家學者及原民會、衛福部相關單位代表一同討論「原住民族健康研究中心」之規劃，研擬原住民健康優先問題，後續已依會議內容撰寫規劃書草案，並邀請專家學者協助研擬研究主軸，研究主軸包含資源整合平臺、政策評估、文化與社會環境、醫療衛生、健康行為發展與健康教育、心理健康發展、環境與事故傷害等。108 年 5 月 17 日召開第二次專家會議，會中修訂規劃書草案內容之宗旨與任務、目標及發展策略，並提出需增修的研究主軸內容。本院已於 7 月底前完成規劃書供衛福部參考，並於 108 年 8 月 13 日由衛福部將規劃報告函送立法院環衛委員會。
4. **完成「高雄地區(大林蒲)環境毒物健康危害之監測評估及對策研究」報告**：本院環醫所與環保署環境檢驗所合作執行研究發現，大林蒲地區最主要的健康危害物質為苯、1,3-丁二烯、氯乙烯、1,2-二氯乙烷、丙烯腈及丙烯醛。環境檢驗所於 108 年 4 月 26 日辦理風險溝通說明會，於會中向居民報告調查研究結果。高雄市政府並於 5 月成立專案辦公室，行政院於 10 月 8 日正式核定遷村計畫。
5. **宣導「酒精對於頭頸癌風險及存活之影響」**：研究發現有飲酒的頭頸癌病患死亡機率比沒有飲酒的頭頸癌病患高，主因是飲酒者在被診斷出頭頸癌時比較多是末期，包括腫瘤比較大也比較容易轉移。隨著飲酒人口及酒精消耗量增加，以及臺灣約一半的人口缺乏完整的乙醛去氫酶功能，可預見未來在臺灣頭頸癌以及與酒精相關癌症之發生率及死亡率將不斷上升。研究成果已發表於 Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention (2019)，並於 11 月 25 日假衛生福利部召開「酒精對於頭頸癌風險及存活之影響」記者會，希冀透過科學研究實證加強罹癌危險因子之癌症防治與健康宣導。

6. **針對 Fluoroquinolone 使用量升高所造成的醫藥衛生議題向疾管署提出建言**：本院研究團隊彙整歷年抗藥性微生物監測及抗生素使用情形資料，針對 Fluoroquinolone 使用量在健保紀錄以外，使用量逐年升高，造成抗藥性上升、新型 colistin 抗藥機制 mcr-1 藉由質體傳播、及加護病房超級細菌感染增加健保負擔等議題向疾病管制署提出政策建言。團隊研究發現民眾可以從健保以外的途徑拿到 quinolone 類抗生素，例如：藥局賣抗生素，民眾自費等。為避免 quinolone 被濫用，抗藥性持續上升，建議加強教育醫療專業人員及民眾正確使用抗生素，另外，也建請政府能研議有效方法防止抗生素私下自費使用，並提出短期及長期策略供疾管署參考。短期應追蹤國內製造使用、進出口的抗生素流向，依照 WHO 所建議，公布給學者分析；長期應定期將藥局販賣及進貨數量，對比健保申報的數量，偵測是否有落差，第一時間做出因應措施，監測本身也能遏阻非法販賣的行為。
7. **提出國家級之高齡健康及長照研究中心的設置目標與規劃方向**：本院論壇刻正辦理衛福部「高齡健康與長照研究中心研議計畫」，廣邀國內老年醫學、醫療照護體系、人口政策、健康福祉促進暨保護、衛生、社會服務研究及產業等相關領域專家學者擔任計畫委員，研商國家級之高齡健康及長照研究中心的設置目標與規劃方向。經論壇委員討論。目前提出此中心的目標有：(1)強化國家智庫的功能；(2)滾動式檢討人口及福利策略；(3)建立以社區為主的健康資料中心；(4)建置虛擬技術整合與實體組織運作的研發平臺；(5)擴展高齡健康與長照研究的深度與廣度。目前中心規劃三大主軸架構，包括「虛擬模式」：學研單位或地方透過計畫推動，即特色研究中心，執行短中期的研究、由專案小組主責研究規劃及管理；「實體模式」：以加強現有單位功能為主，此實體中心可與相關研究單位或特定地區醫療照護機構合作、建立分中心；「資料中心」：建立社區健康資料據點，配合研究資料統整匯集，進行資料串連與分析，以建立完整的高齡健康資料中心。
8. **舉辦「2019 國家衛生研究院論壇成果研討會」**：108 年度成果聚焦『人口高齡化與社會福利—社會投資的反思』、『發展多元、整合、友善、復元為導向的社區精神患者照護體系』、『探究弱勢兒少保護個案之風險管理與身心發展』、『臺灣護理人力發展之前瞻策略規劃』、『預防接種服務財務解決對策』及『臺灣腦組織資源聯盟』等 6 項議題，邀請產、官、學、研各界共同參與，對各個議題踴躍討論，也邀請立法院社會福利及衛生環境委員會邱泰源立法委員，以及衛生福利部何啟功次長蒞臨開幕致詞。會議由論壇總召集人吳成文院士說明論壇以跨領域，跨單位，跨部門的多元運作方式，建立實證研究機制，將多項成果凝聚成冊，並直、間接促成相關法規的調整與推動跨單位合作。
9. **「論壇」政策建言出版品**：108 年度共完成「兒虐議題之教育推廣與提升警政人員專業兒保效能」(複審中)、「臺灣藥物濫用防治策略：行動綱領與實施方案」(即將出版)、「低效益醫療評估研究-改善政策之探討」(已出

版)、「我國高齡長者健康識能之決定因子與其健康結果」(即將出版)及「精神病人社區照顧需求探討及評估」(複審中)等 5 項議題之政策建言彙整，目前已陸續出版中。

10. **提出「細懸浮微粒($PM_{2.5}$)特徵對民眾健康影響之研究」總結報告**：本院環醫所與環保署共同執行《細懸浮微粒($PM_{2.5}$)特徵對民眾健康影響之研究》計畫，於 107 年底提交 4 年總成果報告，總結研究所發現的 $PM_{2.5}$ 對於敏感族群的健康影響，並提出除了 $PM_{2.5}$ 之外，仍必須關注 $NO_2$ 及 $O_3$ 等空氣污染物,同時也建議我國的空氣品質標準應逐步修正至 WHO 的建議標準。立法委員並於 108 年 10 月 9 日質詢環保署時，亦引用本院研究成果要求環保署提高我國的空品標準。

11. **提供衛福部食藥署食品包裝材料及印刷油墨高關注物質清單**:本院環醫所與食藥署、農委員合作「食品安全智慧先導防制科研計畫」政策額度計畫，108 年度本計畫彙整食品容器、包裝材料及印刷油墨成分物質，蒐集體外高通量毒性篩選資料並開發證據權衡評估系統整合 4 種具互補性之計算毒理學預測模型，評估物質的生殖發育毒性，建立食品容器、包裝材料及印刷油墨成分物質危害排序清單,並提供食品包裝材料及印刷油墨高關注物質清單予食藥署，作為優先管理建議針對發育毒性建立食品容器、包裝材料及印刷油墨之優先關注名單。

**說明 4：108 年度專利申請共計 34 件，專利獲證計有 32 件；產學合作案計 84 件，合作金額為 343,126 千元。目前已完成國內技轉案 4 件，合約金額達 1.72 億元以上**。專利、技術移轉情形及重要成果如下：

1. **抗 ENO-1 單株抗體藥物開發已獲美國 FDA 人體臨床試驗審查通過**：本院於 103 年將抗甲型烯醇酶(α-ENO1)單株抗體研發成果授權予生物技術開發中心，共同合作開發其抗體之人類化及在癌症治療的方法。於 104 年 9 月成功地將「抗 ENO-1 單株抗體藥物開發」技術專屬授權予本國生技公司。這項「人類化甲型烯醇酶特異性抗體於癌症、多發性硬化症、類風濕性關節炎及敗血症治療之應用」目前已獲 12 項專利，另有多項專利尚在審核或送件中。於 108 年 5 月 17 日申請美國 FDA 人體臨床試驗審查(IND)並獲通過，準備開始執行第一期臨床試驗收案。此研發成果不僅證實本院在藥物開發及轉譯醫學研究的能力與實力，也將為全球相關疾病患者帶來福音。

2. **微流體雙微井單細胞培養晶片技術**：自 105 年與元錦生物科技股份有限公司(元錦生技)攜手合作微流體生醫晶片領域相關合作計畫，今年度與其完成技轉授權簽約，並獲得第十六屆國家新創獎。傳統方式抓取單細胞的效率約 10~20%，而透過此創新技術的效率可提升至接近 80%。更重要的是，操作省時，並且可依實驗需求，選擇不同尺寸的孔洞搭配，以篩選出不同的單顆細胞，達到高效率的單細胞篩選與培養，此項技術具備高產率、高存活率、高效率、友善使用者操作介面、低操作成本及低設備成本等多項優勢，能為實驗者省下大量的時間成本。研究成果目前已獲得美國與中華民國的專利。

3. **奈米抗肥胖藥物調節活體油脂吸收之創新應用**：傳統減肥藥之成份易造成腹瀉、油便等副作用，奈米抗肥胖藥物調節活體油脂吸收之創新應用技術利用中孔洞奈米材料(Mesoporous silica nanoparticles, MSNs)來吸附並膠固化腸胃道多餘未降解之油脂，可有效降低以 Lipase 抑制劑為主的抗肥胖藥物之副作用，預期未來 MSNs 可與 Orlistat 製成新劑型，大幅強化該類藥物的效用及市場發展。本技術目前已獲美國、歐洲、澳洲、中國、加拿大及臺灣等多國專利，未來在市場上極具發展潛力。並榮獲 2019 未來科技展「未來科技突破獎」及第 16 屆國家新創獎「學研新創獎」。
4. **利用桿狀病毒表現系統量產流感大流行疫苗**：團隊所開發出的類病毒顆粒疫苗平臺可做為流感病毒大流行所採用的替代方法。團隊建立了類病毒顆粒疫苗的一條龍生產平臺，從類病毒顆粒的建構、小量生產到純化以及免疫效力等方向做探討，以改善類病毒顆粒流感疫苗的製程及其免疫保護力為目標。類病毒顆粒流感疫苗製程除了提供更安全的施打品質及提升其免疫效果外，可以大幅降低廠房建置成本 (無需高風險生物安全第二或三等級的廠房)。此外，本平臺也可以用於生產季節性流感及其他感染性疾病的疫苗製造。
5. **以懸浮型狗腎細胞(sMDCK)培養技術量產流感疫苗**：本技術平臺可以應用於流感大流行以及季節性流感疫苗的製造(包含 pandemic and seasonal influenza vaccines)，對於流感大流行疫苗的量產製造，可以幫助如果雞胚蛋製程因禽流感而無法及時供應足夠的流感疫苗，提供一個快速製造的方法。榮獲第十六屆國家新創獎。
6. **開發 AhR-RORγt 蛋白質複合體治療自體免疫疾病之嶄新的生物標記與治療標靶**：MAP4K3(GLK)訊息傳遞路徑引發 AhR-RORγt 蛋白質複合體，因而專一性誘發 IL-17A 大量產生，為自體免疫疾病深具潛力的治療標靶。IMS Health 估計自體免疫疾病藥物市值於 2020 年將高達 950 億美元。本項發明已申請美國、臺灣，及 PCT 多國專利。將可應用於治療自體免疫疾病，降低健保支出。
7. **開發 GLK-IQGAP1 蛋白質複合體治療癌症之嶄新的生物標記與治療標靶**：GLK-IQGAP1 蛋白質複合體及 GLK 誘發之 IQGAP1 磷酸化程度，將能作為癌症復發轉移的預測指標及治療標靶。IMS Health 估計癌症藥物市值於 2020 年將高達 1500 億美元。本項發明已申請美國、臺灣，及 PCT 多國專利。將可應用於治療癌症，降低健保支出。
8. **具治療與診斷阿茲海默氏症之多功能的新穎 Aβ 抗體藥**：此研究成果不僅提供可能治療阿茲海默氏症的新藥，更解釋可溶性環氧化物水解酶在疾病的重要性。研究成果對於治療阿茲海默氏症，提供具有潛力的新穎抗體藥與重要的理論基礎。成果已發表在 J Neuroinflammation (2019)
9. **抗癌候選發展藥物 DBPR216**：本院團隊發展之抗癌候選發展藥物 DBPR216 為一 c-Kit 激酶抑制劑，於 108 年 4 月 8 日與泰緯生技完成技轉授權簽約，由其接棒後續研發工作，推動治療胃腸道基質瘤與急性骨髓性白血病的新

一代抗癌藥物 DBPR216 的臨床前與臨床試驗。此合作計畫是產官研多方接力合作，達成加速新藥研發產業化的成果展現，為本院結合科技部、衛福部以及經濟部，續銜接到業界的首例。此案以產官研接力合作的模式，將可加速新藥研發成果產業化腳步，提供了可行且有效之參考模式

**說明 5：本院 108 年度與 13 所大專院校、開設 16 個合作指導的研究生的系所或學程(如下)。包含本院獎助及參與合作學程之研究生人數共 289 位，其中博士生 127 名碩士生 134 名、大專生 28 名。**

| 編號 | 學校 | 系所/學程 | 招生起始學年 |
|---|---|---|---|
| 1 | 國防醫學院 | 生命科學研究所 | 85 |
| 2 | 清華大學 | 醫學生物科技學程 | 95 |
| 3 | | 結構生物學程 | 97 |
| 4 | | 生醫影像與奈米診療學程 | 109 |
| 5 | 中央大學 | 生命科學系分子醫學組博士班 | 97 |
| 6 | 中興大學 | 組織工程與再生醫學博士學位學程 | 98 |
| 7 | 中國醫藥大學 | 老化醫學博士學位學程 | 99 |
| 8 | 高雄醫學大學 | 環境職業醫學博士學位學程 | 99 |
| 9 | 臺北醫學大學 | 神經再生醫學博士學位學程 | 100 |
| 10 | 臺灣大學 | 分子與細胞生物學研究所 | 100 |
| 11 | 東海大學 | 生命科學系研究所 | 100 |
| 12 | 政治大學 | 神經科學研究所 | 104 |
| 13 | 交通大學 | 生物科技研究所 | 104 |
| 14 | 聯合大學 | 理工科技轉譯醫學學程 | 105 |
| 15 | | 工程科技轉譯醫學國際碩士學位學程 | 105 |
| 16 | 中原大學 | 精準生物醫學工程學程 | 107 |

**說明 6：108 年度共有 7 件國際合作研究案刻正推動中**

1. **本院於 108 年啟動 G2020 群體基因體學先導計畫，與 Illumina 公司合作，共同建構群體基因體學之營運架構**。本院在科技部計畫經費的補助下建立高通量基因體定序的核心能力，此項先導計畫預計於 2020 年底為患者及家屬完成 10,000 個基因體定序。為了加速該項計畫進行，本院與 Illumina 公司建立夥伴關係，共同開發有效營運之基礎架構，包含基因體數據管理和分析服務；此項合作亦為後續其他領域之合作者及第三方參與者建立基礎。Illumina 與本院該項合作的關鍵項目為「資訊科學」，Illumina 將推展其分析平臺(Illumina Analytics Platform)和終端使用者應用工具(例如：DRAGEN、BaseSpace)，以強化基因體數據交換，確保數據使用之安全性。有效鏈結基因體與 eHealth 數據，提供臨床、研究與業界團體不同用途之使用。
2. **本院「行政院旗艦計畫-建立亞太疫苗及血清研發中心」成立「亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)」**，收集東南亞國家腸病毒流行病學及疫苗法規資訊，進而輔導國內廠商進行跨國臨床試驗及拓展國際市場。APNES 現有會員包括位於臺灣、越南、柬埔寨、泰國及馬來西亞 5 個國家的 7 個機構。因菲律賓的國家實驗室是世界衛生組織(WHO)認證的小兒麻痺病毒實驗室，近年來對小兒麻痺病毒以外的腸病毒也開始重視，菲律賓人口超過一億，且與臺灣的交流非常密切，為利 APNES 的合作網絡更加完整，於 108 年 3 月拜訪菲律賓熱帶醫學研究所(Research Institute for Tropical Medicine, RITM)。菲律賓 RITM 負責全菲律賓傳染

病檢驗研究與防治措施，加上 WHO 西太平洋辦公室位於馬尼拉市，促使小兒麻痺病毒實驗室成員得以頻繁參加小兒麻痺病毒檢驗等相關國際會議，參與國際事務經驗豐富。未來雙方建立國際合作關係，將有助於本院收集國際衛生資訊以及拓展國際知名度。

3. 登革熱和茲卡病毒同屬黃病毒科，二者在病毒學上具有高度相似性，且皆可經由埃及斑蚊傳播至人類。因馬來西亞地屬熱帶氣候，長期有登革熱疫情發生，而茲卡病毒在 105 年全球性流行時，相較於鄰近的新加坡，馬來西亞反而並無明顯的茲卡病毒的傳播。藉由「臺灣重要新興感染症研究計畫」新南向國際合作計畫，**本院與馬來西亞馬來亞大學熱帶傳染病研究及教育中心(TIDRECT)合作，探討登革熱病毒感染所引起的免疫反應是否使得馬來西亞民眾免於茲卡病毒的感染與傳播。**此合作計畫促進臺馬更緊密地合作與互訪交流，包括研究團隊於 108 年 1 月參訪 TIDRECT 以及後續互訪與研究合作也持續進行。
4. 「醫療衛生合作及產業鏈發展」是政府推動新南向政策重點之一，以國際防疫合作及防疫科技產業鏈結方式，與新南向國家互動交流。本院旗艦計畫「建立亞太疫苗及血清研發中心」，透過疫苗開發與產業鏈結，以提升防疫安全與東南亞國家結盟合作。108 年有感於法國巴斯德研究所卓越成就深受國際推崇，**本院與國立清華大學生命科學院達成合作共識，以建構新竹地區成為巴斯德海外研究網絡新據點為目標，聚焦東南亞國家專業人力，運用臺灣生醫研究成果，吸引國際優秀博碩士生來臺學習。** 108 年 6 月本院與臺灣國立清華大學、越南胡志明市巴斯德研究所與芽莊市巴斯德研究所簽訂四方 MOU；9 月舉辦臺越四方機構聯合招生研習會，由四方代表共同致詞開幕。本院旗艦計畫團隊預計開設「疫苗與血清開發」課程，介紹腸病毒流行偵測及腸病毒、流感疫苗與蛇毒血清開發趨勢，另邀請法國巴斯德研究所介紹重症登革熱預測性生物標記、芽莊市巴斯德研究所介紹於越南所執行跨國傳染性疾病計畫；清華團隊則預計開設「疾病結構生物資訊學」課程，提供熱帶疾病結構生物資訊及藥物開發內容，現場不少的學生對臺越聯合授課皆展現高度興趣，為未來合作展開嶄新的開始。
5. 108 年 9 月 21 日，**本院與胡志明市第一兒童醫院於胡志明市共同舉辦國際兒科研討會，透過研討會分享臺灣醫藥科技發展成果**，進一步展現國內醫療衛生軟實力，提升臺灣國際知名度，當日活動有來自越南各地超過 300 位以上醫事人員與會。
6. **本院與日本東京國立癌症中心中央醫院(National Cancer Center Hospital, NCCH)於罕見腫瘤跨國登錄之臺日合作。**以本院臺灣癌症研究合作組織 TCOG 統計中心之 CTIMeS 平臺，尋求兩國共同建立亞洲罕見腫瘤跨國聯合登錄合作。108 年 9 月本院團隊受邀赴日，出席「臺日罕見腫瘤(胃腸道基質瘤)跨國登錄共識會議 Taiwan-Japan GIST ReGISTry Meeting」，雙方並就未來臺日兩國於胃腸道基質瘤之臨床試驗、數據整合、大數據分析與前瞻性登錄等合作議題進行交流與討論。**目前已在規劃雙方簽署共同合作合約，**

**預期藉由此合作將可評估胃腸道基質瘤在臺日兩國的盛行率；對於該疾病未來之診斷、治療及預後提供重要的資訊。**

7. **本院 108 年 11 月與羅氏集團簽訂合作備忘錄，本次合作備忘錄在衛生福利部陳時中部長、羅氏大藥廠全球個人化醫療 Ron Park 副總裁的見證下，由本院梁賡義院長和臺灣羅氏大藥廠許藹齡總經理共同簽署。**本院作為任務導向型的國家最高醫藥衛生研究機構，透過與衛生福利部共同建構臺灣精準健康照護體系，希望藉由精確分析的基因型態，提供患者精準的醫療照護模式，在提升醫療照護品質的同時，也能降低不必要的醫療支出。未來，羅氏將投入資源針對指定癌別患者提供支持，並與本院朝下列四個方向共同努力：(1) 促進全方位癌症基因檢測或該類型相關檢測之普及，包含加速法規審查與健保給付之研議，以期能更符合未來精準醫療之需求；(2) 個人化醫療用藥機制之建立，協助癌症患者能使用到針對基因突變相對應的治療用藥(molecular guided treatment options, MGTO)；(3) 建立可永續發展之國家級基因資料庫，且於民眾知情同意下與其他國家級健康資料庫結合，並訂定後續資料釋出及產業應用之相關規範；(4) 推動運用真實世界證據以作為查驗登記與健保給付之參考。

**說明 7：108 年度本院共提供生醫研究 17 項服務，服務項目包括：**

1. 衛生福利資料科學中心國家衛生研究院研究院分中心
2. EMBOSS (European Molecular Biology Open Software Suite)序列分析線上服務
3. The Wisconsin Package (簡稱 GCG)線上序列分析服務
4. 參與科技部生技類核心設施平臺維運計畫，與國立清華大學、國立交通大學、國立成功大學、中央研究院資訊研究所等合作成立「生技醫藥生物資訊核心(BP Bioinformatics Core)」，由本院擔任行政協調中心，整合五個機構自行研發的 52 種生物資訊分析工具及 25 種加值型資料庫。
5. 細胞庫核心設施(與食工所合作)
6. 核酸定序核心實驗室
7. 光學生物核心實驗室
8. 流式細胞儀核心實驗室
9. 基因微陣列核心實驗室
10. 活細胞培養裝置及多維影像應用分析系統
11. 蛋白質化學核心設施
12. 病理核心實驗室
13. 實驗動物中心
14. 動物行為核心設施
15. 基因轉殖鼠核心實驗室
16. 斑馬魚核心實驗室
17. IVIS Spectrum 3D 活體影像系統

**說明 8：108 年度核心設施生化分析服務平臺已辦理 28 項服務案。**本院生物製劑廠之核心設施生化分析服務平臺，服務產、學、研界進行胜肽合成、純度分析、

蛋白質鑑定及儀器使用等服務，其中包含特殊胜肽及官能基等合成服務，亦提供分析儀器、協助廠商擬定參數及試驗步驟執行胺基酸水解、光譜分析及影像分析，期加速生技產業發展。

**本院於 109 年度目標、績效指標、衡量標準及目標值設定如下：**

| 年度目標 | 年度績效指標 | 衡量標準 | 目標值 | 備註 |
|---|---|---|---|---|
| 協調、整合及補助國內各醫藥衛生研究機構之研究工作 | 整合國內醫藥衛生科技研究，提升國內研究品質 | 推動「整合性醫藥衛生科技研究計畫」，發表國內癌症、心血管與代謝性疾病、神經退化及免疫等重大疾病整合性研究論文篇數 | 220 篇，IF 平均≧4.5 | 108 年目標值：210 篇，IF 平均≧4.5<br>108 年實際值：255 篇，IF 平均 5.517<br>107 年實際值：231 篇，IF 平均 4.398 |
| 研究當前重要疾病 | 進行國人重大疾病轉譯醫學研究，預測疾病發生及病程變化 | 研發具預測癌症及代謝性疾病變化之生物指標項數 | 11 項 | 108 年目標值：11 項<br>108 年實際值：13 項<br>107 年實際值：11 項 |
| 研究醫藥衛生政策及預防保健制度 | 配合政府政策需求，進行醫藥衛生政策實證研究 | 提出促進特殊族群健康、提升慢性病照護品質之政策建議報告/指引項數 | 10 項 | 108 年目標值：8 項<br>108 年實際值：11 項<br>107 年實際值：11 項 |
| 推廣醫藥衛生產品與技術之研發及其成果 | 獲得國內外專利及研發成果技術移轉 | 國內外生醫研發專利獲證數 | 20 件 | 108 年目標值：25 件<br>108 年實際值：32 件<br>107 年實際值：26 件 |
| | | 國內外生醫技術移轉件數 | 5 件 | 108 年目標值：4 件<br>108 年實際值：4 件<br>107 年實際值：2 件 |
| 培訓醫藥衛生研究人才 | 配合政府產業政策重點，培養橋接產學研之生醫科技人才 | 與國內大學合作開設生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關學程數 | 16 個 | 108 年目標值：13 個<br>108 年實際值：16 個<br>107 年實際值：15 個 |
| | | 指導國內大專院校生醫科技、轉譯醫學及科研產業相關科系研究生人數 | 260 人 | 108 年目標值：280 人<br>108 年實際值：289 人<br>107 年實際值：306 人 |
| 促進國際醫藥衛生研究之合作與交流 | 參與國際性合作研究 | 與國外研究機構合作或參與國際性醫學研究/臨床實驗計畫總件數 | 6 件 | 108 年目標值：5 件<br>108 年實際值：7 件<br>107 年實際值：8 件 |
| 發展其他相關醫藥衛生之研發事宜 | 提供國內生醫研究資源及服務 | 提供國內生物醫學研究相關資料庫、實驗分析及動物飼代養等服務 | 16 項 | 108 年目標值：16 項<br>107 年實際值：17 項<br>107 年實際值：16 項 |
| 配合政府科技政策所需進行相關產品之製造、加工、供應及服務等事宜 | 配合政府需求提升國內疫苗產製水準 | 提供專業疫苗上下游製程與品管檢驗技術服務&核心設施服務(生化分析服務平臺) | 22 件 | 108 年目標值：22 件<br>108 年實際值：28 件<br>107 年實際值：26 件 |

上述為本院 108 年度各項研究計畫成果，109 年度迄今本院推動 18 大項研究計畫及業務成果分述如下：

## 1. 醫衛生命科技研究計畫

(1) 衛生政策及醫療保健研究：「醫事人力發展評估計畫」已初步完成西醫師專科醫師供給模型、健保服務量需求推估等工作，目前尚待住院醫師供給模型及 2013 年校正後，預計於 4 月初召開專家會議討論初步結果。

(2) 促進中老年人健康老化：HALST 計畫臺北市新光醫院附近社區第二期收案目前完成個案家訪收案數為 486 位，完成健檢收案數為 376 位。此外，蒐集與彙整之後將建置「老化資源共享整合平臺」中有關老年常見的慢性病 (如：糖尿病、高血壓、心臟病、骨質疏鬆症..等)、長者跌倒、口腔保健、營養不良與運動...等部分的相關資料。

(3) 兒童醫學與健康研究：刻正盤點衛生福利部「通訊診察治療辦法」、國家通訊傳播委員會「電信普及服務管理辦法」、教育部「幼兒教育及照顧施行細」及「全民健康保險醫療資源缺乏地區」偏遠地區的定義，彙整(鄉鎮)異同，以研析不同定義對偏鄉新生兒死亡率呈現劣勢的影響。

(4) 臺灣微生物抗藥性監測：針對 400 多株凝固酶陰性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococci, CoNS)的 NGS 16S 定序結果，使用兩個 16S databases 作菌種判斷，發現有幾個菌種之判斷兩個 database 有差異，正進一步調查中。並持續建立已完成全基因體定序的 100 多株 MRSA 的抗藥基因譜，並開始跟實驗室抗藥測試表現型的結果比對，所建立的流程將應用於抗萬古黴素腸球菌的分子流行病學調查。

(5) 代謝及免疫發炎疾病：社區成人心血管危險因子長期變化追蹤研究方面，動脈硬化與認知功能衰退，分析已收案 700 位中壯年成人，初步顯示肥胖與同半胱胺酸與認知功能有關。此外，團隊使用多重基因轉基因斑馬魚，給予保健食品如褐藻醣膠、鯽魚水萃物、香椿及保肝丸的萃取物，探討降低脂肪肝、抑制肝癌等作用，初步發現 CD36 高脂飲食 15 天幼魚給予褐藻醣膠、鯽魚水萃物、香椿及保肝丸的萃取物，脂肪肝形成大幅下降。

(6) 癌症預防及治療：胃腸胰臟神經內分泌瘤基因及流行病學之研究：持續收集胃腸胰臟神經內分泌瘤之臨床檢體及個案資料，開始利用胰臟神經內分泌瘤細胞株研究 c-Myc 基因異常表現對淋巴轉移影響之動物實驗。在 QGP-1 細胞植入 NOD-SCID 老鼠的實驗中, 初步研究發現合併 RAD001 與 10058-F4 或 VEGFR3/Fc 可降低淋巴的轉移。

(7) 老化及神經退化：腦中風與神經發炎方面，團隊以出血性腦中風動物鼠測試國外開發的 CXCR4 對抗劑 AMD3100 及本院研發的 CXCR4 對抗劑效果，初步顯示 CXCR4 對抗劑可降低出血性腦中風損傷，具神經保護作用。

(8) 環境健康：利用小鼠血管平滑肌細胞(VSMCs)篩選出四種天然化合物處

理細胞之適當作用濃度，以利後續探討天然化合物之保護作用，觀察其是否減輕臺灣空氣懸浮微粒所誘導的血管平滑肌細胞損傷。以 3T3-L1 adipocytes 細胞株探討 MEHP 環境賀爾蒙對脂肪細胞代謝機轉發現，脂肪細胞能量代謝變化並不會受到超長碳鏈脂肪酸所影響。

(9) 感染症及微生物菌相：已建立小鼠菌血症模式，評估不同的治療策略對具臨床及流行意義的抗藥性金黃色葡萄球菌感染療效，並找出不同菌株的 LD80 感染劑量，證實 Minocycline 對各菌株引起的菌血症皆有顯著的治療效果，可有效降低菌株造成的菌血症死亡率。

(10) 研究平臺及疾病模式發展：以系統生物學方法解析及預測人類基因的功能，已預測視覺、嗅覺、心搏異常疾病以及心肌再生等相關的之數組基因群，並完成 HPO-OMIM-PubMed 人類遺傳疾病相關基因的資料整合。

(11) 新藥開發核心技術之建構發展與運用：配合 2019-nCoV 疫情，率先完成瑞德西韋毫克級合成，接續完成公克級合成，並且完成「結晶化」，這是邁入公斤級的重要階段，也是未來藥商量產的重要步驟。

(12) 生醫工程與奈米醫學：奈米醫學研究方面，確認新藥「奈米鉑」在常氧下和厭氧下，對「具有免疫抑制藥物抗性大腸癌細胞株-MC38」之毒殺效力。利用細胞培養測試常氧(normoxia)環境和低氧(hypoxia)環境下，新藥「奈米鉑」對 MC38 大腸癌細胞之毒殺效果，結果發現新藥「奈米鉑」在常氧下時，低劑量 1.25 mg/mL 就能毒殺 50%以上癌細胞，但是在低氧下，毒殺能力變弱；「奈米鉑」劑量要給足到 2.5 mg/mL 時，毒殺能力不受氧氣環境影響，而順鉑(cisplatin)是當對照藥物組。

(13) 建立生物經濟鏈結的技術平臺：發展以微米粒子為載體的治療性疫苗降低侵襲性念珠菌感染，以念珠菌微粒疫苗免疫小鼠兩次後，發現可以增強抗體產生，較不加微粒的蛋白疫苗組高約 10 倍。分別以念珠菌微粒疫苗皮下免疫小鼠 1, 2 和 3 次，發現微粒疫苗免疫 2 次即可達到與免疫 3 次組相似的抗體反應，兩者都較不加微粒的疫苗免疫 3 次，免疫原性更強。

(14) 生醫研究資源服務與核心設施：生醫研究資源方面，衛生福利資料科學中心本院研究分中心本季獨立作業區共 20 件申請案、使用時數計 2,088 小時。細胞庫核心設施本季完成 10 株細胞株之增殖與保存，對外提供 258 批次之細胞株；舉辦 4 場生物資訊處理主題之教育訓練，以及發表 1 篇電子報「建構具有信心程度的仿真基因調控網路模型」主題。

(15) 推動醫藥衛生研究：人才培育及研究生學程推動方面，於 1 月 17-18 日辦理中興大學組織工程學程 Research Retreat、地點為惠蓀林場舉辦，共計約 80 人與會。推動「本院-清大-越南胡志民及芽莊巴斯德研究所四方合作之境外學分班」，預計開放招生國際研究生 5 位名額，本院研究人員將參與授課。

(16) 建立國內外學術合作：「臺灣精神醫學研究網絡」團隊持續推動「UCLA Matrix Intensive Outpatient Treatment Model/整合性成癮密集治療模式 」之國內多中心試辦。目前已涵蓋臺北市立聯合醫院松德院區、林森昆明中醫院區，本季新增高雄市立凱旋醫院申請試辦執行。 推動之「整合性成癮密集治療模式」，第二梯次試辦於去年 12 月在臺北市立聯合醫院松德院區開始，共招募 12 名甲基安非他命成癮者進行每周三次密集團體治療；預計於 109 年 4 月 24 日完成為期共 16 週之療程。

**2. 符合 PIC/S GMP 生物製劑廠營運規模**

(1) 執行疾管署卡介苗委託製造案，依合約於 109 年 2 月 14 日完成 1 萬 2,000 瓶成品交貨驗收。為利後續交貨，本廠於 109 年 1 月完成 3 批次成品包裝，目前進行檢驗中，預計將於 109 年 4 月完成放行檢驗。

(2) 執行疾管署抗蛇毒血清委託製造案，依合約於 108 年 12 月 12 日及 109 年 2 月 14 日分別完成 1,500 盒及 1,000 盒成品交貨驗收。為利後續交貨，本廠於 109 年 3 月向食藥署申請 2 批次成品封緘檢驗，目前進行檢驗中，預計將於 109 年 5 月完成封緘檢驗。

(3) 為保持流感疫苗生產能量，今年持續進行拋棄式微載體生物反應器製程演練及品質檢測演練，並將產量提升至 100~150 公升，預計第 2 季開始第一階段 50 公升演練；另為提升因應不同病毒株流行之應變能力，今年亦規劃評估以新病毒株進行製程演練，已取得 WHO 公告之 3 株新候選病毒株，並進行細胞培養馴化試驗中，預計第 2 季可取得試驗結果，以評估以此進行製程演練之可行性。

**3. 新穎標靶之創新藥物研究與開發**

(1) MTHFD2：進行先導化合物衍生物之合成與活性測試，以及指標化合物活體內標靶抑制與抗癌活性確效研究。

(2) LILRB1：進行具中和活性之鼠源抗體 de novo 胺基酸序列分析。

(3) HSP90：人源化修飾 A 版本保有較佳的抗癌活性，進行後續大量生產與 QC 驗證。已完成 HSP90 抗體之 Alanine scanning 位於 HSP90 Flexible linker 之間胺基酸序列，特殊胜肽庫(peptide library)之設計與抗體結合之 ELISA 分析測試。

(4) CSF1R：進行 3 個有潛力的先導化合物於 M-NFS-60 動物模型實驗的藥效評估 初步可見藥物抑制腫瘤生長。

(5) NASH：建立 VAP-1 參考化合物合成方法，並完成合成；開始測試 VAP-1 酵素活性方法，以及以 VAP-1 蛋白質結構進行電腦模擬測試

(6) PDX：持續收集臨床檢體進行 PDX 模型建立。新建立的 PDX 進行系統生物學分析。利用已建立的 PDX 模型進行藥物研究。

**4. 物質成癮研究計畫**

(1) 為探討藥癮者子女醫療與社會服務之需求，本院研究團隊本季分析藥癮者後代子女在六歲以前發生發展遲緩等主題，陸續完成資料串連與清理、變項整理及相關文獻彙整等。

(2) 為研發治療俱樂部濫用藥物引發的相關精神疾病藥物，評估「二甲基甘胺酸」對甲基安非他命場地制約反應之改變。本季成功建立甲基安非他命對於場地制約的成癮動物模式，初步發現二甲基甘胺酸不影響甲基安非他命場地制約反應。

(3) 本院執行之新興物質成癮者追蹤研究，運用藥癮者社交網絡，招募社區新興物質濫用者參與，本季新增招募社區 K 他命未治療之使用者 8 位。累計收案 K 他命使用者治療組 27 位、未治療組 35 位，無施用藥物對照組 15 位。

(4) 針對甲基安非他命使用者接受緩起訴戒癮治療之預後相關因子研究，研究團隊本季與臺北市立聯合醫院松德院區、嘉南療養院、臺灣大學醫學院附設醫院竹東分院合作收案，各院 IRB 已陸續通過、啟動收案。跨院團隊定期與各合作醫院主持人及研究人員討論研究各相關議題、檢討並優化流程，並持續擴展合作機構。

**5. 智慧載具及巨量資料於健康管理之應用**

(1) 使用者可登入『智慧健康生活網』後翻閱歷史資料。例如使用者可以翻閱自己以前登錄過的收縮壓與舒張壓的數值。

(2) 開發低成本高效率的紅外線熱影像體溫偵測警示系統。此系統運用人臉辨識技術，使用自行開發的 AI 軟體，可以偵測到人臉，再來抓溫度，所以有拿咖啡或是冷飲不會誤判。可以即時辨識 也可以設定預警值，超過一個設定溫度後就會送出警告且自動拍照存擋，可包含時間地點與任何資料，體溫可疑者照片與溫度數值，送到防疫管理人員的手機或電腦上，大大提高防疫工作效率與管理。也可以整合員工證件感應，就可以省下很多員工每天自我量測的時間。

**6. 整合性藥物化學核心實驗室**

(1) 配合國家防疫政策，VMIC 進行抗疫藥物瑞德西偉之製程破解，並於第一時間完成克級製備，對於臺灣防疫上做出安民心之作用。

(2) 完成進行總計 7 件藥物化學委託合作案締約。

(3) 與 2 家廠商簽訂 FTE 委託案以及 5 家廠商簽訂 FFS 委託案。

(4) 持續與 5 家廠商洽談中。

(5) 進行兩場軟硬體之教育訓練。

**7. 蚊媒傳染病防治研究聚落之合作體系**

(1) 建構誘卵桶監測系統，作為有效蚊蟲管制，依據數據管理與行動：109 年 3 月初佈設誘卵桶總計約 578 個，由監測數據顯示，第 8 至 10 週病

媒蚊密度持續增加，開始出現優先管理及注意管理之里別，建議仍需留心注意環境孳生源之清除管理工作，並持續對民眾加強宣導登革熱衛教及防治。且近來南部氣溫開始上升，需注意社區容器減量與病媒孳生源管理工作；另檢視南高屏三縣市過去三年第 11 至 15 週病媒蚊密度為持續上升階段，且平均陽性率提升至 40%以上，與目前監測分析之趨勢相符合。

(2) 進行半田野試驗場域測試，測試攜帶沃爾巴克氏菌雄蚊最佳釋放比例：依照不斷優化後的生產標準流程，提高生產數量與降低混雌率。目前每周已可生產達 40 萬隻帶有 Wolbachia 雄蚊；經由自動化的蚊蛹分離器，混雌率可降低至 0.1%以下；持續優化蚊子工廠養殖生產流程。

(3) 於高雄科工館舉辦之防疫戰鬥營，截至 3 月底止，累積觀展共 1 萬 4,287 人次，並辦理 1 場 DIY 動手做捕蚊器活動及辦理 1 場「Wolbachia 生物防治特展」導覽活動。本次將高雄「防疫戰鬥營」常設展示廳之精華，擇其高互動體驗精華—包括擴增實境、射擊遊戲、跳舞機等及「沃爾巴克氏體(Wolbachia)-登革熱新興生物防治技術」專區，移展至臺南市兒童科學館，並於 109 年 3 月 12 日上午舉行「登革熱防治巡迴特展開幕記者會」，期透過科學教育推廣方式，除讓民眾學習防疫知識，亦強化市民親子登革熱防治觀念，使登革熱防疫觀念在下一代生根萌芽。

(4) 登革病毒分型 NS1 快篩試劑委託國內具備第二等級醫療器材 GMP 廠進行試量產 300 劑。靈敏度介於 32ng/ml~125ng/ml 之間，且對茲卡病毒、日本腦炎病毒、黃病毒、屈公病毒無交叉反應。

(5) 已完成 2013 年至 2019 年登革熱病患資料的特徵工程分類，建立超過 300 種新的流行病例特徵，未來將進一步針對此研究區間之氣候因子，結合不同的新穎特徵，提高預測模型正確性。

**8. 銀髮智慧長照及科技服務創新模式開發計畫**

(1) 已完成盤點前一年之長照資訊系統功能精進優化之需求，目前已拜訪新北市以及 15 家 A 級長照服務單位，完成 1 場域之系統應用；完成在宅醫療世代研究問卷調查之規劃與前置作業，包括取得本院及 4 家協助轉介個案醫院的 IRB 許可書，以及陸續與 13 家協助轉介個案的居家醫療服務機構簽訂合作備忘錄。

(2) 失智症登錄系統累計收案 1,714 位失智症患者，以及 916 位個案完成追蹤。

(3) 與榮曜國際進行小型運動設備物聯網化產品加值，完成商品化目標。場域狀況為玉井衛生所 11 位使用者，悠然山莊安養中心使用人數達 20 人。橋頭日照中心使用人數 8 人。

(4) 延續 108 年社區醫療長照整合系統開發，目前積極擴大應用於其他場域之推行，已拜訪 13 家 B 級長照服務單位，並完成三興管理顧問有限公司之長照系統導入應用。

## 9. 亞太生醫矽谷精準醫療旗艦計畫

(1) 藥物基因體檢測服務之開發：109 年 2 月已與合作廠商研議將 76 個與藥物反應有關的變異位點設計在 4 個反應中進行，並進行第一次客製化藥物基因檢測 panel 設計的驗證。3 月初得到第一次驗證的結果，發現在 76 對 primer 中，有 10 對需要做調整與重新設計。已請合作廠商重新設計 primer，一旦新的 primer 合成完畢，將進行第二次驗證。

(2) 跨種族比較基因體分析，癌症預測和預防

A. 已經完成 100 例成對的肝癌檢體進行 RNA 定序，包含 25 例 HBV+檢體、25 例 HCV+檢體、25 例 HBV+/HCV+檢體以及 25 例 NBNC 檢體。

B. 為了研究肝炎病毒感染與否對於肝癌形成是否有影響，團隊以肝癌病人是否感染肝炎病毒進行分類，結果顯示有 26 個基因的表達量改變會與 HBV+的肝癌檢體有關、有 170 個基因的表達量改變會與 HCV+的肝癌檢體有關、有 78 個基因的表達量改變會與 NBNC 的肝癌檢體有關。其中在 NBNC 的肝癌檢體中，表達量改變的基因，大多數位於代謝相關的 pathway 中。目前正在整合先前 WGS 的分析與本次 RNA 定序的結果。

C. 目前正在與臺大、北醫、高醫與臺北慈濟討論上泌尿道上皮癌檢體的收集。另外也已經與臺北榮總合作，並且收到 22 對皮膚癌檢體，目前正在進行檢體的 DNA 萃取。

(3) 協助建立使用者部分付費機制，協助醫院走向永續經營

A. 針對罕見疾病為試點項目，已經與臺北榮總小兒科合作，目前正在進行醫令的申請中。

B. 已經與臺北慈濟合作，進行上泌尿道上皮癌病患全外顯子定序，使用者部分付費的項目，目前已經有 6 個案例進行中。此外也正在與臺大醫院討論，上泌尿道上皮癌的合作。

## 10. 建立亞太疫苗及血清研發中心計畫

(1) 模組化產程開發：已完成 rSF 試產 3 批，確認相關參數，目前在等待分析報告。

(2) 建立新型流感風險評估網絡及多功能流感疫苗生產平臺：

A. 流感疫苗量產技術平臺：已在生物製劑廠完成懸浮型 MDCK 細胞株製備，並已送至 Biorelience 進行確效中。已知細胞種庫與細胞工作種庫接未偵測到微生物汙染。

B. 國家緊急疫苗產製計畫 H7N9 製程演練：已自 US CDC 及 FDA 分別取得新 WHO H7N9 候選疫苗病毒株(CVV) IDCDC-RG56N、CBER-RG7D 及 CBER-RG7C 共 3 株。並將進行細胞培養馴化試驗。

C. H5 廣效性疫苗之研發：先前結果顯示表現兩種嵌合 HA 蛋白的偽

病毒 Lenti-H5N6SC/N8TWx37 之抗血清具有對於不同亞型之 H5 偽病毒廣泛之中和能力。目前則進行以細胞工程技術產生新型廣效性 H5 蛋白抗原，將帶有 A/Sichuan/26221/2014 (H5N6) H5 與 N6 之質體轉染 (transient transfection) 至 293T 細胞，已利用西方墨點法成功偵測到 H5 及 N6 之蛋白表現。

(3) 建立腸病毒 71 型偵測國際網路並加速腸病毒 71 型疫苗上市：利用反向基因工程技術 (reverse genetics) 將 B5 高成長病毒疫苗株 B5-141-6-5 (HG-B5) 全段基因建構於質體內，所產出的病毒 (rgHG-B5) 和原來的高成長病毒株有相同的病毒斑型態和效價(108 PFU/ml)，目前正在進行利用此高成長株 EV71 當作模板來製備其他血清型的高成長疫苗株 (如 CVA2，CVA6，CVA10 及 CVA16)。

(4) 以 BCG WHO Guideline 改善我國卡介苗的品管流程，以利打入國際市場與開發新型 BCG 疫苗：開發新型 BCG 疫苗彙整相關資料，撰寫專利申請資料，準備向智財中心申請。另由於 2020 年 1 月 Nature 文章指出以 BCG 靜脈注射於 non human primate 證明可誘發免疫力且有效報護防止 TB 感染，故本年已加做用 rBCG IV，並測試其安全性與保護力

(5) 利用重組蛇毒蛋白開發廣效型抗蛇毒血清：完成第二匹馬的免疫流程，過程無發炎或其他不良之症狀。抗體效價亦達到高峰，已完成採血，將進行抗體純化與中和效價分析。

## 11. 再生醫學科技發展計畫

(1) 開發細胞團塊培養平臺：配合最終產物能商化，故根據動磁場刺激參數設計靜磁場裝置，並委託廠商製作靜磁場裝置，目前已開發完成，並完成間質幹細胞(MSC)生化分析；又第一代自動給液系統由於有液流不均勻的問題，故經改良開發第二代系統，將以穩定自動給液系統為目標，調整適當流速，比較細胞團塊在動態培養與靜態培養之 MSC 存活率、增生效率及分化差異，以優化系統的開發。

(2) 心血管疾病研究：利用免疫缺陷小鼠建立之股動脈截斷缺血模型，得知不同後肢缺血組織壞死的時間點，移植入混有血管內皮前驅細胞與其代謝物醫材之 3D 類組織補丁，進行最佳化血管內皮前驅細胞之血管缺血修補療效評估。目前證實類組織補丁已可以在血管截斷區域中，形成活體內新生血管，可初步幫助下游血管之血管流動性，增加後肢血管之血管供應，恐降低血管缺氧造成之組織傷害。

## 12. 強化早期臨床試驗能量

(1) 衛福部疾病管制署(CDC)委託臺大醫院感染科執行疫苗臨床試驗：針對臺灣 50-70 歲老年族群之 4 價登革疫苗 TV005 第二期、隨機分配、雙盲臨床試驗[PhaseII, randomized, double-blind, clinical trial of the safety and immunogenicity of a tetravalent dengue virus vaccine admixture TV005 in the

elderly aged 50-70 years in Taiwan]：本試驗目的為釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的臺灣成年人身上產生登革病毒抵抗力的效果與安全性。目前臺灣並無市售的、有效的登革病毒疫苗可供使用。TV005 疫苗在全球已經完成的 8 項臨床試驗中，以單劑或兩劑的皮下注射方式投予，劑量皆與本次試驗所用的劑量相似。在這些試驗中，發現 TV005 疫苗的耐受性良好，且可以提供 95%以上的受試者產生登革病毒抵抗力。目前收案進度全臺收案人數為 252 人，試驗個案數已達目標，密集回診追蹤中。

(2) 協助某修護膜規劃進階成為 Class II 醫療器材：某生醫所研發之生醫修復膜，導因於放射線造成表皮附屬器官如汗腺、皮脂腺、基底層細胞等不可逆損傷。臨床表現為皮膚乾澀、易受外在刺激導致搔癢、紅腫、發炎、溼疹等症狀。乳癌治療日新月異，乳癌患者的疾病控制率以及整體存活率都達到高度提升的當下，腫瘤治療後所衍生的諸多副作用及後遺症卻深深烙印在癌症存活者的身上，影響其生活品質。從動物實驗上，可見到生醫修復膜在修復曬傷、燙傷後皮膚的效果。本計畫協助朱醫師規劃生醫修復膜在臨床前試驗，以及協助申請人體試驗審查。期望將來能用於放射治療後修復期的肌膚，透過對皮膚提供充分保濕，以及其內含的滋養成分，促進療程後皮膚的修復生長，藉此降低放射性敏感肌膚的發生率，促進癌症患者療程的生活品質。更進一步，該敷料可開發成為新穎的燒燙傷敷料，促進燒燙傷後肌膚生長修復。

(3) 輔導中國醫大附設醫院骨科林宗立醫師開發之醫材由研發階段進入人體試驗：慢性人工膝關節假體周圍感染的治療中，兩階段手術為標準治療。第一階段為移除感染的人工關節假體，置入含抗生素的活動型骨水泥佔位器。但因傳統活動型骨水泥佔位器為醫生手作，形狀幾何學及間隙平衡跟病人膝關節空腔無法完全契合，術後易產生機械性併發症。且有感於市售的活動型骨水泥佔位器僅歐美地區販售，價錢昂貴又不易獲得。林醫師團隊將移除的人工關節假體，使用 3D 掃描技術、逆向工程技術，電腦輔助設計技術及電腦輔助製造技術，製作數組活動式骨水泥佔位器之矽膠模具，優化改良含抗生素骨水泥活動型佔位器的結構。初步研究發現在慢性膝關節假體周圍感染的兩階段翻修治療中，電腦輔助設計之含抗生素骨水泥活動型佔位器能顯著控制感染，改善膝關節功能，增加膝關節活動角度，和減少佔位器相關的機械性併發症。

(4) 完成「南部細胞治療實驗室建置」並與成大醫院簽署「細胞治療合作備忘錄」：歷經一年的規劃、建造，國為院於臺南院區建置符合 GTP 規範之「細胞治療實驗室」，於 9 月 26 日邀請本院梁賡義院長南下揭牌啟用；同日，本院梁院長及成大蘇慧貞校長共同簽署「細胞治療合作備忘錄」。癌症研究所先前曾於臺大及國醫中心建置 GTP 實驗室，

多年來持續投入細胞治療研究。過去與多家醫學中心合作，完成數項癌症細胞治療臨床試驗，並經衛生福利部審查結案；輔導及提供國內廠商試驗規劃與諮詢；執行細胞治療及免疫治療相關產品之應用開發等產學合作。相信「細胞治療實驗室」的揭牌啟用，團隊定能延續過去於該領域成功之實務經驗，提供一優質之學術與產業合作平臺，提供法規諮詢、試驗規劃、人才培訓，促進南部學研單位合作，協助政府推動再生醫學相關研究，臨床應用及產業發展。

(5) 規劃並辦理國內醫療器材跨域人才培訓(進階)課程：配合政府推動醫療器材及生技醫療政策推動，本計畫辦理「2019 醫療器材跨域人才培訓進階課程」。本課程突破過去國內同性質僅半天或至多一天的課程。為期 4 天的完整豐富的課程內容不僅從醫材法規面、臨床試驗設計、上市申請策略、送件資料準備；並邀請國內業者分享醫療器材成功上市經驗。

(6) 辦理 109 年度計畫公告徵求及審查

**13. 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手**

(1) 以同位素稀釋法搭配線上固相淨化系統暨液相層析串聯質譜儀(Isotope Dilution-on line SPE-LC-MS/M)，同時分析學童尿中氯乙烯、丙烯腈及丙烯醛 3 種揮發性有機物，共 5 種內在代謝物，尋找最佳化之分析條件，以建立準確的生物指標量測方法，已建立 2 種尿中氯乙烯揮發性有機物內在生物偵測指標量測方法、2 種尿中丙烯腈揮發性有機物內在生物偵測指標量測方法，以及 2 種尿中丙烯醛揮發性有機物內在生物偵測指標量測方法。

**14. 食品接觸物質危害性之研析及國家攝食資料庫之系統精進**

(1) 食品容器、包裝材料及印刷油墨危害性之研析

A. 預測優先關注之食品容器、包裝材料及印刷油墨：針對結構警示評估、定量構效關係評估，檢視 4 個結構警示、定量構效關係平臺，最終將 QSAR Toolbox (v 4.3)之 10 個致癌相關結構警示模型與 VEGA 平臺的 6 個致癌相關 QSAR 分類型模型，納入證據權衡排序系統之證據。後續將進行物質毒理基因體學方法評估，並統整所有資料用於開發證據權衡排序系統。先前研究顯示食品容器、包裝材料及印刷油墨物質(4-cumylphenol 及 4-tert-amylphenol)對班馬魚具發育毒性，進一步以 reporter transfection assay 檢測雌激素與此兩物質對人類雌激素受體活性的影響，結果顯示隨著暴露濃度增加，活性隨之上升。

B. 食品容器、包裝材料及印刷油墨安全性之知識轉譯：食品安全資訊網新增「經氟修飾氧化鋁表面處理之二氧化鈦」、「鋁」及「三聚氰胺甲醛樹脂」之食品安全資訊 3 則。

(6) 國家攝食資料庫之系統精進並發展適合估計國人平均攝食量的模式：完成國家攝食資料庫之食物 17 大類與 FoodEx2 食物類別對應之英文譯名建檔及食物 17 大類之 FoodEx2 編碼。

**15. 肥胖之整合性智慧醫療研究**

(1) 肥胖症治療：工程技術對抗肥胖問題之應用：團隊使用不同的交聯劑測試接枝，最後選用 BDDE 交聯劑，其兩端具有環氧基的分子，環氧基遇水開環後會對幾丁聚醣上的胺基進行修飾，並將硫醇基接枝在幾丁聚醣上；在腸胃道的黏膜上具有很多的 Cysteine，在十二指腸道為中性偏鹼的環境，會自體形成雙硫鍵，然而消化道電子轉換旺盛，約有 10%的硫醇基不會形成雙硫鍵，本研究所開發之幾丁聚醣水膠，將透過這 10%沒有反應的這 10%的硫醇基來進行貼附，藉以達到物理阻隔小腸吸收之目的。

(2) 智慧預測系統及介入模式：A. 基因—環境多因子肥胖預測模型與全面生活型態重塑介入研究：目前嘗試以過去所蒐集的研究資料分析腰臀比、血壓、血糖、血脂的發展軌跡；同時也送了 IRB 申請書，擬申請新的資料並串健保資料，作進一步的分析。B. 國人肥胖多重體學資料庫之建立：已完成建立腸道檢體採檢及樣品萃取之標準流程，並取得超過 30 例檢體，並已完成 22 個檢體的腸道菌相序列數據。同時，已擬定 WES 分析的執行策略，以及確立 SNP 分析的執行流程。完成 400 例收案對象血液檢體 DNA 的 QC，並已完成 SNP 送樣，近期內將由中研院基因體中心列入分析排程，以及完成肥胖組及對照組共計 400 例收案對象血漿樣品的處理，目前正陸續進行代謝體分析中。

(3) 運用多種細胞與動物模式開發肥胖及其衍生疾病之新穎標靶及治療方式：團隊開始創建自發性產生肥胖之基因改造小鼠。並以高脂飼料飼養本團隊現有基因剔除小鼠。

**16. 空污危害與健康防護之防制新策略**

(1) 完成 2000-2018 年臺灣全島 $NO_2$ 質量濃度之傳統土地利用迴歸模型以及克利金/土地利用混和模型，並利用所建模型分析 $NO_2$ 質量濃度之重要土地利用空間排放源、以及比較不同模型推估結果之差異。結果顯示，模型選入的變數包含 $SO_2$、$PM_{10}$、$O_3$、UV、風速、兼工業以及商業住宅區、主要道路密度、製造業、寺廟、夏季以及秋季等。傳統土地利用迴歸模型之 R2 值、ADJ R2 值、RMSE、MSE 以及 MAE 分別為 0.65、0.65、5.87μg/m$^3$、34.42μg/m$^3$ 以及 4.43μg/m$^3$，十折交叉驗證以及外部驗證結果 R2 值分別為 0.65 以及 0.64。

(2) 另外，克利金/土地利用混和模型之 R2 值、ADJ R2 值、RMSE、MSE 以及 MAE 分別為 0.78、0.78、4.68μg/m$^3$、21.88μg/m$^3$ 以及 3.47μg/m$^3$，十折交叉驗證以及外部驗證結果 R2 值分別為 0.78 以及 0.75。整體來看，

混和模型較傳統土地利用迴歸模型具較佳之解釋能力，並且透過驗證結果也顯示，兩項推估模型皆呈現穩定的準確程度。

**17. 導入 5G 及智慧科技提升醫療與健康照護**

(1) 5G 智慧科技改善偏鄉醫療環境計畫實驗場域與臺東都蘭診所合作，1 月已與衛生福利部臺東醫院洽談，2 月與臺大長庚高醫合作醫師洽詢合作事宜，並與實驗場域第一線醫療工作人員及當地民眾調查實際需求。

(2) 實驗場域臺東都蘭診所希望教學及衛教的內容以在宅醫療為主軸，因為和一般醫院看診情境不一樣，已彙整實驗場域第一線醫療工作者之需求，正進行系統規劃事宜。

**18. 建置國家級生物資料庫整合平臺**

(1) 已成功邀請 25 家機構之人體生物資料庫加入此整合平臺，其中包含 22 家醫療機構以及 3 家衛生研究機構，包括臺南市政府、演繹基金會(美兆集團)、和國家衛生研究院。

(2) 已成立一個中央辦公室，建立完整工作團隊，共分為五組，包含有行政組、業務組、資訊組、品質組、學研組。

(3) 已於 2 月 15 日及 17 日辦理四場檢體品質處理之說明會，各醫療機構人員將配合執行，中央辦公室會去各機構教導實際操作。

(4) 目前已建立內部收集檢體資訊網站，請各機構填寫參與者詳細數目及診斷內容。並已將資料公佈於官方網站，供外界查詢以利申請。目前已有申請案提出。

(5) 已開始與各醫療機構資訊室合作建立共同癌症臨床資料格式內容，並已於 3 月 25 日辦理一場說明會，各機構資訊人員都表達可配合辦理，下一階段規劃至各機構教導實際操作。

## 二、截至 109 年 6 月 30 日止預算執行情形

(一) 勞務收入執行數 12 億 4,569 萬 3 千元，較預計數 14 億 6,406 萬 8 千元，減少 2 億 1,837 萬 5 千元，約 14.92%，主要係政府補助支出實際核銷數較預計數減少，致依計畫執行情形認列之政府補助收入減少所致。

(二) 其他業務收入執行數 3,569 萬元，較預計數 2,022 萬 6 千元，增加 1,546 萬 4 千元，約 76.46%，主要係權利金收入增加所致。

(三) 業務外收入執行數 946 萬 5 千元，較預計數 1,043 萬 5 千元，減少 97 萬元，約 9.30%。

(四) 勞成成本執行數 12 億 9,192 萬 5 千元，較預計數 15 億 1,870 萬 3 千元，減少 2 億 2,677 萬 8 千元，約 14.93%，主要外撥計畫依約以暫付專案計畫款撥付，已執行但尚未核銷金額計 1 億 9,640 萬 6 千元，致實際核銷數較預計數減少。

(五) 其他業務支出執行數 2,469 萬元，較預計數 2,395 萬 7 千元，增加 73 萬 3 千元，約 3.06%。

(六) 業務外支出執行數 656 萬 4 千元，較預計數 721 萬 4 千元，減少 65 萬元，約 9.01%。

(七) 以上總收支相抵後，計短絀 3,233 萬 1 千元，較預計數 5,514 萬 5 千元，減少 2,281 萬 4 千元，約 41.37％，主要係其他業務收入增加所致。

## 伍、其他

無重大承諾事項或既有負債。

# 主　　要　　表

# 財團法人國家衛生研究院

## 收支營運預計表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | | 科　　目 | 本年度預算數 | | 上年度預算數 | | 比較增(減-)數 | | 說　　明 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 金額 | % | | 金額 | % | 金額 | % | 金額 | % | |
| **3,420,448** | **100.00%** | **收入** | **3,400,617** | **100.00%** | **3,377,108** | **100.00%** | **23,509** | **0.70%** | |
| **3,375,544** | **98.69%** | **業務收入** | **3,364,675** | **98.94%** | **3,338,578** | **98.86%** | **26,097** | **0.78%** | |
| 3,311,460 | 96.81% | 勞務收入 | 3,309,163 | 97.31% | 3,298,127 | 97.67% | 11,036 | 0.33% | 詳144頁 |
| 64,084 | 1.87% | 其他業務收入 | 55,512 | 1.63% | 40,451 | 1.20% | 15,061 | 37.23% | 詳145頁 |
| **44,904** | **1.31%** | **業務外收入** | **35,942** | **1.06%** | **38,530** | **1.14%** | **(2,588)** | **-6.72%** | |
| 44,904 | 1.31% | 業務外收入 | 35,942 | 1.06% | 38,530 | 1.14% | (2,588) | -6.72% | 詳146頁 |
| **3,477,942** | **101.68%** | **支出** | **3,491,355** | **102.67%** | **3,471,649** | **102.80%** | **19,706** | **0.57%** | |
| **3,449,827** | **100.86%** | **業務支出** | **3,461,651** | **101.80%** | **3,444,597** | **102.00%** | **17,054** | **0.50%** | |
| 3,364,096 | 98.35% | 勞務成本 | 3,404,006 | 100.10% | 3,396,684 | 100.58% | 7,322 | 0.22% | 詳147頁 |
| 85,731 | 2.51% | 其他業務支出 | 57,645 | 1.70% | 47,913 | 1.42% | 9,732 | 20.31% | 詳150頁 |
| **28,115** | **0.82%** | **業務外支出** | **29,704** | **0.87%** | **27,052** | **0.80%** | **2,652** | **9.80%** | |
| 28,115 | 0.82% | 業務外支出 | 29,704 | 0.87% | 27,052 | 0.80% | 2,652 | 9.80% | 詳151頁 |
| **(57,494)** | **-1.68%** | **本期賸餘(短絀)** | **(90,738)** | **-2.67%** | **(94,541)** | **-2.80%** | **3,803** | **-4.02%** | 扣除轉列基金之建築設備折舊費用101,989千元，實際並無短絀。 |

# 財團法人國家衛生研究院

## 現金流量預計表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 項　　目 | 預算數 | 說　　明 |
|---|---|---|
| 業務活動之現金流量 | | |
| 稅前賸餘(短絀) | (90,738) | |
| 利息股利之調整 | (5,140) | |
| 未計利息股利之稅前賸餘(短絀) | (95,878) | |
| 收取利息 | 5,066 | |
| 收取股利 | 74 | |
| 調整非現金項目 | | |
| 折舊及攤銷 | 312,475 | |
| 報廢固定資產損失 | 7,146 | |
| 遞延收入增加(減少) | (82,224) | |
| 業務活動之淨現金流入(流出) | 146,659 | |
| 投資活動之現金流量 | | |
| 購置固定資產減少(增加) | (98,350) | |
| 購置無形資產減少(增加) | (33,000) | |
| 投資活動之淨現金流入(流出) | (131,350) | |
| 現金及約當現金淨增(淨減) | 15,309 | |
| 期初現金及約當現金 | 1,275,132 | |
| 期末現金及約當現金 | 1,290,441 | |

# 財團法人國家衛生研究院

## 淨值變動預計表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 科　　目 | 上年度<br>餘　額 | 本年度<br>增(減－)數 | 截至本年度<br>餘額 | 說　　明 |
|---|---|---|---|---|
| **基金** | **8,447,897** | **-** | **8,447,897** | |
| 創立基金 | 2,000,000 | - | 2,000,000 | |
| 捐贈基金 | 6,187,093 | - | 6,187,093 | |
| 其他基金 | 260,804 | - | 260,804 | |
| **公積** | **3,679** | **-** | **3,679** | |
| 公積 | 3,679 | - | 3,679 | |
| **累積餘絀** | **(981,788)** | **(90,738)** | **(1,072,526)** | |
| 累積短絀 | (981,788) | (90,738) | (1,072,526) | |
| **合　　計** | **7,469,788** | **(90,738)** | **7,379,050** | |

# 明　　細　　表

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務收入明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| **2,576,650** | **政府補助收入** | **2,698,332** | **2,804,917** | |
| 2,431,717 | 政府補助收入 | 2,528,016 | 2,642,859 | 本項係為衛福部補助科技綱要計畫經常門共2,528,016千元。 |
| 144,933 | 政府補助收入_設備轉列 | 170,316 | 162,058 | 本項係為衛福部補助科技綱要計畫資本門--分年轉列數163,170千元及減損資產轉列數7,146千元。 |
| **616,778** | **政府專案計畫收入** | **553,897** | **471,491** | 詳43頁至109頁。 |
| 308,993 | 科技部專案計畫 | 445,680 | 382,320 | |
| 226,251 | 衛福部及所屬專案計畫 | - | - | |
| 39,754 | 其他政府機關專案計畫 | 70,240 | 45,950 | |
| 41,780 | 專案計畫-設備轉列收入 | 37,977 | 43,221 | 專案計畫資本門--分年轉列數。 |
| **118,032** | **民間專案計畫收入** | **56,934** | **21,719** | 詳109頁。 |
| 118,032 | 民間機構專案計畫 | 56,934 | 21,719 | |
| **3,311,460** | **總　　計** | **3,309,163** | **3,298,127** | |

註:科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務收入明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| 64,084 | 其他業務收入 | 55,512 | 40,451 | 編列55,512千元分別為權利金收入8,832千元及技術材料服務等收入46,680千元。較上年度增列15,061千元，主要為權利金增列3,951千元及生物材料技術收入增列11,110千元所致。 |
| 64,084 | 總　　計 | 55,512 | 40,451 | |

註:科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外收入明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| 8,344 | 利息收入 | 5,066 | 8,038 | 主要為基金定存及公債利息收入。(詳158頁利息收入分析表) |
| 36,560 | 其他業務外收入 | 30,876 | 30,492 | 主要為附設托兒所收入、宿舍使用費收入。 |
| 44,904 | **總　　計** | 35,942 | 38,530 | |

註:科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| **2,671,517** | **政府補助支出** | **2,793,175** | **2,903,474** | 衛福部補助科技綱要計畫 |
| **985,137** | **用人費用** | **1,032,076** | **1,031,430** | |
| 710,666 | 薪資 | 746,503 | 745,728 | 依照本院員工薪給待遇標準編列。 |
| 1,603 | 加班費 | 1,461 | 936 | 依實際需要按勞基法規定編列。 |
| 128,893 | 獎金 | 135,689 | 135,931 | 包含年終獎金（按薪資*1.5個月編列）、績效考核獎金（按薪資0.75個月編列）。 |
| 67,328 | 退職金 | 70,018 | 69,941 | 依本院『人員待遇及福利管理辦法』提存退休(職)金及員工撫卹金。 |
| 71,287 | 職工保險費 | 72,705 | 73,194 | 包含員工參加勞保、健保及團保之保險費用。 |
| 5,360 | 職工福利費 | 5,700 | 5,700 | 員工康樂、文藝活動，如社團、體能競賽、自強活動及休閒等費用。 |
| **854,813** | **服務費用** | **833,680** | **832,269** | |
| 62,427 | 水電費 | 76,427 | 76,309 | 依實際需要編列水電及瓦斯費。(本編列數已扣減外接專案計畫之管理費分攤數) |
| 6,038 | 郵電費 | 5,734 | 5,799 | 依實際需要編列郵遞費及電話費。 |
| 29,773 | 旅運費 | 34,489 | 33,115 | 本院研究人員進行國際學術交流合作或出席國際學術研討會發表重要傑出研究成果所需國外旅費(需經主辦會議單位審核通過)、國內差旅費等。 |
| 4,395 | 印刷裝訂與廣告費 | 4,411 | 4,618 | 依實際需要編列印刷各項憑證、帳冊、公務用表格及資料、簡訊等刊物、研討會海報及徵才刊登等。 |
| 112,563 | 修理保養及保固費 | 118,877 | 108,129 | 依實際需要編列研究室及辦公室修繕、各項機儀器設備維修、公務汽機車等設備及傳真事務機等維修、什項設備維修、電腦印表機等各項資訊設備修護等。 |
| 1,275 | 保險費 | 1,275 | 896 | 依實際需要編列臨床試驗保險、邀請學者來臺保險及車輛保險等費用。 |
| 582,256 | 一般服務費 | 541,650 | 550,225 | 依實際需要編列臨時及外包工資、機電操作維護之委託技術費、大樓管理費、資料檢索費、院際合作計畫及其他合作研究費等。 |
| 55,610 | 專業服務費 | 50,341 | 52,702 | 董事、顧問及專家學者指導之出席費、演講鐘點費、稿費、審查費、醫師訪視指導費、執行業務公費及專家學者費等。 |

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| 476 | 公共關係費 | 476 | 476 | 依實際需要編列致禮花籃等費用。 |
| **307,191** | **材料及用品消耗** | **356,831** | **474,314** | |
| 31,078 | 文具用品 | 27,799 | 29,164 | 依實際需要編列圖書期刊、文具紙張及辦公用品等費用。 |
| 667 | 燃料油脂 | 423 | 444 | 依實際需要編列汽車燃料費用。 |
| 218,596 | 設備零件及耗材 | 271,517 | 387,073 | 本院各研究單位所需實驗藥品、實驗材料、動物代養費、器皿及相關設備零件消耗等材料。 |
| 21,029 | 環境美化 | 16,442 | 17,210 | 依實際需要編列環境整理及清潔費用。 |
| 35,821 | 其他用品 | 40,650 | 40,423 | 依實際需要編列壹萬元以下之電腦軟體費用、資訊費、會議及其他什支費用。 |
| **18,517** | **租金費用** | **18,404** | **14,326** | 依實際需要編列影印機租金、舉辦研習會等會議之場租、車租及臺北辦事處租金等。 |
| **1,976** | **稅捐、規費及會費** | **1,612** | **1,697** | |
| 347 | 稅捐 | 266 | 285 | 依實際需要編列各項使用牌照稅及汽車燃料使用費等。 |
| 380 | 規費 | 221 | 234 | 依實際需要編列各項規費。 |
| 1,249 | 會費 | 1,125 | 1,178 | 依實際需要編列各項會費。 |
| **258,377** | **捐贈及獎(補)助費** | **279,515** | **282,593** | |
| 24,328 | 獎助費 | 22,466 | 23,578 | 依實際需要編列人才培育費用。 |
| 234,049 | 補助費 | 257,049 | 259,015 | 依實際需要編列整合性計畫經費及院際合作學程計畫等費用。 |
| **1,427** | **獎勵及慰問費** | **1,342** | **1,427** | |
| 1,427 | 獎勵金 | 1,342 | 1,427 | 依實際需要編列優秀研究助理、論文等獎勵費用。 |
| **4,244** | **訓練費用** | **4,556** | **4,803** | |
| 4,244 | 訓練費用 | 4,556 | 4,803 | 依實際需要編列各項訓練費用。 |
| **239,835** | **折舊及攤銷** | **265,159** | **260,615** | |
| 239,835 | 折舊及攤銷 | 265,159 | 260,615 | 詳157頁折舊及攤銷費用預計表。 |

# 財團法人國家衛生研究院

## 勞務成本明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| **608,144** | **政府專案計畫支出** | **553,897** | **471,491** | 編列科技部、經濟部等其他政府機關專案計畫支出。 |
| 10,174 | 國外差旅費 | 19,254 | 16,043 | 編列計畫所需國外差旅費 |
| 221,878 | 研究人力費 | 179,648 | 162,681 | 編列計畫所需研究人力費 |
| 262,508 | 耗材及其他 | 246,965 | 200,665 | 編列計畫所需耗材及其他 |
| 71,856 | 管理費 | 70,053 | 48,881 | 編列計畫所需管理費 |
| 41,728 | 專案計畫-其他費用 | 37,977 | 43,221 | 專案計畫折舊及攤銷，詳157頁折舊及攤銷費用預計表。 |
| **84,435** | **民間專案計畫支出** | **56,934** | **21,719** | 編列民間機構專案計畫支出。 |
| 1,866 | 國外差旅費 | - | 307 | 編列計畫所需國外差旅費 |
| 26,545 | 研究人力費 | 11,448 | 5,028 | 編列計畫所需研究人力費 |
| 44,407 | 耗材及其他 | 38,086 | 13,093 | 編列計畫所需耗材及其他 |
| 11,617 | 管理費 | 7,400 | 3,291 | 編列計畫所需管理費 |
| **3,364,096** | **總　　計** | **3,404,006** | **3,396,684** | |

註:

1. 科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。
2. 部分科目依據衛生福利部108年8月8日核定之本院會計制度予以重分類。

# 財團法人國家衛生研究院

## 其他業務支出明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說　　明 |
|---|---|---|---|---|
| 75,714 | 其他業務支出 | 48,306 | 40,121 | 編列48,306千元為核酸定序、細胞株及動物飼養等技術材料費用等及權利金收益分配支出等。<br>較上年度增列8,185千元，主要係細胞株材料費用配合技術服務收入相對增列所致。 |
| 10,017 | 折舊及攤銷 | 9,339 | 7,792 | 基金孳息等購置之設備及無形資產所產生折舊及攤銷，詳157頁折舊及攤銷費用預計表。 |
| 85,731 | **總　計** | 57,645 | 47,913 | |

註:科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 業務外支出明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 前年度決算數 | 科目名稱 | 本年度預算數 | 上年度預算數 | 說明 |
|---|---|---|---|---|
| 44 | 透過損益按公允價值衡量之金融資產淨損益 | - | - | |
| 2,848 | 兌換損失 | - | - | |
| 7,146 | 處分不動產、廠房及設備損失 | 7,146 | 3,432 | 設備不堪使用報廢損失。 |
| 18,077 | 其他業務外支出 | 22,558 | 23,620 | 附設托兒所支出(收支併列)、宿舍維護管理費等。 |
| 28,115 | 總　　計 | 29,704 | 27,052 | |

註:科目名稱依據「衛生福利部主管政府捐助之財團法人預算書表格式、共通性會計科（項）目參考表」及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院
## 固定資產投資明細表
中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 項　　目 | 本年度預算數 | 說　　明 |
|---|---|---|
| 不動產、廠房及設備 | | |
| 未完工程 | 10,000 | 新建生物製劑二廠計畫_先期規劃 |
| 機械及設備 | 53,350 | 購置研究設備及其附件等。 |
| 辦公設備 | 30,000 | 購置資訊硬體、網路設備及其附件等。 |
| 交通及運輸設備 | 2,000 | 汰換傳真機等設備。 |
| 什項設備 | 3,000 | 購置各式什項設備。 |
| 總　　計 | 98,350 | |

# 財團法人國家衛生研究院

## 基金數額變動明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 捐　助　者 | 創立時原始捐助基金金額 | 本年度期初基金金額 | 本年度基金增(減)金額 | 本年度期末基金金額 | 捐助基金比率% | | 說明 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 創立時原始捐助基金金額占其總額比率 | 本年度期末基金金額占其總額比率 | |
| | | (1) | (2) | (3)=(1)+(2) | | | |
| 政府捐助 | | | | | | | |
| 中央政府 | | | | | | | |
| 衛生福利部 | 100,000 | 8,187,093 | - | 8,187,093 | 100.00 | 96.91 | |
| 累計賸餘轉基金 | | 260,804 | - | 260,804 | | 3.09 | |
| 政府捐助小計 | 100,000 | 8,447,897 | - | 8,447,897 | 100.00 | 100.00 | |
| **總　　計** | **100,000** | **8,447,897** | **-** | **8,447,897** | **100.00** | **100.00** | |

# 参　　考　　表

# 財團法人國家衛生研究院

## 資產負債預計表

中華民國 110 年12月31日

單位：新臺幣千元

| 108年12月31日<br>實際數 | 科　　目 | 110年12月31日<br>預 計 數 | 109年12月31日<br>預　計　數 | 比較增(減-)數 |
|---|---|---|---|---|
| | **資　　產** | | | |
| **1,604,951** | **流動資產** | **1,421,997** | **1,406,688** | **15,309** |
| 1,473,395 | 現金 | 1,290,441 | 1,275,132 | 15,309 |
| 80,284 | 應收款項 | 80,284 | 80,284 | - |
| 398 | 存貨 | 398 | 398 | - |
| 49,553 | 預付款項 | 49,553 | 49,553 | - |
| 1,321 | 其他流動資產 | 1,321 | 1,321 | - |
| **764,761** | **基金及投資** | **764,761** | **764,761** | **-** |
| 509,362 | 基金 | 509,362 | 509,362 | - |
| 55,215 | 透過損益按公允價值衡量之金融資產-非流動 | 55,215 | 55,215 | - |
| 199,503 | 持有至到期日金融資產-非流動 | 199,503 | 199,503 | - |
| 681 | 以成本衡量之金融資產-非流動 | 681 | 681 | - |
| **6,616,455** | **不動產、廠房及設備** | **6,293,320** | **6,467,579** | **(174,259)** |
| 1,186,985 | 土地 | 1,186,985 | 1,186,985 | - |
| 5,077 | 土地改良物 | 5,077 | 5,077 | - |
| (3,639) | 累積折舊 | (4,315) | (3,977) | (338) |
| - | 未完工程-房屋建築設備 | 10,000 | - | 10,000 |
| 6,547,066 | 房屋及建築物 | 6,547,066 | 6,547,066 | - |
| (1,978,260) | 累積折舊 | (2,191,062) | (2,084,661) | (106,401) |
| 3,183,542 | 機械及設備 | 3,287,496 | 3,262,539 | 24,957 |
| (2,473,893) | 累積折舊 | (2,681,919) | (2,586,278) | (95,641) |
| 352,561 | 辦公設備 | 359,339 | 371,032 | (11,693) |
| (244,604) | 累積折舊 | (258,681) | (267,268) | 8,587 |
| 65,574 | 交通及運輸設備 | 69,384 | 67,992 | 1,392 |
| (47,266) | 累積折舊 | (55,923) | (52,685) | (3,238) |
| 71,768 | 什項設備 | 72,728 | 72,573 | 155 |
| (48,456) | 累積折舊 | (52,855) | (50,816) | (2,039) |
| **112,342** | **無形資產** | **88,566** | **102,578** | **(14,012)** |
| 18,818 | 專利權 | 24,318 | 21,318 | 3,000 |
| (7,206) | 累計攤銷 | (9,550) | (8,334) | (1,216) |
| 227,760 | 其他無形資產 | 281,934 | 252,316 | 29,618 |
| (127,030) | 累計攤銷 | (208,136) | (162,722) | (45,414) |
| **12,904** | **其他資產** | **7,029** | **7,029** | **-** |
| 7,029 | 存出保證金 | 7,029 | 7,029 | - |
| 3,740 | 預付設備款 | - | - | - |
| 2,135 | 其他資產 | - | - | - |
| **9,111,413** | **資產合計** | **8,575,673** | **8,748,635** | **(172,962)** |
| | **負　　債** | | | |
| **569,564** | **流動負債** | **569,564** | **569,564** | **-** |
| 361,521 | 應付款項 | 361,521 | 361,521 | - |
| 203,036 | 預收款項 | 203,036 | 203,036 | - |
| 5,007 | 其他流動負債 | 5,007 | 5,007 | - |
| **977,520** | **其他負債** | **627,059** | **709,283** | **(82,224)** |
| 32,646 | 存入保證金 | 28,968 | 28,968 | - |
| 944,874 | 遞延收入-非流動 | 598,091 | 680,315 | (82,224) |
| **1,547,084** | **負債合計** | **1,196,623** | **1,278,847** | **(82,224)** |
| | **淨　　值** | | | |
| **8,447,897** | **基金** | **8,447,897** | **8,447,897** | **-** |
| 2,000,000 | 創立基金 | 2,000,000 | 2,000,000 | - |
| 6,187,093 | 捐贈基金 | 6,187,093 | 6,187,093 | - |
| 260,804 | 其他基金 | 260,804 | 260,804 | - |
| **3,679** | **公積** | **3,679** | **3,679** | **-** |
| 3,679 | 公積 | 3,679 | 3,679 | - |
| **(887,247)** | **累積餘絀** | **(1,072,526)** | **(981,788)** | **(90,738)** |
| (887,247) | 累積短絀 | (1,072,526) | (981,788) | (90,738) |
| **7,564,329** | **淨值合計** | **7,379,050** | **7,469,788** | **(90,738)** |
| **9,111,413** | **負債及淨值合計** | **8,575,673** | **8,748,635** | **(172,962)** |

註:109年度預計數係就法定預計數按實際業務狀況調整之數額(即原有之調整後預計數)；科目名稱依據衛生福利部主管政府捐助之財團法人共通性會計科（項）目參考表及本院會計制度會計科目編列之。

# 財團法人國家衛生研究院

## 員工人數彙計表

中華民國 110 年度

單位：人

| 職類(稱) | 本年度員額預計數 | 說明 |
|---|---|---|
| 特聘研究員 | 18 | 員額為預估，將隨承接計畫情況調整。 |
| 博士級以上研究人員 | 225 | |
| 醫護人員 | 47 | |
| 研究助理 | 360 | |
| 疫苗cGMP技術人員 | 85 | |
| 技術人員 | 53 | |
| 科管人員 | 62 | |
| 行政人員 | 143 | |
| **總　　計** | **993** | |

# 財團法人國家衛生研究院

## 用人費用彙計表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 科目名稱<br>職類(稱) | 薪資 | 加班費 | 獎金 | 退職金 | 職工保險費 | 職工福利費 | 總計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 特聘研究員 | 52,205 | - | 7,068 | 3,683 | 2,126 | 103 | 65,185 |
| 博士級以上研究人員 | 250,280 | - | 44,713 | 23,123 | 18,347 | 1,291 | 337,754 |
| 醫護人員 | 25,259 | - | 4,310 | 2,193 | 2,467 | 270 | 34,499 |
| 研究助理 | 192,855 | - | 35,754 | 18,961 | 23,227 | 2,065 | 272,862 |
| 疫苗cGMP技術人員 | 43,635 | 535 | 8,318 | 4,276 | 5,746 | 490 | 63,000 |
| 技術人員 | 37,217 | 383 | 7,236 | 3,613 | 4,156 | 304 | 52,909 |
| 科管人員 | 53,835 | - | 10,592 | 5,325 | 6,203 | 356 | 76,311 |
| 行政人員 | 91,217 | 543 | 17,698 | 8,844 | 10,433 | 821 | 129,556 |
| 總計 | 746,503 | 1,461 | 135,689 | 70,018 | 72,705 | 5,700 | 1,032,076 |

# 財團法人國家衛生研究院

## 折舊及攤銷費用預計表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 會計科目 | 未完工程 | 土地改良物 | 房屋及建築 | 機械及設備 | 辦公設備 | 交通及運輸設備 | 什項設備 | 專利權 | 其他無形資產 | 總計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 上年度資產原值 | - | 5,077 | 6,547,066 | 3,262,539 | 371,032 | 67,992 | 72,573 | 21,318 | 252,316 | 10,599,913 |
| 本年度新增資產 | 10,000 | - | - | 53,350 | 30,000 | 2,000 | 3,000 | 3,000 | 30,000 | 131,350 |
| 本年度估計報廢資產 | - | - | - | 28,393 | 41,693 | 608 | 2,845 | - | 382 | 73,921 |
| 本年度資產總計 | 10,000 | 5,077 | 6,547,066 | 3,287,496 | 359,339 | 69,384 | 72,728 | 24,318 | 281,934 | 10,657,342 |
| 折舊方法 | | 直線法 | 直線法 | 直線法 | 直線法 | 直線法 | 直線法 | 直線法 | 直線法 | - |
| 本年度折舊及攤銷總計(1)+(2)+(3)+(4) | - | 338 | 106,401 | 121,182 | 29,272 | 3,769 | 4,501 | 1,216 | 45,796 | 312,475 |
| (1)捐補助計畫折舊及分年攤銷費用 | - | - | - | 88,670 | 26,054 | 3,421 | 3,629 | 1,216 | 40,180 | 163,170 |
| (2)轉列基金之建築設備折舊 | - | - | 101,989 | - | - | - | - | - | - | 101,989 |
| (3)專案計畫折舊及分年攤銷費用 | - | - | - | 29,728 | 2,539 | 311 | 70 | - | 5,329 | 37,977 |
| (4)其他經費購置設備折舊及攤銷費用 | - | 338 | 4,412 | 2,784 | 679 | 37 | 802 | - | 287 | 9,339 |

# 財團法人國家衛生研究院

## 利息收入分析表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 項　　目 | 本金 | 利率 | 期間 | 新臺幣 | 說　　明 |
|---|---|---|---|---|---|
| 一般利息 | | | | | |
| 臺幣定存 | 965,360 | 0.4073% | 1年 | 3,932 | |
| 公債利息 | | | | | |
| | 50,000 | 0.532% | 1年 | 266 | |
| | 50,000 | 0.595% | 1年 | 298 | |
| | 100,000 | 0.570% | 1年 | 570 | |
| **總　計** | **1,165,360** | | | **5,066** | |

# 財團法人國家衛生研究院

## 綱要計畫補助計畫明細表

中華民國 110 年度

單位：新臺幣千元

| 計畫別＼科目別 | 研究經費 | | | | 管理及共同費用 | | | 經常門小計 | 資本門 | 計畫總計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 人事費 | 材料費 | 其他費用 | 小計 | 行政人事費 | 營運費用 | 小計 | | | |
| 1. 醫衛生命科技研究計畫 | 778,874 | 54,715 | 362,892 | 1,196,481 | 74,669 | 227,274 | 301,943 | 1,498,424 | 50,000 | 1,548,424 |
| 2. 符合PIC/S GMP生物製劑廠營運規模 | 57,896 | 5,000 | 22,317 | 85,213 | 5,104 | 15,538 | 20,642 | 105,855 | - | 105,855 |
| 3. 新穎分子標靶之創新精準治療藥物的研究與開發 | 16,581 | 9,528 | 28,970 | 55,079 | 3,419 | 10,408 | 13,827 | 68,906 | 2,000 | 70,906 |
| 4. 全人健康促進與成癮防治-成癮防治的深耕與推廣 | 5,022 | 715 | 7,081 | 12,818 | 768 | 2,337 | 3,105 | 15,923 | - | 15,923 |
| 5. 國家生技研究園區次世代治療方法轉譯計畫-藥物化學加值創新研發中心 | 7,843 | 5,500 | 4,477 | 17,820 | 1,157 | 3,523 | 4,680 | 22,500 | 1,500 | 24,000 |
| 6. 蚊媒傳染病防治研究合作體系 | 472 | 35,000 | 60,659 | 96,131 | 6,028 | 18,349 | 24,377 | 120,508 | 4,500 | 125,008 |
| 7. 智慧長照與醫療照護整合研發推廣計畫 | 1,344 | 726 | 31,396 | 33,466 | 3,056 | 9,302 | 12,358 | 45,824 | 17,550 | 63,374 |
| 8. 臺灣罕病及難症之診斷治療與藥物開發 | 5,448 | 29,750 | 24,104 | 59,302 | 3,552 | 10,813 | 14,365 | 73,667 | - | 73,667 |
| 9. 建立國安及高價值疫苗之產業化中心 | 678 | 8,000 | 30,776 | 39,454 | 3,322 | 10,111 | 13,433 | 52,887 | 16,000 | 68,887 |
| 10. 新興生醫臨床試驗提升計畫-強化早期臨床試驗能量 | 5,408 | 9,910 | 31,622 | 46,940 | 2,812 | 8,558 | 11,370 | 58,310 | - | 58,310 |
| 11. 精進臺灣環境健康-以石化工業區周邊學童環境暴露之健康影響評估著手 | 4,222 | 3,230 | 16,592 | 24,044 | 1,440 | 4,384 | 5,824 | 29,868 | - | 29,868 |
| 12. 食品安全智慧先導防制科研計畫-安全評估研析 | 1,575 | 530 | 4,996 | 7,101 | 425 | 1,295 | 1,720 | 8,821 | - | 8,821 |
| 13. 肥胖之整合性智慧醫療研究 | 2,335 | 25,736 | 18,759 | 46,830 | 2,865 | 8,721 | 11,586 | 58,416 | 1,000 | 59,416 |
| 14. 空污危害與健康防護之防制新策略 | 2,728 | 12,022 | 15,848 | 30,598 | 1,833 | 5,579 | 7,412 | 38,010 | - | 38,010 |
| 15. 導入5G及智慧科技提升醫療與健康照護 | 3,039 | 6,555 | 12,150 | 21,744 | 1,961 | 5,971 | 7,932 | 29,676 | 11,000 | 40,676 |
| 16. 建置國家級生物資料庫整合平台 | 1,649 | 36,600 | 31,389 | 69,638 | 4,351 | 13,245 | 17,596 | 87,234 | 3,000 | 90,234 |
| 17. 健康大數據永續平台 | 4,946 | 8,000 | 111,474 | 124,420 | 8,254 | 25,126 | 33,380 | 157,800 | 13,380 | 171,180 |
| 18. 開發新穎多面向細胞及基因治療策略：由關鍵技術平台至臨床試驗 | 4,016 | 20,000 | 19,303 | 43,319 | 2,984 | 9,084 | 12,068 | 55,387 | 6,500 | 61,887 |
| **科技計畫 小 計** | **904,076** | **271,517** | **834,805** | **2,010,398** | **128,000** | **389,618** | **517,618** | **2,528,016** | **126,430** | **2,654,446** |
| 19. 國家衛生研究院新建生物製劑二廠計畫（經建計畫） | - | - | - | - | - | - | - | - | 10,000 | 10,000 |
| **總 計** | **904,076** | **271,517** | **834,805** | **2,010,398** | **128,000** | **389,618** | **517,618** | **2,528,016** | **136,430** | **2,664,446** |

註：本表不含折舊及無形資產分年攤銷費用